Nuovi approcci terapeutici per SARS-CoV-2

Data 24 maggio 2020
Categoria infettivologia

Nuovi approcci terapeutici per SARS-CoV-2

Si allarga il campionario terapeutico della SARS-CoV-2 (1) con allo studio molti farmaci con azione differenti. In questa pillola voglio parlare di un nuovo filone di ricerca che riguarda l'inibizione della proteasi TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), l'effetto antivirale del resveratrolo sul Covid-19.

Proteasi TMPRSS2. L'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2 sarebbe molto più lento e difficile se non fosse favorito da alcune proteasi adese al recettore ACE2 facilitando l'ingresso del virus nella cellula. Altre proteasi facilitano la diffusione del virus una volta che questo è penetrato all'interno della cellula. La serin-proteasi TMPRSS2 strutturalmente e funzionalmente fa parte del recettore ACE2. È proprio il TMPRSS2 che "attacca" l'unità S1 della proteina S virale e, grazie alla sua attività enzimatica, la distacca dall'unità S2. A distacco avvenuto, l'unità S2 virale si fonde con la cellula e attraverso tale unità avviene il trasferimento del contenuto virale all'interno della cellula. Tale attività enzimatica aumenta di quasi 100 volte l'ingresso del virus nella cellula attraverso il recettore ACE2. Questo avviene anche per il virus dell'influenza. (2-9) Esiste un farmaco inibitore del TMPRSS2, il camostat mesilato (Foipan) e Nafamostat (Buipel) approvati in Giappone per l'uso umano in alcune condizioni non di tipo infettivo come la pancreatite cronica, il tumore della prostata e la CID (1). In Italia però abbiamo un vecchio farmaco, la bromexina (Bisolvon), usato come mucolitico con spiccata attività inibente sul TMPRSS2 che potrebbe rientrare in qualche sperimentazione.(10)

Resveratrolo. La popolarità del resveratrolo è legata alle sue proprietà antiinfiammatorie, anti-aging e anticancro. L'attività antinfiammatoria si esercita sulla soppressione della produzione dell'interleuchina-6 e modulando le vie di segnalazione NF-kB e Janus chinasi/STAT, quest'ultimo coinvolto nella proliferazione, differenziazione, migrazione, apoptosi e sopravvivenza cellulare, a seconda del segnale, del tessuto e del contesto cellulare. (11,14) In vitro ha dimostrato effetti antivirali sulla MERS e il virus Zika (15,16) e per questo è stato inserito dalla prestigiosa rivista Nature tra i possibili farmaci candidati alla sperimentazione contro il SARS-CoV-2.(17) A Napoli il Prof. Ettore Novellino direttore del dipartimento di Farmacia dell'Università Federico II di Napoli, sta sperimentando una miscela di polifenoli, ricchi in resveratrolo, sotto forma di aerosol. Il ricercatore ha osservato che questa terapia fatta su pazienti con tubercolosi è in grado di dimezzare la produzione di interleuchina-6 e spegnere il ROS (Reactive Oxygen Species).Finora si tratta di ipotesi di ricerca suffragate da studi sperimentali e le domande riguardano la dose, la via di somministrazione e il timing e quest'ultimo dovrebbe essere il più precocemente possibile.
Per la dose non vi sono ancora dati certi, ma a quanto pare negli individui sani basse dosi di resveratrolo sono efficaci nella prevenzione di alcune malattie, per esempio malattie cardiovascolari, ma alte dosi possono essere dannose ma possibili per uccidere le cellule tumorali. (18).

Cibi/bevande contenenti resveratrolo (20)

E' principalmente contenuto nell'uva nera rispetto a quella bianca.
un litro di vino bianco può contenere da 0,05 mg a 1,8 mg di
Resveratrolo nei cibi/bevande per 100 gr. (11)
un litro di vino rosato 0,53 a 3,52 mg;
un litro di vino rosso 1,92 a 12,59 mg;
160 g di uva rossa 0,24-1,25;
la frutta secca è ricca di resveratrolo (arachdi, noci e soprattutto pistacchi;
Il cacao amaro in polvere 0,185 mg;
il cioccolato fondente 0,035 mg g;
fragole 0,35 mg;
ribes neri 0,383 mg;
ribes rossi 1,57 mg;
mirtilli neri (Vaccinium myrtillus) 0,67;
mirtilli rossi (Vaccinium oxycoccos) 1,92 mg;
Gelsi Freschi freschi apportano un quantitativo straordinario di resveratrolo, 5 mg;

Va, ovviamente, osservato che si tratta di ipotesi e prove sperimentali da valutare con studi appropriati.

ClementinoStefanetti

Bibliografia
1.Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. Pharmacol Res. 2020 Apr 29 : 104859.

2.SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease receptor. Cell. 2020;(March 4) doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052

3.Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. PLoS One. 2012;7(4):35876.

4.Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. Antiviral Res. 2015;116:76–84.

5.The serine protease inhibitor camostat inhibits influenza virus replication and cytokine production in primary cultures of human tracheal epithelial cells. Pulm. Pharmacol Ther. 2015;33:66–74

6.Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. J. Virol. 2010;84(24):12685. 12664.

7.A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. J. Virol. 2011;85(2):873–882.

8.Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. J. Virol. 2011;85(9):4122–4134.

9. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. Biochimie
Volume 142, November 2017, Pages 1-10

10.Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. Pharmacological Research, 22 Apr 2020, 157:104837

11.Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NFB and JAK/STAT signaling pathways. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, Volume 47, Issue 3, March 2015,

12. The JAK/STAT Pathway. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Mar; 4(3): a011205.

13.Resveratrol inhibits Interleukin-6 induced invasion of human gastric cancer cells. Biomedicine & Pharmacotherapy. Volume 99, March 2018, Pages 766-773

14. Resveratrol suppresses interleukin?6 expression through activation of sirtuin 1 in hypertrophied H9c2 cardiomyoblasts. Cellular Physiology. 05 February 2020. https://doi.org/10.1002/jcp.29592

15.Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. BMC Infect Dis. 2017 Feb 13;17(1):144.

16.Resveratrol Affects Zika Virus Replication in Vitro. Sci Rep. 2019 Oct 4;9(1):14336. doi: 10.1038/s41598-019-50674-3.

17.Guangdi Li, Erik De Clercq. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature Review. 10 Febbraio 2020. https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41573-020-00016-0/17663286

18. Dose-Dependency of Resveratrol in Providing Health Benefits. Dose Response. 2010; 8(4): 478–500

20.http://phenol-explorer.eu