

I nutraceutici sono potenzialmente in grado di aumentare la risposta dell'interferone di tipo 1 ai virus a RNA, inclusi influenza e coronavirus.

Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus

Mark F. McCarty (a), James J. DiNicolantonio (b)

a) Catalytic Longevity Foundation, United States of America

b) Mid America Heart Institute, St. Luke's Hospital, United States of America

Progress in Cardiovascular Diseases 12 February 2020

La produzione di agenti ossidanti che dipendono da NOX2 possono inibire la via di segnalazione TLR7.

Alla luce della preoccupante situazione che coinvolge tutto il mondo riguardo al recente scoppio di un nuovo micidiale ceppo di coronavirus in Cina, è casuale che due recenti scoperte indichino la strada verso efficaci misure che hanno come protagonisti dei nutraceutici proprio per potenziare la risposta dell'interferone di tipo 1 ai virus a RNA. L'attivazione del recettore toll-like 7 (TLR7) da parte dell'RNA virale a singolo filamento intrappolato negli endosomi, fornisce uno stimolo chiave all'induzione dell'interferone di tipo 1 da parte dei virus a RNA(1). Selemidis e colleghi hanno recentemente dimostrato che, all'interno degli endosomi dei macrofagi alveolari del polmone umano, tali virus stimolano la produzione di superossido da parte dei complessi NADPH ossidasi NOX2; Affinchè si verifichi questo è necessaria la presenza di TLR7(2).

Questo particolare fenomeno è stato dimostrato per una vasta gamma di virus a RNA, tra cui rinovirus, virus respiratorio sinciziale, virus della parainfluenza umana, virus della metapneumonia umana, virus Sendai, virus Dengue e HIV. Inoltre, la successiva produzione di perossido di idrogeno all'interno di questi endosomi porta a un'ossidazione di Cys98 su TLR7 che blocca così la capacità di questo recettore di trasmettere un segnale che aumenta la produzione di interferone di tipo 1. Nei macrofagi in cui era inibita l'attività di NOX2, geneticamente o a causa della somministrazione di un inibitore NOX2 mirato (gp91ds-TAT), la produzione di interferone di tipo 1 era marcatamente più alta in risposta all'infezione da virus a RNA. Quando sia i topi geneticamente normali sia quelli in cui era stato inibito il gene per NOX2, venivano esposti a un ceppo inattivo di virus influenzale, la risposta interferone-beta e la risposta anticorpale stimolata da questo virus erano marcatamente più alte nei topi in cui era stato inibito il gene per NOX2.

Questi studi indicano la possibilità che i nutraceutici in grado di inibire il NOX2, promuovendo la clearance del perossido di idrogeno o favorendo il ripristino della struttura nativa di Cys98 nel TLR7, potrebbero stimolare l'induzione mediata dal TLR7 dell'interferone di tipo 1 e degli anticorpi antivirali. È noto che le basse concentrazioni nanomolari intracellulari di bilirubina non coniugata generata dall'attivazione dell'emeossigenasi-1 (HO-1) inibiscono l'attività della NADPH ossidasi NOX2; questa probabilmente è un punto chiave nell'omeostasi di HO-1 (3,4). Inoltre, è stato visto che la biliverdina, ovvero la forma ossidata della bilirubina (ossidazione ottenuta grazie all'azione di HO-1 all'interno delle cellule), aumenta la risposta dell'interferone di tipo 1 al virus a RNA responsabile dell'epatite C nelle linee cellulari degli epatociti (5). Inoltre, è stato visto che l'induzione dell'attivazione di HO-1 potenzia la risposta dell'interferone di tipo 1 al virus dell'influenza (6). I nutraceutici con effetto induttivo, come acido ferulico, acido lipoico o sulforafano, sono noti per promuovere l'induzione di HO-1, e quindi possono agire favorevolmente sull'aumento della risposta dell'interferone di tipo 1 (7,8,9). La capacità del ferolato di sodio di attivare TLR7, stimolare la produzione di interferone di tipo 1 e migliorare la sopravvivenza nei topi con infezione da influenza A, potrebbe essere un effetto secondario e consequenziale dovuto all'induzione di HO-1 e probabilmente potrebbe essere un effetto aggiuntivo a quello che ha già l'acido ferulico di per sé (ovvero l'attivazione di TLR7) (9).

