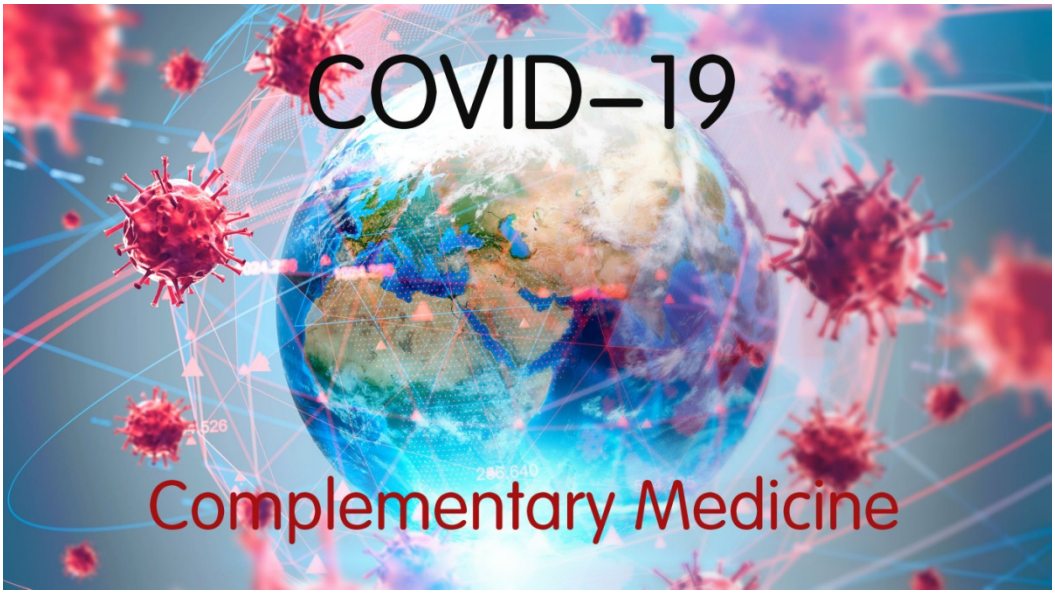
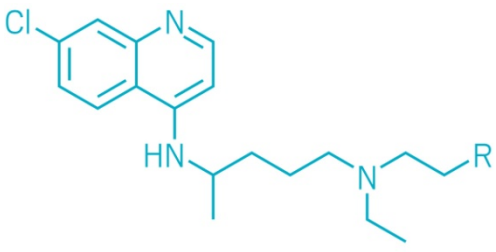
INTRODUZIONE



DIAPO 1

La diffusione della virosi SARS-CoV-2 è in continua evoluzione, ormai da oltre 11 mesi, anche se “insoliti” casi di polmonite virale sono stati descritti già diversi mesi prima dell’etichettatura sindrome Covid-19 da CORONA VIRUS SARS-CoV-2 da parte dell’OMS.

Sono stati proposti numerosi trattamenti farmacologici e molti hanno dimostrato efficacia e capacità di controllo della sindrome Covid-19 in ogni fase di sviluppo clinico.



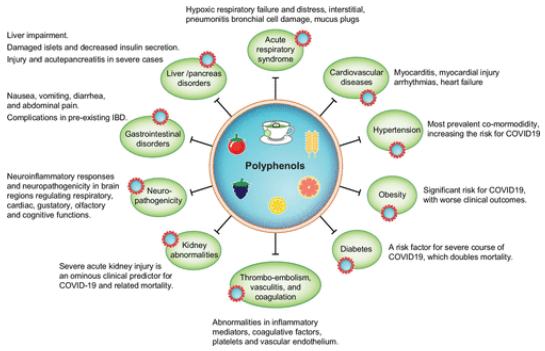
Chloroquine, R = H
Hydroxychloroquine, R = OH

DIAPO 2

Quale ricercatore indipendente e sulla base delle evidenze scientifiche raccolte in tutto il mondo, l’idrossiclorochina,

farmaco di prima scelta, efficacissimo nel trattamento delle fasi iniziali della malattia Covid-19, è stato immediatamente negato sulla base di pretestuose, capziose e artificiose argomentazioni.

