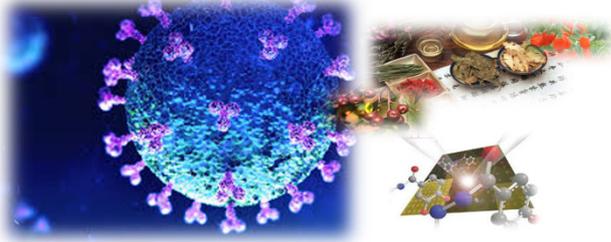


Sostanze naturali: un tesoro non del tutto svelato per il trattamento della Covid 19

L'umanità non è nuova ad emergenze sanitarie come quella da coronavirus in corso. Eppure, ne avvertiamo tutta l'eccezionalità. Ha stravolto il nostro modo di vivere. Ci ha costretti a cambiare le



nostre abitudini, imponendoci comportamenti e modalità di interazione sociale che rappresentano una vera e propria svolta culturale dai profondi significati antropologici e dalle immense ricadute psicologiche ed economiche.

Nei secoli e fino ad epoche molto recenti, si sono succedute epidemie e pestilenze più o meno

devastanti ad ogni latitudine. I versi dell'Iliade, non più recente del VII-VIII secolo a. C., ancora oggi ci trasmettono lo scoramento degli Achei, afflitti da una terribile peste diffusasi nei loro accampamenti all'ombra delle mura di Troia. Una pestilenza da cui i Troiani si salvarono immuni, osservando la regola del distanziamento sociale, tanto in voga quanto difficile da rispettare ai nostri giorni. Poco più avanti nel tempo, con toni cupi e indulgiando in raccapriccianti dettagli clinici, Tucidide ritraeva la peste di Atene del V sec a.C. Da storico, oggettivo e distante dalle suggestioni poetiche di Omero, Tucidide ricercava le possibili cause scientifiche e naturali dell'epidemia, che in tempi più maturi non poteva più essere bollata come un feroce castigo divino. Non sono rari gli echi di chi ancora oggi nega l'esistenza della pandemia che ci affligge o addita cause quanto meno bislacche e fantasiose. Fra tutte, forse, la descrizione più commossa e accorata della sofferenza umana e della nostra dignitosa impotenza di fronte all'epidemia, allora come ora, è nelle pennellate manzoniane della madre di Cecilia, mentre adagia su un immondo carro di cadaveri il corpo senza vita della figlioletta e paga i monatti, perché trattino con cura la sua bambina, a cui promette di raggiungerla entro sera insieme all'altra sorellina, entrambe gravemente malate. Nel 1918, sul finire della I guerra mondiale, si è diffusa l'influenza spagnola, una pandemia insolitamente letale con circa 50 milioni di morti tra bambini, adulti ed anziani. Al momento, quasi 100 milioni di individui sono stati infettati dal coronavirus, che ha causato la morte di oltre 2 milioni di persone, per lo più anziane. Piuttosto attuale è anche lo spaccato di Camus della peste nella città algerina di Orano, i cui abitanti reagirono ognuno a modo proprio. Alcuni non rinunciarono ai piaceri della vita di ogni giorno: i bar e i ristoranti restavano aperti, mentre a teatro veniva riproposta di continuo la rappresentazione di un gruppo di attori rimasti bloccati dal cordone sanitario. Altri, invece, si barricarono in casa temendo il contagio. Nonostante il pensiero per la moglie malata, il protagonista, un medico, non si tirò mai indietro dal prestare le cure agli appestati.

Dunque, davvero ci sarebbe da chiedersi cosa ci sia di eccezionale, se ci sia, nella pandemia da coronavirus. Eccezionale è sicuramente lo sforzo collettivo di tante comunità scientifiche che a livello globale stanno cooperando per sconfiggere la malattia.

Una malattia, come detto, generata da un virus.

Un virus a singolo filamento di RNA dell'ampia famiglia dei coronavirus capaci di infettare mammiferi e uccelli.

I coronavirus sono di solito suddivisi in 4 generi (alfa, beta, gamma e delta) e la loro articolata varietà è senz'altro da attribuire alla specifica natura di virus a RNA, che li rende soggetti a frequenti mutazioni e ricombinazioni durante i processi di replicazione.

