

L'ANGOLO DEL FARMACOLOGO

Cosa fare per proteggersi dal COVID19

Consentitemi di condividere con tutti voi spunti di riflessione ricavati dalla mia professione di *Farmacologo* e da una serie di evidenze scientifiche sia dirette che bibliografiche nel settore della nutrizione e dell'esercizio fisico.

Una breve cronistoria dei fatti

La diffusione del nuovo coronavirus Covid19, inizialmente diffusosi in Cina, ha ormai contaminato molte nazioni in tutto in globo terrestre, con un ingente numero di contagiati, malati in terapia intensiva e decessi. Tutto ha inizio da sintomi particolari simil-influenzali nel primo paziente infetto. A questo seguono refertazioni di pazienti con polmoniti ad eziologia sconosciuta secondo la Commissione della Sanità della provincia di Hubei. Il 7 gennaio 2020 viene isolato il Covid19 da un paziente con diagnosi di polmonite. Improvvisamente, l'11 gennaio 2020 il numero di infetti sale a 41 ed iniziano i primi decessi fino a far sequenziare l'intero genoma virale del Covid19. Il 30 gennaio 2020, l'OMS decreta lo stato di pandemia.

Da evidenziare che nella G.U. 31.01.2020 il nostro Consiglio dei Ministri dichiarava *“lo stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie virali trasmissibili”*

Sintomatologia clinica

In generale, l'infezione causata dal Covid19 evidenzia molte similarità cliniche con le infezioni dal SARS-CoV e presenta sintomi come malessere generale, febbre, tosse secca nelle fasi prodromiche, ma anche altre caratteristiche quali forme di congiuntivite o anche recentemente gastroenteriti.

La vera grande differenza con le sindromi influenzali che tutti conosciamo è che ovviamente nei confronti del Covid19 non abbiamo sviluppato anticorpi. Il virus penetra in profondità nelle vie aeree generando una polmonite interstiziale sostenuta da liberazione di citochine infiammatorie come IL6, raramente indotta dai virus influenzali stagionali a noi noti e non responsiva agli antibiotici.

Modalità di contaminazione

Non conosciamo tutte le modalità di diffusione del Coronavirus, ma sappiamo che può sopravvivere nell'aria per diverse ore e su alcune superfici fino a 3 giorni, secondo studi condotti dall'NIH (National Institute of Health), il Centro per il Controllo e Prevenzione delle Malattie, le Università UCLA e Princeton.

Il virus può essere trasmesso attraverso l'aria o contatto con una superficie contaminata, ma tali dati non sono stati validati secondo standard di pubblicazioni peer-review.

Alcuni ricercatori sostengono che i virus contenuti in fiale possono essere rinvenuti in aerosols fino a 3 ore dopo la loro diffusione, fino a 4 ore su rame, fino a 24 ore su cartone e fino 2/3 giorni su plastiche ed acciaio. Sembra anche che un ruolo particolare lo rivestano le polveri sottili nell'attrarre le goccioline contenenti il virus.

Sono in corso studi di diffusione del Covid19 in matrici differenti come le secrezioni nasali, lo sputo e le feci, ma anche studi ambientali, come la temperatura e le relative umidità.

Sappiamo che il Covid19 si trasmette o per contatto con una superficie o oggetto che ha il virus e quindi toccando mano, naso od occhi. Il limite di propagazione sembra essere di un metro, un metro e ottanta centimetri da un soggetto infetto attraverso "goccioline respiratorie" o colpo di tosse o starnuto. Si raccomanda di non venire a contatto con nessuna parte del volto se non ci è ben lavati le mani e quello di disinfettare spesso le superfici varie, nonché ciò che si indossa.

Alcuni scienziati dell'Università del Maryland hanno stabilito una intandoressante correlazione tra la diffusione del virus e le caratteristiche climatiche delle zone con diffusione del virus, una sorta di "cintura del Coronavirus". Da questa ricerca risulterebbe che temperatura ed umidità definiscono precisamente una stretta fascia compresa tra 30 e 50 gradi di latitudine, dove le temperature medie variano tra i 5 e gli 11 gradi, l'umidità tra il 47 e il 79%, proprio dove la malattia è esplosa in maniera più evidente.

Modalità di penetrazione

La proteina S sembra la proteina virale responsabile dell'entrata dei Covids all'interno dell'ospite. Diversi recettori sono stati descritti per i Covids, tra cui l'angiotensin-converting enzyme, in particolare l'ACE2 per la SARS-CoV ed il recettore ECAII e sembra anche per il Covid 19.

Esistono farmaci efficaci contro il Covid19?

Al momento del rilascio di questo articolo possiamo affermare che non esistono farmaci con conclamata efficacia farmacoterapeutica per i malati Covid19, ma pervengono dati scientifici promettenti sia dal nostro paese che da altri sull'impiego terapeutico di alcuni farmaci in via sperimentale.