È di ieri la riabilitazione del farmaco da parte del Consiglio di Stato



DIAPO 3

La mia trattazione non ha lo scopo di ignorare o demonizzare l’impiego di terapie allopatiche al fine di arginare i gravi eventi fisiopatologici che connotano le fasi avanzate della malattia Covid-19, caratterizzate da trombosi vascolari diffuse dell’albero polmonare e danno dell’epitelio broncoalveolare, ma vuole sottolineare alcuni aspetti , ormai connaturati nell’insegnamento ufficiale della medicina e chirurgia attuali, che non prevedono l’adozione di dettami saggiamente preventivi fondati sull’impiego di molecole di estrazione naturale, purificate e dosate a titolo farmacologico che, per proprietà specifiche, hanno dimostrato notevolissima efficacia preventiva e terapeutica in ogni fase della malattia Covid-19.

È noto che, sullo scenario internazionale, sono state proposte svariate metodologie di intervento, alcune basate su spiccato empirismo, altre fondate su inconfutabili prove cliniche, da parte di istituzioni scientifiche di indubbio valore e credibilità.



Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective

Yang Yang*, Md Sahidul Islam*, Jin Wang, Yuan Li, Xin Chen

State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Institute of Chinese Medical Sciences, University of Macau, Macau SAR 999078, China
*These authors have contributed equally to this work.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). See http://ivyspring.com/terms for full terms and conditions.

Citation:
Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10):1708-1717. doi:10.7150/ijbs.45538. Available from http://www.ijbs.com/v16p1708.htm

EndNote Go File import instruction

Abstract

Currently, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2, formerly known as 2019-nCoV, the causative pathogen of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)) has rapidly spread across China and around the world, causing an outbreak of acute infectious pneumonia. No specific anti-virus drugs or vaccines are available for the treatment of this sudden and lethal disease. The supportive care and non-specific treatment to ameliorate the symptoms of the patient are the only options currently. At the top of these conventional therapies, greater than 85% of SARS-CoV-2 infected patients in China are receiving Traditional Chinese Medicine (TCM) treatment. In this article, relevant published literatures are thoroughly reviewed and current applications of TCM in the treatment of COVID-19 patients are analyzed. Due to the homology in epidemiology, genomics, and pathogenesis of the SARS-CoV-2 and SARS-CoV, and the widely use of TCM in the treatment of SARS-CoV, the clinical evidence showing the beneficial effect of TCM in the treatment of patients with SARS coronaviral infections are discussed. Current experiment studies that provide an insight into the mechanism underlying the therapeutic effect of TCM, and those studies identified novel naturally occurring compounds with anti-coronaviral activity are also introduced.

DIAPO 4

La millenaria tradizione curativa di molte nazioni, ovviamente taciuta all'opinione pubblica mondiale, ha consentito di arginare in maniera significativa la diffusione della virosi proprio nelle aree geografiche ove essa ha preso inizio.

L'immenso patrimonio tramandato da generazioni, codificato in preziosi volumi al vaglio di studiosi di buona volontà, è a disposizione di quanti, senza pregiudizi o limitazioni culturali di sorta, vogliono incrementare il proprio bagaglio scientifico scevro da limitazioni ideologiche.

In questa sede mi occuperò di alcune tra le modalità preventive e curative di cui oggi disponiamo senza alcuna limitazione, oggetto di sperimentazioni cliniche da decenni.

Come tutti sanno, le pratiche mediche definite "alternative", non trovano favore nella comunità medica internazionale, a fronte di risultati spesso sorprendenti e inequivocabili.

