

Il ruolo della Vitamina B3 nella risposta immunitaria al COVID-19: nuove osservazioni e nuove intuizioni

Gabriele Segalla

Biochimico – Ricercatore
CEO Multichem R&D

Introduzione – Che cos'è la vitamina B3?

Il termine Vitamina B3 è attualmente usato per riferirsi a una famiglia di vitamine che comprende tre forme o vitameri:

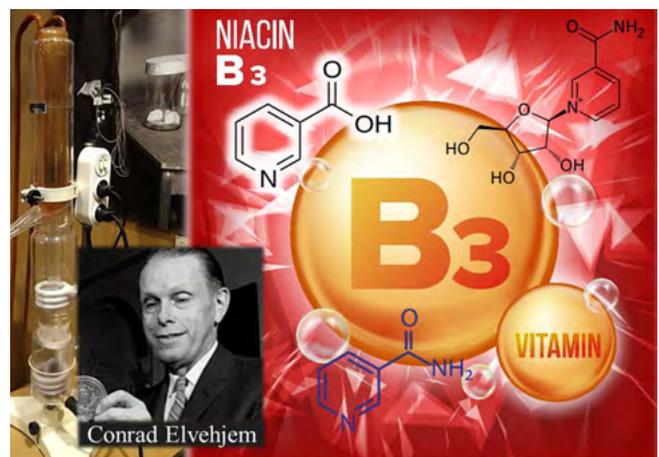
- **niacina** (acido nicotinico),
- **nicotinammide** (niacinammide),
- **nicotinammide riboside** (identificata come una forma di vitamina B3 nel 2004).

Le vitamine della famiglia B3 sono nutrienti essenziali che devono essere presenti a livelli adeguati in una sana alimentazione. All'inizio del 20° secolo, la carenza di vitamina B3 venne individuata per la prima volta nel sud degli Stati Uniti come la causa della cosiddetta 'Pellagra', patologia frequente tra le popolazioni che facevano esclusivo uso della polenta di sorgo o di mais come alimento base.

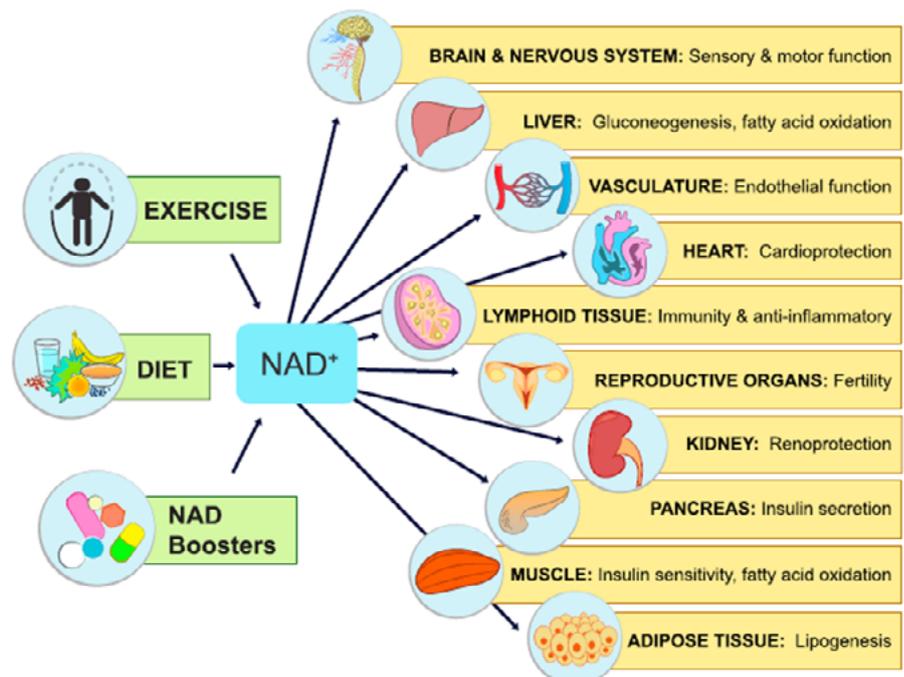
Tutte e tre le forme di vitamina B3 vengono convertite all'interno del corpo in **nicotinammide adenina dinucleotide (NAD⁺)**.

