

I protagonisti

È indubbio che i virus sono da oltre un anno i grandi protagonisti della comunicazione scientifica e multimediale, sia per medici e ricercatori che per gli addetti ai lavori, ma anche per i Governi nazionali e per tutta la UE, oltre che per l'intero pianeta.

capitolo 1

— Abbiamo spesso letto in passato dei virus influenzali (**Fig. 1.1**) dei vaccini e delle campagne vaccinali, come pure dei farmaci antipiretici o degli antibiotici per le complicanze, a volte letali dell'influenza stessa (**Fig. 1.2**) che colpiscono alcune migliaia di persone ogni anno nel nostro Paese. Il più noto oggi fra i vari virus è indubbiamente il Coronavirus (**Fig. 1.3**) la cui pandemia ha mobilitato enormi risorse nella ricerca e nella protezione sanitaria e sociale.

Già nel 2010 sulla prestigiosa rivista scientifica *Science* era apparso uno studio in vitro sul contrasto e l'inibizione all'Adenovirus (**Fig. 1.4**), agente eziologico che può causare infezioni respiratorie nell'uomo, mediante l'inibizione nutraceutica delle capsasi e delle neuramidasi, enzima proteolitico il primo in grado di contribuire all'apoptosi (morte) cellulare, mentre il secondo consente nei virus di tipo A la fuoriuscita delle particelle virali dalla cellula ospite, facilitando la diffusione dell'infezione.

Ma anche se molto diffusi (virus influenzale) o drammaticamente noti come il coronavirus, l'approccio alle patologie virali, vaccinale, farmacologico o di altro tipo

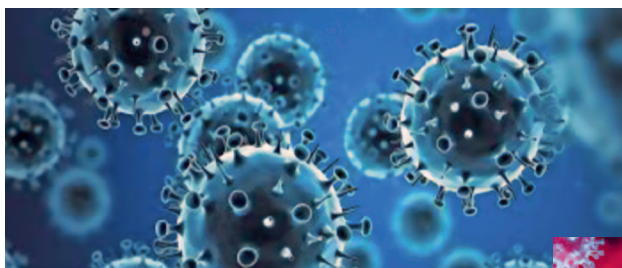


Fig. 1.1 Virus influenzale.



Fig. 1.2 Polmonite virale alla radiografia del torace.



Fig. 1.3 Coronavirus.



Fig. 1.4 Adenovirus.

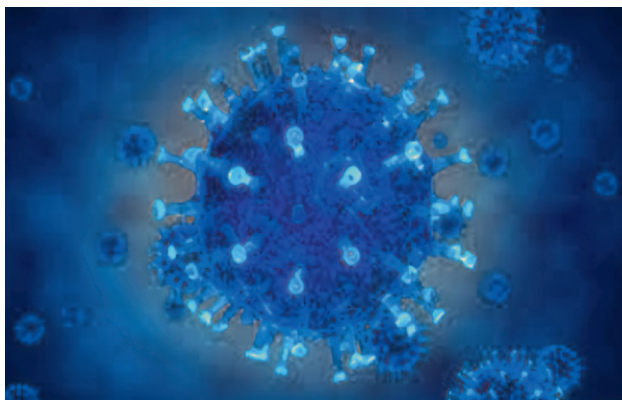


Fig. 1.5 Herpes virus.

(nutraceutico) non riguarda solo questi 2 virus ma attiene in generale alle varie tipologie e famiglie virali (Fig. 1.5) sia per il controllo sintomatico (ad esempio un dolore neuropatico o l'astenia) che per la ripresa post-infezione e la modulazione delle risposte immunitarie. Probabilmente, a parte i vaccini ed esulando dall'ambito farmacologico, fra gli aspetti più innovativi ed interessanti dell'approccio nutraceutico troviamo la specificità d'azione su "bersagli" selettivi, come la "spike protein" (Fig. 1.6) o sul "surfing virale" verso il recettore ACE2 (Fig. 1.7).

