

Alimenti funzionali e nutraceutici: adiuvanti nella prevenzione e terapia del COVID 19
Revisione narrativa



Filomena Corbo*¹, Maria Lisa Clodoveo², Simonetta Marucci*³, Roberta Zupo*⁴,
Guido Almerighi*⁵, Nadia Cerutti*⁶ & Giovanni De Pergola*⁷

¹ Dipartimento di Farmacia-Scienze del Farmaco e ² Dipartimento Interdisciplinare di medicina, Università degli Studi Aldo Moro Bari

³ Unità di Scienza dell'Alimentazione e Nutrizione Umana, Università Campus Biomedico di Roma, Roma

⁴ Unità di Metodologia della Ricerca e Scienze dei Dati per la Salute della Popolazione e ⁷ Unità di Geriatria e Medicina Interna, Istituto Nazionale di Gastroenterologia "Saverio de Bellis", IRCCS, Castellana Grotte (BA)

⁵ UOC di Endocrinologia, ASSL Cagliari, ATS Sardegna

⁶ UOSD Medicina generale ad indirizzo dietologico, ASST Pavia, Pavia

*Componenti della Commissione AME Nutrizione e Nutraceutici

§Corrispondenza: Prof.ssa Filomena Corbo: filomena.corbo@uniba.it

Abstract

Gli alimenti, i loro componenti e gli integratori sono riconosciuti come importanti fattori in grado di incidere sulla salute, ma il loro effettivo ruolo e funzionamento è ancora piuttosto inesplorato.

La pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19) ha innescato una serie di studi volti a comprendere se il cibo potesse contribuire a favorire o a rallentare l'attacco virale. Pertanto, il mondo della ricerca ha adottato diversi approcci per migliorare la comprensione sull'argomento, dal momento che la malattia da SARS-CoV-2 sembra molto più grave in soggetti con sistema immunitario compromesso anche a causa di una cattiva alimentazione o per malnutrizione.

In questa revisione sono stati presi in rassegna alcuni approcci scientifici che riguardano i numerosi studi clinici recentemente pubblicati, sia in pazienti sani sia in pazienti COVID. Sono stati effettuati studi in relazione al rapporto tra cibo e salute, sia di previsione (in *silico*), volti a prevedere gli effetti di nuovi potenziali composti bioattivi ottenuti da alimenti sugli obiettivi virali, sia utilizzando composti ad acclarata azione anti-ossidante, già testati su altre patologie a carattere virale.

Introduzione

Gli alimenti sono sistemi complessi contenenti macro- e micro-nutrienti, nonché metaboliti secondari, che possono prendere parte a processi biochimici e aiutare a raggiungere o mantenere uno stato di benessere (1-3). Il potenziale contributo degli alimenti per affrontare la pandemia da SARS-CoV-2 (COVID-19) è diventato negli ultimi mesi un argomento molto dibattuto, spinto a volte da notizie false e fuorvianti, non supportate da risultati scientifici (4). La possibilità di utilizzare molecole derivate da alimenti, che siano nutrienti o meno, riveste una grande importanza, anche per l'immediata applicabilità terapeutica.

Al di là dello sviluppo di una terapia farmacologica, l'uso di integratori e nutraceutici per la prevenzione o il trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 può rappresentare una strategia utile come terapia alternativa e coadiuvante. Nell'uomo, il rischio di infezione e la gravità differiscono a seconda della maturità del sistema immunitario. Sin dalla nascita, il nostro corpo è bombardato da patogeni (batteri, funghi e virus), che ci colonizzano al solo fine di replicarsi e sopravvivere in un ambiente ricco di nutrienti. Non tutti i microorganismi sono patogeni e molti, come quelli del microbiota intestinale, vivono in simbiosi con noi, contribuendo al benessere del nostro corpo e accompagnandoci per tutta la vita. Quelli patogeni sono invece in grado di elaborare complessi sistemi di attacco al nostro sistema immunitario, costituito da barriere fisiche (pelle, mucose, tratto gastro-intestinale, ciglia delle vie aeree), biochimiche (muco, secrezioni, acido gastrico, saliva), cellule specializzate e anticorpi, che deve mantenersi



attivo e pronto ad intervenire per impedire l'insorgere della malattia.

Molti fattori influenzano il sistema immunitario e tra questi è inclusa la dieta. Un ruolo fondamentale lo esercitano i micro-nutrienti, cioè quei componenti bioattivi e regolatori che non forniscono energia e calorie ma, assunti in piccole quantità, consentono il funzionamento di meccanismi cellulari responsabili dell'integrità cellulare. Il cibo è un'ottima fonte di queste molecole, che, insieme ad altri composti biologicamente attivi ma non nutrienti, come alcune molecole di natura polifenolica, presentano il vantaggio di essere naturali, di solito con tossicità bassa o nulla e dunque più facilmente assoggettabili a un processo di approvazione rapida come nutraceutici (5-7).

Per quanto riguarda la malattia da SARS-CoV-2, da più parti si è ipotizzato che una nutrizione sana, che contempli cibi funzionali e componenti nutraceutici, possa essere riconosciuta come una valida soluzione per potenziare il sistema immunitario, sia per prevenire sia per limitare la gravità dell'infezione. Tra le popolazioni vulnerabili, in particolare i pazienti COVID-19, sono presenti carenze di micro-nutrienti, in particolare vitamina A, complesso B, vitamina C e vitamina D, e minerali come zinco, ferro e selenio, e ciò può verosimilmente aumentare il rischio di mortalità.

