

Proposta per la Fase 2: come ridurre i sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2 e identificare gli individui a rischio di malattia

GianPiero Pescarmona, professore in quiescenza di Biochimica Clinica, Università di Torino

Premessa

Pensare di sconfiggere un virus di questo tipo è impossibile. Uomini e virus hanno sempre convissuto ed è naturale che continuino a farlo. Occorre solo individuare e creare le condizioni perché possano farlo in sicurezza, come ha ricordato recentemente anche Ilaria Capua¹.

La vera domanda non è come si moltiplica il virus, né come fermarlo.

La vera domanda è: come sono fatte le persone che si ammalano? E quelle che muoiono?

Come possiamo curarle, non con altre medicine, ma rendendole simili a quelle che non si ammalano?

Come possiamo identificarle nella popolazione generale in modo da isolarle e rinforzarle senza fermare i sani e bloccare l'economia e la vita sociale?

1. Come funzionano i virus

Esistono virus come HCV (epatite C) o Herpes (Varicella, citomegalovirus, Varicella, Epstein-Barr) che entrano nel nostro corpo e non se ne vanno più. Scelgono la cellula migliore, più nutrita, più ossigenata e li stanno fino a che l'ospite non diventa vecchio, denutrito, pieno di farmaci. Allora la cellula ospite muore e il virus torna in circolo, mentre l'ospite produce gli anticorpi.

Il picco delle epatiti C è tra i 45/50 anni quando si va in menopausa o andropausa.

È saggio pensare di avere tutti i virus dentro di noi e cercare di conservarci bene per non farli uscire dalla loro cellula ospite.

I virus come l'influenza e questi Coronavirus invece entrano in un corpo, trovano la cellula adatta a loro, usano la macchina delle nostre cellule per duplicare RNA e proteine, e una volta duplicati escono alla ricerca di un altro ospite. Questo succede da milioni di anni e di tanto in tanto frammenti di genoma virale si incorporano nel nostro e noi evolviamo.

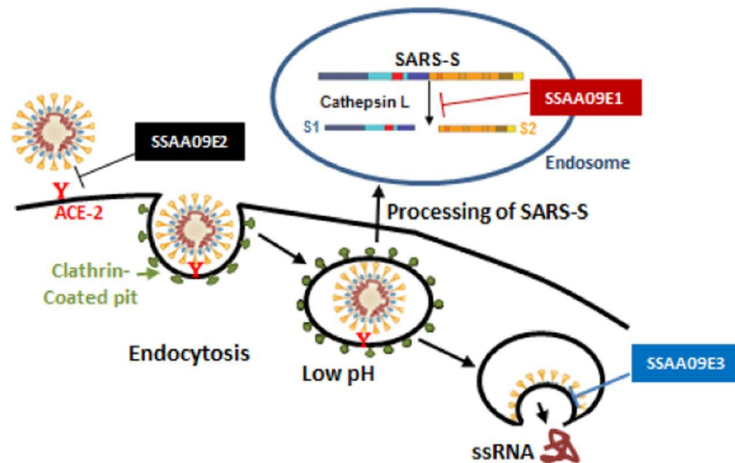
Le infezioni virali sono un fenomeno evolutivo che dura da milioni di anni, il più delle volte senza che ce ne accorgiamo. Qualche volta la cellula bersaglio è critica, e allora noi ci accorgiamo dell'infezione.

È pensabile fermare un processo di questo tipo? Sembra molto più saggio ed economico fare in modo che il virus diffonda, prevenendo solo i sintomi.

¹ <https://fondazioneleonardo-cdm.com/it/news/convivere-con-il-virus-parla-ilaria-capua/>

2. Il virus SARS-CoV-2

Nel caso specifico è stato identificato il Recettore, la molecola a cui il virus SARS-CoV-2 si lega: in questo caso, ACE2.



