

Paolo Bellavite

# Rivalutazione dei fitochimici alimentari per l'infezione da coronavirus:

effetti di **esperidina** e **quercetina**











**Paolo Bellavite**

**Rivalutazione dei fitochimici alimentari  
per l'infezione da coronavirus:  
effetti di esperidina e quercetina**

**Vanda** Editore

© 2021, Vanda Editore

Via Solferino 10, 00044 Frascati, Roma

www.vanda.it - info@vanda.it

ISBN: 978-88-946085-88

Prima edizione, Vanda Editore, 2021

Immagine di copertina: FGC/Shutterstock.com

#### *Nota di lettura*

*Questo testo riferisce le più aggiornate conoscenze scientifiche sull'argomento ed è rivolto a medici, operatori della salute, farmacisti e ricercatori nel campo biomedico. Le informazioni contenute in questo libro sono presentate a solo scopo informativo e in nessun caso possono costituire la formulazione di una diagnosi o la prescrizione di un trattamento e non devono in alcun modo sostituire il consiglio del medico. In particolare, è necessario rilevare che gli integratori sono prodotti alimentari e come tali non possono vantare proprietà terapeutiche e sono soggetti alle norme in materia di sicurezza alimentare. Queste sostanze potrebbero essere assunte per integrare una dieta povera di uno o più nutrienti a causa di un'assunzione inferiore alle quantità raccomandate o in condizioni di aumentato fabbisogno. In caso di assunzione di integratori in corso di altri trattamenti è sempre necessario rivolgersi al medico. L'Autore e l'Editore declinano ogni responsabilità in caso di uso improprio delle informazioni qui riportate.*

# Indice

**Introduzione**, pag. 4

## **Capitolo 1**

**Dieta e flavonoidi**, pag. 8

## **Capitolo 2**

**Attacco alla cellula e difese antivirus**, pag. 13

- Legame al recettore e ingresso, pag. 14

- Proteolisi e assemblaggio, pag. 16

## **Capitolo 3**

**Stress ossidativo**, pag. 21

- Sistemi antiossidant, pag. 23

- Azioni di flavonoidi e vitamina C, pag. 26

## **Capitolo 4**

**Insufficienze d'organo e patologia sistemica**, pag. 30

- Infiammazione eccessiva, pag. 32

- Sindrome metabolica, pag. 35

- Diabete, pag. 38

- Sistema renina-angiotensina, pag. 42

- Apparato gastrointestinale, pag. 47

- Cavo orale, pag. 51

**Conclusioni**, pag. 56

**Bibliografia**, pag. 59

## Introduzione

La nascita di questo libro è la naturale conseguenza di una lunga passione per la ricerca di laboratorio, coltivata per molti anni nella mia attività di docente universitario a Verona, ma anche di contingenze legate all'imprevista pandemia in cui tutti siamo coinvolti.

Un importante filone delle mie attività di ricerca, dopo una solida formazione di laboratorio in Patologia generale, è stato quello delle medicine complementari e integrate, con un approccio scientifico allo studio della fitoterapia e dell'omeopatia, in collaborazione con altri medici e ricercatori dell'Università di Verona. Per molto tempo ci siamo occupati di questi argomenti, non come alternativa alla scienza ufficiale o alla medicina "convenzionale", ma come integrazione, come ampliamento di orizzonti, come esemplificato da alcuni lavori riportati in bibliografia. **[1-7]**

Uno degli argomenti che ho avuto occasione di trattare è l'effetto delle sostanze di origine naturale, in particolare alimentari, sulla crescita dei tumori e quindi sulla prevenzione di queste gravi malattie. Negli anni 2005-2010 nel mio laboratorio studiai gli effetti della quercetina sui basofili del sangue, descrivendone le proprietà "anti-allergiche" **[8]**.

Nel 2015 insieme ad altri colleghi siamo arrivati, dopo diverso studio, a comporre una rassegna su un'importante rivista dove trattiamo delle varie sostanze di origine alimentare che possono avere un ruolo come prevenzione **[9]**.

Non entro nei dettagli, se non per dire che tra queste sostanze c'era anche la quercetina, studiata ampiamente per la sua utilità nella prevenzione dei tumori e solo ultimamente come possibile prevenzione delle infezioni virali. Mi ero quindi reso conto, toccandole con mano, delle grandi potenzialità dei flavonoidi per la salute umana.

E veniamo a tempi più recenti.

Succede a un certo punto, come tutti sanno, che in febbraio arriva anche da noi il coronavirus cinese. Mia moglie ed io eravamo "relegati" a Bosco Chiesanuova, una ridente località delle Prealpi venete, dove fortunatamente ci era consentito fare qualche passeggiata nei boschi. Non potendo recarsi al lavoro, si poteva comunque studiare ed ho approfittato dell'occasione per riprendere l'interesse alle sostanze naturali con l'idea di poter migliorare la mia alimentazione e quindi ridurre i rischi del contagio.



L'epidemia si diffondeva rapidamente e non si sapeva se e quando sarebbe finita (a mio avviso il "lockdown" fu decretato troppo tardi in febbraio e fu tolto troppo tardi in maggio). Fatto sta che ebbi il tempo di studiare a fondo la materia della "nutraceutica" e approfondire in particolare il fatto che negli agrumi, frutti largamente disponibili nella stagione invernale, ci siano sostanze adatte a sostenere la funzione del sistema immunitario. Esse sono rappresentate, oltre alla ben nota vitamina C, dai flavonoidi e in particolare dall'esperidina, che tra essi è il più abbondante. Queste sostanze hanno anche un effetto antiossidante e di protezione dai radicali liberi, un argomento che è sempre stato uno dei miei "cavalli di battaglia" nelle ricerche di laboratorio. Iniziammo quindi a inserire nell'alimentazione quotidiana grandi spremute di arancia, credo con ottimi risultati, anche se i nostri due casi (più figli e nipoti) non fanno la statistica.

Più studiavo e più mi convincevo della validità di questo filone scientifico, così, assieme ad un altro medico (dr. Alberto Donzelli di Milano), ho scritto una rassegna sulle proprietà salutari degli agrumi, che è stata pubblicata il 28 giugno in "Preprints" e in forma "peer-reviewed" a metà agosto dalla rivista "Antioxidants" [10]. Anche altri autori italiani, considerando il basso costo e l'elevata sicurezza degli alimenti naturali ricchi di flavonoidi e vitamina C, hanno suggerito che potrebbe essere utile valutare se aumentarne l'assunzione giornaliera [11-13].

A seguito della pubblicazione dei miei articoli, sono stato contattato da un'azienda (Vanda Omeopatici di Frascati), la quale mi ha proposto di contribuire alla realizzazione di un nuovo integratore alimentare. Ho accettato con entusiasmo perché, sebbene sia convinto che la chiave della salute stia in una sana ed appropriata nutrizione, si sa che nei momenti di maggior bisogno e di "stress" dei sistemi di difesa può essere utile un "aiuto", costituito da una supplementazione di composti naturali, disponibili in quantità standardizzata.

Dopo nuovo studio della letteratura, ho proposto di utilizzare proprio un estratto di arancia arricchito di esperidina e vitamina C, integrato con quercetina, l'altro flavonoide di grande interesse che conoscevo bene, per i motivi detti.

Ecco quindi che, con la perizia del loro laboratorio, siamo riusciti a creare **EsperiVit Q-100**, una formulazione "complessa" che si presenta come una novità tra gli integratori alimentari. EsperiVit integra la nutrizione in quanto contiene 100 mg di Esperidina (corrispondente al contenuto di circa 400 grammi di succo e polpa di arancia), 100 mg

di Quercetina (corrispondente a circa 300 grammi di cipolle rosse) e 50 mg di Vitamina C (corrispondente a circa il 60% del fabbisogno giornaliero). Le compresse sono di tipo “orosolubile”, cioè sono concepite per liberare le loro sostanze già nel cavo orale e nelle vie digerenti, prima del loro assorbimento, anche grazie alla flora batterica **[14]**.

Ho molta fiducia che possa essere utile a molti.

A seguito della decisione di avviare la produzione dell'integratore, mi sono sentito ancora più in dovere di continuare a studiare e approfondire l'argomento, arricchendo le mie conoscenze sulle varie proprietà degli ingredienti scelti, la loro biodisponibilità, efficacia e sicurezza.

Nel frattempo hanno continuato a uscire nuove pubblicazioni, che confermano l'intuizione da me avuta e forniscono altri dettagli sui meccanismi d'azione. Molte di tali nuove conoscenze, aggiornate al febbraio 2021, formano il corpo principale di questo libretto, che è destinato sicuramente a ingrandirsi in prossime edizioni.

Termino l'introduzione precisando che l'argomento dell'integrazione alimentare nella cura della salute è molto vasto e non può essere esaurito con la trattazione di un paio di sostanze, pur molto utili come vedremo. Ciò significa che la valorizzazione di quercetina ed esperidina nulla deve togliere all'interesse di altri prodotti naturali o artificiali nella prevenzione e cura di una malattia così grave e difficile come il COVID-19.

Spero solo di aver dato il mio piccolo contributo al contrasto della pandemia e alla salute delle persone, in questo frangente storico.

## 01. Dieta e flavonoidi

Nella medicina moderna e principalmente nell'approccio convenzionale alle malattie infettive, l'alimentazione sembra essere un aspetto trascurato o perlomeno sottovalutato, sebbene sia riconosciuto che essa gioca un ruolo importante nella prevenzione di varie malattie, comprese quelle infettive **[15-20]**.

Tra i benefici della dieta mediterranea per la protezione da molte malattie c'è anche l'elevato consumo di alimenti ricchi di vitamine A, C, D, E e sostanze fitochimiche come i polifenoli. I polifenoli sono composti organici prodotti in natura dal metabolismo delle piante (e dunque definiti "metaboliti secondari"), di cui sono conosciuti molti benefici per la salute e che sono quindi usati come preziosi elementi alimentari o come integratori. Alcune molecole rappresentative sono illustrate in **Figura 2**.

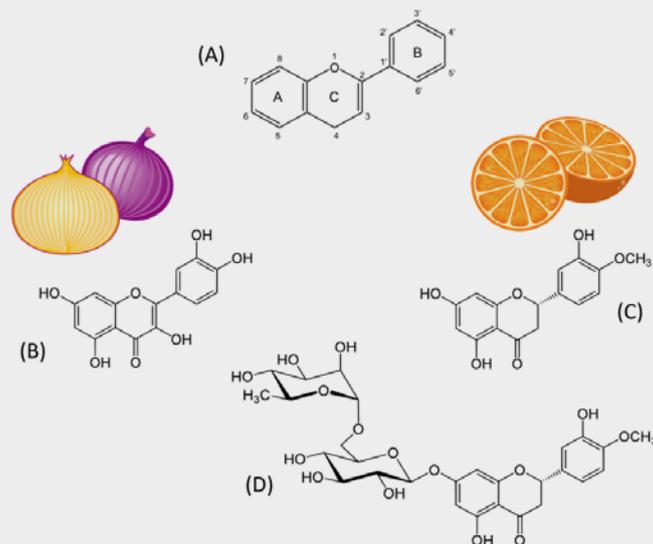
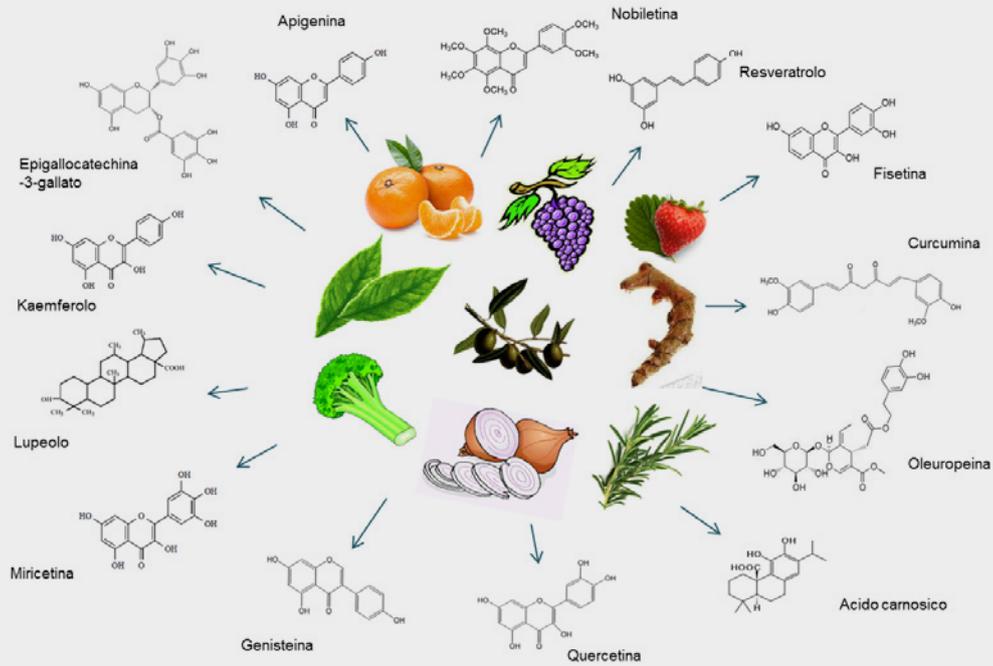
Esistono migliaia di molecole diverse, a testimonianza delle molteplici proprietà fitochimiche che hanno i polifenoli nel regno vegetale (ad esempio nella difesa dalle infezioni batteriche, virali e fungine) e nell'interazione tra piante e regno animale (ad esempio nella regolazione dell'interazione con gli insetti o dell'alimentazione dei mammiferi).

La **Figura 2** illustra la varietà di molecole presenti in alcuni rappresentativi vegetali in cui sono stati dimostrati i principi attivi. Studi epidemiologici dimostrano che molte di queste sostanze sono associate a una maggiore longevità e minore incidenza di malattie tumorali delle popolazioni che si alimentano con esse **[9, 21]**.

Inoltre, alcune di queste sostanze possono avere un'azione antivirale o comunque essere importanti nel modulare il sistema immunitario e nel difendere le cellule dallo stress ossidativo associato alle infezioni. Questa revisione si concentrerà sui loro effetti nelle infezioni virali, con particolare rilievo sulla pandemia COVID-19 esplosa di recente e sul suo virus responsabile SARS-CoV-2.

I polifenoli si classificano in varie classi, tra cui la più abbondante è costituita dai flavonoidi, composti idrossilati basati sulla struttura di 15 atomi di carbonio del flavone genitore (2-fenil-1,4-benzopirone), che consiste di due anelli fenilici (A e B) e un anello

**Figura 2. Piante alimentari e alcuni loro principi attivi con proprietà nutraceutiche. Le frecce indicano approssimativamente l'origine caratteristica dei diversi fitochimici, pur precisando che una pianta di solito produce varie sostanze e molte delle sostanze indicate sono prodotte da diverse piante.**



**Figura 3. Struttura molecolare di flavone (A), quercetina (B), esperetina (C) ed esperidina (D).**

eterociclico (C) (**Figura 3, A**). Essi possono essere suddivisi in varie classi in base alla loro struttura molecolare e secondo lo schema di sostituzione dell'anello C: flavoni, flavonoli, isoflavoni, antociani, flavanoli e flavanoni. Sono state identificate più di 4.000 varietà di flavonoidi.

Tra i flavonoidi si distinguono i flavanoni, particolarmente presenti negli agrumi (esperidina e, in dose minore, naringina) e i flavonoli, di cui la componente quantitativamente più rappresentata in molti vegetali (es. capperi, cipolle, cicoria, piselli, mirtilli) è la quercetina.

Il flavanone più rappresentato è l'esperetina [nome della International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): (2S)-5,7-diidrossi-2-(3-idrossi-4-metossifenil)-2,3-diidrocromen-4-uno, con un peso molecolare di 302,28 g / Mol] (**Figura 3, C**), che si trova negli agrumi in gran parte legata con due molecole zuccherine come esperidina (**Figura 3D**).

L'esperidina (con un peso molecolare 610,6 g / Mol) è quindi un derivato glicosilato dell'esperetina, con un disaccaride 6-O- (alfa-L-ramnopiranosil) -beta-D-glucopiranosile in posizione 7, tramite un legame glicosidico. Nel succo d'arancia fresco il contenuto di esperidina è di circa 30 mg per 100 ml [22], ma si trova in quantità maggiori nella parte bianca della buccia [13].

I flavanoni mancano di un doppio legame tra C2 e C3 e questo li rende chirali nella posizione C2. Il C2 è quindi legato a gruppi disposti nello spazio secondo una configurazione geometrica tale che la sua immagine speculare non è sovrapponibile (stereoisomeri). La chiralità implica che l'anello B non è planare come nei flavonoli ed è piegato rispetto agli anelli A-C. Tale differenza nell'orientamento molecolare è rilevante perché può influenzare il modo in cui i diversi flavonoidi interagiscono con i loro bersagli biologici e quindi le loro proprietà bioattive.

Nella dieta umana, i flavonoli sono molto diffusi e tra questi spicca la quercetina (**Figura 3, B**).

La quercetina [nome IUPAC: 2- (3,4-diidrossifenil) -3,5,7-triidrossocromen-4-one, con un peso molecolare di 302,23 g / Mol] contiene ben cinque gruppi idrossilici in posizione 3,5,7,3 'e 4' allo scheletro di flavonolo di base. Ciò la rende molto efficiente nello stabilire

legami idrogeno con aminoacidi particolari delle proteine con cui interagisce e che modula. Nelle piante e in conseguenza della biotrasformazione da parte della flora batterica intestinale, alcuni di questi gruppi idrossilici sono glicosilati e costituiscono i principali derivati della quercetina. Questo flavonolo è ampiamente presente nel regno vegetale [23, 24] con un consumo medio giornaliero di 25-50 milligrammi [25], fino a circa 250 mg al giorno nei “grandi consumatori” di frutta e verdura [26]. Un'altra pianta i cui frutti sono particolarmente ricchi di quercetina è la *Dimorphandra mollis*, detta anche Fava d'anta [27].

Molti degli effetti biologici dei flavonoidi sembrano essere correlati sia alle loro proprietà antiossidanti, sia alla loro capacità di modulare recettori, enzimi, cascate di segnalazione cellulare, piuttosto che a un effetto antiossidante diretto. Infatti, le concentrazioni massime di flavonoidi che possono essere raggiunte nel sangue con assunzioni molto elevate ( $\sim 2 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) sono molto inferiori alle concentrazioni di altri antiossidanti, come acido ascorbico ( $\sim 50 \mu\text{mol} / \text{L}$ ), acido urico ( $200\text{-}400 \mu\text{mol} / \text{L}$ ) e glutazione ( $700\text{-}1500 \mu\text{mol} / \text{L}$ ).

L'interazione funzionale tra flavonoidi ed enzimi o recettori avviene attraverso legami idrogeno e interazioni idrofobiche con amminoacidi chiave di proteine bersaglio. Ad esempio, un'inibizione dell'attività dell'enzima xantina ossidasi da parte della quercetina viene esercitata grazie ai gruppi idrossilici C4 e C5 [28] e l'attività antinfiammatoria dipende non solo dal numero di gruppi idrossilici liberi, ma anche dalle biotrasformazioni con aggiunta di un gruppo metile [29].

Molti studi hanno evidenziato l'importanza dello stato redox intracellulare (cioè l'equilibrio tra le specie “ridotte” e “ossidate” delle molecole di interesse biologico), come nuovo target per farmaci naturali o sintetici volti a bloccare sia la replicazione virale che l'eccesso di infiammazione [10, 30].

È stato quindi suggerito che il trattamento precoce con flavonoidi possa essere un modo per ripristinare l'equilibrio redox, prevenire il danno cellulare e la conseguente tempesta infiammatoria che causa danni ai polmoni con disfunzione respiratoria [31-34].

Un recente studio randomizzato, apparso in versione preliminare (nel senso che non

è ancora stato ancora sottoposto a revisione paritaria), suggerisce che la quercetina, somministrata insieme alla vitamina C, potrebbe aiutare gli operatori sanitari nella prevenzione dell'infezione da SAR-CoV-2 **[35]**.

Il trattamento era fatto con l'integrazione di quercetina (500 mg), vitamina C (500 mg) e bromelina (50 mg). Durante il periodo di follow-up (tra il 20 marzo e il 20 giugno 2020) tra i 71 operatori sanitari che utilizzavano l'integratore si è positivamente per SARS-CoV-2 un solo soggetto, mentre su 42 operatori sanitari nel gruppo di controllo (che non assumeva l'integratore) si sono positivamente 9.

Nel gruppo che ha assunto l'integratore, il rischio di avere COVID-19 è risultato 12 volte più basso di quello nel gruppo non trattato con l'integratore ( $p = 0,031$ ). Il campione è piuttosto esiguo e non è stato usato il doppio cieco, quindi si attendono conferme o smentite. Un risultato come questo, ottenuto con sostanze naturali dall'altissimo margine di sicurezza e dal basso costo, se confermato sarà molto importante per tutti i soggetti esposti al rischio di contagio, a prescindere dall'efficacia o meno dei vaccini nel controllare la diffusione del virus e delle sue molteplici varianti.

Sebbene non ci siano ancora consistenti prove cliniche di efficacia nel COVID-19 (se non qualche dato preliminare sottoposto a riviste indicizzate), esperidina e quercetina sono state segnalate tra le sostanze capaci di inibire specificamente il legame ai recettori cellulari del virus SARS-CoV-2 e la sua replicazione **[10, 11, 13, 36, 37]**. Inoltre, i due flavonoidi possono contribuire al funzionamento del metabolismo cellulare e al bilanciamento delle reazioni immunitarie.

Qui esamineremo i meccanismi d'azione noti dei due flavonoidi, prendendo come paradigma l'infezione da SARS-CoV-2, e senza tralasciare di menzionare le importanti proprietà di queste sostanze naturali per la cura della salute in generale.

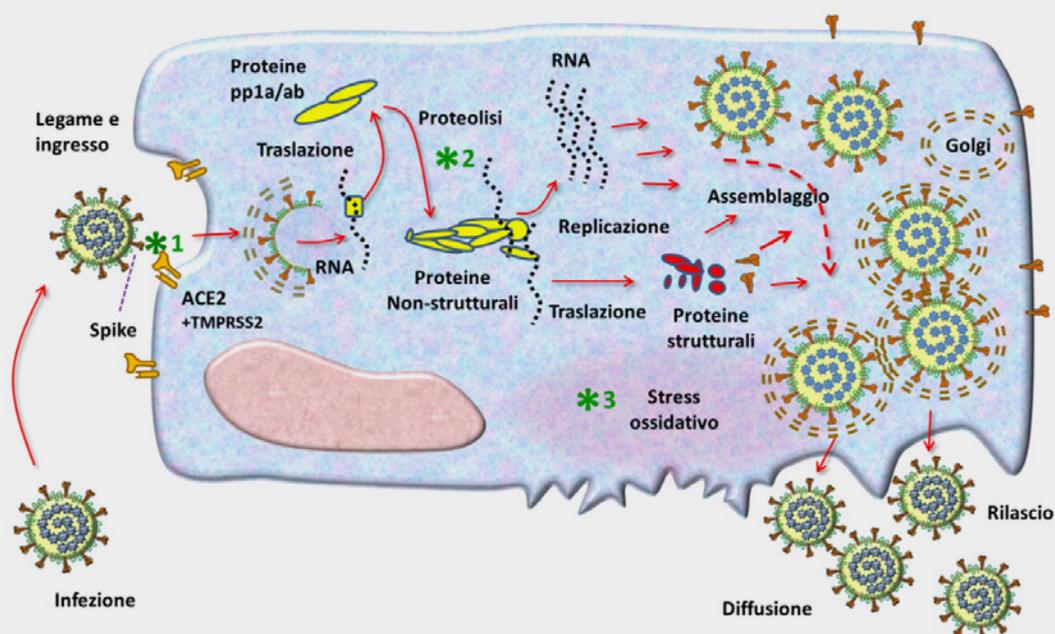
Seguendo un ordine logico, saranno affrontati i vari passaggi dell'infezione virale, partendo dall'ingresso nella cellula fino alle conseguenze cliniche, specificando i punti in cui i due flavonoidi considerati potrebbero agire a scopo preventivo o terapeutico e i loro meccanismi d'azione. Il testo in parte rappresenta traduzione e aggiornamento di articoli pubblicati dall'autore **[10, 38, 39]**.