Il NAD⁺ è un coenzima che si trova in tutti i tipi di cellule viventi, dai batteri all'uomo. Presente sia nel citoplasma che nel nucleo. Questa speciale molecola svolge un ruolo importante nei processi biochimici che convertono i nutrienti in energia all'interno dei mitocondri. Inoltre, il NAD⁺ protegge i tessuti dai radicali liberi, supporta la funzione immunitaria innata, partecipa a reazioni di riparazione del DNA, e prolunga la durata della vita.¹

Il corpo umano produce NAD⁺ dalla vitamina B3 fornita dalla nostra alimentazione, ma la maggior parte del NAD⁺ nel nostro organismo (quantità totale di circa 3 grammi nella persona media) è in un continuo stato di sintesi, degradazione e riconversione.



Conrad Arnold Elvehjem (McFarland, 27 maggio 1901 – Madison, 27 luglio 1962), biochimico statunitense, noto per aver scoperto la Vitamina B3, la cui carenza è causa della pellagra.



Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence

Luis Rajman, Karolina Chwalek, and David A. Sinclair
Cell Metabolism 27, March 6, 2018 ©2018 Elsevier Inc

Il NAD⁺ è una delle molecole più importanti ed essenziali nel metabolismo energetico cellulare. Partecipa a più di 500 reazioni enzimatiche e svolge un ruolo chiave nella regolazione di quasi tutti i principali processi biologici, comprese le nostre risposte immunitarie e la riparazione del DNA contro i danni causati da sostanze chimiche aggressive o radiazioni. Nell'articolo "*Metabolismo del NAD⁺: meccanismi patofisiologici e potenziale terapeutico*"² di Na Xie et al., pubblicato online il 7 ottobre 2020 da *Nature*, si legge:

- ***“Uno squilibrio prolungato nel metabolismo del NAD⁺ interferisce con le funzioni fisiologiche, provocando patologie quali malattie del metabolismo, cancro, senescenza precoce, disordini neurodegenerativi...”*** (grassetto aggiunto)
- ***“I precursori del NAD⁺ possono essere usati come integratori nutrizionali coadiuvanti in un vasto spettro di funzioni fisiologiche e processi***

patologici... L'efficacia terapeutica e preventiva dei cosiddetti NAD-booster, in particolare le forme idrosolubili e biodisponibili per via orale di molecole endogene quali NR [nicotinammide riboside], NAM [nicotinammide] e Niacina, sono state ampiamente valutate in diversi studi clinici su umani” (grassetto aggiunto)

- ***“L'aumento dei livelli di NAD⁺ prodotto da uno stile di vita sano e dall'esercizio fisico, costituisce una strategia non-farmacologica in grado di aumentare la resilienza dell'organismo ed estendere la durata della vita. Le sostanze aventi attività NAD⁺-booster possono essere di beneficio in un ampio spettro di patologie legate alla carenza di NAD⁺, quali infezioni, tumori, disturbi del metabolismo, lesioni acute, invecchiamento e disordini neurodegenerativi collegati all'invecchiamento.”*** (grassetto aggiunto)

Ruolo della vitamina B3 e del NAD⁺ nella profilassi e nelle terapie sperimentali anti COVID-19

L'epidemia globale di COVID-19 si è diffusa rapidamente in tutto il mondo e ha già causato la morte di diversi milioni di persone.

Come già noto, questa malattia è caratterizzata da una sindrome respiratoria acuta grave causata dal coronavirus-2 (SARS-CoV-2) ed è iniziata in Cina durante il dicembre del 2019. I pazienti con COVID-19 severo sviluppano grave stress respiratorio e morte (Pan et al., 2020).

