



Newsletter numero 292 del 15.02.2021

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Anticorpi monoclonali neutralizzanti Anti-SARS-CoV-2: sviluppo clinico

- Rischi e benefici delle immunoterapie impiegate nel trattamento della sclerosi multipla nell'epoca COVID-19: prospettive cliniche e immunologiche

- Sicurezza, tollerabilità e immunogenicità del vaccino SARS-CoV-2 inattivato (CoronaVac) in adulti sani di età pari o superiore a 60 anni: uno studio clinico di fase 1/2 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

- Probiotici, prebiotici e influenza della dieta durante la pandemia da COVID-19

Anticorpi monoclonali neutralizzanti Anti-SARS-CoV-2: sviluppo clinico*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

Gli anticorpi monoclonali neutralizzanti rappresentano una strategia terapeutica già utilizzata con efficacia nella pratica clinica contro il virus respiratorio sinciziale (palivizumab) e contro quello dell'Ebola (b114, REGNEB3 e ZMapp). Pertanto, nel contesto dell'attuale emergenza pandemica, alla luce dei risultati positivi relativi all'utilizzo di plasma iperimmune, ma al contempo considerate alcune difficoltà e/o limiti intimamente correlati a tale alternativa terapeutica, attualmente, la comunità scientifica è impegnata nello sviluppo di anticorpi monoclonali neutralizzanti contro il virus Sars-Cov-2 a partire dal siero di pazienti convalescenti dalla malattia Covid-19 e, ad oggi, solo pochi sono in fase avanzata di sperimentazione clinica.

In tale contesto, il presente studio descrive gli anticorpi monoclonali neutralizzanti anti Sars-Cov-2 in fase avanzata di sperimentazione.

A tale scopo, gli autori dello studio hanno provveduto alla ricerca di studi clinici almeno di fase II su anticorpi monoclonali antivirali per il trattamento del Covid-19 presenti nei database dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e nell'Istituto Nazionale della Salute. La ricerca è stata effettuata consultando anche la banca dati elettronica Pubmed e Google Scholar, nonché quella della Società Cinese di Anticorpi e della Società di anticorpi. Per ogni molecola selezionata, sono state raccolte le informazioni relative al meccanismo di azione, target molecolare, fase di sviluppo e le principali caratteristiche dei relativi studi clinici. Sono stati quindi identificati 5 anticorpi monoclonali oggetti di sperimentazioni in fase 2/3.

VIR-7831 (conosciuto anche come GSK4182136) è un anticorpo monoclonale completamente umano anti Sars-Cov-2 sviluppato con la collaborazione di Vir Biotechnology e GlaxoSmithKline. VIR-7831 è stato sviluppato sulla base dell'identificazione e caratterizzazione dell'anticorpo S309, identificato da un paziente convalescente, guarito dalla SARS nel 2003. S309 ha dimostrato di neutralizzare anche SARS-CoV-2. Tale anticorpo si lega con elevata affinità all'epitopo condiviso da entrambi i coronavirus, suggerendo, dunque, anche la scarsa probabilità di andare incontro a mutazioni. L'epitopo è localizzato sulla proteina spike che è utilizzata dal virus per legare e penetrare all'interno delle cellule determinando in tal modo l'infezione. VIR-7831 è stato quindi sviluppato a partire dall'anticorpo S309 migliorandone il profilo cinetico, soprattutto in termini di emivita. Al momento, VIR-7831 è studiato in pazienti al primo stadio dell'infezione e che sono ad elevato rischio di ospedalizzazione. In particolare, il trial COMET-ICE (NCT04545060) è stato disegnato per arruolare 20 pazienti nella fase iniziale della sintomatologia del Covid-19; lo stesso studio conta poi di arruolare 1300 partecipanti non ospedalizzati in tutto il mondo (670 pazienti nel braccio di trattamento e circa 670 pazienti nel braccio placebo). L'obiettivo primario di efficacia è quantificare il numero dei pazienti che hanno progressione di Covid-19, definita come necessità di ricovero o decesso entro 29 giorni dalla randomizzazione. Gli obiettivi secondari includono l'insorgenza di eventi avversi e lo sviluppo di anticorpi anti farmaco. I risultati per l'esito primario sono attesi nel primo quadrimestre del 2021.

LY-CoV555 (conosciuto anche come LY3819253 e più recentemente come **bamlanivimab**, è un anticorpo completamente umano, IgG1 ricombinante e neutralizzante sviluppato da AbCellera e Vaccine Research Center presso il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in collaborazione con Eli Lilly. Tale anticorpo monoclonale, il cui target è il dominio RDB della proteina spike del virus Sars-Cov-2, è stato selezionato per la sua migliore affinità di legame rispetto ad altri 500. Un altro anticorpo monoclonale, **LY-CoV016** (noto anche come LY3832479 e recentemente designato come **etesevimab**) ha come target un epitopo diverso della proteina spike, è stato sviluppato sempre da Eli Lilly con l'obiettivo di ottenere un effetto sinergico con LY-CoV555. Nel mese di agosto 2020 si è concluso lo studio clinico di fase I NCT04411628 che ha arruolato 24 soggetti ospedalizzati con Covid-19 e valutato la sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di LY-CoV555 somministrato per via parenterale (EV). Lo studio BLAZE-1 (l'acronimo BLAZE sta per Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies) sta valutando l'efficacia e la sicurezza della combinazione di LY-CoV555 e LY-CoV016 in pazienti non

