

Compuestos bioactivos presentes en alimentos con actividad antihipertensiva y su efecto en COVID-19

Bioactive compounds present in foods with antihypertensive activity and their effect on COVID-19

A. García-Castro ^a, A. D. Román-Gutiérrez ^{b*}, F. A. Guzmán-Ortiz ^b, A. Castañeda-Ovando ^a,
R. Cariño-Cortés ^c

^a Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

^b CONACYT- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. C.P 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México

^c Área Académica de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

Resumen

Los alimentos de origen natural presentan compuestos bioactivos que pueden disminuir la incidencia de enfermedades crónicas, como la hipertensión. La presión arterial alta es una de las enfermedades cardiovasculares con mayor prevalencia, la cual está regulada por el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. La enzima convertidora de angiotensina 2 participa en la modulación de la presión arterial, la homeostasis de la presión arterial y es el principal receptor del virus SARS-CoV-2. Entre estos compuestos se encuentran los péptidos bioactivos y los compuestos fenólicos que han sido unos de los más estudiados. Los péptidos inferiores de 1 kDa y la presencia de aminoácidos hidrofóbicos son los mejores candidatos para inhibir la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Por su parte, los compuestos fenólicos como los ácidos fenólicos y flavonoides son capaces de inhibir la ECA al reducir el estrés oxidativo implicado en la patogenia de la hipertensión. Este trabajo presenta una síntesis crítica sobre el efecto de los compuestos bioactivos sobre la ECA, la hipertensión y su relación con el COVID-19.

Palabras Clave: Péptidos, Fenólicos, Hipertensión, COVID-19, Enzima Convertidora de Angiotensina.

Abstract

Foods of natural origin have bioactive compounds that can decrease the incidence of chronic diseases, such as hypertension. High blood pressure is one of the most prevalent cardiovascular diseases, which is regulated by the Renin Angiotensin Aldosterone System. Angiotensin-converting enzyme 2 participates in the modulation of blood pressure, blood pressure homeostasis, and is the main receptor for the SARS-CoV-2 virus. Among these compounds are bioactive peptides and phenolic compounds that have been some of the most studied. Lower 1 kDa peptides and the presence of hydrophobic amino acids are the best candidates for inhibiting angiotensin converting enzyme (ACE). For their part, phenolic compounds such as phenolic acids and flavonoids are capable of inhibiting ACE by reducing oxidative stress implicated in the pathogenesis of hypertension. This work presents a critical synthesis on the effect of bioactive compounds on ACE, hypertension and its relationship with COVID-19.

Keywords: Peptides, Phenolics, Hypertension, COVID-19, Angiotensin Converting Enzyme.

1. Introducción

Los compuestos bioactivos son sustancias que presentan actividades biológicas. Se encuentran en diversas plantas y alimentos como verduras, frutas, cereales, frutos secos y aceites, estos ofrecen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, antidiabéticas y anticancerígenas, debido a su

participación en la modulación de funciones enzimáticas como procesos de inhibición, inducción o recepción (Shrinet et al., 2021), mismos que pueden ser utilizados como coadyuvantes para el tratamiento de distintas enfermedades, como la hipertensión (Kris-Etherton et al., 2002).

La hipertensión ha sido una de las comorbilidades más importantes que contribuyen al desarrollo de enfermedades

*Autor para la correspondencia: aroman@uaeh.edu.mx

Correo electrónico: ga185930@uaeh.edu.mx (Abigail García-Castro), aroman@uaeh.edu.mx (Alma Delia Román-Gutiérrez), fabiola_guzman@uaeh.edu.mx (Fabiola Araceli Guzmán-Ortiz), ovandoa@uaeh.edu.mx (Araceli Castañeda-Ovando), raquelcarcortes@gmail.com (Raquel Cariño-Cortés).

cardiovasculares. Recientemente, durante la pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2, se han informado las comorbilidades más comunes en pacientes con COVID-19, de las cuales destacan la hipertensión (30%), diabetes (19%) y enfermedad coronaria (8%) (Huang et al., 2020). Hallazgos recientes mostraron un papel importante del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAAS) en pacientes hipertensos diagnosticados con COVID-19, debido a que SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para unirse a la superficie de células epiteliales. Por lo que, controlar la producción de ECA2 podría mediar la entrada de SARS-CoV-2 en las células (Walls et al., 2020).

