

نامه به سردبیر: درمان Covid-19 به وسیله نانوذرات فلاونوئید فیستین

سیده سارا آزاده^{*۱} (MS.c)، نرجس رحمانیان^۲ (MS.c)

۱ - گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲ - گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۸/۱۵

sara.azadehhh@gmail.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۲۱۶۰۹۵۸۶۹

چکیده

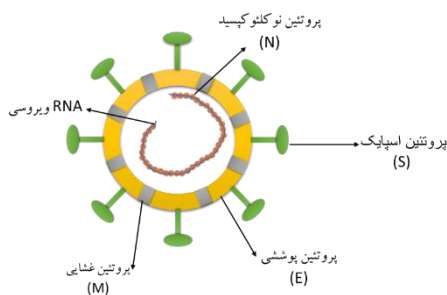
ویروس کرونای جدید در سال ۲۰۱۹ (Covid-19) در وهان چین شناسایی شد و باعث شیوع ذات‌الریه در سراسر جهان شد. بار این ویروس از طریق نوعی غذای دریایی به انسان سرایت کرد که پس از آن موجب همه‌گیری افراد در سراسر جهان شد. رایج‌ترین علائم تب، التهاب ریه، سرفه خشک و خستگی در میان بیماران گزارش شده. محققان در پی تحقیقاتی برای کشف واکسن علیه کرونا ویروس دریافته‌اند که فلاونوئیدهای طبیعی و آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان داروهای گیاهی درمانی و ضد التهاب می‌توانند برای تسریع بهبود بیماری ویروسی به صورت درمانی نقش بسزایی داشته باشند. فیستین (۳،۴،۷- tetrahydroxyflavone) به عنوان یک فلاونوئید شناخته شده در میوه‌ها و سبزیجات، یک عامل ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی قوی به‌شمار می‌آید. فیستین می‌تواند با کمک فناوری رسانش دارو (Drug delivery) با حضور در نانوذرات این امکان را فراهم آورد تا به طور هدفمند در زمان کوتاه با دوز حد اقل و همچنین کم‌ترین عوارض جانبی میزان اثربخشی بالایی را در درمان این ویروس ایجاد کند.

واژه‌های کلیدی: کرونا ویروس، کوید ۱۹، فلاونوئید، فیستین، نانوذرات، سیستم رسانش دارو

مقدمه

در دسامبر ۲۰۱۹، یک بیماری ویروس کرونا ویروس جدید (COVID-19) در وهان، چین کشف شد که با علائم تب، سرفه خشک، ضعف سیستم ایمنی بدن با کاهش گلبول‌های سفید همراه بود. پس از آن، ویروس کرونا بسیاری از کشورهای جهان را تحت تأثیر قرار داد [۱]. دوره‌ی کمون این بیماری بین ۲ تا ۱۴ روز است و پس از آن، بیمار ممکن است علائم خفیف مانند سرفه، تب، آبریزش بینی را تجربه کند. همچنین در صورت وجود ویروس در مجاری تنفسی فرد، بیمار دچار ذات‌الریه، نارسایی تنفسی و سندرم تنفسی حاد می‌شود. قابل ذکر است که با عبور و رد کردن ویروس از سیستم دفاعی ذاتی فرد و رسیدن و درگیری بافت ریوی، پاسخ التهابی شدیدی را ایجاد می‌کند [۲]. خانواده‌ی کروناویروس شامل زیرخانواده‌ی کروناویروس و لتوویروس می‌باشد که دارای چهار جنس آلفا کرونا ویروس، بتا کرونا ویروس، گاما کرونا ویروس و دلتا کرونا ویروس هستند. در این میان نوع آلفا کرونا ویروس و بتا کرونا ویروس بیش‌ترین بیماری‌زایی را در پستانداران به همراه دارد. کرونا ویروس یک ویروس پوشش‌دار با ژنوم RNA است که توالی ژنوم آن ۲۹/۸ کیلوباز تخمین زده شده. این توالی ژنوم امکان بیان ۲۷ نوع

