

MÁS MOTIVOS POR LOS QUE LAS HOJAS DE OLIVO PODRÍAN AYUDARNOS A COMBATIR EL SARS-CoV-2

MORE REASONS WHY OLIVE LEAVES COULD HELP US

por CAROLINA VALLE PIQUERAS

LICENCIADA EN BIOLOGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

OLIHojas@GMAIL.COM

En un artículo anterior, publicado en el número 174 de *Encuentros en la Biología*, se explicaban las tres razones por las que las hojas de olivo quizás pudieran ayudarnos en la lucha contra el SARS-CoV-2. Pues bien, en paralelo a los nuevos conocimientos que se han ido generando en torno a este virus, se pueden hipotetizar más formas en las que las hojas de olivo nos podrían ayudar:

1. Además de contener bioactivos con la putativa capacidad de unirse a la proteína de espina en su dominio de fusión^[1] (como analizábamos en el artículo del número 174), estudios *in vitro* demuestran que poseen otros metabolitos capaces de unirse a esta proteína en su dominio de unión al receptor celular (dominio llamado RBD)^[2,3]. Queda esperar que estudios clínicos demuestren que al menos alguno de estos compuestos sea capaz realmente de evitar el reconocimiento o entrada del virus en las células del hospedador.
2. De resultados de estudios por modelado molecular, se deduce que los ácido ursólico y oleonólico^[4] e incluso la luteolina-7-glucósido y la quercetina^[5], presentes en las hojas de olivo^[6], podrían servir como inhibidores potenciales para regular la función de la proteína proteasa M^{pro} del coronavirus y así controlar interferir en su replicación^[4,5].
3. Las hojas de olivo favorecen la producción de interferones^[7], lo que hace interesante estudiarlas como medida profiláctica.
4. Dada la demostrada utilidad de las hojas de olivo para tratar la diabetes^[8,9,10], e indicios a comprobar en la regulación de la expresión de la enzima *O-N*-acetilglucosamina transferasa (OGT)^[11], es lógico proponerlas como candidatas para reducir los niveles de glucosa en sangre, ya que, cuando están elevados, se ha visto que podrían desencadenar una respuesta inmunitaria mortal en los enfermos de COVID-19^[12,13].
5. Sus demostradas propiedades antiinflamatorias^[14], podrían proteger de las inflamaciones que una mala dieta generan y que a su vez hacen al individuo más susceptible de padecer complicaciones por SARS-CoV-2^[15].
6. Sus propiedades antiinflamatorias también podrían ser útiles no sólo en la prevención de la enfermedad como parte de una dieta saludable, si no también para el tratamiento en sí^[16,17,18,19,20,21].
7. Podrían proteger de las secuelas neurodegenerativas que SARS-CoV-2 parece dejar a veces en quienes ya pasaron la enfermedad^[15], gracias principalmente a la luteolina, entre otros principios bioactivos de las hojas de olivo^[21,22].

En suma de todos estos motivos, junto a los ya mencionados en el artículo anterior, es de deducir que merecería la pena investigar la posible efectividad de estas hojas ya sea a nivel de prevención, profilaxis, tratamiento de curación e incluso de continuación.

Veamos de forma más detallada cada una de estas vías o motivos presentados por los que merecería la pena demostrar experimentalmente si podrían ayudarnos contra SARS-CoV-2:

1. El ácido oleonólico, abundante en las hojas de olivo, posee capacidad de unión *in vitro* a la región RBD de la proteína espicular del virus.

