

COVID-10, Mast Cells and Luteolin

Theoharis C. Theoharides, MS, MPhil, PhD, MD
Professor of Pharmacology and Internal Medicine
Clinical Pharmacologist, Commonwealth of Massachusetts
Drug Formulary Commission
Boston, MA, USA
www.mastcellmaster.com

The recent pandemic associated with COVID-19¹ requires better understanding and ways to prevent or limit the Corona virus-induced Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and related inflammation.

This coronavirus (SARS-CoV-2) infects by first binding to the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE₂),² a serine protease acting as a receptor, required for viral binding,³ but also an additional serine protease required to “prime” the viral “S” protein in order to enter the cells.⁴ Defense against the virus apparently does not involve inflammatory cytokines,⁵ but SARS is associated with release of a storm of inflammatory chemokines, cytokines and fibrotic mediators^{6,7} that damage the lungs.⁸ ^(Hyperlink) Mast cells express ACE₂,⁹ and other serine proteases¹⁰ thus making them vulnerable to infection by SARS-CoV-2 and development of SARS.

Unfortunately, there are no effective anti-viral and anti-inflammatory cytokines available for treatment. The possible use of non-steroidal anti-inflammatory agents has come into question for possibly aggravating pulmonary symptoms.¹¹ Moreover, broad-spectrum immune suppressors, such as corticosteroids, would not be advisable¹² given that an intact immune system is necessary to fight the infection, and may even lead to increased plasma viral load.¹³ The apparent recommendation of the use of the antimalarial drugs chloroquine and hydroxychloroquine is based on anecdotal reports and small, uncontrolled studies that were not statistically significant.¹⁴ In fact, a recent, double-blind, placebo-controlled, multi-center, study of 150 COVID-19 patients concluded that hydroxychloroquine had no benefit. (<https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>) These drugs could have serious side effects,¹⁴ including cardiac toxicity¹⁵ that lead to the abrupt halting of a double-blind study due to fatal arrhythmias.¹⁶ Moreover, consumption of these drugs could cause hemolytic anemia to Mediterranean extraction persons who lack the enzyme G₆PD, same person that should not be eating fava beans. Consequently, these drugs should be retained for severe cases.

COVID-19 infection and associated symptoms could be prevented or minimized with the use of the flavone luteolin¹⁷ (NOT lutein, which is a carotenoid). Luteolin has been shown to have broad anti-viral properties¹⁸ and also inhibits serine proteases required for corona virus infection.¹⁹ Luteolin,²⁰ ^(Hyperlink) ^(Hyperlink) and quercetin²¹ ^(Hyperlink) were recently identified via molecular docking software to have the best potential to act as COVID-19 inhibitors. Rapid Identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 by Deep Docking of 1.3 billion compounds²² and use of the world’s most powerful supercomputer SUMMIT to screen for small molecules interacting with the human ACE₂ receptor required for SARS-CoV-2 binding to host cells ranked luteolin structural analogues among the best potential inhibitors of COVID-19.²³

Moreover, luteolin inhibits mast cells,^{24,25} and has anti-inflammatory properties.^{25,26} ^(Hyperlink) Consequently, luteolin in its pure form could help the body reduce/prevent infectivity by COVID-19.²⁷

PureLut[®] (from Amazon Prime) contains 100 mg luteolin (>98% purity)/softgel capsule formulated in olive pomace oil to increase intestinal absorption. PureLut[®] should be used as 1-2 soft gel capsules, 2-3 times per day with food, as tolerated. PureLut[®] or BrainGain[®] (100 or 125 mg luteolin (>98% purity)/softgel capsule plus other important ingredients) have no quercetin and can be best tolerated by those who may have phenol intolerance.