Entre los compuestos con actividad inhibitoria de la ECA más estudiados, se encuentran los péptidos bioactivos y los compuestos fenólicos aislados de diversas fuentes de alimentos, los cuales son producidos por acciones enzimáticas específicas (Ganguly et al., 2019). Los péptidos derivados de los alimentos presentan un alto potencial para el desarrollo de nutraceuticos y alimentos funcionales, debido a su especificidad y su peso molecular (Chai et al., 2017). Se ha descubierto que las proteínas hidrolizadas y péptidos bioactivos promueven la regulación del estrés oxidativo y disminuyen la aparición de enfermedades crónicas asociadas (Esfandi et al., 2019).

De igual manera, los compuestos fenólicos se han relacionado con actividades antioxidantes, anticancerígenas, antimicrobianas, antiinflamatorias y antivirales (Brglez Mojzer et al., 2016; Van Hung, 2016). Los esteroides y tocoles previenen enfermedades neurológicas y disminuyen los niveles de colesterol (Bartłomiej et al., 2012); los flavonoides son responsables de la moderación del cáncer y enfermedades coronarias del corazón (Gani et al., 2012); los lignanos presentan actividad antioxidante, antitumorales, antivirales y antibacterianos (Idehen et al., 2016); los folatos son capaces de realizar la misma actividad biológica que el ácido fólico, participando en muchas vías metabólicas (Romano et al., 1995).

El consumo de estos compuestos impacta positivamente en la función del organismo. En este trabajo se demuestra la importancia del consumo de compuestos bioactivos como péptidos y compuestos fenólicos, los cuales al presentar actividades antihipertensivas podrían impactar positivamente sobre pacientes con COVID-19.

2. Péptidos bioactivos

Los péptidos se definen como pequeños fragmentos aislados de proteínas, los cuales están conformados de 2 a 20 aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, los cuales pueden proporcionar los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo humano, y también tienen características de actividad fisiológica únicas en relación con las proteínas. (Yang et al., 2021). Entre los péptidos bioactivos más estudiados se encuentran los aislados a partir de fermentación microbiana e hidrólisis enzimática. Se ha descrito una amplia variedad de funciones peptídicas como actividades antioxidantes, inmunomoduladoras y antihipertensivas, capaces de controlar diversas enfermedades asociadas. Los péptidos antioxidantes ejercen efectos citoprotectores a través de la eliminación de radicales libres, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Chen et al., 2019). Por otro lado,

los péptidos inmunomoduladores pueden regular la función inmunológica del cuerpo evitando la aparición de enfermedades (Chalamaiah et al., 2014). Con respecto a los péptidos antihipertensivos, estos se destacan por la inhibición de la ECA, causada principalmente por la presencia de aminoácidos hidrofóbicos en la cadena C-terminal, los cuales se unen a los sitios activos de la ECA (Gangopadhyay et al., 2016).

Algunos estudios han demostrado la efectividad que presentan dipéptidos conformados por isoleucina y triptófano para disminuir la ECA, mostrando actividades antiinflamatorias y antioxidantes (Gu et al., 2019; Kaiser et al., 2016; Kopalani 2016). Lunow et al., (2015) reportaron dipéptidos conformados por triptófano como IW (Ile-Trp) y VW (Val-Trp), liberados selectivamente de alfa-lactalbúmina bovina o lisozima de clara de huevo de gallina, actúan como inhibidores competitivos y selectivos para el C-terminal de ECA en plasma. Por otro lado, Lunow et al., (2013), mencionaron que IW es un dipéptido estable y con rápida absorción, lo que podría facilitar su unión con la ECA.

Guo et al., (2020) y Wu et al., (2014) reportaron péptidos <3 kDa extraídos de harina de germen de maíz con efecto en la regulación del equilibrio entre factores vasoconstrictores, resistencia vascular y reducción en los niveles de renina y angiotensina II controlando la presión arterial. Huang et al., (2011) evaluaron el efecto antihipertensivo de los péptidos menores a 1 kDa extraídos de maíz, en ratas espontáneamente hipertensas, reportaron que existen dos tipos de mecanismo de acción de los péptidos inhibidores de la ECA, los que compiten con la disponibilidad del sustrato de ECA y los que combinan la bioactividad de ECA para inhibir su actividad enzimática, normalmente conformados por más de cuatro aminoácidos y de dos a tres aminoácidos respectivamente. Los competidores de sustrato de ECA regularmente están compuestos por más de cuatro aminoácidos, mientras que los inhibidores del sitio activo de la ECA están conformados de dos a tres (Huang et al., 2011). Por lo tanto, el tamaño molecular del péptido inhibidor de la ECA juega un papel importante en su actividad inhibitoria ya que los péptidos menores a 3 kDa presentan una inhibición cuatro veces mayor a los de 5 kDa, sin embargo, hay otros factores como la secuenciación del péptido que influyen en la eficiencia del mismo.

