

Esperidina e SARS-CoV-2: nuova luce sulla funzione salutare degli agrumi

di Paolo Bellavite^{1,*} e Alberto Donzelli²

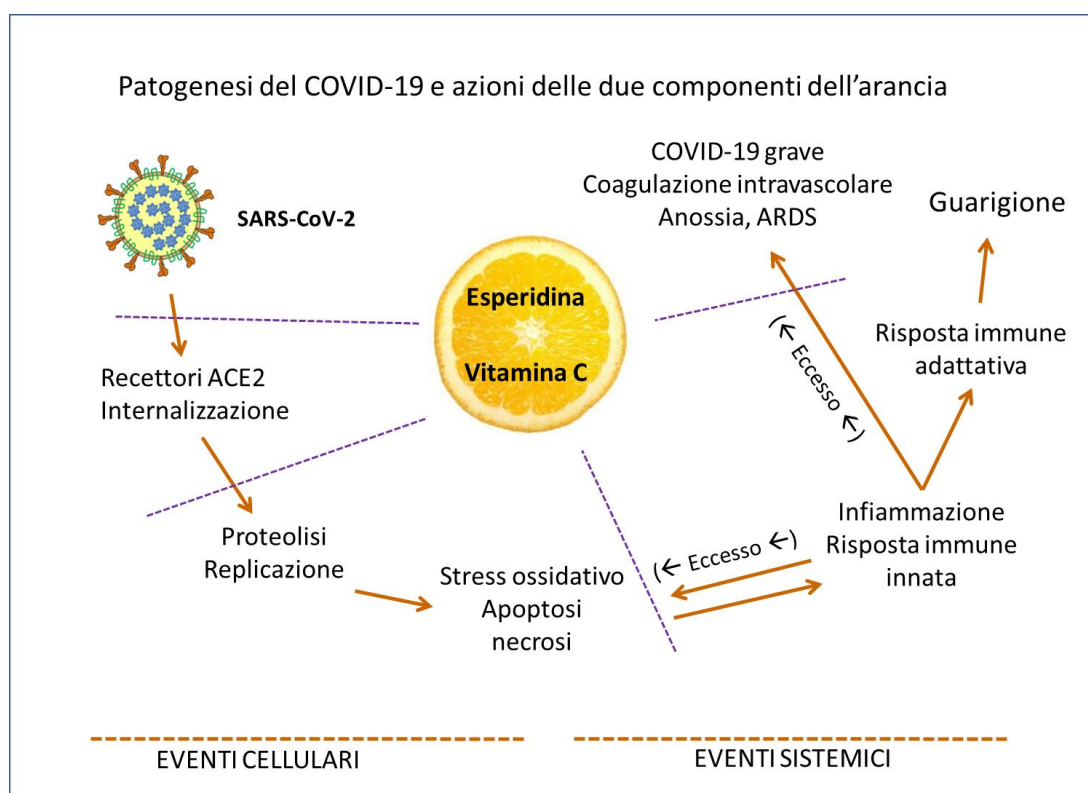
1. Dipartimento di Medicina, Sezione di Patologia Generale, Università di Verona, Strada Le Grazie 8, 37134 Verona
2. Medico, Comitato Scientifico della Fondazione Allineare Sanità e Salute, 20122 Milano

*Autore cui indirizzare la corrispondenza

Publicazione originale: Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. "Antioxidants" 2020, 9(8), 742; <https://doi.org/10.3390/antiox9080742> (free access).

Ricevuto: 25 Luglio 2020 / Revisionato: 10 Agosto 2020 / Pubblicato: 13 Agosto 2020.

Riassunto grafico



Riassunto

Tra i tanti approcci alla prevenzione del Coronavirus 2019 (COVID-19), il possibile ruolo della nutrizione è stato finora piuttosto sottovalutato. Gli alimenti sono molto ricchi di sostanze con un potenziale effetto benefico sulla salute e alcune di queste potrebbero avere un'azione antivirale o essere importanti nel modulare il sistema immunitario e nel difendere le cellule dallo stress ossidativo associato all'infezione. Questa rassegna richiama l'attenzione su alcune sostanze degli agrumi, e in particolare dell'arancia (*Citrus*

sinensis), frutto ben noto per il suo contenuto di vitamine e flavonoidi. Tra i flavonoidi, l'esperidina ha recentemente attirato l'attenzione dei ricercatori, perché si lega alle proteine-chiave del virus SARS-CoV-2. Vari metodi computazionali, applicati indipendentemente da diversi ricercatori, hanno dimostrato che l'esperidina ha una facilità di legame sia con la proteina "spike" del coronavirus, sia con la proteasi principale che trasforma le prime proteine del virus (pp1a e pp1b) nel complesso responsabile per la replicazione virale. L'energia di legame dell'esperidina a questi importanti elementi è inferiore a quella di lopinavir, ritonavir e indinavir, suggerendo che potrebbe svolgere un'efficace azione antivirale. Inoltre, sia l'esperidina che l'acido ascorbico contrastano gli effetti dannosi per le cellule dei radicali liberi dell'ossigeno innescati dall'infezione e dall'infiammazione. La possibile efficacia preventiva della vitamina C, alla dose ottenibile dalla dieta, è oggetto di discussioni ma recenti rassegne suggeriscono che questa sostanza può essere utile in caso di forte carico del sistema immunitario causato da malattie virali. In conclusione, metodi computazionali e studi di laboratorio supportano la necessità di intraprendere appositi studi preclinici, epidemiologici e sperimentali sui potenziali benefici dei componenti degli agrumi per la prevenzione delle malattie infettive, incluso COVID-19.

1. Introduzione

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), essendo una malattia nuova e in gran parte sconosciuta, ha fornito ai medici la necessità di indagare e provare nuovi approcci e interventi. Nelle prime fasi della pandemia, molti tentativi sono stati sollecitati dall'urgenza ma ora la nostra conoscenza sta aumentando e si sta consolidando. Sul fronte della prevenzione, sono state messe in atto varie misure e sono state emesse raccomandazioni, sebbene non tutte basate su prove rigorose. Molte speranze sono state riposte sui vaccini, ma la loro fattibilità, efficacia e sicurezza sono ancora molto incerte. Sebbene siano in corso studi clinici per testare diversi antivirali e altri agenti, una domanda importante per la popolazione è se ci siano nutrienti e schemi alimentari / nutrizionali che possano prevenire l'infezione virale o mitigarne la gravità. La dieta sembra essere un aspetto trascurato o perlomeno sottovalutato, sebbene sia riconosciuto che spesso rivesta un ruolo importante nella prevenzione di varie malattie, anche di natura infettiva [1,2,3,4,5,6].

Tra i benefici della dieta mediterranea per la protezione da molte malattie vi è anche l'elevato consumo di alimenti ricchi di sostanze bioattive come polifenoli e vitamine, tra cui le vitamine A, C, D, E. I polifenoli alimentari costituiscono una grande famiglia di sostanze, con effetti benefici in un ampio gruppo di malattie trasmissibili e non trasmissibili. Questi composti supportano e migliorano le difese dell'organismo contro lo stress ossidativo e nella prevenzione di malattie cardiovascolari, aterosclerosi e cancro. Inoltre, mostrano attività antinfiammatorie, antivirali e antimicrobiche. Quest'articolo considera le proprietà nutraceutiche degli agrumi, con particolare attenzione all'esperidina e alla vitamina C come potenziali farmaci contro la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), per le loro attività come antivirali, antiossidanti e modulatori dell'infiammazione.

Per chiarire il possibile effetto delle sostanze componenti degli agrumi su COVID-19, è utile iniziare con una breve descrizione dell'infettività del virus e della sua patologia. La figura 1 presenta le fasi principali del ciclo virale e le sue conseguenze sulla cellula, con i siti in cui potrebbe avvenire l'azione modulante dell'esperidina e della vitamina C, come discusso nei capitoli successivi.

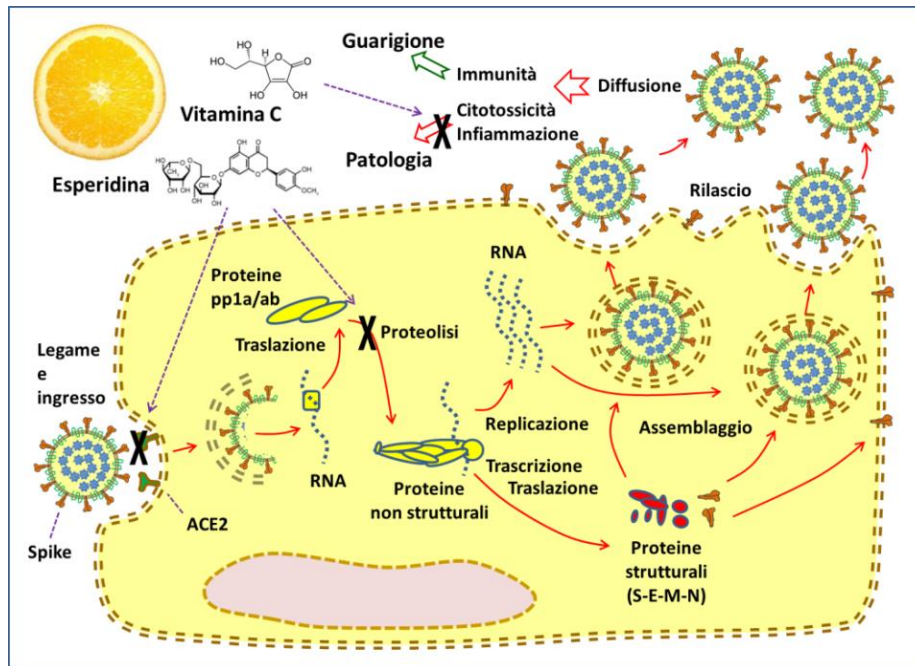


Figura 1. Ciclo cellulare del virus della sindrome respiratoria acuta grave-2 (SARS-CoV-2) e luoghi di inibizione della patologia cellulare e sistemica indotta da virus da parte dell'esperidina e della vitamina C (indicata con "X").