In questa revisione il ruolo del cibo e dei componenti bioattivi nella prevenzione e nella gestione della patologia è trattato da più punti di vista, valutando come:

- il cibo, potenziando il sistema immunitario, incida su insorgenza e gravità della malattia e, a tal proposito, sono riportati numerosi studi clinici ancora in corso;
- i componenti bioattivi che interagiscono con proteine o virus possano essere indagati attraverso studi in *silico* assistiti dalla modellistica molecolare, volti a individuare struttura (8), modalità di azione (9) e possibili bersagli (10) di SARS-CoV-2. Cibo e prodotti naturali sono, infatti, ottime fonti per scoprire nuove molecole anti-virali, rivelare nuove relazioni struttura-attività e sviluppare strategie preventive/co-terapeutiche efficaci contro le infezioni virali (11-13);
- molti composti bioattivi contenuti negli alimenti agiscono sullo *stress* ossidativo e la disfunzione endoteliale indotta dall'infiammazione, considerati a ragione bersagli terapeutici per il SARS-CoV-2 (14).

1. Studi clinici

Il cibo e i nutraceutici possono essere estremamente importanti per potenziare il sistema immunitario (15,16) e prevenire l'insorgenza di patologie come le infezioni respiratorie. Un ruolo importante lo esercitano i micro-nutrienti, come vitamine e minerali che mantengono intatte le barriere fisiche all'ingresso dei patogeni, promuovendo l'attivazione di cellule del sistema immunitario e il potenziamento della produzione di citochine e anticorpi (17).

Il ruolo di alcuni micro-nutrienti come agenti di supporto, in grado di prevenire e trattare le infezioni virali del tratto respiratorio, è stato ampiamente dimostrato (18,19) e anche nel caso di infezione da SARS-CoV-2 sono in corso numerosi studi clinici riportati recentemente in letteratura (20).

Gli studi sono molto diversi tra di loro e riguardano l'uso di vitamine, micro-nutrienti, alcuni farmaci, alimenti o loro componenti bioattivi e sono condotti su fasce di popolazione diverse per età, sesso, e sintomatologia, o, a scopo preventivo, su soggetti ad alto rischio (come gli operatori sanitari).

Molti studi riguardano l'effetto di integrazione di un singolo micro-nutriente o di una combinazione di più elementi; tra questi, alcuni sono focalizzati sull'uso co-terapeutico della **vitamina C**, al fine di verificarne l'impatto sulla riduzione dei sintomi e della mortalità, sull'aumento dei giorni senza ventilazione assistita e sulla prevenzione della progressione della malattia. L'uso diffuso della vitamina C negli studi clinici è dovuto al ruolo ben riconosciuto di questo micro-nutriente nella prevenzione e nel trattamento delle malattie respiratorie (21,22); per esempio, già in passato è stata dimostrata l'efficacia dell'iniezione endovenosa di acido ascorbico per 10 giorni, insieme alla ventilazione assistita, nel trattamento di una sindrome respiratoria (23).

Numerosi sono anche gli studi clinici in corso sull'effetto della **vitamina D**, soprattutto nei pazienti con sintomi lievi, al fine di migliorarne il sistema immunitario e rallentare la progressione dei sintomi. Alcuni di questi studi prevedono la somministrazione di vitamina D insieme ad altri agenti di supporto, come il gluconato di zinco, per valutare la riduzione delle reazioni infiammatorie, o con l'aspirina, al fine di mitigare lo stato pro-trombotico riducendo la probabilità di ospedalizzazione. L'uso diffuso della vitamina D negli studi clinici è supportato anche da dati di letteratura che riportano l'efficacia di questo micro-nutriente nella riduzione dell'incidenza di infezioni respiratorie come l'influenza stagionale (24).

È interessante notare che in molti degli studi clinici citati lo **zinco** è un componente della miscela di micro-nutrienti somministrati; il suo ruolo è ampiamente dimostrato nel migliorare il sistema immunitario in molte malattie, comprese le infezioni respiratorie (25,26).

Alcuni studi si concentrano sulla valutazione dell'efficacia nel ridurre i sintomi della malattia di componenti alimentari o alimenti in *toto* come, per esempio, il miele o i semi di cumino nero. È in fase di sperimentazione anche l'efficacia di una **dieta chetogenica** nel mitigare i sintomi del COVID-19, sulla base di studi precedenti sull'efficacia dei corpi chetonici nella riduzione della ventilazione assistita (27) e degli eventi infiammatori (28). Sono in corso anche studi volti a valutare l'effetto di **acidi grassi essenziali** omega-3, omega-6 e anti-ossidanti, così come il ruolo immunomodulatore e anti-infiammatorio dell'assunzione di polisaccaridi non digeribili (fibre come amido resistente e gomma arabica). Infine, è in corso lo studio sull'efficacia della **quercetina**, sia come profilassi in pazienti COVID-19 negativi che come trattamento nei pazienti affetti dalla patologia.

Oltre ai componenti alimentari e alle diete, altri micro-nutrienti con dimostrata azione di modulazione sul sistema immunitario sono utili in formulazioni finalizzate al potenziamento immunitario, per ridurre i rischi di infezioni secondarie del tratto respiratorio in corso di COVID-19. Ad esempio, è noto il ruolo delle vitamine A, B ed E nel rafforzamento del sistema immunitario. È stato dimostrato che l'integrazione di **vitamina A** riduce l'incidenza di malattie delle vie respiratorie nei soggetti malnutriti (29,30). È stata osservata anche una correlazione tra carenza di vitamine del **complesso B** (in particolare la B9) e le infezioni virali respiratorie (31,32). L'efficacia di una supplementazione di **vitamina E** nella prevenzione di malattie delle vie respiratorie è molto dibattuta, perché non esistono prove scientifiche che la dimostrino, se non uno studio in cui il suo utilizzo in soggetti immuno-depressi riportava il sistema immunitario ai livelli dei soggetti sani (33).