پروتئین را در این ویروس فراهم می‌سازد [۳]. بیان چهار نوع پروتئین ساختمانی در این ویروس شامل پروتئین اسپایک، پروتئین پوششی، پروتئین غشایی و پروتئین نوکلئوکپسید و همچنین هشت پروتئین فرعی دیگر در انتهای بخش ۳ ژنوم این ویروس صورت می‌گیرد (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار کلی ویروس کرونا، پروتئین نوکلئوکپسید (N)، پروتئین اسپایک (S)، پروتئین پوششی (E)، پروتئین غشایی (M) و RNA ویروسی به عنوان ماده ی ژنتیکی ویروس کرونا

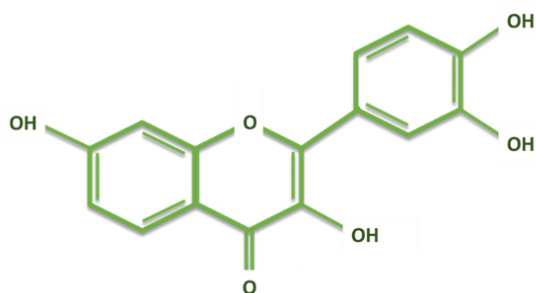
با مطالعه محققان بر روی ژنوم کرونا ویروس جدید با ویروس SARS-COV2، شباهت‌های بسیاری بالغ بر ۹۹٪ بین ژنوم این دو ویرس کشف شد [۴]. علائم کرونا ویروس جدید به طور عمومی شامل کسالت بیمار، دردهای عضلانی، تب،

سرفه‌های خشک، سر درد و استفراغ می‌باشد که با تشدید بیماری و وخیم‌تر شدن حال بیمار علائم نارسایی تنفسی و اختلالات ریوی با تصویری ذات‌الریه و سی تی اسکن در بیمار مشاهده می‌شود. مطالعات نشان داده که افرادی با ضعف سیستم ایمنی و همچنین بیماری‌های تنفسی و بیماری‌های قلبی و عروقی بیش‌تر در معرض خطر ابتلا به کرونا ویروس می‌باشند. با توجه به مطالعات انجام شده و همچنین شباهت زیاد بین کرونا ویروس جدید و ویروس SARS-COV2 محققان دریافتند که پروتئین اسپایک ویروس (S) به عنوان په RNA تک رشته‌ای به پروتئین‌های ساختاری و غیر ساختاری مرتبط با ویروس در درون سلول میزبان ترجمه می‌شود که به دنبال این امر سلول آلوده و بیماری‌زایی میزبان توسط ویروس انجام می‌گیرد [۵].

چندین مطالعه در رابطه با شناخت راه‌های درمانی نشان می‌دهد که آنزیم تبدیل‌کننده آنتیوتانسین سلول میزبان (ACE2) گیرنده اصلی ورود SARS-COV2 به سلول است. SARS-COV2 به ACE2 بر روی سطح سلول می‌تواند با میل زیادی متصل شود و باعث عدم تعادل هموستاز کلی شده و بر سیستم‌های ریوی، قلبی، گردش خون و کلیه تاثیر بگذارد و منجر به نارسایی سیستمیک و در نهایت مرگ بیماران شود. هنگام اتصال ویروس به ACE2، گلیکوپروتئین S (Spike-s) دو زیر واحد خود را به درون سلول میزبان وارد می‌کند به این صورت که S1 مسئول ورود ویروس و S2 مسئول هم‌جوشی غشای سلول و ویروس می‌باشد. پس از هم‌جوشی غشایی ویروس با سلول میزبان، با انتقال ژنوم ویروس به درون سلول میزبان همانندسازی RNA ویروسی آغاز می‌شود که به سرعت به سمت مرگ سلول و نشت عروق اندوتلیال و انتشار سیتوکین‌های پیش التهابی پیش می‌رود. RNA ویروسی توسط گیرنده‌های (TLR) شناسایی می‌شود و بنابراین با شروع یک سری فرایند آبخاری فعال شدن فاکتور رونویسی هسته (NF- κ B) رخ می‌دهد. در طی عفونت SARS-COV2، ACE2 کاهش یافته و آنزیم‌تانسین-۲ افزایش می‌یابد [۶]. روند بیماری‌زایی COVID-19 بسیار پیچیده است که شامل سرکوب پاسخ ایمنی ضد ویروسی، القای استرس اکسیداتیو و به دنبال آن التهاب بیش از حد است که به عنوان طوفانی از انتشار سیتوکین‌ها توصیف می‌شود. مطالعات در برخی از بیماران بیان بیش‌تری از IL-6، IL-1 β ، TNF- α و سایر سیتوکین‌ها را نشان داده است. بنابراین این عوامل مرتبط با التهاب ممکن است به عنوان یکی از مارکرهای مهم برای بررسی بر پیشرفت بیماری COVID-19 عمل کند. جامعه علمی همواره مشتاقانه به دنبال تولید واکسن یا داروهایی هستند که این بیماری را به طور بالقوه درمان کند. در طی مطالعات محققان استفاده از محصولات