L'internalizzazione di SARS-CoV-2 è mediata dal legame della glicoproteina spike del virus con il suo recettore (ACE2) sulle membrane cellulari. L'ACE2 è espresso in diversi tessuti, comprese le cellule polmonari alveolari, il tessuto gastrointestinale e persino il cervello [7,8,9,10]. La particella virale viene interiorizzata in una vescicola, il cui involucro viene quindi rimosso, consentendo il rilascio dell'RNA genomico nel citoplasma. Gli RNA ORF1a e ORF1b sono prodotti dall'RNA genomico e quindi tradotti rispettivamente nelle proteine pp1a e pp1ab. Le proteine pp1a e pp1ab sono quindi scomposte da un processo proteolitico operato da enzimi virali, per un totale di 16 proteine non strutturali. Alcune proteine non strutturali formano un complesso di replicazione / trascrizione (RNA polimerasi RNA-dipendente), che utilizza l'RNA genomico (+) come modello. Alla fine, gli RNA subgenomici prodotti attraverso la trascrizione vengono tradotti in proteine strutturali che formeranno nuove particelle virali. A questo scopo, le proteine strutturali sono incorporate nella membrana e la proteina N nucleocapside si combina con l'RNA di senso positivo, prodotto attraverso il processo di replicazione, per diventare un complesso nucleoproteico. Nell'apparato reticolo endoplasmatico del Golgi, i vari elementi si fondono nella particella virale completa, che viene infine escretata nell'ambiente extracellulare.

Le nuove copie del virus si diffondono nell'ambiente e infettano altre cellule e organi del corpo, in un'espansione a catena. Quando la carica virale è elevata e la cellula è invasa da molte particelle virali, tutto il suo apparato di sintesi proteica è dedicato alla replicazione virale, fino alla morte cellulare. L'ultima fase può avvenire con il meccanismo dell'"apoptosi" (se la morte è lenta e controllata) oppure a seguito di un "caos energetico-metabolico", tale da provocare la rottura delle varie membrane cellulari, compresi i lisosomi, e una totale perdita di integrità strutturale (necrosi). Probabilmente anche i fenomeni autoimmuni sono coinvolti nell'attacco alla cellula infetta da parte dei linfociti T e degli anticorpi [11]. Alla fine, sia nel tessuto dove molte cellule sono morte (prima fra tutte nel polmone), sia sistemicamente (linfa, sangue,

sistema immunitario, coagulazione, rene, fegato), si sviluppa una reazione infiammatoria che può essere clinicamente molto grave, soprattutto in pazienti con altre patologie concomitanti. Un'infiammazione eccessiva e “viziosa” può essere mediata da un'attivazione distorta della rete di citochine, da disturbi della coagulazione, anche da un eccesso paradossale della reazione immunitaria (autoimmunità, linfociti citotossici).

In conformità a questa breve descrizione, le sostanze con un possibile effetto benefico nell'infezione da coronavirus possono agire in vari stadi: (a) impedendo il legame del virus ai recettori o inibendo la funzione del recettore stesso, quando mette in moto il processo di internalizzazione, (b) inibendo la replicazione virale bloccando, ad esempio, l'RNA polimerasi, le proteasi o l'assemblaggio di nuove particelle, (c) aiutando la cellula a resistere all'attacco virale, cioè arrestando il processo di citotossicità, (d) bloccando la diffusione del virus in il corpo, (e) modulando l'infiammazione quando, partendo come meccanismo difensivo innato, diventa offensivo e citotossico.

Il prototipo delle sostanze che agiscono sui passaggi (a) e (d) sono anticorpi specifici, prodotti da immunizzazione attiva o passiva (plasma, IgG purificate), anche se, nel caso dei coronavirus, questo meccanismo trova una complicazione nel rischio di potenziamento dell'ingresso virale nelle cellule bersaglio da parte degli stessi anticorpi ("potenziamento dipendente da anticorpi") [12] o reazioni autoimmuni [11]. Il passaggio (b) è l'obiettivo della maggior parte dei farmaci antivirali. Poiché il processo di citotossicità (fase (c)) coinvolge i radicali liberi derivati dall'ossigeno in molti meccanismi di danno cellulare, questo processo patologico potrebbe essere rallentato dagli antiossidanti naturali. Infine, la modulazione dei disturbi infiammatori (e) può essere affrontata con un'ampia varietà di farmaci antinfiammatori steroidei e non steroidei, o con nuovi agenti biologici, come antagonisti recettoriali o anticorpi anti-citochine.

Gli agrumi (famiglia delle Rutacee) sono ricche fonti di vitamina C, antociani e flavanoni, con esperidina e naringina come componenti più abbondanti, che hanno diverse proprietà, tra cui attività antiossidante e antinfiammatoria [4,5,13]. Fibre come la pectina, più presenti nella parte solida, aiutano a regolare le funzioni intestinali e ostacolano l'assorbimento del colesterolo LDL. Questi frutti possono anche avere effetti benefici nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni virali e batteriche [14,15,16]. Senza tralasciare la più nota vitamina C, qui esamineremo l'evidenza, seppur molto preliminare, di un possibile effetto benefico nel COVID-19 degli agrumi e del loro principale flavonoide, esperidina. L'esperidina è la forma naturale ed è la forma glicosilata dell'esperetina, spesso utilizzata per la sua rilevazione nel plasma.

2. Contenuti e biodisponibilità

Citrus sinensis (arancia dolce) contiene 0,2 g di grassi, 0,7 g di proteine, 9,9 g di carboidrati (zuccheri solubili) e fornisce 45 kcal di energia per 100 g; il succo d'arancia dolce fresco contiene tracce di grassi, 0,5 g di proteine, 9,8 g di carboidrati totali (zuccheri solubili) e fornisce 39 kcal di energia per 100 mL [17,18]. Altri ingredienti attivi includono vitamina C, carotenoidi, flavanoni [19,20]. I flavanoni sono un gruppo di composti chimici naturali fenolici appartenenti alla classe dei flavonoidi, basati sulla struttura dello scheletro di carbonio del flavone progenitore. Il flavone più importante è l'esperetina, che si trova nel frutto in forma glicosilata come esperidina. Quest'ultima è presente principalmente nella buccia, soprattutto nella parte bianca (albedo) degli agrumi, e il consumo dei frutti interi può consentire un apporto maggiore rispetto al

succo [21]. Infatti, nel succo d'arancia fresco, il contenuto di esperidina è di circa 30 mg per 100 ml, e nel succo commerciale può essere un po' più alto [22], probabilmente perché la lavorazione industriale incorpora più buccia.

Non ci sono grandi differenze tra le diverse varietà di arance e tra arancia, clementina e mandarino (Tabella 1). Inoltre, i limoni contengono una quantità di esperidina (in mg / 100 ml) paragonabile a quella delle arance, ma bere una stessa quantità di succo è più difficile. Il contenuto di flavonoidi dell'arancia rossa [23] è principalmente esperidina (43,6 mg / 100 ml), seguito a distanza da narirutina (4,8 mg / 100 ml) e dimidina (2,4 mg / 100 ml).

Tabella 1. Contenuto di esperidina (mg / 100 mL di succo fresco) in diversi agrumi. I dati provengono dalle revisioni di Gattuso et al. [22] e, per l'arancia rossa, di Grosso et al. [23]

Fruit	Hesperidin Content (mg/100 mL Juice)			
	mg	SD	Min.	Max.
<i>Citrus sinensis</i> (sweet orange)	28.6	11.9	3.5	55.2
<i>Citrus sinensis</i> (red orange)	43.6	17.9	18	66.5
Commercial sweet orange juice	37.5	19.2	4.45	76.3
<i>Citrus reticulata</i> (mandarin)	24.3	18.2	0.81	45.8
<i>Citrus clementine</i> (clementine)	39.9	29.4	5.21	86.1
<i>Citrus limon</i> (lemon)	20.5	12.4	3.84	41
<i>Citrus aurantifolia</i> (lime)	1.8	0.35	1.52	2.0
<i>Citrus paradisi</i> (grapefruit)	0.9	0.58	0.25	1.8
Commercial grapefruit juice	2.8	3.9	0.2	16.4

Secondo una recente revisione [24], il contenuto di esperidina in 100 ml di succo è: arancia 20–60 mg, mandarini 8-46 mg, limone 4-41 mg, pompelmo 2–17 mg. Ciò significa che possiamo assumere circa 100 mg di esperidina in un grande bicchiere di succo d'arancia. Sulla base di questi dati, si può affermare che la scelta dei frutti più adatti per un migliore apporto di esperidina potrebbe essere fatta tra arance, mandarini e clementine, in base alle preferenze individuali e ai costi. Si ribadisce che i livelli più alti di esperidina (e di altri flavonoidi) sono nella buccia degli agrumi: flavedo e albedo. La concentrazione nell'albedo è di almeno un ordine di grandezza maggiore di quella del succo [24]. Pertanto, il maggior apporto potrebbe essere ottenuto prediligendo gli agrumi da agricoltura biologica, di cui si può mangiare anche la buccia.

Alcuni test hanno valutato la quantità di esperidina (o il suo metabolita esperetina) nel sangue di persone che bevono succo d'arancia. Volontari sani hanno bevuto succo d'arancia in una dose (8 ml / kg) e campioni di sangue e urina sono stati raccolti tra 0 e 24 ore dopo la somministrazione [25]. Il picco di concentrazione plasmatica di esperetina è stato di $2,2 \pm 1,6$ micromol / L, con notevoli variazioni nei diversi soggetti. L'emivita di eliminazione variava da 1,3 a 2,2 ore, indicando una cinetica a breve termine. In un altro esperimento [26], dopo una notte di digiuno, cinque volontari sani hanno bevuto 0,5 o 1 L di succo d'arancia commerciale, contenente 444 mg / L di esperidina, insieme a una colazione priva di polifenoli. I metaboliti del flavanone sono comparsi nel plasma 3 ore dopo l'ingestione del succo, hanno raggiunto il picco tra 5 e 7

ore, quindi sono tornati al valore basale dopo 24 ore. Il picco di concentrazione plasmatica di esperetina era $0,46 \pm 0,07$ micromol / L e $1,28 \pm 0,13$ micromol / L, rispettivamente dopo aver assunto 0,5 e 1 L. Gli autori hanno concluso che, in caso di consumo moderato o elevato di succo d'arancia, i flavanoni rappresentano una parte importante del pool di polifenoli totali nel plasma.

Tuttavia, non sarebbe corretto valutare la biodisponibilità dei fenoli solo con il dosaggio di esperetina. Infatti, esperidina e naringina sono metabolizzate dai batteri intestinali, principalmente nel colon prossimale, con la formazione dei loro agliconi, esperetina e naringenina e vari altri piccoli fenoli [27]. Studi hanno anche dimostrato che i flavanoni degli agrumi e i loro metaboliti sono in grado di influenzare la composizione e l'attività del microbiota e di esercitare effetti benefici sulla funzione e sulla salute gastrointestinale. Altri studi di biodisponibilità hanno calcolato che, se i cataboliti fenolici derivati dal colon vengono aggiunti ai metaboliti glucuronide e solfato, i polifenoli derivati dal succo d'arancia sono molto più abbondanti e disponibili di quanto si pensasse in precedenza [28,29].