Los efectos antihipertensivos producidos por péptidos están relacionados con una mejoría en la función endotelial que se logra inhibiendo los efectos de los vasoconstrictores como Ang II, induciendo vasodilatación a través de óxido nítrico y afectando vías de vasorrelajación involucradas, por lo tanto, el consumo de alimentos ricos en péptidos bioactivos puede participar en la modulación de funciones inmunes lo que coadyuva el padecimiento de COVID-19 (Baksi et al., 2009).

Los péptidos de origen alimentario pueden tener diversas bioactividades, incluida la actividad antiviral (Agarwal & Gabrani, 2020). Al respecto, los péptidos inhibidores que se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades, también podrían ser agentes potenciales contra COVID-19. En este sentido, los péptidos bioactivos con secuencias únicas de aminoácidos pueden mitigar la inhibición de serina y proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2), un gen regulado por andrógenos, para el cebado de la proteína pico viral, la escisión de furina y miembros del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Según el análisis de estructura-función,

algunos péptidos bioactivos podrían presentar potencial para neutralizar el virus (Bhullar, Drews, & Wu, 2021).

Por lo tanto, los péptidos derivados de alimentos al presentar un efecto inhibitorio de la ECA así como actividades inhibitorias de múltiples objetivos contra la entrada de la célula huésped y la replicación viral del SARS-CoV-2, podrían ser utilizados para el diseño de un tratamiento coadyuvante alternativo para la mejora de pacientes hipertensos y en algunos casos pacientes con COVID-19. Los péptidos no son los únicos compuestos que poseen beneficios potenciales en la salud, compuestos bioactivos como los fenólicos, también presentan efectos importantes en la salud del consumidor.

3. Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos son moléculas que presentan uno o más grupos hidroxilo unido a un anillo aromático (fenil), estos se pueden encontrar en diferentes órganos vegetales como, frutas, verduras, frutos secos, semillas, flores y cortezas (Peñarrieta et al., 2014). Estos se clasifican de acuerdo al número de anillos fenólicos y los elementos que los unen, por lo tanto, se clasifican en fenoles simples, ácidos fenólicos, flavonoides, xantonas, estilbenos y lignanos (Vuolo et al., 2019).

Los compuestos fenólicos se han convertido en una fuente de interés debido a sus propiedades antioxidantes y su capacidad de neutralizar radicales libres (Tsao, 2010). Diversos estudios epidemiológicos han demostrado los beneficios del consumo de compuestos fenólicos, que incluyen actividades inmoduladoras antiinflamatorias, antihipertensivas, antivirales y antioxidantes (Dykes et al., 2006; Talhaoui et al., 2016; Rho et al., 2020; Khan et al., 2018; Zhang et al., 2014)

La capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos está regulada por eliminación de radicales libres, reduciendo la tasa de oxidación inhibiendo la formación o desactivando las especies activas y precursores de radicales libres (Tsao, 2010). Además de la captación de radicales, algunos polifenoles participan en la quelación de metales, evitando así la oxidación causada por radicales hidroxilos altamente reactivos (Kim et al., 2021). Este proceso antioxidante es la clave para la prevención de varias enfermedades, incluidos los trastornos asociados con la inflamación crónica. Los flavonoides y compuestos fenólicos pueden tener un efecto antiinflamatorio al regular la actividad celular en las células inflamatorias y al modular las actividades de las enzimas implicadas en el metabolismo de ácido araquidónico, lipoxigenasa, metabolismo de arginina y modulando otras moléculas proinflamatorias (Hussain et al., 2016), las cuales pueden disminuir el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la hipertensión.