طبیعی و خواص آن‌ها برای توسعه داروهای جدید مورد بررسی قرار گرفته است. قابل ذکر است که استفاده از گیاهان دارویی برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها از جمله کرونا ویروس، از اهمیت بیشماری در سطح جهان برخوردار است. تعدادی از مطالعات در مورد استفاده از داروهای سنتی چینی از جمله داروهای گیاهی در درمان کرونا ویروس بررسی شدند که منشا آن‌ها از گیاهان وحشی ماداگاسکار بوده که در صورت مفید بودن داروی گیاهی به سازمان بهداشت جهانی (WHO) معرفی شده تا پس از دریافت تأییدیه در دسترس عموم قرار گیرد که در این میان فلاونوئیدها به عنوان ترکیبات پلی‌فنولی با فعالیت‌های بیولوژیکی گسترده‌ای از جمله اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند به عنوان ترکیبی موثر برای کاهش عوارض ناشی از کرونا در نظر گرفته شود [۷]. فلاونوئیدها با بیش از ۸۰۰۰ مولکول زیستی فعال مختلف به عنوان متابولیت در بسیاری از گونه‌های گیاهی از جمله گیاهان و میوه و غلات وجود دارند که از نظر شیمیایی با ساختار کلی اسکلت ۱۵ کربنی با دو واحد فنیل و یک هتروسیکل مشخص می‌شوند. چندین ویژگی بیولوژیکی برای این ترکیبات توصیف شده که از جمله می‌توان به فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدپیری، ضد التهاب، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، محافظت از قلب، ضد میکروب، ضد قارچ و ضد ویروسی آن‌ها اشاره کرد که محققان طی بررسی‌ها متابولیت‌های فلاونوئیدی را برای درمان اختلالات مرتبط با التهاب به عنوان یکی از مناسب‌ترین ترکیبات طبیعی معرفی کردند. برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که مصرف مداوم فلاونوئیدها خطر فشار خون، حملات قلبی، و مرگ و میر ناشی از بیماری‌های کرونری را کاهش می‌دهد. کلاس فلاونوئیدها به دلیل طیف وسیعی از خواص بیولوژیکی (فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد ویروسی)، یک هدف احتمالی برای داروهای ضد ویروسی است. طبق تجزیه و تحلیل داده‌ها، فلاونول‌ها بیش‌ترین ترکیبات مورد مطالعه در برابر ویروس کرونا را تشکیل می‌دهند که در حقیقت، کامپرو، کوئرستین، میریستین، فیستین و مشتقات آن‌ها بیش‌ترین مولکول‌های مستند با فعالیت ضد ویروسی علیه SARS-CoV-2 معرفی می‌شوند. این مولکول‌ها می‌توانند ورود ویروس و چرخه تکثیر را مختل کنند همچنین فلاونول از جمله فیستین، کامپرو، میریستین، آستراگالین و روتین می‌تواند باعث مهار بیان و سنتز سیتوکین‌ها شوند. همچنین قابل ذکر است، مولکول‌هایی که قادر به ایجاد اختلال در اتصال بین پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 و گیرنده ACE2 هستند که منجر به مهار هم‌جوشی غشا و انتقال نوکلئوکسید ویروسی به درون سلول میزبان می‌شود، می‌تواند داروهای موثری علیه کرونا

ویروس را مختل کرده و پتانسیل استفاده به عنوان یکی از داروهای مهار کروناویروس را دارد (شکل ۲).