Studi sull'uomo hanno da tempo dimostrato la sicurezza e la buona tollerabilità dell'esperidina fino a dosi molto elevate [24]. Negli studi sugli animali, l'esperidina ha mostrato un buon profilo di sicurezza [30], con una dose letale mediana (LD50) di 4837,5 mg / kg e nella somministrazione cronica verso l'alto, 500 mg / kg di flavanone non hanno indotto alcuna anomalia nel peso corporeo, segni e sintomi clinici e parametri del sangue.

3. L'esperidina e il virus

Recentemente ha destato interesse scientifico la scoperta che la molecola dell'esperidina ha una struttura chimico-fisica adatta a legarsi a proteine chiave nel funzionamento del virus SARS-CoV-2. Almeno sei ricerche hanno prodotto risultati concordanti [31-36]. I ricercatori sono partiti dalla conoscenza dettagliata della struttura della proteina del virus, per accertare quali molecole, naturali o artificiali, siano in grado di legarsi con una bassa energia di legame (minore è l'energia richiesta, più forte e specifico è il legame). Questa tecnica, denominata "in silico", è ora applicata per prevedere il comportamento dei farmaci e accelerare il tasso di rilevamento, poiché consente lo screening di molti farmaci, riducendo la necessità di costosi lavori di laboratorio e limitando le sperimentazioni cliniche ai migliori candidati.

Wu e collaboratori [31] hanno testato 1066 sostanze naturali con potenziale effetto antivirale, più 78 farmaci antivirali già noti in letteratura, per il loro legame alle proteine SARS-CoV-2. Di tutti, l'esperidina era la più adatta per legarsi alla "punta". Sovrapponendo il complesso ACE2 - dominio di legame del recettore (RBD) all'esperidina - complesso RBD, si osserva una chiara sovrapposizione di esperidina con l'interfaccia ACE2, il che suggerisce che l'esperidina può interrompere l'interazione di ACE2 con RBD.

Un secondo sito teorico di legame a bassa energia dell'esperidina con SARS-CoV-2 è la proteasi principale che consente l'elaborazione delle prime proteine trasferite dal genoma virale - pp1a e pp1ab - in proteine funzionali nella cellula ospite [31]. Questo enzima è chiamato "3CLpro" o "Mpro" dai vari autori ed è il bersaglio di molti farmaci antivirali chimici. Questo legame specifico dell'esperidina è stato confermato anche da altri autori: in uno screening di 1500 potenziali molecole in grado di legarsi a 3CLpro, l'esperidina è la seconda più efficiente per legarsi alla catena A, con un'energia libera di $-10,1$ kcal mol⁻¹ [32]. Lopinavir ($-8,0$) e ritonavir ($-7,9$) sono dati come farmaci di riferimento e mostrano una minore capacità di legame. Il

legame alla catena B si verifica con $-8,3 \text{ kcal mol}^{-1}$, mentre lopinavir ($-6,8$) e ritonavir ($-6,9$) hanno una capacità di legame inferiore.

Un altro studio dettagliato sul “docking” molecolare dell'interazione tra esperidina e Mpro è stato recentemente pubblicato [35]. In uno screening di 33 molecole antivirali naturali e già note, gli autori hanno scoperto che l'energia di legame inferiore (indicante la massima affinità) è caratteristica della rutina ($-9,55 \text{ kcal / mol}$), seguita da ritonavir ($-9,52 \text{ kcal / mol}$), emetina ($-9,07 \text{ kcal / mol}$), esperidina ($-9,02 \text{ kcal / mol}$) e indinavir ($8,84 \text{ kcal / mol}$). L'esperidina si lega con legami idrogeno a vari amminoacidi, principalmente THR24, THR25, THR45, HIS4, SER46, CYS145. Ulteriori prove sono arrivate dal lavoro di Joshi et al. [36], che hanno identificato l'esperidina tra diverse molecole naturali che si legano fortemente alla proteasi principale SARS-CoV-2 e, in modo interessante, anche al recettore virale dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE-2).

Una ricerca pubblicata da autori indonesiani e finora disponibile in *preprint* ha esaminato con metodi computazionali un'ampia gamma di principi attivi delle piante officinali *Curcuma sp.*, *Citrus sp.* (arancia), *Caesalpinia sappan* e *Alpinia galanga*, per la loro capacità di legame molecolare con le proteine virali [34]. Per le tre principali proteine coinvolte nell'infezione virale, l'esperidina era la molecola di legame più efficiente, con punti di aggancio di $-13,51$, $-9,61$ e $-9,50$ rispettivamente alla proteasi SARS-CoV-2, alla glicoproteina-RBD Spike e al recettore ACE2. L'esperidina svolge una migliore interazione con la proteasi SARS-CoV-2 rispetto al lopinavir, un farmaco di riferimento utilizzato oggi negli studi clinici per COVID-19. Questi autori hanno osservato che, oltre all'esperidina, altri flavonoidi dell'arancio, meno rappresentati quantitativamente, come tangeretina, naringenina e nobiletina, hanno anche una bassa energia di legame (paragonabile ai ligandi di riferimento, lopinavir e nafamostat) alle tre proteine essenziali, suggerendo che queste interazioni potrebbero anche contribuire all'effetto inibitorio contro l'infezione da virus. Secondo un altro studio di ricerca con “docking” molecolare [33], su 26 composti fenolici naturali che sono considerati come candidati all'azione antivirale, l'esperidina era quella con la più alta capacità di legame alla forma cristallizzata della proteasi principale di SARS-CoV-2. Il flavanone interagisce con diversi amminoacidi della proteina attraverso legami idrogeno e l'interazione dell'esperidina è più efficace di quella realizzata dal farmaco di riferimento nelfinavir (con punteggi rispettivamente di $-178,59$ e $-147,38$).

Esiste un importante precedente quando gli autori hanno studiato composti naturali in grado di inibire 3CLpro del virus SARS [37], utilizzando saggi di scissione proteolitica basati su cellule. Su sette composti fenolici testati, l'emodina e l'esperetina hanno inibito l'attività proteolitica in modo dose-dipendente, con IC50 rispettivamente di 366 micromol / L e $8,3 \text{ micromol / L}$. È interessante notare che questa ricerca suggerisce che l'inibizione della proteasi virale si verifica a concentrazioni di esperidina dello stesso ordine di grandezza di quelle ottenibili nel plasma, con una grande integrazione orale di succo d'arancia. Poiché lo schema strutturale della proteasi principale del coronavirus e la conformazione del sito attivo sono conservati nonostante le variazioni di sequenza [36], è concepibile che l'effetto inibitorio dell'esperidina precedentemente osservato nel virus SARS possa essere sfruttato anche nel virus SARS-CoV-2.

4. Attività antiossidante

Un efficiente metabolismo ossidativo a livello mitocondriale (senza formazione ingiustificata di radicali liberi) e l'equilibrio delle reazioni di ossidazione, dovute all'intervento dei sistemi enzimatici e di varie

molecole “scavenger”, sono essenziali per la vitalità delle cellule di ogni tessuto. Diversi virus rompono questo equilibrio e inducono stress ossidativo, che a sua volta facilita fasi specifiche del ciclo di vita di SARS-CoV-2 [38] e, infine, la morte cellulare (Figura 2). L'esperidina contribuisce in modo significativo ai sistemi di difesa antiossidante come agente efficace contro i radicali superossido e idrossile [39], e il suo derivato esperetina inibisce la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule microgliali (macrofagi del sistema nervoso) stimulate con LPS [40].

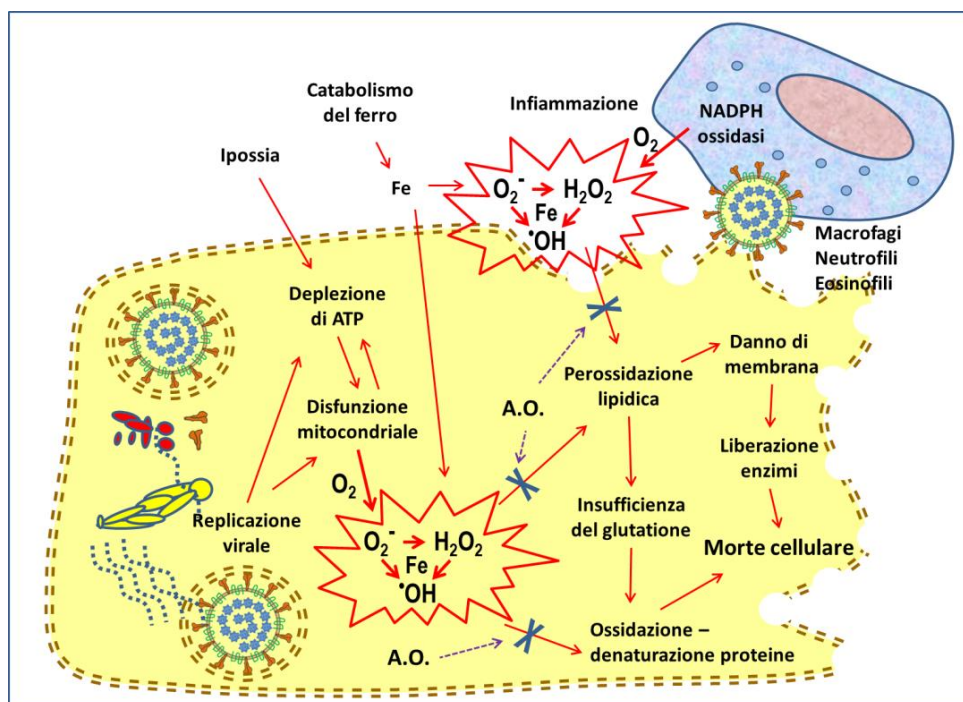


Figura 2. Rappresentazione schematica dei meccanismi di generazione dei radicali liberi da ossigeno nel corso della malattia da Coronavirus 2019 (COVID-19) e ipotesi sui siti di azione degli antiossidanti (A.O.), indicati con "X".