Tra i micro-nutrienti, rivestono un ruolo essenziale anche il selenio e il ferro, dimostrato da studi clinici che hanno rilevato una minore concentrazione sierica di **selenio** in soggetti con affezioni respiratorie e una correlazione tra malattie respiratorie e concentrazione di **ferro** in età pediatrica (34,35).

L'uso di micro-nutrienti sotto forma di integratori è sicuramente più immediato, data la possibilità di dosarne la concentrazione e di seguirne il metabolismo. Più complesso è dimostrare l'efficacia di **nutraceutici**, cioè di componenti bio-attivi tra cui anche gli stessi micro-nutrienti e le vitamine, contenute in alimenti funzionali, visto che questi ultimi subiscono processi di digestione che inficiano notevolmente la biodisponibilità delle molecole che contengono. In questi casi è importante verificare l'efficacia delle sostanze in questione, che nell'alimento funzionale devono essere già presenti a una concentrazione piuttosto elevata, al fine di assicurarne il livello opportuno a livello cellulare dopo le fasi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione a cui sono sottoposti gli alimenti, nonché le interazioni con la matrice alimentare in cui si trovano. A tal proposito, negli eventi trombotici correlati all'infezione da SARS CoV-2 potrebbero essere proposti come adiuvanti, al fine di prevenirli, alimenti come aglio, olio di pesce, Ginko Biloba, ginseng e ogni altro alimento/ fito-complesso che manifesti una certa azione anti-coagulante (36,37).

2. Componenti bioattivi degli alimenti: studi in *silico*

I componenti bioattivi presenti nei cibi possono rappresentare molecole di interesse nello studio in *silico* (fenomeni di natura chimico-biologica riprodotti in una simulazione matematica computerizzata) delle interazioni con i principali bersagli molecolari utilizzati dai patogeni per attaccare la cellula ospite, condotti con metodiche di *molecular modelling*, già ampiamente utilizzate in campo farmaceutico e tossicologico (fig. 1).

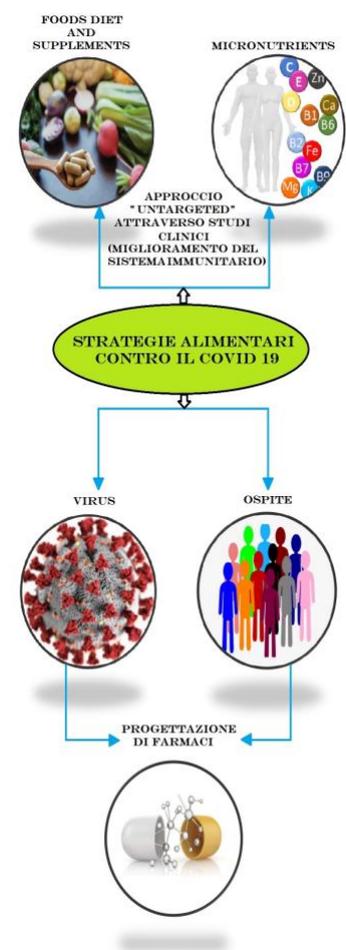


Figura 1
Dall'alimento al farmaco: studi in *silico*

Studi di questo genere sono stati compiuti sul principale bersaglio coinvolto nella virulenza del SARS-CoV-2, la proteina *spike*, che, opportunamente sequenziata e studiata nella sua struttura cristallografica, ha permesso ai ricercatori di individuare particolari domini proteici responsabili, nella fase di ingresso del virus, dell'interazione con il suo bersaglio biologico, l'enzima ACE. Il dominio responsabile di questa interazione è simile a quello dei precedenti SARS-CoV e MERS-CoV, ma la maggiore patogenicità del SARS-CoV-2 è stata attribuita a una nuova regione potenzialmente coinvolta nel legame con molecole di acido sialico, che sembra regolare l'infezione della cellula ospite (38). Una volta entrato nella cellula, il virus attiva lo stadio di replicazione, che coinvolge almeno 16 proteine non strutturali definite NSP (*Non Structural Proteins*). La conoscenza della loro struttura e il ruolo svolto nelle varie fasi di replicazione rappresentano gli obiettivi per condurre studi *in silico* allo scopo di trovare potenziali farmaci.

Molti studi sono stati recentemente condotti su molecole naturali provenienti anche da alimenti; la selezione delle molecole da studiare è stata favorita da precedenti studi, sempre *in silico*, compiuti su altri Corona-virus. L'affinità dei composti dipende dal numero di interazioni che la molecola può creare con il substrato in esame (in questo caso le NSP o la proteina *spike*). Gli studi in questione hanno riguardato molecole come la glicirrizina, la glabridina, l'acido glicirretico (fig. 2) e molti polifenoli, come l'acido caffeico, il resveratrolo, il kampferolo, la curcumina, la quercetina, le catechine, l'esperetina e la miricitrina (fig. 3).