En el apartado 2 del anterior artículo, decíamos que había dos metabolitos secundarios (concretamente la oleuropeína y el hidroxitirosol) que por similitud molecular con el receptor de membrana del virus del SIDA, podrían ser capaces de unirse a la proteína espicular (también llamada S, spike, de espina o de espiga) de SARS-CoV-2, en su dominio conservado de fusión^[1]. Pues bien, ahora cabe añadir la buena nueva de que como resultado de análisis computacionales^[2], seguidos de comprobaciones realizadas *in*

vitro^[3], investigadores de la Universidad de Perugia en Italia, han podido anunciar que varios compuestos naturales, entre ellos el ácido oleanólico (triterpeno presente en gran cantidad en las hojas de olivo), han demostrado su eficacia para reducir la adhesión de la proteína espicular en su región RBD al receptor ACE2 (*angiotensin converting enzyme 2*) *in vitro*⁽³⁾. Así que ya contamos con al menos tres tipos de compuestos presentes en las hojas de olivo con potencial de unión a la proteína de espina de SARS-CoV-2 y que podrían utilizarse como inhibidores de entrada del virus en las células del hospedador^[3].

2. Las hojas de olivo podrían ayudarnos contra COVID-19 por su posible capacidad para inhibir la replicación del virus.

Desde que comenzó la pandemia, la inhibición de la proteasa principal M^{pro} de SARS-CoV-2 se propone como una potente estrategia de acción farmacológica para derrotarlo^[4]. Pues bien, estudios independientes realizados en distintos países^[4,5] mediante simulaciones de acoplamiento molecular, sugieren que los ácido ursólico y oleanólico^[4], así como la quercetina y la luteolina-7-glucósido^[5], presentes en las hojas de olivo, ejercen teóricamente un modo de unión razonablemente bueno y estable. Por lo que podrían servir como inhibidores potenciales para regular la función de la enzima proteasa M^{pro} del coronavirus y controlar su replicación. Esperemos que pronto se realicen experimentos *in vitro/in vivo* que respalden su posible utilidad.

3. Las hojas de olivo podrían reforzar nuestra respuesta inmune antiviral por estimulación de la producción de interferón.

Los interferones (IFN) son las principales citoquinas sintetizadas por células del sistema inmune ante la detección de un virus. Su presencia es esencial para la activación de otras células, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa. La interacción entre estos dos tipos de respuesta inmune es necesaria para coordinar la destrucción inmunitaria de los virus^[23].

Existen tres tipos de interferones, pero nos centramos aquí en el interferón gamma (IFN- γ), del que hay estudios *in vitro*, como los de Magrone T. y colaboradores^[7], en los que se aprecia incremento inducido por los bioactivos de las hojas de olivo. Esta citoquina es producida principalmente por las células *Natural Killer* y los linfocitos T activados, en respuesta al reconocimiento de antígenos por parte del sistema inmune. Una vez secretada, puede ejercer múltiples

funciones que se pueden resumir en que activa al sistema inmune, siendo imprescindible en la respuesta a patógenos, especialmente virus^[23,24,25]. Así pues, dado que hay evidencias de que los extractos de hojas de olivo incrementan los niveles sanguíneos de IFN- γ ^[7], planteamos desde aquí que por ello presentan potencial para reforzar la respuesta inmunológica, especialmente frente a virus.

Ahora bien, el sistema de interferón es un blanco para el ataque de numerosos virus^[26]. Concretamente SARS-CoV utiliza varias estrategias contra la respuesta inmune innata y el sistema de interferón^[27]. Por ello y porque los interferones son moléculas de señalización, activar el sistema interferón de forma preventiva en personas en riesgo de contraer la enfermedad podría ser una buena medida profiláctica. Además los interferones también han demostrado eficacia clínica en el bloqueo de la diseminación viral en el organismo^[27]. De hecho, si analizamos las distintas estrategias que ya se proponían en 2009 en el artículo de Tommy R.^[28], para luchar contra los coronavirus, vemos que algunas estaban basadas bien en el uso de interferones directamente o bien de fármacos que inducen su producción en el paciente (tales como ciertos dinucleótidos CpG^[29] y RNA de doble cadena (AmpligenTM)^[30]). Varios estudios clínicos durante la epidemia de SARS-CoV sugirieron la eficacia clínica de los interferones contra este virus^[31,32]. Estudios *in vitro* y en animales, incluyendo primates, también han demostrado la eficacia del tratamiento con este tipo de citoquinas^[32]. A día de hoy, se sigue contemplando el tratamiento con interferones o con activadores de interferón como una de las putativas terapias contra los coronavirus, entre ellos SARS-CoV-2^[33,34].

