

Rivalutazione dei fitochimici alimentari nelle infezioni da coronavirus: effetti di quercetina e esperidina

 sabinopaciolla.com/rivalutazione-dei-fitochimici-alimentari-nelle-infezioni-da-coronavirus-effetti-di-quercetina-e-esperidina/

Paolo Bellavite

12 ottobre 2022



Prof. Paolo Bellavite

di Paolo Bellavite

Testo della relazione tenuta al convegno “L’immunità sistemica di difesa antivirale nelle patologie infiammatorie del III millennio. Trattamenti integrati” organizzato da QUIMETAO Studium (info@quimetao.it) e tenutosi a Roma il 1 ottobre 2022.

Introduzione

Nella medicina moderna e, principalmente, nell'approccio 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 [1-6]. 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 alimentari sono metaboliti secondari delle piante, che li producono per difendersi dalle infezioni batteriche, fungine e virali, nonché per resistere allo stress ossidativo e alle radiazioni ultraviolette. Essi sono presenti naturalmente in molte verdure, erbe, frutta, diversi tipi di cereali e alcune bevande da essi derivate [7-9]. Hanno una struttura fenolica variabile e, spesso, sono coniugati con zuccheri. I polifenoli, utilizzati anche come integratori farmaceutici e medici, hanno molti effetti benefici sulla salute, inclusi i loro effetti antinfiammatori, antiapoptotici e antiossidanti [10, 11].

Durante il periodo del primo "lock-down", l'esperienza maturata nel campo della medicina naturale ha spinto Bellavite a indagare le proprietà antivirali dei polifenoli alimentari, che già aveva studiato nel suo laboratorio [12-16]. Frutto di questo nuovo impegno è stata la "scoperta" dell'esperidina, sostanza antiossidante e antivirale della scorza d'arancia [17, 18]. La rassegna sulla rivista "Antioxidants", pubblicata nell'agosto del 2020, ha superato, in due anni, le 100 citazioni da parte di altri scienziati che lavorano nel campo ed ha avuto anche citazioni sulla stampa, italiana e internazionale.

Un altro argomento che Bellavite ha avuto occasione di trattare nel corso dei suoi studi in ambito accademico, è l'effetto delle sostanze di origine naturale, in particolare alimentari, sulla crescita dei tumori e quindi sulla prevenzione di queste gravi malattie [15, 16]. Tra queste sostanze c'era la quercetina, un flavonolo ampiamente diffuso nel mondo vegetale, cui sono attribuite molte proprietà salutari, che vanno dalla funzione antiossidante a quella antinfiammatoria. Bellavite aveva svolto studi sperimentali, col suo gruppo di ricerca presso l'Università di Verona, sugli effetti della quercetina sui basofili del sangue, descrivendone le proprietà "anti-istaminiche" [12, 13]. Per questo motivo, l'autore ha pensato di proporre, oltre all'esperidina, anche la quercetina come complemento alla prevenzione e cura della COVID-19, e ha pubblicato un articolo come capitolo di un libro internazionale, trattando dei due flavonoidi [19].

Nel frattempo, il prof. Serafino Fazio arricchiva le proprie esperienze di diagnosi e cura "sul campo" e si rendeva conto che in pazienti con COVID-19 bisogna intervenire al più presto per fermare il decorso della malattia, che classicamente può evolvere in successive fasi più gravi. Già all'inizio della pandemia, sulla base della sua esperienza clinica, Fazio aveva individuato nell'indometacina una molecola che poteva essere utile nel trattamento della COVID-19, per la sua azione antiinfiammatoria, analgesica, antipiretica, ma soprattutto per la sua documentata azione antivirale. Per cui, da marzo a ottobre 2020, ha curato la maggioranza dei pazienti con indometacina e una protezione gastrica con omeprazolo. Nel frattempo, avendo letto i lavori di Bellavite, ha pensato di aggiungere alla multiterapia, anche esperidina e quercetina, più aspirina a basso dosaggio.

Questa strategia multiterapica, comprendente sostanze ad azione sia antinfiammatoria che antivirale, è stata seguita con successo dal prof. Serafino Fazio e collaboratori, il cui studio, che ha analizzato retrospettivamente i dati dei pazienti curati dal novembre 2020 all'agosto 2021, è stato pubblicato a fine dicembre 2021 dalla rivista Medical Science Monitor [20]. Va precisato che, come qualsiasi terapia, essa dev'essere sempre prescritta da un medico, commisurata alle caratteristiche del paziente e tenendo conto di eventuali controindicazioni e interazioni.

Questo intervento costituisce una sintesi di precedenti lavori dell'autore [17-19, 21, 22] e sarà parte di un libro scritto con il prof. Fazio, in corso di preparazione.

Il ruolo dei flavonoidi

Composti nutraceutici come i flavonoidi, a lento dissolvimento nel cavo orale potrebbero avere una notevole importanza nella protezione delle mucose delle ghiandole salivari e delle tonsille, che sono organi linfatici primari nelle difese dalle infezioni. La difesa potrebbe essere diretta, impedendo il legame del virus ai recettori ACE2 presenti in quantità notevole nella mucosa orale, ma anche indiretta, perché i flavonoidi potrebbero proteggere le cellule epiteliali della mucosa [23], il tessuto parodontale [24-27] e le ghiandole salivari dallo stress ossidativo e quindi favorire la fagocitosi e la formazione di IgA secretorie (funzione epiteliale). I flavonoidi hanno anche notevoli benefici sulla funzione di barriera intestinale contribuendo alla regolazione del microbiota [28].

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 (Spike) del SARS-CoV-2 o a bloccare il recettore ACE2 [29, 30]. Tra queste molecole, ve ne sono molte di origine naturale, che le piante usano per difendere sé stesse o i frutti che producono da infezioni batteriche o virali.

La tecnica più utilizzata per scoprire i farmaci "candidati" ad una possibile efficacia è denominata "in silico" (termine che significa al computer, richiamando il silicio) e serve per simulare il comportamento dei farmaci nel legarsi al loro bersaglio. In tal modo viene molto accelerata la fase di "screening" di molti farmaci, riducendo la necessità di costosi studi di laboratorio e limitando, pertanto, le sperimentazioni di laboratorio e cliniche solo ai candidati migliori. I ricercatori sono partiti dalla conoscenza dettagliata della struttura della proteina del virus per accertare quali molecole, naturali o artificiali, siano in grado di legarsi ad essa con una bassa energia di legame (minore è l'energia richiesta, più forte e specifico è il legame).

Oggi la letteratura sull'argomento si è molto arricchita, anche grazie ai contributi degli scriventi [17, 19, 22] e di altri ricercatori italiani [31-34] e non [35-39]. Russo e collaboratori [40] hanno segnalato la capacità di flavonoidi noti (ad es. quercetina, baicalina, luteolina, esperetina, galocatechina 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. Di seguito si riportano i risultati dei principali studi suddivisi tra i due flavonoidi di interesse e le loro azioni sull'interazione tra virus e cellula.