Los alimentos ricos en polifenoles, como es el caso de algunas herbáceas y frutos, pueden reducir la presión arterial elevada a través de la inhibición de la ECA (Santos et al., 2020). Algunos mecanismos utilizados por distintos compuestos fenólicos para la disminución de la presión arterial pueden estar relacionados con la inhibición competitiva de la ECA y efectos diuréticos, como las antocianinas de Jamaica (delfinidin-3-O-sambubiósido y cianidin-3-O-sambubiósido), las cuales ejercen estos mecanismos a través de procesos antagonistas de la aldosterona (Ojeda et al., 2010). Por otro lado, la quercetina un flavonoide presente en frutas y verduras,

ha demostrado la capacidad de reducir la presión arterial en modelos animales con enfermedades cardiovasculares, atenúa la hipertrofia cardiaca y disminuye el engrosamiento medial aórtico, a través de la regulación de la expresión del canal de Na⁺ epitelial del riñón (Duarte et al., 2001; Jalili et al., 2006).

Se ha comprobado que los compuestos fenólicos presentan actividad antihipertensiva previniendo la expresión de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa) y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Yousefian et al., 2019), mientras que los flavonoides de maracuyá, atenúan el desarrollo de la hipertensión modulando la producción de óxido nítrico (NO) y están relacionados con la capacidad de unirse al ion zinc en el sitio activo de la ECA promoviendo efectos antihipertensivos (Zibadi et al., 2007). Algunos estudios han demostrado la eficacia de extractos de cereales ricos en fenoles que funcionan como inhibidores de enzimas implicadas en enfermedades metabólicas, así como su uso potencial en un tratamiento coadyuvante en pacientes con COVID-19 (Costamagna et al., 2016; Paraiso et al., 2020).

Los polifenoles tienen una amplia actividad antiviral contra diversos grupos de virus como el de la influenza A (H1N1), los de la hepatitis B y C (VHB/VHC), el del herpes simple 1 (VHS-1), el de la inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros (Utomo et al., 2020) y recientemente en el virus que causa la enfermedad del COVID-19 (SARS-CoV-2) (Paraiso et al., 2020).

El galato de epigallocatequina (EGCG) es una de las catequinas polifenólicas más abundantes que se encuentran en *Camellia sinensis* (planta del té), principalmente en el té verde. El EGCG ha sido probado para determinar su actividad antiviral contra varios virus y se encontró que es una opción de tratamiento potencial de origen natural frente a fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones virales (Chacko et al., 2010). EGCG, presenta diversos mecanismos de acción en una gran variedad de virus como el de la influenza A, H1N1, H3N2 y B, VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), calcivirus, VHC (virus de la hepatitis C) y dengue, entre otros (Liu et al., 2005; Song, Lee, & Seong, 2005)

Por otro lado, las teaflavinas (TF) del té negro, son otra clase de polifenoles conocidos por sus propiedades antitumorales, antivirales, antiinflamatorias, antioxidantes y antibacterianas. Se ha demostrado que los TF muestran actividad directa sobre partículas virales en infecciones como el VHC, ayudando a inhibir la unión con la superficie del receptor (Chowdhury et al., 2018). De igual manera, la luteolina y quercetina presentan mecanismos que promueven la inhibición de la entrada del virus SARS-CoV en células Vero E6 (Yi et al., 2004).

Ya que los compuestos fenólicos son de origen natural y la mayoría de la población los consume en diversos alimentos, el indagar en las propiedades que ofrecen a la salud, así como sus mecanismos, podría ser un avance en la búsqueda de un tratamiento que coadyuve al padecimiento de enfermedades prevalentes como la hipertensión y recientemente de COVID-19.

4. Hipertensión y COVID-19

La infección de COVID-19 causada por el virus del SARS-CoV-2 es una enfermedad infecciosa que ha provocado una crisis sanitaria en todo el mundo. La patogenia del SARS-CoV-2 se inicia mediante la unión de la proteína de pico viral

con el receptor diana de la ACE2, lo que facilita la internalización del virus dentro de las células huésped. Recientemente, se reportó que el SARS-Cov-2 es un virus cuyo tropismo se basa en el uso de la ACE2 para unirse a las células epiteliales del organismo (Wang & Cheng, 2020; Zhao et al., 2020). La ACE equilibra la presión arterial y convierte la angiotensina I en angiotensina II con función vasoconstrictora y al mismo tiempo facilita la degradación del vasodilatador, bradicinina. El control sobre estos procesos hormonales equilibra la salud de pacientes hipertensos, sin embargo, la combinación con otros padecimientos dificulta su control y en muchos casos puede empeorar la evolución de cada enfermedad. Por lo tanto, los informes iniciales sugieren que la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares son las comorbilidades más frecuentes en la enfermedad COVID-19 (Bavishi et al., 2020).

