



# FARMO PLANTA

**Coffea arabica**

*del desayuno a la  
prevención del COVID-19*

Autores: Carla Marrassini, María Rosario Alonso y Claudia Anesini  
Afilación: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad de Buenos Aires, Argentina

## Resumen

A partir de las semillas de la *Coffea arabica* se prepara una de las bebidas más populares en el mundo, el café. Según la OMS hoy en día se utilizan aproximadamente 7 millones de toneladas de semillas de café para la preparación de la famosa bebida. El café fue consumido desde la antigüedad como una bebida estimulante pero una de las acciones más importantes encontradas en él es la capacidad de modular al sistema inmune.

Hoy en día millones de personas en todo el mundo están sufriendo el covid-19 causado por una nueva cepa de coronavirus, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Este virus puede causar desequilibrio en el sistema inmune llevando a neumonía e incluso a la muerte en aproximadamente el 5% de los casos.

En esta revisión, se describe la actividad potencial de *Coffea arabica* contra el SARS-CoV-2. Para ello, se considerará la composición química, la actividad antimicrobiana, antiinflamatoria, antioxidante, inmunomoduladora y antiviral, junto con los estudios de acoplamiento “docking” realizados hasta el momento con los principales compuestos químicos.

## Introducción

Las especies de *Coffea* son plantas tropicales muy conocidas, que se utilizan principalmente para preparar la famosa bebida llamada café. Las especies de *Coffea* se originan en el continente Africano en Madagascar y se cultivan en las regiones de Etiopía y Yemen. Las plantas de café presentan una enorme importancia desde el punto de vista científico, agrícola, social y comercial, ocupando el segundo lugar después del petróleo en el mercado internacional (Davis et al., 2007). El género *Coffea* pertenece a la familia Rubiaceae y comprende hasta 124 especies o más. Las especies más famosas y utilizadas son *Coffea arabica* L., *Coffea robusta* L. Linden (sinónimo: *Coffea canephora* Pierre ex A. Froehner) y *Coffea liberica* Hiern. (sin.: *Coffea dewevrei* De Wild. & T. Durand) (Patay et al., 2016; Tesfaye et al., 2013). Debido al hecho de que *C. arabica* tiene un sabor más deseable, esta variedad constituye el 80% del comercio mundial (Bonita et al., 2007). Por lo tanto, se describirán las actividades y características fitoquímicas de esta última planta.

La parte vegetal del café que se utiliza oficialmente es la semilla (semen de Coffeae), que contiene, entre otros compuestos, polifenoles y alcaloides como sustancias biológicamente activas.

Existen algunas leyendas etíopes sobre el descubrimiento de semillas de café y su utilización como bebida y alimento. Las semillas de café inicialmente se consumían como bocadillos, luego se mezclaron con grasa animal y las personas las comían durante sus largos viajes (Crozier et al., 2012). También se obtuvo una especie de vino de los frutos fermentados del café (Barone y Roberts, 1984). Una historia cuenta que en el siglo XIII en Yemen, Arabia, hubo un pastor de cabras que

notó el efecto estimulante de los frutos del café cuando sus cabras comían estas bayas. Fue al monasterio más cercano para contar a los monjes su experiencia y ellos comenzaron a beberlo durante sus largas oraciones matutinas (Weinberg et al., 2001). Así surgió la versión moderna del café tostado ya que comenzó a hacerse muy popular entre la comunidad musulmana por sus poderes estimulantes, que resultaron útiles durante largas sesiones de oración. Al secar y hervir los granos de café, haciéndolos infértiles, los árabes pudieron acaparar el mercado de las cosechas de café. Luego se dispersó por La Meca y Medina.

En el siglo XVI, había llegado al resto de Medio Oriente, al sur de la India (Karnataka), Persia, Turquía, India y al norte de África. El café luego se extendió a los Balcanes, Italia y al resto de Europa, así como al sudeste asiático a pesar de las prohibiciones impuestas durante el siglo XV por líderes religiosos en La Meca y El Cairo, y más tarde por la Iglesia Católica. Según la Organización de las Naciones Unidas, hoy en día, aproximadamente 7 millones de toneladas de café se utilizan para la preparación de la famosa bebida (Cano-Marquina et al., 2013)

Por otro lado, en la actualidad, los fármacos inmunomoduladores han ganado un papel principal como consecuencia de la enfermedad COVID-19, una pandemia causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Por un lado, la enfermedad puede causar inmunosupresión con la posibilidad de aumentar la replicación viral y causar daño tisular (Zheng et al., 2020). Por el otro, la enfermedad puede provocar una inmunidad incontrolada resultando en daño del tejido pulmonar, deterioro funcional y reducción de la capacidad pulmonar. Por lo tanto, en este contexto, la inducción de una respuesta inmune equilibrada del huésped contra patógenos en general, y SARS-CoV-2 en particular, es crucial para controlar y eliminar la infección, empleando respuestas inmunes adaptativas e innatas. En este sentido se le está dando importancia a los fármacos inmunomoduladores para controlar la enfermedad.