Il virus si lega, la cellula si accorge di un corpo estraneo e lo fa entrare, introducendolo in un vacuolo acido proprio come lo stomaco. Pensando di mangiarselo. Ma la digestione acida libera invece le strutture nascoste (RNA) che entrano nel citoplasma e usano la sintesi proteica e del RNA della cellula ospite per moltiplicarsi e poi andarsene. Come mai nel caso di COVID-19 è andata male e gli ospiti muoiono?

Per caso.

Come mai il virus si lega a ACE2?

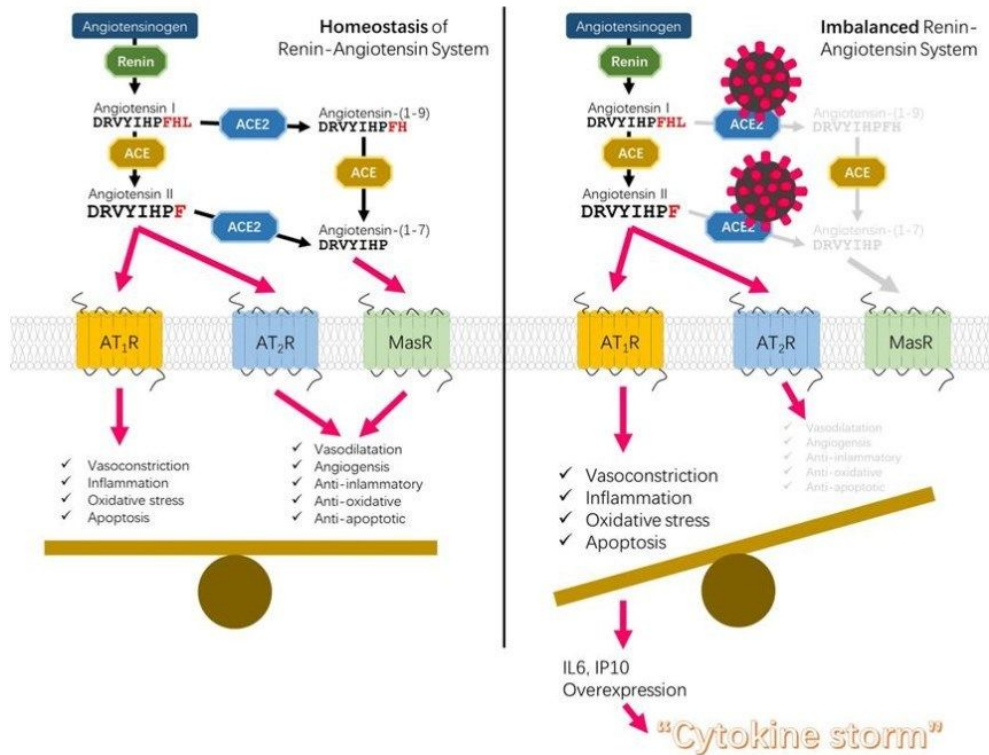
Il virus ha una corona (la parte che poi si lega alla cellula) molto variabile che una volta si lega ad una cellula una volta ad un'altra. Cresce male e stenta. Va avanti così per anni, nessuna epidemia di Coronavirus. Poi un giorno, per caso, sviluppa una proteina (Spike è la proteina mutevole) che si lega ad ACE2, entra in questa cellula e comincia a riprodursi a velocità vertiginosa. Come mai? Lo sapeva? No. E allora perchè cresce così in fretta? Perché ACE2 ha la stessa composizione in Aminoacidi della proteina principale del virus, quella che gli permette di riprodursi. Questo significa che una cellula con tanto ACE2 lo fa crescere bene.

Tutto a posto? No, perchè ACE2 ha un ruolo importante in un sistema centrale per il nostro benessere, che si chiama Sistema-Renina-Angiotensina (RAS, Renin Angiotensin System)

Il **Sistema-Renina-Angiotensina (RAS)** regola molti processi, tra cui il controllo della pressione sanguigna, e ha come prodotto finale **Angiotensina II**.

