

Letter to the Editor

The Potential of the Use of the Flavonoid Fisetin in the Treatment of Coronavirus by Inhibition of Angiotensin Converting Enzyme 2



*Seyedeh Sara Azadeh¹ , Hoda Keshmiri Neghab² 

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2. Department of Photo Healing and Regeneration, Medical Laser Research Center, Yara Institute Academic Center for Education, Culture and Research, Tehran, Iran.



Citation Azadeh SS, Keshmiri Neghab H. [The Potential of the Use of the Flavonoid Fisetin in the Treatment of Coronavirus by Inhibition of ACE-2 (Persian)]. *Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS)*. 2021; 24(5):640-645. <https://doi.org/10.32598/jams.24.5.6230.1>

 <https://doi.org/10.32598/jams.24.5.6230.1>

In December 2019, a new type of coronavirus called COVID-19 was identified as an unknown cause of pneumonia in Wuhan, China. The pandemic virus was transmitted to humans from a type of seafood that could spread significantly among humans in a short time. Clinical signs of coronaviruses include fever, severe sweating, cough, pneumonia, and a weakened immune system, with acute cases leading to death. One of the most important coronavirus receptors in the host cell is the angiotensin 2 converting enzyme. It is noteworthy that the patient's recovery process increases during the inhibition of angiotensin 2 converter enzyme. Therefore, the administration of drugs that inhibit this enzyme can be effective in recovering a patient with coronavirus. Flavonoids are one of the inhibitors of the angiotensin-converting enzyme, which is abundant in fruits and vegetables. Fisetin, a type of flavonoid known in nature as an antioxidant and anti-inflammatory agent in the treatment of many, can be effective in the treatment of coronavirus by inhibiting the enzyme converter angiotensin 2.

■.....■
*** Corresponding Author:**

Seyedeh Sara Azadeh, MSc.

Address: Science and Research Branch, Shohadaye Hesarak Blvd, Daneshgah Square, Sattari Highway, Tehran, Iran.

Tel: +98 (921) 6095869

E-mail: sara.azadehhh@gmail.com

نامه به سردبیر

پتانسیل استفاده از فلاونوئید فیستین بر درمان کروناویروس از طریق مهار آنژیوتانسین ۲

* سیده سارا آزاده^۱، هدی کشمیری نقاب^۲

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

در دسامبر ۲۰۱۹ نوعی جدید از کروناویروس به نام Covid-19 در شهر ووهان چین به عنوان عامل جدید ذات‌الرئیه شناخته شد. این ویروس پاندمیک از یک نوع غذای دریایی به انسان سرایت کرد که توانست در مدت‌زمان کمی بین انسان‌ها شیوع چشمگیری داشته باشد. علائم بالینی کروناویروس‌ها شامل تب به همراه تعرق شدید، سرفه، التهاب ریه و همچنین ضعف سیستم ایمنی بدن است که موارد حاد باعث مرگ بیمار می‌شود. یکی از مهم‌ترین گیرنده‌های کروناویروس در سلول میزبان آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ است. طی مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ روند بهبودی بیمار افزایش می‌یابد. از این رو تجویز داروهای مهارکننده این آنزیم می‌تواند در بهبودی بیمار مبتلا به کروناویروس مؤثر باشد. فلاونوئیدها یکی از مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین هستند که در میوه و سبزیجات به وفور یافت می‌شوند. فیستین، یکی از انواع فلاونوئیدهای شناخته‌شده در طبیعت است که می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان و عامل ضدالتهابی در درمان کروناویروس از طریق مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ مؤثر واقع شود.

مقدمه

کلیدی کروناویروس سه پروتئین غیرساختاری 3CLpro^۲ و PLpro^۳ و RdRp^۴ و یک پروتئین ساختاری اسپایک (S) هستند که وظیفه تکثیر، رونویسی ویروسی و تشخیص گیرنده سلول میزبان را بر عهده دارند. با این حال درمان‌هایی مانند واکسن‌ها و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ممکن است در صورت جهش ویروس و تغییر آنتی‌ژنتیک کارایی خود را از دست بدهند. بنابراین داروهای که گیرنده‌های ویروسی سلول میزبان را هدف قرار می‌دهند و پاسخ ایمنی را بهبود می‌بخشند دارای پتانسیل قوی هستند [۴].

