Journal of
Arak University of Medical Sciences

December 2021 & January 2022. Vol 24. Issue 5

Letter to Editor

Use of Nuclear Factor Erythroid 2-Eelated Factor Activators as A Strategy to Improve the Side Effects of COVID-19

Fatemeh Samimi[1], Reza Azizi[2], *Farideh Jalali Mashayekhi[1,3]

1. Department of Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
2. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Medical Sciences, Khomein University of Medical Sciences, Khomein, Iran.
3. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Samimi A, Azizi R, Jalali Mashayekhi F. [Use of Nuclear Factor Erythroid 2-Eelated Factor Activators as A Strategy to Improve the Side Effects of COVID-19 (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(5):634-639. https://doi.org/10.32598/jams.24.5.2809.2

https://doi.org/10.32598/jams.24.5.2809.2

Coronavirus disease-19 (COVID-19) is a new member of the coronavirus family causing acute respiratory infection. Patients with COVID-19 have a higher risk of developing oxidative stress during this infection. Moreover, the virus induces ROS production that activates cellular pathways for viral replication.

Nuclear factor erythroid 2-related factor (Nrf2) is a crucial transcription factor in cellular antioxidant defense by mediating Virus-induced oxidative stress and ROS production. This article suggests that an Nrf2 activator may be beneficial in preventing oxidative stress development in COVID-19 patients. Coronaviruses are a significant group of viruses that cause different illnesses in humans and animals. These illnesses can range from the common cold to more severe diseases such as SARS (Severe acute respiratory syndrome), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), and COVID-19. COVID-19 is a new viral disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

The main symptoms of COVID-19-infected patients are fever, dry cough, fatigue, and sometimes respiratory problems such as shortness of breath, sore throat, and infection [1]. There is evidence of a link between oxidative stress, viral infection, and replication. Oxidative stress results from an imbalance between the oxidizing system and antioxidant mechanisms that lead to oxidative DNA damage.

Oxidative stress is involved in many chronic diseases such as diabetes mellitus, cancers, hypertension, heart disease, neurodegenerative diseases, and infectious diseases, particularly RNA viruses. SARS-CoV2, like other RNA viruses such as HIV 1 and hepatitis viruses, and herpes viruses, induce oxidative stress [2] Redox-sensitive proteins in tissues activate or block various downstream molecular signaling pathways caused by oxidative conditions. Some of these redox-sensitive proteins, such as Nrf2, regulate oxidant-sensitive signals. Nrf2 is a transcription factor that plays an essential role in cell defense against oxidative damage. Under normal conditions, Nrf2 is kept in the cytoplasm by Kelch-like-ECH-associated protein 1 (KEAP1), which degrades it by ubiquitination [3]. KEAP1 contains several cysteine residues and negatively regulates Nrf2 activity.

In response to oxidative stress, modification of cysteine residues of Keap1 causes Nrf2 to dissociate from Keap-1. It travels to the nucleus, where it binds to ARE-containing genes, including NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), Heme oxygenase-1 (HO-1), Thioredoxin reductase, glutathione peroxidase, Gluta-

* *Corresponding Author:*
Farideh Jalali Mashayekhi, PhD.
Address: Department of Biochemistry and Genetics, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.
Tel: +98 (918) 8614706
E-mail: mashayekhi@arakmu.ac.ir

thione (GSH), catalase and superoxide dismutase that play an essential role in antioxidant defense against free harmful radicals. It has been reported that elevated levels of Reactive Oxygen Species (ROS) are associated with a decline in antioxidant defenses and the development of respiratory viral infections [4].

The protective role of the Nrf2 signaling pathway has been revealed in respiratory viral infections. Several recent studies indicate that the Nrf2 signaling pathway is suppressed in COVID-19 patient's lung biopsies; conversely, the application of Nrf2 activators may represent a novel treatment approach for viral infections and inhibit the replication of SARS-CoV2. Several Nrf2 activators have been identified as beneficial effects on viral infection.

Recent studies have shown that vitamin D supplementation by activating the Nrf2-antioxidant pathway reduces the risk of respiratory infection in patients with COVID-19 [6]. Also, it is reported that thymoquinone (TQ), as a polyphenol compound found in the plant Nigella sativa, reduces the ability of the coronavirus replication in cells, and also this compound may have a protective effect by modulating Nrf2 and inducing HO-1 expression that improved antioxidant response and prevent the COVID-19 infection [6].

A study has shown that curcumin, in addition to its antioxidant effects by activating the Nrf2 pathway and induction of Glutathione (GSH) production, inactivates influenza A virus infection and alleviates the impacts of COVID-19 [7]. Many studies have also shown that sulforaphane (SFN), a natural compound derived from broccoli sprouts, suppresses viral replication in respiratory diseases such as influenza A and hepatitis C virus (HCV) and Herpes simplex virus 1 (HSV-1). It has protective effects on conditions considered risk factors for COVID-19, including respiratory diseases, cancer, diabetes, and cardiovascular diseases [3].