Molti fra i nutraceutici più recenti e studiati possiedono notevoli meccanismi di potenziamento e

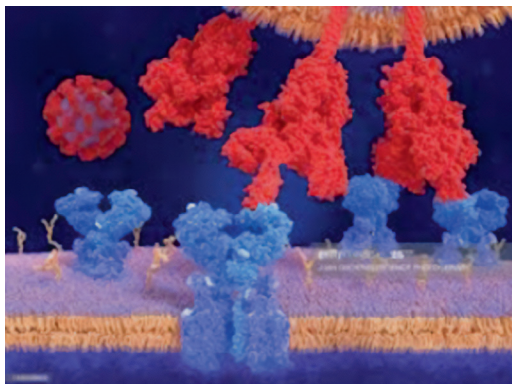


Fig. 1.6 Spike protein in 3D.

supporto del sistema immunitario e sulla capacità di aumentare l'attività di specifiche popolazioni cellulari dell'immunità come, ad esempio, i linfociti (Fig. 1.8).

Dunque, premesso che la nutraceutica non sostituisce uno stile di vita sano, una corretta idratazione, un movimento adeguato ed una alimentazione bilanciata, non va tuttavia misconosciuto il ruolo che tale insieme delle "scienze nutraceutiche" va assumendo nell'ambito di un approccio combinato e multifattoriale per la salute ed il benessere (Fig. 1.9).

È sicuramente uno scenario che cambia e rivoluziona un modo di pensare, che apre strade sconosciute alla ricerca ed all'innovazione e che rappresenta una pietra miliare nel continuo divenire delle scienze della salute e del benessere.

QUANTO DURANO I SINTOMI DOPO UNA INFEZIONE VIRALE DA CORONAVIRUS?

Dopo l'infezione da Covid-19 i pazienti guariti e negativizzati al tampone mostrano tuttavia molto spesso una notevole persistenza sintomatica che può durare anche alcuni mesi.

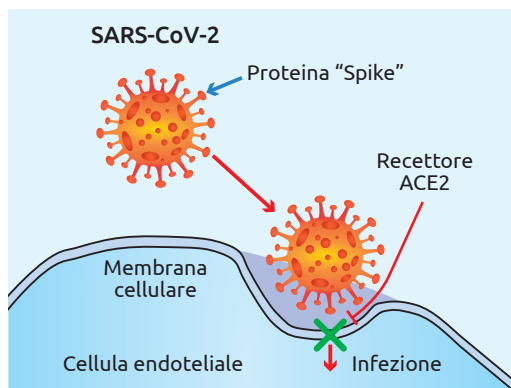


Fig. 1.7 Recettore ACE2.

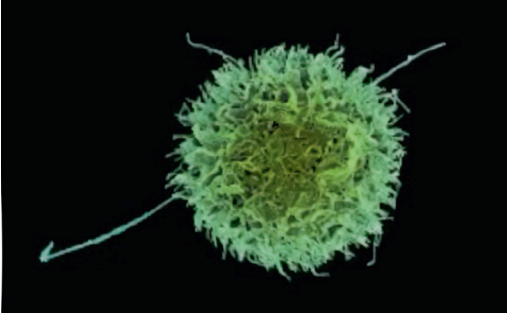


Fig. 1.8 Linfocita NK.

Epidemiology & Infection ha recentemente pubblicato uno studio italiano condotto all'Ospedale "Papa Giovanni XXIII" a Bergamo su 1.562 pazienti trattati fra febbraio ed agosto 2020. In particolare l'analisi riportata riguarda i primi 767 pazienti che avevano terminato il periodo di follow-up a luglio 2020.

L'età media del campione è stata di 63 anni e la valutazione si è svolta dopo una media di 81 giorni dalle dimissioni ospedaliere e 105 giorni in media dall'inizio dei sintomi. Il 32,9% era costituito da donne. Del campione totale (767) 668 persone erano state ricoverate e 66 erano transitate dalla terapia intensiva. In ogni caso per 509 pazienti si era resa necessaria l'ossigeno-terapia: fra questi 133 hanno necessitato del casco a pressione positiva continua e 62 dell'intubazione. Il ricovero medio è stato di 10 giorni, saliti a 30 per coloro ricoverati in terapia intensiva.