Esperidina

Gli agrumi sono ricchi di flavanoni e il flavanone più importante è l'esperetina, che si trova nel frutto in forma glicosilata come esperidina. Nel succo d'arancia fresco il contenuto di esperidina è di circa 30 mg per 100 ml [41]. Tracce di esperidina si trovano anche nei propoli [42], nell'uva [43] e in altri vegetali come il Tarassaco [44].

Il gruppo cinese di Wu e collaboratori [45] è stato il primo a individuare l'esperidina come un potenziale rimedio anti-SARS-CoV-2. I cinesi hanno costituito "librerie" di molecole del virus, già conosciute per la loro struttura, e hanno esaminato in dettaglio la struttura e i possibili bersagli importanti dei farmaci, come la proteasi simile alla 3-chimotripsina (Mpro), la Spike, la RNA polimerasi RNA dipendente e la proteasi simile alla papaina (PLpro). Hanno poi preso un database con migliaia di potenziali molecole utili, con le forme più svariate, e le hanno cimentate con metodi computerizzati con le strutture molecolari conosciute, costruendo modelli di omologia.

Il cosiddetto "docking molecolare" può essere utilizzato per far reagire virtualmente due molecole e prevedere come una proteina (recettore o bersaglio) interagisce con i composti bioattivi ("ligandi"). Sono stati sottoposti a screening ampi database di composti artificiali e 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 dominio di legame al recettore (RBD, receptor-binding-domain), dove alcuni amminoacidi formano una "tasca idrofobica" adatta per contenere la sostanza.

Vari autori hanno poi confermato l'affinità dell'esperidina per il frammento RBD della proteina Spike e la sua capacità di ostacolare il legame con ACE2 o di rendere instabile l'interazione [46-51]. Ulteriori approfondimenti sono venuti dagli studi di Wang e collaboratori [52, 53], sottolineando che l'inibizione o la regolazione dei recettori ACE2 può essere potenzialmente efficace nel trattamento della COVID-19. La rassegna di Junior et al [36] mostra che vari composti bioattivi, isolati da diversi prodotti naturali, agiscono modulando l'intero asse di questo sistema. Dei composti trattati in questa recensione, 7 composti fenolici, tra cui quercetina, curcumina, naringenina, luteolina, esperidina, mangiferina e acido gallico hanno mostrato affinità di legame con il bersaglio molecolare ACE-2 in silico, e uno (esculetina) portando ad una ridotta espressione di ACE-2 in vivo.

Sorprendentemente, l'affinità dell'esperidina per le proteine del coronavirus non si limita alla Spike ma anche all'enzima Mpro e PLpro, che servono alla fase di replicazione intracellulare. Dopo uno screening di migliaia di potenziali molecole leganti Mpro, utilizzando tecniche di docking molecolare, vari autori hanno scoperto una forte affinità dell'esperidina con tali proteasi [45]. Questo flavanone si colloca, quindi, a pieno diritto, tra i candidati ad esercitare una netta azione antivirale diretta. Questo legame specifico dell'esperidina è stato confermato anche da altri autori [46, 49]: in uno screening di 1500 potenziali molecole in grado di legarsi a Mpro, esperidina è la seconda sostanza più efficiente a legarsi alla catena A di Mpro, con un'energia libera di -10,1 [46]. Lopinavir (-8,0) e ritonavir (-7,9) sono indicati come farmaci di riferimento e mostrano una minore capacità di legame. Il legame alla catena B, invece, avviene con -8,3 Kcal mol⁻¹, mentre, anche in questo caso, lopinavir (-6,8) e ritonavir (-6,9) hanno una capacità legante inferiore. Come si è detto, una bassa (valori più negativi) energia di legame, indica facile interazione tra le molecole.

Esiste un precedente importante, in quanto alcuni autori hanno studiato 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 umol/L. Poiché la struttura della proteasi principale dei coronavirus e la conformazione del sito attivo sono preservate, nonostante le variazioni di sequenza [50], è concepibile che l'effetto inibitorio dell'esperidina, precedentemente osservato nel virus SARS, potrebbe essere sfruttato anche in SARS-CoV-2.

Più recentemente, per identificare i flavonoidi bioattivi più promettenti contro il SARS-CoV-2, alcuni autori indiani [55] hanno cimentato una libreria virtuale di 46 flavonoidi bioattivi contro tre obiettivi promettenti nel ciclo di vita del SARS-CoV-2: proteina TMPRSS2, Mpro e PLpro. Attraverso la profilazione del contatto proteina-ligando, i due flavonoidi con maggiore affinità per le proteine virali sono risultati la naringina e l'esperidina. La naringina forma più legami idrogeno con TMPRSS2 e Mpro, mentre l'esperidina ha formato un numero più significativo di legami idrogeno con PLpro. Queste osservazioni sono state completate dalla simulazione della dinamica molecolare e dall'analisi dell'energia libera vincolante, che ha mostrato una notevole stabilità dei bioflavonoidi ancorati nel sito attivo delle proteine bersaglio di SARS-CoV-2. L'analisi complessiva ha rivelato che i flavonoidi selezionati potrebbero risultare agenti terapeutici contro SARS-CoV-2.

In conclusione, emerge prepotentemente come la natura abbia fornito, con gli agrumi, un dono prezioso per combattere i virus e pure quello più "famoso", che ha assillato l'umanità dal 2019.

Quercetina

La quercetina [nome della International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC): 2-(3,4-diidrossifenil) -3,5,7-triidrossocromen-4-one, con un peso molecolare di 302,23 g / Mol] è un flavonolo sintetizzato dalle piante a partire dalla fenilalanina, caratterizzato da ben cinque gruppi idrossilici in posizione 3,5,7,3 'e 4' allo scheletro di flavonolo di base. La quercetina è ampiamente presente nel regno vegetale [56], cosicché si calcola un consumo medio giornaliero di 25-50 milligrammi [57], fino a circa 250 mg al giorno nei "grandi consumatori" di frutta e verdura [58].

Già nel 2004 alcuni autori cercarono di determinare se la quercetina potesse anche antagonizzare l'ingresso di SARS-CoV-1 [59]. I test con un virus "ibrido" HIV-luc/SARS dimostrarono che la quercetina ha anche un'attività antivirale con una dose inibitoria del 50% di 83,4 μ M. La citotossicità della quercetina risultò molto bassa, con una dose tossica molto elevata di 3,32 mMol/L. Gli autori suggerirono che, essendo un ingrediente farmaceutico approvato dalla FDA, la quercetina poteva essere considerata una grande promessa come potenziale farmaco nel trattamento clinico della SARS. Purtroppo non fu più testato clinicamente nella prima epidemia di coronavirus umano, che si esaurì spontaneamente.