Le perturbazioni sistemiche associate alla gravità della malattia COVID-19 comprendono il rilascio di eme libero e l'iperferritinemia, un segno di disregolazione del metabolismo del ferro, che a sua volta induce la produzione di specie di ossigeno reattive, come anione superossido (O_2^-), perossido di idrogeno (H_2O_2), radicale idrossile ($\cdot OH$) e promuove lo stress ossidativo [41,42]. In questo processo patologico, anche la disfunzione del metabolismo ossidativo mitocondriale svolge un ruolo importante, portando a danni piastrinici e promuovendo la formazione di trombi [43]. Un altro modello sperimentale di generazione di radicali liberi è rappresentato dall'ischemia e dalla perfusione (I/R). Questa eventualità è stata descritta anche nei COVID-19 [44] o può aggravare il trattamento con farmaci come cloroquina [45]: durante ipossia prolungata di un tessuto, le cellule subiscono danni strutturali, specialmente nel mitocondrio e nel reticolo endoplasmico. Inoltre, il metabolismo delle purine termina con la formazione di abbondanti quantità di xantina. Quando l'ossigeno portato dal sangue ritorna allo stesso tessuto, questi meccanismi biochimici - cioè la catena mitocondriale, il reticolo endoplasmico e la xantina ossidasi - generano una riduzione monovalente dell'ossigeno con la formazione di superossido e di altri radicali a catena. Studi su roditori sottoposti a sessioni ripetute di ischemia epatica e di riperfusione suggeriscono che l'esperidina è un

potenziale agente terapeutico per le lesioni epatiche da I/R [39]. Infine, un'importante fonte di radicali liberi durante l'infezione è l'enzima NADPH ossidasi delle cellule fagocitarie (neutrofili, eosinofili, macrofagi) che, attivato dal processo infiammatorio, produce grandi quantità di derivati tossici dell'ossigeno con funzione microbica [46]. In particolari circostanze, quando la loro produzione è eccessiva o il sistema di eliminazione è inefficiente o saturo, le specie di ossigeno reattive possono fuggire dalla cellula che le produce e essere rilasciate nell'ambiente extracellulare, diventando dannose e amplificando la lesione dovuta all'infiammazione [47,48].

Molti studi hanno evidenziato l'importanza dell'ossido-riduzione intracellulare come nuovo obiettivo per i farmaci naturali o per le droghe sintetiche volte a bloccare sia la replicazione virale che l'infiammazione indotta dal virus [38]. È stato suggerito che, durante il COVID-19, il trattamento precoce con antiossidanti quali n-acetilcisteina [49,50], melatonina [51,52], polifenoli [53,54,55], K, C, D ed E integratori vitaminici [56] potrebbe essere utile. Sebbene finora non siano stati condotti studi diretti a dimostrare esperidina nei COVID-19, il fatto che essa abbia anche una potente azione antiossidante suggerisce che potrebbe avere un effetto benefico anche attraverso un meccanismo di protezione contro i danni citotossici provocati dai virus.

Vari studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'attività antiossidante dell'esperidina non si limita all'attività di eliminazione dei radicali liberi, ma aumenta anche le difese cellulari contro lo stress ossidativo e riduce i meccanismi responsabili dell'infiammazione attraverso la via di segnalazione ERK/Nrf2 [57]. Le cellule hk-2 trattate con cisplatino subiscono stress ossidativo e apoptosi, attenuati dall'esperetina, riducendo i livelli radicalici e attivando la via di segnalazione Nrf2, che a sua volta regola gli elementi di risposta antiossidanti [58]. Il paracetamolo è un comune farmaco antipiretico e analgesico, ma il suo sovradosaggio può causare insufficienza epatica acuta, con un meccanismo che comporta uno stress ossidativo [59], attenuato dal pretrattamento con esperetina in modo dose-dipendente [60].

Esperidina potrebbe essere particolarmente utile negli anziani che soffrono di maggiore stress ossidativo. Sebbene le ragioni di una diversa gravità della malattia del COVID-19 in soggetti di età diversa non siano chiare, è stato suggerito che un fattore chiave sia l'elevata capacità antiossidante dei bambini e lo squilibrio dei sistemi antiossidanti nei soggetti anziani [61,62], forse perché l'ambiente di ossidoriduzione intracellulare altera la presentazione degli antigeni [63] e l'espressione o la funzione di ACE2 [64,65]. I risultati di un altro studio indicano gli effetti benefici dei flavanoni degli agrumi nel fegato di ratto anziano, in cui naringina ed esperidina hanno impedito la diminuzione della catalasi, della superossido dismutasi e della glutatione reduttasi legate all'età [66]. L'esperidina ha dimostrato un'attività antiossidante nei ratti dopo un programma di addestramento intensivo e ha attenuato la secrezione di citochine da parte dei macrofagi attivati [67,68]. È stato dimostrato che la somministrazione di esperetina riduce significativamente i livelli di mieloperossidasi, malondialdeide (un marcatore della perossidazione lipidica) e infiammazione in modelli sperimentali di colite [69] e trauma epatico [70]. In un modello di artrite reumatoide indotta dall'adiuvante completo di Freund, l'esperidina ha invertito con successo i segni e i sintomi, i marcatori infiammatori e la perossidazione lipidica [71].

Uno studio interessante ha confrontato la capacità antiossidante del plasma di soggetti umani dopo l'ingestione di 150 mL di diversi succhi di frutta [72]. Un significativo effetto di eliminazione dei radicali liberi è stato osservato già dopo 30 minuti e fino a 90 minuti dopo l'ingestione di succhi di mele, arance, uva, pesche, prugne, kiwi, melone e anguria, ma non di succo di pera. Il succo d'uva ha mostrato un effetto

leggermente più duraturo (fino a 120 minuti dopo l'ingestione). Nessuno studio, tuttavia, ha valutato l'effetto antivirale di diversi frutti, ma i dati riportati nelle sezioni 2 e 3 suggeriscono che sia principalmente attribuibile agli agrumi, a causa del loro particolare contenuto di esperidina.

5. Vitamina C

Questo articolo si concentra maggiormente sull'esperidina per le nuove proprietà anti-SARS-CoV-2, ma non si può trascurare l'importanza della vitamina C, forse la componente più nota degli agrumi. La vitamina C è la principale componente antiossidante dell'arancio e, secondo vari autori, in un'alimentazione normale contribuisce dal 15 al 30 per cento del potere antiossidante totale del plasma [73]. Il livello di acido ascorbico nei succhi d'arancia in commercio (100%) varia da circa 35 mg/100 mL a circa 74 mg/100 mL [73]. Il consumo di arance rosse contribuisce a una dose giornaliera di 9,4 mg/ giorno (fino a 55 mg/ giorno) di antociani e di 58,5 mg/ giorno (fino a 340 mg/ giorno) di vitamina C, rispettivamente [74]. I campioni di agrumi (Sanguinella e Tarocco) presentavano valori di vitamina C superiori a 54,9 mg/100 g di parte commestibile [75].

Nel COVID-19 è stato riportato un effetto terapeutico complementare di alte dosi endovenose di vitamina C [76,77] e sono in corso studi clinici [78], ma è necessario sapere che alte dosi di ascorbato possono essere dannose [79]. Il ruolo degli interventi alimentari è molto più difficile da valutare e qualsiasi suggerimento al momento è puramente speculativo o, nel migliore dei casi, un'ipotesi di lavoro [80].

Esistono dati contrastanti sugli effetti della vitamina C sulla prevenzione del comune raffreddore e di altre malattie respiratorie. I coronavirus sono tra i virus che causano il comune raffreddore, una malattia che non ha mai avuto una cura o un vaccino efficaci. Considerato che il SARS-CoV-2 è un coronavirus e tenuto conto del basso costo e dell'elevata sicurezza degli alimenti naturali ricchi di vitamina C, è stato suggerito che potrebbe essere utile aumentare l'assunzione giornaliera di tali alimenti durante la pandemia COVID-19 [80,81,82]. Comunque, mentre molti studi sull'efficacia delle mega dosi di vitamina C nella prevenzione delle malattie respiratorie sono inconcludenti o negativi, le meta-analisi suggeriscono un beneficio consistente e statisticamente significativo della vitamina C nella prevenzione del comune raffreddore e nelle persone esposte a brevi periodi di stress, esercizio fisico intenso o in un ambiente freddo [83,84].

La vitamina C, oltre a partecipare alla sintesi del collagene nel tessuto connettivo, ha un forte effetto antiossidante, capace di ridurre i danni dei radicali liberi, insieme ad altre vitamine, enzimi e minerali (zinco, selenio). Si ritiene che la vitamina C prevenga l'ossidazione delle LDL e protegga dall'apoptosi le cellule della muscolatura liscia vascolare umana [23] e rafforzi le funzioni immunitarie [119]. Studi su animali infettati dal virus dell'influenza hanno dimostrato che la vitamina C stimola le risposte immunitarie antivirali e riduce lo stato infiammatorio polmonare [85,86]. Noi suggeriamo che un effetto benefico di dosi medie basse di vitamina C nelle prime fasi dell'infezione da COVID-9 potrebbe anche essere dovuto alla protezione delle cellule dai danni causati dal virus e /o dai radicali liberi prodotti nel corso di reazioni infiammatorie ed immunopatologiche disregolate.

Gli effetti benefici di una quantità adeguata di agrumi o dell'integrazione della dieta con estratti vegetali possono derivare dagli effetti sinergici dei loro componenti [87], che proteggono dalla replicazione dei virus e dai danni ossidativi.

6. Altri effetti utili

L'esperidina ha molteplici proprietà medicinali antimicrobiche, antiossidanti, antitumore, antiipertensive e immunostimolanti [14,57,88-97]. Gli agrumi potrebbero quindi avere effetti positivi nel corso del COVID-19 con meccanismi aggiuntivi, oltre all'inibizione della replicazione virale e dell'attività antiossidante.

Negli stadi più avanzati, questa malattia presenta molteplici e complesse caratteristiche sistemiche: ipercoagulazione, iperattivazione delle reazioni infiammatorie sistemiche e una patologia che coinvolge i vasi sanguigni del polmone e di altri organi. Ad esempio, è stato sostenuto che la miscela di esperidina con diosmina, somministrate con eparina, protegge contro la tromboembolia venosa, che è una grave complicazione polmonare della malattia COVID-19 [98]. Uno studio randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo, cross-over in soggetti con aumentato rischio cardiovascolare (di età compresa tra 27 e 56 anni) ha esaminato la somministrazione di 500 mL di succo di arancia rossa al giorno (o 500 mL di placebo al giorno) per periodi di 7 giorni [99]. La funzione endoteliale, misurata come dilatazione mediata dal flusso, è migliorata notevolmente ed è stata normalizzata (5,7% rispetto al 7,9%; $P < 0,005$), dopo una settimana di consumo di succo d'arancia. Anche le concentrazioni di proteina c-reattiva, IL-6 e TNF-alfa sono diminuite significativamente ($p < 0,001$).