## 02. Attacco alla cellula e difese antivirale

La possibilità che i flavonoidi abbiano azione antivirale è sostenuta da molte prove sperimentali, fatte soprattutto su cellule in coltura e animali di laboratorio, che hanno dimostrato la capacità di inibire l'infezione da vari virus come herpes simplex-1, parainfluenza e virus respiratorio sinciziale [40, 41], poliomielite-1 [42], rinovirus [43, 44], epatite [45], rotavirus [46], influenza [47-53], SARS-coronavirus-1 [54].

È quindi plausibile che un'azione così ad ampio spettro si eserciti anche sul coronavirus attuale. In questo capitolo scopriremo che l'azione sul SARS-CoV-2, il responsabile principale del COVID-19, potrebbe essere ancora più specifica e forte.

I coronavirus sono un gruppo di virus a RNA a filamento singolo con una morfologia simile a una corona, che causano principalmente malattie enteriche e respiratorie di varia entità. Superate le prime barriere mucose e il possibile intervento del sistema immunitario, i virus entrano nella cellula tramite specifici recettori (**Figura 4**).



**Figura 4.** Ciclo intracellulare del virus SARS-CoV-2. Gli asterischi verdi e i numeri indicano i punti delle azioni flavonoidi descritte nel testo: \*1: legame ai recettori di membrana; \*2: inibizione delle proteasi virali; \*3: azione di stimolo delle difese antiossidanti.

L'acido nucleico virale (RNA) è quindi liberato nel citoplasma e la sua informazione genetica, contenente una serie di istruzioni per replicare il virus, è espressa provocando vari cambiamenti intracellulari, compresa la replicazione in più copie e vari tipi di danni alla cellula ospite. In ciascuna di queste fasi è possibile immaginare l'azione di sostanze che tendono a bloccare l'ingresso nella cellula o a rallentare la replicazione e le sue conseguenze patologiche. Molti di questi farmaci o composti appartengono alla serie degli antivirali noti, altri sono stati identificati nell'occasione della nuova pandemia.

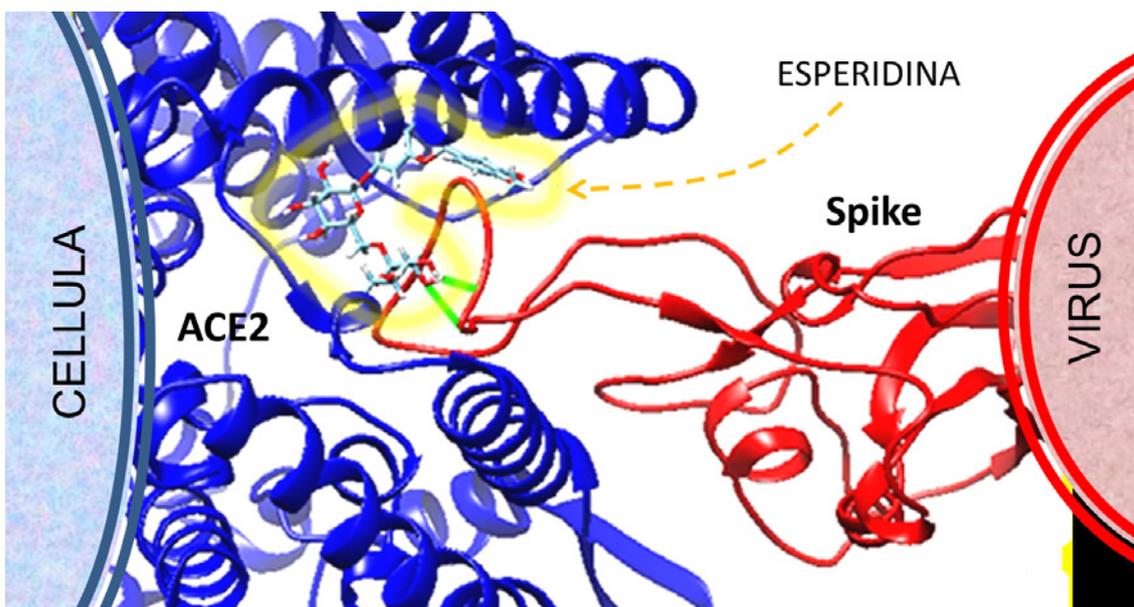
### **Legame al recettore e ingresso**

L'internalizzazione di SARS-CoV-2 nelle cellule umane è mediata dal legame della glicoproteina spike (S) del virus al suo recettore sulle membrane cellulari, che è una proteina con attività enzimatica, che agisce nell'ambito del sistema renina-angiotensina trasformando l'angiotensina II in angiotensina 1-7. Per questo il recettore ha il nome di "angiotensin-converting enzyme -2" (ACE2) [55, 56]. L'ACE2 è espresso in molti tessuti tra cui polmone, fegato, cuore, colon, esofago, intestino, reni, piastrine e persino il cervello, il che è coerente con la varietà di tipi di cellule che possono essere infettati e la varietà di sintomi riportati in pazienti COVID-19 [57-62].

La proteina S ha due subunità, la prima delle quali contiene un gruppo di aminoacidi implicati nel legame col recettore (receptor-binding domain, RBD). Il legame con ACE2 e l'ingresso sono anche favoriti dalla presenza di un sito di scissione polibasica tra le due subunità dello spike e da enzimi proteolitici attaccati al recettore, di cui la serina proteasi-2 transmembrana (TMPRSS2) è particolarmente importante. Attivando le proteasi associate al recettore, il virus causa anche un distacco di ACE2 dalle membrane cellulari, che passa quindi nei liquidi biologici in forma solubile ("sACE2").

Alla ricerca di rimedi per il nuovo coronavirus, la prima cosa che hanno fatto i ricercatori è stata quella di cercare molecole con struttura chimico-fisica adatta a legarsi alla proteina S del virus SARS-CoV-2 (**\*1 in Figura 4**). I primi a mettere in evidenza i flavonoidi sono stati, guarda caso, dei cinesi [63]. Questo anche perché in Cina ci sono molte formulazioni di decotti della medicina cinese che sono state utilizzate sin da subito per la cura del COVID-19. Gli autori hanno utilizzato tecniche di simulazione "in silico" (termine che significa al computer) per esaminare 1066 sostanze naturali con un potenziale effetto antivirale, oltre a 78 farmaci antivirali già noti in letteratura.

Cos'hanno fatto, in breve, questi cinesi? Hanno costituito "librerie" di molecole del virus e dei farmaci. Hanno esaminato in dettaglio la struttura e i possibili bersagli importanti dei farmaci, come la proteasi simile alla 3-chimotripsina (3CLpro), la spike, la RNA polimerasi RNA dipendente e la proteasi simile alla papaina (PLpro). Hanno poi preso un database con migliaia di molecole possibili con le forme più svariate e l'hanno cimentata con metodi computerizzati con le loro strutture costruendo modelli di omologia.



**Figura 5. Interazione della proteina ACE2 con la spike in presenza di esperidina. Il frammento RBD della proteina spike (331-524) è mostrato in rosso, la molecola di esperidina nel modello a bastoncini e l'ACE2 umana è mostrata in blu. Figura realizzata utilizzando parte del diagramma dell'opera citata [69], con autorizzazione di Creative Commons.**

Il docking molecolare può essere utilizzato per prevedere come la proteina (recettore) interagisce con i composti bioattivi ("ligandi"). Sono stati sottoposti a screening ampi database di composti artificiali e il un intero database di prodotti naturali. Il risultato più straordinario è che, tra tutti i composti esaminati, l'esperidina è risultata la più adatta per legarsi alla spike del SARS-CoV-2, incuneandosi nel solco medio superficiale del RBD, dove alcuni amminoacidi, tra cui Tyr436, Try440, Leu442, Phe443, Phe476, Try475, Try481 e Tyr49 formano una tasca idrofobica per contenere la sostanza.

Vari autori hanno poi confermato l'affinità dell'esperidina per il frammento RBD della proteina spike – anche in diverse conformazioni delle strutture secondarie e terziarie

- e la sua capacità di ostacolare il legame con ACE2 o di rendere instabile l'interazione (**Figura 5**) [64-69]. Nel modello di Basu e collaboratori [69], l'ancoraggio dell'esperidina è stabilizzato da due legami idrogeno (mostrato con linee verdi in **figura 5**) con gli amminoacidi Phe457 e Glu455 sulla proteina 4 spike. Secondo altri studi di screening in silico, l'esperidina ha anche un'affinità per la proteasi TMPRSS2, che è coinvolta nel funzionamento del recettore quando la vescicola viene interiorizzata con il virus [70, 71].

Le simulazioni di dinamica molecolare e gli studi sul panorama energetico hanno rivelato che altri flavonoidi come fisetina, quercetina e kaempferolo si legano al complesso ACE2-spike con energia libera favorevole [72]. Un altro gruppo ha riportato studi che dimostrano che la quercetina ha un'elevata affinità per la spike virale, bloccando i siti d'interazione con i recettori cellulari [36]. Secondo altri autori, che hanno seguito un approccio di espressione genica [73], la quercetina è identificabile come una delle sostanze naturali con il punteggio più alto nella capacità di alterare l'espressione di numerosi geni umani che codificano i bersagli della proteina SARS-CoV-2, incluso ACE2.

### **Proteolisi e assemblaggio**

Un secondo punto teorico di azione dei flavonoidi è il meccanismo che consente l'elaborazione delle prime proteine trasferite dal genoma virale (\*2 in **Figura 4**).

Dopo aver interagito con i recettori di membrana e le loro proteasi associate, la particella virale viene interiorizzata per mezzo di una vescicola formata dalla stessa membrana, il cui guscio viene poi rimosso, permettendo il rilascio dell'RNA genomico nel citoplasma.

Le sequenze codificanti dell'RNA genomico vengono tradotte in proteine pp1a e pp1ab, che vengono poi scomposte da un processo proteolitico per un totale di 16 proteine non strutturali. Il principale enzima che effettua questa trasformazione è chiamato proteasi 3-chimotripsina-simile (3Clpro), o proteasi maggiore (Mpro) da altri autori, ed è un bersaglio privilegiato di molti farmaci antivirali chimici.

Alcune proteine non strutturali formano quindi un complesso di replicazione 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 tale scopo, le proteine strutturali sono incorporate nella membrana e la proteina N del nucleocapside si combina con l'RNA prodotto attraverso il processo di replicazione, per diventare un complesso nucleoproteico. I vari componenti si fondono nella particella

virale completa nell'apparato del reticolo endoplasmatico del Golgi, che viene infine escretata nella regione extracellulare. Dopo uno screening di migliaia di potenziali molecole leganti l'Mpro, utilizzando tecniche di docking molecolare, vari autori hanno scoperto una forte affinità dell'esperidina con tale proteasi [63, 64, 67]. Questo flavanone si colloca quindi, a pieno diritto, tra i candidati ad esercitare una netta azione antivirale diretta.

Esiste un precedente importante quando alcuni autori studiarono composti naturali in grado di inibire l'Mpro del virus della SARS [54], utilizzando saggi di scissione proteolitica basati su cellule. Su sette composti fenolici testati, l'esperetina ha inibito efficacemente l'attività proteolitica con una IC50 (dose che inibisce al 50%) di 8,3  $\mu\text{mol} / \text{L}$ .

Poiché la struttura della proteasi principale dei coronavirus e la conformazione del sito attivo sono preservate nonostante le variazioni di sequenza [68], è concepibile che l'effetto inibitorio dell'esperidina, precedentemente osservato nel virus SARS, potrebbe essere sfruttato anche in SARS-CoV-2. Inoltre, l'esperidina si lega alla proteina strutturale 16 (nsp16) del SARS-CoV-2, che è una metiltransferasi dipendente dalla S-adenosil metionina [74]. Questa proteina svolge un ruolo importante nella replicazione virale e impedisce il riconoscimento da parte del sistema immunitario innato.

Un nuovo studio di autori indonesiani [75] ha messo a confronto molecole di origine naturale e farmaci di sintesi come inibitori della proteasi principale (Mpro) della SARS-CoV-2 e della spike virale. La valutazione è stata eseguita sui punteggi di attracco calcolati selezionando la migliore conformazione del complesso proteina-ligando che aveva la più alta affinità (energia libera di legame /  $\Delta G$  di Gibbs più negativa). A titolo di confronto, sono stati utilizzati nelfinavir (un farmaco antiretrovirale), cloroquina e idrossicloroquina solfato (farmaci antimalarici raccomandati dalla FDA come farmaci di emergenza anche per COVID-19). I risultati hanno mostrato che nei confronti di proteina spike il composto con punteggi di legame migliori era l'esperidina, seguita da altri composti come pectolarina, epigallocatechina gallato e roifolina. Tutte queste molecole avevano punteggi migliori rispetto a nelfinavir, cloroquina e idrossicloroquina solfato come inibitori della glicoproteina spike.

Come inibitori di Mpro, esperidina, roifolina, pectolarina e nabiximoli avevano circa la stessa energia di nelfinavir ma erano migliori della cloroquina e dell'idrossicloroquina solfato. Questa scoperta implica che diversi composti naturali delle piante valutati in questo studio hanno mostrato una migliore energia libera di legame rispetto a nelfinavir,

cloroquina e idrossicloroquina solfato, che finora sono raccomandati nel trattamento del COVID-19. Gli autori concludono che questi dati dovrebbero essere uno dei riferimenti per ulteriori ricerche precliniche e cliniche di rimedi specifici per vincere il COVID-19.

Anche la quercetina ha mostrato di inibire l'Mpro dei vari coronavirus, in particolare di SARS-CoV [76], MERS-CoV [77] e SARS-CoV-2 [78].

Secondo quest'ultimo autore, gli amminoacidi di legame della quercetina e dell'esperetina su SARS-CoV-2 Mpro sono parzialmente differenti: il primo infatti si lega a Glu288, Asp289 e Glu290, mentre il secondo a Glu290, Asp289, Lys5. Inoltre, esperetina, naringenina e kaempferolo si legano al sito di regolazione Leu286, cosa che la quercetina non fa.

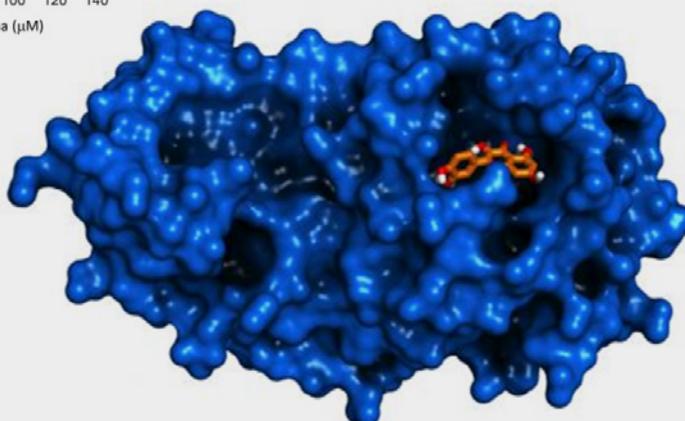
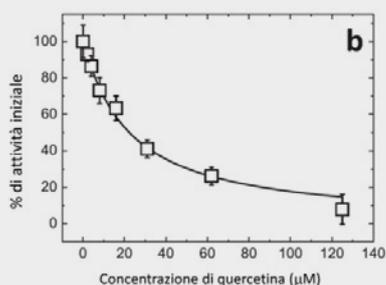
Tutto ciò suggerisce che le diverse molecole non si sovrappongano come attività farmacologica sull'Mpro, ma possano sinergizzare. Notoriamente, le migliori strategie antivirali hanno privilegiato un "cocktail" di diverse sostanze che agiscono simultaneamente su diversi bersagli del meccanismo di replicazione virale.

Uno studio ancora più recente [79] conferma l'affinità della quercetina con Mpro utilizzando la misurazione dell'attività enzimatica. La prova del suo effetto inibitorio è stata ottenuta con una dose abbastanza bassa di quercetina (7,7  $\mu\text{mol} / \text{L}$ ).

**La Figura 6** illustra il complesso molecolare formato dalla quercetina legata nella cavità che costituisce il sito attivo di Mpro (in blu), nella posizione più favorevole per inibire l'attività enzimatica della proteina, al fine di bloccare la replicazione del coronavirus.

Da Silva e collaboratori [80] hanno esteso la ricerca di molecole che interagiscono con Mpro a una serie di glicosidi flavonoidi utilizzando un approccio di docking molecolare. Sono state così previste forti interazioni e notevole affinità di legame con la proteasi da parte della quercetina e ancor più dei suoi derivati glicosidici quercetina-3-O-rutinoside (rutina), quercetina-3-O-glucuronide, quercetina-3'-O-solfato, quercetina-7-O-glucuronide, quercetina-7-O-solfato. Va notato che i flavonoidi assorbiti normalmente subiscono un ampio metabolismo nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue e nel fegato.

I metaboliti coniugati con i gruppi metile, glucuronato e solfato sono le forme predominanti presenti nel plasma [81-83]. La quercetina è stata anche indicata come una delle sostanze in grado di legare e quindi inibire la RNA polimerasi RNA-dipendente,



**Figura 6. Rappresentazione della molecola di quercetina (in arancione) all'interno del sito attivo dell'Mpro del virus SARS-CoV-2. Sviluppato da Bruno Rizzuti sulla base dello studio di cui è coautore [79]. Riproduzione autorizzata dall'autore. Nell'inserto il grafico dose-risposta dell'effetto inibitorio sull'attività enzimatica.**

un enzima essenziale nella replicazione dell'RNA virale nella cellula ospite [80] e la proteasi simile alla papaina (SARS-CoV-2 PLpro) [84]. In quest'ultimo lavoro la proteasi è stata utilizzata per esaminare virtualmente con docking molecolare 1697 farmaci clinici approvati dalla Food and Drug Administration (FDA). Tra i migliori risultati che ci si aspettava di legarsi con SARS-CoV-2 PL (pro) c'erano tre protettivi cellulari e antiossidanti (NAD<sup>+</sup>, quercetina e oxiglutatione), tre antivirali (ritonavir, moroxidina e zanamivir), due antimicrobici (doripenem e sulfaguanidina) tre bloccanti antipertensivi dei recettori ACE (candesartan, losartan e valsartan) e altri.

Come già accennato, la medicina cinese propone molti rimedi per i sintomi del COVID-19 [85], di solito fatti di erbe, semi o frutti, molti dei quali ricchi di esperidina [86, 87] o quercetina [88-90]. Un gruppo di ricercatori ha utilizzando il database e la piattaforma di analisi dei sistemi di farmacologia della medicina tradizionale cinese e si è dedicato a studiare i composti di una pianta medicinale detta Kuzdu (Pueraria lobata), tradizionalmente usata in Cina per malattie del fegato e del cuore [91].

Questi ricercatori hanno fatto un grosso passo avanti rispetto alle simulazioni molecolari di cui abbiamo trattato in precedenza: hanno preso le molecole ACE2 vere e proprie, le hanno fissate su un'adatta superficie e poi hanno lasciato che vi si legasse la proteina spike purificata. Mediante una tecnica detta test di risonanza plasmonica di superficie, gli studiosi hanno misurato la forza di legame tra RBD della spike e ACE2 ed hanno notato che la puerarina e la quercetina competono in modo significativo col legame del RBD al recettore ACE2.

L'aggiunta di puerarina ha attenuato il segnale di risposta di circa il 20% rispetto a quello della sola proteina spike, mentre la quercetina ha attenuato il segnale di oltre il 90%, indicando che l'interazione tra la parte RBD della proteina spike e ACE2 è stata quasi completamente abrogata. I ricercatori concludono che i risultati supportano l'opinione che questo flavonolo sia utile nell'immunomodulazione dell'ospite, il che lo rende un candidato promettente contro COVID-19.

Russo e collaboratori **[11]** hanno ulteriormente confermato la capacità di flavonoidi noti (ad es. quercetina, baicalina, luteolina, esperetina, gallocatechina gallato, epigallocatechina gallato) di inibire le proteine chiave coinvolte nel ciclo infettivo di SARS-CoV-2. Hanno suggerito che i flavonoidi e i loro derivati, a causa delle loro attività pleiotropiche e della mancanza di tossicità sistemica, possono rappresentare composti bersaglio da testare in futuri studi clinici per arricchire l'arsenale di farmaci contro le infezioni da coronavirus.

### 03. Stress ossidativo

Lo stress ossidativo è un importante meccanismo di patologia cellulare coinvolto in molte malattie, comprese quelle causate da virus. Esso si verifica quando le specie reattive dell'ossigeno (ROS) dotate di alta reattività chimica (es. perossido di idrogeno  $H_2O_2$ , anione superossido  $O_2^-$ , radicale idrossile  $^{\circ}OH$ , ossigeno singoletto  $^1O_2$ ) sono prodotte in eccesso o si verifica un difetto del loro smaltimento, a causa dello squilibrio di vari meccanismi biochimici deputati al loro controllo.

La **figura 7** riassume sinteticamente alcuni meccanismi che portano alla formazione di ROS in una cellula invasa dai virus e pure coinvolta in fenomeni infiammatori conseguenti alla malattia virale. Gli antiossidanti (A.O.) agiscono a molteplici livelli nel contrastare i fenomeni patologici e nel rallentare la degenerazione che porta alla morte cellulare.

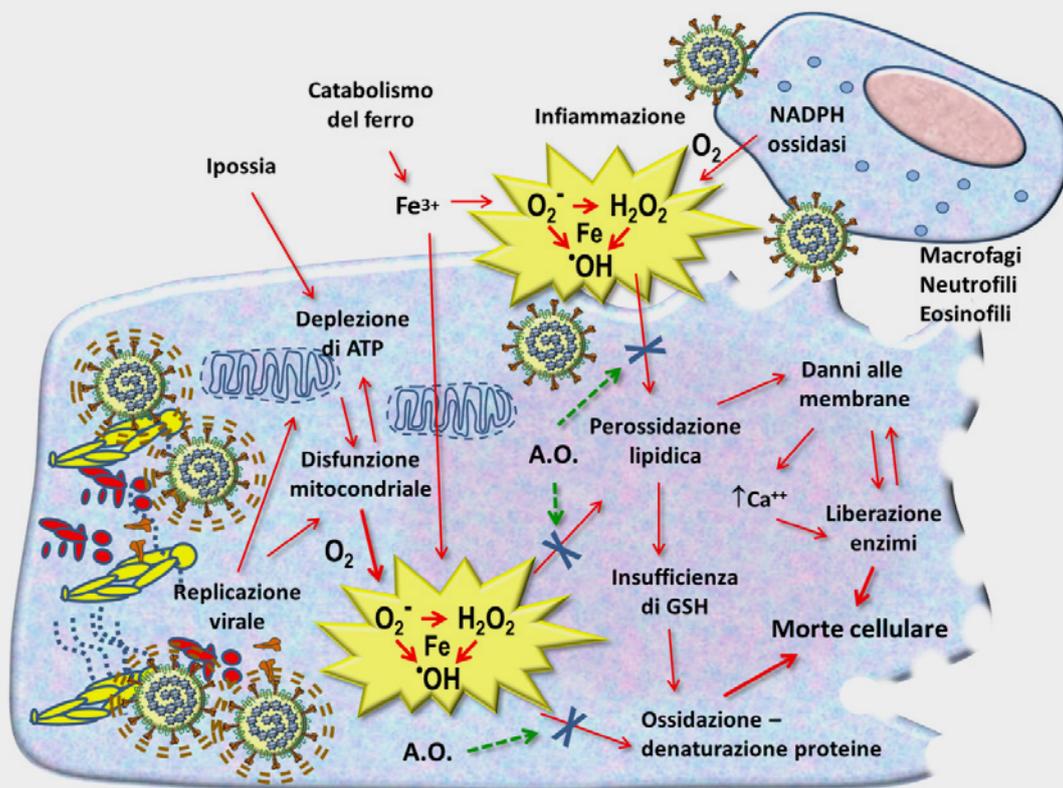


Figura 7. Eventi biochimici che sono coinvolti nella patologia cellulare durante l'infezione da virus SARS-CoV-2 e principali punti dove si esercita l'azione protettiva degli antiossidanti (A.O.). Per le spiegazioni vedi il testo.