Le complicanze legate a Sars-CoV-2 hanno riguardato 232 pazienti. La tipologia delle complicanze ha incluso:

- problemi psichiatrici o psicologici;
- problemi cardiaci;
- problemi respiratori/polmonari;
- problemi trombotici.

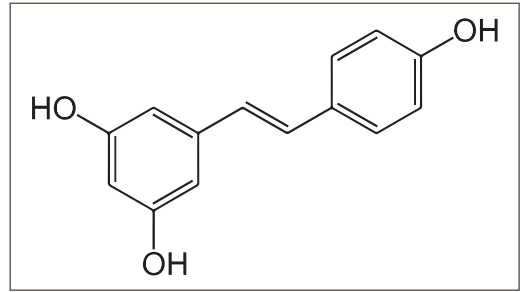


Fig. 1.9 Nutraceutica: formula di struttura del trans-resveratrolo.

Nella valutazione post-ricovero di follow-up il 51,4% dei pazienti ha mostrato ancora sintomi in atto quali:

- affaticamento (nel doppio delle donne rispetto agli uomini);
- dispnea da sforzo.

Un altro 30,5% di pazienti aveva ancora conseguenze psicologiche post-traumatiche (si parla di post-traumatismo virale).

Nel 19% dei casi si è riscontrata all'esame Rx una ridotta diffusione della trama polmonare, mentre nel 17% dei casi osservati persistevano valori di D-dimero doppi rispetto alla soglia di diagnosi per embolia polmonare. Questo fa comprendere ulteriormente come a detta degli Autori sia fondamentale un approccio multidisciplinare anche post-malattia. In questo ambito, dunque, anche l'approccio nutraceutico può rivelarsi utile in particolare per rafforzare il sistema immunitario e per contrastare il deficit di energia, oltre a ridurre in generale l'infiammazione residua a livello dei diversi distretti corporei.

Le 3 fasi dell'infezione virale – Case History Coronavirus

Facendo riferimento specifico al virus in gioco nella SARS-Cov-2, possiamo identificare 3 distinte fasi correlate all'infezione.

capitolo 2

– PRIMA FASE: L'INGRESSO (FASE VIRALE) IN 2 DIVERSE MODALITÀ

A) Fase di ingresso nella cellula ospite per fusione con la membrana cellulare

- Il virus entra attraverso le mucose delle vie aeree superiori (nasale e laringea), espandendosi poi a tutto il tratto respiratorio fino ai polmoni.
- Il primo meccanismo con il quale SARS-CoV-2 riesce ad entrare all'in-

terno di queste cellule sembra essere il legame con una proteina di transmembrana, l'enzima ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) verso la quale presenta una grande affinità.

B) Fase di ingresso nella cellula ospite per via endosomiale

L'altra modalità di ingresso cellulare del virus è quella endosomiale (Fig. 2.1) nella quale il legame del coronavirus SARS-CoV-2 al recettore cellulare, ACE2, determina internalizzazione dei virioni con endosomi, dove la proteina *spike* viene attivata dalla catepsina proteasica endosomiale L. (dipendente dal pH). In questa via, la proteina S viene scissa proteoliticamente al confine S1-S2 da tale enzima.

