

Epigenetisch wirksame Pflanzeninhaltsstoffe (Phytoceuticals) können im Menschen über miRNAs die Immunantwort auf Viren beeinflussen

Ursula Jacob
Berit Hippe
Alexander G. Haslberger

Zusammenfassung

Viren beeinträchtigen die globale Gesundheit erheblich. Die wenigen verfügbaren viriziden und antiviralen Therapien sind teuer und oft mit Nebenwirkungen verbunden. Pflanzenextrakte (Phytoceuticals) sind epigenetisch aktive antivirale Multi-Target-Verbindungen, die mehrere Schritte des viralen Lebenszyklus und Wirtsproteine beeinflussen. MicroRNAs (miRNAs) regulieren posttranskriptionell die Genexpression des Wirts und des Virus und sind für die Feinabstimmung der Genexpression verantwortlich, indem sie die Expression ihrer Ziel-Messenger-RNAs (mRNA) in Wirtszellen und Viren kontrollieren. Mehrere Pflanzeninhaltsstoffe haben sich als wirksam gegen RNA-Virusinfektionen erwiesen. Offensichtlich spielen miRNAs eine zentrale Rolle bei der Regulation der Gentranskription bei der Virusreplikation und der Immunabwehr des Wirts. Eine gesunde Ernährung kann die Expression von immunrelevanten miRNAs regulieren und so einen Einfluss auf virale Reaktionssysteme haben. Eine Intervention mit sekundären Pflanzeninhaltsstoffen (Phytoceuticals) kann diesen Effekt verstärken und die Auswirkungen der miRNA-Expressionsmuster eines ungesunden Lebensstils zum Teil umkehren.

Heilpflanzen werden seit vielen Generationen gegen Viruserkrankungen verwendet

Die Interaktionen zwischen Viren und höheren Lebewesen wie dem Menschen und seinem Immunsystem sind uralte. Dadurch haben sich zahlreich verschiedene Virengruppen entwickelt, die oft auch in die epigenetische Regulation von Genen des Wirts eingreifen, um Anheftung und Vermehrung zu ermöglichen und Funktionen des Immunsystems zu schwächen. Die wenigen verfügbaren viriziden und antiviralen Medikamente sind teuer und oft mit Nebenwirkungen verbunden. Meist ist das Immunsystem für die Beseitigung der Infektion verantwortlich. Impfungen sind nicht für alle Viren verfügbar und auch auf Grund von Mutationen der Viren oft wenig wirksam. Phytozeutika, in denen epigenetisch aktive Pflanzenextrakte die Anheftung des Virus an Körperzellen

vermindern und spezifische angeborene, antivirale Immunmechanismen stärken, können nachweislich die Infektion durch viele Virenklassen vermindern. Heilpflanzen werden seit vielen Generationen gegen Virusinfektionen verwendet. In mehr als 200 Pflanzen aus 83 Pflanzenfamilien wurden antiviral wirksame Verbindungen gegen Viren gefunden, z. B. Humanes Immundefizienz-Virus(HIV)-1 und -2, Herpes-simplex-Virus (HSV)-1 und -2, Influenzavirus, Hepatitis-B- und -C-Virus, Infektiöses Bronchitis-Virus (IBV), Marburg Virus, Ebola-Virus, Newcastle-Disease-Virus (NDV), Poliomyelitis-1-Virus, Lenti- und Coronavirus [1].