La ACE2 puede cambiar el equilibrio del RAAS mediante la conversión de Ang II en Ang (1-7). Por lo tanto, la hipertensión y el COVID-19 se han convertido en una preocupación reciente sobre la susceptibilidad de los pacientes con hipertensión a contraer COVID-19, ya que aumenta la gravedad de la enfermedad y el consumo de fármacos como ACEi y ARBs (Devaux et al., 2020). Los inhibidores utilizados en el tratamiento contra la hipertensión aumentan la expresión de ACE2 en la superficie celular y pueden aumentar la expresión de ARN mensajero (ARNm) de ACE2 intestinal. Aunque faltan datos sobre los efectos de estos fármacos sobre la expresión del ARNm de ACE2 en las células epiteliales pulmonares, existe la preocupación de que los pacientes que toman estos tratamientos puedan favorecer la captura del virus (Furuhashi et al., 2015).

Una respuesta inmune óptima es la clave para mantener un control sobre enfermedades infecciosas y no infecciosas, un aumento de la ingesta de cereales integrales ricos en fibra se asocia a la disminución del marcador utilizado para predecir eventos cardiovasculares en pacientes con aterosclerosis (PCR-hs); disminución de interleucina-6 (IL-6), producida en respuesta a infecciones y lesiones tisulares; y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citoquina inflamatoria producida por macrófagos/monocitos durante la inflamación aguda, por lo tanto, los alimentos con fuente de ciertos péptidos y compuestos fenólicos pueden reducir el riesgo de padecer enfermedades mediadas por inflamación como enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo II y obesidad (Herder et al., 2009; Gaskins et al., 2010; Gogebakan et al., 2011; Goletzke et al., 2014).

5. Conclusiones

Los compuestos bioactivos como los péptidos y los compuestos fenólicos se han destacado por su papel inmunomodulador, antioxidante, antiviral y antihipertensivo, contribuyendo en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas incluyendo hipertensión y recientemente la enfermedad de COVID-19. No existe un modelo específico a seguir para mejorar el sistema inmunológico contra COVID-19. Sin embargo, un mayor consumo de alimentos variados y ricos en compuestos bioactivos podría mejorar el padecimiento de las infecciones virales y enfermedades inflamatorias. Por todo esto, es necesario estudiar puntualmente los mecanismos que intervienen y así relacionar con mayor certeza la capacidad de

los inhibidores de la ECA en el control de la expresión de enzimas que podrían disminuir la unión de SARS-Cov-2 en los receptores diana del organismo.