I coronavirus umani sono dei patogeni associati ad un ampio spettro di sindromi respiratorie. Nelle ultime due decadi, si sono già affrontate emergenze sanitarie da coronavirus, come quella dovuta al SARS-COV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) dei primi anni del nuovo millennio e

al MERS-COV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) del 2012. L'attuale malattia infettiva è causata da un nuovo beta-coronavirus scoperto alla fine del 2019. Esso è filogeneticamente simile al SARS-COV e per questo è stato definito SARS-COV2 e, di conseguenza, l'infezione da SARS-COV2 è stata denominata dalla World Health Organization 'COVID-19' dall'inglese *COronaVirus Disease 2019*.

Generalmente, i sintomi dei soggetti infetti includono febbre, tosse e dispnea. Nei casi più gravi, l'infezione può causare polmonite associata a gravi difficoltà respiratorie e morte. Ma non sono solo i polmoni ad essere affetti dal coronavirus, anche i reni possono subire gravi danni, anche se meno estesi rispetto a quelli causati ai polmoni, come diagnosticato in diversi pazienti in terapia intensiva. Biopsie condotte su pazienti morti a causa della COVID-19 hanno riscontrato, oltre a edemi polmonari e danni agli alveoli, anche moderate steatosi a livello epatico. La vescica, l'esofago e l'ileo sono ulteriori organi soggetti ad alto rischio di infezione. Nei pazienti infettati da SARS-COV2 si manifesta un'importante risposta infiammatoria a livello non solo polmonare, ma anche del cuore, dei reni e del fegato. Pertanto, un trattamento con soli antivirali non è sufficiente e, attualmente, i pazienti sono curati con antivirali in combinazione con antibiotici a largo spettro d'azione e corticosteroidi. Tali medicine convenzionali curano in genere in maniera efficace i sintomi della malattia ma causano anche gravi effetti collaterali.

Ma in che modo il coronavirus infetta l'uomo?

Il processo infettivo inizia con il legame tra il virus e specifici recettori presenti sulle membrane cellulari del soggetto infettato. Nel dettaglio, dalla superficie del SARS-COV2 protrudono delle glicoproteine, che conferiscono al virus il suo caratteristico aspetto a corona. Tali proteine, dette spike protein o semplicemente S protein, si legano a particolari recettori cellulari definiti ACE2, acronimo di *angiotensin-converting enzyme 2*. Gli ACE2 sono enzimi di superficie presenti sulle membrane delle cellule dei polmoni, delle arterie, del cuore, dei reni e dell'intestino. La loro funzione fisiologica è di abbassare la pressione sanguigna, catalizzando la conversione dell'angiotensina II (un vasocostrittore) in angiotensina I (un vasodilatatore) e controbilanciando l'azione degli ACE, che, al contrario, convertono l'angiotensina I in angiotensina II, aumentando di fatto la pressione sanguigna mediante una vasocostrizione. Il legame delle spike protein virali con gli ACE2 è un evento cruciale del processo infettivo, in quanto una subunità di tali proteine, definita S1, media il legame con gli ACE2 e, successivamente, una seconda subunità, la S2, causa la fusione della membrana del virus con quella della cellula ospite. Conseguentemente a tale fusione, l'RNA virale è rilasciato nel citosol, dove grazie alle strutture cellulari della cellula ospite è replicato. Successivamente, sono tradotte le proteine strutturali del virus, come le spike protein, la capsula e la membrana. Tutte queste componenti sono, poi, inserite nel reticolo endoplasmatico della cellula ospite e da qui, lungo il processo di esocitosi, le strutture virali passano nelle vescicole del Golgi; dopodiché, le vescicole si fondono con la membrana della cellula ospite e il virus di nuova generazione, ormai maturo, viene rilasciato all'esterno della cellula.

La conoscenza del ciclo vitale del virus è essenziale per poter sviluppare vaccini e appropriate terapie.

Il vaccino contro il SARS-COV2 non contiene il virus, ma una molecola di RNA messaggero (mRNA) inserita in microscopiche vescicole lipidiche che permettono l'ingresso del mRNA nel citosol delle cellule, dove avvia la sintesi delle spike protein. Le proteine prodotte stimolano il sistema immunitario a produrre anticorpi specifici. Pertanto, in un soggetto vaccinato e successivamente esposto al contagio virale, gli anticorpi prodotti per effetto del vaccino bloccano le spike protein del virus e ne impediscono l'ingresso nelle cellule.