Inoltre, è stato dimostrato che il cromoforo della ficocianobilina (PCB) dei cianobatteri (come la spirulina) e di molti altri tipi di alghe blu-verdi, ovvero un metabolita della biliverdina, mimano l'attività di inibizione del NADPH ossidasi della bilirubina non coniugata, probabilmente perché viene rapidamente convertito all'interno delle cellule alla ficocianorubina, un composto molto simile nella struttura alla bilirubina (11,12). Questo fenomeno probabilmente spiega molti dei potenti effetti antiossidanti e antinfiammatori osservati quando la spirulina, la ficocianina (la proteina principale della spirulina che incorpora il PCB come un cromoforo) o il PCB stesso vengono somministrati in roditori che manifestano patologie umane (11,12;13). Pertanto, l'assunzione di spirulina o di estratti di spirulina arricchiti in PCB possono agire favorevolmente sull'aumento della risposta dell'interferone di tipo 1 quando si manifesta una infezione da virus a RNA. È stato scoperto che la somministrazione orale di acqua fredda contenente un estratto di spirulina ricco in ficocianine riduce la mortalità nei topi affetti da influenza (14).

I nutraceutici sono molto importanti anche perché possono agire favorevolmente su ciò che si verifica in seguito alla produzione di perossido di idrogeno, poiché inducono l'attivazione di varie perossidasi e promuovono la sintesi di glutazione, cofattore di alcune perossidasi e catalizzatore nelle reazioni che riconvertono i gruppi ossidati di cisteina nella loro forma nativa (15). La sintesi di glutazione può anche essere indotta dalla somministrazione di N-acetilcisteina (NAC), che si è dimostrata protettiva nei roditori infetti da influenza (16,17,18). In uno studio clinico controllato della durata di 6 mesi che ha coinvolto 262 soggetti principalmente anziani, alcuni hanno ricevuto 600 mg di NAC

due volte al giorno ed altri hanno ricevuto un placebo, e il risultato finale è stato che chi aveva assunto NAC manifestava un numero significativamente inferiore di episodi simil-influenzali e di giorni di ricovero a letto (19). Sebbene i soggetti di entrambi i gruppi siano stati esposti con la stessa frequenza al virus dell'influenza A, solo il 25% dei soggetti infetti da virus nel gruppo NAC ha sviluppato sintomi, rispetto al 79% di quelli del placebo. (Dato l'alto tasso di mortalità che l'influenza provoca negli anziani, è deplorabile che non sia stato fatto alcuno sforzo per replicare questo studio, condotto oltre 20 anni fa). La particolare utilità della NAC negli anziani potrebbe scaturire dal fatto che i livelli plasmatici di cisteina e i livelli di glutazione cellulare tendono a diminuire con l'avanzare dell'età (20).

Poiché il selenio è un cofattore essenziale per alcune perossidasi e la carenza di selenio è stata endemica in alcune regioni della Cina e di altre parti del mondo, assicurare una adeguata assunzione di selenio potrebbe sicuramente essere appropriato in contesti come questo (21). Non sorprende il fatto che l'influenza sia più patogena nei topi che mostrano una carenza di selenio e la carenza di selenio inoltre agisce favorevolmente sulla velocità con cui i virus possono mutare, promuovendo così l'evoluzione di ceppi più patogeni e in grado di sfuggire ad una adeguata risposta immunitaria (22).