Nei nostri polmoni la produzione di Angiotensina II è frutto di un bilanciamento tra le attività di due enzimi, ACE e ACE2. ACE li aumenta, ACE2 li diminuisce.

Il virus lega ACE2, ACE rimane solo e l'Angiotensina II aumenta.



L'Angiotensina II a sua volta aumenta la produzione di ROS (Reactive Oxygen Species), che scatenano tutta una serie di reazioni di tipo infiammatorio, che a piccole dosi sono positive, aiutano a guarire, se **eccessive, invece, bloccano la funzione del polmone**. Se non respiro e non riesco a ossigenare il sangue devo ricorrere a tutte le pratiche extracorporee (terapia intensiva) che conosciamo, costose, complicate e spesso molto traumatiche.

Ricordiamo per un momento che a fronte di persone che stanno molto male, moltissime non si ammalano, e noi non ce ne accorgiamo. L'infezione per alcuni segue la prassi antica: il virus entra, si moltiplica e se ne va. E noi non li contiamo ma sono di certo la maggioranza.

Riprendiamo allora le domande iniziali:

La vera domanda non è come si moltiplica il virus, né come fermarlo.

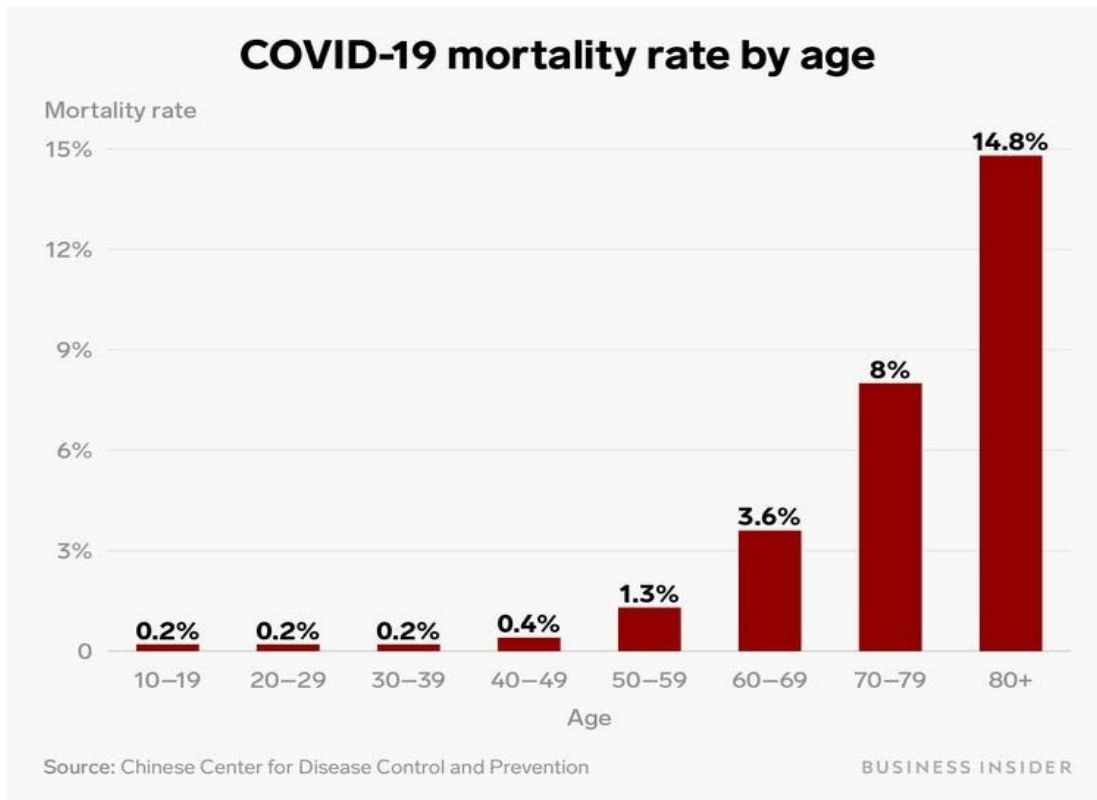
La vera domanda è: come sono fatte le persone che si ammalano? E quelle che muoiono? Come possiamo curarle, non con altre medicine, ma rendendole simili a quelle che non si ammalano?