Una de las acciones más importantes encontradas en el café es la capacidad de modular al sistema inmune.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en esta revisión se tratará de determinar la actividad potencial de la *Coffea arabica* contra el SARS-CoV-2. Para ello, se presentará la composición química y las actividades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes, inmunomoduladoras y antivirales, así como estudios “in silico” de docking de los principales compuestos químicos polifenólicos encontrados en esta planta. Se explicará también brevemente el proceso de replicación viral para identificar las dianas moleculares implicadas en el efecto biológico de los compuestos de la planta.





Figura 1. Dibujo que representa la utilización del café en Arabia

## Materiales y Métodos

Se utilizaron las bases de datos PubMed y ScienceDirect para realizar una búsqueda bibliográfica sobre estudios farmacológicos e “in silico” realizados con compuestos de *Coffea arabica*, así como sobre las actividades antimicrobianas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias y antioxidantes. Para identificar el / los posibles sitio / s de acción de sus compuestos, principalmente los de origen polifenólicos se hará una breve descripción del ciclo de vida del SARS-CoV-2, basada en el conocimiento sobre el SARS-CoV.

## Resultados y Discusión

**¿Qué es la COVID-19? ¿Cuál es el ciclo de vida del SARS-CoV-2 y los posibles sitios de inhibición con drogas?**

El covid-19 es causado por una nueva cepa de coronavirus, el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Hasta el momento, se han reportado 181.722.790 casos y 3.942.233 muertes, con un riesgo de mortalidad estimado que alcanza aproximadamente 5% (Panel de control de coronavirus de la OMS (COVID-19), julio de 2021). En el ámbito clínico se han adoptado numerosas estrategias terapéuticas, como la intervención con agentes inmunomoduladores, agentes antivirales, antibióticos, fármacos antipalúdicos, infusión de plasma de convalecientes (Li et al., 2020) junto con el desarrollo de vacunas. Hasta ahora, no se han descubierto medicamentos eficaces para tratar la enfermedad. No obstante, se ha informado de la actividad potencial de medicamentos vegetales y compuestos naturales contra el SARS-CoV-2, basándose en la actividad antiviral, inmunomoduladora, así como también en la capacidad de interactuar con proteínas claves del virus.

Brevemente, la infección comienza con: 1- La unión del virus a través de su proteína spike al ACE2, receptor ubicado en la superficie de células de epiteliales del pulmón y el intestino y, en menor medida, en el riñón, el corazón, el tejido adiposo y los tejidos reproductivos masculinos y femeninos (Yang y Shen 2020; Zang et al., 2020). La ACE2 juega un papel fundamental en la fisiopatología del covid-19, convirtiéndose así en un importante sitio para ser inhibido por fármacos. 2- La entrada del ARN viral en el citoplasma de la célula huésped

ped que se produciría por la activación de la proteína spike, a través de la escisión proteolítica y la fusión de las membranas viral y celular (Hoffmann et al., 2018). 3- Una vez que el virus entra en el lisosoma, se produce el desprendimiento enzimático del ARN genómico (ARNg). Después de esto, el ciclo replicativo del coronavirus comienza con la traducción del ARNm y la síntesis de dos poliproteínas grandes (pp1a y pp1ab). Estas poliproteínas son procesadas adicionalmente por proteasas virales, dianas para la acción de drogas, como la proteasa similar a la papaina (PLPro), la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3-CLPro) y la proteasa principal (MPro), en 16 proteínas no estructurales (NSP), que se utilizarán para la síntesis de ARN viral (Nakagawa et al., 2016) mediante la formación del complejo de replicación-transcripción (RTC) que mediará la replicación del genoma viral y la transcripción del ARNm subgenómico (sgmRNA) (King et al., 2012) para la síntesis de proteínas estructurales. 4- Se produce el ensamblado de las proteínas con el ARN viral para formar los viriones. 5- Una vez formados los viriones, los mismos se transportan a la superficie celular en vesículas y se liberan por exocitosis. Este último proceso constituye entonces otra diana con posibilidad de ser inhibida (Figura 2).