Referencias

- Agarwal, G., & Gabrani, R. (2020). Antiviral Peptides: Identification and Validation. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10989-020-10072-0>
- Baksi, A. J., Treibel, T. A., Davies, J. E., Hadjiiloizou, N., Foale, R. A., Parker, K. H., Francis, D. P., Mayet, J., & Hughes, A. D. (2009). A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(22), 2087–2092. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.049>
- Bartłomiej, S., Justyna, R.-K., & Ewa, N. (2012). Bioactive compounds in cereal grains – occurrence, structure, technological significance and nutritional benefits – a review. *Food Science and Technology International*, 18(6), 559–568. <https://doi.org/10.1177/1082013211433079>
- Bavishi, C., Maddox, T. M., & Messerli, F. H. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiology*, 5(7), 745–747. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Bhullar, K. S., Drews, S. J., & Wu, J. (2021). Translating bioactive peptides for COVID-19 therapy. *European Journal of Pharmacology*, 890, 173661. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173661>
- Brglez Mojzer, E., Knez Hrnčič, M., Škerget, M., Knez, Ž., & Bren, U. (2016). Polyphenols: Extraction Methods, Antioxidative Action, Bioavailability and Anticarcinogenic Effects. In *Molecules* (Vol. 21, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules21070901>
- Chacko, S. M., Thambi, P. T., Kuttan, R., & Nishigaki, I. (2010). Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chinese Medicine*, 5, 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-13>
- Chai, T.-T., Law, Y.-C., Wong, F.-C., & Kim, S.-K. (2017). Enzyme-Assisted Discovery of Antioxidant Peptides from Edible Marine Invertebrates: A Review. *Marine Drugs*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/md15020042>
- Chalameiah M, Hemalatha R, Jyothirmayi T, Diwan P V, Kumar P U, Nimgulkar C, Kumar B D. (2014). Immunomodulatory effects of protein hydrolysates from rohu (Labeo rohita) egg (roe) in BALB/c mice. *Food Research International*, 62, 1054–1061.
- Chen, M.-F., Gong, F., Zhang, Y. Y., Li, C., Zhou, C., Hong, P., Sun, S., & Qian, Z.-J. (2019). Preventive Effect of YGDEY from Tilapia Fish Skin Gelatin Hydrolysates against Alcohol-Induced Damage in HepG2 Cells through ROS-Mediated Signaling Pathways. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/nu11020392>
- Chowdhury, P., Sahuc, M.-E., Rouillé, Y., Rivière, C., Bonneau, N., Vandeputte, A., ... Séron, K. (2018). Theaflavins, polyphenols of black tea, inhibit entry of hepatitis C virus in cell culture. *PloS One*, 13(11), e0198226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198226>
- Costamagna, M. S., Zampini, I. C., Alberto, M. R., Cuello, S., Torres, S., Pérez, J., Quispe, C., Schmeda-Hirschmann, G., & Isla, M. I. (2016). Polyphenols rich fraction from Geoffroea decorticans fruits flour affects key enzymes involved in metabolic syndrome, oxidative stress and inflammatory process. *Food Chemistry*, 190, 392–402. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.05.068>
- Devaux, C. A., Rolain, J.-M., & Raoult, D. (2020). ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(3), 425–435. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>
- Duarte, J., Pérez-Palencia, R., Vargas, F., Ocete, M. A., Pérez-Vizcaino, F., Zarzuelo, A., & Tamargo, J. (2001). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *British Journal of Pharmacology*, 133(1), 117–124. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704064>
- Dykes, L., & Rooney, L. W. (2006). Sorghum and millet phenols and antioxidants. *Journal of Cereal Science*, 44(3), 236–251. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcs.2006.06.007>
- Esfandi, R., Walters, M. E., & Tsopmo, A. (2019). Antioxidant properties and potential mechanisms of hydrolyzed proteins and peptides from cereals. *Heliyon*, 5(4), e01538. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01538>
- Furuhashi, M., Moniwa, N., Mita, T., Fuseya, T., Ishimura, S., Ohno, K., ... Miura, T. (2015). Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II