Gli antiossidanti sono in grado di proteggere l'organismo andando a reprimere le infiammazioni polmonari gravi

In particolar modo ci si potrebbe aspettare che l'impatto antinfiammatorio di tali nutraceutici antiossidanti possa andare a placare l'eccessiva reazione infiammatoria all'interno del parenchima polmonare provocata da infezioni virali la cui letalità è mediata da una sindrome da distress respiratorio acuto (23,24). Questi nutraceutici potrebbero agire sia sopprimendo la diffusione virale, sia bloccando la via di segnalazione proinfiammatoria nelle cellule endoteliali che promuove la migrazione di cellule infiammatorie ed una diminuzione di tali nutraceutici potrebbe portare proprio ad una diminuzione sia della soppressione virale sia del blocco della via di segnalazione proinfiammatoria.

La somministrazione di glucosamina può up-regolare l'attivazione di MAVS (proteina di segnalazione mitocondriale antivirale)

Un altro mediatore chiave della risposta all'interferone di tipo 1 è la proteina di segnalazione mitocondriale antivirale (MAVS), che oligomerizza in risposta all'attivazione dei recettori per l'RNA virale RIG-1 e MDA5, e successivamente partecipa all'attivazione del fattore di regolazione dell'interferone 3 (25). (La segnalazione TLR7 contribuisce allo stesso modo all'attivazione di questo fattore); entrambi i percorsi promuovono la poliubiquitinazione legata al K63 e l'attivazione della chinasi TBK1 (enzima con attività della chinasi, in particolare, è una proteina chinasi serina/treonina) che a sua volta attiva l'IRF3 attraverso la fosforilazione (26,27,28). Duan e colleghi hanno recentemente dimostrato che l'infezione da virus a RNA promuove la O-GlcNAcilazione (La O-GlcNAcilazione è una modifica post-traduzionale che consiste nell'aggiunta di un singolo residuo di N-acetil-glucosamina

(GlcNAc) a serina o treonina) della proteina MAVS su più siti e che questo rende i MAVS sensibili all'ubiquitinazione legata al K63 che gli consente di attivare IRF3 (29). Inoltre, è stato dimostrato che, maggiore è la O-GlcNAcilazione, più efficacemente viene attivata la proteina MAVS.

È stato quindi dimostrato che se si forniva ai topi una alimentazione con una dieta arricchita di glucosamina (2,5% in peso) migliorava notevolmente la sopravvivenza dei topi stessi infettati dal virus dell'influenza, mentre ciò non succedeva nei topi in cui la proteina MAVS, l'interferone di tipo 1 o la O-GlcNAc transferasi (il mediatore della O-GlcNAcilazione) erano geneticamente mancanti.

Questa sorprendente nuova scoperta indica così la possibilità che l'integrazione di glucosamina ad alte dosi possa aiutare a prevenire e controllare le infezioni da virus RNA. Considerando che la via della biosintesi dell'esosammina è in grado di generare UDP-N-acetilglucosamina in assenza di glucosamina esogena, la somministrazione di glucosamina può migliorare ulteriormente il pool intracellulare di questo composto, aumentando in tal modo l'estensione della O-GlcNAcilazione provocata dall'infezione virale (30). La dose di glucosamina utilizzata in questo studio è piuttosto elevata rispetto alle precedenti esperienze cliniche (il 2,5% della dieta che fornisce 400 g di peso secco al giorno che corrisponderebbe a 10 g di glucosamina) ma un'assunzione di 3 g al giorno sarebbe più funzionale e rientrerebbe nella gamma di precedenti esperienze cliniche (31). Quantitativi più elevati possono essere richiesti per un significativo beneficio clinico, in quanto questo composto viene assorbito in modo inefficiente dopo la somministrazione orale (32).