Molti ricercatori in tutto il mondo hanno studiato e stanno ancora studiando, con risultati molto promettenti, l'effetto del trattamento di pazienti COVID-19 con NAD⁺ o suoi precursori e hanno scoperto che la polmonite, compresa l'eccessiva infiltrazione di composti infiammatori (la cosiddetta “tempesta di citochine”³) e il blocco delle arterie nei polmoni infettati da SARS-CoV-2, sono stati significativamente sanati aumentando i livelli di NAD⁺.

Si veda, a tal proposito, l'articolo scientifico "*Trattamento della polmonite indotta da SARS-CoV-2 con NAD⁺ in un modello murino*"⁴ di Yisheng Jiang et al., pubblicato il 30 ottobre 2020 da *Research Square*, ove si legge:

- ***“...Questi risultati indicano che l'integrazione di NAD⁺ è in grado di proteggere i polmoni da lesioni infiammatorie, compresa la morte delle cellule, causate dall'infezione del SARS-Cov-2 in animali da laboratorio sia giovani che vecchi....”*** (grassetto aggiunto)
- ***“...Auspichiamo pertanto che questo nostro studio possa essere di grande incoraggiamento***

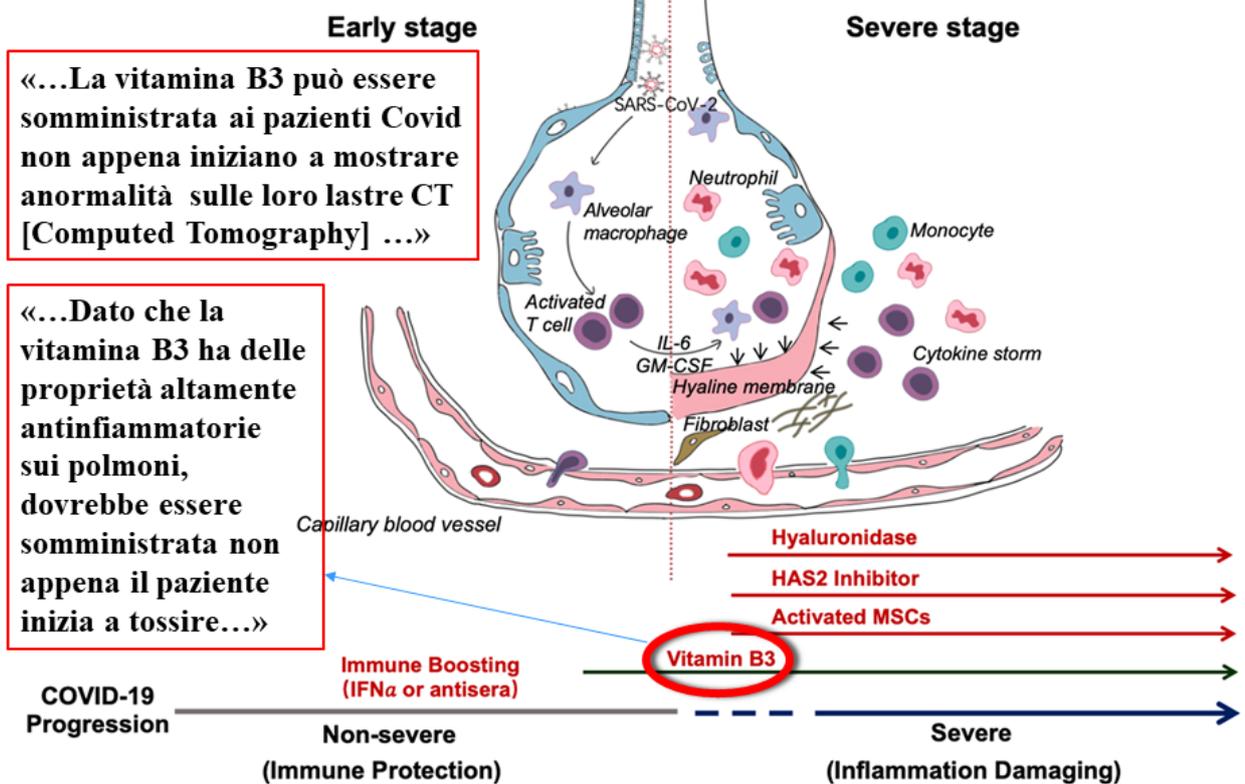
ad intraprendere una sperimentazione clinica sul trattamento di pazienti COVID-19, a base di NAD⁺ o dei suoi precursori biochimici...”