Le infezioni respiratorie virali sono generalmente associate alla produzione di citochine, infiammazioni, morte cellulare e altri processi fisiopatologici, che potrebbero essere collegati a una maggiore produzione di ROS, squilibrio redox e quindi stress ossidativo cellulare o tissutale.

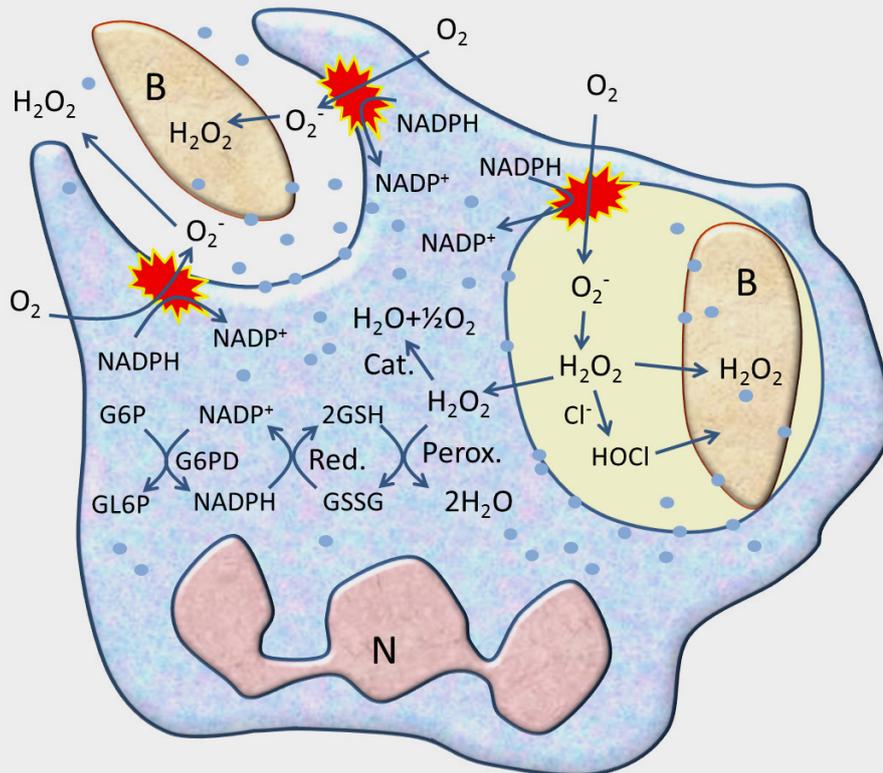
Molte linee di evidenza suggeriscono che le infezioni virali sono accompagnate da segni di aumento della produzione di ROS, presenza di prodotti di ossidazione nel plasma sanguigno e nelle urine e/o ridotta capacità antiossidante [92]. Questi meccanismi sono coinvolti nelle vaste lesioni sistemiche osservate durante gravi complicanze associate all'influenza. È stato quindi suggerito che gli agenti con proprietà antiossidanti potrebbero essere farmaci di scelta per il trattamento di pazienti con complicanze così gravi [93].

Lo stress ossidativo è stato osservato nell'infezione di virus come l'epatite B [94], l'epatite C [95], l'influenza [96] e SARS-CoV-2 [97, 98].

In quest'ultimo caso, l'eccesso di ROS potrebbe anche determinare un'evoluzione sfavorevole in soggetti anziani con bassa capacità antiossidante [99, 100], forse perché l'ambiente redox intracellulare altera la presentazione degli antigeni [101] e l'espressione di ACE2 [102, 103]. In effetti, la gravità e il rischio di mortalità di SARS-CoV-2 o COVID-19 sono stati associati all'età [100].

Un ruolo particolarmente importante in questo processo biochimico è svolto dalla produzione di  $H_2O_2$  e  $O_2^-$  da parte delle cellule che attuano la fagocitosi (inglobamento e uccisione dei microrganismi). Infatti queste cellule (granulociti neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi, cellule microgliali) sono dotate di uno speciale apparato enzimatico (NADPH ossidasi) capace di generare superossido e quindi usano le ROS per uccidere i batteri e neutralizzare i virus [104].

Ma nel corso di tale attività, di per sé difensiva e "benefica", è possibile che gran quantità di ROS, accompagnata da enzimi, sia rilasciata anche all'esterno delle cellule, causando danni alle cellule vicine e ai tessuti. Questo meccanismo è illustrato schematicamente nella **Figura 8**.



**Figura 8.** Schema del metabolismo ossidativo di un granulocita neutrofilo mentre sta inglobando un batterio (in alto a sinistra) e quando ha catturato un batterio e lo sta uccidendo all'interno di uno spazio chiuso (a destra). L'enzima NADPH ossidasi è rappresentato come stelle rosse sulla membrana, i granuli contenenti enzimi battericidi e antibiotici naturali con puntini azzurri.  $H_2O_2$ : acqua ossigenata,  $O_2^-$ : anione superossido, HOCl: acido ipocloroso, NADP+: Nicotinammide Adenina Dinucleotide Fosfato, NADPH: Nicotinammide Adenina Dinucleotide Fosfato ridotto, N: nucleo, B: batteri, G6P: glucosio 6-fosfato, GL6P: glucono lattone 6-fosfato, GSH: glutazione ridotto, GSSG: glutazione ossidato, G6PD: glucosio 6-fosfato deidrogenasi, Red.: glutazione riduttasi, Perox.: glutazione perossidasi, Cat.: catalasi. Red.: glutazione riduttasi, Perox.: glutazione perossidasi, Cat.: catalasi.--> Red.: glutazione riduttasi, Perox.: glutazione perossidasi, Cat.: catalasi. In figura per semplicità sono omesse le stechiometrie dei protoni.

## Sistemi antiossidanti

Vi sono molti sistemi di difesa dalle ROS e di compensazione dello stress ossidativo, che in questa sede possiamo menzionare solo brevemente. Vi sono sostanze "scavenger" come le vitamine A ed E, che reagiscono con i radicali liberi impedendo loro di attaccare le strutture cellulari; sono liposolubili e quindi riescono a proteggere le membrane, si sciolgono e captano il radicale libero prima che questo attacchi gli acidi

grassi. La vitamina C e l'acido urico sono invece nel citoplasma e nel sangue, in acqua sono idrosolubili. Inoltre vi sono molti enzimi implicati nella difesa dallo stress ossidativo, tra cui la superossido dismutasi, la catalasi, la glutazione perossidasi.

La **figura 8** mostra come l' $H_2O_2$ , prodotta dalla NADPH ossidasi e che non è utilizzata per l'attacco ai microbi, venga eliminata dalla catalasi o attraverso il ciclo del glutazione. In tal modo la cellula è protetta dal pericolo di auto-intossicazione.

Il glutazione ( $\gamma$ -l-glutamyl-l-cisteinil-glicina) è un tripeptide biologicamente abbondante che svolge un ruolo importante nella disintossicazione cellulare ed è considerato il più importante e potente fra gli antiossidanti prodotti dall'organismo. È una sostanza presente in tutte le cellule, una combinazione di amminoacidi solforati. Il glutazione esiste in due stati: ossidato (GSSG) e ridotto (GSH). La forma prevalente è il GSH, con concentrazioni di 5-10 mMol/L nelle cellule. Il glutazione ridotto (GSH) cede molto volentieri il suo idrogeno ( $H^+$ ) che funge da accettore di un elettrone ( $e^-$ ) proveniente da molecole reattive dell'ossigeno, generando l'innocua molecola di acqua:

**Glutazione ridotto (2 GSH) + Perossido ( $H_2O_2$ ) >> Glutazione ossidato (GS-SG) + 2  $H_2O$**

Questo passaggio biochimico è importante perché in tal modo il glutazione viene "sacrificato" per far sì che siano eliminate le molecole ossidanti e tossiche come la acqua ossigenata ( $H_2O_2$ ) e i perossidi degli acidi grassi ( $R-O_2H$ ), che si formano durante le malattie infettive e anche a seguito della ingestione di sostanze tossiche o farmaci, o per il metabolismo dell'ossigeno nei mitocondri.

Il glutazione ossidato viene poi "riciclato": la riduzione del GSSG a riformare GSH utilizza l'enzima glutazione reduttasi, che richiede NADPH, il quale a sua volta è prodotto dal metabolismo del glucosio-6-fosfato:

**Glutazione ossidato (GS-SG) + NADPH +  $H^+$  >> Glutazione ridotto (2 GSH) + NADP $^+$**

La G6PD, nella prima tappa della via, catalizza la deidrogenazione del glucosio-6-fosfato a 6-fosfoglucono- $\Delta$ -lattone, utilizzando come cofattore una molecola di NADP $^+$  che preleva gli equivalenti riducenti dal carbonio 1 del glucosio-6-fosfato. Dunque in questa reazione si genera NADPH +  $H^+$ , il quale è un riducente importantissimo in processi anabolici quali la biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo, ma anche come cofattore di enzimi che catalizzano la detossicazione di ROS. Il glutazione è correlato anche alla

struttura secondaria delle proteine, che sono ricche di gruppi tiolici (i tioli sono composti organici che presentano formula chimica R-SH). Questo ciclo biochimico è descritto nella **Figura 8**, ma si svolge in tutte le cellule dell'organismo perché tutte le cellule sono esposte a ROS in vari momenti delle loro attività vitali.

Livelli diminuiti di GSH sono associati alle caratteristiche dell'invecchiamento e di un'ampia gamma di condizioni patologiche, nonché all'abitudine al fumo.

Questi fenomeni sono implicati anche alle malattie virali e nel COVID-19 **[98, 105]**.

Vari studi hanno dimostrato che la capacità delle glicoproteine dell'involucro virale di fondersi sulla superficie di una membrana cellulare dipende dall'equilibrio disolfuro-tiolo della cellula, anche se il legame dei coronavirus ai recettori cellulari sembra piuttosto insensibile a questi parametri **[106]**.

Sembra possibile che l'ossidazione dei tioli (residui -SH delle proteine) in disolfuri (S-S), sotto un meccanismo di stress ossidativo, aumenti l'affinità delle proteine spike per il recettore ACE2 e, quindi, aumenti la gravità del COVID-19 **[102]**.

A questo proposito, il glutathione ridotto (GSH) può anche avere un potenziale anti-SARS-CoV-2 diretto: infatti, uno studio computazionale indica che il legame della proteina spike ad ACE2 è massimo quando i gruppi solfidrilici di ACE2 sono in forma dei disolfuri, mentre si altera quando sono completamente ridotti a tioli: quindi un ambiente pro ossidante con bassi livelli di GSH favorirebbe l'ingresso cellulare di virus **[102, 107]**.

La N-acetilcisteina, che supporta il glutathione e quindi i principali sistemi di difesa antiossidante **[108]**, è stata utilizzata con buoni risultati nelle sindromi influenzali **[109]** e nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) **[110]**. Recentemente è stata suggerita come potenziale agente terapeutico per COVID-19 **[111-116]**.

Alcuni risultati positivi sono stati ottenuti in pazienti in condizioni critiche **[117, 118]**, ma uno studio randomizzato condotto in Brasile su un gruppo pazienti trattati con infusione di 21 grammi di N-acetilcisteina/die, non ha ottenuto effetti terapeutici **[119]**.

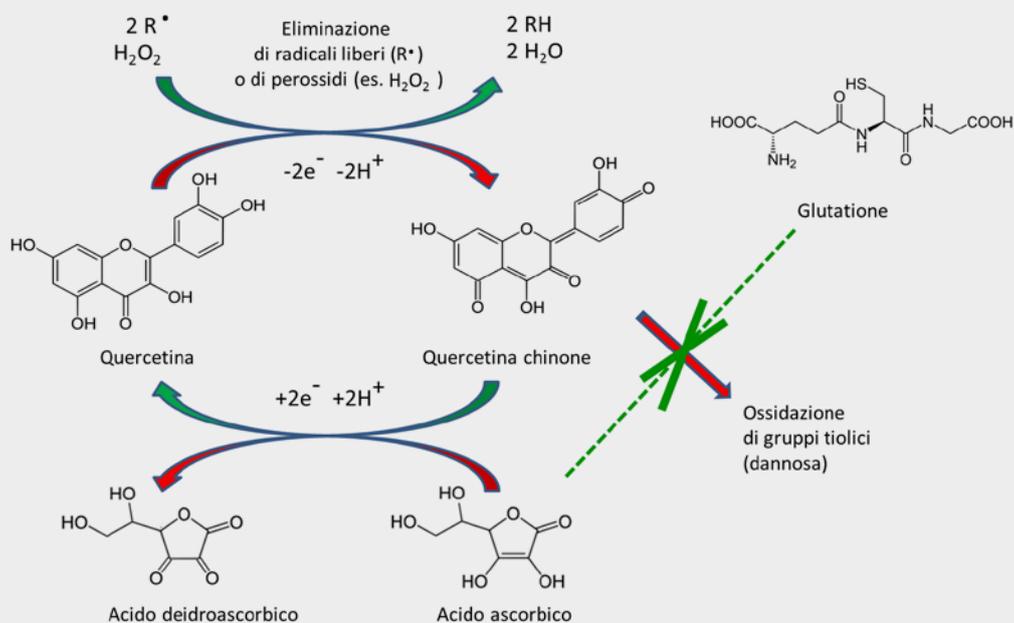
Ulteriori studi dovrebbero valutare meglio i dosaggi efficaci e l'applicazione in varie fasi della malattia. L'acetilcisteina è stata impiegata anche per contrastare l'insufficienza epatica causata da remdesivir in due pazienti COVID-19 **[120]**.

## Azioni di flavonoidi e vitamina C

Come descritto nel primo capitolo, i flavonoidi hanno una struttura molecolare in grado di partecipare alle reazioni redox e all'eliminazione dei radicali liberi, che sono coinvolti nei fenomeni biochimici qui descritti e nella patologia cellulare derivante dall'infezione virale.

L'esperidina contribuisce in modo efficace ai sistemi di difesa antiossidante ed è stato segnalato che agisce come un agente efficace contro i radicali superossido e idrossile [121], mentre l'esperetina inibisce la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule microgliali stimulate dai lipopolisaccaridi (LPS) [122].

Anche la quercetina agisce come "scavenger" di radicali liberi, donando due elettroni a specie ossidate che vengono ridotte (Figura 9). Quando ciò si verifica con il trasferimento di un elettrone alla volta, si passa attraverso una forma intermedia semichinonica. Quest'attività antiossidante della quercetina viene sfruttata in sinergia con la vitamina C, grazie alla sua capacità di riportare alla forma originale la molecola di flavonolo, proteggendola dall'ossidazione e riciclando la sua forma chinonica ossidata dopo l'azione scavenger sui radicali liberi [123].



**Figura 9. Azione antiossidante della quercetina. Sono altresì indicati i ruoli dell'acido ascorbico (vitamina C) e del glutatiene nella protezione dei gruppi tiolici e nel riciclaggio della molecola verso la forma attiva.**

Oltre all'acido ascorbico, anche il glutatione è importante per mantenere la quercetina nella sua forma ridotta e quindi funzionale e prevenire il rischio che la quercetina chinone, a sua volta, possa ossidare i gruppi tiolici delle proteine **[124, 125]**.

Gli studi sulla relazione struttura-attività mostrano che le proprietà antiossidanti e antiradicali liberi dei flavonoidi sono dovute al gruppo chetone, al doppio legame tra i 2 e 3 atomi di carbonio, al 3', 4'-catecolo e all'idrossile in posizione 3 nello scheletro flavonoide (gli ultimi due sono presenti nella quercetina ma non nell'esperidina, vedi **Figura 3) [126]**.

Il doppio legame C2-C3 estende la coniugazione  $\pi$  al gruppo carbonile nell'anello C, quindi la capacità di eliminazione dei radicali dei flavonoidi insaturi è maggiore di quella delle strutture sature, come i flavanoni **[127]**.

La capacità anti radicalica dei flavonoli nei solventi acquosi è esercitata principalmente dal meccanismo del trasferimento di elettroni con perdita protonica sequenziale, associato al gruppo idrossile C3, o dal trasferimento elettrone-protone nella componente catecolica.

Pertanto, il tipo di sostituzione dell'anello B è anche considerato un fattore determinante della potenza anti radicalica dei flavonoidi **[127]**.

Vari studi in vitro e in vivo hanno dimostrato che l'attività antiossidante dell'esperidina e della quercetina non è limitata alla loro attività scavenger, ma in realtà aumenta le difese cellulari contro lo stress ossidativo attraverso il percorso di segnalazione Nrf2 / ARE **[87, 128-134] (Figura 10)**.

Il fattore 2 correlato al fattore nucleare eritroide 2 (Nrf2) è di primaria importanza perché regola l'espressione genica attraverso una sequenza promotrice nota come elemento di risposta antiossidante (ARE). Normalmente Nrf2 è attaccato a un'altra proteina chiamata proteina 1 associata a Kelch-like ECH (Keap1) e viene rapidamente degradato attraverso il sistema di ubiquitinazione e proteasoma, senza svolgere alcuna funzione.

In presenza di ROS, invece, Nrf2 si stacca da Keap1, si fosforila e si trasloca nel nucleo, dove si combina con una piccola proteina detta musculoaponeurotica fibrosarcoma (Maf) a formare un dimero e si lega all'elemento di risposta antiossidante a monte del promotore.

Questo dimero ARE + Nrf2 avvia quindi la trascrizione dell'RNA messaggero di una serie di geni bersaglio come quelli che codificano per enzimi antiossidanti ("Sistemi antiossidanti" nella **Figura 10**).

La capacità dell'esperidina di combattere i danni provocati dai radicali tossici dell'ossigeno e stimolare l'espressione di Nrf2 è stata riportata da vari autori in modelli sperimentali, in particolare nell'epatocarcinogenesi **[135]**, epatotossicità **[136]**, neuroinfiammazione e neurodegenerazione **[131, 137-141]**.

Gli effetti protettivi della quercetina nei disturbi neurodegenerativi e nelle malattie cerebrovascolari, dimostrati in studi sia in vitro che in vivo, sono anche largamente legati alla sua capacità di stimolare le difese contro lo stress ossidativo **[142]**.

Nel corso delle malattie virali sono ampiamente utilizzati farmaci analgesici e antipiretici, e di questi uno dei più comuni è il paracetamolo (acetaminofene). Tuttavia, il fatto che questo farmaco esaurisca le riserve di glutazione e possa peggiorare lo stress ossidativo non è sempre preso in considerazione **[105, 107]**.

Questo tipo di modificazioni biochimiche può diminuire le difese antivirali **[143]** o complicare il decorso soprattutto in pazienti con esami del fegato anormali o insufficienza epatica **[144, 145]**.

Di questo fatto andrebbe tenuto conto nell'impostare i piani terapeutici dei pazienti COVID-19, segnalando anche il pericolo dell'automedicazione con dosi eccessive del farmaco.

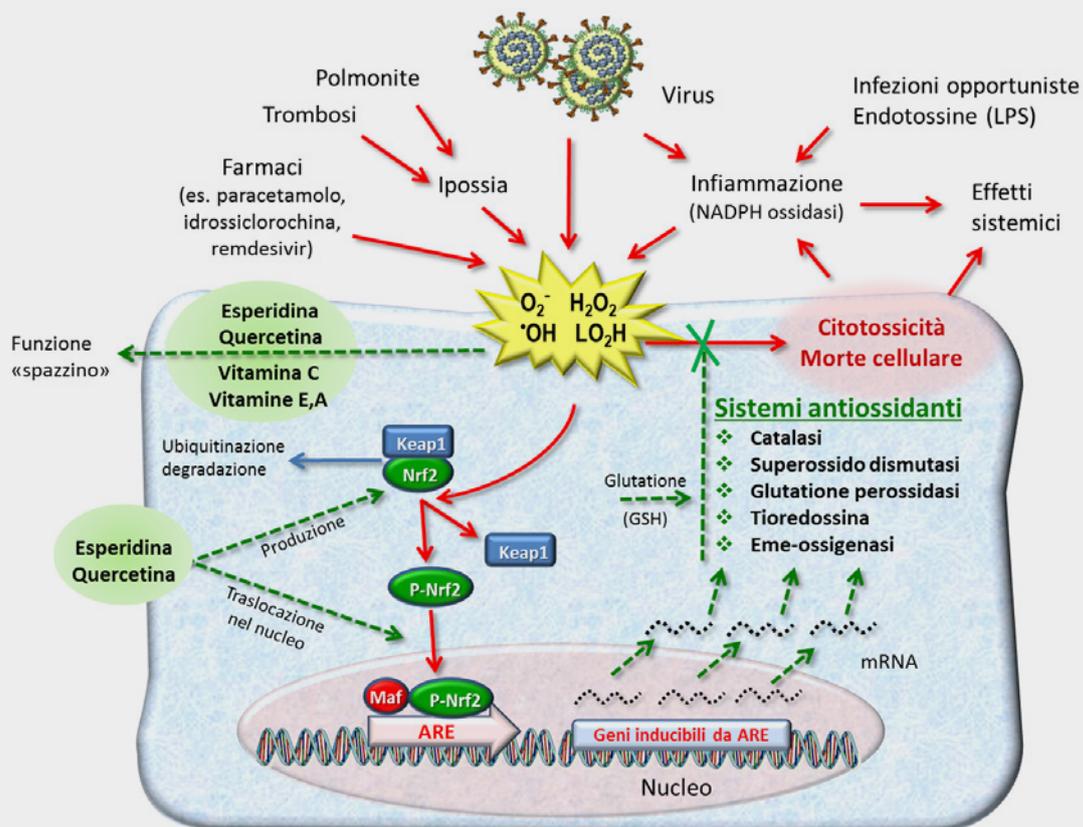


Figura 10. Stress ossidativo indotto da diversi fattori patogeni (parte superiore) ed effetti difensivi cellulari dei flavonoidi, che funzionano come “spazzini” dei radicali liberi in sinergia con l’ascorbato e altre vitamine liposolubili (A, E) e come stimolanti della via Nrf2 / ARE.  $O_2^-$ : anione superossido;  $H_2O_2$ : perossido di idrogeno;  $\cdot OH$ : radicale idrossile;  $LO_2H$ : idroperossido lipidico; LPS: lipopolisaccaride; Keap1: proteina 1 associata a ECH simile a Kelch; Nrf2: fattore 2 correlato al fattore nucleare eritroide 2; Maf: elemento fibrosarcoma muscoloaponeurotico; ARE: elemento di risposta antiossidante.