Verso una strategia nutraceutica pratica per far fronte alle infezioni da virus a RNA

Alla luce di quanto descritto precedentemente, con l'assunzione di spirulina (o un estratto di spirulina arricchito in PCB), un induttore di fase 2 (come acido ferulico, acido lipoico o sulforafano), N-acetilcisteina, selenio e alte dosi di glucosamina, ci si potrebbe aspettare che questi nutraceutici possano aiutare a prevenire e controllare le infezioni da virus a RNA amplificando le funzioni di segnalazione di TLR7 e MAVS nello stimolare la produzione di interferone di tipo 1.

Per quanto riguarda gli aspetti pratici per prevenire e controllare le infezioni da virus a RNA, i preparati nutraceutici intesi a fornire specificatamente protezione a tale riguardo potrebbero ragionevolmente includere anche il lievito di birra beta-glucano (il quale può amplificare l'attivazione delle cellule dendritiche tramite i recettori dectina-1 e CR3); Sono stati documentati clinicamente gli effetti immunostimolanti e di protezione verso i topi esposti al virus dell'influenza (33,34). (Polisaccaridi della parete cellulare di alcuni funghi e alghe hanno attività comparabili). Anche l'assunzione di zinco, in particolare nei bambini e negli anziani, sembrerebbe utile, poiché lo zinco sostiene la funzione e la proliferazione di varie cellule del sistema immunitario (23,35). In soggetti anziani che hanno ricevuto zinco ad alte dosi nello studio multicentrico AREDS1 si è assistito alla significativa riduzione del 27% della mortalità totale (36). Dovrebbe essere ufficialmente riconosciuto che alcuni

fitoestratti sono in grado di agire favorevolmente sui sintomi di infezioni da influenza e di altri virus a RNA, per ragioni che però rimangono sconosciute (37). Gli estratti di sambuco, in particolare, hanno ricevuto una valutazione clinica considerevole e si sono dimostrati benefici per contrastare i sintomi dell'influenza e nel raffreddore (38). Dato che la bacca di sambuco è una fonte molto ricca di antocianine, c'è motivo di sospettare che il suo impatto sui virus possa essere mediato, almeno in parte, dall'acido ferulico, un importante metabolita che compare nel plasma dopo l'ingestione di antocianine (39).

La tabella 1 suggerisce i dosaggi dei nutraceutici sopra discussi che potrebbero essere utili per il controllo dei virus a RNA.

Acido ferulico	500-1,000 mg
Acido Lipoico	1,200-1,800 mg (al posto di acido ferulico)
Spirulina	15 g (oppure 100 mg PCB)
N-Acetilcisteina	1,200-1,800 mg
Selenio	50-100 mcg
Glucosammina	3,000 mg o più
Zinco	30-50 mg
Lievito beta-glucano	250-500 mg
Sambuco	600-1,500 mg

Tab. 1

Suggerimenti di dosaggio giornaliero per nutraceutici che potrebbero aiutare a controllare i virus a RNA, inclusi influenza e coronavirus