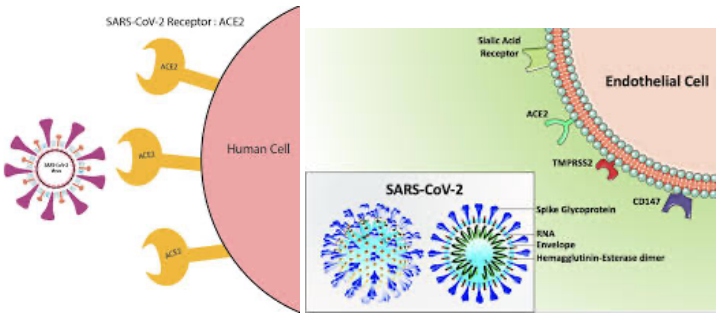
I detrattori, pur riconoscendone gli innegabili meriti, tendono a screditarle come "inefficaci", "prive di riscontri su numeri rilevanti di popolazione nosocomiale", "di difficile interpretazione a causa della mancata uniformità dei protocolli terapeutici"…la

stessa oziosa musica che ascoltammo ai tempi dei protocolli oncologici del Prof. Luigi Di Bella, prima screditati e poi elevati a "eccellenza per rigore scientifico, per efficacia, flessibilità applicativa, netta diminuzione di effetti collaterali" presso le più prestigiose Scuole Oncologiche internazionali.

Non voglio affrontare le ragioni di tali atteggiamenti, per certo motivati da evidenze che nulla hanno da condividere con un ideale di medicina ideologicamente libera da orpelli collusivi con interessi industriali.

DISCUSSIONE

I virus evolvono continuamente le proteine della loro superficie per potenziare l'interazione con i recettori disposti sulle cellule ospiti ed entrare in esse con maggior efficienza secondo il modello chiave-serratura. Questo è anche il caso della proteina **Spike** (**S**) di SARS-CoV-2 (la chiave) e del recettore umano **Angiotensin Converting Enzyme *2*** (**hACE2**, la serratura).



DIAPO 5 & DIAPO 6

La proteina S è una delle più interessanti e studiate tra quelle che contribuiscono al legame con il recettore dell'ospite e alla patogenesi virale. La proteina S "decora" la superficie del virus ed è responsabile per l'aspetto a corona della superficie virale, da cui il nome coronavirus. Questa è usata dal virus come una vera e propria chiave per entrare nelle cellule ospite. Agisce legando il recettore sulle cellule bersaglio, induce l'endocitosi dei virioni e

catalizza la fusione tra le membrane cellulari e virali, assicurando l'ingresso dell'RNA genomico virale nel citoplasma delle cellule. La proteina S rappresenta anche il bersaglio principale del sistema immunitario, attivandolo e inducendo la produzione di anticorpi. Per questa ragione è considerata il bersaglio primario di farmaci antivirali e vaccini. Fortunatamente, la mole di dati strutturali sulle proteine S dei coronavirus, inclusa la struttura recentemente determinata di S di CoV-2 (d'ora in avanti indicata con **CoV-2-S**), costituiscono una ricca fonte di informazioni utili per progettare molecole inibitrici della sua funzione e, quindi, potenzialmente impiegabili in trattamenti terapeutici.

Gli spikes del presunto virus SARS-CoV-2 presentano, oltre a una notevolissima complementarietà con l' Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE 2) una spiccata affinità di attracco con un altro cospicuo numero di proteine rappresentate sulla superficie della normale membrana cellulare: Eparan Solfati Proteoglicani, Proteina A5 da Shock Termico (HSPA5), Furina, Acido Sialico O-Acetilato e molti altri in fase di studio.

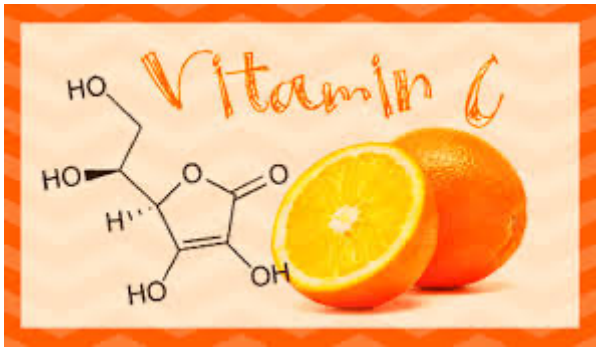
I recettori di membrana su menzionati sono anche responsabili noti della penetrazione di altri virus all'interno delle cellule umane.