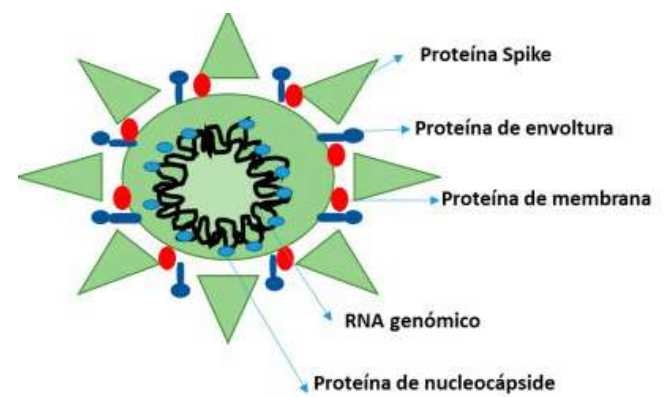
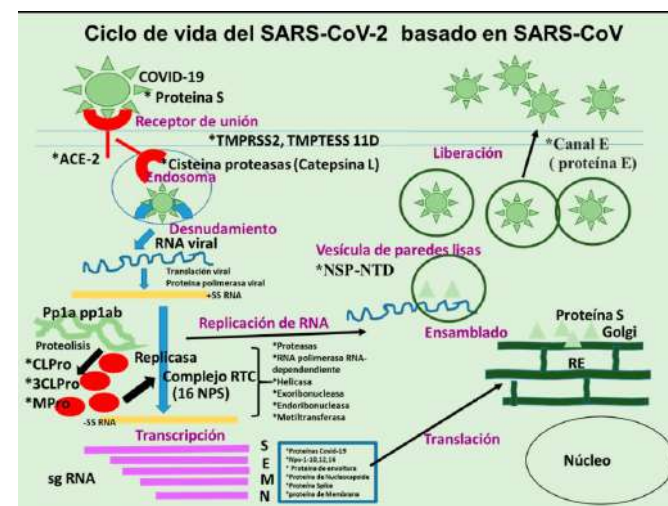


Figura 2. Ciclo de vida del SARS-CoV-2 basado en información sobre el SARS-CoV. La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína spike al receptor ACE2 de la célula huésped. El virus ingresa por endocitosis y, posteriormente, el ARN genómico viral se libera al citoplasma y se traduce directamente en pp1a y pp1ab, que son poliproteínas que se someterán a proteólisis enzimática para generar las 16 proteínas

(NSP) del complejo RTC. El complejo RTC replica y sintetiza un conjunto de sgRNA que codifican las principales proteínas estructurales S, M, E y N; y proteínas accesorias. Todas estas proteínas, junto con la nucleocápside, se ensamblan luego en el complejo de Golgi para formar las nuevas partículas virales y así, finalmente, ser liberadas de la célula infectada. \* Proteínas que pueden ser inhibidas por fármacos.

## *Coffea arabica*

**Descripción botánica, usos tradicionales y composición química**

### DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

*C. arabica* es un árbol pequeño, de alrededor de 5 metros de altura. Sus hojas son color verde brillante, opuestas, oblongo-elípticas, con venas horizontales, de 15 cm de longitud. Las flores poseen fragancia, son blancas, tubulares, penta-lobuladas. Los frutos, llamados cerezas (Figura 3) son redondeados, de 1.3 a 1.9 cm, rojos cuando están maduros. Las semillas poseen una longitud de 1.3 cm, son ovaladas pero aplanadas y con un surco en la parte interna. Son de color verde grisáceo o azul grisáceo y están rodeadas de una “piel” plateada. Las semillas secas y peladas son las comercializadas (Morton, 1977).



Figura 3. *Coffea arabica*

### USOS TRADICIONALES

Se describe la utilización del café, tradicionalmente en una amplia gama de enfermedades o síntomas, como diarrea, dolor intestinal, VIH / SIDA, gripe, anemia, edema, astenia, enfermedades hepáticas, migraña, dolor de estómago, fiebre; contra el sangrado que acompaña al aborto; como astringente, afrodisíaco, supresor de la tos; para efectos cardiotónicos y neurotónicos, para cansancio, asma, picaduras de escorpión y para la producción de prolactina (Patay et al., 2016; Ross, 2005; Lamorde et al., 2010; Neuwinger, 2000). También se utilizan no solo las semillas sino las hojas del café. Por ejemplo el carbón de café se utilizaba en enfermedades inflamatorias de la boca y la faringe, y para tratar heridas supurantes (Gruenwald et al., 2000). Se utilizaron diferentes partes de la planta de *C. canephora* para el dolor de espalda, el sarampión, la tos y la ictericia (Tabuti et al., 2003). Existe información sobre la utilización de hojas y semillas de café como infusión

o decocción con diferentes nombres regionales como “giser” en Yemen (Nowak et al., 2002). Los nativos de Etiopía bebían una bebida llamada “hoja” para la diarrea y las náuseas, que eran causadas por intoxicación (Belayneh y Bussa, 2014). En algunas regiones de Indonesia y Etiopía, la gente solía preparar un té con hojas de *C. arabica* o *C. robusta*, llamado “copi daon” o “café en hojas” (Cramer, 1957).