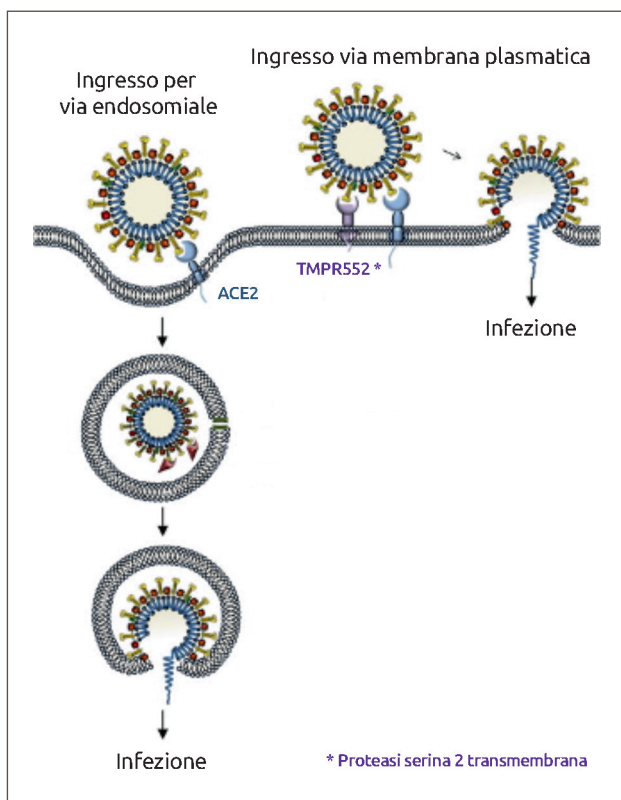


Fig. 2.1 Ingresso del coronavirus per via endosomiale.

SECONDA FASE: LA CASCATA INFIAMMATORIA (FASE INFIAMMATORIA)

Viene anche detta fase infiammatoria o "cytokines storm".

Per innescare una risposta antivirale, il sistema immunitario innato riconosce le strutture molecolari prodotte dall'infezione del virus, chiamate *Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP)*, riconosciuti dai recettori dell'RNA endosomiale, i *Toll-Like Receptor (TLR)* espressi principalmente dalle cellule dendritiche e dai macrofagi.

Questo evento di riconoscimento porta all'attivazione di fattori di trascrizione, come il *fattore nucleare KB (NF-KB)* e la *proteina attivatore 1 (AP-1)* che stimolano, a sua volta l'espressione di geni che codificano le citochine infiammatorie (*Fattore di necrosi tumorale TNF, e IL-1*) e le chemochine (ad es. *CCL2 e CXCL8*).

Dopo il suo ingresso, il virus inibisce o ritarda la risposta immunitaria dell'interferone innato (*IFN-α e IFN-β*) dell'ospite, con meccanismi non ancora completamente compresi. A seguito della compromissione del sistema *IFN*, la replicazione del virus avviene nelle cellule. L'attivazione di queste vie pro-infiammatorie porta all'attivazione di leucociti polimorfonucleati, cellule monocito-macrofagiche attivate, che riconoscono questi agenti estranei e cercano di fagocitarli.

Altre cellule coinvolte sono poi le cellule dendritiche presentanti l'antigene (*APC*) e le cellule Natural Killer (*NK*) che, a loro volta, determinano l'inizio della cascata infiammatoria con l'intento di eliminare il patogeno.

TERZA FASE: FASE IMMUNITARIA

Gli studi indicano anche il coinvolgimento dello stress ossidativo nell'infezione da *SARS-CoV-2* aumentando la produzione di specie reattive dell'ossigeno (*ROS*) e indirettamente sopprimendo la difesa antiossidante dell'ospite mediata dal *Nuclear Factor*.

Inoltre, la granulocitosi in risposta all'infezione da *SARSCoV-2* contribuisce anche alla produzione di ioni super ossido e alla produzione aggiuntiva di citochine proinfiammatorie. Le

citochine elevate attivano anche l'induzione dell'endotelio *HA-sintasi-2 (HAS2)* nelle cellule epiteliali alveolari (tipo 2) e nei fibroblasti correlate alla vasculite polmonare.

Pertanto, abbiamo 3 fasi fondamentali legate all'infezione virale da Coronavirus (**Fig. 2.2**) che rappresentano anche, assieme alla pre-infezione ed alla fase di post-infezione, target specifici per l'intervento sia farmacologico che nutraceutico.