Numerosissime sono le molecole in grado di impedire l'attracco delle proteine degli spikes virali sulle cellule del nostro organismo.

Cominciamo con l'occuparci di una molecola, ampiamente presente in natura, che presenta indiscutibili peculiarità preventive e curative, in vari ambiti della fisiopatologia umana.

VITAMINA C

DIAPO 7



La polmonite da SARS-CoV-2 è una malattia in rapido sviluppo con un alto tasso di morbilità e mortalità. La patogenesi chiave è la lesione polmonare acuta che causa ARDS (sindrome da distress respiratorio) e morte. I coronavirus, i virus dell'influenza e molte altre infezioni virali pandemiche sono solitamente associate a un aumento dello stress ossidativo che si trasforma in danno cellulare con conseguente insufficienza multiorgano.

La somministrazione di antiossidanti ha quindi un ruolo centrale nella gestione di queste condizioni, oltre alle terapie convenzionali standard di supporto. Studi clinici preliminari e case report mostrano che la somministrazione precoce endovenosa di vitamina C ad alte dosi può migliorare le condizioni cliniche dei pazienti in terapia intensiva, ARDS e influenza.

Va sottolineato che in futuro si verificheranno, come sempre è accaduto nella storia dell'Uomo, virosi come quella generata da SARS-CoV-2.

La vitamina C intravenosa e altri antiossidanti sono agenti universali per l'ARDS che possono essere applicati rapidamente clinicamente e senza particolari complicanze. Sono necessari

ulteriori studi clinici sull'IVC e sulla VC orale (come la VC liposomiale)
per sviluppare protocolli standard per il loro uso corrente e gli usi futuri.

Responses and complication	Role of vitamin C
acute respiratory distress syndrome	Vitamin C helps in regulation of ACE2 and modulation of rennin angiotensin system thus helps to restore proper lung function
cytokine storms and oxidative stress	prevention and management of oxidative stress and cytokine storms could be realized by large dose of antioxidants such as vitamin C
hyper activation of the other immune system responses	Immune system are group of cell which fight against infection but they also require proper vitamin C for proper function during infections
inflammatory response syndrome	Vitamin C helps to regulate inflammatory response so that immune cell may not damage.

DIAPO 8

La Vitamina C, nota come acido ascorbico o ascorbato, esercita le sue proprietà antivirali sostenendo l'attività dei linfociti, aumentando la produzione di interferone-α, modulando le citochine, riducendo l'infiammazione, migliorando la disfunzione endoteliale e ripristinando la funzione mitocondriale.
Esistono consistenti prove che la vitamina C possa essere direttamente viricida.

Rimando l’auditorio alla consultazione dell’opera del Dottor Frederick Charles Klenner, pioniere nel trattamento vincente di polmoniti e poliomielite con megadosi di vitamina C, circa 80 anni or sono!

"Alcuni medici starebbero a guardare i loro pazienti morire piuttosto che usare l'acido ascorbico perché nelle loro menti limitate esiste solo come vitamina ".

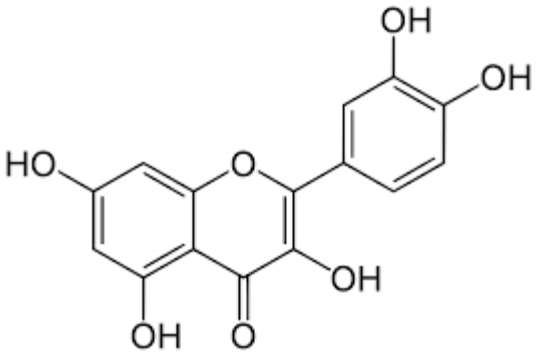
La vitamina C è un nutriente essenziale coinvolto in una vasta gamma di funzioni immunitarie; la sua integrazione ha dimostrato effetti benefici in diversi tipi di infezioni virali.

Livelli ridotti di ascorbato sono stati trovati in pazienti con gravi infezioni virali, sepsi, sindrome ARDS correlata alla setticemia e ad altre malattie critiche, patologie capaci di mettere in imminente pericolo la vita del paziente.