ospedalizzati con diagnosi di Covid-19 da lieve a moderata. In tale studio a tre bracci, l'effetto additivo della combinazione nel ridurre la carica virale è stato testato rispetto alla somministrazione di LYCoV555 e placebo in monoterapia. I risultati preliminari, relativi al solo confronto tra LY-CoV555 in monoterapia e placebo, hanno evidenziato una significativa riduzione della carica virale al giorno 11 in pazienti trattati con 2800 mg, una riduzione del tasso di ospedalizzazione al giorno 29, una progressiva riduzione della gravità dei sintomi ed un buon profilo di tollerabilità. Gli autori dello studio clinico hanno, comunque, sottolineato che la riduzione della carica virale in 11esima giornata potrebbe, tuttavia, anche essere attribuita al normale decorso della patologia Covid-19; piuttosto, il dato clinico più rilevante è stato la riduzione del tasso di ospedalizzazione osservata in 29esima giornata; proprio su questo risultato, infatti, è stata fatta richiesta di uso in emergenza in pazienti con covid-19 da lieve a moderato. Lo studio BLAZE-2, di fase III è ancora in corso e ha in programma di arruolare 2400 pazienti per valutare l'efficacia dell'anticorpo monoclonale LY-CoV555 per la prevenzione dell'infezione da COVID-19. Inoltre, è ancora in corso un altro studio clinico di fase II/III su soggetti non ospedalizzati e risultati positivi al virus, (ACTIV-2, NCT04518410) che ha l'obiettivo di valutare se l'anticorpo monoclonale LY-CoV555 è in grado di prevenire la diffusione dell'infezione e la progressione della malattia. Infine, LY-CoV555 è stato confrontato con remdesivir in uno studio di fase III, lo studio ACTIV-3. Tale studio, tuttavia, è stato sospeso il 13 ottobre 2020 durante la fase di arruolamento per problematiche di tollerabilità; successivamente, il 26 dello stesso mese, dalla valutazione dei dati dello studio non sono emerse differenze significative in termini di sicurezza, tuttavia si è comunque proceduto alla sospensione dell'arruolamento di nuovi pazienti ospedalizzati per assenza di miglioramento delle condizioni cliniche. Nel mese di novembre 2020, l'FDA ha fatto poi richiesta di uso in emergenza per **banlavitimab** per il trattamento della Covid-19 da lieve a moderata in pazienti adulti e pediatrici.

BGB-DXP593 è stato sviluppato grazie alla collaborazione tra BeiGene e Singlomics Biopharmaceutical. L'anticorpo monoclonale è stato identificato mediante sequenziamento a singola cellula ad alto rendimento di campioni di sangue di pazienti guariti con COVID-19 presso l'Advanced Innovation Center for Genomics dell'Università di Pechino. L'esatto meccanismo attraverso cui BGB-DXP593 neutralizza SARS-CoV-2 non è stato ancora ben definito. Tuttavia, è stato ipotizzato che tale anticorpo monoclonale abbia un meccanismo simile all'anticorpo BD-368-2 che lega l'ectodominio della proteina spike. BGB-DXP593 è in valutazione in uno studio clinico di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (NCT04551898) che ha l'obiettivo di verificarne l'efficacia e la sicurezza in pazienti con Covid-19 da lieve a moderato. Lo studio prevede di arruolare 180 partecipanti (dai 18 ai 65 anni) con sintomi della malattia insorti meno di 7 giorni prima dell'assegnazione al trattamento. Lo studio prevede un disegno a 4 bracci, di cui tre per testare 3 diversi dosaggi di anticorpo. Tutti i pazienti dal giorno 1 saranno seguiti per 85 giorni. L'obiettivo primario è verificare la sicurezza dell'anticorpo monoclonale somministrato per via endovenosa in un'unica somministrazione. **REGN-COV2** è una combinazione di due anticorpi monoclonali, imdevimab e casirivimab, valutata sia per la prevenzione dell'infezione da Sars-Cov-2 che per il trattamento della malattia Covid-19. Imdevimab e casirivimab legano simultaneamente, ma non in maniera competitiva, differenti epitopi del dominio RBD della proteina spike prevenendo, così, l'interazione della proteina virale con il recettore ACE2 determinando, quindi, la neutralizzazione del virus. REGN-COV2 è attualmente in fase di valutazione. In particolare, due studi clinici di fase II/III (NCT04425629 and NCT04426695) stanno valutando l'efficacia della combinazione rispetto al placebo nel ridurre la diffusione virale in soggetti adulti ospedalizzati e non con Covid-19. Entrambi gli studi saranno condotti in America, Brasile, Messico e Cile e hanno in programma di arruolare 1850 pazienti ospedalizzati e 1050 non ospedalizzati. L'analisi descrittiva dei risultati preliminari relativi a 275 pazienti non ospedalizzati hanno mostrato che i due anticorpi monoclonali sono in grado di ridurre la carica virale e il tempo al miglioramento della sintomatologia. Ultimi dati relativi a 524 soggetti non ospedalizzati hanno confermato quanto appena descritto. In altri pazienti con carica elevata virale al basale, REGN-COV2 ha mostrato una riduzione media giornaliera maggiore della carica virale fino al giorno 7, rispetto a quella osservata nei pazienti trattati con placebo. In particolare, i pazienti trattati con REGNCOV2 avevano in media una riduzione di 10 volte della carica virale rispetto al placebo al giorno 5. Prima di ricevere il trattamento, tutti i pazienti sono stati testati in maniera prospettica al fine di verificare la presenza o assenza di anticorpi

antivirali. Circa il 38% dei pazienti è risultato sieropositivo, il 51% sieronegativo e l'11% non aveva uno stato sierologico confermato. Tali risultati, letti in combinazione con quelli delle analisi precedenti, hanno dimostrato un maggior beneficio dal trattamento con REGN-COV2 in pazienti con elevata carica virale al basale o in soggetti sieronegativi. Inoltre, dai risultati è emerso anche che la combinazione dei due anticorpi monoclonali è in grado di ridurre la necessità di visite mediche.

È in corso anche uno studio clinico di fase III (NCT04452318), randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia di REGN-COV2 nel prevenire l'infezione da Sars-Cov-2, sia sintomatica che asintomatica, in 2000 pazienti. Inoltre, REGN-COV2 è in valutazione anche nello studio clinico RECOVERY, in aperto, di fase III (NCT04381936) che è stato disegnato al fine di valutare rapidamente i farmaci potenzialmente efficaci contro il Sars-Cov-2. Nello specifico, RECOVERY trial, ha l'obiettivo di valutare se REGN-COV2 (8 grammi) in aggiunta alla terapia standard è in grado di prevenire la mortalità da tutte le cause al 28esimo giorno a partire dalla randomizzazione in pazienti ospedalizzati. Anche per REGN-COV2, l'FDA ha concesso l'utilizzo in emergenza a basse dosi in pazienti adulti con Covid-19 da lieve a moderata ad elevato rischio di esiti sfavorevoli.