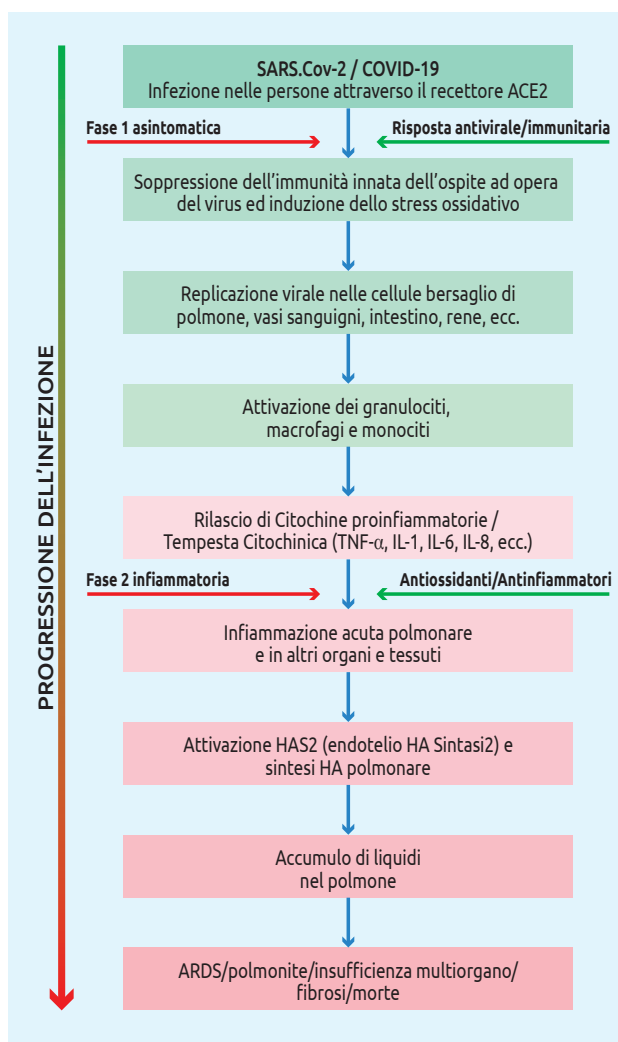


Fig. 2.2 Sintesi delle fasi dell'infezione virale (Coronavirus).

Virus e vaccini

Ovviamente la prevenzione delle infezioni e delle malattie virali si avvale (quando presenti) dell'impiego dei vaccini sia in età pediatrica (ad esempio vaccino anti-pertosse, anti-morbillo e anti-rosolia) che in età adulta ove spicca l'utilizzo del vaccino anti-influenzale.

capitolo 3

— Proprio a seguito della pandemia da coronavirus, una imponente ricerca a livello mondiale ha condotto in tempi ristrettissimi, grazie anche alle particolari procedure adottate, alla scoperta, allo studio ed alla produzione di nuovi vaccini basati sull'utilizzo delle biotecnologie (Fig. 3.1).

Come per tutti i vaccini, il problema da risolvere è quello di riuscire ad addestrare il nostro sistema immune a riconoscere il patogeno quando lo incontrerà, senza che sia il patogeno stesso a far scattare le risposte. "Insegnare a riconoscere" significa presentare alle cellule del nostro sistema immune qualcosa che abbia la forma del virus (nel senso della forma tridimensionale), così che su di essa possano essere modellati gli anticorpi giusti, ovvero delle proteine della classe delle immunoglobuline che hanno

la forma giusta per incastrarsi sulla superficie del virus ricoprendolo del tutto, impedendogli così di funzionare e rendendolo appetibile a cellule come i macrofagi che fagocitano tutto ciò che è ricoperto di anticorpi e lo distruggono. In generale la maggior parte degli sforzi è tesa all'utilizzo di tecnologie più innovative, basate sull'utilizzare solo "parti" del virus bersaglio e addestrare il nostro sistema immune a riconoscere quelle. La parte prescelta preferenzialmente nel caso di Sars-CoV-2 è la proteina *spike*, sia perché è molto specifica del virus, sia perché bloccarla con anticorpi porta all'impossibilità del virus di invadere cellule umane (anticorpi neutralizzanti), dato che questa proteina è quella che riconosce il recettore umano ACE2 per consentire al virus di entrare nelle cellule umane (un processo impossibile quando la "spike" è ricoperta di anticorpi). Per "consegnare" al nostro sistema immune le porzioni di virus contro cui vogliamo addestrarlo, un primo modo è quello di utilizzare virus diversi – gli Adenovirus – che sono quasi innocui nell'uomo (nel senso che causano patologie come il raffreddore). Il DNA di questi virus viene modificato, inserendoci il gene della proteina *spike*. Questi virus sono quindi iniettati nei vaccinand, infettano le nostre cellule e portano il Dna per sintetizzare la proteina *spike* nel nucleo cellulare. In questa sede il Dna, senza integrarsi nel nostro, fornisce le istruzioni perché