Luteolin is also more potent than quercetin. If quercetin can be tolerated, then the combination of luteolin and quercetin (>98% purity) would be the best as in NeuroProtek® (100 mg/softgel capsule each) or FibroProtek® (150 mg and 85 mg/softgel capsule each), both in olive pomace oil to increase oral absorption (available on Amazon). These supplements should be administered as 1-2 soft gel capsules, 2-3 times per day with food, as tolerated). The source of luteolin and quercetin in these supplements is from grapefruit seeds and avoid the cheap sources of peanut shells and fava beans that could cause serious adverse reactions to those allergic to peanuts or carriers of G₆PD deficiency.

Η πρόσφατη πανδημία του COVID-19 ¹ απαιτεί καλύτερη κατανόηση και τρόπους πρόληψης και ελαχιστοποίησης του σύνδρομου Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) και της σχετικής φλεγμονής των πνευμόνων που προέρχεται από την λοίμωξη με το ιό SARS-CoV-2.

Ο κορωνοϊός αυτός (SARS-CoV-2) μολύνει συνδεδεμένος πρώτα με το Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE₂), ² ένα πρωτεολυτικό ένζυμο με εκλεκτικότητα στο αμινοξύ σερίνη, το οποίο δρά ως υποδοχέας για να συνδεθεί ο ιός, ⁴ και ύστερα χρησιμοποιεί ένα ακόμη τέτοιο ένζυμο για να «προετοιμάσει» την πρωτεΐνη «S» του ιού ώστε να εισέρθει ο ιός στα κύτταρα. ⁴ Η άμυνα του οργανισμού δεν φαίνεται να χρησιμοποιεί προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ⁵ αλλά το SARS προέρχεται από την έκλυση θύελλας προφλεγμονωδών χημειοτακτικών παραγόντων, κυτταροκινών και μορίων που προκαλούν ίνωση, ^{6,7} και οι οποίες καταστρέφουν τους πνεύμονες. ⁸ (Hyperlink) Τα μαστοκύτταρα εκφράζουν το ένζυμο ACE₂ ⁹ και άλλες πρωτεάσες της σερίνης, ¹⁰ με αποτέλεσμα να είναι ευάλλωτα σε λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2.

Δυστυχώς, δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία ούτε κατά του κορωνοϊού ούτε κατά των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η πιθανή χρήση των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να χειροτερεύσει τα αναπνευστικά προβλήματα. ¹¹ Επιπλέον, ανοσοκατασταλικά φάρμακα ευρέως φάσεως όπως τα κορτικοστεροειδή δεν συνιστούνται ¹² λόγω του ότι απαιτείται υγιές ανοσοποιητικό σύστημα για την καταπολέμηση του κορωνοϊού, και μπορούν μέχρι και να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων του ιού στο πλάσμα. ¹³ Επίσης, η προτεινόμενη χρήση των αντιμαλαριακών φαρμάκων χλωροκίνης και υδροχλωροκίνης βασίζεται σε ανέκδοτες πληροφορίες και μικρές εργασίες, όχι σωστά οργανωμένες, οι οποίες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. ¹⁴ Μια πρόσφατη διπλή-τυφλή, πολυκεντρική, μελέτη 150 ατόμων με COVID-19 κατέληξε ότι η υδροχλωροκίνη δεν είχε θεραπευτική δράση (<https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>). Τα φάρμακα αυτά μπορεί να έχουν σοβαρές παρενέργειες ιδίως καρδιοτοξικότητα, ¹⁵ που οδήγησαν στην αιφνίδια αναστολή μιας διπλής-τυφλής μελέτης με χλωροκίνη λόγω θανάσιμων καρδιακών αρρυθμιών. ¹⁶ Επίσης, αυτά τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αιμολυτική αναιμία σε άτομα Μεσογειακής προέλευσης, στα οποία υπάρχει έλλειψη του ενζύμου G₆PD το οποίο συμβαίνει και με κουκιά. Κατά συνέπεια, αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να κρατηθούν για σοβαρές περιπτώσεις.