Somit gewinnen präventive oder Kombinationstherapien mit sekundären Pflanzenstoffen (Phytoceuticals) gegen virale Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Der Wirkmechanismus lässt sich durch ihre epigenetische Regulationsfähigkeit erklären. Besonders wichtig sind der Einfluss auf die Bindungskapazität sowie die Regulation immunrelevanter Gene. Die virale RNA im Zytoplasma kann mit Mikro-RNAs (miRNAs) der Wirtszelle interagieren, und die virale Replikation einschränken. Darum sind humane miRNAs besonders wichtig in der antiviralen Abwehr. Polyphenole, die in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommen, üben antivirale Eigenschaften aus, teilweise aufgrund ihrer Fähigkeit, die Expression von miRNAs zu modulieren [2]. Die erste Abwehr gegen Viren erfolgt über die angeborene Immunität. „Pattern Recognition“ Rezeptoren (PRRs) identifizieren die Art des Eindringlings und aktivieren intrazelluläre Signalkaskaden, die zur transkriptionellen Expression von Entzündungsmediatoren führen, um die Eliminierung von Pathogenen und infizierten Zellen zu koordinieren. Um nach einer Infektion ein empfindliches Gleichgewicht zwischen schützender Immunität und entzündlicher Pathologie aufrechtzuerhalten, ist eine strenge Regulierung der angeborenen Signalwege im Wirt erforderlich [3]. Epigenetische Reprogrammierung wird als eine wichtige Möglichkeit diskutiert, die virale Genexpression oder -latenz zu kontrollieren [4]. Insbesondere miRNAs haben sich als potente Modulatoren herausgestellt, die auf posttranskriptionaler Ebene wirken.

MicroRNAs (miRNAs) sind kurze (durchschnittlich 22 Nukleotide) nicht kodierende RNAs, die bis zu 60 % der proteinkodierenden Gene im menschlichen

Genom regulieren [5, 6]. Zusammen mit spezifischen Proteinen bilden sie einen RNA-induzierten Silencing-Komplex (RISC) und binden an komplementäre Ziel-miRNAs, um die Genexpression zu regulieren [7]. Mehrere Arbeiten weisen auf die entscheidende Rolle von miRNAs bei der Pathogenese verschiedener menschlicher Krankheiten hin. Veränderungen der miRNA-Expression werden bei verschiedenen Krebsarten [8], bei neurologischen Erkrankungen und in der Immunregulation bei Infektionskrankheiten [9] beobachtet. Frühere Studien haben gezeigt, dass die Expression von mehr als hundert miRNAs in virusinfizierten Zellen signifikant verändert war [10].

In vielen Studien wurde gezeigt, dass miRNAs direkt über Nahrungsinhaltsstoffe, wie Phytoceuticals, reguliert werden können. Z. B. miR-21-3p ist bei COVID-19-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht [11], miR-181-Familienmitglieder sind an der Entzündungsregulation beteiligt [12] und werden aufgrund ihrer Schutzwirkung bei Herunterregulierung als therapeutische Ziele angesehen [13], z. B. durch Quercetin [14]. MiR-328 spielt eine Rolle bei Atemwegserkrankungen [15] und kann durch Resveratrol hochreguliert werden [16]. MiR-146a ist ein dominanter negativer Regulator der angeborenen Immunantwort [17]. Quercetin erhöht die Expression von miR-146a [18].

Polyphenole könnten eine SARS-CoV-2-Infektion verhindern, indem sie die Expression von miRNAs in den Wirtszellen modulieren [2]. In den letzten Jahrzehnten sind diätetische Polyphenole aufgrund ihrer bioaktiven Funktion bei der Virusinfektion, -prävention und -behandlung in den Fokus der Forschung gerückt. Aufgrund ihrer epigenetischen Wirkstoffe haben Nahrungsmittel und funktionelle Lebensmittel ein breites Potenzial, die Mechanismen viraler Infektionen zu verhindern und Immunantworten zu modulieren [4]. Phytoceuticals üben ihre antivirale Wirkung aus, indem sie die miRNA-Expression direkt steuern.

Quercetin ist ein pflanzliches Flavonoid, das aus Zwiebeln, Zitrusfrüchten oder Äpfeln gewonnen wird. Diese phenolische Verbindung reguliert die LPS-induzierte TLR4-Signalübertragung negativ. Es reduziert die TLR4-Expression, verhindert die NF- κ B-Translokation in den Kern und reduziert die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen über MAP-Kinasen und den NF- κ B-Weg signifikant. Daher hat es entzündungshemmende, antioxidative, chemopräventive und neuroprotektive Eigenschaften [19, 20].