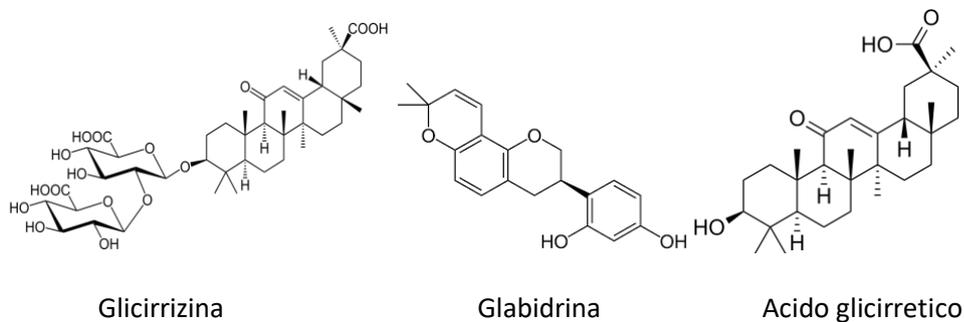


Figura 2
Composti bioattivi della *Glycyrrhiza glabra*

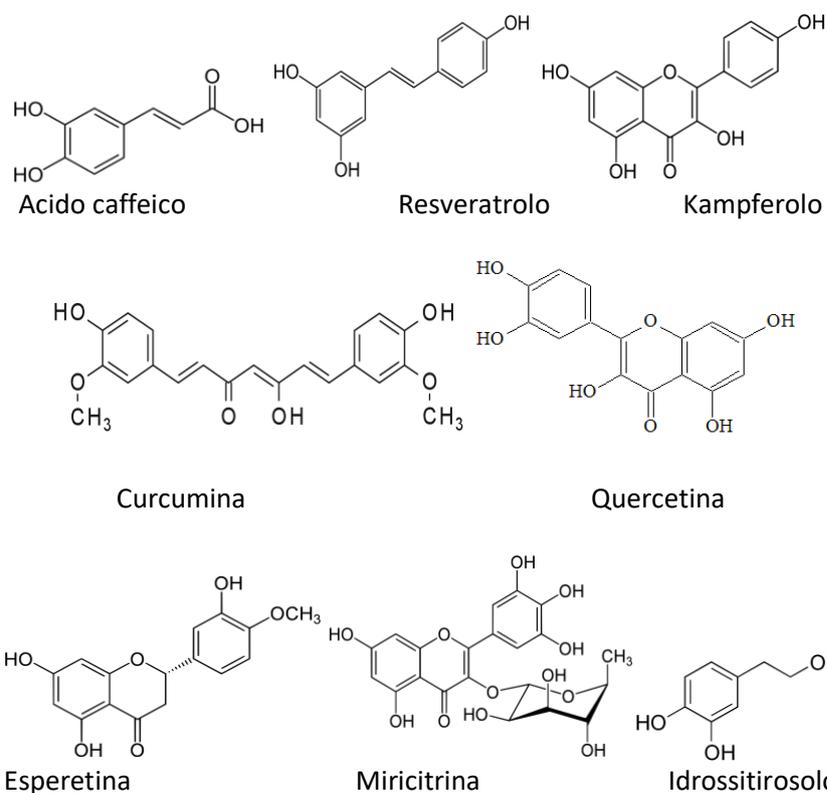


Figura 3
Principali polifenoli studiati *in silico*

La NSP più studiata è stata la M^{pro}, seguita dal recettore umano ACE-2, proteina *spike* e RNA polimerasi. Questi studi hanno dimostrato che le molecole naturali (o meglio i fito-complessi che le contengono) possono mostrare una attività multi-bersaglio che le rende più efficaci delle singole molecole anti-virali di sintesi (39). I fito-complessi derivanti dall'aglio e dalla cannella sono stati studiati ampiamente mediante metodiche in *silico*.

La glicirrizina è il triterpene più abbondante nella radice della **liquirizia** (*Glycyrrhiza glabra*), molto usata nella medicina tradizionale cinese (40) e con un'abbondante letteratura sull'utilizzo anche in altre patologie virali (41,42); studi precedenti con questa molecola ne hanno dimostrato l'efficacia negli stadi precoci dell'infezione, con un meccanismo di azione non chiaro (43). Alla luce di queste evidenze, è stato condotto uno studio in *silico* sull'interazione di questa molecola con il recettore ACE-2, dimostrandone l'efficacia in un sito di legame idrofobico del recettore ACE umano (44). Anche un'altra molecola derivata dalla liquirizia, la glabidrina, ha dimostrato attività anti-virale e gli studi condotti in *silico* ne hanno verificato l'interazione con la proteina M^{pro} attraverso interazioni sia elettrostatiche che idrofobiche (45). Tra 2906 molecole studiate con approccio in *silico*, l'acido glicirretico si è dimostrato quello con la maggiore capacità di interagire con la tasca idrofobica della proteina *spike*, con un meccanismo di inibizione dell'interazione con ACE-2. Molti studi in *silico* hanno trovato poi riscontro in studi in *vitro* [46].

I **polifenoli** sono una vasta classe di composti noti non solo per le proprietà anti-ossidanti, ma anche per molte altre azioni biologiche (anti-tumorale, anti-batterica, anti-virale). Ad esempio, l'acido caffeico, presente in molti cibi come frutta, vegetali, caffè e propoli (47), ha dimostrato di avere efficacia contro un Corona-virus siglato (HCoV) NL63 grazie alla sua capacità di inibire il legame del virus con l'ACE (48). Uno studio recente dimostra come l'acido caffeico e suoi derivati presentino una buona attività per il sito attivo dell'enzima, rendendoli dunque potenziali antagonisti competitivi del virus. Inoltre, altri polifenoli come quelli contenuti nella **propoli** (crisina e galangina), hanno mostrato la stessa capacità anti-virale nello studio in *silico* (49). Il **resveratrolo** è una molecola polifenolica a struttura stilbenica, presente in molti frutti, come uva, frutti rossi e more, che ha mostrato già in passato ottima attività contro i virus del tratto respiratorio; anche contro il SARS-CoV ha mostrato ottime potenzialità in studi in *vitro*. Nello studio in *silico* contro SARS-CoV-2 il resveratrolo ha mostrato la più alta selettività per il complesso ACE-2 rispetto ad altri composti stilbenici (50). Un deidro-dimero del resveratrolo, la viniferina, presente nelle foglie dell'uva e nel vino rosso, usata come anti-tussigeno nella medicina orientale, ha mostrato azione multi-bersaglio contro il SARS-CoV-2 veicolata sulla proteina M^{pro}, sulla RNA-polimerasi virale e sull'enzima ACE-2 (51). Altre molecole polifenoliche come il kampferolo, le catechine, la quercetina, avendo mostrato attività anti-virale in studi in vitro su SARS-CoV (52-55), sono state studiate sul COVID-19, su cui hanno mostrato alta affinità, soprattutto nel caso del **kampferolo** presente nei vegetali (spinaci, broccoli) (56). Anche la **curcumina** ha mostrato buon potenziale anti-COVID-19 in uno studio molecolare (57). Altre molecole polifenoliche abbondanti nell'epicarpo degli agrumi, come l'esperitina, si sono dimostrate efficaci in studi in *silico* contro gli obiettivi di COVID-19, per interferenza con il ciclo cellulare virale (58), aprendo la strada all'utilizzo di molecole estratte da scarti alimentari da valorizzare in campo farmaceutico.