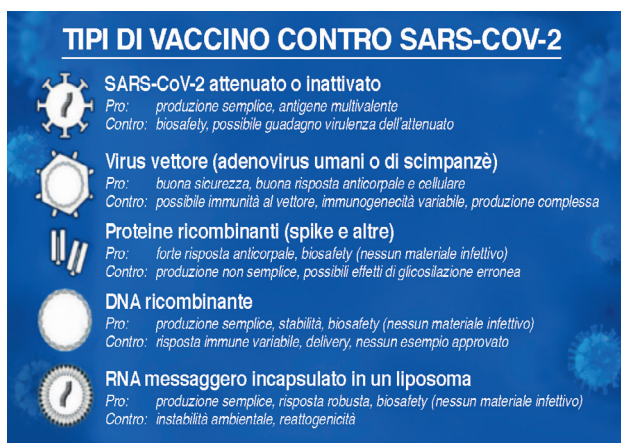
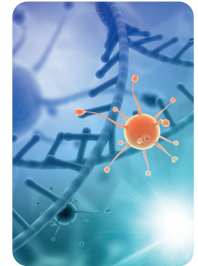


Fig. 3.1 Tipologie dei vaccini anti-SARS-CoV-2 (da Prof. E. Bucci, Professor of Molecular Biology and Biochemistry, Temple University, Philadelphia, USA).

sia prodotta la proteina *spike*. Sono le nostre cellule, a questo punto, a produrre la porzione di virus che il sistema immune riconosce come estranea. In questo modo si costruisce la risposta protettiva contro Sars-CoV-2. In generale i vaccini si basano comunque sull'impiego di virus: alcune alternative più moderne sono state sviluppate proprio contro Covid-19. Possiamo fornire alla cellula solo l'informazione necessaria a produrre da sé la proteina che il sistema immunitario deve imparare a riconoscere, mediante "stringhe" di Dna o RNA. Nel caso dei vaccini a Dna contro Sars-CoV-2, si intende fornire alle cellule un "anellino" di Dna che codifichi per la proteina *spike*. Molto più semplice, in linea di principio, è fornire alle nostre cellule il messaggio genetico giusto sotto forma di Rna, come avviene appunto per i vaccini di Pfizer, Moderna ed altri in sviluppo. Un RNA messaggero, avvolto in un liposoma che ne facilita l'ingresso nelle cellule e lo protegge dalla degradazione, non ha bisogno di raggiungere il nucleo delle cellule per funzionare; appena entra in una cellula, viene immediatamente trasformato nella proteina *spike* che serve ad addestrare il nostro sistema immune, generando quindi una risposta. Il rovescio della medaglia, per i vaccini a Rna, consiste nel fatto che il materiale stesso di cui sono fatti – l'RNA – è molto delicato, per cui il vaccino va conservato a basse temperature e protetto opportunamente. L'interesse di medici, ricercatori e scienziati è rivolto per quanto riguarda i vaccini alla durata della protezione determinata dal tasso anticorpale, alle differenze della risposta vaccinale per classi d'età ed al rapporto

fra il vaccino e le nuove varianti emerse (ad es. la variante inglese) in termini di efficacia protettiva ed immunizzazione. Altro parametro da monitorare riguarda la tollerabilità e l'incidenza delle reazioni avverse ai vaccini. Dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Sono queste le reazioni avverse dei vaccini anti-Covid-19 somministrati in Italia, ad oggi quelli di Pfizer/Biontech e di Moderna. Ci sono state 469 reazioni avverse ogni 100.000 dosi, secondo i dati del primo rapporto Aifa sulla sorveglianza dei vaccini. I vaccini Comirnaty di Pfizer/BioNTech (autorizzato il 22 dicembre 2020 e in Italia utilizzato dal 27 dicembre 2020) e Covid-19 Vaccino Moderna (autorizzato il 7 gennaio 2021 e somministrato sul nostro territorio a partire dal 14 gennaio), hanno provocato nel 92,4% in caso di reazioni avverse, tipologie di reazioni non gravi "come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Con Comirnaty sono state osservate anche cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza e disturbi del gusto mentre con il vaccino Moderna, nausea e dolori addominali", dice AIFA, specificando che le altre reazioni locali e i dolori articolari diffusi sono state meno frequenti. I dati sono riferibili al periodo tra il 27 dicembre 2020 e il 26 gennaio 2021. Guardando ai numeri, sono state segnalate 7.337 segnalazioni su un totale di 1.564.090 dosi somministrate per entrambi i vaccini, con un tasso di segnalazione di 469 ogni 100.000 dosi. *"La maggior parte delle segnalazioni sono relative al vaccino maggiormente utilizzato Comirnaty (7.294 su 1.550.019 dosi somministrate)"*, si legge nel rapporto. A presentare maggiormente