Epigallocatechingallat (EGCG)

In zahlreichen Studien wurde für Epigallocatechingallat (EGCG) aus grünem Tee eine positive Wirkung auf die menschliche Gesundheit in Bereichen wie Entzündungen, Stoffwechselerkrankungen, vorzeitiges Altern und neurologische Erkrankungen gezeigt. Die

antioxidativen und entzündungshemmenden Effekte von EGCG wirken über epigenetische Regulierungen, DNA-Stabilität oder DNA-Reparatur und wurden für viele Viren wie Hepatitis-, Herpes-, Adeno-, Zika- und Ebola-Viren in klinischen Studien nachgewiesen [21–24]. Einflüsse von EGCG auf die Seneszenz sowie die Regulation von Sirtuinen wurde von unserer Gruppe unlängst gezeigt [25, 26]. EGCG-Metabolite im Körper aktivieren CD4+T-Helferzellen – eine Subgruppe der T-Lymphozyten – und NK-Zellen, die als frühe Abwehr von u.a. SARS-CoV-2 bekannt sind [27].

Phloretin

Phloretin aus zum Beispiel Äpfeln, Birnen oder Erdbeeren ist ein vielseitiges Molekül mit antikanzerogenen, antiviralen, antibakteriellen und entzündungshemmenden Eigenschaften. Phloretin lagert sich in der Zellwand ein und beeinflusst so Ladung, Fluidität und Durchlässigkeit der Zellen. Es reguliert über epigenetische Mechanismen Entzündungsstoffe im Körper (Interleukin(IL) 6 und -8, Tumornekrosefaktor (TNF) alpha) und entzieht den Viren die Nährstoffe, sodass sich diese weniger effizient vermehren können [28–30]. Es wird gut aus der Nahrung über den Darm aufgenommen. Bereits 1993 wurde es als antiviraler Pflanzenstoff gezielt gegen Viren eingesetzt. Phloretin ist bekannt für seine Aktivierung von Gamma-Delta($\gamma\delta$)-T-Zellen, die ersten Immunzellen, die auf eine Virus- – insbesondere SARS-Cov-2-Infektion – reagieren und eine Immunantwort einleiten [31].

Quercetin

Quercetin, ein ubiquitär – u.a. in Zwiebeln, Kapern und Schnittlauch – enthaltenes Flavonoid, hat biologische Eigenschaften, die das Infektionsrisiko senken und die geistige und körperliche Leistungsfähigkeit verbessern [32]. Durch seine Fähigkeit, die Biogenese der Mitochondrien zu stimulieren und die Lipidperoxidation, die Blutplättchen-Aggregation und die Kapillarpermeabilität zu hemmen, wirkt es gegen Krebs, Viren und Bakterien. Mehrere Invitro-Studien haben gezeigt, dass Quercetin die Produktion von TNF und IL-8 in Zellen hemmt und so Entzündungen entgegenwirkt. Studien mit verschiedenen Grippeviren (z. B. H5N1) zeigten eine Hemmung beim Eintritt der Viren in den Körper und eine Verlaufsmilderung [33–36]. Quercetin hemmt das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), das als Dockingstation von SARS-Viren fungiert [37].

Curcumin

Curcumin ist bekannt für seine starken entzündungshemmenden, antioxidativen und antikanzerogenen Eigenschaften und hat großes Potenzial als epigenetischer Modulator. Die epigenetisch regulatorischen Eigenschaften von Curcumin umfassen die Hemmung von DNA-Methyltransferasen (DNMTs), die

Regulation von Histonmodifikationen über die Regulation von Histonacetyltransferasen (HATs) und Histondeacetylasen (HDACs), die Regulation von miRNAs, die Wirkung als DNA-Bindemittel und die Wechselwirkung mit Transkriptionsfaktoren [38]. Für Curcumin wird eine Blockade der Anheftung von SARS-CoV-2 an ACE2, die Hemmung der Replikation und eine Modulation der „Zytokinsturm“-bedingten Störungen diskutiert. Die distale Rezeptorbindungsuntereinheit S1 der Virushülle des Spike-Proteins interagiert über ihre Rezeptorbindungsdomäne mit ACE2 auf der Zielzelle [39]. Curcumin könnte die S1-Untereinheit von SARS-CoV-2 blockieren [40].