Accanto allo studio delle singole molecole, molto interessanti sono i risultati degli studi in *silico* dei **fito-complessi** (59). A titolo di esempio, si riporta l'azione anti-virale dimostrata dall'olio essenziale dell'**aglio** che, analizzato mediante gascromatografia, è risultato composto da 7 molecole solforate capaci di inibire sia l'ACE-2 che la proteina M^{pro} del COVID-19, mostrando così una potenziale azione multi-bersaglio, sia nella fase di entrata del virus che nella fase di replicazione (60). Infine, lo studio in *silico* del fito-complesso della **cannella**, risultato composto da oltre 48 molecole, ha permesso l'identificazione di un insieme di molecole più potenti nell'inibizione multi-bersaglio del COVID-19 (61).

3. Molecole anti-ossidanti da alimenti

La patogenesi del COVID-19 è ormai acclarata e, accanto al coinvolgimento dei sistemi respiratorio, vascolare e immunitario (62), è dimostrato che lo *stress* ossidativo (che sottende trasversalmente ai disordini che coinvolgono i sistemi citati) gioca un ruolo fondamentale nella progressione e nella gravità della malattia. In particolare, si è visto che i ROS (*reactive oxygen species*) derivanti dal sistema NOX2 sono implicati nella coagulazione, nell'attivazione piastrinica, nella compromissione della dilatazione vascolare e nella disfunzione endoteliale (63). Ulteriori evidenze dimostrano come il SARS-CoV-2 interferisce con la stabilità dell'emoglobina, legandosi alla catena β, con conseguente inibizione del metabolismo dell'eme e rilascio di ferro e successiva iperferritinemia e ferroptosi. Entrambi questi fenomeni, emoglobinopatia e iperferritinemia, inficiano il trasporto dell'ossigeno da parte degli eritrociti, con conseguente ipossia e aumento dello *stress* ossidativo (64).

Alla luce di queste considerazioni, è stato preso in considerazione l'utilizzo di molecole anti-ossidanti derivanti da fonti alimentari o alimenti funzionali ricchi in componenti bioattivi con azione anti-ossidante, come agenti adiuvanti delle terapie farmacologiche (ancora poche al momento) o ancor più nella prevenzione dell'infezione.

È stato già sottolineato come molecole bioattive appartenenti a categorie come i **polifenoli** hanno confermato (in studi in *silico*) la capacità di interagire con bersagli virali del SARS-CoV-2, come le NSP e l'enzima ACE-2 umano, sulla base di precedenti studi condotti in *vitro* su queste molecole e su ceppi virali di Corona-virus studiati già prima della comparsa del SARS-CoV-2. A parte gli studi in *silico* sui bersagli specifici del COVID-19, che aprono la strada a potenziali farmaci specifici efficaci contro la pandemia, i polifenoli esercitano una forte e acclarata capacità sia anti-ossidante che chelante i metalli come il ferro, rientrando tra quei composti bioattivi che, presenti negli alimenti, vengono candidati come coadiuvanti nella prevenzione e nel trattamento della malattia. Ad esempio, sia la **Epigalloatechina-3 gallato** che il **timochinone**, presenti in commercio come integratori alimentari, spiccano per la loro azione anti-virale e la capacità di attivare il fattore di trascrizione Nrf2 (65). Anche la **curcumina**, già citata in combinazione con la vitamina C e l'acido glicirrizico, ha mostrato un'azione significativa a livello del sistema immunitario (66) e nel metabolismo del ferro. In questo ultimo caso, infatti, la curcumina agisce sia come chelante del ferro (67,68) che come depletore del ferro a livello delle cellule epatiche, diminuendone il deposito a livello della ferritina.

L'idrossi-tirosolo, fenolo semplice contenuto in alta quantità nell'**olio extra-vergine di oliva** di gamma superiore, ha acclamate proprietà anti-ossidanti, riconosciute non solo dalla comunità scientifica ma anche dalla Commissione Europea, che ne riconosce la capacità di ridurre l'ossidazione dei lipidi ematici in un *Health Claim* specifico (69). Sono pertanto allo studio come anti-ossidanti in patologie virali come il COVID-19 sia oli extra-vergini con alto contenuto in idrossi-tirosolo che sottoprodotti della molitura delle olive come le acque di vegetazione (che per la loro natura idrofila sono fino a centinaia di volte più ricche di polifenoli rispetto alla matrice olio).