Η μολυσματικότητα κατά τα επακόλουθα συμπτώματα του COVID-19 θα μπορούσαν να ελαχιστοποιηθούν ή να προληφθεί με την χρήση του φυσικού φλαβονοειδούς μόριου λουτεολίνη ¹⁷ (OXI λουτεΐνη, η οποία είναι καρτινοειδής), το οποίο έχει ευρείς αντι-ιακές δράσεις, ¹⁸ και αναστέλλει τις πρωτεάσες της σερίνης οι οποίες είναι απαραίτητες για την λοίμωξη με τον κορωνοϊό. ¹⁹ Πρόσφατα δημοσιεύτηκε, χρησιμοποιώντας ένα πρόγραμμα προσομοίωσης μοριακής σύνδεσης, ότι η λουτεολίνη ²⁰ (Hyperlink), ²¹ (hyperlink) και η κερσετίνη ²¹ (Hyperlink) έχουν την μεγαλύτερη πιθανότητα να δράσουν ως οι καλύτεροι αναστολείς του COVID-19. Χρήση υπεργρήγορων υπολογιστών για την ανίχνευση από 1.3 δισεκατομμύρια μόρια αυτά τα οποία θα μπορούσαν να αναστείλουν την πρόσδεση του SARS-CoV-2 με τον ACE₂ υποδοχέα, τον οποίο χρησιμοποιεί για να εισβάλει στα κύτταρα, επέλεξε μόρια μοριακά συναφή της λουτεολίνης ως τα πλέον πιθανά για αναστολή του COVID-19. ^{22,23}

Επιπλέον, η λουτεολίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων,^{24,25} και ειδικότερα την έκλυση προφλεγμονωδών διαβιβαστών.^{25,26} (Hyperlink) Κατά συνέπεια, η καθαρή λουτεολίνη μπορεί να βοηθήσει τον οργανισμό να μετριάσει/περιορίσει την μολυσματικότητα του COVID-19.²⁷

Το σκεύασμα PureLut® (διατίθεται από την Amazon Prime) περιέχει 100 mg λουτεολίνης (>98% καθαρότητα)/κάψουλα μαλακής γέλης σε πυρηνέλαιο για να αυξηθεί η απορρόφηση από το έντερο. Το PureLut® πρέπει να χορηγείται ως 1-2 κάψουλες μαλακής γέλης, 2-3 φορές την ημέρα με φαγητό εφόσον είναι ανεκτό. Το PureLut® δεν περιέχει κερσετίνη και είναι ανεκτό από άτομα που έχουν δυσανεξία σε πολυφαινόλες. Η λουτεολίνη επίσης υπάρχει στο διατροφικό σκεύασμα BrainGain® το οποίο στην Ελλάδα διατίθεται από την www.Galenica.com.

Η λουτεολίνη είναι πιο αποτελεσματική από την κερσετίνη. Αν η κερσετίνη είναι ανεκτή, τότε ο συνδιασμός λουτεολίνης και κερσετίνης θα ήταν πιο αποτελεσματικός όπως στα σκευάσματα NeuroProtek® (100 mg το καθένα/κάψουλα μαλακής γέλης). Στην Ελλάδα διατίθεται από την www.Fytoiasis.com.

Και τα δύο σκευάσματα έχουν Certificate of Free Sale από το FDA και γνωστοποίηση από τον ΕΟΦ.

Ενα άλλο σκεύασμα είναι το FibroProtek® το οποίο περιέχει μεγαλύτερες ποσότητες λουτεολίνης και κερσετίνης (150 mg and 85 mg το καθένα/κάψουλα μαλακής γέλης από την Amazon), σε πυρηνέλαιο για να αυξηθεί η απορρόφηση από το έντερο. Τα σκευάσματα αυτά πρέπει να χορηγούνται ως 1-2 κάψουλες μαλακής γέλης, 2-3 φορές την ημέρα με φαγητό εφόσον είναι ανεκτά. Η λουτεολίνη και η κερσετίνη σε αυτά τα σκευάσματα προέρχονται από σπόρους κύτρων και αποφεύγεται η φτηνή πηγή φλούδας από φυστίκια ή φάβας που μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες σε αλλεργικά άτομα ή αυτά με έλλειψη του ένζυμου G₆PD.