Per quanto riguarda l'interazione col virus SARS-CoV-2, la simulazione di dinamica molecolare e gli studi sul panorama energetico hanno rivelato che fisetina, quercetina e canferolo si legano con il complesso ACE2-Spike con bassa energia libera legante [60]. Ricordiamo che quanto più bassa è l'energia libera legante, tanto più probabile e facile è l'interazione tra le due molecole.

In questo studio [60], dieci fitochimici di classe flavonoidi e non flavonoidi, insieme a idrossiclorochina, sono stati indagati sul loro legame con la proteina Spike. Lo studio di docking molecolare ha rivelato che tra tutti i ligandi, la fisetina e la quercetina avevano l'energia di legame più bassa e precisamente di -8,5 kcal / mol per il dominio S2 della proteina Spike. La quercetina formava legami idrogeno con 8 residui amminoacidici e interazione idrofobica con altri 5. Va precisato che in questa ricerca sono stati studiati dei composti selezionati ma non è stata testata l'esperidina. 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 [61].

Secondo altri autori, che hanno seguito un approccio di espressione genica [62], 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, il recettore del virus. In particolare, gli screening genomici hanno utilizzato i geni come "esche" per costruire mappe su misura per identificare farmaci esistenti e sostanze medicinali, che potrebbero essere riproposte per la cura dell'infezione da coronavirus. Due dei più promettenti agenti studiati, vale a dire la vitamina D e la quercetina, manifestano attività di alterazione dell'espressione genica di ACE2 e Furina. La quercetina è stata identificata come una delle sostanze naturali candidate con il punteggio più alto, interferendo con le funzioni di 23 su 27 (85%) proteine target di SARS-CoV-2 nelle cellule umane [62].

Recentemente è stato pubblicato un altro studio di autori indiani, i quali hanno valutato l'efficacia (teorica) di dieci fitocomposti, naturalmente disponibili, per identificare il composto con la più elevata affinità funzionale verso il sito attivo della proteasi TMPRSS2 [63], che svolge un ruolo nella scissione proteolitica della proteina Spike del coronavirus SARS-Cov-2 e nel successivo attacco al recettore ACE2. La simulazione della dinamica molecolare rivela che il complesso quercetina-TMPRSS2 è il più efficiente e stabile. Gli autori concludono che migliorare la nostra immunità innata consumando cibi ricchi di quercetina (es. cipolla rossa, uva, capperi, mela, radicchio, mirtilli) e genisteina (es. lupino, fave, soia) o sviluppando nuovi integratori potrebbe essere la scelta migliore "per prevenire l'infezione da SARS-Cov-2 se consideriamo l'attuale caos associato a vaccini e medicinali anti-virali".

Anche la quercetina ha mostrato di inibire la Mpro dei vari coronavirus, in particolare di SARS-CoV [64], MERS-CoV [65] e SARS-CoV-2 [66]. Khaerunnisa e collaboratori [66] hanno esaminato vari composti bioattivi trovati nelle piante medicinali, utilizzando uno studio di "docking molecolare" alla Mpro, come un potenziale bersaglio farmacologico. Nelfinavir e Lopinavir sono stati usati come standard per il confronto. Le energie di legame ottenute dall'attracco erano: Nelfinavir: 10,72; Lopinavir -9,41, canferolo: -8,58, quercetina -8,47, naringenina: -7,89. Gli autori concludono che Nelfinavir e Lopinavir possono rappresentare potenziali opzioni di trattamento e il canferolo, la quercetina, la naringenina, sembrano avere buoni potenziali come inibitori di COVID-19 Mpro.

La quercetina ha un effetto biochimico destabilizzante su Mpro, una delle proteine del virus fondamentali per il suo sviluppo, e il cui blocco dell'attività enzimatica risulta letale per SARS-CoV-2 [67]. Questo studio è importante perché conferma l'affinità della quercetina per Mpro, mediante uno screening di 150 molecole candidate, utilizzando la misurazione della stessa attività catalitica dell'enzima proteolitico. La prova del suo effetto inibitore è stata ottenuta con una dose abbastanza bassa di quercetina (7,7 $\mu\text{Mol/L}$). Le prove di molecular docking hanno ulteriormente confermato la possibilità del flavonoide di legarsi al sito attivo dell'enzima con una alta affinità (costante di dissociazione tra 3 e 5 $\mu\text{Mol/L}$).

Gli amminoacidi di legame della quercetina e dell'esperetina su SARS-CoV-2 Mpro sono parzialmente differenti [61]: il primo, infatti, si lega a Glu288, Asp289 e Glu290, mentre il secondo a Glu290, Asp289, Lys5. Inoltre, esperetina, naringenina e canferolo si legano al sito di regolazione Leu286, cosa che la quercetina non fa. Tutto ciò suggerisce che le diverse molecole non si sovrappongono come attività farmacologica sull'Mpro, ma possano avere azioni sinergiche. Notoriamente, le migliori strategie antivirali hanno privilegiato un "cocktail" di diverse sostanze che agiscono simultaneamente su diversi bersagli del meccanismo di replicazione virale. Ciò dovrebbe consentire anche di ridurre il rischio di comparsa di ceppi resistenti.

Da Silva e collaboratori [68] 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, e 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 [69-71].

Alla ricerca di terapie complementari che prevenivano la diffusione dell'infezione, concentrandosi sulla trasmissione del virus, alcuni autori hanno confrontato la clorexidina, un noto disinfettante orale, con flavonoidi per la loro capacità di inibire la proteasi principale SARS-CoV-2, attraverso lo screening virtuale di molte sostanze naturali [72]. Secondo i risultati di questo studio, clorexidina, canferolo e quercetina hanno mostrato la migliore affinità di legame contro questo enzima e anche questi composti hanno mostrato effetti inibitori significativi. In conclusione, è molto plausibile che l'azione locale dei flavonoidi degli alimenti o degli integratori giovi alla protezione del cavo orale anche dal SARS-CoV-2 per i meccanismi già descritti, tanto più che, se le sostanze permangono per un certo in bocca e ivi si dissolvono, le concentrazioni dei principi attivi nella saliva sono elevate.

Un'ampia rassegna esamina l'efficacia di molti flavonoli alimentari come potenziali farmaci antivirali che prendono di mira gli enzimi e le proteine SARS-CoV-2, tra cui la Mpro, la PLpro, la proteina Spike e la RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp) e anche la loro capacità di interagire con ACE2 [73]. È stata discussa la relazione tra le strutture dei flavonoli e i loro effetti antivirali SARS-CoV-2. Sono stati, inoltre, riportati gli effetti immunomodulatori, antinfiammatori e antivirali dei metaboliti secondari di questa classe di flavonoidi, e sono stati previsti i loro limiti di biodisponibilità e la loro alta tollerabilità.