Durante l'infezione, la vitamina C è necessaria per l'uccisione dei neutrofili, è concentrata nei macrofagi, è responsabile della maturazione delle cellule T e promuove la fagocitosi e l'apoptosi dei neutrofili esauriti.

Non sorprende, quindi, che le infezioni virali, a seconda della loro gravità, siano associate a un aumento del metabolismo e alla riduzione dell'ascorbato circolante.

QUERCETINA



DIAPO 9

Secondo fattore terapeutico complementare di indubbia efficacia clinica: **la quercetina.**

I composti flavonoidi, come la quercetina, sono stati inizialmente studiati per la loro attività biologica nell'influenzare la resistenza della parete capillare e continuano ad essere studiati per i loro effetti sulla tensione vascolare.

Gli integratori alimentari contengono la forma libera di quercetina: la quercetina aglicone.

Una volta consumata, la quercetina passa prevalentemente inalterata nell'intestino crasso (a fini terapeutici preferiamo la quercetina liposomiale, capace di garantire elevata biodisponibilità). Essa agisce come un scavenger di radicali liberi, numerosi studi identificano la quercetina come potente antiossidante.

Tale attività antiossidante può anche essere potenziata dalla vitamina C.

Da molto si indaga la significativa attività antinfiammatoria della quercetina, suggerita come un mediatore protettivo cardiovascolare della dieta “mediterranea”.

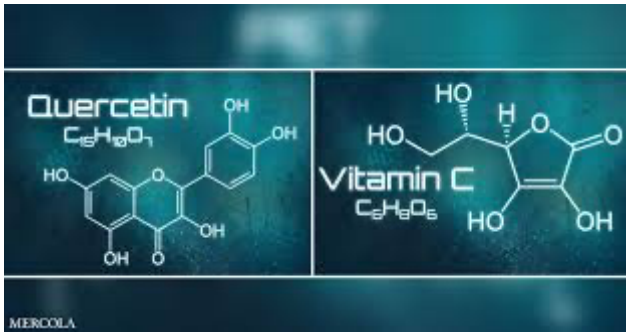
Questo razionale biologico è secondario alla capacità di scavenging dei radicali liberi da parte della quercetina, insieme a diversi ruoli identificati in *modelli in vitro* e *in vivo,* tra cui: l’inibizione dell'aggregazione piastrinica, l’inibizione della perossidazione lipidica, i potenti effetti inibitori sui mediatori proinfiammatori come la lipossigenasi e la fosfolipasi A2.

Questo effetto antinfiammatorio è mediato principalmente dall'attività flavonoide sul metabolismo dell'acido arachidonico e dalle vie associate leucotriene / prostaglandine.

Inoltre, la 3-metil-quercetina, un metabolita della quercetina, mostra effetti stimolatori sulla frequenza del battito ciliare delle cellule epiteliali nasali, sia *in vitro* che *in vivo* , quando somministrata da sola o con un potenziatore dell'assorbimento.

Un approccio multi-farmaco con quercetina e vitamina C può interrompere l'ingresso, la replicazione, l'attività e l'assemblaggio del virus e contemporaneamente rafforzare la risposta immunitaria promuovendo la produzione precoce di IFN (interferone), modulando le interleuchine, promuovendo la maturazione delle cellule T e l'attività fagocitica.

DIAPO 10



La co-somministrazione di quercetina e acido ascorbico rappresenta una strategia sperimentale per la profilassi e il trattamento di diversi virus respiratori, come SARS-CoV-2. Il blocco dell'ingresso del virus rappresenta una strategia chiave e la quercetina impedisce la fusione della membrana virale sia per i comuni virus influenzali che per la SARS-CoV in vitro e in vivo.

La quercetina prende di mira anche le polimerasi virali e può interrompere la replicazione tramite l'inibizione degli enzimi della trascrittasi inversa.

È di notevole rilevanza notare che i pazienti trattati dimostrano una maggiore sopravvivenza da infezione virale letale quando trattati con quercetina.