## 04. Insufficienze d'organo e patologia sistemica

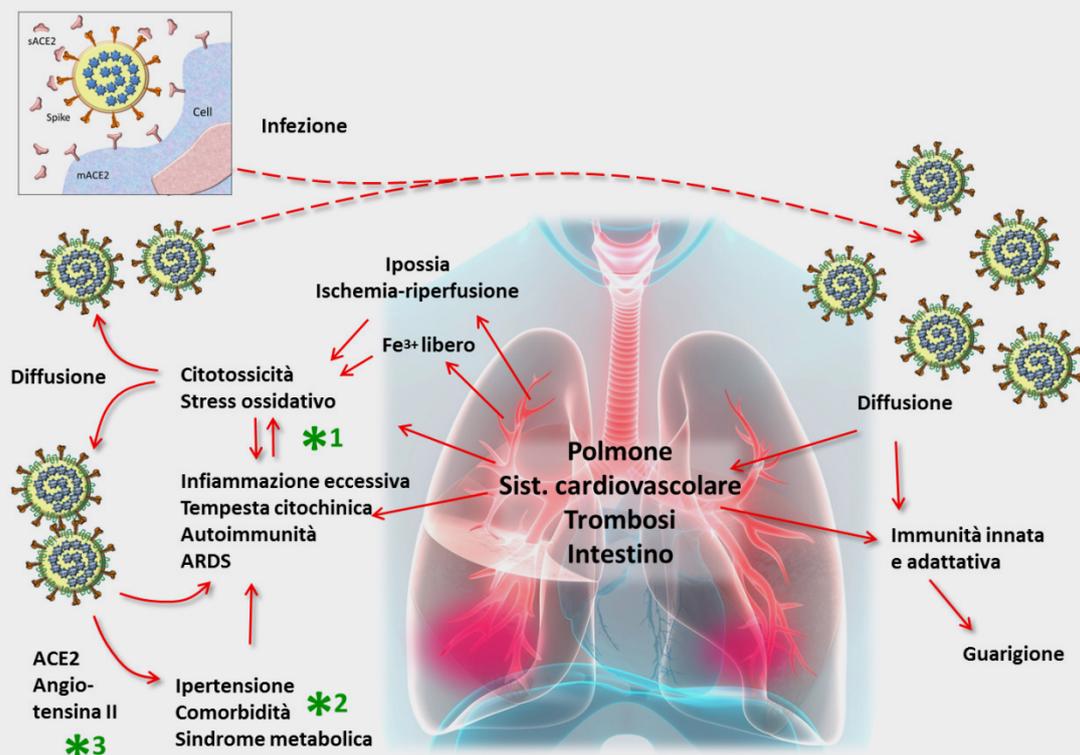
Una volta che si siano riprodotti nelle cellule dei tessuti di ingresso e abbiano superate le prime barriere delle difese innate, i virus si diffondono agli organi bersaglio e provocano vari tipi di conseguenze cliniche in diversi individui. È noto che la gravità del COVID-19 e di altre infezioni respiratorie virali è correlata a molti diversi parametri (età, genere, stato nutrizionale, comorbidità, ecc.), oltre che dalla virulenza del ceppo.

Le persone con condizioni preesistenti come diabete, ipertensione, malattie croniche polmonari, cardiache e renali (tutte malattie in cui i ROS svolgono un ruolo patogenetico) sono a maggior rischio di sviluppare effetti gravi. I danni sono dovuti anche a molti altri meccanismi, in parte legati all'azione patogena delle stesse proteine spike, come vedremo.

In casi gravi, la lesione endoteliale, la coagulopatia e la trombosi polmonare causano ipossia, anomalie della catena mitocondriale, disfunzione mitocondriale, stress ossidativo, danni al DNA [146, 147]. Un altro meccanismo che collega la sindrome infiammatoria sistemica e lo stress ossidativo è l'iperferritinemia, che spesso caratterizza COVID-19 [148, 149]. Il ferro, infatti, è capace di catalizzare reazioni di trasferimento elettronico tra superossidi e perossidi, portando a specie chimicamente più reattive come il radicale idrossile.

La **Figura 11** riassume le principali azioni del virus SARS-CoV-2 nei principali organi colpiti e in tutto l'organismo. Una volta diffusosi, il virus causa lesioni d'organo, a partire dal polmone e conseguenti difetti funzionali come ipossia dei tessuti, turbe della coagulazione e stress ossidativo.

Se il sistema immunitario non è in grado di eliminare rapidamente l'infezione, la malattia progredisce con fenomeni di citotossicità diretta e indiretta, finché si genera uno squilibrio dei meccanismi infiammatori che da protettivi divengono controproducenti e auto aggressivi. Eventuali comorbidità cardiovascolari e metaboliche, nonché il coinvolgimento dell'intestino, complicano il decorso clinico che può divenire estremamente grave.



**Figura 11. Diagramma dei principali effetti sistemici di COVID-19. Gli asterischi mostrano i possibili punti di funzionamento dei flavonoidi, discussi nel testo. ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto.**

In **Figura 11**, con gli asterischi sono indicati i possibili interventi di esperidina e quercetina, sulla base del razionale sin qui discusso e delle conoscenze acquisite in altre tipologie di disordini sistemici e metabolici. Vi sono inoltre parecchi studi di laboratorio e su animali da esperimento che documentano i meccanismi d'azione dei due flavonoidi qui considerati sui livelli sistemici delle malattie virali.

Innanzitutto si consideri l'effetto positivo dell'aumento di resistenze antiossidanti negli organi bersaglio del COVID-19, determinato dai due flavonoidi (**punto \*1 in Figura 11**).

Prove sperimentali hanno dimostrato che il trattamento con esperidina salvaguarda il cuore del ratto anziano aumentando i livelli del fattore Nrf2 e l'attività degli antiossidanti

enzimatici [150]. Lo stesso gruppo ha mostrato un effetto protettivo dell'esperetina sull'insufficienza cardiaca sperimentale nel ratto [151].

Gli autori concludono che è concepibile che l'esperetina possa essere un potenziale candidato terapeutico che migliora la segnalazione Nrf2 e quindi migliora il rimodellamento cardiaco. I risultati di un altro studio mostrano gli effetti benefici dei flavanoni degli agrumi nel fegato di ratti anziani, dove la nirangetina e l'esperidina hanno impedito la diminuzione correlata all'età di catalasi, superossido dismutasi e glutazione reduttasi [152].

Il meccanismo del danno epatico da ischemia-riperfusion è stato studiato in un modello murino misurando indicatori di stress ossidativo, enzimi sierici e indici di infiammazione [153]. L'esperidina (100-400 mg / kg) ha migliorato significativamente il danno da ischemia-riperfusion epatica misurato dai livelli sierici di alanina aminotransferasi, ridotto il contenuto di malondialdeide, e ha aumentato i livelli di superossido dismutasi, catalasi e glutazione perossidasi. Inoltre, l'esperidina ha alleviato significativamente i livelli di espressione di TNF- $\alpha$ , IL 6 e IL-1 $\beta$ . L'esperidina (100 mg / kg) protegge i ratti dai danni al fegato e dalla dislipidemia causati dal cloruro di cadmio [154].

L'effetto antiossidante sistemico della quercetina è stato studiato in uno studio di intervento di due settimane, randomizzato e controllato con crossover [155]. Quattordici persone hanno ingerito 2 capsule (totale 1 g / d) di quercetina o un placebo. I campioni di sangue sono stati raccolti prima, dopo 2 settimane di integrazione e dopo un periodo di intenso esercizio fisico. La quercetina ha ridotto significativamente i livelli di perossidazione lipidica eritrocitaria e la suscettibilità all'emolisi indotta dai radicali liberi, mentre non sono state trovate differenze nelle attività degli enzimi antiossidanti e nell'omeostasi del glutazione tra i due gruppi.

Dopo un singolo periodo di esercizio intenso, l'integrazione di quercetina ha migliorato lo stato redox come valutato dall'analisi del rapporto ridotto glutazione / ossidato e ridotto i livelli di sostanze reattive dell'acido tiobarbiturico sia negli eritrociti che nel plasma.

### **Infiammazione eccessiva**

Durante la diffusione del virus nei tessuti (primo fra tutti nel polmone) e in tutto

l'organismo (linfa, sangue, sistema immunitario, reni, fegato, intestino), si sviluppa una reazione infiammatoria che può essere clinicamente molto grave, soprattutto nei pazienti con comorbidità. Un'inflammatione eccessiva e "viziosa" può essere mediata da un'attivazione distorta della rete di citochine ("tempesta citochinica"), da disturbi della coagulazione, anche da un eccesso paradossale della reazione immunitaria (autoimmunità, linfociti citotossici) **[156]**.

Lo stress ossidativo e l'eccesso d'inflammatione sono collegati, come mostrato nella **Figura 11 (punto \*1)**. È probabile che anche i fenomeni autoimmuni siano coinvolti nell'attacco alla cellula infettata da SARS-CoV-2, fenomeno che potrebbe avere implicazioni sia nel decorso clinico della malattia **[157, 158]** che nella sicurezza dei vaccini **[159]**.

Per il rischio di inflammatione eccessiva è naturalmente indicato l'impiego di farmaci antiinfiammatori steroidei e non steroidei, anche se non esiste ancora un consenso sul loro impiego e soprattutto sul momento giusto in cui impiegarli.

Ad esempio, un lavoro di metanalisi di studi randomizzati ha suggerito che l'impiego dei corticosteroidi è efficace nel ridurre la mortalità nei casi gravi di COVID-19 (pazienti intubati), ma aumenta la mortalità se introdotto nei pazienti con fasi più precoci della malattia **[160]**. Viste anche le perplessità sull'uso del paracetamolo cui si è sopra accennato, l'impiego di integratori alimentari, con ampio margine di sicurezza e delicate azioni antiinfiammatorie, potrebbe essere preso in considerazione, almeno nelle prime fasi del decorso clinico, come intervento complementare.

I due flavonoidi qui recensiti hanno una notevole capacità di modulare le risposte infiammatorie locali e sistemiche, attraverso vari meccanismi. L'esperidina ha mostrato attività antiossidante nei ratti dopo un intenso programma di allenamento e, allo stesso tempo, ha alleviato la secrezione di citochine da parte dei macrofagi stimolati **[161, 162]**. Inoltre, la somministrazione di esperetina ha dimostrato di ridurre significativamente i livelli di mieloperossidasi, malondialdeide (un marker di perossidazione lipidica) e inflammatione in modelli sperimentali di colite **[163]** e trauma epatico **[164]**.

Uno studio su cellule macrofagi in coltura indotte dall'endotossina batterica (LPS) ha

evidenziato chiaramente i principali effetti molecolari dell'esperetina capace di modulare l'infiammazione **[165]**.

Uno dei modelli sperimentali più utilizzati è la polmonite indotta da LPS nei topi, che in qualche modo imita l'ARDS. Tre studi separati hanno dimostrato che l'esperidina (a dosi comprese tra 10 e 200 mg / kg) riduce significativamente l'accumulo di liquido nei polmoni e le citochine proinfiammatorie **[166-168]**. L'effetto protettivo e antinfiammatorio dell'esperidina o dell'esperetina è stato dimostrato anche in ratti con danno polmonare acuto indotto da ventilazione meccanica **[169]** e infezione polmonare con il virus dell'influenza H1N1 **[53]**.

Infine, l'esperidina ha effetti antinfiammatori e antiossidanti nella malattia polmonare ostruttiva cronica (BPCO) causata dal fumo, riducendo i livelli di IL-6, IL-8 e malondialdeide **[170]**.

La quercetina agisce come inibitore enzimatico in una serie di meccanismi coinvolti nell'infiammazione **[171]**. Nei macrofagi stimolati con LPS, il trattamento con quercetina ha inibito l'attivazione di NF-kB e le citochine proinfiammatorie **[172]**.

Uno studio policentrico randomizzato, a gruppi paralleli e controllato ha mostrato l'efficacia di un integratore alimentare a base di quercetina (150 mg), estratto secco di perilla (80 mg) e vitamina D3 (5 µg) nella prevenzione delle riacutizzazioni della rinite allergica nei bambini **[173, 174]**.

La proprietà antiallergica della quercetina è stata esplorata in laboratorio studiando la risposta secretoria dei mastociti attivati in modelli umani e animali **[175-179]** e valutando il rilascio di istamina dai basofili umani **[180, 181]**.

Questo flavonolo inibisce diverse proteine tirosina e serina / treonina chinasi coinvolte nella trasduzione del segnale nelle cellule infiammatorie **[43, 142, 175, 182, 183]**.

Le proprietà inibitorie sul rilascio di istamina potrebbero essere interessanti anche per COVID-19, dato che i mastociti polmonari sono coinvolti nel fenomeno del peggioramento del quadro polmonare in caso di "tempesta di citochine" **[184]**.

I risultati del gruppo di Bellavite all'Università di Verona [8, 181] mostrano che dosi fino a 0,01-0,1 µg / ml (0,3 µmol / L ) di quercetina inibiscono l'attivazione dei basofili e il rilascio di istamina innescate da un agonista che imita la risposta allergica mediata da IgE, come un anti-IgE umano monoclonale.

Una meta-analisi di sette studi randomizzati ha cercato di quantificare l'effetto della quercetina sui meccanismi infiammatori in vivo misurando le concentrazioni di proteina C reattiva (CRP) plasmatica. La meta-analisi ha mostrato una significativa riduzione dei livelli circolanti di CRP dopo l'integrazione con quercetina, specialmente a dosi di 500 mg / die o più e in pazienti con CRP <3 mg / l [185].

Anche l'esperidina ha azione antiallergica, ma indiretta, a seguito della degradazione metabolica in esperetina, attuata dalla microflora intestinale [186].

L'esperidina non ha inibito il rilascio di istamina dalle cellule RBL-2H3 (una linea di mastcellule) indotto da IgE. Tuttavia, il suo metabolita esperetina ha inibito potentemente il rilascio di istamina indotto da IgE e dalla reazione di anafilassi cutanea passiva.

L'attività inibitoria dell'esperetina è risultata comparabile con l'azelastina, un farmaco antiallergico disponibile in commercio. L'esperetina inibisce debolmente le attività enzimatiche della ciclo ossigenasi 2. Questi risultati suggeriscono che l'esperidina può essere un profarmaco, che è metabolizzato in esperetina dai batteri intestinali.

### **Sindrome metabolica**

Poiché COVID-19 è una malattia multiorgano e ha conseguenze cliniche più gravi in pazienti con comorbilità polmonare, intestinale, epatica e cardiovascolare, è ipotizzabile che il suo decorso clinico possa trarre vantaggio dai molteplici effetti benefici dell'esperidina e della quercetina nelle patologie sistemiche di questo tipo (**punto \*2 in Figura 11**).

Studi epidemiologici hanno riportato una relazione inversa tra l'assunzione di flavonoidi degli agrumi e il rischio di malattie cardiovascolari [187, 188]. Da un'attenta revisione della letteratura [189], l'utilizzo di polifenoli antiossidanti naturali sembra essere

un ottimo approccio in quanto hanno spiccate proprietà antiossidanti e insieme antinfiammatorie. Una serie di fattori di rischio per malattie cardiovascolari, tra loro correlati, è chiamata sindrome metabolica, i cui fattori determinanti sono, in ordine di importanza: peso, genetica, invecchiamento e stile di vita **[190]**. I criteri per la definizione della sindrome metabolica si basano sulla presenza di 3 fattori su 5, tra cui obesità, trigliceridi elevati, colesterolo-HDL ridotto, pressione sanguigna elevata e glucosio a digiuno elevato **[191]**. È stato dimostrato che gli individui con queste caratteristiche sono anche comunemente inclini a stati infiammatori cronici di basso grado. Nella sindrome metabolica sono coinvolti anche fenomeni di stress ossidativo, probabilmente a causa del disturbo del metabolismo dei nutrienti a livello mitocondriale **[190]**.

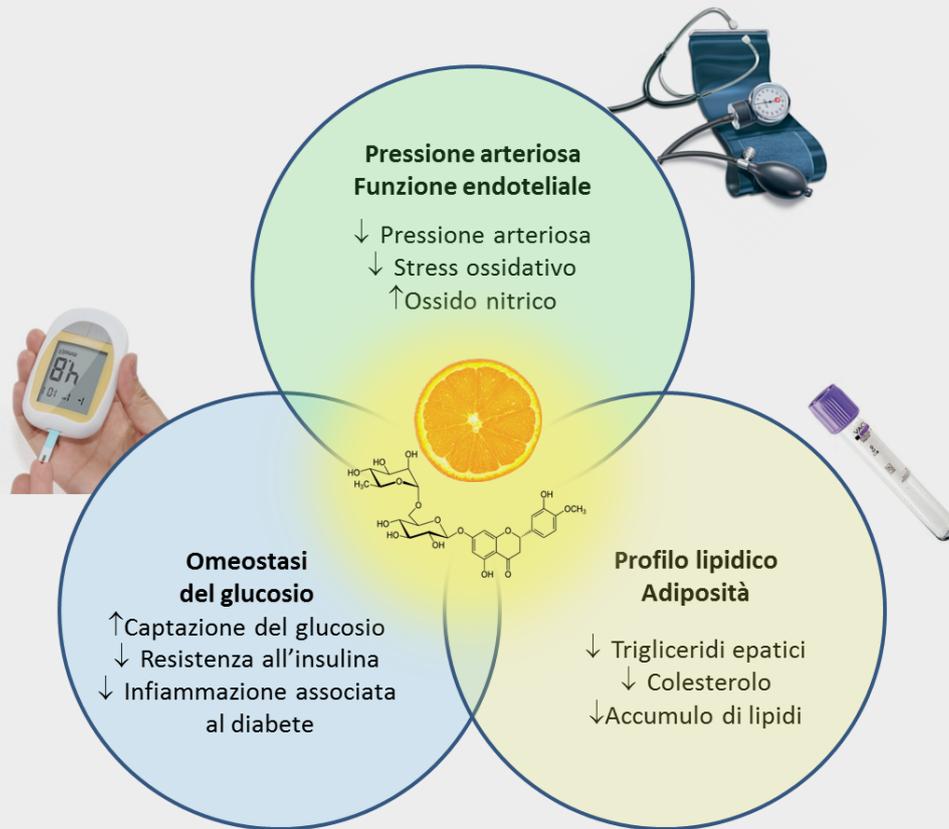
Un'ampia recensione **[192]** riassume i recenti progressi nella comprensione della capacità dei flavonoidi degli agrumi di modulare il metabolismo dei lipidi e altri parametri metabolici correlati alla sindrome metabolica e aterosclerosi.

Studi su colture cellulari e modelli animali, nonché un numero limitato di studi clinici, rivelano le proprietà ipolipemizzanti, insulino-sensibilizzanti, antipertensive e antinfiammatorie dei flavonoidi degli agrumi. Nei modelli animali, l'integrazione di diete per roditori con flavonoidi degli agrumi previene la steatosi epatica, la dislipidemia e la resistenza all'insulina principalmente attraverso l'inibizione della sintesi degli acidi grassi epatici e l'aumento dell'ossidazione degli acidi grassi. I flavonoidi degli agrumi attenuano la risposta infiammatoria nei tessuti metabolicamente importanti tra cui fegato, tessuto adiposo, reni e aorta.

Rizza e collaboratori **[193]** hanno condotto uno studio randomizzato e controllato con placebo per verificare se la somministrazione orale di esperidina (500 mg una volta al giorno per 3 settimane) migliora la funzione endoteliale in soggetti con sindrome metabolica.

Come misura dell'efficacia, hanno valutato la differenza nella dilatazione mediata dal flusso dell'arteria brachiale tra i soggetti che ricevevano placebo o esperidina. Nello studio clinico, il trattamento con esperidina ha aumentato la dilatazione mediata dal

flusso e diminuito i biomarcatori infiammatori circolanti (proteina C reattiva ad alta sensibilità, proteina A amiloide sierica, E-selectina solubile). Gli autori hanno concluso



**Figura 12. Sintesi degli effetti dell'esperidina degli agrumi sui principali parametri della sindrome metabolica. Ridisegnata sulla base dei concetti e bibliografia riferiti nella rassegna di Mas-Capdevila e collaboratori [197].**

che l'esperidina recupera la disfunzione endoteliale e riduce i marker circolanti dell'infiammazione. Tali azioni vasculoprotettive possono spiegare i benefici effetti cardiovascolari del consumo di agrumi.

Uno studio cross-over randomizzato, in singolo cieco, controllato con placebo, in soggetti con aumentato rischio cardiovascolare (di età compresa tra 27 e 56 anni) ha testato la somministrazione di 500 ml di succo di arancia rossa (*Citrus sinensis* di colore rosso scuro) / giorno (o 500 ml di placebo / giorno) per periodi di 7 giorni [194]. 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 1 settimana di consumo di succo di arancia rossa. Anche le concentrazioni di proteina C-reattiva, IL-6

e TNF-alfa sono diminuite in modo significativo ( $P < 0,001$ ).

Studi su uomo e animali mostrano che gli isoflavoni di soia, i prodotti a base di agrumi, l'esperidina e la quercetina migliorano il metabolismo dei lipidi [195]. In questo quadro, è interessante notare che buoni risultati sono stati ottenuti in studi clinici con l'integrazione di succo d'arancia, polifenoli e in particolare sia esperidina che quercetina, con effetti antiossidanti, antiipertensivi e regolatori del metabolismo glucidico e lipidico. Un recente studio sperimentale nei ratti ha dimostrato che l'esperidina (15 o 30 mg / kg) ha migliorato le alterazioni biochimiche e la disfunzione cardiaca in un modello di sindrome metabolica indotto da una dieta ad alto contenuto di grassi [196].

La **Figura 12** mostra un riassunto grafico dei benefici dell'esperidina nella sindrome metabolica. Studi su animali e in vitro dimostrano effetti benefici dell'esperidina e dei suoi composti derivati sui fattori di rischio CVD. Pertanto, l'esperidina ha mostrato proprietà ipoglicemizzanti e antinfiammatorie nei modelli diabetici, effetti di prevenzione della dislipidemia, dell'aterosclerosi e dell'obesità ed effetti antiipertensivi e antiossidanti.

Va precisato che c'è ancora controversia sul fatto che l'esperidina possa contribuire a migliorare l'omeostasi del glucosio, il profilo lipidico, l'adiposità e la pressione sanguigna negli esseri umani, come evidenziato da diversi studi clinici con risultati contrastanti dei trattamenti con questo flavanone o con succo d'arancia su questi parametri cardiovascolari.

Sulla base delle prove attuali, è stato suggerito che alcuni degli effetti contraddittori dell'esperidina negli studi sull'uomo siano in parte dovuti alla variabilità interindividuale nella sua biodisponibilità, che a sua volta dipende fortemente dall'attività dell' $\alpha$ -ramnosidasi e dalla composizione del microbiota intestinale [197].

Certamente, sono necessari studi sull'uomo più ampi che esaminino dose, biodisponibilità, efficacia e sicurezza per promuovere lo sviluppo di questi promettenti agenti terapeutici.

## **Diabete**

Il diabete mellito è una condizione cronica con crescente prevalenza globale associata alla multimorbilità. Secondo ISTAT, nel 2016 erano oltre 3 milioni 200 mila in Italia le

persone affette da diabete, il 5,3% dell'intera popolazione (16,5% fra le persone di 65 anni e oltre).

È collegato ad anomalie metaboliche come aumento dello stress ossidativo, radicali liberi, acidi grassi liberi accumulati nel sangue e insorgenza di alterazioni infiammatorie. Le persone con diabete spesso presentano diverse associazioni con ipertensione, dislipidemie, nefropatie, malattie dei vasi, retinopatia, malattie neurodegenerative e così via, la maggior parte delle quali viene riconosciuta quando le comorbilità diventano evidenti. Il diabete è una delle cause di malattie cardiovascolari e aumenta la letalità del COVID-19. Il danno ai piccoli vasi sanguigni (micro angiopatia diabetica) e ai vasi più grandi (macro angiopatia diabetica) generalmente indicato come angiopatia diabetica è la principale complicanza vascolare del diabete.