### COMPOSICIÓN QUÍMICA DE INFUSIÓN DE COFFEA ARABICA

La parte vegetal del café que se utiliza oficialmente es la semilla (semen de *Coffea*), que contiene, entre otros compuestos, polifenoles y alcaloides como sustancias biológicamente activas. Los grupos más representativos son los alcaloides purínicos (cafeína, teobromina, teofilina), polifenoles (ácido clorogénico, ácido cafeico, kaempferol, quercetina, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido nicotínico, ácido quinólico, ácido tánico y ácidos pirogálicos), alcaloides (trigonelina), aceite graso, carotenoides, enzimas, fitoesteres (sitosterol, dihidro-sitosterol, estigmasterol), taninos, ceras, carbohidratos como monosacáridos (fructosa, glucosa, etc.), oligosacáridos (sacarosa, etc.) y polímeros (celulosa, hemicelulosas) y ácidos alifáticos no volátiles y volátiles (cítrico, oxálico, acético, isovalérico, decanoico, etc.) (Patay et al., 2016; Farah, 2012). Además, contienen algunos minerales como K (40%), P (4%), Na, Mg (con variación entre especies), Ca y S; y oligoelementos con variación según la composición del suelo como Zn, Sr, Mn, Fe, Cu, Ba, B y Al. El ácido nicotínico (vitamina PPO vitamina B3) se forma a partir de la desmetilación de la trigonelina durante el proceso de tostado (Farah, 2012). El aroma característico del café aparece durante el proceso de tostado. Los principales compuestos volátiles incluyen derivados de: azufre (tioles, sulfuro de hidrógeno, tiofenos, tiazoles), pirazina (pirazina misma, derivados de tiol y furfurilo, derivados de alquilo), piridina, pirrol, oxazol, furano, aldehídos, cetonas y fenoles (Buffo et al., 2004; Farah, 2012). La cafeína está presente en todas las partes de la planta con la mayor concentración en las semillas inmaduras. Este alcaloide de sabor amargo puede reducirse cuantitativamente durante los procesos de tostado y descafeinado (Fattorusso y Scafati, 2008). En la infusión de café se espera encontrar fundamentalmente los polifenoles, azúcares y cafeína.

Tabla 1. Composición química de *Coffea arabica*



Tabla 1. Composición química de Coffea arabica

TIPO DE COMPUESTOS	EJEMPLOS
Alcaloides	Cafeína, teobromina, teofilina, trigonelina
Polifenoles	Ácido clorogénico, ácido cafeico, kaempferol, quercetina, ácido ferúlico, ácido sinápico, ácido nicotínico, ácido quinólico, ácido tánico y ácidos pirogálicos
Fitoesteroles	Sitosterol, dihidro-sitosterol, estigmasterol
Carbohidratos	Fructosa,glucosa, sacarosa, celulosa, hemicelulosa
Ácidos alifáticos volátiles y no volátiles	Cítrico, oxálico, acético. isovalérico, decanoico, ácido cafeico
Minerales	K, P, Na, Mg, Ca, S

Efectos reportados del café y sus compuestos mayoritarios y su posible actividad contra la COVID-19

Los extractos de semillas de especies de Coffea han presentado varios beneficios para la salud debido al contenido de polifenoles, debido a lo cual se utilizan en la industria cosmética y farmacéutica. Los beneficios farmacológicos incluyen una amplia gama de efectos, como actividad antioxidante, desintoxicante, reductora de lípidos, cardioprotectora, antiinflamatoria, analgésica, antineoplásica, diurética, antibacteriana, antiviral, antifúngica, anti-osteoporótica, anticelulítica y anti-edad, el efecto en los sistemas nervioso central y gastrointestinal y en los vasos sanguíneos, efectos de crecimiento capilar y antimicrobianos (Boros et al., 2010; Davicino et al., 2018). Se describirán algunos efectos que podrían ser importantes en la lucha contra la COVID-19.

EFFECTOS ANTIVIRALES Y ESTUDIOS “IN SILICO” DOCKING

En los estudios “in silico” de docking (acoplamiento) se determina la capacidad de una molécula de unirse a otra a través del análisis de la energía de unión, cuanto menor es la energía de unión mayor es la capacidad de interacción entre ambas (Forli et al., 2016). Esta técnica se viene utilizando para encontrar nuevas moléculas capaces de interactuar con la proteína spike y con las proteasas del SARS-CoV-2 antes mencionadas. La ventaja es que los compuestos identificados por este método se pueden probar en ensayos basados en células para evaluar su efectividad y toxicidad in vitro antes de ser probados en ensayos clínicos y con animales. Moléculas presentes en el café como la quercetina, ácido cafeico y clorogénico han demostrado baja energía de unión a las proteínas mencionadas y de esta manera podrían ejercer efectos antivirales.

Por ejemplo, la quercetina, luteolina, y la apigenina podrían presentar efecto antiviral por interacción con la Mpro, 3CLpro y la PLpro del SARS-CoV y SARS-CoV 2 inhibiendo de esta forma la replicación viral (Nguyen et al., 2012; Abian et al., 2020; Laskar y Chodhury,

2021). También se demostró que la quercetina puede interactuar con la proteína spike y con el ACE2, impidiendo la entrada del virus a las células (Smith y Smith, 2020). La quercetina presenta actividad antiviral contra diversos virus entre ellos picornavirus, el virus de la estomatitis vesicular y el virus de la influenza A subtipos H1N1, H5N2, H7N3, H9N2, entre otros (Dinarrello et al., 2012, Zakaryan et al., 2017, Cho et al., 2015).