شکل ۱- ساختار فلاونوئید فیسیتین (Fisetin)

فیسیتین اولین بار در سال ۱۸۳۳ از گیاه سوماس (Venetain Sumach) استخراج شد که بعدها به عنوان یک فلاونول با خواص آنتی‌اکسیدانی متمایز با انبوهی از پلی‌فنول‌های گیاهی که به طور گسترده در میوه‌ها و سبزیجات مانند توت فرنگی، سیب، انگور و خیار یافت می‌شود، شناخته شد. فیسیتین فعالیت‌های مختلفی از جمله اثرات نوروتروفیک، آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد رگ‌زایی را به همراه دارد هم‌چنین بر اساس مطالعات آزمایشگاهی، به نظر می‌رسد که فیسیتین با قرارگیری در سطح غشای سلولی از آسیب اکسیداتیو به فسفولیپیدهای موجود در غشای سلول جلوگیری می‌کند. فیسیتین، مانند سایر فلاونوئیدها، دارای یک ساختار مسطح است که شامل چندین حلقه کربن است. طی تحقیقات انجام شده ثابت شده که فیسیتین قادر است رادیکال‌های آزاد را در نتیجه افزایش ظرفیت اهدای الکترون از بین ببرد، که به دلیل وجود دو گروه هیدروکسیل در یک حلقه و یک گروه هیدروکسیل بر روی حلقه دیگر این اتفاق صورت می‌گیرد [۹]. محققان طی بررسی‌هایی که بر روی میزان اثربخشی فیسیتین بر روی ترشح سایتوکاین‌های التهابی بر روی هیپوکمپ موش انجام دادند دریافتند که فیسیتین انتشار سیتوکین پیش‌التهابی ناشی از LPS و فعال‌سازی ماکروفاژها را مهار می‌کند. علاوه بر این فیسیتین بیان بیش از حد سیتوکین‌های (TNF- α , IL-1 β , IL-6) را در هیپوکامپ موش کاهش داد. هم‌چنین در طی یک مطالعه‌ی دیگر نشان داده شد که با هدف قرار دادن سلول‌های پیر با استفاده از فیسیتین، قبل یا بعد از قرار گرفتن در معرض β -کرونا ویروس موش مربوط به-SARS-CoV-2 به طور قابل توجهی مرگ و میر، پیری سلولی و مارکرهای التهابی و افزایش آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی را کاهش یافته و میزان زنده‌مانی و مقاومت سلول‌ها در برابر کرونا ویروس رو به افزایش بوده است [۱۰].

ویروس باشند. بسیاری از مطالعات توانایی اتصال فلاونول‌ها با پروتئین اسپایک SARS-CoV-2 و گیرنده ACE2 را گزارش کرده‌اند.

در واقع، توانایی تعامل با این پروتئین‌ها ارتباط زیادی با ساختارهای شیمیایی این مولکول‌ها دارد. وجود گروه‌های هیدروکسیل در حلقه B فلاونول‌ها با ایجاد یک کمپلکس پایدار توسط پیوندهای هیدروژنی قوی بین پروتئین S و فلاونول‌ها می‌شود. فلاونول‌هایی از جمله فیسیتین علاوه بر توانایی بر هم زدن و از بین بردن اتصال بین پروتئین S و گیرنده ACE2، قادر به جلوگیری از فعالیت چندین آنزیم درگیر در چرخه تکثیر ویروس از جمله RdRp، 3CLpro و PLpro هستند.