Tra i flavanoli merita attenzione la **quercetina**, abbondante in frutta e vegetali, che ha dimostrato in passato un'importante azione anti-virale. L'aspetto più interessante è legato alla capacità di questa molecola di chelare il ferro²⁺, con un'affinità molto più elevata del chelante per eccellenza, la ferrozina. Pertanto, potrebbe essere utilizzata anche nel trattamento preventivo del COVID-19, considerando le sue caratteristiche di molecola anti-ossidante, chelante e anti-infiammatoria (70).

Un'altra classe interessante di molecole anti-ossidanti è rappresentata dai **carotenoidi**, molecole ad alto peso molecolare di natura lipidica, responsabili del colore, dal rosso all'arancio, di frutta e ortaggi. È acclarato che basse concentrazioni di α e β carotene (precursore della vitamina A) e luteina /zeaxantina sono associate ad alti livelli di *stress* ossidativo e infiammazione (incremento di interleuchina-6) (71). Queste molecole sono state anche testate per il loro potenziale anti-virale (12), lì dove bassi livelli serici di carotenoidi sono stati associati a maggior rischio di morte in pazienti affetti da HIV (72).

Si è molto discusso dell'utilizzo di vitamina C e vitamina D nella cura del COVID-19, in quanto già in passato era nota la loro capacità di agire sui sintomi di infezioni virali respiratorie e di modulare positivamente il sistema immunitario. È, infatti, noto che la **vitamina C** induce la migrazione dei neutrofili nel sito di infezione, stimolando la fagocitosi e inoltre è in grado di differenziare e modulare sia i linfociti T che i *natural killer* (73). Queste evidenze non possono però essere utilizzate per candidare la vitamina C come farmaco per la cura del COVID-19, come si è tentato di affermare attraverso l'utilizzo distorto e l'interpretazione faziosa della letteratura scientifica da parte di improvvisati divulgatori. Anche la **vitamina D** agisce sulla modulazione del complesso proteico NF- κ B che, come noto, stimola la produzione di molte citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 β e TNF) e modula la produzione di molti enzimi coinvolti nei meccanismi di infiammazione come, iNOS, COX-2 e PLA2. Inoltre, induce la produzione di radicali liberi, causando danno tissutale (74). Era già stato dimostrato che l'integrazione di vitamina D riduceva il rischio di contrarre malattie respiratorie (75). Tale dato è stato confermato da studi preliminari anche per il COVID-19 (76), cosa che ha suggerito l'introduzione di 25 idrossi-vitamina D nei protocolli nutrizionali dei pazienti con COVID-19 (77).

È stato infine osservato che esistono molti peptidi bioattivi derivanti da alimenti (come la β -caseina, la fosvitina del tuorlo d'uovo, peptidi da legumi e dalla soia), che manifestano un'importante capacità di legare metalli come il ferro, che in concentrazioni anomale rappresenta uno dei principali induttori di *stress* ossidativo cellulare (78-80). Si aprono dunque prospettive future per altre molecole, che, opportunamente testate, possono rappresentare nuovi obiettivi terapeutici o quantomeno terapie coadiuvanti per la cura delle infezioni virali in genere, e per il COVID-19 in particolare (81).

Conclusioni

Restano ancora molti interrogativi nel settore delle scienze degli alimenti; questi, infatti, pur essendo una fonte importante di componenti bioattivi, sono ancora poco studiati in relazione agli aspetti di interazioni tra alimento e farmaco, alla biodisponibilità dei nutraceutici che contengono, e agli effetti collaterali che i composti bioattivi da essi estratti possono presentare a dosaggi non ancora esplorati. Da quanto riportato in questo articolo si evince che gli approcci più interessanti prediligono alimenti che contengono molecole stimolanti il sistema immunitario (quindi micro-nutrienti) oppure che contrastano lo *stress* ossidativo (nutraceutici come polifenoli, chelanti di metalli) che, opportunamente introdotti in protocolli terapeutici di pazienti COVID-19 o usati come prevenzione, possono coadiuvare le terapie farmacologiche. Le molecole bioattive che provengono dagli alimenti, inoltre, sono ormai sempre più oggetto di studi *in silico*, che, grazie anche all'enorme mole di informazioni chimiche e strutturali sui bersagli biologici (enzimi, recettori, proteine, ecc), permettono in tempi rapidi di prevedere attività biologiche inaspettate che potrebbero candidarle sia a diventare capostipiti per nuove classi di farmaci, sia ad essere utilizzate come nutraceutici in dosi e modalità efficaci, come suggerito da studi clinici, per coadiuvare le terapie farmacologiche esistenti.

Bibliografia

1. Rock CL, Jacob R, Bowen PE. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E, and the carotenoids. *J Am Diet Assoc* [1996, 96: 693–702](#).
2. Hänsch R, Mendel RR. Physiological functions of mineral micronutrients (Cu, Zn, Mn, Fe, Ni, Mo, B, Cl). *Curr Opin Plant Biol* [2009, 12: 259–66](#).
3. Shahidi F, Ambigaipalan P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review. *J Funct Foods* [2015, 18: 820–97](#).
4. Brennen AJS, Simon FM, Howard PN, et al. Types, sources, and claims of COVID-19 misinformation. Oxford University Press, Oxford, UK, [2020](#).
5. Santini A, Cammarat, SM, Capone G, et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. *Br J Clin Pharmacol* [2018, 84: 659–72](#).
6. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, et al. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19? *Environ Res* [2020, 191: 110053](#).
7. Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* [2016, 79: 629–61](#).
8. Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved ketoamide inhibitors. *Science* [2020, 368: 409-12](#).
9. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, et al. COVID-19: a promising cure for the global panic. *Sci Total Environ* [2020, 725: 138277](#).
10. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B* [2020, 10: 766-88](#).
11. Lin LT, Hsu WC, Lin CC. Antiviral natural products and herbal medicines. *J Tradit Complement Med* [2014, 4: 24–35](#).
12. Naithani R, Huma L, Holland L, et al. Antiviral activity of phytochemicals: a comprehensive review. *Mini Rev Med Chem* [2008, 8: 1106–33](#).
13. Falcó I, Randazzo W, Rodríguez-Díaz J, et al. Antiviral activity of aged green tea extract in model food systems and under gastric conditions. *Int J Food Microbiol* [2019, 292: 101–6](#).
14. Lammi C, Arnoldi A. Food-derived antioxidants and COVID-19. *J Food Biochem* [2021, 45: e13557](#).
15. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients* [2018, 10: 1531](#).
16. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients* [2020, 12: 236](#).
17. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, et al. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr* [2007, 98: S29–35](#).
18. Martineau AR, Jollie DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [2017, 356: i6583](#).
19. Taylor CE, Camargo CA. Impact of micronutrients on respiratory infections. *Nutr Rev* [2011, 69: 259–69](#).