El ácido cafeico y el ácido clorogénico podrían afectar la unión del SARS-CoV-2 a las células (Elfiky, 2021). Además, el éster fenetílico del ácido cafeico puede unirse a SARS-CoV-2 Mpro con alta afinidad, lo que afectaría la replicación viral (Kumar et al., 2020). Los derivados del ácido cafeico asociados con metales e iones presentan actividad virucida contra el virus del herpes simple (Langland et al., 2018), el virus SFTS (fiebre severa con síndrome de trombocitopenia) (Ogawa et al., 2018) y el virus de la influenza (Utsunomiya et al 2014).

La cafeína demostró, en un estudio de docking, que es capaz de unirse a la 3-chymotrypsin-like proteasa (3CLpro) del SARS-CoV-2 con muy baja energía de unión y se recomendaría para el tratamiento del COVID-19 después de realizar estudios “in vitro” y de su validación con estudios clínicos (Elzupir, 2020)

EFFECTOS INMUNOMODULADORES: EFFECTOS PRO-INFLAMATORIOS Y ANTI-INFLAMATORIOS

Se demostró que el café actúa como inmunomodulador tanto sobre el sistema inmune innato como adaptativo, por lo que puede producir efectos inmunosupresores o incluso efectos inmunoestimulantes. El sistema inmunológico innato es nuestra primera respuesta a los patógenos y es responsable de la inflamación generalizada, mientras que la inmunidad adaptativa tarda más en activarse pero ataca a los antígenos con alta especificidad gracias a las acciones coordinadas de las células T y las células B.

Los efectos del café están estrechamente relacionados con la presencia de cafeína y de otros compuestos y dependen de la cantidad de café que se ingiera.

Se ha demostrado que el consumo moderado a alto de café por día aproximadamente 200 ml de café al día (equivalente a 37,3 mg de cafeína) presenta un efecto inmunoestimulante y pro-inflamatorio con aumento de marcadores de inflamación como proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico y recuentos de glóbulos blancos e interleuquinas como IL-6 y TNF-α (Zampelas et al., 2004). Algunos de estos efectos se deben al incremento en la translocación nuclear de NF-κB en macrófagos. Por el contrario, otros estudios han demostrado una disminución de los marcadores de inflamación con una ingesta baja a moderada de café que ejercería un efecto inmunosupresor. El efecto inmunosupresor podría estar relacionado con la presencia de cafeína y de otros compuestos como el diterpeno kahweol y la melatonina que se consideran anti-inflamatorios (Zhang et al., 2020b). La cafeína aumenta la expresión de la interleuquina anti-inflamatoria interleuquina-10 (IL-10), que suprime las vías Th1, Th2 pero también Th3 y disminuye las interleuquinas pro-inflamatorias (Moschino et al., 2020). Además, la cafeína puede producir una disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos, lo que indica la supresión del sistema inmunológico innato. La ingesta de cafeína también puede alterar la función de las células B conduciendo a la supresión de la producción de anticuerpos. En contraposición, la cafeína también puede ser inmunoestimulante: se demostró que el café con cafeína produce estimulación de la proliferación de linfocitos murinos, efecto relacionado con la disminución en los niveles de H2O2, producido por la cafeína. Mientras tanto, el café descafeinado produjo una disminución de la proliferación de linfocitos murinos, efecto relacionado con activación de anión superóxido. En el mismo trabajo pero sobre macrófagos, ambos extractos de café indujeron activación celular no relacionada con la presencia de cafeína (Davicino et al., 2009).

Otros de los compuestos presentes en el café con actividad inmunosupresora/anti-inflamatoria es la quercetina que es capaz de disminuir la relación Th17 / Treg elevada (Yang et al., 2018), que se considera un evento patológico en el covid-19, particularmente porque IL-17 es una citoquina inflamatoria que impulsa el reclutamiento de neutrófilos en el tejido pulmonar del covid grave.

EFFECTOS ANTIOXIDANTES

El café ha demostrado acción antioxidante, que podría llevar a efectos anti-inflamatorios. La actividad antioxidante se atribuye fundamentalmente a la presencia de polifenoles: flavonoides (quercetina y derivados) y ácidos cafeilquínicos y en algunos casos a la cafeína. Se ha visto un incremento de la actividad antioxidante luego de la ingestión de café debido al aumento en los niveles plasmáticos de glutatión (Bish et al., 2010; Belguidoum et al., 2014). También el consumo regular de café se relaciona con la menor ocurrencia de cáncer de riñón y de hígado atribuido no solo a los polifenoles sino a la presencia de cafeína y a la actividad antioxidante ejercida por estos compuestos (Nkondjock, 2009). También se vio efecto hepatoprotector del café en relación al efecto antioxidante; en este estudio se observó que las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa y

alanina aminotransferasa, así como la lipoperoxidación disminuyeron significativamente (Lima et al., 2013)

La actividad antioxidante de la cafeína se demostró en linfocitos murinos en los que produjo un aumento en la actividad de la enzima antioxidante catalasa, con la consecuente disminución de los niveles de H2O2 (Davicino et al., 2009). Más aún, se demostró la actividad antioxidante de la cafeína en las glándulas submandibulares de rata, donde es capaz de inducir la secreción de peroxidasa (Turner et al., 2009).