CT-P59 è un anticorpo monoclonale completamente umano, anti Sars-Cov-2, sviluppato da Celltrion Group. In particolare Celltrion, attraverso l'analisi di campioni di sangue di pazienti guariti, ha creato una libreria di anticorpi tra cui è stato identificato CT-P59 che è in grado di legare l'RDB della proteina spike del virus inibendone l'interazione con il recettore ACE2 con la conseguente inibizione dell'entrata del virus all'interno della cellula. Nel mese di luglio scorso, è cominciato lo studio clinico di fase I (NCT04525079), randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 32 volontari sani con l'obiettivo di valutare la sicurezza e il profilo cinetico di CT-P59. Successivamente, nel mese di settembre Celltrion ha annunciato i risultati preliminari da cui non sono emersi particolari problemi in termini di tollerabilità. Ancora, ad agosto è cominciato un altro studio clinico di fase I, su 18 pazienti con sintomi lievi dell'infezione da Sars-Cov-2. L'Autorità regolatoria Coreana, visti i risultati incoraggianti emersi dallo studio di fase I, ha poi autorizzato uno studio di fase II/III (NCT04602000) con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la tollerabilità di CT-P59 in pazienti affetti da Covid-19 da lieve a moderata. Tale studio, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli e controllato con placebo, coinvolge 1020 partecipanti suddivisi in due gruppi sperimentali (che ricevono dunque il trattamento) e un gruppo di controllo. L'obiettivo primario dello studio è verificare l'efficacia dell'effetto terapeutico di dell'anticorpo CT-P59 in pazienti che mostrano sintomatologia COVID-19 da lieve a moderata e valutare il profilo di sicurezza durante l'iniezione del farmaco. L'esito primario è stata l'efficacia valutata dal basale al giorno 14 e 28. Al giorno 14 gli esiti sono misurati in termini di pazienti negativizzati, tempo intercorso tra la negativizzazione e l'esito positivo del tampone e il tempo alla guarigione. Al giorno 28 gli esiti sono misurati in termini di proporzione di pazienti arruolati con sintomi che hanno reso necessario il ricovero ospedaliero, ossigeno-terapia o che sono deceduti.

Sviluppi futuri potrebbero prevedere l'aggiunta dell'attività catalitica della proteina di fusione Cas13 all'anticorpo monoclonale neutralizzante; in tal modo si riuscirebbe a tagliare l'RNA virale grazie alla proteina di fusione così da ottenere un farmaco che oltre ad avere attività profilattica abbia anche un effetto antivirale. L'efficacia contro varianti del virus rappresenta un'altra problematica rilevante. La proteina spike del virus Sars-Cov-2 muta, infatti, in poco tempo e per pochi di questi anticorpi è stata verificata l'efficacia contro le diverse varianti del virus. Tuttavia, il cocktail di anticorpi monoclonali neutralizzanti dovrebbe conservare l'efficacia anche nei confronti delle diverse mutazioni che al momento sono state riscontrate nella popolazione generale. Un'altra problematica è rappresentata dal tipo di anticorpo; ovvero, anche se la capacità neutralizzante sussista per le tre immunoglobuline (IgM, IgG e IgA), i titoli dei test di neutralizzazione del virus si correlano meglio con i livelli di legame di IgM e IgA1 rispetto a IgG. La mancanza di prove di efficacia delle formulazioni di IgG, sia mono- che policlonali, contro patogeni respiratori potrebbe in teoria essere attribuita alla mancanza di IgA. Per tale motivo la comunità scientifica è in attesa di studi clinici di fase III che testino anticorpi monoclonali IgG contro il Covid-19.

In tale prospettiva, gli autori non hanno incluso un altro potenziale candidato, vale a dire meplazumab (Ketantin®). Conosciuto anche come HP6H8 e GTPL11026, meplazumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG2 anti-CD147, sviluppato da Jiangsu Pacific Meinuo

Bio Pharmaceutical. CD147 è sia un recettore cellulare per SARS-CoV-2 che un fattore chiave di infiammazione.

In conclusione La terapia con anticorpi monoclonali potrebbe fare la differenza nella gestione di COVID-19. Tuttavia, anche quando la loro efficacia e sicurezza sarà dimostrata, potrebbero sorgere problemi di approvvigionamento non sufficiente per soddisfare la grande richiesta attesa; inoltre, anche il loro costo potrebbe rendere questi farmaci inaccessibili per i sistemi sanitari. Alla luce di ciò sarà, dunque, una priorità identificare quei pazienti che potrebbero realmente ricevere il massimo beneficio da questa strategia terapeutica, massimizzando così l'uso appropriato delle risorse.

Si fa presente che il 4 Febbraio 2021, la Commissione Tecnico Scientifica dell'Agenzia Italiana del Farmaco pur rilevando l'esistenza di prove di efficacia ancora preliminari, ha ritenuto che bamlanivimab e la combinazione dei due anticorpi imdevimab e casirivimab (previa verifica della loro effettiva disponibilità) possano essere resi disponibili con procedura straordinaria e a fronte di una rivalutazione continua sulla base delle nuove evidenze disponibili, dell'arrivo di nuovi anticorpi monoclonali o altri farmaci, e delle eventuali decisioni assunte in merito dall'EMA.

Inoltre, il 5 Febbraio, il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha avviato la revisione dei dati disponibili sull'uso degli anticorpi monoclonali casirivimab, imdevimab, bamlanivimab ed etesevimab per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19 che non richiedono supplementazione di ossigeno e che sono ad elevato rischio di progressione verso la forma severa di COVID-19. Il comitato condurrà due revisioni distinte, una per l'associazione casirivimab/imdevimab e l'altra per bamlanivimab/etesevimab.

La revisione dell'EMA ha lo scopo di fornire un parere scientifico armonizzato a livello dell'UE che supporti un'eventuale decisione a livello nazionale di utilizzare gli anticorpi prima che sia concessa un'autorizzazione formale

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1289678/parere_cts_monoclonali_04.02.2021.pdf/68737075-6f07-2a43-7f94-0bc55f2e38f1

<https://www.aifa.gov.it/-/ema-procede-alla-revisione-dei-dati-sull-uso-degli-anticorpi-monoclonali-contro-covid-19>

Riferimento bibliografico: Tuccori M, Ferraro S, Convertino I, Cappello E, Valdiserra G, Blandizzi C, Maggi F, Focosi D. Anti-SARS-CoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline. MAbs. 2020 Jan-Dec;12(1):1854149. doi: 10.1080/19420862.2020.1854149. PMID: 33319649; PMCID: PMC7755170.