Virus e stress ossidativo

Le infezioni respiratorie virali sono generalmente associate alla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), squilibrio redox e, quindi, danno cellulare o tissutale, presenza di prodotti di ossidazione nel plasma sanguigno e nelle urine e/o ridotta capacità antiossidante [74]. Si tratta di una complessa rete di interazioni biochimiche, innescate da vari interventi, comprendenti fenomeni collegati tra loro da relazioni di causa-effetto, che finiscono per creare circoli viziosi tra stress ossidativo e perdita di energia metabolica cellulare.

La perossidazione dei lipidi è un'alterazione particolarmente dannosa per le cellule. Durante la perossidazione lipidica, i ROS reagiscono direttamente con gli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) di membrana, per produrre aldeidi tossiche come 4-idrossinonenale (4-HNE) e malondialdeide (MDA). Il ferro è un acceleratore di questo processo. A lungo andare, queste alterazioni possono portare alla morte cellulare, la quale, di per sé, scatena nuovi processi infiammatori nei tessuti e nel sangue.

Grande importanza ha, anche in questo caso, la protezione data dal glutathione e dalla GSH-perossidasi che, fra l'altro, è inducibile dai flavonoidi. 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 di disolfuri, mentre si altera quando sono completamente ridotti a tioli: quindi, un ambiente pro-ossidante con bassi livelli di GSH favorirebbe l'ingresso cellulare dei virus [75, 76]. In relazione a ciò, l'eccesso di ROS potrebbe anche determinare un'evoluzione sfavorevole in soggetti anziani con bassa capacità antiossidante [77, 78], forse perché l'ambiente redox intracellulare altera la presentazione degli antigeni [79] e l'espressione di ACE2 [75, 80]. In effetti, la gravità e il rischio di mortalità per infezione da SARS-CoV-2 sono stati associati all'età [78].

Un ruolo particolarmente importante in questo processo biochimico è svolto dalla produzione di H₂O₂ e O₂⁻ 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, anche detta NOX) capace di generare superossido e, di conseguenza, usano le ROS per uccidere i batteri e neutralizzare i virus [81]. Ma nel corso di tale attività, di per sé difensiva e "benefica", è possibile che grandi quantità di ROS, accompagnata da enzimi, sia rilasciata anche all'esterno delle cellule, causando danni alle cellule vicine e ai tessuti. Questi fenomeni sono implicati anche nella fisiopatologia della COVID-19 [82, 83].

In conseguenza di ciò, è stato proposto che il trattamento precoce con flavonoidi potesse essere un modo idoneo a ripristinare l'equilibrio redox, e prevenire il danno cellulare e la conseguente tempesta infiammatoria causa dei danni polmonari e della disfunzione respiratoria [17, 84-88]. I polifenoli come esperidina e quercetina, ma anche altri, come il resveratrolo e la curcumina, esercitano una azione difensiva nei confronti dello stress ossidativo, sia come molecole "scavenger" (spazzine), che eliminano i radicali liberi disattivandoli, sia come induttori di enzimi antiossidanti endogeni.

I flavonoidi hanno una struttura molecolare che li pone in grado di partecipare alle reazioni redox e all'eliminazione dei radicali liberi, fenomeni che sono coinvolti nei meccanismi biochimici descritti, e nella patologia cellulare derivante dall'infezione virale. Gli studi di relazione struttura-attività mostrano che le proprietà antiossidanti e antiradicali liberi dei flavonoidi sono dovute al gruppo chetonico, al doppio legame tra i carboni 2-3, alla struttura 3', 4'-catecolo e al 3-idrossile nello scheletro flavonoide (questi ultimi due presenti nella quercetina ma non nell'esperidina) [19, 89]. Il doppio legame C2-C3 estende la coniugazione π al gruppo carbonile nell'anello C, quindi la capacità di eliminazione dei radicali dei flavonoidi insaturi è maggiore rispetto alle strutture sature, ad esempio i flavanoni [90].

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 [91], mentre l'esperetina inibisce la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule microgliali stimulate dai lipopolisaccaridi (LPS, o endotossine batteriche) [92]. Anche la

quercetina agisce come “scavenger” di radicali liberi, donando due elettroni a specie ossidate che vengono ridotte. Quando ciò si verifica con il trasferimento di un elettrone alla volta, si passa attraverso una forma intermedia semichinonica. La capacità anti-radicalica dei flavonoli in solventi acquosi si esercita principalmente col meccanismo del trasferimento di elettroni con perdita sequenziale di protoni (SPLET), associato al gruppo idrossile C3 o trasferimento di elettroni-protoni nella componente catecolica [90]. Pertanto, anche il tipo di sostituzione dell’anello B è considerato come un determinante della potenza anti-radicalica dei flavonoidi.

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, esse aumentano le difese cellulari contro lo stress ossidativo attraverso il percorso di segnalazione Nrf2 / ARE [93-100]. Il fattore di trascrizione Nrf2 (fattore nucleare eritroide-2) è di primaria importanza perché regola l’espressione genica attraverso una sequenza promotrice, nota come elemento di risposta antiossidante (ARE) [101].

Queste proprietà inducenti gli enzimi antiossidanti sono correlate direttamente con la COVID-19 [29, 102].

Apparato gastrointestinale

L’alterazione del normale microbiota intestinale commensale viene anche chiamata col termine generico di “disbiosi”. La disbiosi è associata a diarrea o stipsi che provocano uno stato di infiammazione intestinale (anche cronica), la quale a sua volta è fondamentale nel promuovere l’endotossiemia, l’infiammazione sistemica e la neuroinfiammazione[103]. La stipsi ostinata si associa a disbiosi, con passaggio di endotossine di batteri Gram- dall’intestino al sangue e si può correggere con prebiotici [104].

Sia la quercetina che l’esperidina hanno profondi effetti sulla flora batterica dell’apparato gastrointestinale. Queste proprietà non sono direttamente legate alla difesa antivirale, ma possono essere utili in alcuni pazienti affetti da COVID-19, perché la salute intestinale è fondamentale per il buon funzionamento del sistema immunitario [105-107]. Per questo, vari autori hanno suggerito di prestare attenzione alla modulazione del microbiota nel corso della COVID-19, per cercare di prevenire decorsi sfavorevoli della malattia [108, 109]. Oltretutto, la composizione e la diversificazione del microbiota intestinale influenzano il microbiota delle vie aeree e l’immunità innata e adattativa, che richiedono il supporto dell’equilibrio di macro e micronutrienti della dieta [110].