Alcuni studi suggeriscono che la somministrazione orale e la trasformazione metabolica (metilazione, coniugazione, ecc) è assolutamente necessaria, identificando nei derivati della quercetina i fondamentali responsabili di un'attività antivirale sinergica.

La vitamina C esercita attività immunomodulante, aumentando la produzione di interferone attraverso la fosforilazione STAT3, limitando il danno d'organo indotto dalle citochine, migliorando la percentuale di sopravvivenza nelle infezioni letali e, soprattutto, è in grado di riciclare la quercetina ossidata migliorandone gli effetti antivirali.

L'infezione da virus SARS-Cov-2 può avviare una forte reazione infiammatoria e disregolata nel polmone con livelli aumentati di IL-6 e una "tempesta di citochine" che ha dimostrato di provocare infezioni, molto spesso asintomatiche, lievi o gravi.

Questa disregolazione delle citochine può essere associata a successiva disregolazione extracellulare secondaria dei neutrofili con conseguente alterazione dell'attività delle cellule T.

Queste alterazioni immunologiche, che hanno caratterizzato l'attuale comprensione della sindrome Covid-19, suggeriscono che gli agenti che prendono di mira la modulazione immunitaria, piuttosto che l'attività viricida diretta, possono rappresentare interessanti bersagli per l'intervento farmacologico.

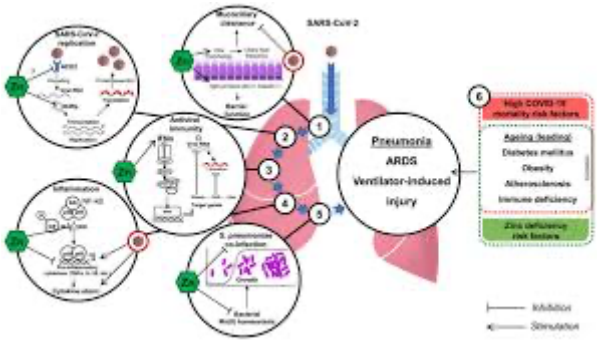
In questo scenario, la co-somministrazione di vitamina C e quercetina impersona un approccio antivirale e immunomodulante sicuro, efficace e poco costoso sia per la profilassi delle popolazioni ad alto rischio che per il trattamento di casi sia lievi che gravi.

L'eccellente profilo di sicurezza di questi agenti suggerirebbe anche che possano integrare altri interventi che hanno mostrato potenziali benefici nel trattamento del Covid-19, come ad esempio la somministrazione di plasma convalescente.



ZINCO DIAPO 11

Dopo aver descritto l'utilità legata all'assunzione di Vitamina C e Quercetina per rafforzare il sistema immunitario e conferire efficiente difesa all'ospite del virus SARS-CoV-2, voglio soffermarmi sull'oligoelemento Zinco (Zn) per le sue importanti implicazioni nel funzionamento del sistema immunitario.
Lo Zinco (Zn) è un oligelemento antivirale di fondamentale importanza clinica.
Il crescente interesse per il ruolo che esso svolge nello stato di benessere e omeostasi del sistema immunitario, ha recentemente incoraggiato la creazione di due organizzazioni internazionali dedicate esclusivamente allo studio della biologia dello zinco: "Zinc-Net" e "The International Society for Zinc Biology".



DIAPO 12

Molteplici sono i meccanismi molecolari dell'attività antivirale dello zinco contro la sindrome Covid-19. In particolare, il ruolo di tale metallo nelle complicanze vascolari indotte dal virus non è stato finora sufficientemente discusso. È interessante notare che la maggior parte dei gruppi a rischio descritti per la sindrome di Covid-19 sono allo stesso tempo cluster di pazienti associati a grave carenza di zinco plasmatico. Poiché questo oligoelemento è essenziale per preservare le barriere naturali dei tessuti come l'epitelio respiratorio, impedendo l'ingresso di agenti patogeni,

per una funzione equilibrata del sistema immunitario e del sistema redox, la sua carenza può essere probabilmente aggiunta ai fattori che predispongono gli individui all'infezione da SARS-CoV-“ e alla progressione sindromica.