Come possiamo identificarle nella popolazione generale in modo da isolarle e rinforzarle senza fermare i sani e bloccare l'economia e la vita sociale?

3. La popolazione

Ci sono molte descrizioni della popolazione di quelli che si ammalano gravemente e che tutti abbiamo visto:

- la mortalità dipende dall'età

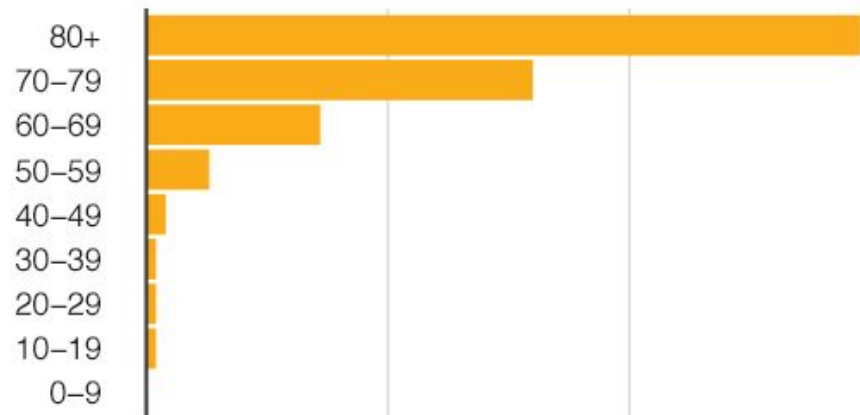


- la mortalità dipende dal sesso e da altre malattie preesistenti

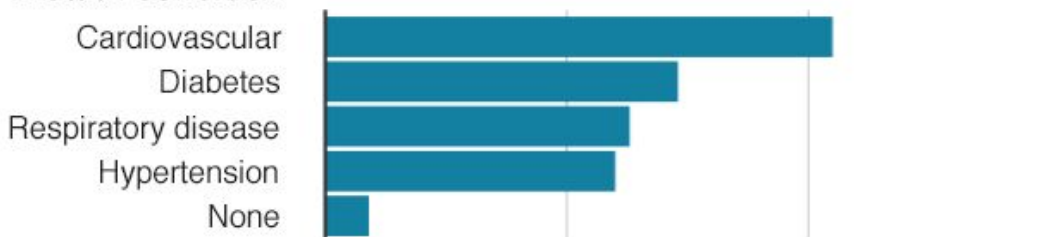
Death rate varies by age, health and sex

Proportion of deaths among confirmed cases

Age



Health condition



Sex



Source: Chinese Centre for Disease Control & Prevention, 18 Feb 2020

BBC

Ma ce ne sono altre che non ho visto considerate. Nessuno considera, ad esempio, con quali farmaci siano state curate le malattie preesistenti. I pazienti sembrano tutti pazienti sani, come se tutti i malati di COVID-19 partissero dalle stesse condizioni di base.

Ma le malattie preesistenti (e i farmaci usati per curarle) incidono profondamente sulla risposta all'infezione da SARS-CoV-2. Quasi tutte le malattie oggi sono curate riducendo i sintomi con un meccanismo che non ne rimuove le cause prime, anzi spesso le aggrava:

- sono iperteso, mi danno un farmaco che blocca ACE, e la pressione si abbassa, ma la causa, spesso la carenza di Vitamina D, persiste. E la carenza di Vitamina D aggrava la prognosi del COVID-19.
- spesso la glicemia alta deriva da un aumento di cortisolo, che il surrene produce quando il cervello va in crisi, perché non riesce a respirare bene e pensa che il glucosio nel sangue non sia abbastanza. E' un qui pro quo. Ma siamo fatti così.
Il diabete di tipo II, controllato perfettamente può portare ad un aumento ulteriore del Cortisolo. Un diabetico ben controllato ha il cortisolo più alto di uno non curato. Il Cortisolo alto è un fattore di rischio per una COVID-19 grave.