Quercetin is a flavonoid found in sausages, whole grains, broccoli, onions, apples, and other plants. Quercetin also strengthens antioxidant defenses and scavenges free radicals by activating the Nrf2 messaging pathway. This compound has been used in many studies due to its antiviral properties. Evidence shows that taking quercetin with vitamin C or vitamin D boosts its antiviral effects. Recent studies have suggested that quercetin may be used in treating patients with COVID-19 with severe inflammation due to its anti-inflammatory and antioxidant effects [8].

Resveratrol is another antioxidant of interest to researchers and is abundant in grapes and peanuts. One study suggested that resveratrol, an activator of the Nrf2 pathway, enhances the antioxidant path and reduces the severity of COVID-19 disease [9]. Elements such as selenium and zinc also have antioxidant properties and can partially activate the Nrf2 pathway signaling [10]. The present study suggests a conservative approach on the basis of some evidence regarding activation of the Nrf2 signaling pathway for its antiviral and anti-oxidative mechanisms. It means that the use of Nrf2 activators may provide new strategies to prevent virus-induced oxidative stress via Nrf2 induction and a viable way to fight against the COVID-19 virus.

This Page Intentionally Left Blank

نامه به سردبیر

استفاده از فعال‌کننده‌های فاکتور اریتروئید هسته‌ای به عنوان راهکاری برای بهبود عوارض کووید-۱۹

فاطمه صمیمی[۱]، رضا عزیزی[۲]، *فریده جلالی مشایخی[۱،۳]

۱. گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی اراک، اراک، ایران.
۲. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم‌پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی خمین، خمین، ایران.
۳. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی اراک، اراک، ایران.

مقدمه

کروناویروس-۱۹ (کووید-۱۹)[1] یکی از اعضای جدید خانواده کروناویروس‌هاست که سبب عفونت حاد تنفسی می‌شود. بیماران مبتلا به کووید-۱۹، در طی دوران عفونت، ریسک بالایی برای توسعه استرس اکسیداتیو دارند. ویروس در درون سلول برای تکثیر خود نیازمند تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن و القای استرس اکسیداتیو است و فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور اریتروئید هسته‌ای[2] با تنظیم دفاع آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در حفاظت علیه ویروس بر عهده دارد. در این مقاله پیشنهاد می‌شود که استفاده از القا کننده‌های فاکتور اریتروئید هسته‌ای ممکن است برای پیشگیری از استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ مؤثر باشد. کروناویروس‌ها گروه بزرگی از ویروس‌ها هستند که در انسان و حیوان‌ها ایجاد بیماری می‌کنند. این ویروس طیف وسیعی از بیماری‌های تنفسی، مانند ویروس سرماخوردگی معمولی تا عامل بیماری‌های شدیدتری همچون سارس[3] ، مرس[4] و کووید-۱۹ را شامل می‌شود. کووید-۱۹ یک بیماری ویروسی جدید است که توسط سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲[5] ایجاد می‌شود. مهم‌ترین علائم بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شامل تب، سرفه خشک، خستگی و گاهی مشکلات تنفسی مثل تنگی نفس، گلو درد و عفونت است [۱]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بین تکثیر و عفونت ویروسی و استرس اکسیداتیو ارتباط وجود دارد. استرس اکسیداتیو نتیجه عدم تعادل بین اکسیدکننده ها و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی بدن است که منجر به آسیب اکسیداتیو دی‌ان‌ای[6] می‌شود. در بسیاری از بیماری‌های مزمن مانند دیابت شیرین، سرطان‌ها، فشار خون، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های تخریب سیستم عصبی و بیماری‌های عفونی، به‌ویژه ناشی از ویروس‌های اسید ریبونوکلئیکدار[7]، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. احتمالاً سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ نیز همانند سایر ویروس‌های اسید ریبونوکلئیکدار مثل ویروس نقص ایمنی انسانی[8]، هپاتیت و هرپس، سبب القای استرس اکسیداتیو می‌شود [۲]. در بافت‌ها، پروتئین‌هایی وجود دارند که به اکسیداسیون-احیا حساس بوده و مسیرهای پیام‌رسانی مولکولی که در شرایط اکسیداتیو القا می‌شود را مسدود و یا فعال می‌کنند. برخی از این پروتئین‌ها مثل فاکتور اریتروئید هسته‌ای، یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در دفاع سلول علیه آسیب‌های اکسیداتیو را ایفا می‌کند. در شرایط طبیعی، فاکتور اریتروئید هسته‌ای در سیتوپلاسم توسط پروتئین KEAP1[9] به دام می‌افتد تا نهایتاً با یوبیکوئیتینه شدن تخریب شود [۳]. KEAP1 حاوی چندین ریشه سیستئین است و فعالیت فاکتور اریتروئید هسته‌ای را تنظیم می‌کند. در پاسخ به استرس اکسیداتیو، تغییرات ایجادشده در ریشه‌های سیستئین KEAP1، موجب می‌شود که فاکتور اریتروئید هسته‌ای از آن جدا شده و به درون هسته سلول مهاجرت کند و در آنجا به ژن‌های حاوی ARE از قبیل NQO1[10]، هم اکسیژناز[11]، تیوردوکسین ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز،