Infine, per le sue proprietà antivirali dirette, si può presumere che la somministrazione di zinco sia benefica per la maggior parte della popolazione, soprattutto per chi ha una concentrazione non ottimale di questo oligoelemento, principalmente a causa di fattori di origine nutritiva.

È stato suggerito che lo zinco può impedire la fusione del virus con la membrana della cellula ospite, diminuire la funzione della polimerasi virale, alterare la traduzione e l'elaborazione delle proteine, bloccare il rilascio di particelle virali e destabilizzare l'involucro virale.

L'integrazione di zinco a basso dosaggio insieme a piccole concentrazioni di carriers di zinco ionofori come l’hinokitol (monoterpene naturale trovato nel legno degli alberi della famiglia Cupressaceae) ha ridotto la sintesi di RNA virale nell’ influenza, nei poliovirus, nei picornavirus, nel virus dell’arterite equina e Sars-CoV inibendo direttamente l'RNA- RNA polimerasi dipendente del virus.



cholecalciferol

VITAMINA D DIAPO 13

Tra le numerosissime molecole capaci di ostacolare l'ingresso virale SARS-CoV-2 ampia considerazione merita la Vitamina D.

La vitamina D è un ormone secosteroide prodotto dalla pelle durante l'esposizione estiva ai raggi UVB e UVA. L'ipovitaminosi D è comune in inverno (da ottobre a marzo) alle latitudini settentrionali sopra i 20 gradi nord e da aprile a settembre alle latitudini meridionali oltre i 20 gradi sotto l'equatore.

La ricerca clinica suggerisce che il virus SARS-Cov-2 entra nelle cellule tramite l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2). La replicazione virale del coronavirus riduce l'ACE2, disregolando così il sistema renina-angiotensina (RAS) e portando a una tempesta di citochine nell'ospite, causando la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

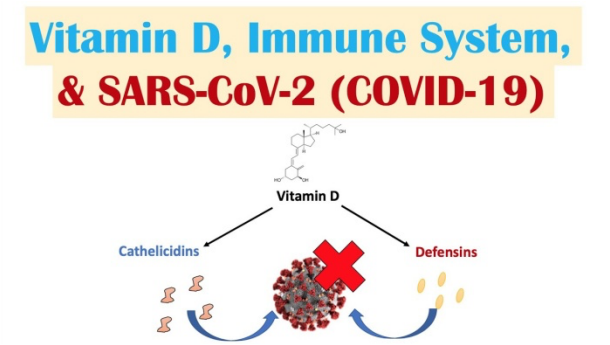
La ricerca mostra anche che la vitamina D svolge un ruolo nel bilanciare il RAS e nella riduzione del danno polmonare. Al contrario, l'ipovitaminosi cronica D induce la fibrosi polmonare attraverso l'attivazione del RAS. Allo stesso modo, l'ipovitaminosi D è stata fortemente associata in letteratura con ARDS, così come con una prognosi vitale peggiorativa nelle unità di rianimazione ma anche nei dipartimenti geriatrici, con varie comorbidità associate a decessi durante infezioni SARS-Cov-2.

Al contrario, è stato riportato che l'integrazione di vitamina D aumenta l'immunità e riduce le risposte infiammatorie e il rischio di infezioni acute del tratto respiratorio.

È stato dimostrato che la supplementazione orale di vitamina D3 ad alte dosi riduce la mortalità a breve termine nei pazienti rianimati con grave ipovitaminosi D (riduzione del rischio assoluto del 17%). È considerato sicuro assumere integratori di vitamina D per via orale a dosi fino a 10.000 UI / giorno per brevi periodi, in particolare negli anziani, ovvero una popolazione che è

maggiormente affetta da ipovitaminosi D e che dovrebbe ricevere almeno 1.500 UI di vitamina D al giorno per garantire uno stato di colecalciferolo plasmatico soddisfacente.