Inoltre, è noto che questa infezione colpisce più gravemente gli anziani con altri disturbi cardiovascolari e respiratori. Di conseguenza, qualsiasi intervento legato al modo di vivere, compresi gli interventi alimentari che aumentano la biodisponibilità dell'esperidina [95] e contribuiscono a mantenere la salute del sistema cardiovascolare e respiratorio, può rendere la persona infetta da SARS-CoV-2 meno sensibile alle sue complicanze più gravi. Il rischio di alcune malattie croniche come quelle cerebrovascolari e l'asma è inferiore con un più elevato livello di assunzione alimentare di esperidina [100], e alcuni studi segnalano effetti benefici in modelli animali di disturbi neurodegenerativi [96,101,102] e crisi febbrili indotte dall'ipertermia [103]. L'analisi dell'espressione genica ha dimostrato che l'esperidina modula l'espressione dei geni coinvolti nell'aterogenesi, nell'infiammazione, nell'adesione cellulare e nell'organizzazione citoscheletrica [104]. Concentrazioni fisiologicamente rilevanti di flavanone riducono l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali stimulate dal TNF-alfa, influenzando l'espressione di geni correlati e offrendo una potenziale spiegazione dei suoi effetti di protezione vascolare. Per ottenere gli effetti descritti è stata sufficiente una dose giornaliera di 292 mg di esperidina, corrispondente a 500 mL di succo d'arancia.

Uno studio crossover controllato randomizzato [105] su 24 uomini sani e sovrappeso (età 50-65 anni) ha studiato gli effetti dell'arancia e dell'esperidina sul sistema vascolare. Durante tre periodi di quattro settimane, i volontari hanno consumato 500 mL di succo d'arancia, 500 mL di bevanda di controllo, più esperidina, o 500 mL di bevanda di controllo più placebo ogni giorno. Dopo 4 settimane di assunzione di succo d'arancia o di bevande di controllo più esperidina, la pressione diastolica era significativamente diminuita rispetto ai soggetti trattati con placebo ($p = 0,02$). Sia il succo d'arancia che la bevanda di controllo più l'assunzione di esperidina hanno migliorato la reattività endoteliale microvascolare post-prandiale rispetto al placebo ($p < 0,05$), misurata al picco di concentrazione plasmatica dell'esperidina. Gli autori concludono che, negli uomini sani di mezza età in sovrappeso moderato, il consumo regolare di succo d'arancia riduce la pressione diastolica e aumenta la reattività microvascolare endotelio-dipendente. Lo studio suggerisce che questo effetto benefico è dovuto all'esperidina. Vari esperimenti in vivo su animali di

laboratorio hanno rivelato gli effetti protettivi dell'esperidina contro l'infiammazione prodotta dalla lipopolisaccaride (LPS) nel fegato e nella milza [106].

Studi nei topi hanno mostrato effetti protettivi dell'esperetina nella neuroinfiammazione indotta da LPS, nello stress ossidativo neuronale e nell'insufficienza della memoria [107]. L'esperetina ha ridotto significativamente l'espressione di citochine infiammatorie nella microglia e ha attenuato la generazione di specie di ossigeno reattive indotte da LPS. Inoltre, l'esperetina ha migliorato l'integrità sinaptica, i processi cognitivi e di memoria. In un recente riesame della letteratura è stato osservato che le proprietà nutritive, antiossidanti e antinfiammatorie dell'esperidina potrebbero essere utili anche nelle malattie neurodegenerative [101]. Uno studio di storia clinica alimentare ha determinato l'assunzione alimentare totale di 10.054 uomini e donne finlandesi nell'anno precedente [100]. L'assunzione di flavonoidi negli alimenti è stata stimata e confrontata con l'incidenza delle malattie considerate dai diversi registri nazionali della sanità pubblica. Le persone con livelli di assunzione più elevati di esperetina presentavano una minore incidenza di patologie cerebrovascolari (RR 0,80;CI 0,64-0,99;P = 0,008) e asma bronchiale (RR 0,64;CI 0,46-0,88;P = 0,03).

L'effetto del succo d'arancia sull'infiammazione e sullo stress ossidativo indotto da un pasto ad alto contenuto di grassi è stato studiato [108] in tre gruppi di 10 soggetti sani e normali, invitati a bere acqua, o 300 kcal di glucosio, o succo d'arancia, in combinazione con un pasto ad alto contenuto di grassi (900 kcal). Il pasto ad alto contenuto lipidico ha aumentato l'espressione di NADPH ossidasi, recettori toll-simili e metalloproteasi-9 nelle cellule mononucleate e nel plasma. Questi cambiamenti sono stati significativamente ridotti dall'assunzione di succo d'arancia. Altri autori [72,109] hanno anche descritto effetti antiossidanti in volontari sani dopo aver assunto succo d'arancia e frutti interi ricchi di vitamina C.

Poiché la malattia COVID-19 è una malattia multiorgano e ha conseguenze cliniche più gravi in soggetti affetti da co-morbilità e patologie cardiovascolari, è possibile che il suo decorso clinico possa trarre beneficio dai molteplici effetti preziosi dell'esperidina nelle patologie sistemiche e cronico-degenerative.

7. Discussione

La letteratura scientifica sulle sane proprietà di frutta e verdura [5,18,29,110-116] è vasta e non rientra nel campo di applicazione di questo articolo, che si è concentrato sull'interazione notevole e sorprendente tra esperidina e le principali proteine del virus SARS-CoV-2, vista attraverso simulazioni computazionali. Poiché questi metodi sono ora il "gold standard" per lo screening di nuovi farmaci e dei loro obiettivi, possiamo ipotizzare gli effetti benefici dell'esperidina anche nel COVID-19, in attesa delle necessarie prove cliniche dell'efficacia preventiva e/o terapeutica. Il legame dell'esperidina alla parte centrale dello spike e alla proteasi principale è molto più forte di quello degli antivirali convenzionali e ci si può aspettare che questa molecola possa essere presto testata in studi randomizzati su pazienti con COVID-19 o soggetti esposti al contagio, come nel caso della quercetina o di una miscela di quercetina, tè verde, cannella e liquirizia [115]. Queste nuove proprietà farmacologiche dell'esperidina si aggiungono a quelle di un agente antiossidante, già note.

Una revisione sistematica con meta-analisi dose-risposta di studi prospettici che studiano il rapporto tra frutta, verdura e malattie cardiovascolari, cancro totale e mortalità per tutte le cause [116] ha rilevato una relazione non lineare tra l'assunzione di agrumi e mortalità per tutte le cause, con il nadir per un consumo medio compreso tra 50 e 100 g al giorno e con una tendenza apparente della curva dose-risposta a perdere qualsiasi beneficio attorno ai 250 g al giorno. Ciò potrebbe accadere a causa dei succhi zuccherati, in quanto il consumo di bevande zuccherate o bevande ad alto contenuto di zucchero negli USA è stato associato ad un aumento della mortalità [117]. Un consumo medio di agrumi vicino a 100 g/ giorno sembrerebbe ottimale, preferendo i frutti interi, che sono associati anche all'assunzione massima di esperidina, in aggiunta alle fibre alimentari e ad altri nutrienti, rispetto ai succhi o alle bevande centrifugate.

In generale, non si può sostenere che gli agrumi siano più sani degli altri frutti [72,116], ma il vantaggio è certamente vero per il loro contenuto di esperidina, e quindi per il loro possibile effetto protettivo contro il COVID-19. Le prove raccolte di recente suggeriscono che la aggiunta di esperidina alla dieta possa essere utile come agente profilattico contro l'infezione da SARS-CoV-2 e come trattamento complementare durante la malattia, come suggerito di recente da altri [24,98]. A sostegno di questa ipotesi, quest'ultimo studio citava lo studio "in silico" di Wu et al. [31] e proponeva che il beneficio dell'esperidina potesse derivare sia dal legame con lo spike coronavirus sia dalla sua attività antinfiammatoria. Come risulta dalla nostra rassegna, diversi altri gruppi di ricerca [32-36] si sono aggiunti al lavoro di Wu et al. [31], mostrando una bassa energia di legame (alta affinità) ad altre proteine virali oltre allo spike. In questo lavoro, abbiamo anche dato importanza ad ulteriori azioni biologiche degli agrumi, per proteggere la cellula dai danni causati dal virus e dallo stress ossidativo. Inoltre, dal nostro punto di vista, è importante considerare, oltre all'effetto della singola molecola, anche l'insieme dei benefici degli agrumi e del succo intero di frutta. Infatti, l'arancio, il limone e il mandarino contengono una quantità significativa di esperidina che può essere assunta attraverso la dieta, e contengono anche la vitamina C, che ha proprietà nutritive che potrebbero entrare in sinergia con il flavanone.

Per il COVID-19 è opportuno esaminare in futuro se il consumo regolare di agrumi o un aumento del consumo possano essere consigliati tra le misure alimentari preventive. Una dose di agrumi o di integratori a base di vitamina c, superiore a quella di una dieta tipica della popolazione italiana, non sembra adatta alla prevenzione a lungo termine. Tuttavia, nei periodi di forte stress (che possono essere considerati simili all'esposizione a microrganismi patogeni durante il picco epidemico o durante un'altra malattia infettiva), si prevedono possibili benefici da elevate dosi di vitamina C [84]. È stato suggerito che la prevenzione delle infezioni richieda l'assunzione alimentare di vitamina C (cioè 100-200 mg/ die) [118], che fornisce livelli plasmatici adeguati per ottimizzare i livelli delle cellule e dei tessuti, mentre il trattamento delle infezioni accertate può richiedere probabilmente dosi significativamente più elevate (grammi) di vitamina per compensare l'aumento della risposta infiammatoria e della domanda metabolica [119]. Se ci si affida al cibo, queste dosi possono essere raggiunte con un elevato consumo temporaneo di spremuta, avendo cura di schiacciare bene anche l'albedo, che è la parte più ricca di esperidina.