References

1. Poon LLM, Peiris M. Emergence of a novel human coronavirus threatening human health. *Nat Med*. 2020 Mar;26(3):317-319.
2. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Zhou Y, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020 Mar 19. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4. [Epub ahead of print]
3. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020 Feb 26.. [Epub ahead of print]
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. [Epub ahead of print].
5. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, Jia X, Nicholson S, Catton M, Cowie B, Tong S, Lewin S, Kedzierska K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020. Doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2.

6. Theoharides TC, Alysandratos KD, Angelidou A, Delivanis DA, Sismanopoulos N, Zhang B, Asadi S, Vasiadi M, Weng Z, Miniati A, Kalogeromitros D. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Jan;1822(1):21-33.
7. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*. 2018 Mar;282(1):121-150.
8. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, et al. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Feb 4;34(1). [Epub ahead of print]
9. Caughey GH, Raymond WW, Wolters PJ. Angiotensin II generation by mast cell alpha- and beta-chymases. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Jul 14;1480(1-2):245-57.
10. Hugh R P Miller and Alan D Pemberton. Tissue-specific expression of mast cell granule serine proteinases and their role in inflammation in the lung and gut. *Immunology*. 2002 Apr; 105(4): 375–390.
11. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ*. 2020 Mar 17;368.
12. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol*. 2004;31(4):304–309.
13. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):473-475.
14. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1432. Published 2020 Apr 8.
15. Moore N. Chloroquine for COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Drug Saf*. 2020;10.1007/s40264-020-00933-4.
16. <https://www.nytimes.com/2020/04/12/health/chloroquine-coronavirus-trump.html>
17. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*. 2000 Dec;52(4):673-751.
18. Yan H, Ma L, Wang H, Wu S, Huang H, Gu Z, Jiang J, Li Y. Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression. *J Nat Med*. 2019 Jun;73(3):487-496.
19. Xue G, Gong L, Yuan C, Xu M, Wang X, Jiang L, Huang M. A structural mechanism of flavonoids in inhibiting serine proteases. *Food Funct*. 2017 Jul 19;8(7):2437-2443.
20. Yi L, Li Z, Yuan K et al. Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Into Host Cells. *J Virol*. 2004 Oct;78(20):11334-9.
21. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M^{pro}) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints* 2020, 2020030226 (doi: 10.20944/preprints202003.0226.v1).
22. Ton AT, Gentile F, Hsing M, Ban F, Cherkasov A. Rapid Identification of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease by Deep Docking of 1.3 Billion Compounds. *Mol Inform*. 2020;10.1002/minf.202000028. doi:10.1002/minf.202000028 [published online ahead of print, 2020 Mar 11].

23. Micholas Smith, Jeremy C. Smith. Repurposing Therapeutics for COVID-19: Supercomputer-Based Docking to the SARS-CoV-2 Viral Spike Protein and Viral Spike Protein-Human ACE2 Interface. ChemRxiv. doi.org/10.26434/chemrxiv.11871402.v3.
24. Seelinger G, Merfort I, Schempp CM. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. *Planta Med.* 2008 Nov;74(14):1667-77.
25. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S, Theoharides TC. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Apr;135(4):1044-52. e5.
26. Taracanova A, Tsilioni I, Conti P, Norwitz ER, Leeman SE, Theoharides TC. Substance P and IL-33 administered together stimulate a marked secretion of IL-1 β from human mast cells, inhibited by methoxyluteolin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 2;115(40):E9381-E9390.
27. Theoharides, TC. COVID-19, mast cells and beneficial effects of luteolin. *BioFactors.* 2020 May; in press.