Bibliografia

1.
S.S. Diebold, T. Kaisho, H. Hemmi, S. Akira, C. Reis e Sousa Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA
Science, 303 (5663) (2004 March 5), pp. 1529-1531
2.
E.E. To, R. Vlahos, R. Luong, et al. Endosomal NOX2 oxidase exacerbates virus pathogenicity and is a target for antiviral therapy
Nat Commun, 8 (1) (2017 July 12), p. 69
3.
S. Lanone, S. Bloc, R. Foresti, et al. Bilirubin decreases nos2 expression via inhibition of NAD(P)H oxidase: implications for protection against endotoxic shock in rats
FASEB J, 19 (13) (2005 November), pp. 1890-1892
4.
S.R. Datla, G.J. Dusting, T.A. Mori, C.J. Taylor, K.D. Croft, F. Jiang Induction of heme oxygenase-1 in vivo suppresses NADPH oxidase derived oxidative stress
Hypertension, 50 (4) (2007 October), pp. 636-642
5.
E. Lehmann, W.H. El-Tantawy, M. Ocker, et al. The heme oxygenase 1 product biliverdin interferes with hepatitis C virus replication by increasing antiviral interferon response
Hepatology, 51 (2) (2010 February), pp. 398-404
6.
L.L. Ma, P. Zhang, H.Q. Wang, et al. Heme oxygenase-1 agonist CoPP suppresses influenza virus replication through IRF3-mediated generation of IFN-alpha/beta
Virology, 528 (2019 February), pp. 80-88
7.
Z.C. Ma, Q. Hong, Y.G. Wang, et al. Ferulic acid induces heme oxygenase-1 via activation of ERK and Nrf2
Drug Discov Ther, 5 (6) (2011 December), pp. 299-305
8.
R.M. Ogborne, S.A. Rushworth, M.A. O'Connell Alpha-lipoic acid-induced heme oxygenase-1 expression is mediated by nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and p38 mitogen-activated protein kinase in human monocytic cells
Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25 (10) (2005 October), pp. 2100-2105
9.
J.S. Yu, W.C. Chen, C.K. Tseng, et al. Sulforaphane suppresses hepatitis C virus replication by up-regulating heme oxygenase-1 expression through PI3K/Nrf2 pathway
PLoS One, 11 (3) (2016), Article e0152236
10.
Y. Zhu, Y. Shao, X. Qu, et al. Sodium ferulate protects against influenza virus infection by activation of the TLR7/9-MyD88-IRF7 signaling pathway and inhibition of the NF-kappaB signaling pathway
Biochem Biophys Res Commun, 512 (4) (2019 May 14), pp. 793-798
11.
M.F. McCarty Clinical potential of Spirulina as a source of phycocyanobilin
J Med Food, 10 (4) (2007 December), pp. 566-570
12.
J. Zheng, T. Inoguchi, S. Sasaki, et al. Phycocyanin and phycocyanobilin from *Spirulina platensis* protect against diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 304 (2) (2013, January 15), pp. R110-R120

13.
C. Romay, R. Gonzalez, N. Ledon, D. Ramirez, V. Rimbau C-phyco cyanin: a biliprotein with antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective effects
Curr Protein Pept Sci, 4 (3) (2003 June), pp. 207-216
14.
Y.H. Chen, G.K. Chang, S.M. Kuo, et al. Well-tolerated Spirulina extract inhibits influenza virus replication and reduces virus-induced mortality
Sci Rep, 6 (2016 April 12), Article 24253
15.
Y.J. Surh, J.K. Kundu, H.K. Na Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals
Planta Med, 74 (13) (2008 October), pp. 1526-1539
16.
D. Ungheri, C. Pisani, G. Sanson, et al. Protective effect of n-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice
Int J Immunopathol Pharmacol, 13 (3) (2000 September), pp. 123-128
17.
P. Ghezzi, D. Ungheri Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model
Int J Immunopathol Pharmacol, 17 (1) (2004 January), pp. 99-102
18.
A. Garozzo, G. Tempera, D. Ungheri, R. Timpanaro, A. Castro N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection
Int J Immunopathol Pharmacol, 20 (2) (2007 April), pp. 349-354
19.
F.S. De, C. Grassi, L. Carati Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment
Eur Respir J, 10 (7) (1997 July), pp. 1535-1541
20.
M.F. McCarty, J.J. Di Nicolantonio An increased need for dietary cysteine in support of glutathione synthesis may underlie the increased risk for mortality associated with low protein intake in the elderly
Age (Dordr), 37 (5) (2015 October), p. 96
21.
X.M. Luo, H.J. Wei, C.L. Yang, et al. Selenium intake and metabolic balance of 10 men from a low selenium area of China
Am J Clin Nutr, 42 (1) (1985 July), pp. 31-37
22.
H.K. Nelson, Q. Shi, D.P. Van, et al. Host nutritional selenium status as a driving force for influenza virus mutations
FASEB J, 15 (10) (2001 August), pp. 1846-1848
23.
A.S. Prasad, F.W. Beck, B. Bao, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress
Am J Clin Nutr, 85 (3) (2007 March), pp. 837-844
24.
E.E. To, R. Luong, J. Diao, et al. Novel endosomal NOX2 oxidase inhibitor ameliorates pandemic influenza A virus-induced lung inflammation in mice
Respirology, 24 (10) (2019 October), pp. 1011-1017