Berberin

Das Alkaloid Berberin ist ein Pflanzeninhaltsstoff aus unter anderem Berberitze oder Gelbwurzel mit antiviraler Wirkung. In Studien minderte Berberin die Viruslast und den Krankheitsverlauf bei einer Influenza-Infektion (H1N1) [41, 42]. Durch Reverse-Docking-Experimente konnte Berberin als Ligand der Lysin-N-Methyltransferase identifiziert werden [43]. Das lässt auf eine Rolle als Modulator des Chromatins und der epigenetischen Regulationsmechanismen schließen. Berberin wird auch zur Behandlung von Halsentzündungen und bei malignen Tumoren eingesetzt. In klinischen Studien wurde ein positiver Effekt bei der Behandlung von Leukämie, Speiseröhren-, Prostata- und Brustkrebs gezeigt [41–46].

Resveratrol

Resveratrol ist eine Verbindung, die von Pflanzen im Zug von Abwehrreaktionen produziert wird, zum Beispiel bei Verletzungen oder wenn die Pflanze Pilzen oder Bakterien ausgesetzt ist [47]. In größeren Mengen kommt Resveratrol zum Beispiel Traubenschalen vor und hat unter anderem antioxidative, entzündungshemmende, antimikrobielle und antikanzerogene Eigenschaften gezeigt. Resveratrol kann die Immunfunktionen über die Regulation von Immunzellen, die Genexpression und die Synthese von Zytokinen beeinflussen [48–50]. Dieses Polyphenol konnte in Studien das Influenza-A-Virus hemmen [51] und die Replikation menschlicher Rhinoviren (HRV) – häufige Verursacher von Erkältungen – und die virusinduzierte Sekretion von IL-6 verringern. Resveratrol wirkt bei verschiedenen Virusinfektionen antiviral, zum Beispiel durch Influenza-, Epstein-Barr- und Herpes-simplex-Viren oder das Respiratory Syncytial Virus [52]. Die antiviralen Eigenschaften von Resveratrol beruht auf der Aktivierung des ERK1/2-Signalwegs – eine extrazelluläre Signalkaskade, die an der Steuerung der Proliferation und Differenzierung von Zellen beteiligt ist –, der Herunterregulierung der FGF-2-Signalübertragung – dabei handelt es sich um Fibroblasten-Wachstumsfaktoren, die ebenfalls an Proliferation und Differenzie-

rung von Zellen beteiligt sind – sowie der Verringerung der Entzündung durch Hemmung des NF-kappaB-Signalwegs. Dies führt insgesamt zu einer Verringerung der virusinduzierten Apoptose und einer Förderung des Überlebens der Wirtszellen [53].

Fazit

Zahlreiche Berichte haben die große Vielfalt der Reaktionen und klinischen Ergebnisse auf eine SARS-CoV-2-Infektion veranschaulicht. Eine mögliche Variable, die nicht ausreichend berücksichtigt wurde, sind die individuellen Unterschiede in den miRNA-Profilen der Patient:innen [1]. Roganović et al. 2021 zeigte, dass entzündungsmodulierende miR-146a zu den ersten miRNAs gehört, die durch eine Immunantwort auf ein Virus induziert werden, und dass ein miR-146a-Mangel zu schweren COVID-19-Verläufen beitragen kann [53].

Die Verwendung von sekundären Pflanzeninhaltsstoffen zur Regulierung von miRNA ist ein vielversprechendes therapeutisches Mittel. Beide Varianten, Phytoceutikal-induzierte Regulation von Wirts-miRNAs und aus der Nahrung stammende miRNAs, sind vielversprechende Möglichkeiten in der miRNA-Kontrolle und Krankheitsbehandlung [54].