Il 23 marzo 2020, la prestigiosa rivista scientifica *Nature* ha pubblicato un articolo dal titolo "*Infezione da COVID-19: le prospettive sulle risposte immunitarie*"⁵, co-firmato da rappresentanti scientifici di prestigiose istituzioni accademiche italiane, come l'*Istituto Spallanzani* e l'*Università Tor Vergata* di Roma (autori: Yufang Shi, Ying Wang, Changshun Shao, Jianan Huang, Jianhe Gan, Xiaoping Huang, Enrico Bucci, Mauro Piacentini⁶, Giuseppe Ippolito⁷, Gerry Melino⁸), e dove è possibile leggere quanto segue:

- ***“...La vitamina B3 (niacina o nicotinamide) è altamente efficace per prevenire i danni ai tessuti polmonari. Sarebbe un approccio saggio somministrare questo integratore alimentare ai pazienti COVID-19...”*** (grassetto aggiunto)
- ***“...Si può prescrivere vitamina B3 ai pazienti non appena si notano le prime anomalie nelle lastre TAC dei loro polmoni...”***
- ***“Proponiamo qui dei trattamenti per i pazienti COVID-19 semplici, ma purtroppo largamente ignorati... Dato che la Vitamina B3 ha delle proprietà altamente protettive sui polmoni, dovrebbe essere presa non appena si manifestano i primi colpi di tosse...”*** (grassetto aggiunto)

In un altro studio scientifico, datato 29 aprile 2020, intitolato "*Perché il COVID-19 colpisce in modo*

Infezione Polmonare COVID-19



From: "COVID-19 infection: the perspectives on immune responses"
 Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ 27, 1451–1454 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>

sproporzionato le persone anziane?"⁹ (autori: Amber L. Mueller, Maeve S. McNamara, David A. Sinclair)¹⁰, leggiamo:

- "La gravità e l'esito della malattia da coronavirus (COVID-19) dipendono in gran parte dall'età di un paziente. Gli adulti di età superiore ai 65 anni rappresentano l'80% dei ricoveri e hanno un rischio di morte 23 volte maggiore rispetto a quelli sotto i 65 anni." (grassetto aggiunto)
- "... Al contrario, gli individui che vivono stili di vita sani e consumano geroprotettori come ... i booster di NAD⁺ possono avere un rischio ridotto di mortalità". (grassetto aggiunto)
- "Durante l'invecchiamento, i livelli di NAD⁺ diminuiscono ... Il mantenimento dei livelli di NAD⁺ può quindi alleviare i sintomi di COVID-19... Inoltre, i precursori del NAD⁺ riducono l'infiammazione..." (grassetto aggiunto)
- "...la somministrazione di precursori del NAD⁺ ... è stata suggerita come possibile trattamento per il COVID-19, specialmente nelle persone anziane... Sono necessari ulteriori studi clinici per determinare se l'integrazione di NAD⁺ è effettivamente di beneficio nelle prime fasi di SARS-CoV-2 per ridurre la replicazione o se il

trattamento con NAD⁺ durante il trattamento acuto di COVID-19 può accelerare la guarigione" (grassetto aggiunto)