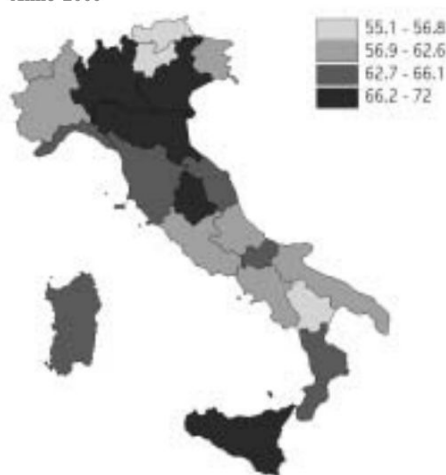
Ci sono dati epidemiologici che confortano questa ipotesi?

Descrizione dei Risultati
Popolazione 65-74 anni

Il dato medio nazionale risulta pari a 64,7% per l'anno 2000 e non si discosta dal valore registrato nel precedente anno 1999 (63,9%). Il valore minimo si riscontra in Trentino Alto Adige (55,1%), il valore più elevato in Emilia-Romagna (72%).

Con l'eccezione della Sicilia, le Regioni nelle quali si osservano i valori più elevati sono concentrate nell'Italia centro settentrionale.

Consumo di farmaci nella popolazione 65-74
Anno 2000



Questa mappa² ci mostra che proprio dove si è sviluppata l'epidemia in forma più grave l'uso ([abuso?](#)) di farmaci era nettamente prevalente nella popolazione più colpita da COVID-19, le persone di 65-74 anni.

Gli anziani, soprattutto quelli istituzionalizzati, ricevono un carico di farmaci spesso eccessivo che li rende totalmente indifesi di fronte al virus, per i motivi che ho spiegato prima. Questa tesi è sostenuta anche in una comunicazione del professore di Farmacologia Clinica Laporte.³

² vecchiotta, ma questa ho trovato; [Osservatorio della salute, 2003](#)

³ Joan-Ramon Laporte, M.D., [In the midst of the sars-cov-2 pandemia, caution is needed with commonly used drugs that increase the risk of pneumonia](#), April 2, 2020

Il caso del Pio Albergo Trivulzio e di altre case di riposo, con elevata mortalità, dipende probabilmente dall'eccesso di carico farmacologico più che da altri fattori.

4. Il modello interpretativo

Non possiamo far diventare giovani gli anziani, né femmine i maschi e così via, ma possiamo vedere quale sia lo schema metabolico sottostante, in modo da riuscire a identificare le cause molecolari comuni alle varie situazioni, e poter agire in maniera molto semplificata sui punti più critici comuni a molte situazioni.

Quali sono le variabili che rendono diversi giovani e anziani, maschi e femmine, sani o sofferenti di alcune patologie?

Come posso capire il mio grado di rischio?

Nella tabella sono state raggruppate le molecole più importanti nella patogenesi della diverse patologie, ovvero DHEA, Cortisolo, Glutazione (GSH) e vitamina D, e sono state incrociate con i più comuni fattori di rischio per COVID-19. La tabella mostra il livello delle molecole in relazione allo specifico fattore di rischio.

Fattore di rischio	DHEA	Cortisolo	GSH	Vit D
Età	basso	alto	basso	basso
Diabete	basso	alto	basso	basso
Ipertensione	basso	alto	basso	basso
Obesità		normale	basso	basso
Diuretici??	-	alto	-	-
Farmaci	-	-	basso	basso
Inquinamento Atmosferico	-	-	basso	basso
Paracetamolo	-	-	basso	
Clorochina	-	-	basso	
Cortisonici	-	alto	-	-
Ibuprofen	-	-	??-	-

La tabella dice che se io sono anziano+ipertensione+ vivo in ambiente inquinato ho una sommatoria di livelli delle molecole coinvolte che mi porta a essere in condizioni critiche di fronte al SARS-CoV-2.