به طور کلی فلاونوئیدها طبقه‌ای از محصولات طبیعی فنولیک هستند که در داروهای سنتی و مدرن در درمان چندین بیماری از جمله عفونت ویروسی به خوبی شناخته شده‌اند. تا کنون فلاونوئیدها فعالیت مهاری بالقوه‌ای در برابر شیوع بیماری سندرم حاد تنفسی حاد ناشی از ویروس کرونا نشان داده است. وجود جهانی فلاونوئیدها در گیاهان دارویی و نقش آن‌ها در محافظت در برابر COVID-19، امکان پیشگیری و حتی درمان این ویروس خانمان‌سوز را میسر می‌سازد. محققان پیش‌بینی کردند که فلاونوئیدها با اتصال به گیرنده‌های سلولی ویروسی دز سطح سلول میزبان و ایجاد اختلال در ورود و یا تکثیر ویروس می‌توانند فعالیت مهاری بالقوه‌ای را در برابر SARS-CoV-2 نشان دهند. فلاونوئیدها هم‌چنین دارای فعالیت‌های ایمنی و ضدالتهابی عالی از جمله مهار سایتوکاین‌های التهابی مختلف هستند. علاوه بر این، فلاونوئیدها دارای مشخصات ایمنی بالا، فراهمی زیستی مناسب و کم‌ترین عوارض جانبی می‌باشند. همواره رژیم گیاهان غنی از فلاونوئید را می‌توان برای تامین مقدار کافی فلاونوئیدها برای محافظت و درمان عفونت SARS-CoV-2 توصیه کرد.

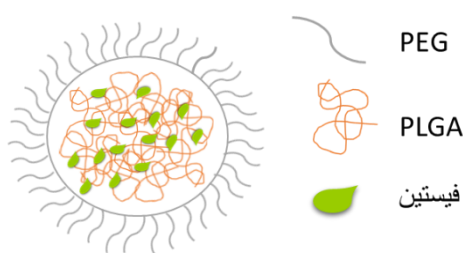
فیسیتین به دلیل طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی منجر به کاهش شدت علائم COVID-19 و تعدیل پاسخ ایمنی می‌گردد. RNA پلیمراز وابسته به RNA (RdRp) به عنوان اصلی‌ترین آنزیم تکثیر و رونویسی ژن SARS-CoV2 می‌باشد که با کمک nsp7 و nsp8، سنتز RNA ویروسی را کاتالیز می‌کند و بدین صورت نقش اصلی را در روند تکثیر و رونویسی ایفا می‌کند [۸]. مولکول‌هایی که قادر به ایجاد اختلال در فعالیت آن‌ها هستند ممکن است به عنوان درمان‌های بالقوه عفونت ویروسی COVID-19 در نظر گرفته شوند [۴]. فیسیتین (tetrahydroxyflavone-۷,۴,۳,۳) به عنوان ترکیب فلاونوئیدی با میل اتصال قوی به RdRp فرایند رونویسی ژنوم

نانوتکنولوژی در درمان کرونا

با توجه به مطالعات انجام شده، کرونا ویروس به طور تقریباً اندازه‌ای بین ۶۰ تا ۱۲۰ نانومتر دارد [۱۱]. با توجه به این مقیاس یکی از بهترین راه‌حل‌های موجود استفاده از دارو و ساخت واکسن در ابعاد نانو می‌باشد. در دهه‌های اخیر استفاده از روش‌های درمان ویروس در ابعاد نانو یکی از چالش‌برانگیزترین مباحث در میان محققان بود. به عنوان مثال اکسید گرافن و نانوذرات نقره هر دو ماده‌ای با خواص ضد میکروبی هستند. محققان با بررسی اثربخشی مستقیم کامپوزیت نانوذره گرافن اکسید و نقره در برابر ویروس دریافتند که به سرعت RNA ویروسی متلاشی شده و خاصیت ضد ویروسی این نانوذره اثبات شد [۱۱]. هم‌چنین در تحقیقات دیگر در رابطه با نانوذرات گلیسرک اسید (GANPs) بر روی ویروس کرونا محققان به این نتیجه رسیدند که نانوذره‌ی گلیسرک اسید با اثربخشی مستقیم بر روی بافت ریوی، توانایی جلوگیری از تکثیر کرونا ویروس و هم‌چنین کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ناشی از آن را به حد اقل می‌رساند که به موجب این امر روند بهبود بیماری با سرعت بیشتری انجام می‌گیرد [۱۲]. فستین علاوه بر اثربخشی در مهار آنزیم ACE-2، دارای اثر ضد التهابی و تنظیم‌کننده سیستم ایمنی به صورت قابل توجه می‌باشد. مطالعات نشان داده که با درمان توسط فلاونوئید فستین در سلول‌های اپیتلیال ریه انسان که دارای مقادیر بالا از IL-1 β بودند، مهار COX-2 و کاهش IL-6، IL-8، TNF- α ، MCP1، CCL5 و پروستاگلاندین E2 رخ داد. هم‌چنین با ایجاد تداخل در مسیر ERK1/2 به وسیله‌ی فسفریلاسیون پروتئین‌های اصلی، منجر به کاهش قابل توجهی در بیان ICAM1 می‌شود. علاوه بر موارد ذکر شده، فستین فعالیت PKC- δ را در سلول‌های اپیتلیال ریوی انسان تعدیل می‌کند هم‌چنین فلاونوئید فستین با مهار چشمگیر PKC- δ ، سطوح IL-8 ناشی از TNF- α را در بیماری کرونا ویروس و هم‌چنین سندرم دیسترس تنفسی حاد کاهش می‌دهد. فلاونوئید فستین تأثیر مشابهی با مهارکننده وسیع پروتئین کینازهای Staurosporine دارد، بنابراین می‌تواند به عنوان یک تنظیم‌کننده ایمنی بالقوه در التهاب ریه و درمان کرونا ویروس مورد استفاده قرار گیرد [۱۳].