La vitamina D possiede numerosi meccanismi attraverso i quali riduce il rischio di infezione microbica e morte. Una recente revisione sul ruolo della vitamina D nella riduzione del rischio del comune raffreddore ha raggruppato questi meccanismi in tre categorie: implementazione di una barriera fisica, potenziamento dell'immunità naturale cellulare, miglioramento dell'immunità adattativa.
La vitamina D aiuta a mantenere strette giunzioni intercellulari, giunzioni gap e aderenze giunzionali.
Diversi articoli hanno discusso di come i patogeni disturbano l'integrità della giunzione, aumentando le capacità penetrative e infettanti da parte dei virus e di altri microrganismi. **DIAPO 14**



La vitamina D migliora l'immunità innata cellulare in parte attraverso l'induzione di peptidi antimicrobici, tra cui la catelicidina umana e le defensine.
Le catelicidine mostrano attività antimicrobiche dirette contro uno spettro di microbi, inclusi batteri Gram-positivi e Gram-negativi, virus con e senza involucro e funghi. Quei peptidi uccidono i patogeni invasori perturbando le loro membrane cellulari, neutralizzando altresì le attività biologiche delle endotossine.

La vitamina D migliora anche l'immunità cellulare, in parte riducendo la tempesta di citochine indotta dal sistema immunitario innato. Il sistema immunitario innato genera citochine sia pro-infiammatorie che anti-infiammatorie in risposta a infezioni virali e batteriche, come osservato nei pazienti COVID-19.

La vitamina D può ridurre la produzione di citochine Th1 pro-infiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale α e l'interferone γ.

La vitamina D è un modulatore dell'immunità adattativa. Essa sopprime le risposte mediate dalle cellule T helper di tipo 1 (Th1), riducendo drasticamente la produzione di citochine infiammatorie IL-2 e interferone gamma (INFγ). La vitamina D inoltre promuove la produzione di citochine da parte delle cellule T helper di tipo 2 (Th2), capaci di migliorare la soppressione indiretta delle cellule Th1 integrandola con azioni mediate da una moltitudine di tipi di cellule. La Vitamina D promuove l'induzione delle cellule T regolatorie, inibendo così i processi infiammatori.

Le concentrazioni sieriche di 25 (OH) D tendono a diminuire con l'età, fenomeno che può essere importante per la prognosi della sindrome COVID-19 perché i tassi di mortalità aumentano vistosamente con l'età.

Le ragioni includono meno tempo trascorso al sole e ridotta produzione di vitamina D a causa di livelli più bassi di 7-deidrocolesterolo nella pelle. Inoltre, alcuni farmaci tipici delle età mature, riducono le concentrazioni sieriche di 25 (OH) D. Tali farmaci includono antiepilettici, antineoplastici, antibiotici, agenti antinfiammatori, antipertensivi, antiretrovirali, farmaci anti colesterolemici.

La supplementazione di vitamina D migliora anche l'espressione dei geni legati all'antiossidazione (glutatione reduttasi). L'aumento della produzione di glutatione risparmia l'uso di acido ascorbico (vitamina C).

La medicina complementare, basata sull'evidenza, offre allo studioso notevoli e numerose opportunità di intervento nell'ambito di tutte le patologie che affliggono l'essere umano.

Un atteggiamento più rispettoso verso i pazienti, la rottura di schemi terapeutici imposti da stolte derive ideologiche e commerciali potrebbe ampliare lo spettro delle possibilità terapeutiche in ogni campo.

La medicina complementare non è negazione della medicina allopatica, in quasi tutti i casi ne è un fruttuoso potenziamento, capace di apportare solo benefici alla vita dei pazienti. **DIAPO 15**



Esempio recente sia l'esperienza cinese: a fronte dei numerosi documenti ufficiali redatti dai colleghi orientali, non taciuta vada

l’applicazione della millenaria medicina tradizionale cinese che, con la preparazione denominata “Liu - Shen-Wan”, ha curato, non solo in Cina (la comunità di Prato in Toscana per certo ne avrà fatto uso), migliaia di pazienti con sintomatologia Covid-19 compatibile.

Sergio Resta, MD