L’esperidina protegge dall’infiammazione intestinale ripristinando la funzione di barriera intestinale e regolando le cellule T regolatorie [111, 112] Nei topi di laboratorio, la supplementazione di esperidina (10, 20 e 40 mg/kg) migliora la colite indotta da destran solfato, diminuendo la malondialdeide (marker di stress ossidativo) e migliorando le attività di superossido-dismutasi (SOD) e aumentando il glutatone. In alcuni esperimenti,

l'esperidina stimola la via antiossidante Nrf2 e aumenta l'espressione proteica di eme-ossigenasi. Inoltre, l'esperidina riduce anche la permeabilità epiteliale e sopprime le risposte proinfiammatorie. Ulteriori analisi mostrano che l'esperidina può migliorare l'espressione delle proteine delle giunzioni strette e ripristina la funzione della barriera intestinale. Gli autori concludono che l'esperidina può proteggere dall'infiammazione intestinale attraverso un percorso antiossidante Nrf2 potenziato, aumentare la popolazione di linfociti T regolatorie e migliorare la funzione di barriera intestinale.

L'interazione tra il microbiota intestinale e i polifenoli è considerata bidirezionale: oltre alla capacità dei batteri intestinali di metabolizzare i polifenoli, i polifenoli possono indurre cambiamenti nel microbiota verso una composizione e attività più favorevoli [113]. 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. [114], o di *Lactobacillus* spp., *Akkermansia* spp. e *Ruminococcus* spp. secondo altri autori [115], suggerendo che il succo d'arancia produce un effetto prebiotico, modulando il microbiota intestinale, migliorando la glicemia e il profilo lipidico. Del fattore Nrf2 si tratta più precisamente nel capitolo 3, essendo fondamentale nelle difese dalla tossicità delle specie reattive dell'ossigeno.

L'esperidina inoltre stimola la produzione di acidi grassi a catena corta nel colon. Questi metaboliti migliorano la funzione barriera e inibiscono l'infiammazione [113]. In una recente revisione [116], 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 delle cellule del colon.

Anche la quercetina ha una profonda influenza sul microbiota intestinale, che a sua volta ne modula la biodisponibilità [28]. 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 [117]. 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 *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, e Enterobatteri resistenti a cotrimossazolo [118]. *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 [119]. Questo studio ha messo in

evidenza che la quercetina a dosi di 16 µg/ml è un inibitore dei fattori di virulenza di *Pseudomonas aeruginosa* e della formazione delle comunità batteriche adese a superfici solide o semisolide, note come biofilm.

Conclusioni e prospettive

Le molteplici proprietà funzionali dei flavonoidi qui descritti – antivirali, antiossidanti, blandamente antinfiammatorie e regolatrici del microbioma – li rendono sicuri candidati a diventare parte delle terapie di affronto della malattia da coronavirus. Le basi razionali e farmacologiche dell'azione di esperidina e quercetina rendono plausibile un loro effetto benefico, nel bloccare infezione nelle fasi precoci o le sue peggiori conseguenze. Alcuni risultati favorevoli, di tipo preliminare in quanto osservazionale e retrospettivo, nell'uso clinico sono stati già pubblicati, ma molto resta da fare. A questo proposito, Bellavite e Fazio hanno già avuto occasione di proporre alle autorità sanitarie la possibilità di mettere a confronto, con protocolli controllati, la multiterapia sinergica della COVID-19 da loro attuata con altre terapie di natura antivirale o antinfiammatoria. La vittoria su questa malattia è ancora lontana e non esiste una terapia ideale riconosciuta da tutti, per il semplice fatto che ogni persona è diversa, i virus mutano ed esistono fasi molto diverse nella fisiopatologia dell'infezione. Il confronto tra diverse proposte terapeutiche deve essere portato avanti liberamente, senza steccati fatti da controlli politici o ideologici, lavorando pazientemente sul campo e raccogliendo i risultati in modo sistematico e rigoroso, nell'interesse primario della popolazione.

Bibliografia

1. Aune, D; Keum, N; Giovannucci, E; Fadnes, LT; Boffetta, P; Greenwood, DC, 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;14:207.
2. Etemadi, A; Sinha, R; Ward, MH; Graubard, BI; Inoue-Choi, M; Dawsey, SM, 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;357:j1957.
3. Aune, D; Keum, N; Giovannucci, E; Fadnes, LT; Boffetta, P; Greenwood, DC, 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;108:1069-1091.

4. Wallace, TC; Bailey, RL; Blumberg, JB; Burton-Freeman, B; Chen, CO; Crowe-White, KM, 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. 10.1080/10408398.2019.1632258 [doi]:1-38.
5. Barreca, D; Mandalari, G; Calderaro, A; Smeriglio, A; Trombetta, D; Felice, MR, et al. Citrus Flavones: An Update on Sources, Biological Functions, and Health Promoting Properties. *Plants (Basel)* 2020;9.
6. Calder, PC; Carr, AC; Gombart, AF; Eggersdorfer, M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients* 2020;12.
7. Zakaryan, H; Arabyan, E; Oo, A; Zandi, K. Flavonoids: promising natural compounds against viral infections. *Arch Virol* 2017;162:2539-2551.
8. Crozier, A; Jaganath, IB; Clifford, MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep* 2009;26:1001-1043.
9. Aoi, W; Iwasa, M; Marunaka, Y. Metabolic functions of flavonoids: From human epidemiology to molecular mechanism. *Neuropeptides* 2021;88:102163.
10. Spagnuolo, C; Moccia, S; Russo, GL. Anti-inflammatory effects of flavonoids in neurodegenerative disorders. *Eur J Med Chem* 2018;153:105-115.
11. Khan, A; Ikram, M; Hahm, JR; Kim, MO. Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Citrus Flavonoid Hesperetin: Special Focus on Neurological Disorders. *Antioxidants (Basel)* 2020;9.
12. Chirumbolo, S; Conforti, A; Ortolani, R; Vella, A; Marzotto, M; Bellavite, P. Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int Immunopharmacol* 2010;10:183-192.
13. Chirumbolo, S; Marzotto, M; Conforti, A; Vella, A; Ortolani, R; Bellavite, P. Bimodal action of the flavonoid quercetin on basophil function: an investigation of the putative biochemical targets. *Clin Mol Allergy* 2010;8:13.
14. Bellavite, P; Marzotto, M. Componenti alimentari e fitoterapiche: effetti citotossici sulle cellule cancerose. *Medicina Naturale* 2011:32-47.
15. Zanini, S; Marzotto, M; Giovinazzo, F; Bassi, C; Bellavite, P. Effects of dietary components on cancer of the digestive system. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55:1870-1885.
16. Zanini, S; Renzi, S; Limongi, AR; Bellavite, P; Giovinazzo, F; Bermano, G. A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2021;145:53-70.