25.
B. Huang, J. Li, X. Zhang, Q. Zhao, M. Lu, Y. LvRIG-1 and MDA-5 signaling pathways contribute to IFN-beta production and viral replication in porcine circovirus virus type 2-infected PK-15 cells in vitro
Vet Microbiol, 211 (2017 November), pp. 36-42
26.
T. Kawai, S. Sato, K.J. Ishii, et al. Interferon-alpha induction through Toll-like receptors involves a direct interaction of IRF7 with MyD88 and TRAF6
Nat Immunol, 5 (10) (2004 October), pp. 1061-1068
27.
J.S. Ye, N. Kim, K.J. Lee, Y.R. Nam, U. Lee, C.H. JooLysine 63-linked TANK-binding kinase 1 ubiquitination by mindbomb E3 ubiquitin protein ligase 2 is mediated by the mitochondrial antiviral signaling protein
J Virol, 88 (21) (2014 November), pp. 12765-12776
28.
W. Zhu, J. Li, R. Zhang, et al. TRAF3IP3 mediates the recruitment of TRAF3 to MAVS for antiviral innate immunity
EMBO J, 38 (18) (2019 September 16), Article e102075
29.
N. Song, Q. Qi, R. Cao, et al. MAVS O-GlcNAcylation is essential for host antiviral immunity against lethal RNA viruses
Cell Rep, 28 (9) (2019 August 27), pp. 2386-2396
30.
M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonioGlucosamine for the treatment of osteoarthritis: the time has come for higher-dose trials
J Diet Suppl, 16 (2) (2019), pp. 179-192
31.
A. Katoh, H. Kai, H. Harada, H. Niiyama, H. IkedaOral administration of glucosamine improves vascular endothelial function by modulating intracellular redox state
Int Heart J, 58 (6) (2017 December 12), pp. 926-932
32.
M.F. McCarty, J.H. O'Keefe, J.J. DiNicolantonioGlucosamine for the treatment of osteoarthritis: the time has come for higher-dose trials
J Diet Suppl, 16 (2) (2019), pp. 179-192
33.
V. Vetvicka, L. Vannucci, P. Sima, J. RichterBeta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials
Molecules, 30 (2019 March), p. 24(7)
34.
V. Vetvicka, J. VetvickovaGlucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice
Ann Transl Med, 3 (2) (2015 February), p. 22
35.
B. Bao, A.S. Prasad, F.W. Beck, et al. Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent
Am J Clin Nutr, 91 (6) (2010 June), pp. 1634-1641
36.
T.E. Clemons, N. Kurinij, R.D. SperdutoAssociations of mortality with ocular disorders and an intervention of high-dose antioxidants and zinc in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS Report No. 13
Arch Ophthalmol, 122 (5) (2004 May), pp. 716-726

37.

P.C. Leung The efficacy of Chinese medicine for SARS: a review of Chinese publications after the crisis
Am J Chin Med, 35 (4) (2007), pp. 575-581

38.

J. Hawkins, C. Baker, L. Cherry, E. Dunne Black elderberry (*Sambucus nigra*) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials
Complement Ther Med, 42 (2019 February), pp. 361-365

39.

M.F. McCarty, S.B.I. Assanga Ferulic acid may target MyD88-mediated pro-inflammatory signaling — implications for the health protection afforded by whole grains, anthocyanins, and coffee
Med Hypotheses, 118 (2018 September), pp. 114-120