- Analogamente, nell'articolo intitolato "Influenza del NAD⁺ come immunomodulatore correlato all'invecchiamento sull'infezione da COVID-19: un'ipotesi"¹¹ di Huda M. Omran, Mohamed S. Almaliki, pubblicato il 7 giugno 2020 sul *Journal of Infection and Public Health*, si legge:
- "I pazienti anziani affetti da COVID-19 sono a rischio reale di complicanze a causa della compromissione della funzione immunitaria, della tempesta di citochine e della inficiata funzionalità respiratoria. La somministrazione di fattori di immunomodulazione anti-invecchiamento come Nicotinamide Adenina Dinucleotide (NAD⁺) può ridurre al minimo questi cambiamenti attraverso i suoi potenti effetti di immunomodulazione e longevità." (grassetto aggiunto)
 - "...Abbiamo suggerito l'uso di NAD⁺ come immunomodulatore per COVID-19 nei pazienti più anziani. Il ripristino dei normali livelli di NAD⁺ potrebbe ridurre la gravità della reazione immunitaria in quei pazienti e migliorare le loro condizioni cliniche..." (grassetto aggiunto)

Nell'articolo scientifico "Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 e l'intestino tenue"¹², (autori: Klaus Mönkemüller, Lucia C. Fry and Steffen Ricketts), pubblicato in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (26/04/2020), si legge:

- "...sarebbe importante valutare se c'è un deficit di triptofano o vitamina B3 nei pazienti Covid-19. In tal caso, la rapida integrazione di triptofano o niacinamide potrebbe aiutare a prevenire o migliorare il circolo vizioso della cascata malnutrizione – infiammazione – immunodeficienza." (grassetto aggiunto)

Lo studio forse più chiarificatore su questo argomento è intitolato: "Comprendere la risposta immunitaria nel COVID-19 - nuove opportunità e nuove intuizioni"¹³, pubblicato nel luglio 2021 in una rivista medica sudafricana (*DeNovo Medica*). Il suo autore, il professor Guy Richards, del Charlotte Maxeke Academic Hospital di Johannesburg, è uno dei fondatori della specialità di terapia intensiva in South Africa ed è stato in prima linea nel trattamento dei pazienti Covid-19 sin dall'inizio della pandemia.¹⁴

Ecco alcuni significativi estratti del suo articolo, che, oltre ad essere ampiamente documentato e ben articolato, riassume sinteticamente ed espone magistralmente, sul piano biochimico e immunologico, il quadro delle complesse interazioni e relazioni esistenti tra l'abbattimento dei livelli di NAD⁺ e i devastanti effetti del COVID-19:

- "...I livelli di NAD⁺ diminuiscono con l'età e vengono altresì ridotti in condizioni associate allo stress ossidativo quali ipertensione, diabete e obesità, condizioni queste in cui si è osservato un più elevato tasso di mortalità dopo l'infezione da SARS-CoV-2." (grassetto aggiunto)
- "...Nuove intuizioni riguardanti le anomalie metaboliche e la risposta iper-infiammatoria associate al COVID-19 suggeriscono che una carenza di nicotinammide adenina dinucleotide (NAD⁺), evidenziata da un significativo incremento dello stress ossidativo, possa ritenersi un fattore primario correlato all'intero spettro della malattia e al rischio di mortalità." (grassetto aggiunto)
- "... Un recente studio clinico di fase II ha rilevato che la combinazione di un cocktail nutrizionale che includeva NR [Nicotinammide Riboside], insieme alle cure del protocollo standard, ha ridotto i tempi di guarigione di quasi il 30% rispetto al solo protocollo standard (6,6 vs 9,3 giorni) in 304 pazienti affetti da COVID-19 in forma da lieve a moderata..." (grassetto aggiunto)
- "... La cellula ha particolari processi innati che fungono da prima linea di difesa contro i danni prodotti dall'attacco virale. Questi meccanismi di difesa tuttavia consumano e impoveriscono i livelli di NAD⁺ e, in tal caso, le difese immunitarie intracellulari possono risultare compromesse." (grassetto aggiunto)

deNovo Medica Leader in digital CPD for Southern African healthcare professionals