اخیراً پژوهشگران طی بررسی نانوذرات حامل فلاونوئید از جمله کورکومین بر روی سلول‌های آلوده به ویروس نتایجی از جمله افزایش آپاتوز سلول آلوده به ویروس را مشاهده کردند. بدیهی است که پتانسیل درمانی سیستم‌های نانوذره توسط خود آن‌ها و هم‌چنین عملکرد درمانی کورکومین باعث ایجاد هم‌افزایی در روند درمان و تسریع بهبودی بیمار است

[۱۳]. از این رو می‌توان این امکان را فراهم کرد که با استفاده از فستین در نانوذرات، رسانش دارویی هدفمند به منظور درمان کرونا ویروس به دست آید. کوپلیمر پلی‌لاکتیک‌کوگلیکولیک اسید (PLGA) و پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) یک سیستم توسعه‌یافته با ویژگی‌هایی از جمله زیست تخریب‌پذیری مناسب می‌باشد که به راحتی توسط مونتاژ خود به میسل‌های نانومتری ستر می‌شود و از یک روش آزادسازی وابسته به زمان پیروی می‌کند. در نتیجه، کپسوله شدن هم‌زمان فستین در PLGA-PEG می‌تواند به عنوان داروهای ضد ویروسی مناسب ایفای نقش کند (شکل ۳).



شکل ۲- کپسوله شدن هم‌زمان فستین در PLGA-PEG به عنوان داروی ضد ویروسی

در پایان، این فرضیه مطرح شده است که استفاده از کوپلیمر PLGA-PEG برای رساندن دو یا چند داروی ضد ویروسی برای سرکوب ورود ویروس و همانندسازی ویروس توسط فستین می‌تواند یک ابزار امیدوارکننده در درمان ویروس کرونا باشد. علاوه بر این، کوپلیمر PLGA-PEG این پتانسیل را دارد که به عنوان یک عامل نانو حامل برای تحویل مجدد هر داروی ضد ویروسی برای هدف قرار دادن بافت استفاده شود و در نتیجه باعث افزایش درمان ضد ویروسی ترکیبی در موجودات زنده می‌شود [۱۴].

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی اساتید و بزرگوارانی که در این مطالعه ما را یاری رساندند، کمال قدردانی و تشکر را داریم.

مشارکت و نقش نویسندگان

سیده سارا آزاده: ایده و طراحی مقاله، نرجس رحمانیان: جمع‌آوری داده‌ها، نگارش نسخه اول مقاله. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تأیید نمودند.