È noto che il diabete, l'elevato indice di massa corporea, l'elevata emoglobina glicata e l'aumento dei livelli sierici di IL-6 sono predittivi di esiti negativi nella malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Una rassegna sistematica, appena pubblicata, esamina le attività infiammatorie nelle malattie dei vasi correlate al diabete ed esplora gli interventi che potrebbero ridurre il rischio di complicazioni **[198]**.

Lo studio è stato condotto nei database della letteratura medico-scientifica e ha raccolto tutti i migliori studi clinici (studi randomizzati controllati) sul diabete di tipo 2 e sulle attività infiammatorie nelle malattie dei vasi sanguigni correlate al diabete. Tra oltre 450 articoli, sono stati selezionati i migliori nove. L'analisi dei dati ha mostrato che i pazienti con malattie dei vasi correlate al diabete hanno indici di infiammazione elevati, come proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ), interleuchina 6 (IL-6). Una panoramica dei risultati dei nove studi selezionati mostra che gli interventi adatti possono essere raggruppati in tre categorie principali: esercizio fisico aerobico, dieta e farmaci.

L'uso di farmaci come salsalato, pioglitazone, simvastatina e fenofibrato (ma non glimepiride o benfotiamina) ha riportato una notevole riduzione degli eventi infiammatori. L'esercizio fisico regolare e il consumo di integratori alimentari come lo zenzero e l'esperidina che hanno proprietà antinfiammatorie e quelli contenenti fibre prebiotiche (ad esempio, lamponi) hanno rivelato una riduzione significativa ( $p < 0,05$ ) delle attività infiammatorie.

Gli autori si soffermano in particolare sull'esperidina, citando uno studio in doppio cieco **[199]**, in cui 64 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere 500 mg / die di esperidina o capsule di placebo per 6 settimane. Sono stati raccolti dati sulla pressione sanguigna, capacità antiossidante totale sierica, marcatori dell'infiammazione.

Nel gruppo che ha assunto esperidina, la pressione sistolica è diminuita da  $122,7 \pm 8,5$  a  $119,0 \pm 7,4$  mm Hg, la pressione arteriosa media da  $94,2 \pm 5,5$  a  $91,8 \pm 5,5$  mm Hg. La IL-6 da  $8,3 \pm 2,1$  è passata a  $7,4 \pm 1,8$  e la proteina C-reattiva da  $1,9 \pm 1,2$  a  $1,1 \pm 0,9$  mentre la capacità antiossidante totale del plasma è aumentata in confronto con i valori di base. Le differenze erano significative rispetto al gruppo che ha assunto il placebo.

In un altro studio clinico randomizzato, con un disegno a gruppi paralleli, 49 pazienti con diabete e sindrome metabolica hanno ricevuto 500 mg di esperidina o placebo, due volte al giorno, per 12 settimane **[191]**.

Rispetto al gruppo placebo, l'esperidina ha ridotto il livello di glucosio a digiuno ( $-13,32$  mg / dL contro  $-6,07$  del placebo), i trigliceridi ( $-49,09$  mg / dL contro  $-8,83$ ), la pressione sanguigna sistolica ( $-2,68$  mm Hg contro  $-0,58$ ) e TNF- $\alpha$  ( $-4,44$  pg / mL contro  $-1,29$ ). Il trattamento è stato ben tollerato, indicando che si tratta di un integratore con un buon profilo di sicurezza.

Questi risultati suggeriscono che l'esperidina può avere effetti antipertensivi, antiglicemici e antinfiammatori nel diabete di tipo 2. I meccanismi mediante i quali l'esperidina potrebbe contribuire al controllo di pressione arteriosa sono associati a miglioramenti della funzione endoteliale, stress ossidativo e infiammazione **[200]**.

L'esperidina controlla probabilmente il tono vascolare aumentando i fattori vasorilassanti come l'ossido nitrico. I benefici antinfiammatori e antiossidanti dell'esperidina sono fortemente correlati all'ipertensione e allo stress ossidativo ed è stato riportato che l'esperidina reprime gli enzimi che generano radicali tossici dell'ossigeno, che sono elevati nella condizione diabetica.

Una recente revisione della letteratura **[201]** ha evidenziato l'influenza della dieta mediterranea sul diabete mellito gestazionale e sull'aumento di peso gestazionale durante l'era pandemica COVID-19. I meccanismi immunopatologici dell'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave includono livelli crescenti di diverse citochine e in particolare IL-6.

La dieta mediterranea è ricca di acidi grassi polinsaturi omega-3, vitamine e minerali, polifenoli. In questa rassegna si cita anche l'esperidina e l'articolo di Bellavite e Donzelli sulla rivista *Antioxidants* [10]. In particolare si evidenzia come i flavonoidi potrebbero modulare la composizione del microbiota, stimolare gli enzimi antiossidanti e inibire il fattore NF-κB, collegato con le citochine infiammatorie.

Gli autori suggeriscono che aderire alla dieta mediterranea prima e durante la gravidanza potrebbe avere un effetto protettivo, riducendo l'eccesso di peso corporeo e il rischio di diabete gestazionale, oltre a migliorare la risposta immunitaria alle infezioni virali come COVID-19.

Una revisione sistematica ha evidenziato la potenziale azione antidiabetica dei flavonoidi degli agrumi e dei loro meccanismi molecolari basati su studi in vitro e in vivo **[202]**.

La ricerca ha identificato 38 articoli, principalmente su animali da esperimento, che hanno riportato che i flavonoidi degli agrumi regolano i biomarcatori del controllo glicemico, i profili lipidici, la funzione renale, gli enzimi epatici e gli enzimi antiossidanti e le vie di segnalazione modulate relative all'assorbimento del glucosio e alla sensibilità all'insulina coinvolti nella patogenesi del diabete e delle sue complicanze correlate.

I flavonoidi degli agrumi, quindi, sono promettenti candidati antidiabetici, anche se i loro effetti clinici devono ancora essere in gran parte verificati in successivi studi clinici sull'uomo.

In sintesi, le attività infiammatorie sono implicate nelle angiopatie correlate al diabete e aggravano il decorso del COVID-19. L'esercizio fisico regolare, l'assunzione di integratori alimentari adatti e farmaci con proprietà antinfiammatorie potrebbero portare a migliori approcci preventivi e curativi per i pazienti diabetici. I risultati indicano che la supplementazione di esperidina può migliorare le loro anomalie metaboliche e lo stato infiammatorio. Poiché è noto che il COVID-19 diviene mortale nelle persone con comorbilità (soprattutto diabete, cardiopatie e ipertensione), un miglioramento delle malattie metaboliche e della circolazione non può che favorire la prevenzione delle peggiori complicanze.

Secondo vari autori, anche la supplementazione con quercetina può avere effetti positivi tra i pazienti con sindrome metabolica e disturbi correlati **[203-205]** e ipertensione di grado lieve **[206]**.

Una meta-analisi [207] ha identificato 9 studi su questo argomento, che hanno dimostrato nel complesso che la supplementazione di quercetina non ha influenzato la glicemia a digiuno o la resistenza all'insulina. Tuttavia, nell'analisi dei sottogruppi, l'integrazione di quercetina ha ridotto leggermente ma significativamente il glucosio a digiuno in studi della durata di 8 settimane e utilizzando la quercetina in dosi uguali o superiori a 500 mg / die. Sono stati riscontrati effetti migliori negli individui di età inferiore a 45 anni.

L'integrazione della nutrizione con quercetina è stata studiata con una meta-analisi che ha riguardato la pressione sanguigna e la funzione endoteliale in pazienti con sindrome metabolica [204]. Gli autori hanno riscontrato una significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica ma non quella diastolica. Per quanto riguarda i livelli di lipidi, una meta-analisi di 9 studi clinici [208] ha rilevato una significativa riduzione delle LDL in soggetti umani in sovrappeso e obesi che hanno assunto dosi  $\geq 250$  mg / die di quercetina per periodi piuttosto prolungati, raggiungendo una dose totale di  $\geq 14.000$  mg ; tuttavia, i livelli di colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo totale sono rimasti invariati ( $p > 0,05$ ).

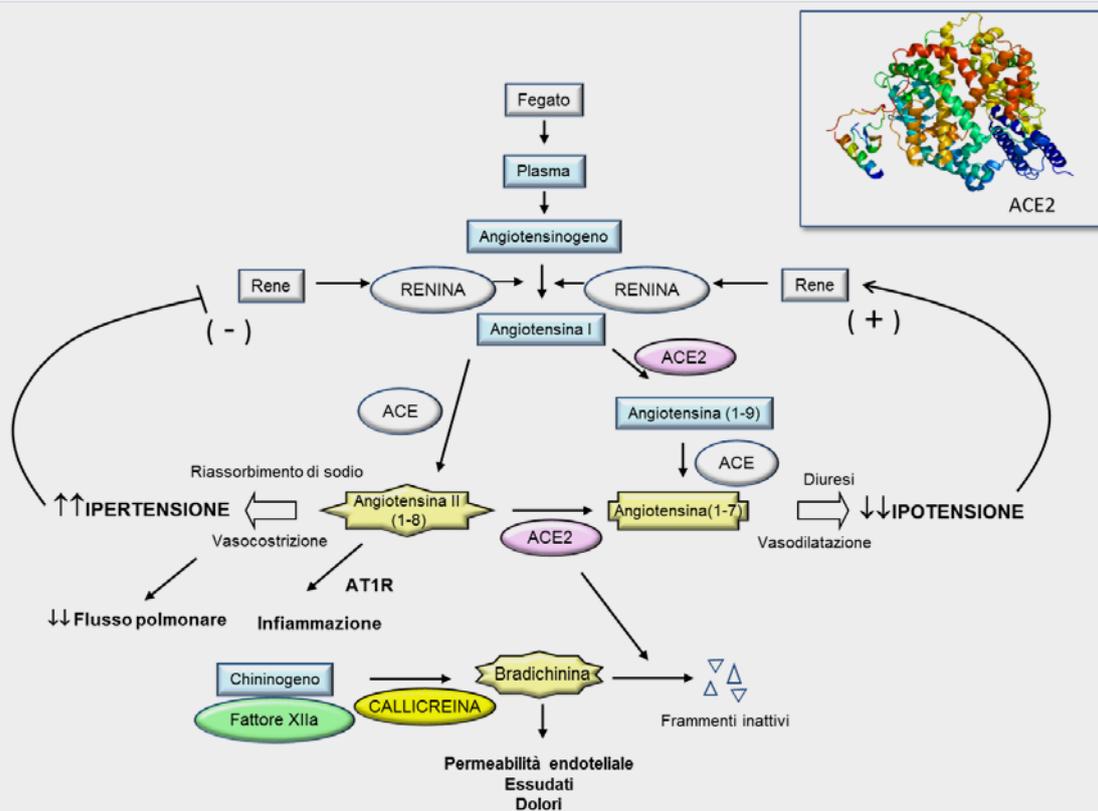
In conclusione, i risultati indicano che l'integrazione con esperidina o quercetina può avere lievi effetti antipertensivi, migliorare le anomalie metaboliche dei lipidi e lo stato infiammatorio nei pazienti con sindrome metabolica. Tutti questi effetti benefici possono essere riflessi in un decorso clinico più favorevole quando le malattie infettive virali causano disturbi sistemici che comportano stress ossidativo e infiammazione.

### **Sistema renina-angiotensina**

Un aspetto particolarmente importante della fisiopatologia circolatoria riguarda il sistema renina-angiotensina, deputato al controllo della pressione arteriosa e degli equilibri idro elettrolitici, ma anche di alcuni meccanismi infiammatori e della coagulazione.

La pressione del sangue è controllata da un insieme molto complesso di centri funzionali, recettori e molecole mediatrici che generano un equilibrio dinamico dotato di anse di retroazione e sistemi di amplificazione (**Figura 13**).

È proprio questo uno dei principali sistemi sconvolti dall'arrivo del virus SARS-CoV-2 e quindi responsabile delle sue conseguenze (vedi anche **punto \*3 in Figura 11**). Viste le molteplici azioni dei flavonoidi, tra cui moderati effetti anti ipertensivi e anti infiammatori,



**Figura 13. Schema del sistema renina-angiotensina. Nel riquadro la struttura molecolare dell'enzima di conversione dell'angiotensina II (ACE2). AT1R: recettore n.1 dell'angiotensina II.**

nonché l'interferenza col legame della spike con ACE2, è possibile ipotizzare che queste sostanze possano avere effetti benefici anche tramite la modulazione di detti squilibri. Anche se al momento si tratta di una pura ipotesi di lavoro, vale la pena approfondire questo aspetto di patologia, se non altro per una maggiore conoscenza della malattia COVID-19.

La pressione del sangue è determinata, tra l'altro, dall'attività dell'angiotensina II, un peptide di 8 amminoacidi che ha azione ipertensiva, provocando la contrazione delle cellule muscolari dei vasi e la ritenzione idrica.

Un sistema di controllo di tale equilibrio è dato dal rapporto tra le varie molecole della famiglia dell'angiotensina e soprattutto dal rapporto tra "angiotensina II" (un peptide di 8 aminoacidi che aumenta la pressione, derivato dall'angiotensina I) e il suo derivato "angiotensina 1-7" prodotto dall'azione enzimatica dell'ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2).

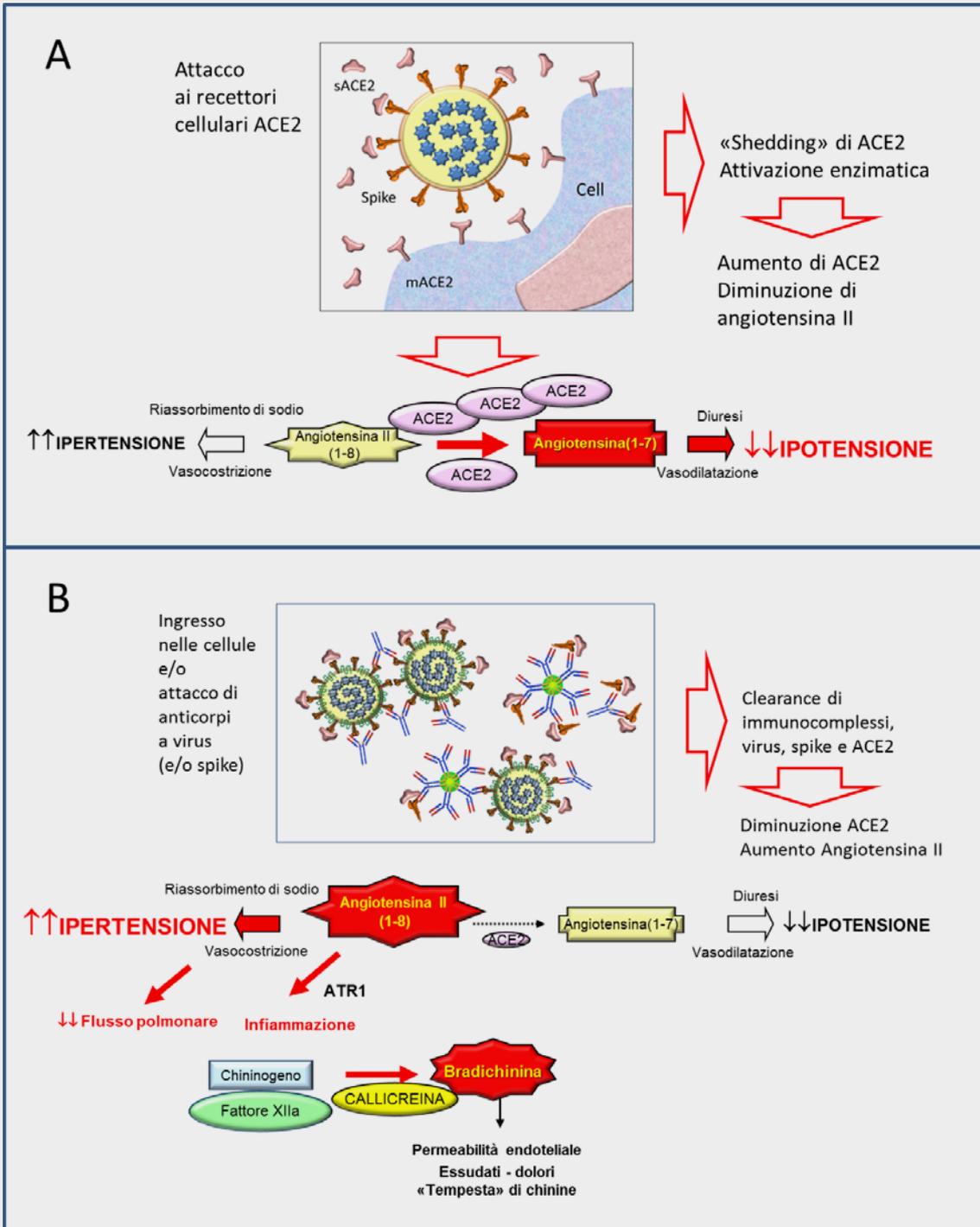


Figura 14. Modello concettuale del disequilibrio del sistema renina-angiotensina indotto da SARS-CoV-2. A: nel caso in cui l'infezione aumenti l'attività di ACE2; B: nel caso in cui il virus o il sistema immunitario portino ad una diminuzione della ACE2.

Le due forme molecolari, differenti per un solo aminoacido, hanno azioni quasi antagoniste: l'angiotensina II aumenta la pressione, induce ritenzione idrica tramite l'aldosterone e promuove, in condizioni estreme, vasocostrizione e stress ossidativo, fino ad arrivare a conseguenze di danno cellulare e innesco di meccanismi infiammatori e coagulanti tramite l'attivazione da contatto (via intrinseca). L'azione di angiotensina II si esercita tramite i recettori AT1R, che sono antagonizzati dai noti farmaci anti-ipertensivi della classe dei sartani. Questi effetti fisiopatologici sono moderati dall'azione ACE2, la quale trasforma la angiotensina II in angiotensina 1-7, che ha un effetto ipotensivo.

Come carbossipeptidasi, l'ACE2 scinde molti substrati biologici oltre all'angiotensina II per controllare la vasodilatazione e la permeabilità vascolare [209]. Infatti, la ACE2 scinde la bradichinina in peptidi inattivi e riduce pertanto le azioni del sistema delle chinine (vasodilatazione, aumento di permeabilità endoteliale e essudazione). Come si è detto, ACE2 è legato alla membrana di molti tipi cellulari (detta "mACE2"), ma ne esiste anche una forma solubile, libera nel plasma, detta "sACE2".

È ben noto che il virus SARS-CoV-2 utilizza ACE2 come recettore di ingresso cellulare, ma può anche legare la sACE2 e tutto ciò non può non avere conseguenze nel corso della malattia COVID-19 [209]. Il rapporto tra virus, sistema immunitario e sistema renina-angiotensina è molto complesso e nella **Figura 14** sono rappresentati schematicamente alcuni aspetti.

Nel momento in cui i virus si attaccano alle cellule, una certa quantità di molecole ACE2 si staccano e passano nel plasma, e in questo caso naturalmente possono avere l'effetto di diminuire la angiotensina II portando all'ipotensione [210] (**Figura 14A**).

Al quadro fisiopatologico descritto si aggiunge il fatto che la proteina spike trimerica di SARS-CoV-2 aumenta di 3-10 volte l'attività proteolitica ACE2 [209].

Da notare che le spike del virus, non coinvolte nel processo di legame alla membrana della cellula da infettare, possono legare molecole di sACE2 circolanti, attivando anche quelle.

Il potenziamento della funzione enzimatica ACE2, mediato dal legame del dominio RBD di spike, evidenzia la possibilità che l'infezione da SARS-CoV-2 aumenti l'attività ACE2, che può essere rilevante per i sintomi cardiovascolari associati a COVID-19.

Nei pazienti con COVID-19 grave, si trova infatti un aumento di sACE2, ma allo stesso tempo questo non sembra sufficiente a fermare i processi infiammatori sistemici

innescati nella maggior parte dei casi gravi.

Studi recenti suggeriscono che SARS-CoV-2 possa infettare anche le cellule endoteliali legandosi a ACE2 e che la disfunzione dell'endotelio durante COVID-19 può esacerbare questi eventi deleteri incitando complicanze immunotrombotiche polmonari ed extra polmonari deleterie nel COVID-19 grave **[211]**.

A ciò si aggiunga che le spike del virus (anche in forma libera) potenziano l'aggregazione piastrinica, favorendo quindi la trombosi **[212]**.

Ricordiamo anche che le piastrine sono più reattive alla trombina nei pazienti affetti da ipertensione **[213]**, condizione frequente nei pazienti più gravi con COVID-19.

Il problema maggiore si verifica però nel momento in cui i virus, con legate molecole di sACE2 o attaccati alle ACE2 di membrana, entrano nelle cellule uscendo dalla circolazione, oppure quando sono captati dagli anticorpi (formati dopo alcuni giorni dall'inizio della malattia) e dal sistema dei fagociti, che pure li portano via dalla circolazione. A quel punto, l'attività ACE2 diminuisce e aumenta l'angiotensina II, con notevoli conseguenze dovute al nuovo squilibrio endocrino e vascolare generatosi **(Figura 14B)**.

I dati clinici rivelano che nel COVID-19 grave, SARS-CoV-2 infetta il polmone, portando a una triade spesso letale di insufficienza respiratoria, insufficienza cardiovascolare acuta e coagulopatia. È stato sostenuto che l'ingresso di cellule SARS-CoV-2 determini una sottoregolazione dell'ACE2 legato alla membrana, e questo meccanismo può provocare lesioni polmonari e vasocostrizione perché viene a mancare la conversione di Angiotensina II in Angiotensina 1-7 **[210, 214]**.

Inoltre, l'infiammazione mediata da bradichinina probabilmente precipita le complicazioni respiratorie pericolose per la vita in COVID-19 **[215]**. Fisiologicamente, ACE2 svolge un ruolo nella regolazione di tre sistemi che potrebbero essere potenzialmente coinvolti nella patogenesi del COVID-19: il sistema chinina-callicreina, con conseguente edema infiammatorio polmonare acuto; il sistema renina-angiotensina, promuovendo l'instabilità cardiovascolare; e il sistema di coagulazione, che porta al tromboembolismo **[216]**.

E' stato dimostrato che gli elementi chiave dei sistemi di bradichinina, angiotensina e coagulazione sono co-espressi con ACE2 nelle cellule alveolari del polmone e ciò

potrebbe spiegare come i cambiamenti in ACE2 promossi dall'ingresso di cellule SARS-CoV-2 determinano lo sviluppo delle forme cliniche più gravi di COVID-19 [217].

Inoltre, i pazienti con COVID-19 hanno un aumento del volume piastrinico medio e dell'iperattività piastrinica, correlato a una diminuzione della conta piastrinica complessiva. Questo fenomeno è stato attribuito all'effetto della proteina spike che si lega all'ACE2 presente sulla loro membrana tramite RBD e aumenta l'aggregazione piastrinica e la secrezione di granuli densi indotta da vari agonisti [212].

Va ricordato che i granuli densi contengono serotonina e che un eccesso di essa può causare vari sintomi (sindrome serotoninergica) tra cui alterazioni dello stato mentale, agitazione psicomotoria, tremori, contrazioni muscolari involontarie, nausea, vomito, diarrea..