A seguito delle prove computazionali dell'interazione tra esperidina e le principali proteine virali, è probabile che questa componente diventi parte dei farmaci candidati per un effetto preventivo o terapeutico. Al fine di sostenere un effetto simile delle dosi alimentari, sarebbero necessari studi epidemiologici adeguati per confrontare l'incidenza dei COVID-19 in popolazioni con diversi livelli di assunzione alimentare di arance e di altri agrumi, in analogia con gli studi che mostrano benefici statisticamente significativi di altri

componenti della dieta nelle malattie infettive [1,120] e nel cancro del tratto digerente [121]. Abbiamo riferito in merito alla biodisponibilità dell'esperidina (circa 2 micromoli /L nel plasma dopo l'ingestione di 500 mL di succo [25]) e alla sua importanza in relazione all'articolo citato, dimostrando che le dosi micromolari di esperidina inibiscono la proteasi principale del virus della SARS [37]. Ciò suggerisce che si potrebbe avvicinarsi o ottenere un effetto d'inibizione dell'infezione, anche con un aumento dell'assunzione di agrumi per un certo periodo, in particolare se consumati con buccia e albedo, più ricchi in esperidina [24]. Inoltre, è concepibile la presenza di una dose elevata di principi attivi durante l'assunzione nella cavità orale e poi nel tubo digerente, ostacolando così localmente l'ingresso e la replicazione del virus in questi siti anatomici, che svolgono un ruolo cruciale nella malattia del COVID-19 [9,122,123].

Infine, è probabile che la quarantena abbia anche effetti negativi sullo stile di vita e, anche in relazione a stress, ansia, ridotta attività fisica e alimentazione, con un conseguente basso apporto di antiossidanti e vitamine. È stato suggerito di attuare, durante la quarantena, strategie volte a incoraggiare il rispetto di una dieta adeguata ricca di frutta e verdura [124].

8. Conclusioni

In conclusione, quanto abbiamo qui riferito chiarisce le molteplici azioni biologiche dell'esperidina e della vitamina C, due componenti principali degli agrumi che sembrano essere candidati efficaci per contrastare l'infezione cellulare da parte del SARS-CoV-2 e per modulare le fasi immunopatologiche sistemiche della malattia. Ulteriori studi preclinici, epidemiologici e clinici sono necessari per corroborare l'ipotesi che un apporto adeguato di agrumi o dei loro estratti possa contribuire efficacemente alle strategie di prevenzione del COVID-19.

Bibliografia

1. Aune, D.; Keum, N.; Giovannucci, E.; Fadnes, L.T.; Boffetta, P.; Greenwood, D.C.; Tonstad, S.; Vatten, L.J.; Riboli, E.; Norat, T. Nut consumption and risk of cardiovascular disease, total cancer, all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Med.* **2016**, *14*, 207. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Etemadi, A.; Sinha, R.; Ward, M.H.; Graubard, B.I.; Inoue-Choi, M.; Dawsey, S.M.; Abnet, C.C. Mortality from different causes associated with meat, heme iron, nitrates, and nitrites in the NIH-AARP Diet and Health Study: Population based cohort study. *BMJ* **2017**, *357*, j1957. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Aune, D.; Keum, N.; Giovannucci, E.; Fadnes, L.T.; Boffetta, P.; Greenwood, D.C.; Tonstad, S.; Vatten, L.J.; Riboli, E.; Norat, T. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **2018**, *108*, 1069–1091. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
4. Wallace, T.C.; Bailey, R.L.; Blumberg, J.B.; Burton-Freeman, B.; Chen, C.-Y.O.; Crowe-White, K.M.; Drewnowski, A.; Hooshmand, S.; Johnson, E.; Lewis, R.; et al. Fruits, vegetables, and health: A comprehensive narrative, umbrella review of the science and recommendations for enhanced public policy to improve intake. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2019**, *60*, 2174–2211. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Barreca, D.; Mandalari, G.; Calderaro, A.; Smeriglio, A.; Trombetta, D.; Felice, M.R.; Gattuso, G. Citrus Flavones: An Update on Sources, Biological Functions, and Health Promoting Properties. *Plants* **2020**, *9*, 288. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Calder, P.C.; Carr, A.C.; Gombart, A.F.; Eggersdorfer, M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* **2020**, *12*, 1181. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Patel, V.B.; Parajuli, N.; Oudit, G.Y. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin. Sci.* **2013**, *126*, 471–482. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Gupta, A.; Madhavan, M.V.; Sehgal, K.; Nair, N.; Mahajan, S.; Sehrawat, T.S.; Bikdeli, B.; Ahluwalia, N.; Ausiello, J.C.; Wan, E.Y.; et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1017–1032. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Xu, H.; Zhong, L.; Deng, J.; Peng, J.; Dan, H.; Zeng, X.; Li, T.; Chen, Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* **2020**, *12*, 1–5. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

10. Nuzzo, D.; Picone, P. Potential neurological effects of severe COVID-19 infection. *Neurosci. Res.* **2020**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
11. Lyons-Weiler, J. Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity. *J. Transl. Autoimmun.* **2020**, *9*, 100051. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
12. Wan, Y.; Shang, J.; Sun, S.; Tai, W.; Chen, J.; Geng, Q.; He, L.; Chen, Y.; Wu, J.; Shi, Z.; et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *J. Virol.* **2019**, *94*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Zhu, C.; Zhou, X.; Long, C.; Du, Y.; Li, J.; Yue, J.; Pan, S. Variations of Flavonoid Composition and Antioxidant Properties among Different Cultivars, Fruit Tissues and Developmental Stages of Citrus Fruits. *Chem. Biodivers.* **2020**, *17*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
14. Iranshahi, M.; Rezaee, R.; Parhiz, H.; Roohbakhsh, A.; Soltani, F. Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin. *Life Sci.* **2015**, *137*, 125–132. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
15. Goncalves, D.R.; Lima, C.; Ferreira, P.; Da Costa, P.I.; Costa, A.; Figueiredo, W.; Cesar, T.B. Orange juice as dietary source of antioxidants for patients with hepatitis C under antiviral therapy. *Food Nutr. Res.* **2017**, *61*, 1296675. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
16. Piva, H.M.R.; Sá, J.M.; Miranda, A.S.; Tasic, L.; Fossey, M.A.; Souza, F.P.; Caruso, I. Insights into Interactions of Flavanones with Target Human Respiratory Syncytial Virus M2-1 Protein from STD-NMR, Fluorescence Spectroscopy, and Computational Simulations. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 2241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
17. Sanchez-Moreno, C.; Cano, M.P.; De Ancos, B.; Plaza, L.; Olmedilla-Alonso, B.; Granada, F.; Martín, A. Effect of orange juice intake on vitamin C concentrations and biomarkers of antioxidant status in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **2003**, *78*, 454–460. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
18. Rampersaud, G.C.; Valim, M.F. 100% citrus juice: Nutritional contribution, dietary benefits, and association with anthropometric measures. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2015**, *57*, 129–140. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
19. Singh, B.; Singh, J.P.; Kaur, A.; Singh, N. Phenolic composition, antioxidant potential and health benefits of citrus peel. *Food Res. Int.* **2020**, *132*, 109114. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
20. Najmanová, I.; Vopršalová, M.; Saso, L.; Mladěnka, P. The pharmacokinetics of flavanones. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2019**, *1–17*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Nogata, Y.; Sakamoto, K.; Shiratsuchi, H.; Ishii, T.; Yano, M.; Ohta, H. Flavonoid Composition of Fruit Tissues of Citrus Species. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2006**, *70*, 178–192. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
22. Gattuso, G.; Barreca, D.; Gargiulli, C.; Leuzzi, U.; Caristi, C. Flavonoid Composition of Citrus Juices. *Molecules* **2007**, *12*, 1641–1673. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
23. Grosso, G.; Galvano, F.; Mistretta, A.; Marventano, S.; Nolfo, F.; Calabrese, G.; Buscemi, S.; Drago, F.; Veronesi, U.; Scuderi, A. Red Orange: Experimental Models and Epidemiological Evidence of Its Benefits on Human Health. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2013**, *2013*, 1–11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
24. Meneguzzo, F.; Ciriminna, R.; Zabini, F.; Pagliaro, M. Review of Evidence Available on Hesperidin-Rich Products as Potential Tools against COVID-19 and Hydrodynamic Cavitation-Based Extraction as a Method of Increasing Their Production. *Processes* **2020**, *8*, 549. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
25. Erlund, I.; Meririnne, E.; Alftan, G.; Aro, A. Plasma kinetics and urinary excretion of the flavanones naringenin and hesperetin in humans after ingestion of orange juice and grapefruit juice. *J. Nutr.* **2001**, *131*, 235–241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
26. Manach, C.; Morand, C.; Gil-Izquierdo, A.; Bouteloup-Demange, C.; Rémésy, C. Bioavailability in humans of the flavanones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2003**, *57*, 235–242. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
27. Stevens, Y.; Van Rymenant, E.; Grootaert, C.; Van Camp, J.; Possemiers, S.; Masclee, A.A.M.; Jonkers, D.M.A.E. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health. *Nutrients* **2019**, *11*, 1464. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
28. Pereira-Caro, G.; Borges, G.; Ky, I.; Ribas, A.; Calani, L.; Del Rio, D.; Clifford, M.N.; Roberts, S.A.; Crozier, A. In vitro colonic catabolism of orange juice (poly)phenols. *Mol. Nutr. Food Res.* **2015**, *59*, 465–475. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Pereira-Caro, G.; Borges, G.; Van Der Hoof, J.J.J.; Clifford, M.N.; Del Rio, D.; Lean, M.E.; Roberts, S.A.; Kellerhals, M.B.; Crozier, A. Orange juice (poly)phenols are highly bioavailable in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* **2014**, *100*, 1378–1384. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
30. Li, Y.; Kandhare, A.D.; Mukherjee, A.A.; Bodhankar, S. Acute and sub-chronic oral toxicity studies of hesperidin isolated from orange peel extract in Sprague Dawley rats. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **2019**, *105*, 77–85. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
31. Wu, C.; Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, P.; Zhong, W.; Wang, Y.; Wang, Q.; Xu, Y.; Li, M.; Li, X.; et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B* **2020**, *10*, 766–788. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Chen, Y.W.; Yiu, C.B.; Wong, K.Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: Virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Research* **2020**, *9*, 129. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
33. Adem, S.; Eyupoglu, V.; Sarfraz, I.; Rasul, A.; Ali, M. Identification of Potent COVID-19 Main Protease (Mpro) Inhibitors from Natural Polyphenols: An in Silico Strategy Unveils a Hope against CORONA. *Preprints* **2020**, 2020030333. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
34. Utomo, R.Y.; Ikawati, M.; Meiyanto, E. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. *Preprints* **2020**, 2020, 12. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
35. Das, S.; Sarmah, S.; Lyndem, S.; Roy, A.S. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, 1–11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