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
2. Nuclear factor erythroid 2-related factor2 (NRF2)
3. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
4. Middle East Respiratory Syndrome (MERS)
5. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)
6. Deoxyribonucleic Acid (DNA)
7. Ribonucleic Acid (RNA)
8. Human Immunodeficiency Virus (HIV)
9. Kelch Like-Ech Associated Protein 1 (KEAP1)
10. NAD (P) H Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1)
11. Heme Oxygenase-1 (HO-1)

* نویسنده مسئول:
دکتر فریده جلالی مشایخی
نشانی: اراک، دانشگاه علوم‌پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی و ژنتیک.
تلفن: ۸۶۱۴۷۰۶ (۹۱۸) ۹۸+
پست الکترونیکی: mashayekhi@arakmu.ac.ir

گلوتاتیون، کاتالاز، و سوپراکسیددیسموتاز که همگی نقش حیاتی در دفاع آنتی‌اکسیدانی در مقابل واکنشگرهای مضر ایفا می‌کنند، متصل شود [۴]. گزارش شده است که افزایش سطح گونه‌های واکنشگر اکسیژن همراه با کاهش قدرت دفاع آنتی‌اکسیدانی و توسعه عفونت‌های ویروسی تنفسی است. نقش محافظتی مسیرهای پیام‌رسانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای در عفونت‌های تنفسی ویروسی مشخص شده است. اخیراً مطالعات زیادی نشان داده‌اند در نمونه بیوپسی ریه بیماران مبتلا به کووید-۱۹، مسیر پیام‌رسانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای مهار شده است. بر این اساس استفاده از فعال‌کننده‌های فاکتور اریتروئید هسته‌ای را به عنوان یک راهکار جدید در درمان عفونت‌های ویروسی و به منظور جلوگیری از تکثیر سندرم حاد تنفسی ویروس کرونا ۲ می‌تواند پیشنهاد شود. اخیراً چندین فعال‌کننده فاکتور اریتروئید هسته‌ای شناسایی شده‌اند که اثرات مطلوبی بر عفونت ویروسی داشته‌اند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مکمل ویتامین D، با فعال کردن مسیر آنتی‌اکسیدانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای، خطر عفونت ریوی را در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ کاهش می‌دهد [۵]. همچنین گزارش شده است که تیموکینون به عنوان یک ترکیب پلی فنولی موجود در سیاه‌دانه، سبب کاهش قدرت تکثیر کروناویروس در سلول‌ها شده و این ماده نیز از طریق فاکتور اریتروئید هسته‌ای و افزایش بیان هم اکسیژناز و بهبود پاسخ آنتی‌اکسیدانی سبب جلوگیری از عفونت کووید-۱۹ می‌شود [۶]. یک مطالعه نشان داده است که کورکومین علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، از طریق مسیر پیام‌رسانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای و القای تولید گلوتاتیون، سبب مهار تکثیر ویروس آنفولانزا A و کاهش اثرات کووید-۱۹ می‌شود [۷]. همچنین مطالعات زیادی نشان داده‌اند که ترکیب ضدالتهابی سولفورافان، استخراج شده از کلم بروکلی نیز سبب مهار تکثیر ویروس و ویریون در عفونت‌های ویروسی، مثل آنفولانزا A، هپاتیت C و هرپس سیمپلکس شده و دارای اثرات حفاظتی در بیماری‌هایی است که ریسک‌فاکتورهای کرونا محسوب می‌شوند. این بیماری‌ها شامل بیماری‌های تنفسی، سرطان، دیابت و بیماری‌های قلبی‌عروقی است [۳]. کوئرستین یک فلاونوئید است که در سبزیجات، غلات، کلم بروکلی، پیاز، سیب و چندین گیاه دیگر وجود دارد. کوئرستین نیز با فعال کردن مسیر پیام‌رسانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای، باعث تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال‌های آزاد می‌شود. این ترکیب به دلیل خواص ضدویروس، در بسیاری از مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است. شواهدی نشان می‌دهد که مصرف کوئرستین همراه با ویتامین C یا ویتامین D باعث تقویت اثرات ضدویروسی آن می‌شود. در مطالعات جدید پیشنهاد شده است که کوئرستین به دلیل نقش ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ که دارای التهاب شدید هستند مورد استفاده قرار گیرد [۸]. رزوراترول یکی دیگر از آنتی‌اکسیدان‌های مورد توجه محققین است که در انگور و بادام زمینی به‌وفور یافت می‌شود. در یک مطالعه پیشنهاد شده است که رزوراترول به عنوان فعال‌کننده مسیر فاکتور اریتروئید هسته‌ای باعث تقویت مسیر آنتی‌اکسیدان و کاهش شدت بیماری کووید-۱۹ می‌شود [۹]. عناصری از قبیل سلنیم و روی نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند و تا حدودی می‌توانند باعث فعال کردن مسیر پیام‌رسانی فاکتور اریتروئید هسته‌ای شود [۱۰]. این مطالعه رویکرد محافظت در برابر ویروس را از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ فاکتور اریتروئید هسته‌ای، به علت خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌ویروسی آن پیشنهاد می‌کند. فعال‌کننده‌های فاکتور اریتروئید هسته‌ای به عنوان یک استراتژی جدید در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از ویروس، راهی برای مقابله با کووید-۱۹ را فراهم می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله از نوع نامه پیشنهادی است و نمونه انسانی یا حیوانی نداشته است.

