

24.gennaio

Cannabinoidi e covid: handle with care

Il "New England Journal of Medicine" rivela che la marijuana e la cannabis sono utilissime in alcune terapie, ad esempio per alleviare il dolore dei malati di cancro. Santocielo ! I miei compagni al liceo erano in fin di vita, e io non lo sapevo!

Daniele Luttazzi

I **coronavirus**, che includono SARS-CoV, 229E, NL63, OC43, HKU1 e MERS-CoV, causano una serie di sintomi dal comune raffreddore a patologie più gravi come da due anni sta dimostrando Sars-cov2 nelle sue micidiali varianti.

Nonostante la disponibilità e la parziale efficacia dei vaccini attualmente disponibili, SARS-CoV-2 continua a diffondersi rapidamente evidenziando la necessità di avere a disposizione *trattamenti alternativi*, soprattutto per le popolazioni con inclinazione o accesso limitato ai vaccini dai milioni di disperati del terzo mondo agli "spocchiosi ante-vax" fino alle "tribù demenziali dei no-vax".

Ad oggi, sono state identificate poche terapie che bloccano la replicazione di SARS-CoV-2 e la produzione virale. (vedi Badeker: report sugli antivirali) capaci di intervenire in momenti cruciali della replicazione virale che riassumo:

Sars-cov-2: replicazione

SARS-CoV-2 è un virus con involucro di RNA (+ssRNA) a singolo filamento a senso positivo composto da un doppio strato lipidico e quattro proteine strutturali che guidano la formazione di particelle virali. Il **picco (S)**, la **membrana (M)** e l'**involucro (E)** sono proteine integrali della membrana del virus e promuovono il germogliamento del virione mentre reclutano anche la proteina nucleocapside (N) e l'**RNA genomico** virale nei virioni nascenti.

Come il suo parente stretto SARS-CoV, SARS-CoV-2 entra principalmente nelle cellule umane legando la **proteina S** virale al recettore dell'enzima di conversione *dell'angiotensina 2 (ACE2)* dopodiché la **proteina S** subisce la proteolisi mediante **transmembrana proteasi serina 2 (TMPRSS2)** o altre proteasi in due peptidi non legati in modo covalente (S1, S2) che facilitano l'ingresso virale nella cellula ospite. Il **n-terminale S1** lega il recettore ACE2 e **C-terminale S2** media la fusione della membrana cellulare virale dopo la scissione proteolitica. A seconda del tipo di cellula, l'ingresso del virus può verificarsi anche dopo il legame ACE2, indipendentemente dalla scissione proteolitica

Dopo l'ingresso nella cellula, il **genoma** SARS-CoV-2 viene tradotto in due grandi polipeptidi che vengono scissi da due proteasi virali, **Mpro** e **PLpro** per produrre **15** proteine, oltre alla sintesi di **RNA subgenomici** che codificano altre **10** proteine accessorie più le **4** proteine strutturali. Queste proteine consentono la replicazione, l'assemblaggio e la gemmazione virale.

La risposta dell'ospite

E' individuale, ma generalmente inefficace; tuttavia i due momenti di una possibile reazione sono l'attivazione di **meccanismi difensivi** distribuiti a livello del **reticolo endoplasmatico** quali **IRE1α** **RNasi** e del sistema **difensivo endogeno dell' interferon**. Una delle strategie possibili per neutralizzare il virus e la sua replicazione è utilizzare piccoli metaboliti in grado di attivare i meccanismi difensivi. Il **cannabidolo** si presenta come un possibile candidato.

Il lavoro

Il **20 gennaio** , il team di **Long Chi Nguyen** del **Ben May Department for Cancer Research, University of Chicago**, ha pubblicato su *Science* il report: **Cannabidiol inhibits SARS-CoV-2 replication through induction of the host ER stress and innate immune responses**

L'obiettivo principale di questo studio era determinare se il **cannabidiolo (CBD)**, un prodotto naturale estratto dalla pianta di cannabis, ha il potenziale per inibire l'infezione delle cellule da SARS-CoV-2.

Risultati

Complessivamente i *risultati preclinici* suggeriscono che il **CBD** e il suo *metabolita 7-OH-CBD* possono bloccare l'infezione da SARS-CoV-2 nelle fasi iniziali e successive dell'infezione. Il meccanismo sembra essere mediato in parte dall'attivazione delle vie **IRE1α RNasi** e interferone.

Il CBD

Azione su linee cellulari in vitro:

-**Inibisce la replicazione** di SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali **del polmone umano**. Il suo metabolita, **7-OH-CBD**, ma non il gruppo di congeneri strettamente correlati.