Pues bien, si como acabamos de ver, los interferones podrían ser eficaces al menos como profilaxis, e inducir su síntesis en las personas en riesgo de contraer el virus, también está contemplada como estrategia contra COVID-19^[29,30]; Sería entonces interesante estudiar si realmente la inducción en la producción IFN- γ por parte de los bioactivos presentes en las hojas de olivo^[7], pudiera tener efectos terapéuticos, o al menos profilácticos, contra COVID-19.

4. Vía de regulación de los niveles de glucosa en sangre.

Hay numerosos estudios que demuestran que las hojas de olivo contienen sustancias bioactivas que estimulan la acción de la insulina y reducen los niveles de glucosa en sangre^[8,9,10]. Cabe citar los resultados, publicados en 2019, de estudios clínicos realizados en España en personas prediabéticas (estudio PREDIA-BOLE) en los que se concluye que la ingesta de aceite

de oliva enriquecido con ácido oleanólico (triterpeno obtenido de las hojas de olivo) reduce el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes prediabéticos^[9].

Pues bien, estos beneficios sobre la regulación de los niveles de glucosa en sangre podrían ser aprovechados para tratar la enfermedad COVID-19 ya que hay estudios que apuntan a que las personas con niveles elevados de glucosa en sangre, como los diabéticos tipo II, son más propensos a desatar una respuesta antivírica inadecuada, como es la llamada «tormenta de citoquinas» que podría llevar a consecuencias fatales para el individuo^[13]. Parece ser que los procesos bioquímicos que relacionan los altos niveles de glucosa con la tormenta de citoquinas tienen que ver con la activación de la llamada vía de la biosíntesis de hexosamina (vía HBP) durante infección por ciertos virus; Al menos así ha sido determinado que ocurre en personas contagiadas por el virus de la gripe A^[12]. En estas personas, el exceso de glucosa, es derivado hacia la vía HBP, vía en la que se induce a la enzima óxido-*N*-acetilglucosamina transferasa (OGT) a aumentar la actividad del factor regulador de interferón 5 (IRF5). Este factor IRF5, activado por OGT, parece ser, en última instancia el que provoca una expresión descontrolada de citoquinas (tormenta de citoquinas)^[12].

La tormenta de citoquinas es tan peligrosa porque favorece una inflamación generalizada que no sólo afecta a los pulmones, si no que también ataca a los tejidos e incluso puede resultar en fallo orgánico y muerte. Es decir, que el daño observado en órganos y tejidos de los enfermos con peor pronóstico parece causado más bien por la acción del sistema inmunitario, que por el propio virus^[12].

En los pacientes graves de COVID-19 se ha visto que también se desata esta tormenta^[13], por lo que, compartiendo las opiniones de expertos reflejadas en un artículo de la revista *The Scientist*^[35], cabe plantear la posibilidad de que el mecanismo que lo desata sea similar al que se ha deducido que ocurre en el caso de la gripe A^[12]. Por ello proponen que inhibir en su justa medida a la enzima OGT sería una posible vía de impedir que se desate esta tormenta de consecuencias fatales. Ahora bien, como se plantea en dicho artículo de opinión, la inhibición debería ser en su justa medida, a fin de no perjudicar la capacidad del organismo para luchar contra el virus, proponiendo que por ejemplo sería interesante encontrar la posibilidad de combinar antivíricos con inhibidores del metabolismo, que supriman al virus a la vez que reduzcan la sobre-reacción del sistema inmunitario. Entonces, preguntémosnos: ¿Serían capaces las hojas de olivo de hacer todo esto? es decir ¿de inhibir la acción de OGT, sin comprometer al