20. Di Matteo G, Spano M, Grosso M, et al. Food and COVID-19: preventive/co-therapeutic strategies explored by current clinical trials and in silico studies. *Foods* [2020, 9: 1036](#).
21. Hemilä H, Douglas RM. Vitamin C and acute respiratory infections. *Int J Tuberc Lung Dis* [1999, 3: 756–61](#).
22. Hemilä H. Vitamin C supplementation and respiratory infections: a systematic review. *Mil Med* [2004, 169: 920–5](#).
23. Fowler AA III, Kim C, Lepler L, et al. Intravenous vitamin C as adjunctive therapy for enterovirus/rhinovirus induced acute respiratory distress syndrome. *World J Crit Care Med* [2017, 6: 85](#).
24. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* [2010, 91: 1255–60](#).
25. World Health Organization. Zinc supplementation to improve treatment outcomes among children diagnosed with respiratory infections. [2011](#). (ultimo accesso 19/10/2021).
26. Sazawal S, Black RE, Jalla S, et al. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics* [1998, 102: 1–5](#).
27. Al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med* [1989, 15: 290–5](#).
28. Yamanashi T, Iwata M, Kamiya N, et al. Beta-hydroxybutyrate, an endogenous NLRP3 inflammasome inhibitor, attenuates stress-induced behavioral and inflammatory responses. *Sci Rep* [2017, 7: 7677](#).
29. Chen H, Zhuo Q, Yuan W, et al. Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age. *Cochrane Database Syst Rev* [2008: CD006090](#).
30. Sempértegui F, Estrella B, Camaniero V, et al. The beneficial effects of weekly low-dose vitamin A supplementation on acute lower respiratory infections and diarrhea in Ecuadorian children. *Pediatrics* [1999, 104: e1](#).
31. Gay R, Meydani SN. The effects of vitamin E, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on immune function. *Nutr Clin Care* [2001, 4: 188–98](#).
32. Strand TA, Taneja S, Bhandari N, et al. Folate, but not vitamin B-12 status, predicts respiratory morbidity in North Indian children. *Am J Clin Nutr* [2007, 86: 139–44](#).
33. De la Fuente M, Hernanz A, Guayerbas N, et al. Vitamin E ingestion improves several immune functions in elderly men and women. *Free Radic Res* [2008, 42: 272–80](#).
34. Lee YH, Lee SJ, Lee MK, et al. Serum selenium levels in patients with respiratory diseases: a prospective observational study. *J Thorac Dis* [2016, 8: 2068–78](#).
35. De Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, et al. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. *Am J Clin Nutr* [2003, 77: 234–41](#).
36. Stanger MJ, Thompson LA, Young AJ, et al. Anticoagulant activity of select dietary supplements. *Nutr Rev* [2012, 70: 107–17](#).
37. Olas B. Anti-aggregatory potential of selected vegetables—Promising dietary components for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Adv Nutr* [2019, 10: 280–90](#).
38. Milanetti E, Miotto M, Di Rienzo L, et al. In-silico evidence for two receptor based strategy of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci* [2021, 8: 690655](#).
39. Joshi RS, Jagdale SS, Bansode SB, et al. Discovery of potential multi-target-directed ligands by targeting host-specific SARS-CoV-2 structurally conserved main protease. *J Biomol Struct Dyn* [2021, 39: 3099–114](#).
40. Wang X, Zhang H, Chen L, et al. Licorice, a unique “guide drug” of traditional Chinese medicine: a review of its role in drug interactions. *J Ethnopharmacol* [2013, 150: 781–90](#).
41. Fiore C, Eisenhut M, Krausse R, et al. Antiviral effects of Glycyrrhiza species. *Phytother Res* [2008, 22: 141–8](#).
42. Wang L, Yang R, Yuan B, et al. The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb. *Acta Pharm Sin B* [2015, 5: 310–5](#).
43. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* [2003, 361: 2045–6](#).
44. Chen H, Du Q. Potential natural compounds for preventing SARS-CoV-2 (2019-nCoV) infection. *Preprints* [2020, 2020010358](#).
45. Islam R, Parves MR, Paul AS, et al. A molecular modeling approach to identify effective antiviral phytochemicals against the main protease of SARS-CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* [2020, 39: 3213–24](#).