Mehrere polyphenolische Verbindungen haben eine synergistische antioxidative Wirkung. Polyphenolverbindungen können mit anderen Substanzen interagieren, um antioxidative Wirkungen hervorzurufen, die oft stärker sind als jede Substanz allein [55]. Die Hauptsubstanzen, von denen festgestellt wurde, dass sie synergistische Wirkungen mit polyphenolischen Verbindungen hervorrufen, sind aktive Antioxidantien wie Polysaccharide, Vitamine C/E und Carotinoide sowie Extrakte aus Seetang und Süßkartoffeln [55].

Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Interventionen mit Phytoceuticals die Auswirkungen der miRNA-Expressionsmuster eines ungesunden Lebensstils umkehren und den proinflammatorischen Effekten entgegenwirken können.

Verschiedene Lebensstil Faktoren können die Wirkung auf einzelne Phytoceuticals noch verstärken, indem sie dieselben miRNAs regulieren. In der Virustherapie als auch in der Virusprävention ist die Kombination aus gesunder Ernährung, einem ausgeglichenen Lebensstil inklusive ausreichend Bewegung mit der Unterstützung von epigenetisch, wirksamen sekundären Pflanzeninhaltsstoffen am erfolgreichsten.

Eine optimale Zusammensetzung von epigenetisch wirksamen Phytoceuticals ist zum Beispiel in VIRMUNE®/Vi-OFFENCIO® zusammengestellt.

Dr. Ursula Jacob
 Ismaningerstraße 73
 81675 München | Deutschland
 T +49 (0)89.46 22 95 02
 office@doc-Jacob.com