17. Bellavite, P; Donzelli, A. Hesperidin and SARS-CoV-2: New Light on the Healthy Function of Citrus Fruits. *Antioxidants* (Basel) 2020;9.
18. Bellavite, P (2020) Hesperidin and SARS-CoV-2 in *Encyclopedia*, MDPI, Basel, Switzerland.
19. Bellavite, P (2021) Reappraisal of Dietary Phytochemicals for Coronavirus Infection: Focus on Hesperidin and Quercetin in *Antioxidants: Benefits, Sources, Mechanisms of action* (Waisundara, VY, ed) pp. 473-487, Intechopen, London.
20. Fazio, S; Bellavite, P; Zanolin, E; McCullough, PA; Pandolfi, S; Affuso, F. Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early COVID-19 and Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset with Prescribed and Non-Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021. *Med Sci Monit* 2021;27:e935379.
21. Bellavite, P (2021) *Rivalutazione dei fitochimici alimentari per l'infezione da coronavirus: effetti di esperidina e quercetina*, Vanda Editore, Roma.
22. Fazio, S; Affuso, F; Bellavite, P. A Review of the Potential Roles of Antioxidant and Anti-Inflammatory Pharmacological Approaches for the Management of Mild-to-Moderate Symptomatic COVID-19. *Med Sci Monit* 2022;28:e936292.
23. Cao, JH; Xue, R; He, B. Quercetin protects oral mucosal keratinocytes against lipopolysaccharide-induced inflammatory toxicity by suppressing the AKT/AMPK/mTOR pathway. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021. 10.1080/08923973.2021.1948565:1-8.
24. Petti, S; Scully, C. Polyphenols, oral health and disease: A review. *J Dent* 2009;37:413-423.
25. Costa, CR; Amorim, BR; de, MeP; De Luca, CG; Acevedo, AC; Guerra, EN. Effects of Plants on Osteogenic Differentiation and Mineralization of Periodontal Ligament Cells: A Systematic Review. *Phytother Res* 2016;30:519-531.
26. Fordham, JB; Naqvi, AR; Nares, S. Leukocyte production of inflammatory mediators is inhibited by the antioxidants phloretin, silymarin, hesperetin, and resveratrol. *Mediators Inflamm* 2014;2014:938712.
27. Zhang, W; Jia, L; Zhao, B; Xiong, Y; Wang, YN; Liang, J, et al. Quercetin reverses TNFalpha induced osteogenic damage to human periodontal ligament stem cells by suppressing the NFkappaB/NLRP3 inflammasome pathway. *Int J Mol Med* 2021;47.
28. Murota, K; Nakamura, Y; Uehara, M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci Biotechnol Biochem* 2018;82:600-610.
29. Malekmohammad, K; Rafieian-Kopaei, M. Mechanistic Aspects of Medicinal Plants and Secondary Metabolites against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Curr Pharm Des* 2021. 10.2174/1381612827666210705160130.

30. Ayipo, YO; Yahaya, SN; Alananzeh, WA; Babamale, HF; Mordi, MN. Pathomechanisms, therapeutic targets and potent inhibitors of some beta-coronaviruses from bench-to-bedside. *Infect Genet Evol* 2021;93:104944.
31. Zannella, C; Giugliano, R; Chianese, A; Buonocore, C; Vitale, GA; Sanna, G, et al. Antiviral Activity of *Vitis vinifera* Leaf Extract against SARS-CoV-2 and HSV-1. *Viruses* 2021;13.
32. Messina, G; Polito, R; Monda, V; Cipolloni, L; Di, NN; Di, MG, et al. Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19: A Hypothesis of Work. *Int J Mol Sci* 2020;21.
33. Fratta Pasini, AM; Stranieri, C; Cominacini, L; Mozzini, C. Potential Role of Antioxidant and Anti-Inflammatory Therapies to Prevent Severe SARS-Cov-2 Complications. *Antioxidants (Basel)* 2021;10.
34. Meneguzzo, F; Ciriminna, R; Zabini, F; Pagliaro, M. Review of Evidence Available on Hesperidin-Rich Products as Potential Tools against COVID-19 and Hydrodynamic Cavitation-Based Extraction as a Method of Increasing Their Production. *Processes* 2020;8:549.
35. Bhowmik, D; Nandi, R; Prakash, A; Kumar, D. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis. *Heliyon* 2021;7:e06515.
36. Junior, AG; Tolouei, SEL; Dos Reis LÃvero, FA; Gasparotto, F; Boeing, T; de, SP. Natural agents modulating ACE-2: A review of compounds with potential against SARS-CoV-2 infections. *Curr Pharm Des* 2021. CPD-EPUB-113330 [pii];10.2174/1381612827666210114150607 [doi].
37. Alesci, A; Aragona, M; Cicero, N; Lauriano, ER. Can nutraceuticals assist treatment and improve covid-19 symptoms? *Nat Prod Res* 2021. 10.1080/14786419.2021.1914032 [doi]:1-20.
38. Harwansh, RK; Bahadur, S. Herbal Medicine in Fighting Against COVID-19: New Battle with an Old Weapon. *Curr Pharm Biotechnol* 2021. CPB-EPUB-114994 [pii];10.2174/1389201022666210322124348 [doi].
39. Gour, A; Manhas, D; Bag, S; Gorain, B; Nandi, U. Flavonoids as potential phytotherapeutics to combat cytokine storm in SARS-CoV-2. *Phytother Res* 2021. 10.1002/ptr.7092.
40. Russo, M; Moccia, S; Spagnuolo, C; Tedesco, I; Russo, GL. Roles of flavonoids against coronavirus infection. *Chem Biol Interact* 2020;328:109211.
41. Gattuso, G; Barreca, D; Gargiulli, C; Leuzzi, U; Caristi, C. Flavonoid composition of Citrus juices. *Molecules* 2007;12:1641-1673.

42. Guler, HI; Tatar, G; Yildiz, O; Belduz, AO; Kolayli, S. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by molecular docking study. Arch Microbiol 2021. 10.1007/s00203-021-02351-1 [pii];2351 [doi];10.1007/s00203-021-02351-1 [doi]:1-8.
43. Chen, Y; Hong, Y; Yang, D; He, Z; Lin, X; Wang, G, et al. Simultaneous determination of phenolic metabolites in Chinese citrus and grape cultivars. PeerJ 2020;8:e9083.
44. Gao, C; Kong, S; Guo, B; Liang, X; Duan, H; Li, D. Antidepressive Effects of Taraxacum Officinale in a Mouse Model of Depression Are Due to Inhibition of Corticosterone Levels and Modulation of Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase-1 (Mkp-1) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) Expression. Med Sci Monit 2019;25:389-394.
45. Wu, C; Liu, Y; Yang, Y; Zhang, P; Zhong, W; Wang, Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. Acta Pharm Sin B 2020;10:766-788.
46. 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.
47. Adem, S; Eyupoglu, V; Sarfraz, I; Rasul, A; Ali, M. Identification of Potent COVID-19 Main Protease (Mpro) Inhibitors from Natural Polyphenols: An in Silico Strategy Unveils a Hope against CORONA. Preprints 2020;2020030333.
48. Utomo, RY; Ikawati, M; Meyianto, E. Revealing the potency of citrus and galangal constituents to halt SARS-CoV-2 infection. Preprints 2020;12 March.
49. Das, S; Sarmah, S; Lyndem, S; Singha, RA. An investigation into the identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease using molecular docking study. J Biomol Struct Dyn 2020. 1763201 [pii];10.1080/07391102.2020.1763201 [doi]:1-11.
50. Joshi, RS; Jagdale, SS; Bansode, SB; Shankar, SS; Tellis, MB; Pandya, VK, 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. 1760137 [pii];10.1080/07391102.2020.1760137 [doi]:1-16.
51. 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;10:17699.
52. Wang, X; Yang, C; Sun, Y; Sui, X; Zhu, T; Wang, Q, et al. A novel screening strategy of anti-SARS-CoV-2 drugs via blocking interaction between Spike RBD and ACE2. Environ Int 2021;147:106361.