Earn 3 free CEUs COVID-19

Understanding the immune response in COVID-19 - new opportunities and new insights

Reviewed by: 
Professor Guy Richards
 Charlotte Maxeke Academic Hospital, Johannesburg

Learning objectives

You will learn:

- The fundamental role of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) in multiple metabolic pathways and its critical role in immune function
- NAD⁺ biosynthesis and the use of supplements to enhance cellular NAD⁺ levels
- What is known about the interplay between the immune system and SARS-CoV-2.

Acronyms

NAD ⁺ : nicotinamide adenine dinucleotide	NMN: nicotinamide mononucleotide
NR: nicotinamide riboside	PARP: poly(ADP-ribose) polymerase
NAM: nicotinamide	SIRT: sirtuin
NA: nicotinic acid	

"Comprendere la risposta immunitaria nel COVID-19 - nuove opportunità e nuove intuizioni", pubblicato nel luglio 2021 su *DeNovo Medica*. Autore: prof. Guy Richards, Wits University.

- "...il NAD⁺ ha un ruolo vitale nel controllo dello stato infiammatorio in corso, dell'iperattivazione del sistema immunitario e persino della tempesta di citochine." (grassetto aggiunto)
- "I soggetti a più alto rischio di sviluppare forme più gravi di malattia COVID-19 possono presentare una carenza di NAD⁺, i cui livelli diminuiscono ulteriormente con l'età e anche in condizioni di stress ossidativo." (grassetto aggiunto)
- "Il NAD⁺ è coinvolto in molteplici vie metaboliche tra cui il metabolismo energetico, e svolge diversi ruoli importanti nella funzione immunologica" (grassetto aggiunto)
- "I livelli cellulari di NAD⁺ possono essere incrementati dall'uso di integratori a base di NAM [Nicotinammide], di NR [Nicotinammide riboside] o di NA [Acido nicotinic]" (grassetto aggiunto)



Conclusioni

È ormai sempre più evidente, grazie a numerosi e autorevoli studi condotti in vari paesi, che, per evitare e/o contrastare la grave malattia COVID-19, se e quando ci infettiamo, dobbiamo migliorare la nostra resilienza fisica e la funzionalità del nostro sistema immunitario. L'assunzione di un integratore a base di vitamina B3, come sopra discusso, è un modo economico, efficace e privo di rischi per rafforzare tutti quei meccanismi biochimici di resistenza e immunizzazione alle infezioni causate da patogeni anche più insidiosi del SARS-Cov-2.

La vitamina B3 viene convertita nel corpo in NAD⁺, un coenzima che è da alcuni anni in fase di studio soprattutto per le sue proprietà anti-invecchiamento. Uno dei maggiori studiosi a tale proposito è il Prof. John Sinclair di Harvard. Secondo un articolo di cui è co-autore *“I livelli di NAD⁺ diminuiscono costantemente con l'età, con conseguente alterazioni del metabolismo e aumento della suscettibilità alle malattie. Si è constatato che il ripristino dei livelli di NAD⁺ negli animali vecchi o malati può promuovere la salute e prolungare la durata della vita, il che ha incentivato ulteriori studi e ricerche di molecole che amplificano i livelli di NAD [n.d.t. “NAD-booster”], sicure ed efficaci, in grado di aumentare la resilienza dell'organismo, non solo a una malattia, ma a molte, estendendo così la durata della vita umana in buona salute ... È emozionante immaginare un NAD-booster testato negli esseri umani per la capacità di aumentare la vitalità, ridurre tutte le cause di mortalità e prolungare la durata della vita in buona salute. Se ciò accadesse, sarebbe addirittura al di là di quanto i suoi stessi scopritori avrebbero mai potuto immaginare, e il NAD⁺ sarebbe da considerarsi davvero, a pieno titolo, la molecola della vita.”*¹⁵