- Receptor Blocker. *American Journal of Hypertension*, 28(1), 15–21. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu086>
- Gangopadhyay, N., Wynne, K., Connor, P. O., Gallagher, E., Brunton, N. P., Rai, D. K., & Hayes, M. (2016). In silico and in vitro analyses of the angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity of hydrolysates generated from crude barley (*Hordeum vulgare*) protein concentrates. *Food Chemistry*, 203, 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.097>
- Ganguly, A., Sharma, K., & Majumder, K. (2019). Chapter Four - Food-derived bioactive peptides and their role in ameliorating hypertension and associated cardiovascular diseases (F. B. T.-A. in F. and N. R. Toldrá (ed.); Vol. 89, pp. 165–207). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.04.001>
- Gani, A., SM, W., & FA, M. (2012). Whole-Grain Cereal Bioactive Compounds and Their Health Benefits: A Review. *Journal of Food Processing & Technology*, 03(03). <https://doi.org/10.4172/2157-7110.1000146>
- Gaskins A.J., Mumford S.L., Rovner A.J., Zhang C., Chen L., Wactawski-Wende J., Perkins N.J., Schisterman E.F., BioCycle Study G. (2010). Whole grains are associated with serum concentrations of high sensitivity C-reactive protein among premenopausal women. *Journal Nutrition*, 140, 1669–1676. doi: 10.3945/jn.110.124164
- Gogebakan O., Kohl A., Osterhoff M.A., van Baak M.A., Jebb S.A., Papadaki A., Martinez J.A., Handjieva-Darlenska T., Hlavaty P., Weickert M.O., et al. (2011). Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: The diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: A randomized, controlled trial. *Circulation*, 124:2829–2838. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.033274
- Goletzke J., Buyken A.E., Joslowski G., Bolzenius K., Remer T., Carstensen M., Egert S., Nothlings U., Rathmann W., Roden M., et al. (2014). Increased intake of carbohydrates from sources with a higher glycemic index and lower consumption of whole grains during puberty are prospectively associated with higher IL-6 concentrations in younger adulthood among healthy individuals. *Journal Nutrition*, 144, 1586–1593. doi: 10.3945/jn.114.193391
- Gu, Y., Liang, Y., Bai, J., Wu, W., Lin, Q., & Wu, J. (2019). Spent hen-derived ACE inhibitory peptide IWHHT shows antioxidative and anti-inflammatory activities in endothelial cells. *Journal of Functional Foods*, 53, 85–92. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.006>
- Guo, Y., Wang, K., Wu, B., Wu, P., Duan, Y., & Ma, H. (2020). Production of ACE inhibitory peptides from corn germ meal by an enzymatic membrane reactor with a novel gradient diafiltration feeding working-mode and in vivo evaluation of antihypertensive effect. *Journal of Functional Foods*, 64(May), 103584. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103584>
- Herder, C., Peltonen, M., Koenig, W. et al. (2009). Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 52, 433–442. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1243-1>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, W. H., Sun, J., He, H., Dong, H. W., & Li, J. T. (2011). Antihypertensive effect of corn peptides, produced by a continuous production in enzymatic membrane reactor, in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 128(4), 968–973. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.127>
- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C. B., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
- Idehen, E., Tang, Y., & Sang, S. (2016). Bioactive phytochemicals in barley. *Journal of Food and Drug Analysis*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.08.002>
- Jallili, T., Carlstrom, J., Kim, S., Freeman, D., Jin, H., Wu, T.-C., Litwin, S. E., & David Symons, J. (2006). Quercetin-supplemented diets lower blood pressure and attenuate cardiac hypertrophy in rats with aortic constriction. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 47(4), 531–541. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000211746.78454.50>
- Kaiser, S., Martin, M., Lunow, D., Rudolph, S., Mertten, S., Möckel, U., Deußen, A., & Henle, T. (2016). Tryptophan-containing dipeptides are bioavailable and inhibit plasma human angiotensin-converting enzyme in vivo. *International Dairy Journal*, 52, 107–114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2015.09.004>
- Khan, S., Khan, T., & Shah, A. J. (2018). Total phenolic and flavonoid contents and antihypertensive effect of the crude extract and fractions of *Calaminta vulgaris*. *Phytomedicine*, 47, 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.046>
- Kim, H. J., Herath, K. H. I. N. M., Dinh, D. T. T., Kim, H.-S., Jeon, Y.-J., Kim, H. J., & Jee, Y. (2021). Sargassum horneri ethanol extract containing polyphenols attenuates PM-induced oxidative stress via ROS scavenging and transition metal chelation. *Journal of Functional Foods*, 79, 104401. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104401>
- Kopaliani, I., Martin, M., Zatschler, B., Müller, B., & Deussen, A. (2016). Whey peptide Isoleucine-Tryptophan inhibits expression and activity of matrix metalloproteinase-2 in rat aorta. *Peptides*, 82, 52–59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.peptides.2016.05.009>
- Kris-Etherton, P. M., Hecker, K. D., Bonanome, A., Coval, S. M., Binkoski, A. E., Hilpert, K. F., Griel, A. E., & Etherton, T. D. (2002). Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *The American Journal of Medicine*, 113 Suppl, 71S-88S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00995-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00995-0)
- Liu, S., Lu, H., Zhao, Q., He, Y., Niu, J., Debnath, A. K., Jiang, S. (2005). Theaflavin derivatives in black tea and catechin derivatives in green tea inhibit HIV-1 entry by targeting gp41. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1723(1–3), 270–281. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2005.02.012>
- Lunow Diana A4 - Kaiser, Susanne A4 - Brückner, Stephan A4 - Gotsch, Astrid A4 - Henle, Thomas, D. A.-L. (2013). Selective release of ACE-inhibiting tryptophan-containing dipeptides from food proteins by enzymatic hydrolysis. *European Food Research & Technology*, v. 237(1), 27-37–2013 v.237 no.1. <https://doi.org/10.1007/s00217-013-2014-x>
- Lunow, D., Kaiser, S., Rückriemen, J., Pohl, C., & Henle, T. (2015). Tryptophan-containing dipeptides are C-domain selective inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Food Chemistry*, 166, 596–602. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.059>
- Ojeda, D., Jiménez-Ferrer, E., Zamilpa, A., Herrera-Arellano, A., Tortoriello, J., & Alvarez, L. (2010). Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 7–10. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.059>
- Paraiso, I. L., Revel, J. S., & Stevens, J. F. (2020). Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Current Opinion in Food Science*, 32, 149–155. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.08.004>
- Peñarrieta, J. M., Tejada, L., Mollinedo, P., Vila, J. L., & Bravo, J. A. (2014). Compuestos fenólicos y su presencia en alimentos. *Revista Boliviana de Química*, 31(2), 68–81.
- Rho, T., Jeong, H. W., Hong, Y. D., Yoon, K., Cho, J. Y., & Yoon, K. D. (2020). Identification of a novel triterpene saponin from *Panax ginseng* seeds, pseudoginsenoside RT8, and its antiinflammatory activity. *Journal of Ginseng Research*, 44(1), 145–153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jgr.2018.11.001>
- Romano, P. S., Waitzman, N. J., Scheffler, R. M., & Pi, R. D. (1995). Folic acid fortification of grain: an economic analysis. *American Journal of Public Health*, 85(5), 667–676. <https://doi.org/10.2105/ajph.85.5.667>
- Santos, M. C., Toson, N. S. B., Pimentel, M. C. B., Bordignon, S. A. L., Mendez, A. S. L., & Henriques, A. T. (2020). Polyphenols composition from leaves of *Cuphea* spp. and inhibitor potential, in vitro, of angiotensin I-converting enzyme (ACE). *Journal of Ethnopharmacology*, 255, 112781. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112781>
- Shrinet, K., Singh, R. K., Chaurasia, A. K., Tripathi, A., & Kumar, A. (2021). Chapter 17 - Bioactive compounds and their future therapeutic applications (R. p. Sinha & D.-P. B. T.-N. B. C. Häder (eds.); pp. 337–362). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820655-3.00017-3>
- Song, J.-M., Lee, K.-H., & Seong, B.-L. (2005). Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Research*, 68(2), 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2005.06.010>
- Talhaoui, N., Vezza, T., Gómez-Caravaca, A. M., Fernández-Gutiérrez, A., Gálvez, J., & Segura-Carretero, A. (2016). Phenolic compounds and in vitro immunomodulatory properties of three Andalusian olive leaf extracts. *Journal of Functional Foods*, 22, 270–277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.037>
- Tsao, R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231–1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
- Utomo, R. Y., Ikawati, M., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202003.0214.V1>
- Van Hung, P. (2016). Phenolic Compounds of Cereals and Their Antioxidant Capacity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(1), 25–35. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.708909>