sistema inmunitario a la vez de actuar como antivíricas?. Pues bien, ya vimos en el artículo del número 174 de Encuentros en la Biología y en el apartado 3 del presente, que acción antiviral tienen. También destacan por su acción antiinflamatoria generalizada^[14] (incompatible con una tormenta de citoquinas, como analizaremos a partir del apartado 5) y además contribuirían a evitar la tormenta de citoquinas porque, por un lado, modulan los niveles de glucosa en sangre^[8,9,10] y por otro, he aquí una nueva noticia: Porque quizás también actúen inhibiendo de algún modo la actividad de OGT (al menos, estudios clínicos demuestran que así lo puede hacer el aceite de oliva)^[11]. Y es que el potencial de las hojas de olivo no deja de sorprendernos.

5. Contrarrestan los perjuicios de una mala dieta.

Ha sido publicado que la nutrición tiene un importante impacto en la susceptibilidad a COVID-19, así como en la recuperación de la enfermedad^[15]. Por ejemplo en un artículo de Butler y Barrientos^[15] se aconseja reducir la ingesta de grasas saturadas y azúcares que llevarían a padecer diabetes tipo II, incluso síndrome metabólico. Este tipo de dieta tan extendida en occidente activa el sistema inmune innato y deteriora la inmunidad adaptativa, lo que lleva a una inflamación crónica y a una defensa deteriorada contra los virus. Pues bien, no hay más que darse un rápido paseo por los más comúnmente conocidos beneficios de las hojas de olivo, para darse cuenta de que, como si de anillo al dedo se tratase, estas hojas serían capaces de contrarrestar los perjuicios que acabamos de mencionar relacionados con una mala dieta. No sólo por su acción antiinflamatoria generalizada^[14] (en vasos sanguíneos^[16], pulmones^[17,18], riñón^[19], hígado^[20], sistema nervioso^[21,22], espina dorsal^[36], etc.) si no también porque protegen frente al síndrome metabólico^[37].

El síndrome metabólico es definido por la Organización Mundial de la Salud como una condición patológica caracterizada por obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión e hiperlipidemia. Pues bien, los compuestos bioactivos de las hojas de olivo pueden prevenir el síndrome metabólico porque mejoran el control del azúcar en sangre y de la presión arterial, y reducen la oxidación de lipoproteínas de baja densidad. Hay pruebas más limitadas que sugieren que el consumo de polifenoles de olivo o productos relacionados puede reducir el peso corporal y la grasa visceral, impedir el aumento de peso, incluso hay datos que sugieren mejores perfiles lipídicos^[37].

Así que, ahora más que nunca, llevar una dieta adecuada y antiinflamatoria debería ser una prioridad para reducir la susceptibilidad al virus pero también para evitar consecuencias *a posteriori*, pues también se ha visto que la inflamación periférica causada por COVID-19 puede tener consecuencias a largo plazo en aquellos que se recuperan, lo que conduce a condiciones médicas crónicas como demencia y enfermedad neurodegenerativa, probablemente a través de mecanismos neuroinflamatorios consecuencia de una dieta poco saludable^[15]. Por lo que son de considerar las bondades de las hojas de olivo, así como de la dieta mediterránea en su conjunto, en la cual predomina el consumo de aceite de oliva y de aceitunas^[16,38].

6. Cómo aprovechar el poder antiinflamatorio generalizado.

Si bien el virus tiene predilección por las vías respiratorias y los pulmones, no descarta que otros órganos se puedan ver afectados. Se ha visto que la enfermedad que provoca el coronavirus puede tener efectos también en los riñones, el corazón, el hígado, el cerebro, el intestino o los vasos sanguíneos, en parte porque estos órganos también poseen receptores ACE2 que utiliza el virus para entrar en las células y quizás también como consecuencia de la reacción inmunitaria en forma de tormenta de citoquinas que finalmente provoca una inflamación generalizada^[39]. Como hemos señalado ya en el apartado anterior, las hojas de olivo se ha visto que tienen acción antiinflamatoria en cada uno de estos órganos. Por lo que hacemos nuevamente llamamiento desde aquí a plantearse el uso de éstas para evitar la inflamación de estos órganos como tratamiento durante la enfermedad.