آنزیم مبدل آنژیوتانسین^۵ به عنوان یکی از آنزیم‌های مهم در سیستم رنین-آنژیوتانسین شناخته شده است که در این سیستم باعث تبدیل آنژیوتانسین ۱ به آنژیوتانسین ۲ می‌شود [۵]. آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ به عنوان یکی از گیرنده‌های مهم کروناویروس در سطح سلول شناخته شده است. به منظور اثبات این موضوع دو نوع موش وحشی و موش‌های فاقد آنژیوتانسین ۲ به کروناویروس آلوده شدند. مشاهده شد که عفونت ویروسی در موش‌های وحشی با تکثیر ویروس در ریه، به سرعت در حال افزایش است. در حالی که در موش‌های فاقد آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ مقدار کمتری از عفونت و تکثیر ویروس در سلول

در ۲۹ دسامبر ۲۰۱۹ نوعی ذات‌الرئیه ناشناخته در شهر ووهان چین شیوع پیدا کرد. محققان طی بررسی بر روی این بیماری دلیل ابتلا به این نوع ذات‌الرئیه را نوعی غذای دریایی معرفی کردند. در تاریخ ۹ ژانویه ۲۰۲۰ عامل این بیماری نوعی کروناویروس جدید شناخته شد که کروناویروس-۱۹ (کووید-۱۹) نام گرفت. جداسازی و تعیین توالی ژنوم این ویروس منجر شد تا محققان به اطلاعات بسیار مفیدی درباره شناسایی منشأ و نحوه بیماری‌زایی آن دست پیدا کنند. با این حال هنوز ابهامات زیادی درباره این ویروس جدید وجود دارند که محققان سعی در رفع این ابهامات دارند [۱]. علائم بالینی این ویروس به طور عمومی در ابتدای دوره کمون شامل کسالت، درد عضلات بدن، تب، سرفه‌های خشک، سردرد و استفراغ است که در حالت وخیم‌تر بیماری علائم تصویری ذات‌الرئیه با تصویربرداری سی‌تی اسکن و نارسایی تنفسی و شوک سپتیک در بیمار مشاهده می‌شود [۲]. افرادی با ضعف سیستم ایمنی و همچنین بیماری‌های تنفسی و بیماری‌های قلبی-عروقی بیشتر در خطر ابتلا به این ویروس هستند [۳].

درمان‌های ضدویروس کرونا را می‌توان به دو گروه دسته‌بندی کرد: داروهای که ویروس را هدف قرار می‌دهند و داروهای که بر سلول‌های انسان یا سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند. اجزای

2. 3-Chymotrypsin Like Protease (3CLpro)
3. Papain Like Proteases (PLpro)
4. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)
5. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

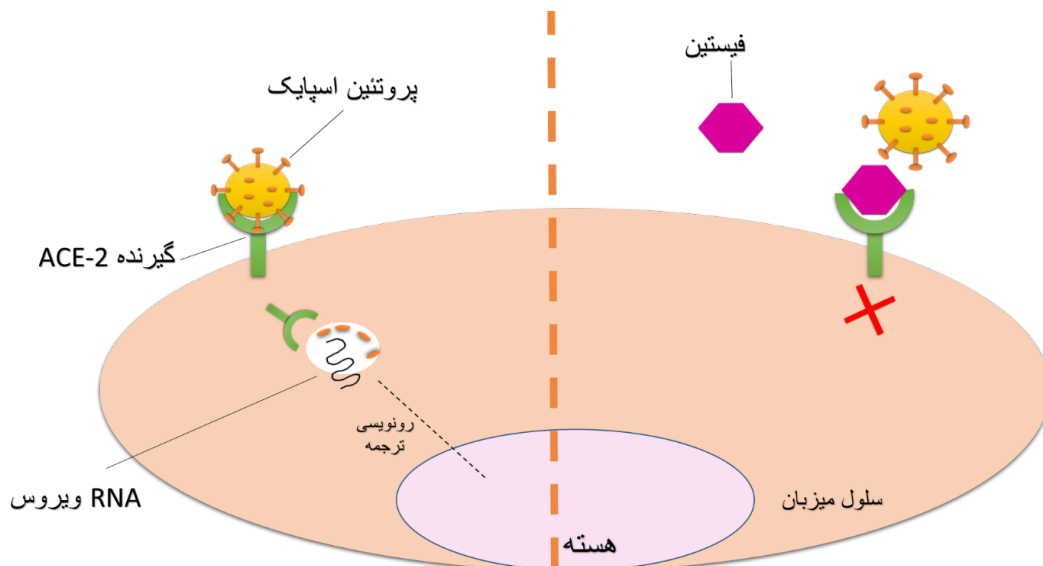
* نویسنده مسئول:

سیده سارا آزاده

نشانی: تهران، انتهای بزرگراه شهید ستاری، میدان دانشگاه، بلوار شهدای حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات.