46. Carino A, Moraca F, Fiorillo B, et al. Hijacking SARS-Cov-2/ACE2 receptor interaction by natural and semi-synthetic steroidal agents acting on functional pockets on receptor binding region. *Front Chem* [2020, 8: 572885](#).
47. Dillenburger Meinhardt A, Damin FM, Caldeirão L, et al. Chlorogenic and caffeic acids in 64 fruits consumed in Brazil. *Food Chem* [2019, 286: 51–63](#).
48. Weng JR, Lin CS, Lai HC, et al. Antiviral activity of Sambucus Formosana Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res* [2019, 273: 197767](#).
49. Hashem HE. In silico approach of some selected honey constituents as SARS-CoV-2 main protease (COVID-19) inhibitors. *Euras J Med Oncol* [2020, 4: 196-200](#).
50. Wahedi HM, Ahmad S, Abbasi SW. Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *J Biomol Struct Dyn* [2021, 39: 3225-34](#).
51. Yu MS, Lee J, Lee JM, et al. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorg Med Chem Lett* [2012, 22: 4049–54](#).
52. Schwarz S, Sauter D, Wang K, et al. Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of Coronavirus. *Planta Med* [2014, 80: 177–82](#).
53. Park JY, Jeong HJ, Kim JH, et al. Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biol Pharm Bull* [2012, 35: 2036–42](#).
54. Lee C, Lee JM, Lee NR, et al. Investigation of the pharmacophore space of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) NTPase/helicase by dihydroxychromone derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* [2009, 19: 4538–41](#).
55. Chang CK, Lo SC, Wang YS, et al. Recent insights into the development of therapeutics against coronavirus diseases by targeting N protein. *Drug Discov Today* [2016, 21: 562–72](#).
56. Hossen MJ, Uddin MB, Ahmed SSU, et al. Kaempferol: review on natural sources and bioavailability. In: *Kaempferol: Biosynthesis, Food Sources and Therapeutic Uses*. Nova Science Publishers, New York, NY, USA, [2016](#): pp. 101–50.
57. Jena AB, Kanungo N, Nayak V, et al. Catechin and curcumin interact with Corona (2019-nCoV/SARS-CoV2) viral S protein and ACE of human cell membrane: insights from computational studies. *Sci Rep* [2021, 11: 2043](#).
58. Meneguzzo F, Ciriminna R, Zabini F, et al. Review of evidence available on hesperidin-rich products as potential tools against COVID-19 and hydrodynamic cavitation-based extraction as a method of increasing their production. *Processes* [2020, 8: 549](#).
59. Galanakis CM, Aldawoud T, Rizou M, et al. Food ingredients and active compounds against the Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: a comprehensive review. *Foods* [2020, 9: 1701](#).
60. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, et al. Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. *ACS Omega* [2020, 5: 8312–20](#).
61. Prasanth DSNBK, Murahari M, Chandramohan V, et al. In silico identification of potential inhibitors from Cinnamon against main protease and spike glycoprotein of SARS CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* [2021, 39: 4618–32](#).
62. Mishra S, Sharma D, Raghuvanshi A, et al. Potential impact of nutrition on immune system: prevent or assist COVID-19 recovery. *J Adv Medicine Med Res* [2020, 32: 20-33](#).
63. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* [2020, 116: 1666–87](#).
64. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* [2020, 10: 1271](#).
65. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids activation of the transcription factor Nrf2 as a hypothesis approach for the prevention and modulation of SARS-CoV-2 infection severity. *Antioxidants* [2020, 9: 659](#).
66. Chen L, Hu C, Hood M, et al. A novel combination of vitamin C, curcumin and glycyrrhizic acid potentially regulates immune and inflammatory response associated with Coronavirus infections: a perspective from system biology analysis. *Nutrients* [2020, 12: 1193](#).
67. Jiao Y, Wilkinson J, Christine Pietsch E, et al. Iron chelation in the biological activity of curcumin. *Free Radical Biol Med* [2006, 40: 1152–60](#).
68. Jiao Y, Wilkinson J, Di X, et al. Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* [2009, 113: 462–9](#).
69. Regolamento (CE) N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006 relativo alle indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* [30/12/2006](#).

70. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, et al. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules* [2019, 24: 1123](#).
71. Walston J, Xue Q, Semba RD, et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. *Am J Epidemiol* [2006, 163: 18–26](#).
72. Melikian G, Mmiro F, Ndugwa C, et al. Relation of vitamin A and carotenoid status to growth failure and mortality among Ugandan infants with human immunodeficiency virus. *Nutrition* [2001, 17: 567–72](#).
73. Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. *Nutrients* [2020, 12: 1562](#).
74. Chen Y, Zhang J, Ge X, et al. Vitamin D receptor inhibits nuclear factor κ B activation by interacting with I κ B kinase β protein. *J Biol Chem* [2013, 288: 19450–8](#).
75. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* [2017, 356: i6583](#).
76. Grant WB, Baggerly CA, Lahore H. Reply: “Vitamin D supplementation in influenza and COVID-19 infections. Comment on: Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* [2020, 12: 988](#)”. *Nutrients* [2020, 12: 1620](#).
77. Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel Coronavirus disease (COVID-19): rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition* [2020, 74: 110835](#).
78. Kibangou IB, Bouhallab S, Henry G, et al. Milk proteins and iron absorption: contrasting effects of different caseinophosphopeptides. *Pediatr Res* [2005, 58: 731–4](#).
79. Carrasco-Castilla J, Hernández-Álvarez AJ, Jiménez-Martínez C, et al. Antioxidant and metal chelating activities of peptide fractions from phaseolin and bean protein hydrolysates. *Food Chem* [2012, 135: 1789–95](#).
80. de Oliveira CF, Corrêa AP, Coletto D, et al. Soy protein hydrolysis with microbial protease to improve antioxidant and functional properties. *J Food Sci Technol* [2015, 52: 2668–78](#).
81. Yang F, Zhang Y, Tariq A, et al. Food as medicine: a possible preventive measure against Coronavirus disease (COVID-19). *Phytother Res* [2020, 34: 3124–36](#).