Se ha demostrado también que luego del consumo de café, la metabolización de los polifenoles por microorganismos del colon aumenta la actividad antioxidante (Olthof et al., 2001). Por otro lado, el consumo de café sin filtrar, como ocurre en Italia, presenta mayor actividad antioxidante, que se demuestra por un aumento significativo del glutatión plasmático, que se conjuga con el ácido clorogénico (Esposito et al., 2003; Panzella et al., 2003). También se ha demostrado que las melanoidinas del café presentan un gran efecto antioxidante (Morales y Jiminex-Perez, 2004).



Tabla 2. Efectos reportados del café

ACTIVIDAD	EJEMPLOS	REFERENCIAS
Antiviral	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Quercetina, luteolina, y apigenina: interacción con la Mpro, 3CLpro y la PLpro del SARS-CoV y SARS-CoV 2, inhibición de la replicación viral</li> <li>- Quercetina: interacción con la proteína spike y con el ACE2, impidiendo la entrada del virus a las células.</li> <li>- El ácido cafeico y el ácido clorogénico podrían afectar la unión del SARS-CoV-2 a las células.</li> <li>- Éster fenético del ácido cafeico puede unirse a SARS-CoV-2 Mpro con alta afinidad afectando la replicación viral.</li> <li>- Cafeína: en estudio de docking, capacidad de unirse a la 3-chymotrypsin-like proteasa (3CLpro) del SARS-CoV-2 con muy baja energía de unión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nguyen et al., 2012; Abian et al., 2020; Laskar y Chodhury, 2021.</li> <li>- Smith y Smith, 2020.</li> <li>- Elfiky, 2021.</li> <li>- Kumar et al., 2020.</li> <li>- Elzupir, 2020.</li> </ul>
Inmunomoduladora	<p><b>Cafeína:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Efecto inmunosupresor (también podría estar relacionado con la presencia de diterpeno kahweol y melatonina que se consideran anti-inflamatorios).</li> <li>-Aumento de la expresión de interleuquina anti-inflamatoria IL-10.</li> <li>-Disminución de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos.</li> <li>-Alterar la función de las células B conduciendo a la supresión de la producción de anticuerpos.</li> <li>-Efecto inmunoestimulante: aumento de PCR, amiloide A sérico y recuentos de glóbulos blancos aumento de interleuquinas como IL-6 y TNF-α.</li> </ul> <p><b>Quercetina:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Inmunosupresora/anti-inflamatoria</li> <li>-Disminución relación Th17 / Treg elevada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zhang et al., 2020b.</li> <li>- Moschino, et al., 2020.</li> <li>- Davicino, et al., 2009</li> <li>- Zampelas et al., 2004.</li> <li>- Yang et al., 2018</li> </ul>
Antioxidante	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polifenoles: flavonoides: quercetina y derivados -ácidos cafeilquínicos.</li> <li>- Aumento de glutatión</li> <li>- Disminución de AST y ALT.</li> <li>- Disminución de lipoperoxidación.</li> <li>- Aumento de la actividad catalasa</li> <li>- Aumento de secreción de Peroxidasas.</li> </ul> <p>Melanoidinas: efecto antioxidante</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bish et al., 2010</li> <li>- Belguidoum et al., 2014.</li> <li>- Lima et al., 2013</li> <li>- Davicino et al., 2009.</li> <li>- Turner et al., 2009.</li> <li>- Morales y Jiminex-Perez, 2004</li> </ul>

## Conclusiones

El extracto acuoso de *Coffea arabica* tiene muchos compuestos entre ellos compuestos polifenólicos y cafeína, que han demostrado que ejercen una variedad de actividades como antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antivirales. Estos compuestos tienen una alta afinidad por las proteasas y proteínas del SARS-CoV-2 y del SARS-CoV implicadas en la replicación del virus. Teniendo en cuenta estos resultados, y el hecho que es bebido por la población desde hace años, se puede plantear la hipótesis de que el café podría ser útil en la defensa contra covid-19.

Teniendo en cuenta estas evidencias, la *Coffea arabica* podría considerarse una planta prometedora a evaluar para el tratamiento del covid-19, al ser una fuente de compuestos antivirales para ser utilizados ya sea de forma aislada o como extracto crudo. En la última opción también se podrían lograr efectos sinérgicos. Sin embargo se deberían realizar estudios "in vitro" y estudios clínicos que refuercen la hipótesis.