La vitamina B3, oltre ad essere stato il fattore che ha debellato nel secolo scorso la *Pellagra*, ha una lunga storia di risultati terapeutici significativi in più settori della medicina, ad esempio come coadiuvante nel trattamento dell'artrite, malattie cardiovascolari, allergie, Alzheimer, alcuni tumori, ipercolesterolemia, disintossicazione da agenti chimici, ecc.¹⁶

Nonostante sia stata generalmente ritenuta “solo” una vitamina e spesso declassata a semplice ed innocuo integratore di “marginale” supporto al sistema immunitario, e non propriamente un fattore terapeutico essenziale (tranne che nel caso della *Pellagra*), non è più possibile ignorare o sottovalutare il fatto che stanno sempre più emergendo in tutto il mondo

numerosi e inequivocabili segnali che preannuncerebbero un suo glorioso ritorno sulla scena della profilassi e della terapia. E questa volta, non come mero “supplemento” ma come efficace e indispensabile arma di difesa nella lotta contro il COVID-19 e il Long COVID, ovviamente in dosaggi farmacologici e sempre sotto attenta supervisione medica.

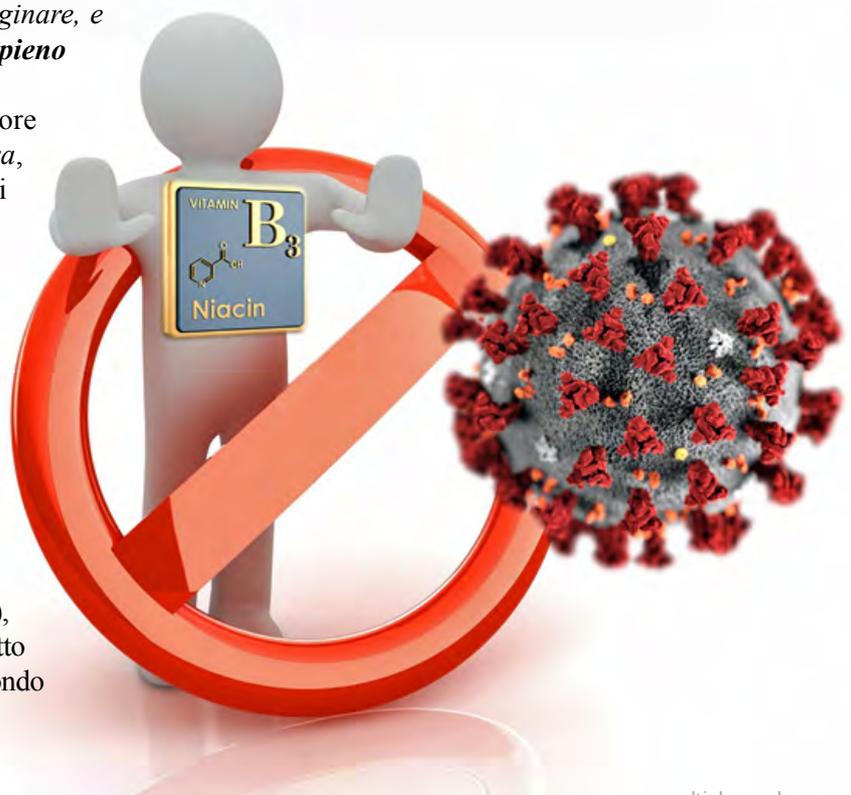
Le valutazioni e gli studi clinici attualmente in corso forniranno sicuramente ulteriori e preziose informazioni in merito. Nel complesso, i promettenti risultati sin qui esaminati e valutati, sul piano biochimico e immunologico, suggeriscono che l'uso di specifici integratori vitaminici può avere un impatto promettente, se non determinante, sulla riduzione del rischio e / o della gravità del COVID-19:

*“... Un opportuno apporto nutrizionale per ripristinare i livelli di NAD⁺ e degli enzimi associati potrebbe ridurre al minimo la gravità della malattia qualora somministrato sia in modo profilattico che terapeutico – scrive il prof. Guy Richards – L'importanza di questo, se dimostrata, avrebbe conseguenze di vasta portata nella gestione del COVID-19, soprattutto nei paesi del terzo mondo, dove le risorse e le finanze sono limitate...”*¹⁷

Vitamina B3: un possibile trattamento per il Covid-19?¹⁸

È “solo” un'ipotesi scientificamente troppo ambiziosa, troppo improbabile?