Poichè molti ospedali nell'emergenza fanno ricorso a protocolli off-label, l'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA stà predisponendo l'approvazione per quelli già identificati nei vari reparti ospedalieri, quali il *Tocilizumab* e il *Remdesivir*.

Il *Remdesivir* è anche sotto studio clinico, controllato e randomizzato in pazienti ospedalizzati presso Centro Medico dell'Università del Nebraska (UNMC) in Omaha. Alcuni studi con il *Remdesivir* sono in corso anche in Cina. Poiché i coronavirus si replicano copiando il loro materiale genetico mediante un enzima noto come RNA polimerasi RNA dipendente, il *Remdesivir* agisce bloccando questo particolare enzima necessario per la replicazione virale.

Un altro report cinese evidenzia che un farmaco utilizzato in Giappone per alcuni ceppi di influenza risulterebbe efficace in alcuni pazienti con Covid19. Si tratterebbe del *Favipiravir*, anch'esso un inibitore ad ampio spettro della RNA polimerasi virale e sviluppato dalla Fujifilm Toyama Chemical, anche noto con il nome di *Avigan*. Il farmaco, tuttavia, secondo il Ministero della Salute giapponese, non sarebbe efficace su pazienti con sintomi severi.

Altri due farmaci sotto sperimentazione clinica sono l'*Idrossiclorochina* e la *Clorochina*, farmaci somministrati per via orale usati nel trattamento della malaria e di certe patologie infiammatorie.

Vaccini

Molti si domandano quando potrà essere disponibile un vaccino, ma al di là di notizie non attendibili, realizzare un vaccino richiede diversi mesi, in quanto va testato su modelli animali e poi testato sull'uomo per verificarne sicurezza ed efficacia.

Il Kaiser Permanente Washington Health Research Institute a Seattle ha iniziato una sperimentazione, come open-label trial su 45 volontari adulti sani tra i 18 e i 55 anni, uno studio che durerà 6 settimane. Il vaccino si chiama mRNA 1273

È possibile proteggersi in qualche modo dal Covid19?

Il Sistema Immunitario è un sistema di difesa che protegge l'organismo dall'invasione di patogeni, come virus e batteri e comprende una serie di cellule.

Va sottolineato che tutto ciò che può fornire un supporto/apporto al nostro Sistema Immunitario certamente aiuta, ed ognuno di noi può mettere in pratica una serie di "manovre" atte a proteggere questo nostro primo baluardo di risposta alle infezioni.

Attività fisica, Probiotici e Covid19

Premessa: per quanto riguarda l'attività fisica all'esterno va detto che ci deve attenere a precise disposizioni governative stando alla coscienza e responsabilità del soggetto di individuare percorsi in totale isolamento!!

Personalmente non concordo con restrizioni totali dell'attività fisica in quanto una moderata attività fisica mantiene integro il sistema immunitario, primo baluardo di difesa dai virus e patogeni vari.

Sappiamo che i probiotici sono microorganismi vivi che conferiscono un indubbio beneficio alla salute dell'ospite. Non conosciamo a fondo i meccanismi attraverso i quali agiscono esattamente ma tali benefici possono essere ceppo e dose-dipendente. I soggetti sportivi hanno una differente composizione dei ceppi del microbiota intestinale rispetto ai soggetti sedentari, così in tali soggetti alcuni probiotici possono aumentare l'assorbimento di alcuni macronutrienti come gli aminoacidi dalle proteine e influenzare così le proprietà farmacologiche e fisiologiche di molti alimenti. Sforzi eccessivi nello sport peggiorano l'integrità del sistema immunitario e questo contribuisce ad un aumento delle infezioni del tratto respiratorio, così come si verifica un aumento della permeabilità intestinale con potenziali rischi di tossiemie. Specifici ceppi di probiotici possono migliorare l'integrità della barriera intestinale.

Resveratrolo e MERS CoV

Recenti articoli scientifici evidenziano un'azione protettiva del resveratrolo sull'apparato polmonare nei confronti della sindrome respiratoria del Medio Oriente (MERS), patologia virale respiratoria identificata nell'Arabia Saudita nel 2012. Il resveratrolo è un composto naturale esistente in varie forme in differenti piante, Vitis vinifera, Polygonum Cuspidatum e Vaccinium Macrocarpon. Si è visto che il resveratrolo è in grado di contrastare la morte cellulare indotta da MERS-CoV inducendo una down-regulation dei segnali FGF-2. Inoltre, dal momento che l'infezione MERS CoV-2 scatena citochine infiammatorie, il resveratrolo riduceva l'infiammazione interferendo con le catene NF-kb, complesso proteico funzionante come fattore di trascrizione. Inoltre, il Covid-19, poi, per analogia al Coronavirus responsabile della SARS, si attaccherebbe al recettore angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 espresso da cellule epiteliali respiratorie e intestinali, da cellule nervose e cellule immunitarie. Covid-19 attraverso la disattivazione di ACE 2 genererebbe danno cellulare a livello polmonare. Il Resveratrolo quindi potrebbe nei pazienti con infezione da Covid-19 e con complicanze respiratorie severe svolgere attività anti-ossidanti, anti-infiammatorie e di ripristino della risposta immunitaria soprattutto nei soggetti anziani.

