

## INFEZIONE DA COVID-19: cosa fare

*Maurizio Ceccarelli*

Gli organismi hanno essenzialmente 3 tipi di difese, disposte “sequenzialmente”, che il virus deve superare: barriere fisiche; immunità innata; Immunità adattativa.

L’immunità innata (I.I.), o costitutiva, è un meccanismo di difesa preesistente all’incontro con l’antigene. Rappresenta la prima linea di difesa dell’organismo e viene attivata da molecole espresse solo dal patogeno.

L’immunità acquisita, o inducibile, è l’espressione della risposta dell’individuo all’azione di agenti estranei (antigeni) che si sviluppa in seguito al loro contatto.

L’Immunità innata viene innescata dai PAMPs (pathogen associated molecular patterns), che si legano ai TLRs (Toll-like receptors), specifici recettori espressi sulla membrana delle cellule effettrici dell’I.I. (es. cell. dendritiche). Mentre i TLRs che riconoscono batteri e miceti sono all’esterno della membrana, quelli che riconoscono gli acidi nucleici virali sono sulle membrane intracellulari

Il sistema degli interferoni (IFNs) è una delle più importanti difese antivirali. Secreti sia localmente che sistemicamente, inducono le cellule a produrre una serie di proteine che causano molteplici effetti e, in particolare, il blocco replicazione virale.

1. IFN-beta (tipo 1), prodotto da cellule epiteliali e fibroblasti, diffonde scarsamente dalla sede di produzione, e raggiunge facilmente alte concentrazioni locali, efficaci nel proteggere le cellule vicine a quella infettata.
2. Se l’infezione progredisce e raggiunge il circolo, può venire in contatto con i diversi tipi leucocitari che producono IFN-alfa (tipo 1): molto diffusibile, raggiunge tutti gli organi e contrasta efficacemente la diffusione dell’infezione.
3. Continuando l’infezione, si attiva la risposta adattativa con la produzione di IFN-gamma (tipo 2), che potenzia la risposta cellulo-mediata.

Da quanto esposto ci sembra importante, oltre al rispetto delle norme igieniche continuamente ripetute dagli esperti nei mas media e ad evitare i contatti, di

preoccuparci di potenziare le difese immunitarie innate, nostre e dei nostri pazienti anche con semplici integrazioni che abbiano, però, riconoscimento scientifico.

La vitamina C oltre a regolare l'immunità innata e l'immunità adattativa. Regola la consistenza dei tessuti, rallentando la penetrazione di virus, batteri e tumori.

La vitamina D3 regola le funzioni immunitarie innate e adattative. In particolare, ottimizza la sintesi e l'azione della catelicidina che, come quella di altri peptidi antimicrobici, prevede la disintegrazione (danneggiamento e perforazione) delle membrane cellulari batteriche.

La cloroquina o idrossicloroquina (PLAQUENIL) potenzia la formazione e la funzione dell'autolisosoma (struttura formata dal lisosoma unito all'autofagosoma). L'autofagia è un potente strumento che le cellule ospiti usano per difendersi dalle infezioni virali. Le vescicole a doppia membrana, chiamate autofagosomi, trasportano il carico virale intrappolato nel lisosoma per degradazione. In particolare, l'autofagia avvia una risposta immunitaria innata cooperando con la segnalazione del recettore del riconoscimento dei modelli per indurre la produzione di interferone. Inoltre, degrada selettivamente i componenti immunitari associati alle particelle virali. Dopo la degradazione, l'autofagia coordina l'immunità adattativa fornendo antigeni derivati da virus per la presentazione ai linfociti T.

L'Echinacea purpurea, con la sua concentrazione di Alcamidi, rafforza l'immunità innata attraverso l'attivazione di neutrofili, macrofagi, leucociti polimorfonucleati (PMN) e cellule natural killer (NK).

I FPP (Fermented Papaya Preparation) da Papaya Carica ha proprietà antiossidanti, antinfiammatorie e immunostimolanti.

Questo ci previene l'infezione virale. Ma se questa si attiva, dovremmo usare dei Farmaci Antivirali. Questi presentano molte limitazioni ed effetti collaterali.

I virus sono parassiti obbligati, sfruttano i meccanismi replicativi della cellula ospite. Gli agenti antivirali dovrebbero colpire selettivamente le tappe dell'infezione virale.

Il farmaco ideale dovrebbe interrompere la replicazione virale in un punto SPECIFICO ed ESSENZIALE del virus senza influenzare il normale metabolismo cellulare. Il farmaco ideale dovrebbe ridurre i sintomi della malattia senza modificare l'infezione così tanto da prevenire lo sviluppo di una risposta immune nell'ospite.

Lo sviluppo di farmaci antivirali è molto lento a causa di numerosi fattori:

- Diversi bersagli d'azione virus
- Metabolismo virale dipende da quello cellulare → è difficile colpire l'uno senza danneggiare anche l'altro
- Ogni virus ha meccanismi propri → è difficile che un farmaco agisca verso diverse specie virali

Tutte le fasi del ciclo virale sono potenziali bersagli per l'azione degli antivirali:

1. l'attacco del virus alla cellula. Questo sarebbe il farmaco ottimale perché eviterebbe l'ingresso del virus nella cellula. Ma ogni tipo di virus ha una sua proteina d'attacco.
2. lo scapsidamento, provocano spesso effetti tossici, e selezionano rapidamente mutanti resistenti
3. la trascrizione virale (polimerase inibitori). Molti e con diverse funzioni di attacco. Possono alterare il metabolismo cellulare.
4. la traduzione di proteine virali (proteasi inibitori)
5. il rilascio dei virioni. (neuraminidase inibitori)

Anche se, come detto, l'azione di questi farmaci è diretta solo ad alcuni tipi di virus, si potrebbe utilizzare un cocktail di Inibitori delle Proteasi (Oseltamivir, Darunavir) e Inibitori delle Neuroaminidasi (Azatanavir).

Ma il grande problema dell'infezione da COVID-19 è la polmonite interstiziale grave determinata da un'eccessiva risposta immune.

Sintomi di molte malattie sono conseguenza dell'azione di citochine o di una risposta immune troppo intensa. I sintomi tipici dell'influenza e di molte altre infezioni virali sono il risultato dell'azione dell'IFN e di altre citochine indotte dal virus. L'interazione fra Ab e grandi quantità di virus presenti nel sangue può causare malattie da immunocomplesso. Il danno tissutale dell'epatite B è il risultato della risposta immune cellulomediata.

Quello che può sembrare un paradosso riflette semplicemente l'equilibrio dinamico fra virus e ospite: se la risposta immune elimina l'infezione distruggendo un piccolo numero di cellule infettate, i sintomi sono assenti o molto lievi, e l'ospite guarisce senza danni; se invece prima dall'attivazione immune sono infettate un gran numero di cellule, la distruzione stessa delle cellule infettate può causare gravi conseguenze.

Da ciò, sembra utile seguire l'andamento della risposta infiammatoria tramite la PCR (indotta dall'interleuchina 6) immediatamente dopo la comparsa dei primi sintomi e seguire il valore regolarmente in modo da agire rapidamente, in caso di elevazione improvvisa, per ridurre la cascata infiammatoria (Cortisonici, Inibitori

del COX2, Tocilizumab, o Atlizumab, Anticorpo monoclonale chimerico anti-interleuchina 6).