36. Joshi, R.S.; Jagdale, S.S.; Bansode, S.B.; Shankar, S.S.; Tellis, M.B.; Pandya, V.K.; Chugh, A.; Giri, A.P.; Kulkarni, M.J. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2020**, 1–16. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
37. Lin, C.-W.; Tsai, F.-J.; Tsai, C.-H.; Lai, C.-C.; Wan, L.; Ho, T.-Y.; Hsieh, C.-C.; Chao, P.-D.L. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antivir. Res.* **2005**, *68*, 36–42. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. Wu, J. Tackle the free radicals damage in COVID-19. *Nitric Oxide* **2020**, *102*, 39–41. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Park, H.-K.; Kang, S.W.; Park, M.-S. Hesperidin Ameliorates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Sprague-Dawley Rats. *Transplant. Proc.* **2019**, *51*, 2828–2832. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
40. Jo, S.H.; Kim, M.E.; Cho, J.H.; Lee, Y.; Lee, J.; Park, Y.-D.; Lee, J.S. Hesperetin inhibits neuroinflammation on microglia by suppressing inflammatory cytokines and MAPK pathways. *Arch. Pharmacol. Res.* **2019**, *42*, 695–703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Cavezzi, A.; Troiani, E.; Corrao, S. COVID-19: Hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* **2020**, *10*, 1271. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
42. Wagener, F.A.D.T.G.; Pickkers, P.; Peterson, S.J.; Immenschuh, S.; Abraham, N.G. Targeting the Heme-Heme Oxygenase System to Prevent Severe Complications Following COVID-19 Infections. *Antioxidants* **2020**, *9*, 540. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
43. Saleh, J.; Peyssonnaud, C.; Singh, K.K.; Edeas, M. Mitochondria and Microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion* **2020**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
44. Tian, D.; Ye, Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J. Med. Virol.* **2020**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Mubagwa, K. Cardiac effects and toxicity of chloroquine: A short update. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *56*, 106057. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
46. Bellavite, P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic. Biol. Med.* **1988**, *4*, 225–261. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. Manea, S.-A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: Involvement in vascular physiology and pathology. *Cell Tissue Res.* **2010**, *342*, 325–339. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
48. Puertollano, M.A.; Puertollano, E.; Alvarez de Cienfuegos, G.; De Pablo, M.A. Dietary antioxidants: Immunity and host defense. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 1752–1766. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Poe, F.L.; Corn, J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med. Hypotheses* **2020**, *143*, 109862. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Nasi, A.; McArdle, S.; Gaudernack, G.; Westman, G.; Melief, C.; Rockberg, J.; Arens, R.; Kouretas, D.; Sjölin, J.; Mangsbo, S. Reactive oxygen species as an initiator of toxic innate immune responses in retort to SARS-CoV-2 in an ageing population, consider N-acetylcysteine as early therapeutic intervention. *Toxicol. Rep.* **2020**, *7*, 768–771. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
51. El-Missiry, M.A.; El-Missiry, Z.M.; Othman, A.I. Melatonin is a potential adjuvant to improve clinical outcomes in individuals with obesity and diabetes with coexistence of Covid-19. *Eur. J. Pharmacol.* **2020**, *882*, 173329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
52. Anderson, G.; Reiter, R.J. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev. Med. Virol.* **2020**, *30*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Iddir, M.; Brito, A.; Dingo, G.; Fernandez Del Campo, S.S.; Samouda, H.; La Frano, M.R.; Bohn, T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* **2020**, *12*, 1562. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
54. Filardo, S.; Di Pietro, M.; Mastromarino, P.; Sessa, R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol. Ther.* **2020**, *214*, 107613. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
55. Marinella, M.A. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int. J. Clin. Pract.* **2020**, *15*, e13535. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
56. Beigmohammadi, M.T.; Bitarafan, S.; Hoseindokht, A.; Abdollahi, A.; Amoozadeh, L.; Abadi, M.M.A.; Foroumandi, M. Impact of vitamins A, B, C, D, and E supplementation on improvement and mortality rate in ICU patients with coronavirus-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2020**, *21*, 1–4. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
57. Roohbakhsh, A.; Parhiz, H.; Soltani, F.; Rezaee, R.; Iranshahi, M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sci.* **2015**, *124*, 64–74. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Chen, X.; Wei, W.; Li, Y.; Huang, J.; Ci, X. Hesperetin relieves cisplatin-induced acute kidney injury by mitigating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Chem. Interact.* **2019**, *308*, 269–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
59. Park, B.K.; Dear, J.W.; Antoine, D.J. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin. Evid.* **2015**, *10*, 2101. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
60. Wan, J.; Kuang, G.; Zhang, L.; Jiang, R.; Chen, Y.; He, Z.; Ye, D. Hesperetin attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte necrosis and apoptosis, oxidative stress and inflammatory response via upregulation of heme oxygenase-1 expression. *Int. Immunopharmacol.* **2020**, *83*, 106435. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Keles, E.S. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect.* **2020**, *36*, 100723. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Delgado-Roche, L.; Mesta, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* **2020**, *51*, 384–387. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Trujillo, J.A.; Croft, N.P.; Dudek, N.L.; Channappanavar, R.; Theodossis, A.; Webb, A.I.; Dunstone, M.A.; Illing, P.T.; Butler, N.S.; Fett, C.; et al. The Cellular Redox Environment Alters Antigen Presentation. *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 27979–27991. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Hati, S.; Bhattacharyya, S. Impact of Thiol–Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega* **2020**, *5*, 16292–16298. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Dalan, R.; Bornstein, S.R.; El-Armouche, A.; Rodionov, R.N.; Markov, A.; Wielockx, B.; Boehm, B.O. The ACE-2 in COVID-19: Foe or friend? *Horm. Metab. Res.* **2020**, *52*, 257. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
66. Miler, M.; Živanović, J.; Ajdžanović, V.; Oreščanin-Dušić, Z.; Milenković, D.; Konić-Ristić, A.; Blagojević, D.; Milošević, V.; Šošić-Jurjević, B. Citrus flavanones naringenin and hesperetin improve antioxidant status and membrane lipid compositions in the liver of old-aged Wistar rats. *Exp. Gerontol.* **2016**, *84*, 49–60. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
67. Ruiz-Iglesias, P.; Estruel-Amades, S.; Camps-Bossacoma, M.; Massot-Cladera, M.; Franch, À.; Pérez-Cano, F.J.; Castell, M. Influence of Hesperidin on Systemic Immunity of Rats Following an Intensive Training and Exhausting Exercise. *Nutrients* **2020**, *12*, 1291. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
68. Estruel-Amades, S.; Massot-Cladera, M.; Garcia-Cerdà, P.; Pérez-Cano, F.J.; Franch, À.; Castell, M.; Camps-Bossacoma, M. Protective Effect of Hesperidin on the Oxidative Stress Induced by an Exhausting Exercise in Intensively Trained Rats. *Nutrients* **2019**, *11*, 783. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
69. Polat, F.R.; Karaboga, I.; Polat, M.S.; Erboga, Z.; Yilmaz, A.; Güzel, S. Effect of hesperetin on inflammatory and oxidative status in trinitrobenzene sulfonic acid-induced experimental colitis model. *Cell. Mol. Biol.* **2018**, *64*, 58–65. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
70. Duran, Y.; Karaboğa, I. Effect of hesperetin on systemic inflammation and hepatic injury after blunt chest trauma in rats. *Biotech. Histochem.* **2019**, *95*, 297–304. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
71. Ahmed, O.M.; Fahim, H.; Mahmoud, A.M.; Ahmed, E.A.E. Bee Venom and Hesperidin Effectively Mitigate Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis Via Immunomodulation and Enhancement of Antioxidant Defense System. *Arch. Rheumatol.* **2018**, *33*, 198–212. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Ko, S.-H.; Choi, S.-W.; Ye, S.-K.; Cho, B.-L.; Kim, H.-S.; Chung, M.-H. Comparison of the Antioxidant Activities of Nine Different Fruits in Human Plasma. *J. Med. Food* **2005**, *8*, 41–46. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Licciardello, F.; Arena, E.; Rizzo, V.; Fallico, B. Contribution of Blood Orange-Based Beverages to Bioactive Compounds Intake. *Front. Chem.* **2018**, *6*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Fallico, B.; Ballistreri, G.; Arena, E.; Brighina, S.; Rapisarda, P. Bioactive compounds in blood oranges (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck): Level and intake. *Food Chem.* **2017**, *215*, 67–75. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Cebadera-Miranda, L.; Domínguez, L.; Dias, M.I.; Barros, L.; Ferreira, I.C.; Igual, M.; Martínez-Navarrete, N.; Fernández-Ruiz, V.; Morales, P.; Hurtado, M.C. Sanguinello and Tarocco (*Citrus sinensis* [L.] Osbeck): Bioactive compounds and colour appearance of blood oranges. *Food Chem.* **2019**, *270*, 395–402. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Hernández, A.; Papadakis, P.; Torres, A.; González, D.; Vives, M.; Ferrando, C.; Baeza, J. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. *Rev. Española Anestesiol. Reanimación* **2020**, *67*, 245–252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
77. Cheng, R.Z. Can early and high intravenous dose of vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Med. Drug Discov.* **2020**, *5*, 100028. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
78. Liu, F.; Zhu, Y.; Zhang, J.; Li, Y.; Peng, Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* **2020**, *10*, e039519. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
79. Lehene, M.; Fischer-Fodor, E.; Scurtu, F.; Hádáde, N.D.; Gal, E.; Mot, A.C.; Matei, A.; Silaghi-Dumitrescu, R. Excess Ascorbate is a Chemical Stress Agent against Proteins and Cells. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*, 107. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
80. Messina, G.; Polito, R.; Monda, V.; Cipolloni, L.; Di Nunno, N.; Di Mizio, G.; Murabito, P.; Carotenuto, M.; Messina, A.; Pisanelli, D.; et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 3104. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Kalantar-Zadeh, K.; Ward, S.A.; Kalantar-Zadeh, K.; El-Omar, E.M. Considering the effects of microbiome and diet on SARS-CoV-2 infection: Nanotechnology roles. *ACS Nano* **2020**, *14*, 5179–5182. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Kalantar-Zadeh, K.; Moore, L.W. Impact of Nutrition and Diet on COVID-19 Infection and Implications for Kidney Health and Kidney Disease Management. *J. Ren. Nutr.* **2020**, *30*, 179–181. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Douglas, R.M.; Hemila, H.; Chalker, E.; Treacy, B. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, *18*, CD000980. [[Google Scholar](#)]
84. Hemila, H.; Chalker, E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2013**, *31*, CD000980. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Kim, Y.; Kim, H.; Bae, S.; Choi, J.; Lim, S.Y.; Lee, N.; Lee, W.J. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon-alpha/beta at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Netw.* **2013**, *13*, 70–74. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
86. Kim, H.; Jang, M.; Kim, Y.; Choi, J.; Jeon, J.; Kim, J.; Hwang, Y.-I.; Kang, J.S.; Lee, W.J. Red ginseng and vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection. *J. Pharm. Pharmacol.* **2016**, *68*, 406–420. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
87. De Kok, T.M.; Van Breda, S.G.; Manson, M.M. Mechanisms of combined action of different chemopreventive dietary compounds: A review. *Eur. J. Nutr.* **2008**, *47* (Suppl. 20), 51–59. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
88. Garg, A.; Garg, S.; Zaneveld, L.J.D.; Singla, A.K. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 655–669. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
89. Ross, J.A.; Kasum, C.M. Dietary flavonoids: Bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, *22*, 19–34. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