Literatur

- [1] Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan T, et al. *Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic*. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 444
- [2] Milenkovic D, Ruskovska T, Rodriguez-Mateos A, Heiss C. *Polyphenols Could Prevent SARS-CoV-2 Infection by Modulating the Expression of miRNAs in the Host Cells*. *Aging Dis.* 2021;12(5):1169. doi:10.14336/AD.2021.0223
- [3] Zhang Y, Li Y. *MicroRNAs in the regulation of immune response against infections*. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14(1):1–7. doi:10.1631/jzus.B1200292
- [4] Haslberger A, Jacob U, Hippe B, Karlic H. *Mechanisms of selected functional foods against viral infections with a view on COVID-19: Mini review*. *Funct Foods Heal Dis.* 2020;10(5):195. doi:10.31989/ffhd.v10i5.707
- [5] Catalanotto C, Cogoni C, Zardo G. *MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions*. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1712. doi:10.3390/ijms17101712
- [6] Nilsen TW. *Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells*. *Trends Genet.* 2007;23(5):243–249. doi:10.1016/j.tig.2007.02.011
- [7] Mukhopadhyay D, Mussa BM. *Identification of Novel Hypothalamic MicroRNAs as Promising Therapeutics for SARS-CoV-2 by Regulating ACE2 and TMPRSS2 Expression: An In Silico Analysis*. *Brain Sci.* 2020;10(10):666. doi:10.3390/brainsci10100666
- [8] Tomeva E, Switzeny OJ, Heitzinger C, Hippe B, Haslberger AG. *Comprehensive Approach to Distinguish Patients with Solid Tumors from Healthy Controls by Combining Androgen Receptor Mutation p.H875Y with Cell-Free DNA Methylation and Circulating miRNAs*. *Cancers (Basel).* 2022;14(2):462. doi:10.3390/cancers14020462
- [9] Chandan K, Gupta M, Sarwat M. *Role of Host and Pathogen-Derived MicroRNAs in Immune Regulation During Infectious and Inflammatory Diseases*. *Front Immunol.* 2020;10. doi:10.3389/fimmu.2019.03081
- [10] Makkoch J, Poomipak W, Saengchoowong S, et al. *Human microRNAs profiling in response to influenza A viruses (subtypes pH1N1, H3N2, and H5N1)*. *Exp Biol Med.* 2016;241(4):409–420. doi:10.1177/1535370215611764
- [11] Garg A, Seeliger B, Derda AA, et al. *Circulating cardiovascular <scp>microRNAs</scp> in critically ill <scp>COVID</scp> 19 patients*. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):468–475. doi:10.1002/ehf.2096
- [12] Valencia-Quintana R, Bahena-Ocampo IU, González-Castañeda G, et al. *miRNAs: A potentially valuable tool in pesticide toxicology assessment-current experimental and epidemiological data review*. *Chemosphere.* 2022;295:133792. doi:10.1016/j.chemosphere.2022.133792
- [13] Indrieri A, Carrella S, Carotenuto P, Banfi S, Franco B. *The Pervasive Role of the miR-181 Family in Development, Neurodegeneration, and Cancer*. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2092. doi:10.3390/ijms21062092
- [14] Chuammitri P, Srikok S, Saipinta D, Boonyayatra S. *The effects of quercetin on microRNA and inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated bovine neutrophils*. *Vet World.* 2016;10(4):403–410. doi:10.14202/vetworld.2017.403–410
- [15] Hock Tay GKJMPHPF. *The role of miR-328 in respiratory diseases*. *J Immunol.* Published online May 1, 2015
- [16] Yang S-F, Lee W-J, Tan P, et al. *Upregulation of miR-328 and inhibition of CREB-DNA-binding activity are critical for resveratrol-mediated suppression of matrix metalloproteinase-2 and subsequent metastatic ability in human osteosarcomas*. *Oncotarget.* 2015;6(5):2736–2753. doi:10.18632/oncotarget.3088
- [17] Saba R, Sorensen DL, Booth SA. *MicroRNA-146a: A Dominant, Negative Regulator of the Innate Immune Response*. *Front Immunol.* 2014;5. doi:10.3389/fimmu.2014.00578
- [18] Preedy VR, Hunter R, eds. *Cytokines*. CRC Press; 2011. doi:10.1201/b11037
- [19] Fürst R, Zündorf I. *Plant-Derived Anti-Inflammatory Compounds: Hopes and Disappointments regarding the Translation of Preclinical Knowledge into Clinical Progress*. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–9. doi:10.1155/2014/146832
- [20] Xiao X, Shi D, Liu L, et al. *Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling*. *PLoS One.* 2011;6(8):e22934. doi:10.1371/journal.pone.0022934
- [21] Bhat R, Adam AT, Lee JJ, et al. *Structure-activity studies of (-)-epigallocatechin gallate derivatives as HCV entry inhibitors*. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24: 4162–4165 [
- [22] Hartjen P, Frerk S, Hauber I, et al. *Assessment of the range of the HIV-1 infectivity enhancing effect of individual human semen specimen and the range of inhibition by EGCG*. *AIDS Res Ther* 2012; 9: 2
- [23] Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. *Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target*. *Intensive Care Med* 2020; 46: 586–590
- [24] Kaihatsu K, Yamabe M, Ebara Y. *Antiviral mechanism of action of epigallocatechin-3-Ogallate and its fatty acid esters*. *Molecules* 2018; 23: 2475
- [25] Lilja S, Oldenburg J, Hippe B. *Senescent cells in adipose tissue and a possible senolytic compound to increase health span,* in press