Oppure che se sono diabetica, obesa, e con l'artrosi dell'anca e per curare la sintomatologia dolorosa prendo la tachipirina 1000, mi ritrovo con livelli di GSH troppo bassi per affrontare in sicurezza l'infezione da SARS-CoV-2.

In ogni caso, risulta evidente come pratiche quotidiane di autoterapia, come l'uso della Tachipirina, siano da sconsigliare perché portano un ulteriore squilibrio nel sistema e rischiano di comprometterlo.

Questa tabella può essere di grande utilità anche per interpretare i casi che spaventano di più, quelli di 40/50 che si domandano se possono tranquillamente andare a lavorare con protezioni non eccessive, volte comunque a ridurre lo scambio di virus.

Ove fossero disponibili i dati clinici, di laboratorio, e farmacologici dei pazienti deceduti si potrebbe sviluppare un **modello robusto** per l'identificazione dei soggetti a rischio (**in corso di progettazione**)

5. Prevenzione e Terapia allo stato attuale delle cose

Una prevenzione e terapia degli squilibri elencati è pensabile concettualmente, ma non realizzabile praticamente, se non su numeri molto ridotti di persone.

Quello che si può ipotizzare come strategia utilizzabile anche subito e su grandi numeri è aumentare il GSH (Glutathione), che come si ricava dalla tabella sinottica è basso in quasi tutti i fattori di rischio. Aumentarlo può quindi contribuire a migliorare le condizioni del maggior numero di persone a rischio.

Teniamo conto che la riduzione del GSH del polmone con l'età scende anche al 20% rispetto ai giovani. Anche l'inquinamento contribuisce a ridurre il livello del GSH, poiché l'aria di una città fortemente inquinata (Wuhan, Milano) contiene in percentuali elevate i POP (Persistent Organic Pollutant): i POP abbassano il livello di GSH.

Per comprendere la rilevanza di questo tipo di inquinamento, basti pensare che sono stati descritti **casi di diabete, dipendenti unicamente dal calo di GSH, causato dal legame con gli inquinanti atmosferici**⁴.

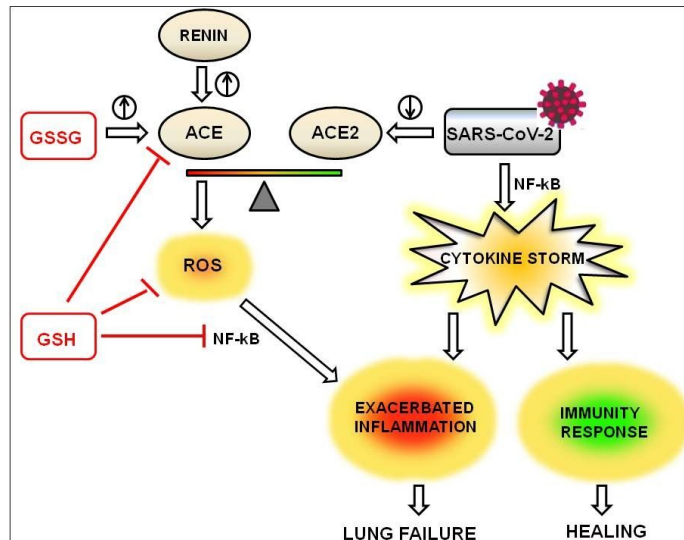
Dato che è possibile modulare il livello del GSH con supplementi alimentari (NAC/N-acetyl cysteine 600/1200 mg e glycine 500/1000 mg al mattino) la loro

⁴ Ngwa EN, et al. Persistent organic pollutants as risk factors for type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2015 Apr 30;7:41. doi: 10.1186/s13098-015-0031-6. eCollection 2015.

somministrazione può essere un giustificato approccio alla prevenzione e alla riduzione dei sintomi nelle forme iniziali.