منابع

[1] Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-An update

- 2015; 115: 21-38.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.015>
 PMid:25554382 PMCID:PMC5896749
- [9] Jucá MM, Cysne Filho FM, de Almeida JC, Mesquita DD, Barriga JR, Dias KC, et al. Flavonoids: Biological activities and therapeutic potential. *Nat Prod Res* 2020; 34: 692-705.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588>
 PMid:30445839
- [10] Camell CD, Yousefzadeh MJ, Zhu Y, Prata LG, Huggins MA, Pierson M, et al. Senolytics reduce coronavirus-related mortality in old mice. *Science* 2021; 373: eabe4832.
<https://doi.org/10.1126/science.abe4832>
 PMid:34103349 PMCID:PMC8607935
- [11] Crane MJ, Devine S, Jamieson AM. Graphene oxide/silver nanoparticle ink formulations rapidly inhibit influenza A virus and OC43 coronavirus infection in vitro. *BioRxiv* 2021.
<https://doi.org/10.1101/2021.02.25.432893>
- [12] Zhao Z, Xiao Y, Xu L, Liu Y, Jiang G, Wang W, et al. Glycyrrhizic acid nanoparticles as antiviral and anti-inflammatory agents for COVID-19 treatment. *ACS Appl Mater Interfaces* 2021; 13: 20995-21006.
<https://doi.org/10.1021/acsami.1c02755>
 PMid:33930273 PMCID:PMC8117399
- [13] Dourado D, Freire DT, Pereira DT, Amaral-Machado L, Alencar EN, de Barros AL, Egito ES. Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111578.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111578>
 PMid:33848774 PMCID:PMC8023207
- [14] Neghab HK, Azadeh SS, Soheilifar MH, Dashtestani F. Nanoformulation-Based antiviral combination therapy for treatment of COVID-19. *Avicenna J Med Biotechnol* 2020; 12: 255-256.
- on the status. *Mil Med Res* 2020; 7: 11-20
<https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
 PMid:32169119 PMCID:PMC7068984
- [2] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: Observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517-1520.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X)
- [3] Mishra A, Kaur U, Singh A. Fisetin 8-C-glucoside as entry inhibitor in SARS CoV-2 infection: molecular modelling study. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-10.
<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1868335>
 PMid:33382023 PMCID:PMC7784833
- [4] Santana FP, Thevenard F, Gomes KS, Taguchi L, Câmara NO, Stilhano RS, et al. New perspectives on natural flavonoids on COVID-19-induced lung injuries. *Phytother Res* 2021; 35: 4988-5006.
<https://doi.org/10.1002/ptr.7131>
 PMid:33928690 PMCID:PMC8242604
- [5] Astuti I. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *diabetes and metabolic syndrome. Clin Res Rev* 2020; 14: 407-412.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>
 PMid:32335367 PMCID:PMC7165108
- [6] Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020; 367: 1444-1448.
<https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
 PMid:32132184 PMCID:PMC7164635
- [7] Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Santiago JL, Fernandez-Vigo JI, Espino-Paisán L, Sarriá B. Hypercytokinemia in COVID-19: Tear cytokine profile in hospitalized COVID-19 patients. *Exp Eye Res* 2020; 200: 108253-108258.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108253>
 PMid:32949577 PMCID:PMC7493729
- [8] Báez-Santos YM, John SE, Mesecar AD. The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Res*

Letter to the Editor: Treatment of Covid-19 with Fisetin flavonoid nanoparticles

Seyedeh Sara Azadeh (M.Sc)^{*1}, Narjes Rahmanian (M.Sc)²

1 - Dept. of Photo Healing and Regeneration, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran

2 - Dept. of Biology, Science and Research branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

* Corresponding author, +98 9216095869 Sara.azadehhh@gmail.com

Received: 9 Jul 2021; Accepted: 6 Nov 2021

A novel coronavirus 2019 (Covid-19) was identified in Wuhan, China causing an outbreak of pneumonia worldwide. The first infection of the coronavirus was associated with a kind of seafood. The patient of the covid-19 pandemic was accompanied by the most common symptoms of fever, lung inflammation, dry cough, and tiredness. Researchers have found that natural flavonoid and antioxidant products such as wildly phytomedicine and anti-inflammatory drugs can play a therapeutically rolls in accelerating the recovery of the viral disease. Fisetin, a known flavonoid in fruits and vegetables, is a powerful anti-inflammatory and antioxidant. With the help of drug delivery technology, fisetin can be present in nanoparticles in a targeted manner in a short time with the minimum dose and also the least side effects to create a high degree of effectiveness in the treatment of this virus.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, Flavonoids, Fisetin, Nanoparticles, Drug Delivery Systems