-**Inibisce** l'espressione dell' **RNA virale** e **inverte** i cambiamenti indotti dal virus nell'espressione del gene ospite

-**Stimola** l'espressione della **via dell'interferone**

-**Induce** la risposta allo **stress ER e l'attività IRE1α**, un meccanismo chiave per la sua azione antivirale

L'attività RNasi di IRE1α porta al decadimento endonucleolitico di molti mRNA può potenzialmente spiegare sia la degradazione dell'RNA virale che l'induzione di interferoni da parte dei frammenti di RNA.

In modelli animali in vivo:

-**Riduce** i titoli virali nei *polmoni* e nei *turbinati nasali* dei topi con infezione da SARS-CoV-2.

-**Inibisce** significativamente la *replicazione* di SARS-CoV-2 nei *topi umanizzati*

-**Sopprime** l'attivazione delle **citochine** in risposta all'infezione virale, riducendo la probabilità di reclutamento di cellule immunitarie e le successive tempeste di citochine all'interno dei polmoni e di altri tessuti colpiti.

-**Neutralizza** la produzione di **citochine** nelle cellule immunitarie reclutate come i **macrofagi**

-**Agisce** come agente antivirale nelle prime fasi dell'infezione

-**Protegge** l'ospite da un **sistema immunitario iperattivo** nelle fasi successive.

Nell'uomo:

L'uso del **CBD** è negativamente associato alle indicazioni dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti. Infine, l'analisi di un campione nazionale di pazienti con record attivi di consumo di **CBD** di 100 mg/ml al momento del test COVID ha rivelato un'associazione con un numero sostanzialmente inferiore di risultati positivi del test SARS-CoV-2. Questa associazione negativa è stata solida per molte analisi di sensibilità, compresi i cambiamenti nei modelli di corrispondenza e risultati, e merita ulteriori ricerche sul potenziale del **CBD** per combattere l'infezione da SARS-CoV-2,

Prevenzione:

Il **CBD** ha una serie di vantaggi come potenziale agente preventivo contro SARS-CoV-2. Come additivo alimentare con contenuto di **THC inferiore allo 0,3%** è ampiamente disponibile senza accesso limitato. Con una corretta formulazione, controllo di qualità e consegna, il **CBD** potrebbe essere utilizzato a *scopo profilattico* in contrasto con i recenti farmaci antivirali. Sono possibili molteplici mezzi di ingestione di CBD, incluso il potenziale per l'inalazione e la somministrazione nasale. Il **CBD** blocca la replicazione virale dopo l'ingresso nelle cellule e, quindi, è probabile che sia efficace contro le varianti virali con proteine spike mutanti. A differenza di farmaci come il remdesivir o gli anticorpi antivirali, la somministrazione di **CBD** non richiede l'iniezione in ambito ospedaliero. Infine, il **CBD** è associato solo a effetti collaterali minori

In sintesi:

Sono state testate quattro preparazioni indipendenti di CBD da fonti chimiche e naturali insieme e *metaboliti cannabinoidi correlati* su tre diverse linee cellulari umane o di scimmia

Ed è stata utilizzata l'*analisi RNA-seq* per dimostrare che il CBD, in contrasto con il cannabinoide inattivo CBDV, eliminava efficacemente l'*RNA virale* SARS-CoV-2 dalle cellule infette, in modelli animali attivava la risposta allo *stress ER*, induceva l'espressione della via dell'*interferone* e sopprimeva il virus e l'induzione di *citochine*.

In particolare è stato dimostrato che cellule *knockout IRE1α* e anticorpi bloccanti l'interferone che sia *IRE1* che gli *interferoni* contribuiscono all'attività antivirale del CBD.

Infine, utilizzando le cartelle cliniche di gruppi di pazienti umani della **National COVID Cohort Collaborative** nell'ambito di protocolli IRB appropriati, è stata analizzata l'associazione dei pazienti che assumono CBD con il rischio di risultare positivi per SARS-CoV-2.

Il Cannabidiolo

Un potenziale regolatore dello stress dell'ospite e delle risposte infiammatorie antivirali è il cannabidiolo (CBD), un membro della classe dei cannabinoidi dei prodotti naturali prodotti dalla *Cannabis sativa* (Cannabaceae; marijuana/canapa). La canapa si riferisce a piante di cannabis o materiali da esse derivati che contengono lo 0,3% o meno del *tetraidrocannabinolo psicotropo (THC)* e in genere hanno un contenuto di CBD relativamente alto. Al contrario, *marijuana* si riferisce a materiali di *C. sativa* con più dello 0,3% di THC in peso secco. Il THC agisce legandosi al recettore dei cannabinoidi e il CBD potenzia questa interazione

Khattrin Nelson del *Institute for Therapeutics Discovery and Development, University of Minnesota*, ritiene che nonostante numerosi studi e molte affermazioni infondate relative a prodotti contenenti CBD, le azioni biologiche del CBD stesso non sono chiare e gli obiettivi specifici sono per lo più sconosciuti.