Conflitto di interesse: nessun conflitto da dichiarare

Parole chiave: anticorpi monoclonali, neutralizzanti, Sars-Cov-2

Rischi e benefici delle immunoterapie impiegate nel trattamento della sclerosi multipla nell'epoca COVID-19: prospettive cliniche e immunologiche

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

In seguito alla diffusione del nuovo SARS-CoV-2, i pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) sono stati riconosciuti come una popolazione altamente vulnerabile, soprattutto alla luce delle terapie immunosoppressive cui gli stessi sono sottoposti. La preoccupazione principale è che la terapia immunosoppressiva a base di un *Disease Modifying Treatment* (DMT) possa aumentare il rischio di infezione. D'altro canto, alcuni di questi trattamenti potrebbero presentare un effetto protettivo, limitando i meccanismi di autoinfiammazione e la tempesta citochinica che si osservano in pazienti affetti da Covid-19 in forma grave.

La presente revisione riporta una panoramica dei rischi associati all'utilizzo dei DMT, le possibili modifiche alla terapia con DMT in caso di Covid-19, la risposta immunitaria a Sars-

Cov-2 ed ai vaccini per la prevenzione di Covid-19 in pazienti affetti da SM.*I rischi del trattamento con DMT*

I dati clinici inizialmente disponibili non suggerivano né un aumento del rischio di infezione né un aumento del tasso di ospedalizzazione in pazienti affetti da SM e trattati con DMT. I dati relativi ad un numero limitato di soggetti trattati con dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod, ocrelizumab o rituximab descrivevano potenziali effetti protettivi di questi trattamenti. Ciononostante, evidenze più recenti sembrano destare qualche preoccupazione. Ad esempio, i pazienti sottoposti a terapie con effetti soppressivi sulle cellule B, come il rituximab, l'ocrelizumab e l'alemtuzumab, potrebbero non essere in grado di sviluppare anticorpi IgM e IgG e, dunque, essere a maggior rischio di infezione. D'altro canto, vi sono dati relativi a pazienti affetti da Covid-19 e in trattamento con terapie che riducono le cellule B che sono andati incontro a guarigione, il che sembrerebbe suggerire che i meccanismi di immunità innata e/o cellulo-mediata rimangono vitali. Dati più recenti hanno, comunque, indicato un aumento del rischio di infezioni gravi in pazienti sottoposti a queste terapie, in termini di tassi più elevati di ospedalizzazione, accesso a unità di terapia intensiva e richiesta di ventilazione meccanica, ma non un aumento della mortalità. Un ampio studio di coorte prospettico europeo (RADAR-CNS) ha identificato un aumento del rischio di infezione da SARS-CoV-2 in pazienti trattati con alemtuzumab o cladribina, sebbene tali agenti non abbiano influenzato la gravità dell'infezione. I rischi per esiti clinici peggiori sembrerebbero non essere limitati ai soli pazienti con SM recidivante, ma anche a coloro con forme progressive della malattia. Nonostante le ragionevoli preoccupazioni, la maggior parte dei clinici non raccomanda l'interruzione della terapia con DMT. Infatti, i pazienti che interrompono autonomamente la terapia possono incorrere in un maggior rischio di recidive, soprattutto se in terapia con natalizumab o fingolimod. In generale, le terapie iniettabili, come quelle a base di glatiramer acetato e beta-interferone, nonché formulazioni di teriflunomide, dimetilfumarato e prednisone, non si ritiene che aumentino il rischio di immunosoppressione in modo significativo. I trattamenti con un rischio leggermente elevato includono il fingolimod, il natalizumab, l'ocrelizumab ed il rituximab. Per quel che concerne, invece, il trattamento con cladribina e alemtuzumab, il rischio di infezione virale può essere maggiore nel periodo compreso tra 3 e 6 mesi, rispettivamente, dopo l'inizio della terapia con tali farmaci.

Modifiche del trattamento con DMT

Le attuali strategie adottate nella normale pratica clinica includono il prolungamento dell'intervallo di tempo tra i trattamenti infusionali, quando possibile. Ad esempio, l'intervallo di 4 settimane tra le somministrazioni di natalizumab può essere esteso a 6 settimane, in quanto i tassi di efficacia sono pressoché simili, così come l'intervallo di 12 mesi tra le somministrazioni di alemtuzumab può essere protratto fino a 18 mesi. Anche l'intervallo tra le somministrazioni di ocrelizumab e rituximab può essere ritardato per alcuni pazienti, sulla base della conta mensile di CD20 / CD19. È noto che i corticosteroidi riducono la capacità di risposta del nostro sistema immunitario ed aumentano il rischio di sviluppare infezioni, soprattutto in individui sottoposti a terapia immunopressiva di lunga durata. Tuttavia, in casi gravi di infezione da SARS-CoV-2, l'utilizzo di corticosteroidi a base d'ossigeno può risultare altamente efficace, anche in pazienti con patologia respiratoria grave che richiedono ossigeno o ventilazione meccanica. Thakolwiboon e coll. hanno sintetizzato le raccomandazioni delle associazioni di neurologi europee, dalle quali si evince che in pazienti con malattia Covid-19 attiva, si consiglia di posticipare la terapia con un DMT fino alla scomparsa dei sintomi di COVID-19. Questo potrebbe essere non necessario per alcune terapie, come glatiramer acetato o interferone, che potrebbero avere effetti protettivi. Si tratta comunque di ipotesi, in quanto i dati che confrontano la continuazione della terapia con il ritardo della stessa sono piuttosto limitati.