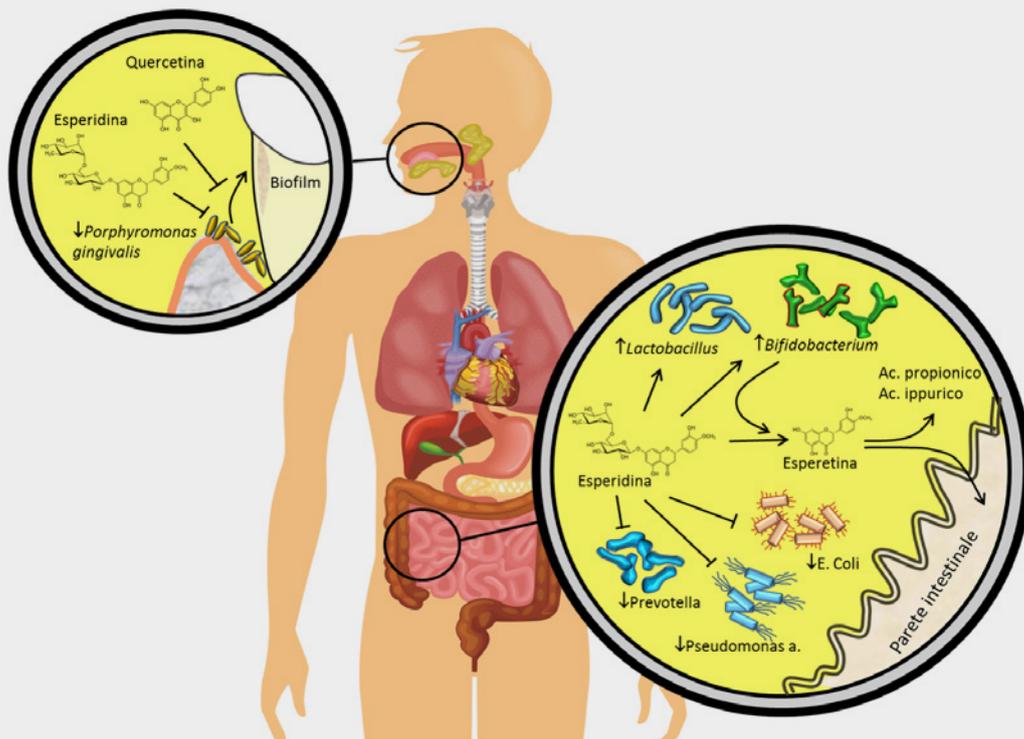
Infine, va considerato che l'insorgenza di immunità dopo qualche giorno dall'infezione potrebbe accelerare la "clearance" dei virus e se questi hanno legato sACE2, ciò potrebbe causare una rapida diminuzione della attività ACE2 circolante. Lo stesso meccanismo potrebbe forse complicare l'effetto dei vaccini, perché di essi è proprio la proteina spike l'elemento determinante [210].

Inoltre, dosi minime di proteina spike purificata inducono la produzione di molti tipi di citochine nel sangue intero dei pazienti con COVID-19 ma anche la produzione di alcune citochine come RANTES (regolate all'attivazione, cellule T normali espresse e secrete), PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine) e IL-9 nel sangue di persone non COVID [218]. È quindi possibile ipotizzare che possano insorgere disturbi da citochine con tendenza pro infiammatoria e pro-trombotica anche per l'azione delle proteine spike prodotte a seguito della vaccinazione.

Alla luce di queste considerazioni, risulta ancora più evidente come l'impiego di sostanze naturali capaci di impedire il legame tra spike e ACE2 mediante intercalazione nel punto di contatto potrebbe avere effetti benefici che vanno ben oltre al puro effetto antivirale o antiinfiammatorio. Solo ricerche cliniche mirate potranno sostanziare o smentire questa interessante ipotesi.

### **Apparato gastrointestinale**

Nell'ambito di un esame del contributo della nutraceutica, non può essere trascurata la salute dell'intestino, in cui si tendono a riscontrare infezioni da coronavirus [219-221].



**Figura 15. Effetti di quercetina ed esperidina sul microbiota del cavo orale e dell'intestino**

La composizione del microbiota intestinale è significativamente modificata nei pazienti con COVID-19 rispetto agli individui non COVID-19, indipendentemente dal fatto che i pazienti abbiano ricevuto farmaci [222]: diversi commensali intestinali con potenziale immunomodulatore noto come *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* e vari bifidobatteri erano sottorappresentati nei pazienti e sono rimasti bassi nei campioni raccolti fino a 30 giorni dopo la risoluzione della malattia.

L'intestino è organo fondamentale anche perché il rilascio di endotossine (LPS), dovuto ad un'aumentata permeabilità della mucosa o dismicrobismo intestinale, potrebbe potenziare le reazioni infiammatorie sistemiche (vedi anche figura 10, in alto a destra). È stato affermato che l'interazione tra il polmone e l'intestino potrebbe generare un circolo vizioso di infiammazione polmonare e intestinale che potrebbe portare alla morte i pazienti con COVID-19 [223]. Inoltre, le interazioni tra i microbi orali, polmonari e intestinali sembrano verificarsi dinamicamente, per cui una comunità microbica orale disbiotica potrebbe influenzare le malattie respiratorie e gastrointestinali [224].

Sia la quercetina che l'esperidina hanno profondi effetti sulla flora batterica dell'apparato gastrointestinale (**Figura 15**).

L'esperidina protegge dall'infiammazione intestinale ripristinando la funzione di barriera e regolando le cellule linfocitarie T-reg **[225]**.

Lo stesso lavoro riporta che, nei topi di laboratorio, la supplementazione di esperidina (10, 20 e 40 mg/kg) migliora la colite indotta da destran solfato, diminuendo la malondialdeide (segno di stress ossidativo) e aumentando il glutatone e la superossido dismutasi. In esperimenti in vitro sulle cellule intestinali in coltura, trattate con TNF $\alpha$  / IFN $\gamma$  per simulare uno stato infiammatorio, l'esperidina stimola la via antiossidante Nrf2 e aumenta l'espressione di enzimi antiossidanti. Ulteriori analisi mostrano che l'esperidina può migliorare l'espressione delle proteine a giunzione stretta e ripristina la funzione della barriera intestinale.

I flavanoni degli agrumi possono avere un impatto sul microbiota intestinale, esercitando effetti benefici sulla funzione di barriera intestinale e sull'infiammazione gastrointestinale (**Figura 15, in basso**). L'interazione tra il microbiota intestinale e i polifenoli è considerata bidirezionale: oltre alla capacità dei batteri intestinali di metabolizzare i polifenoli, si è anche accumulata l'evidenza che i polifenoli possono indurre cambiamenti nel microbiota verso una composizione e attività più favorevoli **[14]**.

Negli studi di intervento su volontari, il succo d'arancia ha modulato positivamente la composizione e l'attività metabolica del microbiota, aumentando la popolazione di Bifidobacterium spp. e Lactobacillus spp. **[226]** o di Lactobacillus spp., Akkermansia spp. e Ruminococcus spp. secondo altri autori **[227]**, suggerendo che il succo d'arancia ha mostrato un effetto prebiotico, modulando il microbiota intestinale migliorando la glicemia e il profilo lipidico.

Gli autori concludono che l'esperidina può proteggere dall'infiammazione intestinale attraverso un percorso antiossidante Nrf2 potenziato, aumentare la popolazione di linfociti T-regolatori e protegge la funzione di barriera intestinale.

L'esperidina inoltre stimola la produzione di acidi grassi a catena corta nel colon. Questi metaboliti migliorano la funzione barriera e inibiscono l'infiammazione **[14]**.

In una recente revisione **[197]**, è stato evidenziato come gli effetti benefici dell'esperidina

sui fattori di rischio cardiovascolare possano essere in parte attribuiti alla modulazione del microbiota intestinale. I flavoni presenti nelle arance raggiungono il colon pressoché inalterati nella loro struttura.

Nel colon, l'esperidina ha effetti benefici inibendo la proliferazione di batteri dannosi, come *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*, tra gli altri.

D'altra parte, essa favorisce la crescita di alcune specie di batteri benefici, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Akkermansia mucinifila*, con un ruolo chiave nella produzione di acidi grassi a catena corta. Gli acidi grassi a catena corta sono assorbiti con effetti salutari nella permeabilità della barriera intestinale e negli organi e tessuti.

Nel lume del colon, l'esperidina è poi convertita dall'attività alfa-ramnosidasi del microbiota (*Bifidobacterium pseudocatenulatum*) nell'esperetina, per l'assorbimento da parte dei colonociti.

Gli acidi grassi a corta catena sono acidi grassi con meno di 6 atomi di carbonio (C). Sono prodotti quando i batteri benefici dell'intestino fermentano determinate sostanze nutritive e sono la principale fonte di energia per le cellule della parete. L'eccesso di acidi grassi a corta catena viene usato per altre funzionalità del corpo e può fornire circa il 10% del fabbisogno calorico giornaliero. Gli acidi grassi a corta catena sono disinfiammanti intestinali coinvolti anche nella metabolizzazione di importanti nutrienti come i carboidrati e i grassi.

Anche la quercetina ha una profonda influenza sul microbiota intestinale, che a sua volta ne modula la biodisponibilità [228]. La quercetina, da sola (dose inibitrice minima = 260 µg / ml) inibisce la crescita di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e ha un effetto additivo all'azione di ampicillina, cefradina, ceftriaxone, imipenem e meticillina [229].

Da notare che le infezioni secondarie sono state riscontrate in più del 10% dei pazienti ospedalizzati per COVID-19 e i batteri più comuni isolati includevano specie *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobatteri resistenti a cotrimossazolo [230].

*Pseudomonas aeruginosa* è un importante patogeno opportunistico che causa infezioni potenzialmente letali, in particolare nei pazienti immunocompromessi, è responsabile di molte infezioni nosocomiali ed è la principale causa di morte tra i pazienti con fibrosi cistica [231].

Questo studio ha indicato che la quercetina a dosi di 16 µg/ml è un inibitore dei fattori di virulenza in *Pseudomonas aeruginosa* e della formazione delle comunità batteriche associate alla superficie note come biofilm.

### **Cavo orale**

Non va dimenticata l'importanza della salute del cavo orale, dei denti e del tessuto parodontale (**Figura 15, in alto**). Nel complesso, la cavità orale rappresenta un importante serbatoio di SARS-CoV-2 e implica la saliva nella trasmissione virale [232, 233].

I dati disponibili indicano che la cavità orale può essere un sito attivo di infezione [224]. L'espressione dei recettori di ingresso (ACE2) del virus SARS-CoV-2 ha mostrato un arricchimento negli epitelii, inclusi i dotti e gli acini delle ghiandole salivari e le cellule soprarabasali delle mucose. I tessuti dell'autopsia di soggetti deceduti con diagnosi di COVID-19 hanno confermato l'infezione in vivo da SARS-CoV-2 nelle ghiandole salivari e nella mucosa. La saliva degli individui infettati da SARS-CoV-2 contiene cellule epiteliali che mostrano l'espressione di ACE2 e l'RNA di SARS-CoV-2.

Dopo la guarigione, si trovano anticorpi salivari contro le proteine SARS-CoV-2. Chiaramente, ogni mezzo per contrastare l'infezione già nel cavo orale è auspicabile per la prevenzione della malattia e la gestione dell'igiene orale è un approccio importante per la riduzione della gravità dell'infezione [234].

La carica virale orale di SARS-CoV-2 è stata associata alla gravità del COVID-19 e, quindi, una riduzione della carica virale orale potrebbe essere associata a una diminuzione della gravità della condizione [233].

Allo stesso modo, una diminuzione della carica virale orale diminuirebbe la quantità di virus espulso e ridurrebbe il rischio di trasmissione, poiché le goccioline salivari rappresentano la via di trasmissione più rilevante.

Per ridurre la carica virale orale, possono essere utilizzati agenti antisettici, sebbene l'evidenza sulla sua efficacia sia indiretta e debole. Stranamente, poco è stato fatto per

indagare il ruolo di sostanze alimentari nella prevenzione dell'infezione a livello del cavo orale. L'ipotesi che esperidina e quercetina, presenti negli alimenti o nei supplementi come integratori, interferiscano con l'attacco delle spike virali con i recettori ACE2 del cavo orale pare quindi particolarmente interessante e meriterebbe indagini cliniche o precliniche mirate a confermarla o smentirla.

Vi è poi una stretta relazione tra la salute dei denti e del cavo orale con lo stato di benessere generale e particolarmente del sistema cardiovascolare. La malattia parodontale (parodontite) è una grave malattia infiammatoria gengivale e del tessuto di supporto dei denti, che può peggiorare i sintomi associati a COVID-19.

È caratterizzata da un'infiammazione cronica della gengiva che progressivamente intacca il connettivo e l'osso alveolare, che può portare alla perdita dei denti. La prevalenza globale standardizzata per età è superiore all'11%, con un aumento tra la terza e la quarta decade di vita **[235]**.

Inoltre, la parodontite è associata a varie condizioni sistemiche, tra cui la malattia cardiovascolare aterosclerotica, il diabete e l'artrite reumatoide **[236]**.

La complessa patogenesi della parodontite implica l'interazione tra la risposta dell'ospite, gli effetti cumulativi di vari fattori di rischio e la patologia direttamente dovuta alla placca dentale **[3, 237]**.

Un numero crescente di prove suggerisce che i pazienti COVID-19 sperimentano diversi problemi di salute orale come secchezza delle fauci, vesciche sulle mucose, eruzioni cutanee, necrosi delle labbra e perdita del gusto e dell'olfatto **[234]**.

Il trattamento dentale e parodontale di routine può aiutare a ridurre i sintomi di COVID-19 e l'igiene orale attuata mediante sciacqui con adatti collutori può ridurre la carica virale **[233]**.

Gli odontoiatri e gli operatori sanitari dentali sono particolarmente sensibili a questo virus a causa della trasferibilità attraverso il cavo orale e dell'uso di aerosol, utilizzando strumenti comuni in questo campo.

La stabilità della matrice connettivale e della dentina è fondamentale per la salute del dente e del tessuto parodontale e migliorare a lungo termine forza di adesione.

Uno studio sperimentale in ratti con parodontite ha dimostrato un effetto migliorativo

dell'esperidina [238], somministrata immediatamente dopo il posizionamento della legatura attorno ai denti che porta progressivamente alla perdita di osso alveolare.

I risultati istologici hanno rivelato minore infiammazione gengivale e perdita di tessuto connettivo nei gruppi trattati. Un interessante lavoro sperimentale di autori indiani [239] ha esaminato l'effetto di vari agenti sintetici (galardina e benzalconio cloruro) e naturali (esperidina ed epigallocatechina gallato) sulla resistenza alla degradazione provocata sul dente dall'enzima collagenasi.

Sono stati raccolti dieci terzi molari ed è stata eseguita la rimozione manuale della polpa, del legamento parodontale, del cemento e dello smalto. Altri 60 molari sono stati trattati con rimozione dello smalto come per simulare una trapanatura per l'otturazione. I campioni sono stati quindi sottoposti a trattamento superficiale con collagenasi per 60 secondi e diversi rimedi indicati.

La quantità di degradazione del collagene è stata determinata stimando la quantità di idrossiprolina nei supernatanti ottenuti dalla centrifugazione. Tra tutti, l'esperidina (in soluzione allo 0,5%) ha portato alla massima resistenza alla degradazione del collagene, seguita da epigallocatechina gallato (EGCG), galardina e benzalconio cloruro con una differenza significativa tra i gruppi. Gli autori suggeriscono che l'uso di "silenzianti delle metalloproteinasi della matrice" potrebbe migliorare le proprietà meccaniche del collagene e resistere alla degradazione enzimatica, portando a un miglioramento del tessuto dentinale e dei restauri a lungo termine. *Porphyromonas gingivalis* è l'agente eziologico principale dell'insorgenza e della progressione della malattia parodontale. Esso agisce in modo patogeno mediante vari meccanismi diretti e indiretti.

Una varietà di componenti della superficie cellulare ed extracellulari, comprese le fimbrie, le gingipaine e le emoagglutinine, contribuiscono alle proprietà adesive di tale batterio; tra questi, le fimbrie svolgono un ruolo chiave nell'attaccamento a una varietà di substrati come streptococchi orali, *Actinomyces naeslundii*, *Fusobacterium nucleatum* e *Treponema denticola*.

Poiché *Porphyromonas gingivalis* è in grado di indurre la disbiosi nelle comunità microbiche, è stato ipotizzato che agisca come patogeno chiave all'interno dei biofilm. Questo batterio Gram-negativo, produttore di endotossine, si può trovare nella tasca parodontale di pazienti con parodontite aggressiva e cronica

Quercetina, genisteina e luteolina hanno dimostrato un effetto inibitorio sui meccanismi dell'infiammazione attivati dal *Porphyromonas gingivalis* nei fibroblasti gengivali umani [240].

In particolare, il meccanismo di azione identificato consisteva nella modulazione delle chinasi, dell'IL-1 beta, della cicloossigenasi-2 e prostaglandina E2. Questo risultato è stato confermato da altri [241] che hanno evidenziato come i polifenoli derivati dal luppolo e dalla mela inibiscono la produzione di PGE2 da parte delle cellule epiteliali gengivali umane stimulate con componenti di *Porphyromonas*. Mediante ulteriori passaggi di frazionamento, la quercetina 3-O-beta-D- glucopiranoside (isoquercitrina) è risultata essere tra le componenti con maggiore efficacia.

Cheng e collaboratori [242] hanno valutato l'effetto della quercetina sulla distruzione parodontale sperimentale nei ratti, provocata dall'attivazione degli osteoclasti parodontali da parte di lipopolisaccaridi (LPS). Dopo le iniezioni di LPS si è verificato un aumento dose-dipendente degli osteoclasti. Tuttavia, la quercetina (75 mg / kg) ha ridotto gli osteoclasti e l'esame istologico ha dimostrato livelli di osso della cresta alveolare coronale significativamente più alti, suggerendo che il flavonolo possa avere un effetto migliorativo sulla distruzione parodontale da endotossine di batteri Gram negativi.

Un altro studio sugli effetti antinfiammatori della quercetina sui fibroblasti gengivali umani è stato pubblicato da Xiong e collaboratori [243]. I fibroblasti sono stati pretrattati con quercetina (5-20  $\mu\text{Mol/L}$ ) prima della stimolazione con la frazione lipopolisaccaridica (endotossine) di *Porphyromonas gingivalis*. La quercetina non ha alterato la vitalità cellulare, ma ha inibito la produzione di IL-1  $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  in modo dose-dipendente, mediante la soppressione del fattore NF- $\kappa\text{B}$  e la successiva cascata delle citochine.

Questo meccanismo d'azione molecolare della quercetina è stato visto anche da altri ed ha un importante ruolo nel controllo dell'infiammazione [244, 245] e dell'insulino-resistenza [246, 247].

Ancora più recentemente, uno studio ha indagato gli effetti della quercetina sulle proprietà di virulenza di *Porphyromonas gingivalis* [248]: risulta che la quercetina in basse dosi (inferiori a quella battericida) può inibire le gingipaine del batterio (una famiglia di proteasi che lavora per degradare le citochine, riducendo così la risposta dell'ospite), le sue attività emolitiche, di emoagglutinazione e la formazione di biofilm.

Il biofilm è diventato più rarefatto e sottile dopo il trattamento con quercetina e l'espressione dei geni collegati alla patogenicità è diminuita in presenza di quercetina.

Tutte queste evidenze sono a favore di un effetto benefico dei flavonoidi sulla salute del cavo orale e dei denti. Purtroppo sono stati condotti pochi studi clinici mirati a dimostrare direttamente l'efficacia nell'uomo.

Merita quindi di essere citato un trial clinico randomizzato in doppio cieco eseguito da autori iraniani con un collutorio arricchito con estratto di *Scrophularia striata*, una pianta medicinale tradizionale ricca di quercetina [249]. Sono stati selezionati cinquanta pazienti con parodontite cronica (di età compresa tra 20 e 50 anni) e divisi in due gruppi. Un gruppo ha utilizzato un collutorio con estratto idroalcolico di *Scrophularia striata* standardizzato contenente di acido gallico, quercetina e apigenina, standardizzato con un contenuto di 78,6 µg quercetina/ 100 cc. Come confronto è stato usato un collutorio standard del tipo "Listerine".

I pazienti sono stati seguiti dopo due settimane e quattro settimane di utilizzo del collutorio per la valutazione dell'indice di placca (PI), profondità della tasca (PD), sanguinamento al sondaggio (BOP) e conteggio dello *Streptococcus mutans*. L'estratto di *Scrophularia striata* a breve termine (2 settimane) migliora l'indice di placca, la profondità delle tasche e il sanguinamento al sondaggio, in modo simile al collutorio standard. Il numero di *Streptococcus mutans* è cambiato in modo significativo a lungo termine (4 settimane) ed in questo *Scrophularia striata* è più potente rispetto al collutorio standard.

Un aspetto connesso è la possibilità di contrastare la localizzazione nasale di SARS-CoV-2 mediante sostanze naturali che potrebbero potenzialmente mitigare la gravità della malattia e la sua contagiosità. Nella medicina tradizionale Ayurvedica è utilizzata una formulazione erboristica di *Citrus medica* (cedro) e *Zingiber officinale* (zenzero) come risciacquo nasale nella gestione delle febbri contagiose e delle malattie respiratorie [250]. Sono stati condotti studi di docking molecolare dei fitocomposti contenuti in queste due piante, che hanno indicato che i composti specifici presenti in *C. medica* e *Z. officinale*, hanno un'affinità significativa per la proteina spike del virus e pure per il recettore ACE2 nell'ospite. I composti più attivi (con minore energia di legame) sono la roifolina, l'esperidina e la neoesperidina.

## 05. Conclusioni

La letteratura scientifica è ricca di lavori che supportano gli effetti benefici dei flavonoidi degli agrumi e della quercetina sulle malattie respiratorie virali, incluso COVID-19.

Considerando la progressione della malattia, dall'infezione cellulare alle conseguenze più gravi, ci sono diversi possibili meccanismi attraverso i quali questo effetto si può realizzare (**Figura 16**). L'inibizione dell'infezione cellulare può avvenire attraverso l'intercalazione di queste molecole tra virus e recettori e tramite l'inibizione della replicazione intracellulare.

Questo fenomeno potrebbe avere un ruolo protettivo soprattutto nel cavo orale e nel sistema gastrointestinale, dove le concentrazioni dei principi attivi sono indubbiamente più alte che nel sangue dopo l'assorbimento intestinale e la diffusione nell'organismo. Inoltre, i due flavonoidi sono in grado di prevenire il danno cellulare dovuto al virus potenziando le difese antiossidanti attraverso il sistema Nrf2 e dall'azione scavenger diretta.

La stretta relazione tra danno / morte cellulare e infiammazione significa che ci si può aspettare un effetto positivo nel mitigare le conseguenze sistemiche di un'infiammazione che è sfuggita ai controlli. In Figura 16 (a destra) è indicata anche la possibilità (interessante ma per il momento speculativa), che esperidina e quercetina possano attenuare il disturbo del virus (o delle sue spike libere) verso il sistema renina-angiotensina e quindi ridurre i rischi degli eccessi ipertensivi.