La reputazione del CBD come *panacea* lo colloca nella stessa classe di altre panacee "naturali", dove gli etnobotanici validi sono ridotti a singoli ingredienti presumibilmente attivi. Tali approcci riduzionisti semplificano eccessivamente le miscele utili e chimicamente complesse nel tentativo di razionalizzare l'utilità commerciale dei composti naturali e sfruttare commercialmente l'etichetta "*naturale*" (Nelson K 2020).

Tuttavia, una soluzione orale di CBD è un farmaco approvato dalla FDA, principalmente per il trattamento dell'epilessia. Il team di **Sekar** del *Department of Neurology, Columbia University*

In diversi studi randomizzati controllati e in aperto hanno studiato gli effetti di *Epidiolex*, un estratto di CBD orale puro al 99%, su pazienti con *epilessia refrattaria*. (Sekar K, 2019)

Pertanto, il CBD ha lo status di farmaco, è praticabile come terapeutico e non può essere commercializzato come integratore alimentare negli Stati Uniti. Sebbene limitati, alcuni studi hanno riportato che alcuni cannabinoidi hanno effetti antivirali contro il virus dell'epatite C (HCV) e altri virus (Lowe HI 2017)

Dalla teoria alla terapia

Sebbene persista un grande interesse per gli effetti sulla salute dei *prodotti naturali* (NP), inclusi integratori alimentari e alimenti, la promettente ricerca preclinica sulla NP non si traduce costantemente in risultati attuabili di studi clinici (CT). Generalmente considerate il *gold standard* per valutare la sicurezza e l'efficacia, gli studi clinici ed in particolare quelli di *fase III* sono costose e richiedono una pianificazione rigorosa per ottimizzare il valore delle informazioni ottenute. La

replicabilità e la probabilità di una traduzione di successo dipendono dal rigore nella progettazione sperimentale, nell'interpretazione e nel reporting attraverso il continuum della ricerca sui prodotti naturali. È molto probabile che gli studi clinici sui prodotti naturali, classificati in base a dati di supporto rigorosi e convergenti e alle attuali esigenze di salute pubblica, siano *informativi* e, in definitiva, influiscano sulla salute pubblica. Un'attuazione ponderata e coordinata di queste pratiche dovrebbe migliorare le conoscenze acquisite dalla futura ricerca sulle NP.

Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health (NIH) mette fortemente in guardia dalla tentazione di assumere il CBD nelle formulazioni attualmente disponibili, inclusi edibili, inalanti o topici come terapia preventiva o terapeutica in questo momento infodemico soprattutto senza la conoscenza di un rigoroso studio clinico randomizzato con questo prodotto naturale (Sorkin BC 2020)

L'Erba cattiva non muore mai. L'Erba buona finisce Subito (da una scritta su un banco dell'aula di Anatomia)

Cautele suggerite dagli autori del report

Tuttavia, diversi problemi richiedono un attento esame prima che il CBD possa essere considerato ulteriormente o addirittura esplorato come guida terapeutica per COVID-19. Sebbene molti prodotti contenenti CBD e CBD siano disponibili sul mercato, variano notevolmente in termini di qualità, contenuto di CBD e proprietà farmacocinetiche dopo la somministrazione orale, che sono per lo più sconosciute.

Il CBD è abbastanza idrofobo e forma *grandi strutture micellari* che vengono intrappolate e scomposte nel fegato, limitando così la quantità di farmaco disponibile per altri tessuti dopo la somministrazione orale. I veicoli inattivi e gli adiuvanti della formulazione hanno un impatto significativo sulle concentrazioni clinicamente ottenibili.

Poiché il CBD è ampiamente venduto come preparazione in un olio commestibile, per il lavoro è stato utilizzato oli di canapa commerciali aromatizzati e abbiamo riscontrato un contenuto di CBD solo dello **0,30%** in un campione rappresentativo

Anche la purezza del CBD e la composizione chimica dei materiali etichettati come CBD sono importanti, soprattutto alla luce dei risultati che suggeriscono che altri cannabinoidi come il THC potrebbero agire per contrastare l'efficacia antivirale del CBD. Ciò elimina essenzialmente la possibilità che la marijuana serva come fonte efficace di CBD antivirale, oltre alle questioni relative al suo status legale. Infine, altri mezzi di somministrazione del CBD come lo svapo e il fumo sollevano ulteriori preoccupazioni sul potenziale danno polmonare.