La risposta immunitaria a SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 è un virus a RNA a singolo filamento in grado di infettare le cellule dell'epitelio polmonare, del tratto gastrointestinale, del cuore, dei reni e del sistema nervoso centrale. L'ACE-2, espresso sulla superficie delle cellule bersaglio, è il recettore legante la proteina spike (S) del virus. Tale legame determina il clivaggio di ACE-2 ad opera del dominio 17 della metallopeptidasi ADAM (ADAM17). La riduzione dei livelli di ACE-2 aumenta i livelli di angiotensina II, che conduce ad un aumento della permeabilità vascolare. ADAM17 converte il recettore di membrana IL-6 in una forma solubile, che forma complessi con IL-6,

determinando l'attivazione di STAT3 e della via infiammatoria NF- κ B. Il virus si replica quindi a livello intracellulare e viene rilasciato e riconosciuto dai recettori PRP, TLR e da altri recettori presenti sulle cellule dendritiche con conseguente attivazione delle risposte immunitarie innate. Le cellule dendritiche e, successivamente, i macrofagi infiltranti rilasciano molecole proinfiammatorie, tra cui interleuchine, interferone di tipo 1, chemochine, TNF α , TGF β e radicali liberi che, seppur deputate all'attacco al virus, si rendono responsabili della cosiddetta tempesta di citochine, a sua volta responsabile dell'insufficienza multiorgano. Al contempo, le cellule della risposta immunitaria adattativa, ovvero le cellule CD4+, CD8+ e NK, vengono anch'esse attivate allo scopo di limitare l'infezione. Infatti, le cellule CD8+ uccidono direttamente le cellule infettate da virus, mentre le CD4+ attivano le cellule B per produrre IgG e IgM anti-virali che si legano alla proteina spike del virus e, insieme ai componenti del complemento, svolgono un ruolo fondamentale nella neutralizzazione del virus.

Immunomodulazione/immunosoppressione cronica e COVID-19

Prima di iniziare la terapia farmacologica per il trattamento della SM, si consiglia di escludere un'infezione asintomatica COVID-19, che potrebbe diventare sintomatica dopo l'inizio dell'immunoterapia. Nel trattamento delle esacerbazioni acute della SM, la terapia con corticosteroidi a breve termine non comporta un aumento significativo del rischio di infezione da SARS-CoV-2, ma potrebbe piuttosto risultare utile nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) secondario a COVID-19. In generale, i pazienti con SM non presentano un rischio maggiore di contrarre COVID-19, ma potrebbero essere a maggior rischio di esiti peggiori se esposti, nel corso dell'infezione, a terapia immunosoppressiva. Anche il decorso e gli esiti di COVID-19 sono influenzati dal tipo di terapia per la SM, a seconda delle caratteristiche del farmaco, ovvero se si tratta di un agente immunomodulatore o immunosoppressivo o se ha effetti antivirali, come l'interferone- β (IFN β) e la teriflunomide. In generale, gli agenti immunomodulatori come IFN β , glatiramer acetato e dimetilfumarato hanno meno probabilità di influenzare negativamente il decorso di COVID-19 fintanto che non è presente linfopenia significativa. Idealmente, questi tre farmaci possono essere utili in pazienti affetti da COVID-19 in quanto modulano diversi aspetti della risposta del sistema immunitario. Ad esempio, l'IFN β potenzia la citotossicità mediata dalle cellule NK, la citotossicità anticorpo dipendente, fagocitosi e inibisce la replicazione virale. La maggior preoccupazione riguarda i farmaci immunosoppressori che riducono le cellule T, B o entrambe, come alemtuzumab, ocrelizumab, ofatumumab e cladribina. Questi agenti possono indebolire le risposte immunitarie umorali al virus eliminando cellule T citotossiche e plasmacellule che producono anticorpi. Inoltre, il fingolimod causa una significativa leucopenia, che può aumentare il rischio di esiti peggiori. Il natalizumab, che riduce l'attività infiammatoria nel sistema nervoso centrale, può compromettere la clearance virale in tale distretto; d'altra parte, il natalizumab potrebbe essere utile in quanto ostacola il legame del virus al recettore ACE-2.

Risposta immunitaria ai vaccini COVID-19 e DMT

Diversi vaccini per la prevenzione di COVID-19 sono già stati autorizzati dalle agenzie regolatorie europea e statunitense (inclusi due vaccini a mRNA) e numerosi sono attualmente in fase avanzata di sviluppo clinico. Mentre i vaccini vivi possono aumentare il rischio di recidive in pazienti affetti da SM, i vaccini inattivati, come molti dei vaccini antinfluenzali, sono generalmente più sicuri in questa popolazione di pazienti. I due vaccini a mRNA attualmente autorizzati non contengono il virus, ma soltanto le istruzioni per produrre una proteina virale in grado di innescare una risposta immunitaria. L'efficacia e la sicurezza dei vaccini COVID-19 resta da stabilire nelle popolazioni di pazienti vulnerabili, in particolare coloro con condizioni autoimmuni come la SM e in trattamento con terapie immunomodulatorie o immunosoppressive che potrebbero ostacolare lo sviluppo di immunità. Sulla base dell'esperienza acquisita con altri vaccini in pazienti con SM, le terapie che non riducono o sopprimono le cellule immunitarie hanno meno probabilità di interferire con l'efficacia del vaccino, mentre quelle che riducono le cellule T, B o entrambe potrebbero interferire con l'efficacia dello stesso, specialmente se la tempistica del vaccino rispetto al ciclo di trattamento non è ottimale. Ad esempio, in caso di terapia con ocrelizumab, che viene somministrato ogni 6 mesi, avrebbe senso somministrare il vaccino verso la fine del ciclo e un mese prima del ciclo successivo. Data la necessità di un'iniezione di richiamo per le vaccinazioni attualmente approvate, al giorno 21 o 28 dopo la prima dose di vaccino, potrebbe essere necessario un tempo aggiuntivo per lo sviluppo delle plasmacellule o delle cellule B di memoria negli organi linfoidi secondari, il che richiederebbe un ritardo della dose di ocrelizumab di 4-6 settimane. In

caso di terapia con ofatumumab (somministrato una volta al mese per via sottocutanea), le vaccinazioni potrebbero essere somministrate verso la fine del ciclo mensile e le due dosi successive del farmaco saltate per consentire al vaccino di richiamo di avere effetto. In alcuni casi potrebbe essere necessaria l'interruzione della terapia. Infine, possibili soluzioni possono includere la somministrazione di dosi di richiamo del vaccino aggiuntive o l'utilizzo di più di una formulazione vaccinale per i pazienti che dimostrano una risposta anticorpale post-vaccinazione non sufficiente.

Poiché nel mondo i casi registrati di COVID-19 in pazienti affetti da SM sono in aumento, è necessario acquisire dati in merito ai fattori di rischio che influenzano gli esiti di COVID-19 in tale popolazione di pazienti, inclusi quelli relativi agli effetti delle terapie immunomodulatorie e immunosoppressive sugli esiti della patologia COVID-19. È opportuno, inoltre, approfondire lo studio del profilo di efficacia e sicurezza dei vaccini COVID-19 e stabilire la tempistica ottimale per la somministrazione del vaccino rispetto alla terapia immunosoppressiva che il paziente sta ricevendo.