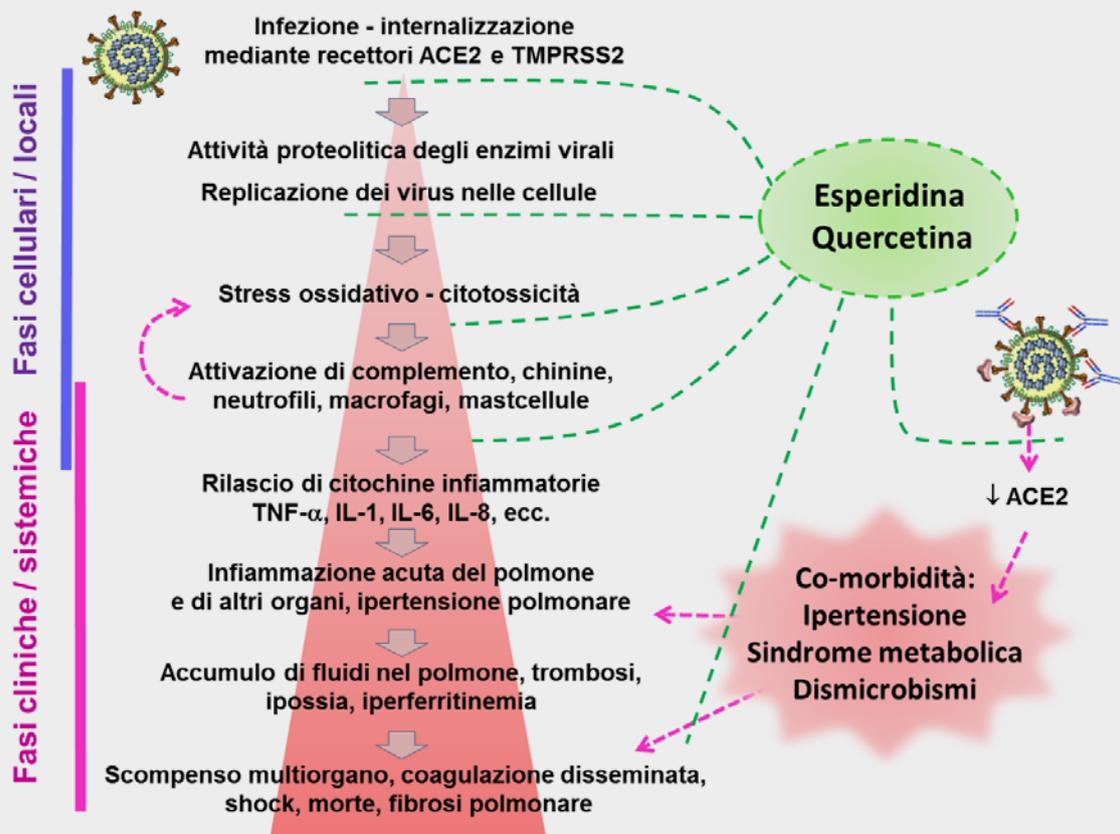
Infine, esperidina e quercetina possono esercitare un effetto benefico indiretto, favorendo il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, migliorando le condizioni generali di salute e prevenendo così comorbilità che sono cause contributive delle complicanze più gravi.

Tutti i modelli sperimentali qui citati renderebbero plausibile un aumento del consumo di cibi ricchi di flavonoidi, o l'integrazione di flavonoidi nei periodi di maggior impegno delle difese dell'organismo, per aiutare il sistema immunitario nella lotta contro le infezioni virali.

È molto probabile che esperidina e quercetina possano contribuire alla prevenzione della malattia causata da SARS-CoV-2 e possano far parte delle sostanze utili alla

terapia, soprattutto nelle prime fasi, assieme ad altri interventi eventualmente efficaci. Il COVID-19 è una malattia molto complessa che coinvolge tutti gli organi e le dimensioni della persona umana, da quella fisica a quella psichica e persino sociale (paura, perdita del senso della vita, difficoltà sociali). Pensare di risolvere un dilemma così complesso con interventi rilevanti ma settoriali (farmaco, vaccino o “lockdown”) sarebbe un errore di prospettiva, per non parlare di pericolosa illusione. Un problema multidimensionale richiede approcci preventivi e curativi multidisciplinari e integrati.

È pertanto auspicabile che siano condotti nuovi studi clinici idonei per indagare il valore delle diete più adatte e il potenziale delle sostanze naturali qui descritte e di altre promettenti che stanno via via emergendo dagli intensi studi svolti da numerosi ricercatori in tutto il mondo.



**Figura 16. Riepilogo delle possibili azioni dei flavonoidi esperidina e quercetina nei vari passaggi della progressione del COVID-19, discussi nel testo.**





- [1] Bellavite P, Signorini A. Homeopathy, a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations. Berkeley CA, U.S.A.: North Atlantic Books; 1995.
- [2] Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, et al. Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Med Hypoth.* 1997;49:203-12.
- [3] Bellavite P. La complessità in medicina. Fondamenti di un approccio sistemico e dinamico alla salute, alla malattia e alle terapie integrate. Milano: Tecniche Nuove; 2009.
- [4] Bellavite P, Signorini A, Marzotto M, et al. Cell sensitivity, non-linearity and inverse effects. *Homeopathy.* 2015 Apr;104(2):139-60.
- [5] Bellavite P. Homeopathy and integrative medicine: keeping an open mind. *J Med Person.* 2015;13(1):1-6.
- [6] Iannitti T, Morales-Medina JC, Bellavite P, et al. Effectiveness and Safety of Arnica montana in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. *Am J Ther.* 2016 Jan;23(1):e184-e197.
- [7] Bellavite P, Bonafini C, Marzotto M. Experimental neuropharmacology of Gelsemium sempervirens: Recent advances and debated issues. *J Ayurveda Integr Med.* 2018 Feb 7.
- [8] Chirumbolo S, Marzotto M, Conforti A, et al. Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: an investigation of the putative biochemical targets. *Clin Mol Allergy.* 2010;8:13.
- [9] Zanini S, Marzotto M, Giovinazzo F, et al. Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(13):1870-85.
- [10] Bellavite P, Donzelli A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants (Basel).* 2020 Aug 13;9(8). <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/8/742/xml>
- [11] Russo M, Moccia S, Spagnuolo C, et al. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact.* 2020 Sep 1;328:109211.
- [12] Messina G, Polito R, Monda V, et al. Functional Role of Dietary Intervention

to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 28;21(9).

[13] Meneguzzo F, Ciriminna R, Zabini F, et al. 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. 8 ed. 2020. p. 549.

[14] Stevens Y, Rymenant EV, Grootaert C, et al. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health. *Nutrients.* 2019 Jun 27;11(7).

[15] Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. 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 Dec 5;14(1):207.

[16] Etemadi A, Sinha R, Ward MH, et al. 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 May 9;357:j1957.

[17] Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. 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 Nov 1;108(5):1069-91.

[18] Wallace TC, Bailey RL, Blumberg JB, 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 Jul 3;1-38.

[19] Barreca D, Mandalari G, Calderaro A, et al. Citrus Flavones: An Update on Sources, Biological Functions, and Health Promoting Properties. *Plants (Basel).* 2020 Feb 26;9(3).

[20] Calder PC, Carr AC, Gombart AF, et al. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020 Apr 23;12(4).

[21] Zanini S, Renzi S, Limongi AR, et al. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Eur J Cancer.* 2021 Jan 7;145:53-70.

- [22] Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C, et al. Flavonoid composition of Citrus juices. *Molecules*. 2007 Aug 3;12(8):1641-73.
- [23] Kawai M, Hirano T, Higa S, et al. Flavonoids and related compounds as anti-allergic substances. *Allergol Int*. 2007 Jun;56(2):113-23.
- [24] Boots AW, Wilms LC, Swennen EL, et al. In vitro and ex vivo anti-inflammatory activity of quercetin in healthy volunteers. *Nutrition*. 2008 Jul;24(7-8):703-10.
- [25] Formica JV, Regelson W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*. 1995 Dec;33(12):1061-80.
- [26] Andres S, Pevny S, Ziegenhagen R, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Jan;62(1).
- [27] Lin Y, Kazlova V, Ramakrishnan S, et al. Bone health nutraceuticals alter microarray mRNA gene expression: A randomized, parallel, open-label clinical study. *Phytomedicine*. 2016 Jan 15;23(1):18-26.
- [28] Zhao J, Huang L, Sun C, et al. Studies on the structure-activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and xanthine oxidase through enzyme kinetics, spectroscopy methods and molecular simulations. *Food Chem*. 2020 Apr 18;323:126807.
- [29] Magar RT, Sohng JK. A Review on Structure, Modifications and Structure-Activity Relation of Quercetin and Its Derivatives. *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Jan 28;30(1):11-20.
- [30] Checconi P, De AM, Marcocci ME, et al. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 8;21(11).
- [31] Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6).
- [32] Filardo S, Di PM, Mastromarino P, et al. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther*. 2020 Jun 17;107613.
- [33] Marinella MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for

SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract.* 2020 May 15;e13535.

[34] Mrityunjaya M, Pavithra V, Neelam R, et al. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:570122.

[35] Arslan B, Ergun NU, Topuz S, et al. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners. *Lancet Preprints* (not peer-reviewed). 2020;(https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\_id=3682517).

[36] Vijayakumar BG, Ramesh D, Joji A, et al. In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural flavonoids and synthetic indole chalcones against essential proteins of SARS-CoV-2. *Eur J Pharmacol.* 2020 Aug 6;886:173448.

[37] Mani JS, Johnson JB, Steel JC, et al. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020 Jul 15;284:197989.

[38] Bellavite P. Hesperidin and SARS-CoV-2. *Encyclopedia.* Basel, Switzerland: MDPI; 2020. <https://encyclopedia.pub/2638>

[39] Bellavite P. Reappraisal of Dietary Phytochemicals for Coronavirus Infection: Focus on Hesperidin and Quercetin. In: Viduranga Yashasvi Waisundara, editor. *Antioxidants.* London: Intechopen; 2021. <https://www.intechopen.com/online-first/reappraisal-of-dietary-phytochemicals-for-coronavirus-infection-focus-on-hesperidin-and-quercetin>

[40] Kaul TN, Middleton E Jr, Ogra PL. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J Med Virol.* 1985 Jan;15(1):71-9.

[41] Piva HMR, Sa JM, Miranda AS, et al. 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 Mar 24;21(6).

[42] Neznanov N, Kondratova A, Chumakov KM, et al. Quercetinase pirin makes poliovirus replication resistant to flavonoid quercetin. *DNA Cell Biol.* 2008 Apr;27(4):191-8.

[43] Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012 Jun;94(3):258-71.

- [44] Farazuddin M, Mishra R, Jing Y, et al. Quercetin prevents rhinovirus-induced progression of lung disease in mice with COPD phenotype. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0199612.
- [45] Gonzalez O, Fontanes V, Raychaudhuri S, et al. The heat shock protein inhibitor Quercetin attenuates hepatitis C virus production. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1756-64.
- [46] Lipson SM, Ozen FS, Louis S, et al. Comparison of  $\pm$ -glucosyl hesperidin of citrus fruits and epigallocatechin gallate of green tea on the Loss of Rotavirus Infectivity in Cell Culture. *Front Microbiol*. 2015;6:359.
- [47] Davis JM, Murphy EA, McClellan JL, et al. Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Aug;295(2):R505-R509.
- [48] Saha RK, Takahashi T, Suzuki T. Glucosyl hesperidin prevents influenza A virus replication in vitro by inhibition of viral sialidase. *Biol Pharm Bull*. 2009 Jul;32(7):1188-92.
- [49] Choi HJ, Song JH, Park KS, et al. Inhibitory effects of quercetin 3-rhamnoside on influenza A virus replication. *Eur J Pharm Sci*. 2009 Jun 28;37(3-4):329-33.
- [50] Kim Y, Narayanan S, Chang KO. Inhibition of influenza virus replication by plant-derived isoquercetin. *Antiviral Res*. 2010 Nov;88(2):227-35.
- [51] Dong W, Wei X, Zhang F, et al. A dual character of flavonoids in influenza A virus replication and spread through modulating cell-autonomous immunity by MAPK signaling pathways. *Sci Rep*. 2014;4.
- [52] Wu W, Li R, Li X, et al. Quercetin as an Antiviral Agent Inhibits Influenza A Virus (IAV) Entry. *Viruses*. 2015 Dec 25;8(1).
- [53] Ding Z, Sun G, Zhu Z. Hesperidin attenuates influenza A virus (H1N1) induced lung injury in rats through its anti-inflammatory effect. *Antivir Ther*. 2018;23(7):611-5.
- [54] Lin CW, Tsai FJ, Tsai CH, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res*. 2005 Oct;68(1):36-42.
- [55] Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2

Entry by Using Human ACE2. *Cell*. 2020 May 14;181(4):894-904.

[56] Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020 May;581(7807):215-20.

[57] Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1):422.

[58] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-32.

[59] Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 24;12(1):8.

[60] Nuzzo D, Picone P. Potential neurological effects of severe COVID-19 infection. *Neurosci Res*. 2020 Jul 3;158:1-5.

[61] Watzky M, de DM, Letessier A, et al. Assessing the consequences of environmental exposures on the expression of the human receptor and proteases involved in SARS-CoV-2 cell-entry. *Environ Res*. 2020 Oct 15;110317.

[62] Lamers MM, Beumer J, van d V, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-4.

[63] Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm. Sin. B*. 2020; 5:766-88.

[64] Chen YW, Yiu CB, Wong KY. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. *F1000Res*. 2020;9:129.

[65] Adem S, Eyupoglu V, Sarfraz I, et al. Identification of Potent COVID-19 Main Protease (Mpro) Inhibitors from Natural Polyphenols: An in Silico Strategy Unveils a Hope against CORONA. *Preprints 2020030333 ed*. 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0333.v1

[66] Utomo RY, Ikawati M, Meyianto E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to halt SARS-CoV-2 infection. *Preprints*. 2020. doi:10.20944/preprints202003.0214.v1

[67] Das S, Sarmah S, Lyndem S, et al. An investigation into the identification of

potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 May 13;1-11.

[68] Joshi RS, Jagdale SS, Bansode SB, et al. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 May 5;1-16.

[69] Basu A, Sarkar A, Maulik U. Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-CoV2 spike protein and human ACE2. *Sci Rep*. 2020 Oct 19;10(1):17699.

[70] Mahdian S, Ebrahim-Habibi A, Zarrabi M. Drug repurposing using computational methods to identify therapeutic options for COVID-19. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 May 30;1-9.

[71] Balme N, Mahmoudi S, Mohammadi N, et al. Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors. *Inform Med Unlocked*. 2020;20:100407.

[72] Pandey P, Rane JS, Chatterjee A, et al. Targeting SARS-CoV-2 spike protein of COVID-19 with naturally occurring phytochemicals: an in silico study for drug development. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jul 22;1-11.

[73] Glinsky GV. Tripartite Combination of Candidate Pandemic Mitigation Agents: Vitamin D, Quercetin, and Estradiol Manifest Properties of Medicinal Agents for Targeted Mitigation of the COVID-19 Pandemic Defined by Genomics-Guided Tracing of SARS-CoV-2 Targets in Human Cells. *Biomedicines*. 2020 May 21;8(5).

[74] Jiang Y, Liu L, Manning M, et al. Structural analysis, virtual screening and molecular simulation to identify potential inhibitors targeting 2'-O-ribose methyltransferase of SARS-CoV-2 coronavirus. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Oct 4;1-16.

[75] Tallei TE, Tumilaar SG, Niode NJ, et al. Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (M(pro)) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica (Cairo)*. 2020;2020:6307457.

[76] Nguyen TT, Woo HJ, Kang HK, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett*. 2012

May;34(5):831-8.

[77] Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2017 Dec;32(1):504-15.

[78] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, et al. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints*. 2020; 202003.0226.v1.

[79] Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A, et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int J Biol Macromol*. 2020 Jul 31;164:1693-703.

[80] da Silva FMA, da Silva KPA, de Oliveira LPM, et al. Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200207.

[81] Erlund I, Kosonen T, Alfthan G, et al. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;56(8):545-53.

[82] Manach C, Donovan JL. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Free Radic Res*. 2004 Aug;38(8):771-85.

[83] Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1 Suppl):230S-42S.

[84] Kandeel M, Abdelrahman AHM, Oh-Hashi K, et al. Repurposing of FDA-approved antivirals, antibiotics, anthelmintics, antioxidants, and cell protectives against SARS-CoV-2 papain-like protease. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jun 29;1-8.

[85] Huang YF, Bai C, He F, et al. Review on the potential action mechanisms of Chinese medicines in treating Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmacol Res*. 2020 Aug;158:104939.

[86] Li Y, Li Y, Fang Z, et al. The effect of *Malus doumeri* leaf flavonoids on oxidative

stress injury induced by hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in human embryonic kidney cells. *BMC Complement Med Ther.* 2020 Sep 11;20(1):276.

[87] Wu J, Huang G, Li Y, et al. Flavonoids from *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus*: promising phytomedicines for the treatment of liver diseases. *Chin Med.* 2020;15:89.

[88] Tao Q, DU J, Li X, et al. Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020 Aug;46(8):1345-53.

[89] Ruan X, Du P, Zhao K, et al. Mechanism of Dayuanyin in the treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking. *Chin Med.* 2020;15:62.

[90] Wang M, Fu D, Yao L, et al. Theoretical Study of the Molecular Mechanism of Maxingyigan Decoction Against COVID-19: Network Pharmacology-based Strategy. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2020 Aug 6.

[91] Pan B, Fang S, Zhang J, et al. Chinese herbal compounds against SARS-CoV-2: Puerarin and quercetin impair the binding of viral S-protein to ACE2 receptor. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:3518-27.

[92] Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, et al. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses.* 2018 Jul 26;10(8).

[93] Uchide N, Toyoda H. Antioxidant therapy as a potential approach to severe influenza-associated complications. *Molecules.* 2011 Feb 28;16(3):2032-52.

[94] Zhang X, Wu X, Hu Q, et al. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress. *Life Sci.* 2019 Nov 1;236:116464.

[95] Bhargava A, Raghuram GV, Pathak N, et al. Occult hepatitis C virus elicits mitochondrial oxidative stress in lymphocytes and triggers PI3-kinase-mediated DNA damage response. *Free Radic Biol Med.* 2011 Nov 1;51(9):1806-14.

[96] Kido H, Indalao IL, Kim H, et al. Energy metabolic disorder is a major risk factor in severe influenza virus infection: Proposals for new therapeutic options based on animal model experiments. *Respir Investig.* 2016 Sep;54(5):312-9.

- [97] Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, et al. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion*. 2020 Jun 20;54:1-7.
- [98] Suhail S, Zajac J, Fossum C, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J*. 2020 Oct 26;1-13.
- [99] Keles ES. 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 Jul;36:100723.
- [100] Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res*. 2020 Jul;51(5):384-7.
- [101] Trujillo JA, Croft NP, Dudek NL, et al. The cellular redox environment alters antigen presentation. *J Biol Chem*. 2014 Oct 3;289(40):27979-91.
- [102] 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 Jul 7;5(26):16292-8.
- [103] Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res*. 2020 May;52(5):257-63.
- [104] Bellavite P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic Biol Med*. 1988;4(4):225-61.
- [105] Silvagno F, Vernone A, Pescarmona GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jul 16;9(7).
- [106] Lavillette D, Barbouche R, Yao Y, et al. Significant redox insensitivity of the functions of the SARS-CoV spike glycoprotein: comparison with HIV envelope. *J Biol Chem*. 2006 Apr 7;281(14):9200-4.
- [107] Sestili P, Fimognari C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front Pharmacol*. 2020;11:579944.
- [108] Santus P, Corsico A, Solidoro P, et al. Oxidative stress and respiratory system:

pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *COPD*. 2014 Dec;11(6):705-17.

[109] De FS, Grassi C, Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1535-41.

[110] Soltan-Sharifi MS, Mojtahedzadeh M, Najafi A, et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum Exp Toxicol*. 2007 Sep;26(9):697-703.

[111] Poe FL, Corn J. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020 May 30;143:109862.

[112] Wu J. Tackle the free radicals damage in COVID-19. *Nitric Oxide*. 2020 Sep 1;102:39-41.

[113] De FS, Balansky R, La MS. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J*. 2020 Aug 11;34(10):13185-93.

[114] Andreou A, Trantza S, Filippou D, et al. COVID-19: The Potential Role of Copper and N-acetylcysteine (NAC) in a Combination of Candidate Antiviral Treatments Against SARS-CoV-2. *In Vivo*. 2020 Jun;34(3 Suppl):1567-88.

[115] Zhou N, Yang X, Huang A, et al. The potential mechanism of N-acetylcysteine in treating COVID-19. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020 Dec 28.

[116] Luo P, Liu Y, Liu D, et al. Perspectives for the use of N-acetylcysteine as a candidate drug to treat COVID-19. *Mini Rev Med Chem*. 2020 Oct 27.

[117] Ibrahim H, Perl A, Smith D, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol*. 2020 Oct;219:108544.

[118] Shi Z, Puyo CA. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:1047-55.

[119] de Alencar JCG, Moreira CL, MÃ¼ller AD, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial with N-acetylcysteine for treatment of severe acute respiratory

syndrome caused by COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 23.

[120] Carothers C, Birrer K, Vo M. Acetylcysteine for the Treatment of Suspected Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in COVID-19: A Case Series. *Pharmacotherapy*. 2020 Nov;40(11):1166-71.

[121] Park HK, Kang SW, Park MS. Hesperidin Ameliorates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Sprague-Dawley Rats. *Transplant Proc*. 2019 Oct;51(8):2828-32.

[122] Jo SH, Kim ME, Cho JH, et al. Hesperetin inhibits neuroinflammation on microglia by suppressing inflammatory cytokines and MAPK pathways. *Arch Pharm Res*. 2019 Aug;42(8):695-703.

[123] Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, et al. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:1451.

[124] Boots AW, Kubben N, Haenen GR, et al. Oxidized quercetin reacts with thiols rather than with ascorbate: implication for quercetin supplementation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Aug 29;308(3):560-5.

[125] Kerimi A, Williamson G. Differential Impact of Flavonoids on Redox Modulation, Bioenergetics, and Cell Signaling in Normal and Tumor Cells: A Comprehensive Review. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Dec 1;29(16):1633-59.

[126] Zhang Q, Yang W, Liu J, et al. Identification of Six Flavonoids as Novel Cellular Antioxidants and Their Structure-Activity Relationship. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4150897.

[127] Spiegel M, Andruniãw T, Sroka Z. Flavones' and Flavonols' Antiradical Structure-Activity Relationship-A Quantum Chemical Study. *Antioxidants (Basel)*. 2020 May 27;9(6).

[128] Chen M, Gu H, Ye Y, et al. Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes. *Food Chem Toxicol*. 2010 Oct;48(10):2980-7.

[129] Roohbakhsh A, Parhiz H, Soltani F, et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and

cardiovascular diseases. *Life Sci.* 2015 Mar 1;124:64-74.

[130] Oh YS, Jun HS. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 22;19(1).

[131] Ikram M, Muhammad T, Rehman SU, et al. Hesperetin Confers Neuroprotection by Regulating Nrf2/TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling in an A $\beta$ 2 Mouse Model. *Mol Neurobiol.* 2019 Sep;56(9):6293-309.

[132] Kwatra M, Ahmed S, Gawali B, et al. Hesperidin alleviates chronic restraint stress and lipopolysaccharide-induced Hippocampus and Frontal cortex damage in mice: Role of TLR4/NF- $\kappa$ B, p38 MAPK/JNK, Nrf2/ARE signaling. *Neurochem Int.* 2020 Aug 24;104835.

[133] Sun GY, Chen Z, Jasmer KJ, et al. Quercetin Attenuates Inflammatory Responses in BV-2 Microglial Cells: Role of MAPKs on the Nrf2 Pathway and Induction of Heme Oxygenase-1. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0141509.

[134] Costa LG, Garrick JM, Roquà PJ, et al.

[135] Mahmoud AM, Mohammed HM, Khadrawy SM, et al. Hesperidin protects against chemically induced hepatocarcinogenesis via modulation of Nrf2/ARE/HO-1, PPAR $\alpha$  and TGF- $\beta$ /Smad3 signaling, and amelioration of oxidative stress and inflammation. *Chem Biol Interact.* 2017 Nov 1;277:146-58.

[136] Tabeshpour J, Hosseinzadeh H, Hashemzaei M, et al. A review of the hepatoprotective effects of hesperidin, a flavanon glycoside in citrus fruits, against natural and chemical toxicities. *Daru.* 2020 Jun;28(1):305-17.