Saranno necessari studi futuri per esplorare i mezzi ottimali di somministrazione del CBD ai pazienti insieme a studi clinici per valutare ulteriormente la promessa del CBD come terapeutico per bloccare l'infezione da SARS-CoV-2.

Descrizione dei cannabinoidi

Il CBD può essere ottenuto isolando l'acido cannabidiolico (CBDA) dal materiale vegetale di *Cannabis sativa* e quindi inducendo la decarbossilazione chimica, oppure tramite la decarbossilazione dei cannabinoidi contenuti nel materiale vegetale grezzo o estratto e successivo isolamento del CBD. La *cannabidivarina (CBDV)* è un omologo naturale del CBD che ha un *n*-propile al posto della catena laterale *n*-pentile del CBD. Il *cannabigerolo (CBG)*, sotto forma di acido cannabigerolico, è il precursore metabolico sia dell'acido tetraidrocannabidiolico che del CBDA in *C. sativa*. Il *tetraidrocannabinolo (THC)* è un congenere ciclizzato del CBD che si ottiene dopo la decarbossilazione dell'acido tetraidrocannabinolico. Il THC è presente in *C. sativa* sia in $\Delta 9$ -*cis* e $\Delta 9$ -stereoisomeri *trans*. Il *cannabicromene (CBC)*, sotto forma di acido

cannabicromenico, rappresenta un terzo possibile metabolita dell'acido cannabigerolico con un anello cromenico nel residuo di geranile.

Riferimenti

-Sorkin BC et al. **Improving natural product research translation: From source to clinical trial.** FASEB J. 2020 Jan;34(1):41-65.

-Nelson KM et al. **The Essential Medicinal Chemistry of Cannabidiol (CBD).** J Med Chem. 2020 Nov 12;63(21):12137-12155.

-Sekar K, et al. **Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects.** F1000Res. 2019 Feb 28;8:F1000 Faculty Rev-234 Lowe, N. J et al Potential of cannabidiol for the treatment of viral hepatitis. *Pharm. Res.* 9, 116–118 (2017).



Un anno fa... Badeker/Replay del 24 Gennaio 2021

24 gennaio Il sapore e l'odore del covid-19

Gusto e olfatto sono i sensi più arcaici che mettono in moto le zone più primitive del nostro cervello, quelle su cui i nostri ragionamenti, i nostri propositi, la nostra buona volontà hanno una scarsissima incidenza. Tuttavia numerose evidenze cliniche ci indicano che questi due sensi sono i primi ad essere alterati da Sars-cov-2 . Definire la fisiopatologia responsabili di queste modifiche delle modificazioni dei fatto modificazioni parametri salivari composizione immuno molecolare sono diventati urgenti forse più dei vaccini. Sono urgentemente necessari migliori test point-of-care COVID-19 per migliorare gli sforzi di controllo della malattia, ma i test attuali mancano della sensibilità del gold standard RT-PCR....

....Dieci centri di ricerca **del parco tecnologico di Hon Kong** hanno sviluppato un un test colorimetrico di amplificazione isotermica mediato dal loop di trascrizione inversa in una sola fase (COVID-19-LAMP) per il rilevamento di SARS-CoV-2. (**A Rapid, Simple, Inexpensive, and Mobile Colorimetric Assay COVID-19-LAMP for Mass On-Site Screening of COVID-19**) Il test utilizza attrezzature e tecniche semplici e di basso costo, senza la necessità di costose macchine come per il qPCR, e il risultato, indicato dal cambiamento di colore, è facilmente interpretabile ad occhio nudo. COVID-19-LAMP può rilevare SARS-CoV-2 RNA con limite di rilevamento di 42 copie / reazione.....

....**Il Dipartimento di ingegneria chimica del Worcester Polytechnic Institute** sta sviluppando dispositivi di rilevamento portatile biosensori basati su diffusione Raman potenziata di superficie (SERS che consentono di individuare la presenza di COVID-19 (Diagnostic methods and potential portable biosensors for coronavirus disease) Center for Cellular and Molecular Diagnostics, Tulane University School of Medicine, New Orleans, coordina la ricerca di una consorzio di dieci laboratori

che ha sviluppati un test COVID-19 portatile, ultrasensibile basato sulla saliva con un tempo di risposta campione di 15 minuti che non richiede l'isolamento dell'RNA o apparecchiature di laboratorio. (A smartphoneread ultrasensitive and quantitative saliva test for COVID-19)...

Consulta per i dettagli il testo integrale