90. Coelho, R.C.L.A.; Hermsdorff, H.H.M.; Bressan, J. Anti-inflammatory Properties of Orange Juice: Possible Favorable Molecular and Metabolic Effects. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2013**, *68*, 1–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
91. Roohbakhsh, A.; Parhiz, H.; Soltani, F.; Rezaee, R.; Iranshahi, M. Neuropharmacological properties and pharmacokinetics of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin—A mini-review. *Life Sci.* **2014**, *113*, 1–6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
92. Parhiz, H.; Roohbakhsh, A.; Soltani, F.; Rezaee, R.; Iranshahi, M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of the Citrus Flavonoids Hesperidin and Hesperetin: An Updated Review of their Molecular Mechanisms and Experimental Models. *Phytother. Res.* **2014**, *29*, 323–331. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Chanet, A.; Milenkovic, A.; Manach, C.; Mazur, A.; Morand, C. Citrus Flavanones: What Is Their Role in Cardiovascular Protection? *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 8809–8822. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
94. Tejada, S.; Pinya, S.; Martorell, M.; Capó, X.; Tur, J.A.; Pons, A.; Sureda, A. Potential Anti-inflammatory Effects of Hesperidin from the Genus Citrus. *Curr. Med. Chem.* **2019**, *25*, 4929–4945. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Mas-Capdevila, A.; Teichenne, J.; Domenech-Coca, C.; Caimari, A.; Del Bas, J.M.; Escoté, X.; Crescenti, A. Effect of Hesperidin on Cardiovascular Disease Risk Factors: The Role of Intestinal Microbiota on Hesperidin Bioavailability. *Nutrients* **2020**, *12*, 1488. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
96. Khan, A.; Khan, M.S.; Hahm, J.R.; Kim, M.O. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Citrus Flavonoid Hesperetin: Special Focus on Neurological Disorders. *Antioxidants* **2020**, *9*, 609. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Jiang, S.; Wang, S.; Zhang, L.; Tian, L.; Li, L.; Liu, Z.; Dong, Q.; Lv, X.; Mu, H.; Zhang, Q.; et al. Hesperetin as an adjuvant augments protective anti-tumour immunity responses in B16F10 melanoma by stimulating cytotoxic CD8 + T cells. *Scand. J. Immunol.* **2020**, *91*, e12867. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
98. Haggag, Y.A.; El-Ashmawy, N.E.; Okasha, K.M. Is hesperidin essential for prophylaxis and treatment of COVID-19 Infection? *Med. Hypotheses* **2020**, *144*, 109957. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
99. Buscemi, S.; Rosafio, G.; Arcoleo, G.; Mattina, A.; Canino, B.; Montana, M.; Verga, S.; Rini, G. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **2012**, *95*, 1089–1095. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
100. Knekt, P.; Kumpulainen, J.; Järvinen, R.; Rissanen, H.; Heliövaara, M.; Reunanen, A.; Hakulinen, T.; Aromaa, A. Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76*, 560–568. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
101. Kim, J.; Wie, M.-B.; Ahn, M.J.; Tanaka, A.; Matsuda, H.; Shin, T. Benefits of hesperidin in central nervous system disorders: A review. *Anat. Cell Biol.* **2019**, *52*, 369–377. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
102. Heo, S.D.; Kim, J.; Choi, Y.; Ekanayake, P.; Ahn, M.; Shin, T. Hesperidin improves motor disability in rat spinal cord injury through anti-inflammatory and antioxidant mechanism via Nrf-2/HO-1 pathway. *Neurosci. Lett.* **2020**, *715*, 134619. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Atabaki, R.; Roohbakhsh, A.; Moghimi, A.; Mehri, S. Protective effects of maternal administration of curcumin and hesperidin in the rat offspring following repeated febrile seizure: Role of inflammation and TLR4. *Int. Immunopharmacol.* **2020**, *86*, 106720. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Chanet, A.; Milenkovic, D.; Claude, S.; Maier, J.A.M.; Khan, M.K.; Rakotomanomana, N.; Shinkaruk, S.; Bérard, A.M.; Bennetau-Pelissero, C.; Mazur, A.; et al. Flavanone metabolites decrease monocyte adhesion to TNF- α -activated endothelial cells by modulating expression of atherosclerosis-related genes. *Br. J. Nutr.* **2013**, *110*, 587–598. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
105. Morand, C.; DuBray, C.; Milenkovic, D.; Lioger, D.; Martin, J.F.; Scalbert, A.; Mazur, A. Hesperidin contributes to the vascular protective effects of orange juice: A randomized crossover study in healthy volunteers. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *93*, 73–80. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
106. Al-Rikabi, R.; Al-Shmgani, H.; Dewir, Y.H.; El-Hendawy, S. In Vivo and In Vitro Evaluation of the Protective Effects of Hesperidin in Lipopolysaccharide-Induced Inflammation and Cytotoxicity of Cell. *Molecules* **2020**, *25*, 478. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
107. Muhammad, T.; Ikram, M.; Ullah, R.; Rehman, S.U.; Kim, M.O. Hesperetin, a citrus flavonoid, attenuates LPS-induced neuroinflammation, apoptosis and memory impairments by modulating TLR4/NF-kappaB signaling. *Nutrients* **2019**, *11*, 648. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
108. Ghanim, H.; Sia, C.L.; Upadhyay, M.; Upadhyay, M.; Korzeniewski, K.; Viswanathan, P.; Abuaysheh, S.; Mohanty, P.; Dandona, P. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am. J. Clin. Nutr.* **2010**, *91*, 940–949. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Johnston, C.S.; Dancho, C.L.; Strong, G.M. Orange juice ingestion and supplemental vitamin C are equally effective at reducing plasma lipid peroxidation in healthy adult women. *J. Am. Coll. Nutr.* **2003**, *22*, 519–523. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
110. Bertoina, M.L.; Mukamal, K.J.; Cahill, L.E.; Hou, T.; Ludwig, D.S.; Mozaffarian, D.; Willett, W.C.; Hu, F.B.; Rimm, E.B. Changes in Intake of Fruits and Vegetables and Weight Change in United States Men and Women Followed for Up to 24 Years: Analysis from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med.* **2015**, *12*, e1001878. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
111. Cassidy, A.; Bertoina, M.; Chiuve, S.; Flint, A.; Forman, J.; Rimm, E.B. Habitual intake of anthocyanins and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am. J. Clin. Nutr.* **2016**, *104*, 587–594. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Miller, V.; Mente, A.; Dehghan, M.; Rangarajan, S.; Zhang, X.; Bangdiwala, S.I.; Schutte, A.E.; Avezum, A.; Altuntas, Y.; Ismail, N.; et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): A prospective cohort study. *Lancet* **2017**, *390*, 2037–2049. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
113. Schlesinger, S.; Neuenschwander, M.; Schwedhelm, C.; Hoffmann, G.; Bechthold, A.; Boeing, H.; Schwingshackl, L. Food Groups and Risk of Overweight, Obesity, and Weight Gain: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Adv. Nutr.* **2019**, *10*, 205–218. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

114. Schwedhelm, C.; Schwingshackl, L.; Agogo, G.O.; Sonestedt, E.; Boeing, H.; Knüppel, S. Associations of food groups and cardiometabolic and inflammatory biomarkers: Does the meal matter? *Br. J. Nutr.* **2019**, *122*, 1–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Polansky, H.; Lori, G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): First indication of efficacy of Gene-Eden-VIR/Novirin in SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55*, 105971. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Aune, D.; Giovannucci, E.; Boffetta, P.; Fadnes, L.T.; Keum, N.; Norat, T.; Greenwood, D.C.; Riboli, E.; Vatten, L.J.; Tonstad, S. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Epidemiol.* **2017**, *46*, 1029–1056. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
117. Collin, L.J.; Judd, S.; Safford, M.; Vaccarino, V.; Welsh, J.A. Association of Sugary Beverage Consumption with Mortality Risk in US Adults: A Secondary Analysis of Data From the REGARDS Study. *JAMA Netw. Open* **2019**, *2*, e193121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
118. Levine, M.; Conry-Cantilena, C.; Wang, Y.; Welch, R.W.; Washko, P.W.; Dhariwal, K.R.; Park, J.B.; Lazarev, A.; Graumlich, J.F.; King, J.; et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 3704–3709. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
119. Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* **2017**, *9*, 1211. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
120. Aune, D.; Keum, N.; Giovannucci, E.; Fadnes, L.T.; Boffetta, P.; Greenwood, D.C.; Tonstad, S.; Vatten, L.J.; Riboli, E.; Norat, T. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* **2016**, *353*, i2716. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
121. Zanini, S.; Marzotto, M.; Giovinazzo, F.; Bassi, C.; Bellavite, P. Effects of Dietary Components on Cancer of the Digestive System. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2014**, *55*, 1870–1885. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Herrera, D.; Serrano, J.; Roldán, S.; Sanz, M. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? *Clin. Oral Investig.* **2020**, *24*, 2925–2930. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
123. Lamers, M.M.; Beumer, J.; Van Der Vaart, J.; Knoops, K.; Puschhof, J.; Breugem, T.I.; Ravelli, R.B.G.; Van Schayck, J.P.; Mykytyn, A.Z.; Duimel, H.Q.; et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* **2020**, *369*, 50–54. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Mattioli, A.V.; Sciomer, S.; Cocchi, C.; Maffei, S.; Gallina, S. Quarantine during COVID-19 outbreak: Changes in diet and physical activity increase the risk of cardiovascular disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **2020**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]