Es más, no sólo interesarían simplemente por su poder antiinflamatorio tal cual, si no porque hay resultados de experimentos, no sólo *in vitro* e *in vivo*, si no que también hay estudios clínicos^[40,41,42], en los que se evidencia que son capaces de ejercer inhibición sobre citoquinas proinflamatorias concretas, las cuales precisamente se ha visto que aparecen descontroladas durante las tormentas de citoquinas^[43]. Estas citoquinas son: interleucina 1 (IL-1)^[40], interleucina 6 (IL-6)^[41], interleucina 8 (IL-8)^[42] y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)^[16]. Precisamente todas estas citoquinas aparecen descontroladas durante las tormentas de citoquina^[43], siendo su regulación una de las vías de acción farmacológica que se ha venido utilizando para tratar COVID-19. Concretamente es sobre estas citoquinas sobre las que actúan los fármacos cloroquina e hidroxiclороquina^[33]. Así que, dicho todo esto, es lógico plantearse la hipótesis

de que preparados específicos a partir de hojas de olivo podrían ejercer un modo de acción similar al de estos fármacos pero quizás sin sus efectos tóxicos.

En el apartado 5 hemos visto la importancia que podrían tener las hojas de olivo junto con otros derivados del olivo en la susceptibilidad a la enfermedad. Ahora en el punto 6 acabamos de ver la importancia que podrían tener durante el tratamiento y a continuación, en el 7, vamos a ver la importancia de éstas en la prevención de posibles secuelas de la enfermedad, como pueden ser las neurológicas (de las que hicimos ya mención también en el apartado 5).

7. Poseen luteolina, potente neuroprotector.

Además de proteger frente a diabetes tipo II y al síndrome metabólico en su conjunto (los cuales son propensos a padecer quienes llevan dietas poco saludables), las hojas de olivo también se ha visto que protegen frente a síndromes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos^[21,22]. Estos síndromes del sistema nervioso serían prevenidos principalmente por la acción neuroprotectora de la luteolina. La luteolina es un flavonoide que tiene numerosas acciones útiles como: antioxidante, antiinflamatoria, neuroprotectora, efectos sobre la microglía y sobre el aumento de la memoria^[21].

Según se publica en el artículo de Butler y Barrientos^[15] parece ser que la inflamación en enfermos de COVID-19 puede tener como consecuencias, afecciones médicas crónicas como la demencia y enfermedades neurodegenerativas, probablemente debido a mecanismos neuroinflamatorios. Por ello animo a que se realicen los estudios pertinentes para comprobar si la luteolina pudiera realmente contrarrestar estos efectos en enfermos de COVID-19.

En resumen, hemos visto entre este artículo y el anterior, varios frentes, motivos o vías por los que desde aquí, se sugiere que quizás mereciera la pena estudiar científicamente si las hojas de olivo podrían ayudarnos a combatir la pandemia provocada por SARS-CoV-2. Bien por su efecto antimicrobiano en general (artículo anterior), sirviendo de profilaxis (apartado 3); Por inhibición del reconocimiento virus-hospedador (apartado 1); Por inhibición de la fusión virus-membrana del hospedador (artículo anterior); Impidiendo la replicación del virus (apartado 2); O bien reduciendo las posibilidades de que el virus encuentre, en las células hospedadoras, receptores ACE2 disponibles a los que unirse (artículo anterior); Incluso impidiendo la expresión en el hospedador de genes implicados al fin y al cabo, en una mayor susceptibilidad a la enfermedad (apartado 4); Y también

ejerciendo un potencial antiinflamatorio capaz de proteger a nivel generalizado tanto de la infección, de sus complicaciones, así como de sus secuelas (apartados 5-7).

Por todo lo dicho, cabría pensar en que la ingesta de determinadas concentraciones diarias de extracto de hojas de olivo nos podrían estar ayudando a mantener un estado de salud óptimo, e incluso podrían servirnos para prevenir, tratar y curar la enfermedad. No obstante, ha de quedar claro que todo esto son hipótesis, y que animamos desde aquí a que sean contrastadas mediante estudios experimentales específicos.