Riferimento bibliografico: Bhise V, Dhib-Jalbut S. Potential Risks and Benefits of Multiple Sclerosis Immune Therapies in the COVID-19 Era: Clinical and Immunological Perspectives. *Neurotherapeutics*. 2021 Feb 2:1-8. doi: 10.1007/s13311-021-01008-7. Epub ahead of print. PMID: 33533012; PMCID: PMC7853164.

Parole chiave: sclerosi multipla, SARS-CoV-2, trattamenti modificanti la malattia, vaccini, COVID-19, immunologia.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Sicurezza, tollerabilità e immunogenicità del vaccino SARS-CoV-2 inattivato (CoronaVac) in adulti sani di età pari o superiore a 60 anni: uno studio clinico di fase 1/2 randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo

A cura della Dottoressa Federica Fraenza

La pandemia COVID-19 attualmente in corso causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) si è rapidamente diffusa in tutto il mondo e da gennaio 2020 ha provocato più di 94 milioni di infezioni e oltre 2 milioni decessi. Gli studi hanno dimostrato che gli individui di età pari o superiore a 60 anni, in particolare quelli con patologie croniche pregresse, hanno un rischio maggiore di malattia grave e morte rispetto agli individui più giovani e tale rischio aumenta con l'età. Per controllare la pandemia e ridurre l'infezione, si rende necessario lo sviluppo di vaccini COVID-19 efficaci e sicuri. La risposta ai vaccini solitamente è ridotta negli anziani a causa della senescenza immunitaria e dei cambiamenti legati all'età che influenzano molti aspetti cellulari e molecolari, sia del sistema immunitario innato che di quello adattativo. Pertanto, è necessario testare l'efficacia dei vaccini COVID-19 in questa popolazione. I ricercatori di tutto il mondo hanno lavorato sin dall'inizio dell'epidemia per sviluppare vaccini contro COVID-19. Attualmente sono in fase di valutazione clinica più di 64 vaccini e altri 173 in valutazione preclinica. Gli studi hanno dimostrato che la produzione di anticorpi anti SARS-Cov-2 può essere indotta negli anziani utilizzando diverse piattaforme vaccinali, inclusi mRNA, adenovirus e virus inattivati. Questi ultimi sono stati già utilizzati nello sviluppo di vaccini e attualmente sono in corso di valutazione clinica otto vaccini inattivati contro COVID-19. Sebbene i risultati di efficacia non siano ancora disponibili, diversi studi hanno dimostrato che i vaccini basati su virus inattivati possono indurre ottime risposte anticorpali con buoni profili di sicurezza. CoronaVac è un vaccino anti SARS-CoV-2 inattivato sviluppato da Sinovac Life Sciences (Pechino, Cina).

Questo studio di fase 1/2 monocentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo mira a valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di CoronaVac negli adulti sani di età pari o superiore a 60 anni.

Sono state utilizzate 3 diverse dosi di vaccino: 1,5µg, 3µg e 6µg. La fase 1 del trial clinico ha previsto una dose-escalation su 72 partecipanti. I primi 36 partecipanti (blocco 1) sono stati randomizzati a ricevere, con un rapporto di 2:1, 3µg di vaccino o placebo. Dopo 7 giorni di follow-up dalla prima dose, altri 36 partecipanti (blocco 2) sono stati randomizzati a ricevere, sempre con un rapporto di 2:1, 6µg di vaccino o placebo. Dopo che tutti i partecipanti alla fase 1 sono stati monitorati per 7 giorni dalla somministrazione della prima dose, è stata avviata la fase 2 dello studio in cui i partecipanti sono stati nuovamente randomizzati a ricevere, con un rapporto di 2:2:2:1, 1,5µg, 3µg o 6µg di vaccino o placebo. I partecipanti eleggibili per lo studio erano adulti sani di età pari o superiore a 60 anni, mentre i criteri di esclusione adottati comprendevano: una storia epidemiologica ad alto rischio nei 14 giorni precedenti all'arruolamento (ad esempio, viaggio o residenza a Wuhan e nelle aree circostanti, contatto con individuo infetto da SARS-CoV-2), storia di sindrome respiratoria acuta grave o infezione da SARS-CoV-2, temperatura corporea superiore a 37 °C o allergia a qualsiasi componente del vaccino. Il protocollo della sperimentazione clinica e il modulo di consenso informato sono stati approvati dal Comitato etico di Hebei CDC.

CoronaVac è un candidato vaccino inattivato contro COVID-19. Nella preparazione del vaccino, SARS-CoV-2 è stato trasfettato in cellule renali di scimmia verde africana e, alla fine del periodo di incubazione, il virus è stato isolato, inattivato con β-propiolattone, concentrato, purificato e, infine, adsorbito su idrossido di alluminio. Il complesso virus-idrossido di alluminio è stato quindi diluito in cloruro di sodio e soluzione salina tamponata con fosfato e acqua, per poi essere sterilizzato e filtrato per l'iniezione. Il placebo invece consisteva solo nella soluzione di idrossido di alluminio.

Le dosi di vaccino da 1,5 µg, 3 µg o 6 µg in 0,5 mL di soluzione di idrossido di alluminio sono state somministrate per via intramuscolare ai partecipanti nei giorni 0 e 28. Nei primi 7 giorni dopo ogni dose, ai partecipanti è stato richiesto di registrare su un apposito diario sia gli eventi avversi al sito di iniezione (dolore, gonfiore o arrossamento) che quelli sistemici (reazione allergica, tosse o febbre). Nei giorni 8 e 28, i ricercatori hanno intervistato i partecipanti per confermare le eventuali reazioni avverse manifestatesi. Gli eventi avversi gravi sono stati raccolti dal 22 maggio al 28 agosto 2020, mentre il follow-up continuerà fino a 12 mesi dopo la seconda dose. Per valutare il titolo anticorpale sono stati raccolti campioni di sangue dai partecipanti nei giorni 0, 28 e 56 (per i partecipanti alla fase 1) e nei giorni 0 e 56 (per i partecipanti alla fase 2).