Molti hanno sollevato perplessità sui tempi relativamente brevi per la produzione del vaccino, che di solito richiede qualche anno. Di fatto, gli studi sui vaccini anti COVID-19 sono iniziati nella primavera 2020 e sono durati pochi mesi rispetto ai tempi abituali; ma, come accennato

precedentemente, uno sforzo collettivo a livello globale ha visto il coinvolgimento di un numero dieci volte superiore agli standard di studi analoghi. Nessuna delle regolari fasi di verifica dell'efficacia e della sicurezza del vaccino è stata trascurata e i tempi di registrazione, piuttosto brevi, sono stati resi possibili anche dai risultati ottenuti da ricerche già avviate da molti anni sui vaccini a RNA, nonché dalle ingenti risorse umane ed economiche messe a disposizione.

In ogni caso, il vaccino non potrà garantire a tutti l'immunità. Non potranno essere vaccinati soggetti già infetti o allergici, gli immuno-depressi o, ancora, le donne in gravidanza e attualmente i ragazzi al di sotto dei 16 anni per mancanza di studi sperimentali. Non va neppure tralasciata la possibilità che il virus possa mutare e mutare in maniera tale da compromettere l'efficacia del vaccino stesso. Dunque, la ricerca farmacologica finalizzata a mettere a punto delle terapie antivirali rimane una priorità. A tal riguardo, il rapido diffondersi della pandemia e la concomitante mancanza di efficaci terapie per contrastarla ha stimolato un'impressionante quantità di studi di natura farmacologica. Nonostante diversi risultati incoraggianti, il trattamento dell'infezione da SARS-COV2 non è ancora ottimale e resta forte l'urgenza di identificare nuovi approcci da usare nelle fasi emergenziali.

Data la necessità di avere farmaci prontamente disponibili, il drug repurposing (riposizionamento dei farmaci) ha ricevuto nuova linfa vitale. Si tratta di una strategia che consiste nell'identificare farmaci già approvati e commercializzati da usare per nuovi scopi terapeutici, evitando in tal modo i lunghi stadi necessari per lo sviluppo di un nuovo farmaco. Alla luce di tali considerazioni e in virtù di una consolidata tendenza globale verso la scelta e la predilezione di rimedi naturali, le sostanze naturali biologicamente attive sono subito emerse come un ricco arsenale a cui ispirarsi per il trattamento della COVID-19.

Se da un lato le principali limitazioni all'impiego dei prodotti naturali come rimedi terapeutici sono le loro scarse solubilità e biodisponibilità, dall'altro è anche vero che tali sostanze in genere mostrano una certa stabilità lungo tutto il tratto gastro-intestinale, resistendo al basso pH dello stomaco, agli enzimi digestivi e al microbioma intestinale. Tutto ciò rende possibile una somministrazione orale del farmaco in genere più gradita rispetto a quella endovenosa.

La conoscenza dettagliata del ciclo vitale del SARS-COV2, oltre allo sviluppo del vaccino, ha permesso anche di identificare diversi bersagli terapeutici e, di conseguenza, di selezionare sostanze naturali, tra quelle già in uso come agenti curativi, in grado di bloccare l'attività virale.

Al momento, la ricerca farmacologica si è orientata verso l'inibizione dell'internalizzazione del virus nelle cellule ospite oppure verso l'inibizione della replicazione del virus stesso all'interno della cellula infettata. I bersagli molecolari più studiati sono costituiti da quattro classi principali di proteine: le proteine strutturali, come le spike protein, le proteine non-strutturali, come le proteasi virali, le proteine coinvolte nella replicazione virale, e una gran varietà di proteine non essenziali per la replicazione virale, ma importanti per la propagazione del virus.

Relativamente all'inibizione delle proteasi virali, grande risonanza hanno avuto nei mesi scorsi la quercetina e i suoi derivati glicosilati, come la quercetina-3-beta-galattoside. Chimicamente, la quercetina è un aglicone flavonolico ampiamente diffuso nel mondo vegetale. Fonti particolarmente ricche di tale molecola sono la cipolla, i capperi, il radicchio, le uve soprattutto a bacca rossa e il tè verde. La quercetina è ben nota per le sue proprietà antiossidanti, antinfiammatorie, antiallergiche e antiproliferative. Ma è anche un antivirale proprio in virtù delle interazioni che riesce ad instaurare con la proteasi 3C-like del SARS-COV2. I risultati ottenuti sono ancora preliminari e, certamente, sono indispensabili ulteriori studi ed indagini cliniche. In ogni modo, l'idea di interferire con l'attività di un virus bersagliando le proteasi non è di per sé un'innovazione, in quanto tale strategia è stata già sviluppata con successo, ad esempio, nelle terapie contro l'HIV, il virus dell'immunodeficienza umana.