- [26] Lijja S, Oldenburg J, Pointner A, et al. Epigallocatechin Gallate Effectively Affects Senescence and Anti-SASP via SIRT3 in 3T3-L1 Preadipocytes in Comparison with Other Bioactive Substances. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 4793125
- [27] Kim YH, Won Y-S, Yang X, et al., Green Tea Catechin Metabolites Exert Immunoregulatory Effects on CD4+ T Cell and Natural Killer Cell Activities. *J Agric Food Chem* 2016; 64: 3591–3597
- [28] Lin S-C, Chen M-C, Liu S, et al. Phloretin inhibits Zika virus infection by interfering with cellular glucose utilisation. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54: 80–84
- [29] Behzad S, Sureda A, Barreca D, et al. Health effects of phloretin: from chemistry to medicine. *Phytochem Rev* 2017; 16: 527–533
- [30] Zielinska D, Laparra-Llopis JM, Zielinski H, et al. Role of apple phytochemicals, phloretin and phloridzin, in modulating processes related to intestinal inflammation *Nutrients* 2019; 11: 1173
- [31] Zhu S-P, Liu G, Wu X-T, et al. The effect of Phloretin on human $\gamma\delta$ T cells killing colon cancer SW-1116 cells. *Int Immunopharmacol* 2013; 15: 6–14
- [32] Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients* 2016; 8: 167
- [33] Ganesan S, Faris AN, Comstock AT, et al. Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012; 94: 258–271
- [34] Gansukh E, Kazibwe Z, Pandurangan M, et al. Probing the impact of quercetin-7-O-glucoside on influenza virus replication influence. *Phytomedicine* 2016; 23: 958–967
- [35] Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods* 2017; 6: 92
- [36] Li W, Qin L, Feng R, et al. Emerging senolytic agents derived from natural products. *Mech Ageing Dev* 2019; 181: 1–6
- [37] Guerrero L, Castillo J, Quinones M, et al. Inhibition of Angiotensin-Converting Enzyme Activity by Flavonoids: Structure-Activity Relationship Studies. *PLoS One* 2012; 7: e49493
- [38] Hassan F-U, Rehman MS-U, Khan MS, et al. Curcumin as an alternative epigenetic modulator: Mechanism of action and potential effects. *Front Genet* 2019; 10: 514
- [39] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280
- [40] Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, et al. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *VirusDisease* 2020; 31: 179–193
- [41] Wu Y, Q. Li JQ, Kim YJ, et al. In vivo and in vitro antiviral effects of berberine on influenza virus. *Chin J Integr Med* 2011; 17: 444–452
- [42] Yan Y-Q, Ju Y-J, Wu S, et al. Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice. *Phytother Res* 2018; 32: 2560–2567
- [43] Wang Z, Liu Y, Xue Y, et al. Berberine acts as a putative epigenetic modulator by affecting the histone code. *Toxicol In Vitro* 2016; 36: 10–17
- [44] Choi MS, Oh JH, Kim SM, et al. Berberine inhibits p53-dependent cell growth through induction of apoptosis of prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2009; 34: 1221–1230
- [45] Varghese FS, Thaa B, Amrun SN, et al. The Antiviral Alkaloid Berberine Reduces Chikungunya Virus-Induced Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling. *J Virol* 2016; 90: 9743–9757
- [46] Wang H, Li K, Ma L, et al. Berberine inhibits enterovirus 71 replication by downregulating the MEK/ERK signaling pathway and autophagy. *Virology* 2017; 14: 1–8
- [47] Frémont L. Minireview: Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66: 663–673
- [48] Lin SC, Ho CT, Chuo WH, et al. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 144
- [49] Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, et al. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 2012; 108: 500–508
- [50] Wang J, Hodes GE, Zhang H, et al. Epigenetic modulation of inflammation and synaptic plasticity promotes resilience against stress in mice. *Nat Commun* 2018; 9: 477
- [51] Palamara, Nencioni L, Aquilano K, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infect Dis* 2005; 191: 1719–1729
- [52] Abba Y, Hassim H, Hamzah H, et al. Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses. *Adv Virol* 2015; 2015: 184241
- [53] Roganović J. Downregulation of microRNA-146a in diabetes, obesity and hypertension may contribute to severe COVID-19. *Med Hypotheses*. 2021;146:110448. doi:10.1016/j.mehy.2020.110448
- [54] Ece San OE. MicroRNAs and Nutrition. *J Exp Basic Med Sci* 2. 2021;2
- [55] Lv Q, Long J, Gong Z, et al. Current State of Knowledge on the Antioxidant Effects and Mechanisms of Action of Polyphenolic Compounds. *Nat Prod Commun*. 2021;16(7):1934578X2110277. doi:10.1177/1934578X211027745