Dosi di NAC di 1200 mg/die sono un dosaggio largamente usato nelle forme bronchiali, senza effetti tossici. Le dosi di NAC 1200 e Glicina 1000 non sono farmacologiche, corrispondono al turnover giornaliero di una persona di ca 65kg.

Perché aumentare il GSH subito?



Perché il meccanismo dell'infiammazione nel COVID-19 è caratterizzato da una eccessiva produzione di ROS (Reactiv Oxygen Species) che devono essere neutralizzati dal GSH. Più è basso il livello di Glutathione (GSH), più la malattia è grave.

Per lo stesso motivo, a mio motivato giudizio, cortisone, cloroquina, paracetamolo, se anche a volte possono dare parziali remissioni dei sintomi, sono gravati da un rischio certo di tossicità che può essere peggiorato dal tipo di condizioni preesistenti nel paziente (vedi tabella).

La descrizione più completa con i riferimenti bibliografici di quanto detto qui si può leggere nel preprint [COVID-19: can glutathione \(GSH\) help to reduce severe symptoms?](#).

Gira una proposta di usare l'eparina, perchè il decorso della malattia da COVID19 presenta anche una microtrombosi nei polmoni. Ma la trombosi dei vasi circostanti il luogo dove il patogeno è entrato è uno dei cardini della difesa del nostro organismo, ed è mediato dall'aumento dei ROS (Reactive Oxygen Species). Questi infatti non solo stimolano la produzione di citochine infiammatorie, ma anche l'attivazione della Ciclossigenasi nelle piastrine, che porta alla trombosi. Questa attivazione è bloccata dal Glutathione (GSH) o da

composti tiolici come il NAC⁵. Anche in questo caso quindi l'aumento dei livelli di GSH può essere risolutivo. L'uso dell'eparina nelle infezioni batteriche localizzate tipo ascesso, invece, può portare alla riapertura dei vasi e ad una sepsi diffusa.

Consigli per i pazienti

Visto che il problema che porta all'uso della terapia intensiva è la ridotta ossigenazione del paziente per il controllo domiciliare dei pazienti le regole possono essere molto semplici. Attualmente non ci sono strumenti terapeutici per impedire la diffusione del virus, ma possiamo cercare di diminuire l'infiammazione prodotta dall'infezione. Tanto più sono infiammati i polmoni tanto meno riesco a scambiare ossigeno. A parte il sentirsi mancare l'aria (soggettivo) si può misurare la saturazione di ossigeno e la frequenza cardiaca, che aumenta al calare dell'ossigeno (dati oggettivi).

La misura può essere fatta facilmente da chiunque con un pulsossimetro da dito (Cercalo).

Non ho idea di quali siano le attuali indicazioni nel corso di questa epidemia, ma finora in Ospedale si preoccupano del tuo ossigeno sotto il 90%.

L'ossigeno può diminuire nel tuo corpo perché diminuisce la sua pressione parziale nell'aria, per via del calo della pressione atmosferica o dell'aumento di umidità.

Prima di allarmarti per un calo della tua saturazione controlla le variazioni ambientali:

Pressione Atmosferica Umidità relativa

Se la pressione atmosferica è bassa o l'umidità è alta è corretto un calo della tua saturazione di ossigeno.

Conclusione

Questo scritto è stato pensato per far intendere a persone non specificatamente addentro alla biochimica, ma pur sempre coinvolte nelle dinamiche sociali e ambientali, quale sia l'ambiente in cui la malattia si sviluppa e quale può essere l'intervento immediato meno traumatico e meno costoso, anche se non meno efficace.

Qualunque punto di questa relazione può essere rimodulato, giustificato con adeguata bibliografia.

⁵ Pescarmona GP., The role of the GSH-disulfide status in the reversible and irreversible aggregation of human platelets 1983