Angelica sinensis

In quest'ambito, particolarmente attivi sono risultati anche alcuni calconi, flavanoni e cumarine estratte dall' *Angelica sinensis*, un'erba della famiglia delle *Apiaceae*, endemica della Cina. La droga di tale erba è la sua radice nota come *Radix Angelicae sinensis* comunemente utilizzata nella medicina tradizionale cinese per la cura di disturbi ginecologici, grazie al suo contenuto in fitosteroli.

Interessante è anche l'estratto acquoso di *Radix Isatidis*, la radice essiccata dell'*Isatis tinctoria* (*Brassicaceae*) comunemente nota come guado, per le sue molteplici proprietà benefiche per la salute umana. Tale estratto è in grado di ridurre la temperatura corporea e di alleviare il mal di gola curando faringiti e laringiti; ma anche le sue proprietà antivirali sono note da secoli, se si considera che nella medicina tradizionale il guado è stato spesso suggerito per il trattamento di parotiti, influenze e infezioni virali della pelle da herpes simplex e herpes zoster. Recentemente le proprietà antivirali di *Radix Isatidis* contro il SARS-COV2 sono state attribuite a metaboliti quali l'esperidina e la sinigrina, rispettivamente un flavanone glicosilato e un glucosinolato.



Radix Isatidis

Fonte di interessanti molecole antivirali è anche il *Tripterygium regelii* (*Celastraceae*), una vite gialla decidua arbustiva e originaria della Corea, del Giappone e della Manciuria. Tale specie è ricca

di celastrolo, pristimerina, tingenone e iguesterina, dei triterpenoidi chinoni metidi che devono la loro bioattività proprio alla caratteristica struttura chinonica. Tant'è che i corrispondenti triterpenoidi fenolici appaiono di gran lunga meno potenti. Molecole antivirali sono state ritrovate anche nella *Salvia miltiorrhiza* e nell'*Alnus japonica*. Le radici essiccate della salvia sono state per diverse centinaia di anni impiegate per il trattamento delle malattie cardiovascolari e cerebrovascolari. I più importanti principi attivi contenuti nelle radici di salvia appartengono alla famiglia chimica dei tanshinoni, caratteristici chinoni diterpenici lipofili. L'*Alnus japonica*, un ontano originario dell'estremo oriente, è, a sua volta, una ricca fonte di hirsutenone, un diarileptanoide, efficace contro il tumore alla prostata, ma anche un buon antivirale.



Salvia miltiorrhiza

L'altro importante bersaglio terapeutico per bloccare l'infezione da coronavirus è costituito dalle RNA replicasi, enzimi che catalizzano la replicazione dell'RNA. Tali proteine sono essenziali per tutti i virus a RNA, che non prevedono uno stadio in cui sia coinvolto il DNA. Le teaflavine, che derivano dall'ossidazione delle catechine del tè, sono particolarmente attive contro il SARS-COV2 inibendo proprio le replicasi virali.

Ma senz'altro sono le proteine strutturali del virus ad essere oggetto di approfonditi studi. Il ben noto resveratrolo, uno stilbene ampiamente diffuso nel mondo vegetale e in particolare in *Vitis vinifera*, *Polygonum cuspidatum* e *Vaccinium macrocarpon*, oltre ad avere attività antiossidanti e antitumorali, mostra anche interessanti attività antivirali inibendo le proteine N, tra le più importanti proteine strutturali del coronavirus.

Una classe di composti naturali molto promettente nel trattamento della COVID-19 è quella dei triterpenoidi, tra cui la glicirrizina, un glucoside saponinico dell'acido glicirretico. La glicirrizina è contenuta dal 3 al 6% nelle radici di *Glycyrrhiza glabra*, una pianta erbacea perenne, originaria dell'Asia sud-occidentale e della regione mediterranea, appartenente alla famiglia delle *Fabaceae*. La



Glycyrrhiza glabra

tradizione popolare attribuisce alla radice di liquirizia diverse proprietà farmacologiche, da quella digestiva all'antinfiammatoria e depurativa. In particolare, l'estratto della radice esplica un'importante azione protettiva sulla parete dello stomaco in caso di gastriti e persino ulcere indotte da farmaci antinfiammatori. La glicirizina inibisce anche la replicazione del virus HIV e del coronavirus associato alla SARS, interferendo con la funzionalità di proteine chinasi di tipo C necessarie per l'internalizzazione del virus e per il suo metabolismo.