53. Muchtaridi, M; Fauzi, M; Khairul Ikram, NK; Mohd, GA; Wahab, HA. Natural Flavonoids as Potential Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibitors for Anti-SARS-CoV-2. *Molecules* 2020;25.
54. Lin, CW; Tsai, FJ; Tsai, CH; Lai, CC; Wan, L; Ho, TY, et al. Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Res* 2005;68:36-42.
55. Kumar, S; Paul, P; Yadav, P; Kaul, R; Maitra, SS; Jha, SK, et al. A multi-targeted approach to identify potential flavonoids against three targets in the SARS-CoV-2 life cycle. *Comput Biol Med* 2022;142:105231.
56. Boots, AW; Haenen, GR; Bast, A. Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol* 2008;585:325-337.
57. Formica, JV; Regelson, W. Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995;33:1061-1080.
58. Andres, S; Pevny, S; Ziegenhagen, R; Bakhiya, N; Schäfer, B; Hirsch-Ernst, KI, et al. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. *Mol Nutr Food Res* 2018;62.
59. Yi, L; Li, Z; Yuan, K; Qu, X; Chen, J; Wang, G, et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *J Virol* 2004;78:11334-11339.
60. Pandey, P; Rane, JS; Chatterjee, A; Kumar, A; Khan, R; Prakash, 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. 1796811 [pii];10.1080/07391102.2020.1796811 [doi]:1-11.
61. Vijayakumar, BG; Ramesh, D; Joji, A; Jayachandra, PJ; Kannan, T. 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;886:173448.
62. 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;8.
63. Manjunathan, R; Periyaswami, V; Mitra, K; Rosita, AS; Pandya, M; Selvaraj, J, et al. Molecular docking analysis reveals the functional inhibitory effect of Genistein and Quercetin on TMPRSS2: SARS-COV-2 cell entry facilitator spike protein. *BMC Bioinformatics* 2022;23:180.
64. Nguyen, TT; Woo, HJ; Kang, HK; Nguyen, VD; Kim, YM; Kim, DW, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett* 2012;34:831-838.

65. Park, JY; Yuk, HJ; Ryu, HW; Lim, SH; Kim, KS; Park, KH, et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32:504-515.
66. Khaerunnisa, S; Kurniawan, H; Awaluddin, R; Suhartati, S; Soetjipto, S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints* 2020;202003.0226.v1.
67. Abian, O; Ortega-Alarcon, D; Jimenez-Alesanco, A; Ceballos-Laita, L; Vega, S; Reyburn, HT, et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. *Int J Biol Macromol* 2020;164:1693-1703.
68. da Silva, FMA; da Silva, KPA; de Oliveira, LPM; Costa, EV; Koolen, HH; Pinheiro, MLB, 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.
69. Erlund, I; Kosonen, T; Alfthan, G; Mäenpää, J; Perttunen, K; Kenraali, J, et al. Pharmacokinetics of quercetin from quercetin aglycone and rutin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:545-553.
70. Manach, C; Donovan, JL. Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. *Free Radic Res* 2004;38:771-785.
71. Manach, C; Mazur, A; Scalbert, A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol* 2005;16:77-84.
72. Tatar, G; Salmanli, M; Dogru, Y; Tuzuner, T. Evaluation of the effects of chlorhexidine and several flavonoids as antiviral purposes on SARS-CoV-2 main protease: molecular docking, molecular dynamics simulation studies. *J Biomol Struct Dyn* 2021. 10.1080/07391102.2021.1900919:1-10.
73. Mouffouk, C; Mouffouk, S; Mouffouk, S; Hambaba, L; Haba, H. Flavonols as potential antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 proteases (3CL(pro) and PL(pro)), spike protein, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and angiotensin-converting enzyme II receptor (ACE2). *Eur J Pharmacol* 2021;891:173759.
74. Khomich, OA; Kochetkov, SN; Bartosch, B; Ivanov, AV. Redox Biology of Respiratory Viral Infections. *Viruses* 2018;10.
75. Hati, S; Bhattacharyya, S. Impact of Thiol-Disulfide Balance on the Binding of Covid-19 Spike Protein with Angiotensin-Converting Enzyme 2 Receptor. *ACS Omega* 2020;5:16292-16298.
76. Sestili, P; Fimognari, C. Paracetamol-Induced Glutathione Consumption: Is There a Link With Severe COVID-19 Illness? *Front Pharmacol* 2020;11:579944.

77. 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;36:100723.
78. Delgado-Roche, L; Mesta, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch Med Res* 2020;51:384-387.
79. Trujillo, JA; Croft, NP; Dudek, NL; Channappanavar, R; Theodossis, A; Webb, AI, et al. The cellular redox environment alters antigen presentation. *J Biol Chem* 2014;289:27979-27991.
80. Dalan, R; Bornstein, SR; El-Armouche, A; Rodionov, RN; Markov, A; Wielockx, B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res* 2020;52:257-263.
81. Bellavite, P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic Biol Med* 1988;4:225-261.
82. Silvagno, F; Vernone, A; Pescarmona, GP. The Role of Glutathione in Protecting against the Severe Inflammatory Response Triggered by COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2020;9.
83. Suhail, S; Zajac, J; Fossum, C; Lowater, H; McCracken, C; Severson, N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J* 2020. 10.1007/s10930-020-09935-8 [pii];9935 [pii];10.1007/s10930-020-09935-8 [doi]:1-13.
84. Checconi, P; De, AM; Marcocci, ME; Fraternali, A; Magnani, M; Palamara, AT, et al. Redox-Modulating Agents in the Treatment of Viral Infections. *Int J Mol Sci* 2020;21.
85. Iddir, M; Brito, A; Dingo, G; Fernandez Del Campo, SS; Samouda, H; La Frano, MR, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020;12.
86. Filardo, S; Di, PM; Mastromarino, P; Sessa, R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacol Ther* 2020. S0163-7258(20)30143-1 [pii];10.1016/j.pharmthera.2020.107613 [doi]:107613.
87. Marinella, MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract* 2020. IJCP13535 [pii];10.1111/ijcp.13535 [doi]:e13535.
88. Mrityunjaya, M; Pavithra, V; Neelam, R; Janhavi, P; Halami, PM; Ravindra, PV. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:570122.