تلفن: ۶۰۹۵۸۶۹ (۹۲۱) +۹۸

پست الکترونیکی: sara.azadehhh@gmail.com



تصویر ۱. عملکرد فیسیتین به عنوان مهارکننده ACE-2 در درمان کروناویروس.

گیرنده سلولی و ورود اجزای بیماری‌زای ویروس به سلول هدف شود [۱۰]. فیسیتین به عنوان یک فلاونوئید می‌تواند با اتصال به سندرم حاد تنفسی حاد ویروس کرونا ۲ پروتئاز اصلی^۸، اتصال گیرنده پروتئین (RBD-S) کو فعالیت آنزیم ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ را مختل کند و از این طریق فعالیتی بازدارنده در برابر سندرم حاد تنفسی حاد ویروس کرونا ۲ ایفا کند [۱۱].

فیسیتین علاوه بر اثربخشی در مهار آنزیم ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، اثر ضدالتهابی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی قابل توجهی را دارد. مطالعات نشاد داده که در سلول‌های اپیتلیال ریه انسان که دارای مقادیر بالا از اینترلوکین ۱ بتا^۹ بودند، با کاهش به وسیله فلاونوئید فیسیتین، مهار سیکلواکسیژناز^{۱۰} و کاهش اینترلوکین^{۱۱}، اینترلوکین^۸، نکروز تومور الفا^{۱۲}، پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیتی-۱^{۱۳}، کموکاین^{۱۴} و پروستاگلاندین E2 رخ داد. همچنین فیسیتین با فسفوریلایسیون پروتئین‌های اصلی در مسیر کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی^{۱۵}/۱-۱۵۲ داخل ایجاد می‌کند و منجر به کاهش قابل توجهی در بیان مولکول چسبندگی بین سلولی^{۱۶} می‌شود. علاوه بر موارد ذکر شده،

میزبان رخ داده بود. در واقع ثابت شد که وجود آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ یک گیرنده مهم برای تکثیر کروناویروس به شمار می‌رود. همچنین نکته قابل ذکر این است تعدیل بیان ژن این آنزیم و مهار عملکرد آن می‌تواند یکی از راه‌های مؤثر بر درمان و پیشگیری کروناویروس باشد [۶].

ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ به عنوان یک متالوکربوکسی پپتیداز غشایی نوع A، در بسیاری از بافت‌ها مانند ریه، قلب، عروق خونی، کلیه‌ها، کبد و سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شود. به منظور جلوگیری از ورود ژنوم کروناویروس به سلول‌های میزبان، آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ به عنوان یک هدف بالقوه دارویی مورد توجه قرار گرفت که پلی‌فنول‌ها به عنوان یکی از موثرترین مهارکننده‌های طبیعی با ایجاد پیوندهای هیدروژنی و پیوندهای کربن-هیدروژن با آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ منجر به مهار کردن این گیرنده می‌شود که به طبع، مانع از اتصال و ورود پروتئین اسپایک کروناویروس به درون سلول میزبان می‌شوند [۷، ۸].

فیسیتین^۶ با فرمول شیمیایی 3,3',4',7-tetrahydroxyflavone یک فلاونوئید غذایی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی برای اولین بار در سال ۱۸۳۳ از گیاه سوماس^۷ استخراج شد [۹].

طی یک آزمایش، کواماری اتصال مولکولی ۴۰ نوع فلاونوئیدهای بالقوه طبیعی از جمله فیسیتین را در برابر گیرنده‌های اصلی کووید-۱۹ انجام داده و میزان اثربخشی درمانی آن‌ها را با فاوپیراوپر به عنوان یک داروی ضدویروسی مقایسه کرد. داده‌های حاصل حاکی از آن است که فیسیتین با اتصال قوی به گیرنده اصلی کروناویروس در سلول میزبان می‌تواند مانع از اتصال ویروس به

8. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 main protease (Sars-CoV-2 M^{pro})
9. Interleukin 1 beta (IL-1β)
10. Cyclooxygenase-2 (COX-2)
11. Interleukin 6 (IL-6)
12. Tumour Necrosis alpha (TNF-α)
13. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1)
14. Chemokine ligand 5 (CCL5)
15. extracellular signal-regulated kinases-1/2 (ERK1/2)
16. Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM1)

6. Fisetin
7. Venetian Sumach

فisstین فعالیت پروتئین کیناز C دلتا^{۱۷} را در سلول‌های اپیتلیال ریوی انسان تعدیل می‌کند که بدین منظور، فعال شدن آبشار سیگنالینگ TNF- α /IKK/NF- κ B ضروری است. این فلاونوئید با مهار چشمگیر پروتئین کیناز C دلتا، سطوح اینترلوکین ۸ ناشی از نکروز تومور الفا را کاهش می‌دهد. جالب اینجاست که فisstین تأثیر مشابهی با مهارکننده وسیع پروتئین کیناز، استاوروسپورین^{۱۸} دارد. بنابراین می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده ایمنی بالقوه در التهاب ریه مورد استفاده قرار گیرد [۱۲].

با توجه به مطالعه انجام‌شده در زمینه اثرات مهارکنندگی فلاونوئیدها بر روی آنزیم مبدل آنژیوتانسین، می‌توان به این موضوع پی برد که فisstین می‌تواند به عنوان فلاونوئید با مهار گیرنده ژن آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲، منجر به جلوگیری از ورود بخش بیماری‌زای ویروس به سلول میزبان شود که این امر می‌تواند در درمان انواعی از کروناویروس‌ها مؤثر باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در این تحقیق ملاحظات اخلاقی وجود نداشت.

حامی مالی

این تحقیق هیچ کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان به طور یکسان در تهیه این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی ندارد.

17. Protein kinase C delta (PKC- δ)

18. Staurosporine

References

- [1] Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020; 27(3):325-8. [DOI:10.1016/j.chom.2020.02.001] [PMID] [PMCID]
- [2] Wu J, Feng CL, Xian XY, Qiang J, Zhang J, Mao QX, et al. [Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) CT distribution and sign features (Chinese)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43(4):321-6. [DOI:10.3760/cma.j.cn112147-20200217-00106]
- [3] Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A perspective from China. *Radiology*. 2020; 296(2):E15-25. [DOI:10.1148/radiol.20200490] [PMID] [PMCID]
- [4] Paraiso IL, Revel JS, Stevens JF. Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Curr Opin Food Sci*. 2020; 32:149-55. [DOI:10.1016/j.cofs.2020.08.004] [PMID] [PMCID]
- [5] Diaz JH. Hypothesis: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020; 27(3):taaa041. [DOI:10.1093/jtm/taaa041] [PMID] [PMCID]
- [6] Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol*. 2020; 92(10):2105-13. [DOI:10.1002/jmv.25987] [PMID] [PMCID]
- [7] Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: A potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci*. 2020; 134(5):543-5. [DOI:10.1042/CS20200163] [PMID]
- [8] Jena AB, Kanungo N, Nayak V, Chainy GB, Dandapat J. Catechin and Curcumin interact with corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE2 of human cell membrane: Insights from computational study and implication for intervention. 2020. [DOI:10.21203/rs.3.rs-22057/v1]
- [9] Khan N, Syed DN, Ahmad N, Mukhtar H. Fisetin: A dietary antioxidant for health promotion. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19(2):151-62. [DOI:10.1089/ars.2012.4901] [PMID] [PMCID]
- [10] Kumari S. Identification of the potent inhibitors for a Coronavirus Protease-an in-silico approach. 2020; 7(5):5559-67. <https://www.irjet.net/archives/V7/i5/IRJET-V7I51066.pdf>
- [11] Alzaabi MM, Hamdy R, Ashmawy NS, Hamoda AM, Alkhatay F, Khademi NN, et al. Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19. *Phytochem Rev*. 2021:1-22. [DOI:10.1007/s11101-021-09759-z] [PMID] [PMCID]
- [12] Oladele JO, Oyeleke OM, Oladele OT, Olowookere BD, Oso BJ, Oladiji AT. Kolaviron (Kolaflavanone), apigenin, fisetin as potential Coronavirus inhibitors: In silico investigation. 2020. [DOI:10.21203/rs.3.rs-51350/v1]

This Page Intentionally Left Blank