Referencias

- [1] Lee-Huang S y otros. Discovery of Small-Molecule HIV-1 Fusion and Integrase Inhibitors Oleuropein and Hydroxytyrosol: I. Fusion Inhibition. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 Mar 23; 354(4): 872–878.
- [2] Ziyad Tariq Muhseen, Alaa R Hameed, Halah M H Al-Hasani y otros. Promising terpenes as SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain (RBD) attachment inhibitors to the human ACE2 receptor: Integrated computational approach. *J Mol Liq*. 2020 Diciembre 15;320:114493.
- [3] Carino A, Moraca F, Fiorillo B, Marchianò S, y otros. Hijacking SARS-CoV-2/ACE2 Receptor Interaction by Natural and Semi-synthetic Steroidal Agents Acting on Functional Pockets on the Receptor Binding Domain. *Front Chem*. 23 Oct 2020;8:572885.
- [4] Anuj Kumar, Gourav Choudhir, Sanjeev Kumar Shukla, Mansi Sharma y otros. Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jun 4;1-11.
- [5] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. Preprints. Marzo 2020, 2020030226.
- [6] Lama-Muñoz A, Contreras MDM, Espínola F, Moya M, Romero I, Castro E. Content of phenolic compounds and mannitol in olive leaves extracts from six Spanish cultivars: Extraction with the Soxhlet method and pressurized liquids. *Food Chem*. 2020 Agosto. 1;320:126626.
- [7] Magrone T, Spagnoletta A, Salvatore R, Magrone M y otros. Olive leaf extracts act as modulators of the human immune response. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(1):85-93.
- [8] Filip Vlavecski, Mariah Young and Evangelia Tsiani. Antidiabetic effects of Hydroxytyrosol: In vitro and In vivo evidence. *Antioxidants* (Basel). 2019 Jun; 8(6): 188.
- [9] José M. Santos-Lozano, Mirela Rada, José Lapetra y otros. Prevention of type 2 diabetes in prediabetic patients by using functional olive oil enriched in oleanolic acid: The PREDIA-BOLE study, a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2526–2534.
- [10] Martin de Bock y otros. Olive (*Olea europaea* L.) leaf polyphenols improve insulin sensitivity in middle-aged overweight men: A randomized, placebo-controlled, crossover trial. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57622.
- [11] Valentini Konstantinidou y otros. Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *Omic: a Journal of Integrative Biology*. May 2009. 13(5): 431-8.
- [12] Qiming Wang y otros. O-GlcNAc transferase promotes influenza A virus-induced cytokine storm by targeting interferon regulatory factor-5. *Science Advances*. 15 Abril 2020. Vol. 6, no. 16.
- [13] Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Abril;162:108142.
- [14] Qabaha K, Al-Rimawi F, Qasem A, Naser SA. Oleuropein is responsible for the major anti-inflammatory effects of olive leaf extract. *J Med Food*. 2018 Mar;21(3):302-305.
- [15] Butler MJ y Barrientos RM. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:53-54.
- [16] Vezza T. y otros. The metabolic and vascular protective effects of olive (*Olea europaea* L.) leaf extract in diet-induced obesity in mice are related to the amelioration of gut microbiota dysbiosis and to its immunomodulatory properties. *Pharmacol Res*. Volume 150, Diciembre 2019.
- [17] Kim YH, Choi YJ, Kang MK, Lee EJ, Kim DY, Oh H, Kang YH. Oleuropein curtails pulmonary inflammation and tissue destruction in models of experimental asthma and emphysema. *J Agric Food Chem*. 2018 Jul 25;66(29):7643-7654.
- [18] Huguet-Casquero A, Moreno-Sastre M, López-Méndez TB, Gainza E, Pedraz JL. Encapsulation of oleuropein in nanostructured lipid carriers: Biocompatibility and antioxidant efficacy in lung epithelial cells. *Pharmaceutics*. 2020 May 6;12(5).
- [19] Kaeidi A, Sahamsizadeh A, Allahtavakoli M y otros. The effect of oleuropein on unilateral ureteral obstruction induced-kidney injury in rats: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Mol Biol Rep*. 2020 Feb;47(2):1371-1379.
- [20] Mahmoudi A, Hadrich F, Feki I, Ghorbel H y otros. Oleuropein and hydroxytyrosol rich extracts from olive leaves attenuate liver injury and lipid metabolism disturbance in bisphenol A-treated rats. *Food Funct*. 2018 Jun 20;9(6):3220-3234.
- [21] Theoharides TC, Stewart JM, Hatziagelaki E, Kolaitis G. Brain "fog,"inflammation and obesity: key aspects of neuropsychiatric disorders improved by luteolin. *Front Neurosci*. 2015, Jul 3;9:225.
- [22] Sarbishegi M, Charkhat Gorgich EA, Khajavi O, Komeili G, Salimi S. The neuroprotective effects of hydroalcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. *Metab Brain Dis*. 2018 Feb;33(1):79-88.
- [23] Takaoka A, Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. *Cellular microbiology* 2006, 8:907–922.
- [24] Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J.Leukoc Biol* 2004, 75(2):163-189.
- [25] Plataniias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature reviews Immunology* 2005; 5:375–386.
- [26] Randall RE, Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol* 2008; 89 (Pt 1): 1-47.
- [27] Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res*. 2016;96:219-243.