89. Zhang, Q; Yang, W; Liu, J; Liu, H; Lv, Z; Zhang, C, et al. Identification of Six Flavonoids as Novel Cellular Antioxidants and Their Structure-Activity Relationship. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:4150897.
90. Spiegel, M; Andruniãw, T; Sroka, Z. Flavones' and Flavonols' Antiradical Structure-Activity Relationship-A Quantum Chemical Study. *Antioxidants (Basel)* 2020;9.
91. Park, HK; Kang, SW; Park, MS. Hesperidin Ameliorates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Sprague-Dawley Rats. *Transplant Proc* 2019;51:2828-2832.
92. Jo, SH; Kim, ME; Cho, JH; Lee, Y; Lee, J; Park, YD, et al. Hesperetin inhibits neuroinflammation on microglia by suppressing inflammatory cytokines and MAPK pathways. *Arch Pharm Res* 2019;42:695-703.
93. Chen, M; Gu, H; Ye, Y; Lin, B; Sun, L; Deng, W, et al. Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes. *Food Chem Toxicol* 2010;48:2980-2987.
94. Roohbakhsh, A; Parhiz, H; Soltani, F; Rezaee, R; Iranshahi, M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sci* 2015;124:64-74.
95. Oh, YS; Jun, HS. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 on Oxidative Stress and Nrf2 Signaling. *Int J Mol Sci* 2017;19.
96. Ikram, M; Muhammad, T; Rehman, SU; Khan, A; Jo, MG; Ali, T, et al. Hesperetin Confers Neuroprotection by Regulating Nrf2/TLR4/NF-Î°B Signaling in an AÎ² Mouse Model. *Mol Neurobiol* 2019;56:6293-6309.
97. Wu, J; Huang, G; Li, Y; Li, X. Flavonoids from Aurantii Fructus Immaturus and Aurantii Fructus: promising phytomedicines for the treatment of liver diseases. *Chin Med* 2020;15:89.
98. Kwatra, M; Ahmed, S; Gawali, B; Panda, SR; Naidu, VGM. Hesperidin alleviates chronic restraint stress and lipopolysaccharide-induced Hippocampus and Frontal cortex damage in mice: Role of TLR4/NF-Î°B, p38 MAPK/JNK, Nrf2/ARE signaling. *Neurochem Int* 2020. S0197-0186(20)30226-6 [pii];10.1016/j.neuint.2020.104835 [doi]:104835.
99. Sun, GY; Chen, Z; Jasmer, KJ; Chuang, DY; Gu, Z; Hannink, M, 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:e0141509.
100. Costa, LG; Garrick, JM; Roquã, PJ; Pellacani, C. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2986796.

101. Velusamy, P; Mohan, T; Ravi, DB; Kishore Kumar, SN; Srinivasan, A; Chakrapani, LN, 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.
102. Saeedi-Boroujeni, A; Mahmoudian-Sani, MR. Anti-inflammatory potential of Quercetin in COVID-19 treatment. *J Inflamm (Lond)* 2021;18:3.
103. Daulatzai, MA. Chronic functional bowel syndrome enhances gut-brain axis dysfunction, neuroinflammation, cognitive impairment, and vulnerability to dementia. *Neurochem Res* 2014;39:624-644.
104. Chu, JR; Kang, SY; Kim, SE; Lee, SJ; Lee, YC; Sung, MK. Prebiotic UG1601 mitigates constipation-related events in association with gut microbiota: A randomized placebo-controlled intervention study. *World J Gastroenterol* 2019;25:6129-6144.
105. Romier, B; Schneider, YJ; Larondelle, Y; During, A. Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr Rev* 2009;67:363-378.
106. Amevor, FK; Cui, Z; Du, X; Ning, Z; Deng, X; Xu, D, et al. Supplementation of Dietary Quercetin and Vitamin E Promotes the Intestinal Structure and Immune Barrier Integrity in Aged Breeder Hens. *Front Immunol* 2022;13:860889.
107. Estruel-Amades, S; Massot-Cladera, M; PÃ©rez-Cano, FJ; Franch, Ã; Castell, M; Camps-Bossacoma, M. Hesperidin Effects on Gut Microbiota and Gut-Associated Lymphoid Tissue in Healthy Rats. *Nutrients* 2019;11.
108. Yeoh, YK; Zuo, T; Lui, GC; Zhang, F; Liu, Q; Li, AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021. [gutjnl-2020-323020 \[pii\];10.1136/gutjnl-2020-323020 \[doi\]](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020).
109. Zuo, T; Liu, Q; Zhang, F; Lui, GC; Tso, EY; Yeoh, YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2021;70:276-284.
110. Gasmi, A; Tippairote, T; Mujawdiya, PK; Peana, M; Menzel, A; Dadar, M, et al. The microbiota-mediated dietary and nutritional interventions for COVID-19. *Clin Immunol* 2021;226:108725.
111. Guo, K; Ren, J; Gu, G; Wang, G; Gong, W; Wu, X, et al. Hesperidin Protects Against Intestinal Inflammation by Restoring Intestinal Barrier Function and Up-Regulating Treg Cells. *Mol Nutr Food Res* 2019;63:e1800975.
112. Guo, C; Zhang, H; Guan, X; Zhou, Z. The Anti-Aging Potential of Neohesperidin and Its Synergistic Effects with Other Citrus Flavonoids in Extending Chronological Lifespan of *Saccharomyces Cerevisiae* BY4742. *Molecules* 2019;24.

113. Stevens, Y; Rymenant, EV; Grootaert, C; Camp, JV; Possemiers, S; Masclee, A, et al. The Intestinal Fate of Citrus Flavanones and Their Effects on Gastrointestinal Health. *Nutrients* 2019;11.
114. Lima, ACD; Cecatti, C; Fidélis, MP; Adorno, MAT; Sakamoto, IK; Cesar, TB, 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;22:202-210.
115. Fidelix, M; Milenkovic, D; Sivieri, K; Cesar, T. Microbiota modulation and effects on metabolic biomarkers by orange juice: a controlled clinical trial. *Food Funct* 2020;11:1599-1610.
116. Mas-Capdevila, A; Teichenne, J; Domenech-Coca, C; Caimari, A; Del Bas, JM; EscotÃ©, X, et al. Effect of Hesperidin on Cardiovascular Disease Risk Factors: The Role of Intestinal Microbiota on Hesperidin Bioavailability. *Nutrients* 2020;12.
117. Amin, MU; Khurram, M; Khattak, B; Khan, J. Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:59.
118. Mahmoudi, H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control* 2020;15:Doc35.
119. Ouyang, J; Sun, F; Feng, W; Sun, Y; Qiu, X; Xiong, L, et al. Quercetin is an effective inhibitor of quorum sensing, biofilm formation and virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Appl Microbiol* 2016;120:966-974.
-

Sostieni il Blog di Sabino Paciolla

Facebook Comments