Forse, ma lo era anche la vittoria di Davide, con la sua piccola fionda, 3000 anni fa...



Note

- 1 *Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence*, Luis Rajman, Karolina Chwalek, David A. Sinclair. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.011>
- 2 Xie, N., Zhang, L., Gao, W. et al. *NAD+ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential*. *Sig Transduct Target Ther* 5, 227 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00311-7>
- 3 Una tempesta di citochine è una reazione fisiologica in cui il sistema immunitario innato provoca un rilascio incontrollato ed eccessivo di molecole di segnalazione pro-infiammatorie chiamate citochine.
- 4 Yisheng Jiang, Yongqiang Deng, Tiantian Ma, Huanhuan Pang, Zeping Hu, Cheng Qin, Zhiheng Xu. *Treatment of SARS-CoV-2 induced pneumonia with NAD+ in a mouse model*. October 30th, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-96999/v1>
- 5 Shi, Y., Wang, Y., Shao, C. et al. *COVID-19 infection: the perspectives on immune responses*. *Cell Death Differ* 27, 1451–1454 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
- 6 Direttore Laboratorio di Biologia Cellulare dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive (INMI) "Lazzaro Spallanzani" di Roma.
- 7 Direttore Scientifico dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive (INMI) "Lazzaro Spallanzani" di Roma.
- 8 Direttore del Centro Ricerche "Torvergata Oncoscience Research" (TOR) e professore ordinario di Biochimica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma Tor Vergata. Dirige un progetto di ricerca presso il Medical Research Council, Toxicology Unit, University of Cambridge, UK.
- 9 Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. *Why does COVID-19 disproportionately affect older people?*. *Aging* (Albany NY). 2020; 12:9959-9981. <https://doi.org/10.18632/aging.103344>
- 10 Tutti loro lavorano presso il Glenn Center for Biology of Aging Research, Blavatnik Institute, Harvard Medical School, Boston, MA 20115, USA.
- 11 Huda M. Omran, Mohamed S. Almaliki. *Influence of NAD+ as an ageing-related immunomodulator on COVID 19 infection: A hypothesis*. *Journal of Infection and Public Health*, Volume 13, Issue 9, 2020, Pages 1196-1201, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.004>
- 12 Klaus Mönkemüller¹, Lucia C. Fry and Steffen Ricketts. *Covid-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel*. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 26/04/2020, ARÁN EDICIONES, S.L. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343593/>
- 13 Guy Richards - Charlotte Maxeke Academic Hospital, Johannesburg. *Understanding the immune response in COVID-19 – new opportunities and new insights*, deNovo Medica, July 2021
- 14 <https://www.businesslive.co.za/fm/fm-fox/2020-10-22-profile-guy-richards-critical-care-professor-at-wits-university/>
- 15 Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, D. A. (2018, March 6). *Therapeutic Potential of NAD-Boosting Molecules: The In Vivo Evidence*. Retrieved from [https://www.cell.com/cell-metabolism/comments/S1550-4131\(18\)30122-0?fbclid=...](https://www.cell.com/cell-metabolism/comments/S1550-4131(18)30122-0?fbclid=...)
- 16 Abram Hoffer et al. *NIACIN The Real Story*. Basic Health Publication Inc. 2012
- 17 Guy Richards, op. cit. nota 13
- 18 <https://www.otandp.com/blog/covid-19-about-vitamin-b3>