حامی مالی

این تحقیق بدون حمایت سازمان یا نهادی نوشته شده است.

مشارکت نویسندگان

انتخاب موضوع، نگارش و ویرایش نهایی: فریده جلالی مشایخی؛ جست‌وجوی مقاله، پیش‌نویس مقاله و نگارش: فاطمه صمیمی و رضا عزیزی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

References

[1] Baqi HR, Farag HAM, El Bilbeisi AHH, Askandar RH, El Afifi AM. Oxidative stress and its association with COVID-19: A narrative review. Kurdistan J of Appl Res. 2020; (Special Issue):97-105. [DOI:10.24017/covid.11]

[2] Boutten A, Goven D, Artaud-Macari E, Bonay M. [Protective role of Nrf2 in the lungs against oxidative airway diseases (French)]. Med Sci. 2011; 27(11):966-72. [DOI:10.1051/medsci/20112711012] [PMID]

[3] Cuadrado A, Pajares M, Benito C, Jiménez-Villegas J, Escoll M, Fernández-Ginés R, et al. Can activation of NRF2 be a strategy against COVID-19? Trends Pharmacol Sci. 2020; 41(9):598-610. [DOI:10.1016/j.tips.2020.07.003] [PMID] [PMCID]

[4] McCord JM, Hybertson BM, Cota-Gomez A, Geraci KP, Gao B. Nrf2 activator PB125® as a potential therapeutic agent against COVID-19. Antioxidants. 2020; 9(6):518. [DOI:10.3390/antiox9060518] [PMID] [PMCID]

[5] Slominski RM, Stefan J, Athar M, Holick MF, Jetten AM, Raman C, et al. COVID-19 and Vitamin D: A lesson from the skin. Exp Dermatol. 2020; 29(9):885-90. [DOI:10.1111/exd.14170] [PMID] [PMCID]

[6] Ahmad A, Rehman MU, Ahmad P, Alkharfy KM. COVID-19 and thymoquinone: Connecting the dots. Phytother Res. 2020; 34(11):2786-9. [DOI:10.1002/ptr.6793] [PMID] [PMCID]

[7] Subhan F, Khalil AAK, Zeeshan M, Haider A, Tauseef I, Haleem SK, et al. Curcumin: From Ancient spice to modern anti-viral drug in COVID-19 pandemic. Life Sci. 2020; 1(S). [DOI:10.37185/LnS.1.1.137]

[8] Agrawal PK, Agrawal C, Blunden G. Quercetin: Antiviral significance and possible COVID-19 integrative considerations. Nat Prod Commun. 2020; 15(12):1934578X20976293. [DOI:10.1177/1934578X20976293]

[9] Bousquet J, Cristol JP, Czarlewski W, Anto JM, Martineau A, Haahtela T, et al. Nrf2-interacting nutrients and COVID-19: Time for research to develop adaptation strategies. Clin Transl Allergy. 2020; 10(1):58. [DOI:10.1186/s13601-020-00362-7] [PMID] [PMCID]

[10] Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. Nutrients. 2020; 12(8):2358. [DOI:10.3390/nu12082358] [PMID] [PMCID]