- [28] Tommy R Tong. Therapies for coronaviruses. Part 2: inhibitors of intracellular life cycle. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. May 2009; 19(4):415-3.
- [29] Yu Y, Wang L, inventors. Artificial CpG single-stranded oligodeoxynucleotide and antiviral use thereof. Patent US20070155683; 2007.
- [30] Barnard D, Day C, Wandersee M y otros. Evaluation of interferon inducers, Ribavirin and mouse hyperimmune serum in a pathogenesis/lethal mouse model using a mouse-adapted SARS-CoV. *Antiviral Res* 2008; 78 (2): A20-A.
- [31] Tan EL, Ooi EE, Lin CY y otros. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10 (4): 581 -6.
- [32] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G y otros. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003; 362 (9380): 293 -4.
- [33] Jiancheng Zhang, Bing Xie y Kenji Hashimotoa. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:59-73.
- [34] Melika Lotfi, Michael R Hamblin y Nima Rezaei. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Review Clin Chim Acta*. 2020 Sep;508:254-266.
- [35] Ruth Williams. Discovered: Metabolic Mechanism of Cytokine Storms. *The Scientist*. Apr 15, 2020.
- [36] Khalatbary AR, Zarrinjoei GR. Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma. *Iran. Red Crescent Med. J*. 2012, 14, 229-234.
- [37] Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commame DM. Olive polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2017 Jun 29;22(7).
- [38] Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and vascular effect of the Mediterranean diet. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 23;20(19).
- [39] Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):726-730.
- [40] Jefe A, Kao CH, PM de Murray, Marlow G, MP de Barnett, Ferguson LR. Estudio de intervención humana para evaluar los efectos de la suplementación con extracto de hoja de olivo en la expresión génica de células mononucleares de sangre periférica. *Int J Mol Sci*. 2016;17 (12).
- [41] Čabarkapa A, Živković L, Borozan S, Zlatković-Švenda M, Dekanski D, Jančić I et al. Dry Olive Leaf Extract in Combination with Methotrexate Reduces Cell Damage in Early Rheumatoid Arthritis Patients-A Pilot Study. *Phytother Res*. 2016;30(10):1615-1623.
- [42] Lockyer S, Corona G, Yaqoob P, Spencer J, Rowland I. Secoiridoids delivered as olive leaf extract induce acute improvements in human vascular function and reduction of an inflammatory cytokine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015;114(1):75-83.
- [43] Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085-2094.
-
-