## Referencias

- Abian O, David Ortega-Alarcon , Ana Jimenez-Alesanco , Laura Ceballos-Laita , Sonia Vega , Hugh T. Reyburn , Bruno Rizzuti , Adrian Velazquez-Campoy. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening International Journal of Biological Macromolecules 164. 2020;1693–1703. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.235
- Barone JJ, Roberts HC. IV Human Consumption of Caffeine. Berlin: Springer; 1984. pp. 59–73
- Belayneh A, Bussa NF. Ethnomedicinal plants used to treat human ailments in the pre-historic place of Harla and Dengego valleys, eastern Ethiopia. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine. 2014;10:18
- Belguidoum K, Guebailia HA, Boulmouk Y, Houache O. HPLC coupled to UV-vis detection for quantitative determination of phenolic compounds and caffeine in different brands of coffee in the Algerian market. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 2014;45:1314–1320
- Bisht S, Sisodia SS. *Coffea arabica*: A wonder gift to medical science. Journal of Natural Pharmaceuticals. 2010;1:58–66
- Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, et al. Coffee and cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies. Pharmacol Res 2007; 55: 187–98
- Boros B, Jakabová S, Dörnyei A, Horváth GY, Pluhár ZS, Killár F, Felinger A. Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography-mass spectrometry in thymus species. Journal of Chromatography A. 2010;1217:7972–7980
- Buffo RA, Freire CC. Coffee flavour: An overview. Flavour and Fragrance Journal. 2004;19:99–104

Cano-Marquina A, Tarín J.J, Cano A. The impact of coffee on health. Maturitas. 2013;75:7-21

Cho WK, Weeratunga P, Lee BH, Park JS, Kim CJ, Ma JY, Lee JS. Epimedium koreanum Nakai displays broad spectrum of antiviral activity in vitro and in vivo by inducing cellular antiviral state. Viruses. 2015;7(1):352–377. doi: 10.3390/v7010352.

Cramer PJS. A Review of Literature of Coffee Research in Indonesia. Costa Rica: Miscellaneous publication; 1957. p. 175

Crozier A, Ashihara H, Tomás BF. Teas, cocoa and coffee. In: Plant Secondary Metabolites and Health. Chichester: Blackwell Publishing; 2012. pp. 4–5

Davicino R, Alonso MR, Anesini C. Composiciones tópicas para el crecimiento del cabello, usos, procedimientos y métodos de aplicación. Patent ARO 71713B1. Año 2018

Davicino R, Alonso R, Anesini C. Comparison between normal coffee and decaffeinated coffee effects on lymphocytes and macrophages: role of the antioxidant activity of caffeine. Journal of Food Biochemistry, 2009;32:752-765

Davis AP, Chester M, Maurin O, Fay MF. Searching for the relatives of *Coffea* (Rubiaceae, Ixoroidae): The circumscription and phylogeny of *Coffeae* based on plastid sequence data and morphology. American Journal of Botany. 2007;94:313–329

Dinareello CA, Simon A, Van Der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat Rev Drug Discov. 2012;11: 633–52

Elfiky A. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell.2020.DOI: 10.21203/rs.3.rs-22458/v1

Elzupir AO. Caffeine and caffeine-containing pharmaceuticals as promising inhibitors for 3-chymotrypsin-like protease of SARS-CoV-2. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2020. https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1835732

Esposito F, Morisco F, Verde V, Ritieni A, Alezio A, Caporaso N, et al. Moderate coffee consumption increases plasma glutathione but not homocysteine in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:595-601

Farah A. Coffee constituents. In: Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention. 1st ed. John Wiley & Sons; New Jersey 2012. pp. 21–58

Fattorusso E, Scafati OT. Modern Alkaloids. Structure, Isolation, Synthesis and Biology. Weinheim: Wiley; 2008. p. 58

Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nat Protoc.

2016;11(5):905-919.doi:10.1038/nprot.2016.051

Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. Montvale: Medical Economics Company; 2000. pp. 202–204

Hoffmann M, Hoffman-Winkler H, Pohlmann S. Activation of Viruses by Host Proteases. Böttcher-Friebertshäuser E, Garten W, Klenk HD, editors. Springer; 2018. p. 71–98.

King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB. Virus taxonomy. In: Virus Taxonomy (1st Edition). Elsevier academic press, MA, USA, 193–210 (2012).

Kumar V, Dhanjal JK, Kaul SC, Wadhwa R, Sundar D. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. J Biomol Struct Dyn. 2021;39(11):3842-3854. doi:10.1080/07391102.2020.1772108

Lamorde M, Tabuti JRS, Obua C, Collins KB, Lanyero H, Pauline BK, Bbosa GS, Lubega A, Okeng JO, Ryan M, Waako PJ, Concepta M. Medicinal plants used by traditional medicine practitioners for the treatment of HIV/AIDS and related conditions in Uganda. Journal of Ethnopharmacology. 2010;130:43–53

Langland J, Jacobs B, Wagner CE, Ruiz G, Cahill TM. Antiviral activity of metal chelates of caffeic acid and similar compounds towards herpes simplex, VSV-Ebola pseudotyped and vaccinia viruses. Antiviral Res. 2018;160:143–150

Laskar MA and Choudhury MD. Search for therapeutics against COVID 19 targeting SARS-CoV-2 papain-like protease: an in silico study. 2020.DOI:10.21203/rs.3.rs-33294/v12021.