Vitamina C e Sistema Immunitario

Tutti conosciamo la Vitamina C come un micronutriente essenziale per l'uomo. È un potente antiossidante ed un cofattore per una famiglia di enzimi biosintetici e regolatori genici. La Vitamina C funge da barriera per gli epitelii contro vari patogeni e promuove l'attività di "scavenger" antiossidante della pelle, proteggendo contro lo stress ossidativo. Si accumula anche nelle cellule fagocitarie come i neutrofili dove aumenta la chemiotassi, la fagocitosi, la formazione di specie reattive dell'ossigeno ed è necessaria per apoptosi e clearance dei neutrofili dai siti d'infezione dai macrofagi, diminuendo così la necrosi/NETosi e il potenziale danno tissutale. Meno chiaro il suo ruolo sui linfociti, ma sembrerebbe aumentare la proliferazione delle cellule T e B. Sicuramente una carenza di Vitamina C provoca un'alterazione del sistema immunitario e quindi una più alta suscettibilità alle infezioni. Inoltre la supplementazione con Vitamina C sembra possedere la capacità di prevenire e curare le infezioni respiratorie e sistemiche.

Vitamina D

Sempre più importanza ed enfasi viene anche posta oggi al ruolo della Vitamina D nei confronti del Sistema Immunitario, oltre alla sua nota azione sull'omeostasi del calcio e delle ossa. Tanto che oggi la Vitamina D viene considerata a tutti gli effetti una sorta di ormone. Dal momento che recettori per la Vitamina D sono espressi dalle cellule del Sistema Immunitario (cellule B, T ed antigeni) e tali cellule immunologiche sono in grado di sintetizzare il metabolita attivo della Vitamina D, La Vitamina D riveste un ruolo autocrino nell'omeostasi immunologica, oltre a modulare le risposte innate ed adattative. Sembra quindi, alla luce di quanto emerge, che la Vitamina D svolga funzioni importanti ben al di là del suo ruolo sull'omeostasi del calcio e delle ossa.

Vitamina E

La Vitamina E è una vitamina liposolubile dotata di spiccate proprietà antiossidanti, presente in concentrazioni molto elevate nelle cellule immunitarie, considerata uno dei micronutrienti più efficaci nella modulazione della funzione immunitaria. Anche se la sua carenza risulta rara, una supplementazione di Vitamina E al di sopra delle normali raccomandazioni aumenta la funzione del sistema immunitario e riduce il rischio di infezioni, soprattutto nella popolazione anziana. Numerosi meccanismi di azione sono stati proposti a spiegazione delle sue correlazioni con il sistema immunitario. Principalmente, la Vitamina E modula la funzione delle cellule T mantenendo l'integrità della membrana delle cellule T, la trasduzione del segnale, la divisione cellulare e anche indirettamente influenzando i mediatori infiammatori generati dalle altre cellule immunitarie.

Omega 3

Anche gli Omega 3 possono avere fornito un importante contributo al Sistema Immunitario. La famiglia degli acidi grassi poliinsaturi esercita importanti modifiche sull'attivazione di cellule sia del sistema immunitario adattativo che di quello innato. Recenti studi evidenziano che l'olio di pesce ricco in DHA aumenta l'attività dei linfociti B. Inoltre l'attivazione cellulare indotta da olio di pesce e la conseguente produzione di anticorpi sembrerebbe fornire un contributo alle risposte immunitarie di origine infiammatoria.

Può l'alimentazione avere un contributo contro il Covid19?

Va sottolineato che al momento, trattandosi anche di un virus nuovo, non ci sono evidenze scientifiche che una particolare alimentazione piuttosto che un'altra possa contribuire né alla prevenzione dell'infezione da Covid 19 ovvero al controllo della progressione della sintomatologia stessa.

Tuttavia possono essere fatte le seguenti riflessioni:

- a) ancor più in queste circostanze ognuno di noi deve adottare un'alimentazione variegata soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo di frutta e verdura di stagione che sono ricche di vitamine minerali e sostanze antiossidanti e che quindi aiutano a mantenere ed esaltare l'integrità del sistema immunitario.
- b) Poiché la maggior parte di noi trascorre molto tempo a casa, pur potendo fare esercizi vari c'è uno stato sicuramente più alto di sedentarietà che può contribuire ad un eventuale aumento del peso. Il consiglio è di porre più attenzione al contributo dei carboidrati riducendone le quantità.
- c) Mantenere alto il livello di idratazione del corpo.