le reazioni avverse sono le donne. *“Il tasso di segnalazione è di 561/100.000 dosi somministrate nel sesso femminile e di 293/100.000 dosi somministrate nel sesso maschile, indipendentemente dalla dose e dal vaccino somministrati”*, spiega sempre il rapporto. AIFA.

Nel periodo marzo-aprile 2021 alcune segnalazioni di trombosi venose profonde dei seni cerebrali inferiori in particolare in donne, di cui alcune con esito infausto, relative in particolare ai vaccini a vettore virale (Astrazeneca e Jonshon & Johnson) hanno indotto EMA ed AIFA ad emettere avvertenze ed indicazioni preferenziali di utilizzo per classi di età e fattori di rischio già presenti nell'anamnesi dei vaccinand.



VACCINI E VARIANTI DEL VIRUS

A fare un punto sull'efficacia dei vaccini contro le varianti è l'Istituto Superiore di Sanità. *“Al momento i vaccini sembrano essere pienamente efficaci sulla variante inglese, mentre per quella sudafricana e quella brasiliana potrebbe esserci una diminuzione nell'efficacia. Diversi studi sono in corso nel mondo per rispondere alla domanda”*, precisa l'ISS.

Per questo Astrazeneca continua la ricerca. *“Abbiamo una versione con la sequenza di picchi sudafricani in lavorazione”*, ha detto Sarah Gilbert, Capo Ricercatore Del Team Di Oxford, Alla Bbc. *“È molto probabile che possiamo avere una nuova versione del vaccino pronta per l'uso in autunno”*, ha aggiunto la Gilbert.

In pratica le varianti del virus comportano una variazione nelle sequenze della *“proteina spike”* che potrebbero ridurre l'efficacia vaccinale. Come si calcola l'efficacia del vaccino?

Da oltre un secolo per efficacia si intende la misura dell'insorgenza della malattia nei vaccinati rispetto ai non vaccinati. Per questo vengono condotti studi clinici in cui i volontari vengono assegnati in modo random al gruppo che riceve il medicinale o a quello che non lo avrà e prenderà un placebo. Diversa è invece l'efficacia sul campo, che si definisce efficacia pratica (*effectiveness* in inglese): è la misura di quanto un vaccino funzioni in una popolazione più ampia. L'efficacia viene espressa con la proporzione del tasso di attacco della malattia tra i non vaccinati e quello tra i vaccinati oppure come calcolo del rischio relativo di malattia nel gruppo dei vaccinati.

La scelta di riservare i vaccini con un livello di efficacia maggiore secondo il Prof. Giuseppe Ippolito, Direttore Scientifico dello Spallanzani (Roma), alle persone con un'età più elevata e che hanno maggiori rischi a causa di patologie concomitanti è la strategia migliore per proteggere al meglio coloro che corrono più da vicino il pericolo di malattia grave e morte. Aifa ha illustrato come i risultati degli studi effettuati, *“hanno dimostrato che due dosi del vaccino Covid-19 mRNA Bnt162b2 (Pfizer Biontech) somministrate a distanza di 21 giorni l'una dall'altra possono evitare al 95% degli adulti dai 16 anni in poi di sviluppare la malattia Covid-19 con risultati sostanzialmente omogenei per classi di età, genere ed etnie. Il 95% di riduzione si riferisce alla differenza tra i 162 casi che si sono avuti nel gruppo degli oltre 18mila che hanno ricevuto il placebo e i soli 8 casi che si sono avuti negli oltre 18mila che hanno ricevuto il vaccino.*