[137] Hong Y, An Z. Hesperidin attenuates learning and memory deficits in APP/PS1 mice through activation of Akt/Nrf2 signaling and inhibition of RAGE/NF- $\kappa$ B signaling. *Arch Pharm Res.* 2018 Jun;41(6):655-63.

[138] Hannan MA, Dash R, Sohag AAM, et al. Neuroprotection Against Oxidative Stress: Phytochemicals Targeting TrkB Signaling and the Nrf2-ARE Antioxidant System. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:116.

[139] Elyasi L, Jahanshahi M, Jameie SB, et al. 6-OHDA mediated neurotoxicity in SH-SY5Y cellular model of Parkinson disease suppressed by pretreatment with hesperidin

through activating L-type calcium channels. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020 Sep 14. doi: 10.1515/jbcpp-2019-0270

[140] Kesh S, Kannan RR, Sivaji K, et al. Hesperidin downregulates kinases Irrk2 and gsk3 $\beta$  in a 6-OHDA induced Parkinson's disease model. *Neurosci Lett*. 2020 Oct 16;740:135426.

[141] Antunes MS, Cattelan SL, Ladd FVL, et al. Hesperidin Ameliorates Anxiety-Depressive-Like Behavior in 6-OHDA Model of Parkinson's Disease by Regulating Striatal Cytokine and Neurotrophic Factors Levels and Dopaminergic Innervation Loss in the Striatum of Mice. *Mol Neurobiol*. 2020 May 26;57(7):3027-41.

[142] Suganthy N, Devi KP, Nabavi SF, et al. Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions. *Biomed Pharmacother*. 2016 Dec;84:892-908.

[143] Dattilo M. The role of host defences in Covid 19 and treatments thereof. *Mol Med*. 2020 Sep 29;26(1):90.

[144] Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, et al. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology*. 2020 Nov;72(5):1864-72.

[145] Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int*. 2020 Oct;40(10):2394-406.

[146] Erlich JR, To EE, Liong S, et al. Targeting Evolutionary Conserved Oxidative Stress and Immunometabolic Pathways for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2020 May 1;32(13):993-1013.

[147] Potus F, Mai V, Leuret M, et al. Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020 Aug 1;319(2):L277-L288.

[148] Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunol Res*. 2020 Oct 1;1-12.

[149] Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to

Alleviate the Storm. *Front Immunol.* 2020;11.

[150] Elavarasan J, Velusamy P, Ganesan T, et al. Hesperidin-mediated expression of Nrf2 and upregulation of antioxidant status in senescent rat heart. *J Pharm Pharmacol.* 2012 Oct;64(10):1472-82.

[151] Velusamy P, Mohan T, Ravi DB, et al. Targeting the Nrf2/ARE Signalling Pathway to Mitigate Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy: Plausible Role of Hesperetin in Redox Homeostasis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9568278.

[152] Miler M, Zivanovic J, Ajdzanovic V, et al. Citrus flavanones naringenin and hesperetin improve antioxidant status and membrane lipid compositions in the liver of old-aged Wistar rats. *Exp Gerontol.* 2016 Nov;84:49-60.

[153] Li S, Qin Q, Luo D, et al. Hesperidin ameliorates liver ischemia/reperfusion injury via activation of the Akt pathway. *Mol Med Rep.* 2020 Dec;22(6):4519-30.

[154] Aja PM, Ekpono EU, Awoke JN, et al. Hesperidin ameliorates hepatic dysfunction and dyslipidemia in male Wistar rats exposed to cadmium chloride. *Toxicol Rep.* 2020;7:1331-8.

[155] Duranti G, Ceci R, Patrizio F, et al. Chronic consumption of quercetin reduces erythrocytes oxidative damage: Evaluation at resting and after eccentric exercise in humans. *Nutr Res.* 2018 Feb;50:73-81.

[156] Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R, et al. Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). *Int J Mol Med.* 2020 Sep;46(3):903-12.

[157] Lyons-Weiler J. Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity. *J Transl Autoimmun.* 2020 Apr 9;100051.

[158] Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2020 Aug;19(8):102597.

[159] Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun Rev.* 2020 Jun;19(6):102538.

- [160] Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021 Feb;35(2):578-84.
- [161] Ruiz-Iglesias P, Estruel-Amades S, Camps-Bossacoma M, et al. Influence of Hesperidin on Systemic Immunity of Rats Following an Intensive Training and Exhausting Exercise. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5).
- [162] Estruel-Amades S, Massot-Cladera M, Garcia-Cerdà P, et al. Protective Effect of Hesperidin on the Oxidative Stress Induced by an Exhausting Exercise in Intensively Trained Rats. *Nutrients*. 2019 Apr 4;11(4).
- [163] Polat FR, Karaboga I, Polat MS, et al. Effect of hesperetin on inflammatory and oxidative status in trinitrobenzene sulfonic acid-induced experimental colitis model. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)*. 2018 Aug 30;64(11):58-65.
- [164] Duran Y, Karaboga I. Effect of hesperetin on systemic inflammation and hepatic injury after blunt chest trauma in rats. *Biotech Histochem*. 2020 May;95(4):297-304.
- [165] Ren H, Hao J, Liu T, et al. Hesperetin Suppresses Inflammatory Responses in Lipopolysaccharide-Induced RAW 264.7 Cells via the Inhibition of NF- $\kappa$ B and Activation of Nrf2/HO-1 Pathways. *Inflammation*. 2016 Jun;39(3):964-73.
- [166] Yeh CC, Kao SJ, Lin CC, et al. The immunomodulation of endotoxin-induced acute lung injury by hesperidin in vivo and in vitro. *Life Sci*. 2007 Apr 24;80(20):1821-31.
- [167] Wang N, Geng C, Sun H, et al. Hesperetin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through regulating the TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Arch Pharm Res*. 2019 Dec;42(12):1063-70.
- [168] Dong J, Zhou H, Zhao H, et al. Hesperetin ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via the miR-410/SOX18 axis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2020 Aug 6;e22588.
- [169] Ma H, Feng X, Ding S. Hesperetin attenuates ventilator-induced acute lung injury through inhibition of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2015 Dec 15;769:333-41.
- [170] Wang S, He N, Xing H, et al. Function of hesperidin alleviating inflammation

and oxidative stress responses in COPD mice might be related to SIRT1/PGC- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B signaling axis. *J Recept Signal Transduct Res*. 2020 Aug;40(4):388-94.

[171] Shaik YB, Castellani ML, Perrella A, et al. Role of quercetin (a natural herbal compound) in allergy and inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2006 Jul;20(3-4):47-52.

[172] Cho SY, Park SJ, Kwon MJ, et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- $\kappa$ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol Cell Biochem*. 2003 Jan;243(1-2):153-60.

[173] Marseglia GL, Licari A, Ciprandi G. A polycentric, randomized, double blind, parallel-group, placebo-controlled study on Lertal®, a multicomponent nutraceutical, as add-on treatment in children with allergic rhinoconjunctivitis: phase I during active treatment. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2019 Mar;33(2):617-22.

[174] Marseglia G, Licari A, Leonardi S, et al. A polycentric, randomized, parallel-group, study on Lertal®, a multicomponent nutraceutical, as preventive treatment in children with allergic rhinoconjunctivitis: phase II. *Ital J Pediatr*. 2019 Jul 18;45(1):84.

[175] Kimata M, Shichijo M, Miura T, et al. Effects of luteolin, quercetin and baicalein on immunoglobulin E-mediated mediator release from human cultured mast cells. *Clin Exp Allergy*. 2000 Apr;30(4):501-8.

[176] Min YD, Choi CH, Bark H, et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- $\kappa$ B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm Res*. 2007 May;56(5):210-5.

[177] Kalogeromitros D, Makris M, Chliva C, et al. A quercetin containing supplement reduces niacin-induced flush in humans. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008 Jul;21(3):509-14.

[178] Park SJ, Chung HY, Lee JH. Rapid in vivo screening system for anti-oxidant activity using bacterial redox sensor strains. *J Appl Microbiol*. 2010 Apr;108(4):1217-25.

[179] Lee EJ, Ji GE, Sung MK. Quercetin and kaempferol suppress immunoglobulin E-mediated allergic inflammation in RBL-2H3 and Caco-2 cells. *Inflamm Res*. 2010 Apr

13;59(10):847-54.

[180] Middleton E Jr, Drzewiecki G. Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents. *Biochem Pharmacol.* 1984 Nov 1;33(21):3333-8.

[181] Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, et al. Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int Immunopharmacol.* 2010 Feb;10(2):183-92.

[182] Ying B, Yang T, Song X, et al. Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. *Mol Biol Rep.* 2009 Sep;36(7):1825-32.

[183] Zaplatic E, Bule M, Shah SZA, et al. Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease. *Life Sci.* 2019 May 1;224:109-19.

[184] Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors.* 2020 May;46(3):306-8.

[185] Mohammadi-Sartang M, Mazloom Z, Sherafatmanesh S, et al. Effects of supplementation with quercetin on plasma C-reactive protein concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Sep;71(9):1033-9.

[186] Lee NK, Choi SH, Park SH, et al. Antiallergic activity of hesperidin is activated by intestinal microflora. *Pharmacology.* 2004 Aug;71(4):174-80.

[187] Chanet A, Milenkovic D, Manach C, et al. Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection? *J Agric Food Chem.* 2012 Sep 12;60(36):8809-22.

[188] Valls RM, Pedret A, Calderon-Perez L, et al. Effects of hesperidin in orange juice on blood and pulse pressures in mildly hypertensive individuals: a randomized controlled trial (Citrus study). *Eur J Nutr.* 2020 Jul 13.

[189] Pittala V, Vanella L, Salerno L, et al. Effects of Polyphenolic Derivatives on Heme Oxygenase-System in Metabolic Dysfunctions. *Curr Med Chem.* 2018;25(13):1577-95.

[190] Garcia-Garcia FJ, Monistrol-Mula A, Cardellach F, et al. Nutrition, Bioenergetics,

and Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2020 Sep 11;12(9).

[191] Yari Z, Movahedian M, Imani H, et al. The effect of hesperidin supplementation on metabolic profiles in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020 Sep;59(6):2569-77.

[192] Mulvihill EE, Burke AC, Huff MW. Citrus Flavonoids as Regulators of Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis. *Annu Rev Nutr*. 2016 Jul 17;36:275-99.

[193] Rizza S, Muniyappa R, Iantorno M, et al. Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):E782-E792.

[194] Buscemi S, Rosafio G, Arcoleo G, et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012 May;95(5):1089-95.

[195] Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev*. 2016 Jul;17(7):573-86.

[196] Prasatthong P, Meephat S, Rattanakanokchai S, et al. Hesperidin ameliorates signs of the metabolic syndrome and cardiac dysfunction via IRS/Akt/GLUT4 signaling pathway in a rat model of diet-induced metabolic syndrome. *Eur J Nutr*. 2020 May 27. doi: 10.1007/s00394-020-02291-4

[197] Mas-Capdevila A, Teichenne J, Domenech-Coca C, et al. Effect of Hesperidin on Cardiovascular Disease Risk Factors: The Role of Intestinal Microbiota on Hesperidin Bioavailability. *Nutrients*. 2020 May 20;12(5).

[198] Nwadiugwu MC. Inflammatory Activities in Type 2 Diabetes Patients With Co-morbid Angiopathies and Exploring Beneficial Interventions: A Systematic Review. *Front Public Health*. 2020;8:600427.

[199] Homayouni F, Haidari F, Hedayati M, et al. Blood pressure lowering and anti-inflammatory effects of hesperidin in type 2 diabetes; a randomized double-blind controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2018 Jun;32(6):1073-9.

[200] Cassidy A, Bertoia M, Chiuve S, et al. Habitual intake of anthocyanins

and flavanones and risk of cardiovascular disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2016 Sep;104(3):587-94.

[201] Fedullo AL, Schiattarella A, Morlando M, et al. Mediterranean Diet for the Prevention of Gestational Diabetes in the Covid-19 Era: Implications of Il-6 In Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 26;22(3).

[202] Gandhi GR, Vasconcelos ABS, Wu DT, et al. Citrus Flavonoids as Promising Phytochemicals Targeting Diabetes and Related Complications: A Systematic Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Nutrients.* 2020 Sep 23;12(10).

[203] D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia.* 2015 Oct;106:256-71.

[204] Tamtaji OR, Milajerdi A, Dadgostar E, et al. The Effects of Quercetin Supplementation on Blood Pressures and Endothelial Function Among Patients with Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des.* 2019;25(12):1372-84.

[205] Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1855-68.

[206] Huang H, Liao D, Dong Y, et al. Effect of quercetin supplementation on plasma lipid profiles, blood pressure, and glucose levels: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2020 Aug 1;78(8):615-26.

[207] Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Ayati E, et al. Effects of quercetin supplementation on glycemic control among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2019 May;33(5):1330-40.

[208] Guo W, Gong X, Li M. Quercetin Actions on Lipid Profiles in Overweight and Obese Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des.* 2019;25(28):3087-95.

[209] Lu J, Sun PD. High affinity binding of SARS-CoV-2 spike protein enhances ACE2

carboxypeptidase activity. *J Biol Chem*. 2020 Dec 25;295(52):18579-88.

[210] Rahman MM, Hasan M, Ahmed A. Potential detrimental role of soluble ACE2 in severe COVID-19 comorbid patients. *Rev Med Virol*. 2021 Jan 10. doi: 10.1002/rmv.2213.

[211] Bernard I, Limonta D, Mahal LK, et al. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses*. 2020 Dec 26;13(1).

[212] Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol*. 2020 Sep 4;13(1):120.

[213] Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. *J Hypertens*. 1996 Oct;14(10):1215-21.

[214] Costa LB, Perez LG, Palmeira VA, et al. Insights on SARS-CoV-2 Molecular Interactions With the Renin-Angiotensin System. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:559841.

[215] Roche JA, Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J*. 2020 Jun;34(6):7265-9.

[216] Oz M, Lorke DE. Multifunctional angiotensin converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 entry receptor, and critical appraisal of its role in acute lung injury. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jan 5;136:111193.

[217] Sidarta-Oliveira D, Jara CP, Ferruzzi AJ, et al. SARS-CoV-2 receptor is co-expressed with elements of the kinin-kallikrein, renin-angiotensin and coagulation systems in alveolar cells. *Sci Rep*. 2020 Nov 11;10(1):19522.

[218] Petrone L, Petruccioli E, Vanini V, et al. A whole blood test to measure SARS-CoV-2-specific response in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):286.e7-286.e13.

[219] Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Feb;70(2):276-84.

[220] Vodnar DC, Mitrea L, Teleky BE, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) Caused by (SARS-CoV-2) Infections: A Real Challenge for Human Gut Microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:575559.

[221] Donati ZS, Agostini D, Piccoli G, et al. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:576551.

[222] Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 *gutjnl-2020-323020.* doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020

[223] Zhang M, Zhou Y, Li H, et al. COVID-19: gastrointestinal symptoms from the view of gut-lung axis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct 29. doi: 10.1097/MEG.0000000000001984

[224] Xiang Z, Koo H, Chen Q, et al. Potential implications of SARS-CoV-2 oral infection in the host microbiota. *J Oral Microbiol.* 2020 Nov 29;13(1):1853451.

[225] Guo K, Ren J, Gu G, et al. Hesperidin Protects Against Intestinal Inflammation by Restoring Intestinal Barrier Function and Up-Regulating Treg Cells. *Mol Nutr Food Res.* 2019 Jun;63(11):e1800975.

[226] Lima ACD, Cecatti C, Fidélis MP, et al. Effect of Daily Consumption of Orange Juice on the Levels of Blood Glucose, Lipids, and Gut Microbiota Metabolites: Controlled Clinical Trials. *J Med Food.* 2019 Feb;22(2):202-10.

[227] Fidelix M, Milenkovic D, Sivieri K, et al. Microbiota modulation and effects on metabolic biomarkers by orange juice: a controlled clinical trial. *Food Funct.* 2020 Feb 26;11(2):1599-610.

[228] Murota K, Nakamura Y, Uehara M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018 Apr;82(4):600-10.

[229] Amin MU, Khurram M, Khattak B, et al. Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Complement Altern Med.* 2015 Mar 12;15:59.

[230] Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020; Dec 17;15:Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370

[231] Ouyang J, Sun F, Feng W, et al. Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol.* 2016 Apr;120(4):966-74.

- [232] Huang N, Perez P, Kato T, et al. Integrated Single-Cell Atlases Reveal an Oral SARS-CoV-2 Infection and Transmission Axis. medRxiv. 2020 Oct 27.
- [233] Herrera D, Serrano J, Roldjan S, et al. Is the oral cavity relevant in SARS-CoV-2 pandemic? Clin Oral Investig. 2020 Aug;24(8):2925-30.
- [234] Coke CJ, Davison B, Fields N, et al. SARS-CoV-2 Infection and Oral Health: Therapeutic Opportunities and Challenges. J Clin Med. 2021 Jan 5;10(1).
- [235] Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. J Dent Res. 2014 Nov;93(11):1045-53.
- [236] Aliko A, Kamiaska M, Bergum B, et al. Impact of Porphyromonas gingivalis Peptidylarginine Deiminase on Bacterial Biofilm Formation, Epithelial Cell Invasion, and Epithelial Cell Transcriptional Landscape. Sci Rep. 2018 Sep 20;8(1):14144.
- [237] Figueredo CM, Lira-Junior R, Love RM. T and B Cells in Periodontal Disease: New Functions in A Complex Scenario. Int J Mol Sci. 2019 Aug 14;20(16).
- [238] Kuo PJ, Fu E, Lin CY, et al. Ameliorative effect of hesperidin on ligation-induced periodontitis in rats. J Periodontol. 2019 Mar;90(3):271-80.
- [239] Nagpal M, Taneja S, Kumar M, et al. Evaluation of the effect of natural versus synthetic matrix metalloproteinase silencers in preservation of dentin collagen and long-term bond strength of total etch adhesive. J Conserv Dent. 2020 May;23(3):221-6.
- [240] Gutierrez-Venegas G, Jimenez-Estrada M, Maldonado S. The effect of flavonoids on transduction mechanisms in lipopolysaccharide-treated human gingival fibroblasts. Int Immunopharmacol. 2007 Sep;7(9):1199-210.
- [241] Inaba H, Tagashira M, Honma D, et al. Identification of hop polyphenolic components which inhibit prostaglandin E2 production by gingival epithelial cells stimulated with periodontal pathogen. Biol Pharm Bull. 2008 Mar;31(3):527-30.
- [242] Cheng WC, Huang RY, Chiang CY, et al. Ameliorative effect of quercetin on the destruction caused by experimental periodontitis in rats. J Periodontal Res. 2010 Dec;45(6):788-95.

[243] Xiong G, Ji W, Wang F, et al. Quercetin Inhibits Inflammatory Response Induced by LPS from *Porphyromonas gingivalis* in Human Gingival Fibroblasts via Suppressing NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6282635.

[244] Liang YC, Tsai SH, Tsai DC, et al. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS Lett*. 2001 May 4;496(1):12-8.

[245] Sun L, Li E, Wang F, et al. Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR-ABCA1 pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(9):10854-60.

[246] Chuang CC, Martinez K, Xie G, et al. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- $\alpha$ -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am J Clin Nutr*. 2010 Dec;92(6):1511-21.

[247] Vazquez Prieto MA, Bettaieb A, Rodriguez LC, et al. Catechin and quercetin attenuate adipose inflammation in fructose-fed rats and 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Apr;59(4):622-33.

[248] He Z, Zhang X, Song Z, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease. *Sci Rep*. 2020 Oct 27;10(1):18313.

[249] Kerdar T, Rabienejad N, Alikhani Y, et al. Clinical, in vitro and phytochemical, studies of *Scrophularia striata* mouthwash on chronic periodontitis disease. *J Ethnopharmacol*. 2019 Jul 15;239:111872.

[250] Haridas M, Sasidhar V, Nath P, et al. Compounds of *Citrus medica* and *Zingiber officinale* for COVID-19 inhibition: in silico evidence for cues from Ayurveda. *Futur J Pharm Sci*. 2021;7(1):13.



## L'autore

Paolo Bellavite è laureato in Medicina e Chirurgia, specializzato in Ematologia Clinica e di Laboratorio, ha conseguito il master in Biotecnologie presso l'Università di Cranfield (UK) e il diploma di perfezionamento in Statistica sanitaria ed epidemiologia. Ha iniziato l'attività di ricerca e insegnamento presso l'Università di Trieste nel 1977, quindi dal 1984 al 2017 ha insegnato Patologia Generale presso l'Università di Verona, con cui continua la collaborazione in progetti di ricerca. Dal 2010 al 2019 ha insegnato Patologia Generale presso l'Università di Ngozi (Burundi) nell'ambito di progetti di cooperazione internazionale. I filoni di ricerca suoi e del suo gruppo hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione e la messa a punto di specifici metodi di laboratorio utilizzati in clinica; ha svolto ricerche sulla fisiopatologia dei leucociti e delle piastrine e sulle patologie da radicali liberi. Si è occupato anche di medicine complementari, nutraceutica, storia della medicina e epistemologia. Ultimamente ha approfondito alcuni aspetti della vaccinologia. È autore di oltre 300 pubblicazioni scientifiche, di cui 160 recensite dalla banca-dati Pubmed-Medline e di vari libri tra cui *Omeostasi, Complessità e Caos* (Franco Angeli, Milano 1995), *Le Medicine Complementari* (UTET-Periodici Scientifici, Torino 2000), *The Emerging Science of Homeopathy* (North Atlantic Books, Berkeley, California 2002), *La Complessità in Medicina* (Tecniche Nuove, Milano 2009), *Vaccini Sì, Obblighi No* (Ed. Libreria Cortina, Verona 2017). Al 18 febbraio 2021 le sue pubblicazioni sono citate 7297 volte nella letteratura scientifica ed è segnalato nella lista dei "Top Italian Scientists" (<http://www.topitalianscientists.org>).

I polifenoli alimentari costituiscono una grande famiglia di sostanze con proprietà benefiche in un ampio gruppo di malattie trasmissibili e non trasmissibili. Questi composti supportano e migliorano le difese dell'organismo contro lo stress ossidativo e sono utili nella prevenzione di patologie legate alla sindrome metabolica. Molti prodotti naturali, già segnalati per avere attività antivirale e antiossidante, sono oggi utilizzati come punto di partenza per trovare potenziali composti bioattivi candidati contro SARS-CoV-2, agente eziologico della malattia COVID-19. Qui si richiama l'attenzione su due flavonoidi come l'esperidina degli agrumi e la quercetina, presente in molti vegetali tra cui capperi, cipolle, cicoria, piselli, mirtilli. Queste due sostanze stanno emergendo come buoni candidati per un effetto protettivo e forse curativo, perché i test di simulazione "in silico" suggeriscono che esse interferiscono con il virus SARS-CoV-2, legandosi ai recettori cellulari e agli enzimi proteolitici coinvolti nella sua replicazione. Oltre agli effetti inibitori sul virus a livello cellulare, i due flavonoidi possono avere effetti benefici indiretti nelle malattie infettive, giacché prevengono o migliorano le comorbilità metaboliche e vascolari che possono complicare il decorso clinico. Questa rassegna si concentra sui meccanismi biochimici e farmacologici dei due comuni polifenoli alimentari nell'ambito degli approcci dietetici alla prevenzione e al trattamento delle malattie infettive causate da virus, con una speciale attenzione al COVID-19.

### **Paolo Bellavite**

*Medico chirurgo, ematologo, ricercatore,  
già professore di Patologia generale all'Università di Verona.  
Curriculum e pubblicazioni scientifiche in [www.paolobellavite.it](http://www.paolobellavite.it)*



ISBN 978-8-894608-58-8



9 788894 608588

€ 19,00

Vanda Editore