L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dall'insorgenza di un qualsiasi evento avverso correlato al vaccino entro 28 giorni dalla somministrazione di ciascuna dose di vaccino o placebo. L'endpoint primario di immunogenicità, invece, era il tasso di sieroconversione degli anticorpi neutralizzanti contro SARS CoV-2 al giorno 28, dopo la seconda dose. Gli endpoint secondari erano gli eventi avversi gravi e la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT), nonché il tasso di sieropositività. La sieroconversione è stata definita come un cambiamento da sieronegativo a sieropositivo o un aumento di quattro volte del titolo anticorpale, se il partecipante era sieropositivo al basale.

Per l'analisi dei risultati categoriali è stato utilizzato il test di Pearson χ^2 o il test esatto di Fisher, mentre per il calcolo dei rispettivi intervalli di confidenza (IC) il metodo Clopper-Pearson. Sono stati calcolati i GMT e i corrispondenti IC al 95% sulla base della distribuzione normale standard dei titoli anticorpali trasformati in logaritmo, i quali sono stati successivamente confrontati utilizzando il metodo ANOVA.

Dal 22 maggio al 1° giugno 2020, sono state sottoposte a screening 95 persone e 72 sono state arruolate nella fase 1 dello studio. Tra il 12 giugno e il 15 giugno 2020, sono state sottoposte a screening 499 persone e 350 sono state arruolate nella fase 2. Oltre il 99% dei partecipanti (421/422) ha ricevuto almeno una dose di vaccino o placebo (72 nella fase 1 e 349 nella fase 2) e sono stati inclusi nell'analisi di safety. Il 99% dei partecipanti alla fase 1 (71) e il 97% (340) alla fase 2 sono risultati idonei per l'analisi di immunogenicità al 28esimo giorno dopo la seconda dose. L'età media dei partecipanti nella fase 1 dello studio era di 65,8 anni (il 54% tra i 60 e i 64 anni, il 25% tra i 65 e i 69 anni e il 21% di età pari o superiore a 70 anni). Nella fase 2, l'età media dei 349 partecipanti era di 66,6 anni (il 38% tra i 60 e i 64 anni, il 36% tra i 65 e i 69 anni e il 26% di età pari o superiore a 70 anni).

I dati di safety provenienti dalla fase 1 e 2 dello studio sono stati combinati in quanto è stato utilizzato lo stesso metodo di valutazione. Il 21% dei partecipanti (87/421) ha avuto almeno

una reazione avversa entro 28 giorni da una delle due somministrazioni e sono state definite di entità lieve (grado 1) o moderate (grado 2). La maggior parte delle reazioni si è verificata entro 7 giorni dalla vaccinazione, con una risoluzione completa delle stesse entro 48 h. Le reazioni più comuni sono state dolore al sito di iniezione (nel 9% dei partecipanti) e febbre (nel 3% dei partecipanti). Al 28 agosto 2020, sono stati segnalati 8 eventi avversi gravi da 7 partecipanti: 4 appartenevano al gruppo che ha ricevuto la dose da 1,5µg, 1 al gruppo da 3µg e 2 a quello da 6µg. Tutti gli eventi avversi gravi sono stati considerati non correlati al vaccino. Il follow-up a 6 mesi non è stato ancora completato, ma da gennaio 2021 non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al vaccino.

Nella fase 1 dello studio non sono state evidenziate differenze significative nel tasso di sierconversione tra il gruppo che ha ricevuto la dose da 3 µg e quello che ha ricevuto la dose da 6 µg, sia dopo la prima somministrazione (54,2% nel gruppo 3 µg vs 62,5% nel gruppo 6 µg) che dopo la seconda somministrazione (100% nel gruppo 3 µg vs 95,7% nel gruppo 6µg). Tuttavia, il tasso di sierconversione dei gruppi 3 µg e 6 µg era significativamente più alto di quello del gruppo da 1,5 µg. In un'analisi effettuata per età, i tassi di sierconversione al giorno 28 dopo la seconda dose di vaccino da 3µg o 6µg erano superiori all'88% nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni, 65-69 anni e 70 anni o più.

Nella fase 2 dello studio, 1 partecipante nel gruppo da 6 µg era sieropositivo per gli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2. Dopo la seconda dose del vaccino, non vi era alcuna differenza significativa nel tasso di sierconversione tra il gruppo 3 µg (sierconversione 98,0%) e il gruppo 6 µg (99,0%). Tuttavia, i tassi di sierconversione di tali gruppi erano significativamente più alti di quelli del gruppo 1,5 µg. In un'analisi effettuata per età, i tassi di sierconversione al giorno 28 dopo la seconda dose erano superiori al 94% nei gruppi da 3 µg e 6 µg per i partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni, 65-69 anni e 70 anni o più.

In conclusione, CoronaVac è stato ben tollerato e ha indotto risposte umorali negli adulti di età pari o superiore a 60 anni, il che supporta l'uso di questo vaccino in una popolazione anziana. Tra le tre dosi valutate, i titoli anticorpali neutralizzanti indotti dalla dose da 3µg erano simili a quelli della dose da 6µg e superiori a quelli della dose da 1,5µg. Pertanto, la dose da 3 µg di CoronaVac, con un programma di immunizzazione a due dosi, è attualmente utilizzata negli studi di fase 3 per valutarne l'effetto protettivo contro la malattia COVID-19.

Riferimento bibliografico: Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial Wu, Zhiwei et al. The Lancet Infectious Diseases, Volume 0, Issue 0

Conflitto di interesse: GC è un dipendente di Sinovac Life Sciences. YH, WYa, GC, LW e WYi sono dipendenti di Sinovac Biotech. Tutti gli altri autori non dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus vaccine, immunogenicity, safety.

Probiotici, prebiotici e influenza della dieta durante la pandemia da COVID-19

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La pandemia causata dal coronavirus SARS-CoV-2 è iniziata nel dicembre del 2019 in Cina e da lì si è rapidamente diffusa in tutto il mondo, contagiando oltre 9 milioni di persone e causando oltre 400000 morti. Al momento le opportunità terapeutiche sono limitate, così come la disponibilità di vaccini; pertanto c'è la forte necessità di ricorrere a interventi sicuri ed efficaci che possano essere impiegati nella prevenzione e nella cura dell'infezione virale.