Dieta chetogenica

La dieta chetogenica è una dieta a basso contenuto di carboidrati, normoproteica ed alto contenuto di grassi sani, che induce il corpo a produrre piccole molecole di combustibile definite "chetoni". La dieta chetogenica sfrutta la capacità del corpo di convertire i grassi in energia ed è un regime fortemente antiinfiammatorio.

Ci sono molte evidenze scientifiche di correlazioni sull'impiego della dieta chetogenica e patologie varie. Tra le patologie che offrono riscontri positivi con un approccio chetogenico possono essere menzionate degenerazioni cerebrali quali l'Alzheimer e il Parkinson, ma anche le insulino-resistenze, l'obesità, il diabete, l'emicrania, la sclerosi multipla, le epilessie, l'autismo, la sindrome dell'ovaio policistico, la glicogenosi, la sindrome da deficienza di GLUT1 e persino alcuni tumori.

In queste circostanze e sotto controllo specialistico, sostenuto anche da Dr. Enzo Soresi, pneumologo di chiara fama, la dieta chetogenica potrebbe essere un valido aiuto sia per il contenimento del peso che per l'azione antiinfiammatoria della dieta stessa. Il Dr. Soresi parla anche della possibilità di *“coadiuvare un miglioramento della risposta immunitaria in situazioni quali una pandemia virale...”* e anche che *“possa servire a resettare il microbiota intestinale e renderlo più idoneo a collaborare con il sistema immunitario nel respingere l'infezione virale”*.

Un recente studio del 2019 ha evidenziato che una dieta chetogenica su topi di laboratorio conferiva protezione nel contesto di una infezione letale da influenza, attraverso un meccanismo di incremento delle cellule T $\gamma\delta$ nei polmoni.

Mi auguro che gli sforzi, la dedizione e il sacrificio di tutto il personale sanitario ospedaliero e non, possa essere presto ripagata con la remissione completa della pandemia.

Prof. Pierluigi Pompei

Unità di Farmacologia, Farmacoterapia
Scuola del Farmaco e dei Prodotti della Salute
Università degli Studi di Camerino

Responsabile Marche SANIS Scuola di
Integrazione e Supplementazione dello Sport

Membro del Comitato Scientifico della ESNS
(European School of Sport Nutrition)

Presidente Nazionale Afen (Associazione
Farmacisti Esperti in Nutrizione)

Bibliografia

Habibzade, P., Stoneman, E., The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med* 2020;11:65-71 2020.

Lln, S.C., Ho, C. T., Chuo, W. H., Li, S., Wang, T.T., Lin, T.T, Effectiv inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol, *BMC Infectious Diseases*, 2017 17:144.

Marshall, J.S., Portales-Cervantes, L., Leong, E. Mast cell responses to viruses and pathogen products, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4241.

Gutierrez, S., Svahn, S., L., Johansson, M. E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int. J Mol Sci*, 2019 20.

Aranow, C., Vitamin D and the Immune System, *J Investig Med* 2011;59(6):881-886.

Villani, A.C., Sarkizova, S., Hacoheh, N., Systems imunology: learninf the rules of the immune system. *Annu Rev Immunol*, 26, 36:813-842, 2018.

Carr, A.C., Moaggini, S. Vitamin C and the immune system *Nutrients* 2017, 9.

Brosseau, C., Selle, A., Palmer, D.J., Prescott, S.L., Barbarot, S., Bodinier, M., Prebiotics: mechanisms and preventive effects in allergy, *Nutrients*, 2019, 11.

Ashour, H.M., Elkhatib, W.F., Rahman, M., Elshabrawy, H., M. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens* 2020, 9, 186.

Kotey, E., Lukosaityte, D., Quaye, O., Ampofo, W., Awandare, G., Iqbal, M., Current and novel approaches in influenza management, *Vaccines* 2019, 7, 53.

Goldberg, E.L., Molony, R.D., Kudo,, E., Sidorov, S., Kong., Y., Deep Dixit, V., Ketogenic diet activates protective $\gamma\delta$ T cell response against influenza virus infection. *Science Immunology* 15 Nov 2019, vol. 4, Issue 41.

Thevarajan, I., Nguyen, T, H.,O., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., Van de Sandt, C, E., Jia, X., Nicholson, N., Catton, M., Cowie, B., Tong, S.Y., C., Lewin, S., R., Kedzierska, K., Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report on non severe Covid-19. *Nature Medicine* 2020.

Lewis, E.D., Meydani, S.N., Wu, D., Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4);487-494 2019.