Li Y, Liu S, Zhang S, Ju Q, Zhang S, Yang Y, et al. Current treatment approaches for COVID-19 and the clinical value of transfusion-related technologies. Transfus Apher Sci. 2020;59(5):102839

Lima AR, Pereira RGFA, Abrahão SA, Zangeronimo MG, Paula FBA, Duarte SMS. Effect of decaffeination of green and roasted coffees on the in vivo antioxidant activity and prevention of liver injury in rats. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2013;23(3):506–512

Morales FJ, Jiminex-Perez S. Peroxyl radicals scavenging activity of melanoidins in aqueous systems. Eur Food Res Technol 2004;218:515- 20

Morton J. Major Medicinal Plants, Botany Culture and Uses. Ediciones Thomas C Charles. Springfield, Illinois, p. 353.

Moschino, L.; Zivanovic, S.; Hartley, C.; Trevisanuto, D.; Baraldi, E.; Roehr, C.C. Caffeine in preterm infants: Where are we in 2020? ERJ Open Res. 2020;6:1–19

Nakagawa K, Lokugamage KG, Makino S. Viral and cellular mRNA translation in coronavirus-infected cells. In: Advances in Virus Research Academic Press Inc., MA, USA Volume 96, Chap. 5. 165–192 (2016)

Neuwinger HD. African Traditional Medicine. Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers; 2000. p. 130

Nguyen TT, H.J. Woo, H.K. Kang, V.D. Nguyen, Y.M. Kim, D.W. Kim, et al., Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*, Biotechnol. Lett. 2012;34:831–838

Nkondjock A. Coffee consumption and the risk of cancer. An overview. Cancer Letters. 2009;277:121–125

Nowak B, Schulz B. A Trópusok Gyümölcsei. Budapest: Magyar Könyvklub; 2002. pp. 165–166

Ogawa M, Shirasago Y, Ando S, Shimojima M, Saijo M, Fukasawa M. Caffeic acid, a coffee-related organic acid, inhibits infection by severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in vitro [published correction appears in J Infect Chemother. 2019 Feb;25(2):161]. J Infect Chemother. 2018;24(8):597-601. doi:10.1016/j.jiac.2018.03.005

Olthof MR, Hollman PC, Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. J Nutr 2001;131:66-71.

Panzella L, Napolitano A, d'Ishchia M. Oxidative conjugation of chlorogenic acid with glutathione: Structural characterization of addition products and a new nitrite-promoted pathway. Bioorg Med Chem 2003;11:4797-805

Patay ÉB, Bencsik T, Papp N. Phytochemical overview and medicinal importance of *Coffea* species from the past until now. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. 2016;9(12):1127–1135

Ross IA. Medicinal Plants of the World. 3rd ed. New Jersey: Humana Press Inc; 2005. pp. 155–184 42

Smith M, & Smith JC. (2020). Repurposing therapeutics for COVID-19: Supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. ChemRxiv. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v3>

Tabuti JRS, Lye KA, Dhillon SS. Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: Plants, use and administration. Journal of Ethnopharmacology. 2003;88:19–44

Tesfaye K, Govers K, Bekele E, Borsch T. ISSR fingerprinting of *Coffea arabica* throughout Ethiopia reveals high variability in wild populations and distinguishes them from land-races. Plant Systematics and Evolution. 2013;300(5):881–897

Turner S, Manuele MG, Ferraro G, Filip R, Anesini C. Effect of caffeine on the secretion of peroxidase in rat submandibular gland: a study of its mechanism of ac-

tion. Archives of Oral Biology, 54: 179-184, 2009. ELSEVIER, Reino Unido, ISSN: 0003-9969

Utsunomiya H., Ichinose M., Ikeda K., Uozaki M., Morishita J., Kuwahara T., Koyama A.H., Yamasaki H. Inhibition by caffeic acid of the influenza A virus multiplication in vitro. Int. J. Mol. Med. 2014;34:1020–1024.

Weinberg, Bennett Alan; Bonnie K. Bealer (2001). The world of caffeine: the science and culture of the world's most popular drug (en inglés). Nueva York: Routledge. pp. 3-4. ISBN 0415927234.

Yang N, Shen HM. Targeting the Endocytic Pathway and Autophagy Process as a Novel Therapeutic Strategy in COVID-19. Int J Biol Sci. 2020;16:1724–31. pmid:32226290

Zakaryan H, Arabyan E, Oo A, Zandi K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. Arch Virol 2017; 162:2539–5

Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Stefanadis C. Associations between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2004 Oct;80(4):862-7.

Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut. 2020;69:1010–8.

Zheng M, Gao , Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell. Mol. Immunol. 2020;17,533. doi:10.1038/s41423-020-0402-2