- Vuolo, M. M., Lima, V. S., & Maróstica Junior, M. R. (2019). Chapter 2 - Phenolic Compounds: Structure, Classification, and Antioxidant Power (M. R. S. B. T.-B. C. Campos (ed.); pp. 33–50). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00002-5>
- Walls, A. C., Park, Y.-J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Veesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281–292.e6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
- Wang, P.-H., & Cheng, Y. (2020). Increasing Host Cellular Receptor—Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression by Coronavirus may Facilitate 2019-nCoV Infection. *BioRxiv*, 2020.02.24.963348. <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.963348>
- Wu, D., Ren, J., & Song, C. (2014). Optimization of Enzymatic Hydrolysis of Corn Germ Meal to Prepare ACE Inhibitory Peptides. *Science & Technology of Cereals Oils & Foods.*, 22(01), 51–53.
- Yang, F., Chen, X., Huang, M., Yang, Q., Cai, X., Chen, X., Du, M., Huang, J., & Wang, S. (2021). Molecular characteristics and structure–activity relationships of food-derived bioactive peptides. *Journal of Integrative Agriculture*, 20(9), 2313–2332. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(20\)63463-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2095-3119(20)63463-3)
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., ... Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of Virology*, 78(20), 11334–11339. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004>
- Yousefian, M., Shakour, N., Hosseinzadeh, H., Hayes, A. W., Hadizadeh, F., & Karimi, G. (2019). The natural phenolic compounds as modulators of NADPH oxidases in hypertension. *Phytomedicine*, 55, 200–213. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.08.002>
- Zhang, X.-L., Guo, Y.-S., Wang, C.-H., Li, G.-Q., Xu, J.-J., Chung, H. Y., Ye, W.-C., Li, Y.-L., & Wang, G.-C. (2014). Phenolic compounds from *Origanum vulgare* and their antioxidant and antiviral activities. *Food Chemistry*, 152, 300–306. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.153>
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, 2020.01.26.919985. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
- Zibadi, S., Farid, R., Moriguchi, S., Lu, Y., Foo, L. Y., Tehrani, P. M., Ulreich, J. B., & Watson, R. R. (2007). Oral administration of purple passion fruit peel extract attenuates blood pressure in female spontaneously hypertensive rats and humans. *Nutrition Research*, 27(7), 408–416. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutres.2007.05.004>