A questo riguardo è stato osservato che i pazienti anziani con patologie pre-esistenti, incluse diabete mellitus, ipertensione, obesità e cancro, sono più a rischio di complicanze e di morte; suggerendo che il sistema immunitario possa svolgere un ruolo cruciale. Infatti linfopenia, causata da un compromesso sistema immunitario innato e adattativo, e storm citochinico sono responsabili delle difficoltà respiratorie e dell'insufficienza multi-organo, che causano ricoveri ospedalieri e compromettono seriamente il recupero post-infettivo. In questa situazione, una grande attenzione è rivolta al tratto gastro-intestinale ed in particolare alle alterazioni della

permeabilità della barriera intestinale, infatti la popolazione di microbi che popola il tratto gastro-intestinale dà un contributo immunitario non solo a livello locale ma anche sistemico, e una strategia efficace per prevenire o contrastare le conseguenze da covid-19, incluse quelle gastro-intestinali come diarrea e vomito, potrebbe essere diretta a migliorare lo stato di salute del microbiota. In questa ottica, a gennaio del 2020 la China National Health Commission e la National Administration of Traditional Chinese Medicine hanno emanato delle linee guida per il trattamento del paziente con covid-19 suggerendo l'uso di probiotici.

Sulla base delle conoscenze attuali sappiamo che il microbiota intestinale può essere influenzato dalle infezioni virali e a sua volta può regolarle, grazie al contributo di alcuni phyla sulla promozione delle difese immunitarie. Il razionale dell'approccio con probiotici si fonda sul tentativo di assicurare un impatto positivo sulla funzione immunitaria durante l'infezione e la capacità di preservare la funzione della barriera enterica.

Il recettore ACE2, che è necessario per l'ingresso del virus, è localizzato anche sulle cellule epiteliali del tratto gastro-intestinale e in diversi studi di coorte è stato possibile trovare il virus SARS-CoV-2 nelle feci dei pazienti. Inoltre, un recente studio conferma che i pazienti affetti da covid-19 mostrano una condizione di disbiosi con alterazione della permeabilità della barriera intestinale, quindi questa sembra essere un'interessante opportunità di intervento. A questo riguardo recenti studi suggeriscono, per esempio, che la specie *Bacteroidetes* può svolgere un ruolo protettivo contro l'ingresso del virus attraverso i recettori ACE2. D'altra parte il phyla *Firmicutes* è associato ad una maggiore severità dell'infezione, rafforzando ancora di più il paradigma tra microbiota ed infezione da covid-19. A questo riguardo, diversi probiotici, inclusi *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, sono correlati positivamente con il rafforzamento delle difese immunitarie in caso di infezioni a carico delle alte vie respiratorie, una delle principali complicanze da coronavirus.

Alcuni probiotici, tra cui *Lactobacilli* sono in grado di produrre peptidi che hanno un'elevata affinità verso il recettore ACE2 e dunque possono contrastare l'infezione da SARS-CoV-2 anche attraverso questo meccanismo. Infine i probiotici possono svolgere un effetto positivo nei pazienti che, trattati con antibiotici durante l'infezione da covid-19, presentano una condizione di disbiosi; in quanto rinforzare il microbiota intestinale serve anche a ridurre la probabilità di infezioni secondarie.

Per quanto riguarda i prebiotici, se da una parte sono associati ad un miglioramento dei disturbi intestinali, come diarrea e costipazione, dall'altra il consumo di vegetali contenenti fibre non digeribili, come inulina, galattosani e fruttosani, è associato anche ad un miglioramento del profilo cardiometabolico, con riduzione del rischio di malattie croniche, come diabete, osteoporosi e aterosclerosi; soprattutto grazie alla produzione di acidi grassi a corta catena (SCFA), capaci di regolare la risposta del sistema immunitario. A questo riguardo, è noto che il butirrato ed il propionato possono influenzare la differenziazione e la funzione delle cellule T, dei macrofagi e delle cellule dendritiche.

In generale la dieta può avere un impatto determinante sulla diversità e la ricchezza del microbiota intestinale. Una dieta ricca di proteine animali, grassi saturi e sale è associata alla crescita di batteri patogeni e alterazioni della barriera intestinale; mentre il consumo di polisaccaridi e proteine di origine vegetale è associato a batteri benefici e alla produzione di SCFA. In modo simile, omega-3, polifenoli e micronutrienti possono modulare positivamente il microbiota intestinale.

Alla luce di queste considerazioni, la WHO suggerisce di diversificare la dieta, spostandosi da una Western diet verso la Mediterranean diet, ricca di vegetali, frutta, proteine e grani non processati e ridotto apporto di zuccheri e grassi saturi, e utilizzare alimenti che contribuiscono ad aumentare i livelli di butirrato, per rafforzare la salute delle cellule epiteliali intestinali, per esempio utilizzando alimenti che aumentano i livelli di *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, ma anche di *Faecalibacterium prausnitzii*, che sono ridotti nei pazienti affetti da covid-19. Infine sta emergendo una correlazione inversa tra severità del covid-19 e deficienza da vitamina D, per questo si suggerisce una integrazione con moderati livelli di questo micronutriente.

In conclusione, sebbene le evidenze siano ancora limitate e in molti casi indirette, le basi razionali supportano le raccomandazioni dietetiche nella terapia e nella prevenzione da SARS-CoV-2. Al momento è sotto studio la possibilità di somministrare per via naso-faringea *Lactobacilli*, allo scopo di fornire un effetto anti-virale, oppure proporre delle vaccinazioni attraverso somministrazioni intra-nasali di *Lactobacilli*. Altri trial clinici si stanno svolgendo in

diversi centri ospedalieri per valutare l'efficacia di probiotici di supporto al trattamento di pazienti ospedalizzati affetti da covid-19. Infine è stata identificata una formulazione di probiotici in grado di ripristinare la condizione di eubiosi nei pazienti affetti da coronavirus.

Parole chiave: SARS-CoV-2, disbiosi, permeabilità barriera intestinale, microbiota intestinale, probiotici.

Autori: Hu J, Zhang L, Lin W, Tang W, Chan FKL, Ng SG. Probiotics, prebiotics and dietary approaches during COVID-19 pandemic. Trends Food Sci Technol. 2021; 108:187-196. doi: 10.1016/j.tifs.2020.12.009.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa Privacy SIF Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.