Secondo un recentissimo studio condotto in collaborazione tra l'Università di Napoli e quella di Perugia, il triterpenoide acido glicirretico, l'aglicone della glicirizina, e i suoi analoghi, quali l'acido betulinico e il corrispondente alcool (betulina), il canrenone, lo spironolattone e l'acido oleanolico, sono risultati in grado di contrastare l'attività infettiva del virus interferendo con il target più studiato per bloccare il SARS-COV2: le spike protein, che costituiscono, come già detto, anche il target degli anticorpi generati dai vaccini. Infatti, impedire le interazioni tra le spike protein e i recettori ACE2 è un'efficace strategia per prevenire l'internalizzazione del virus nella cellula ospite. Alcuni di tali composti hanno dimostrato anche una buona attività antivirale contro l'HIV, oltre che contro il SARS-COV2. L'acido oleanolico, contenuto in abbondanza nelle cere che rivestono le bacche dell'uva, le olive e le bucce lisce della frutta, è in grado di inibire l'internalizzazione anche di vari virus influenzali. L'acido betulinico, abbondante nella corteccia di alcune piante, come la *Betula pubescens*, riesce a ridurre l'infiammazione e l'edema polmonare causato dall'influenza. Tali risultati sono molto incoraggianti e potrebbero, a breve, portare allo sviluppo di efficaci terapie antivirali.

Tutti i prodotti naturali di cui si è discusso finora, dalle più diverse e affascinanti architetture chimiche e dotati di interessanti proprietà biologiche, appartengono ai cosiddetti metaboliti secondari, o come qualcuno preferisce definirli, metaboliti specializzati. Svolgono per le piante importanti funzioni protettive contro gli agenti patogeni e sono, talvolta, sintetizzati in risposta a drastiche condizioni climatiche, che potrebbero compromettere la salute della pianta stessa.

Molte delle loro proprietà sono note da tempi immemorabili, tanto che estratti naturali delle piante che li producono sono ampiamente impiegati a fini terapeutici nella medicina popolare e soprattutto nella medicina tradizionale cinese. Anche la moderna ricerca farmaceutica continuamente si ispira ai metaboliti specializzati per la progettazione di nuovi farmaci ad attività curativa potenziata e, possibilmente, selettiva.

Il continuo aumento degli spostamenti da una parte all'altra del pianeta e la rapida urbanizzazione sono, purtroppo, efficaci vettori di epidemie causate da patogeni, emergenti e non, con gravi ripercussioni sulla salute pubblica, specialmente in assenza di vaccini o appropriate terapie farmacologiche. Eradicare le malattie infettive, specialmente di origine virale, resta un'impresa tanto complessa quanto urgente. Ad oggi sono molti i virus conosciuti per i quali non c'è un'efficace immunizzazione e pochi sono i farmaci antivirali approvati e disponibili.

In questa sfida essenziale per il nostro benessere e la salvaguardia del nostro *modus vivendi*, i prodotti naturali biologicamente attivi saranno, come da sempre, dei fidati alleati al nostro fianco pronti a svelare i loro immensi segreti terapeutici a chiunque saprà ascoltarli.

BIBLIOGRAFIA

1. Natural Products with Potential to Treat RNA Virus Pathogens Including SARS-CoV-2

Mitchell P. Christy, Yoshinori Uekusa, Lena Gerwick, William H. Gerwick

Journal of the Natural Products, <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c00968>.

2. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective

Yanfang Xiana, Juan Zhanga, Zhaoxiang Bianc, Hua Zhoud, Zhenbiao Zhanga, Zhixiu Lina, Hongxi Xu

Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020;10(7):1163e1174. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.06.002>.

3. Anti-SARS-CoV Natural Products With the Potential to Inhibit SARS-CoV-2 (COVID-19)

Surjeet Verma, Danielle Twilley, Tenille Esmear, Carel B. Oosthuizen, Anna-Mari Reid, Marize' Nel Namrita Lall

Frontiers in Pharmacology. 2020; 11; Article 561334. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.561334>.

4. Hijacking SARS-Cov-2/ACE2 receptor interaction by natural and semi-synthetic steroidal agents acting on functional pockets on receptor binding region

Adriana Carino, Federica Moraca, Bianca Fiorillo, Silvia Marchianò, Valentina Sepe, Michele Biagioli, Claudia Finamore, Silvia Bozza, Daniela Francisci, Eleonora Distrutti, Bruno Catalanotti, Angela Zampella, Stefano Fiorucci

BioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.144964>.