

SARS e terapia dell'ozono: considerazioni teoriche di Girard V. Sunnen, MD

Citazione da: articoli del Centro O3, recuperati il 26 maggio 2008

Link: www.o3center.org/Articles/SARSandOzoneTherapyTheoreticalConsiderations.html

Il virus SARS appartiene alla famiglia virale Coronavirus, che comprende due generi, coronavirus e togovirus, ciascuno con meccanismi di replicazione e organizzazione genomica simili ma con lunghezze distinte del genoma e architettura virale. Identificata per la prima volta negli anni '60, questa famiglia si identifica con virioni di RNA di grandi dimensioni, avvolti e con filamento positivo. Il loro aspetto è caratteristicamente distinto, con buste dotate di picchi a forma di petalo di membrana della cellula ospite (peplomers). I grandi peplomeri ampiamente distanziati sulla superficie del virione suggeriscono un aspetto coronale (simile a una corona).

Prima della SARS, i Coronaviridae erano responsabili di sindromi simil-fredde relativamente lievi negli esseri umani corrispondenti alla loro predilezione per l'epitelio ciliare della trachea, della mucosa nasale e delle cellule alveolari dei polmoni. A volte sono stati coinvolti solo raramente in gravi malattie respiratorie negli anziani fragili (Falsey 2002). La SARS rappresenta un salto di qualità nell'infettività di Coronaviridae a causa della sua significativa letalità. Ampiamente visti in natura, i coronavirus infettano uno spettro di ospiti animali e sono responsabili, tra gli altri, della bronchite infettiva aviaria, dell'epatite murina e della gastroenterite suina. Di possibile significato per l'uomo è che i coronavirus animali sono in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale.

SARS: architettura Virion e biologia molecolare

Il virione SARS differisce dagli altri membri della famiglia dei Coronaviridae nella sua composizione genomica. Le altre strutture virali, tuttavia, sono simili, compresa l'architettura virion, e la composizione fondamentale delle proteine strutturali e non strutturali.

Il software per la replicazione virale è il nucleo di acido nucleico, un nucleotide di RNA a catena lunga a singolo filamento. Il nucleo è circondato dal rivestimento di acido nucleico o capside. Il capside è rigido e determina la forma del virus; è composto da unità ripetitive chiamate capsomeres. Il nucleocapside virale SARS è tubolare con una simmetria elicoidale.

Il nucleocapside è circondato da un involucro che forma lo strato esterno del virione e mantiene un contatto intimo con i fluidi corporei dell'ospite. Come tale, è sensibile alla composizione e alle alterazioni nel suo ambiente, come temperatura, pH e bilancio ionico. L'involucro virale si forma al momento del germogliamento, un processo complesso in cui il nucleocapside esce dalla cellula ospite. Per fare ciò, si fonde con la membrana della cellula ospite, appropriandosi dei suoi componenti per formare il suo involucro. È noto che la composizione lipidica delle membrane virali riflette la composizione lipidica attraverso la quale escono le particelle. Le buste virali sono composte da doppi strati lipidici associati a un'unione di carboidrati e proteine, glicoproteine e lipidi e fosfati, fosfolipidi. Fino al 60% della componente lipidica dell'involucro è composta da fosfolipidi e il resto è principalmente colesterolo. Questo involucro lipidico-carboidrato è strettamente articolato con i peplomeri che determinano l'attaccamento e la penetrazione nelle cellule ospiti.

La composizione e la sequenza del genoma del virus SARS sono state recentemente identificate (Marra

2003; Rota 2003). Marra et al. ha descritto una configurazione del genoma virale di 29.727 nucleotidi di lunghezza, all'interno della quale esiste un ordine genico simile ad altri coronavirus. Tuttavia, poiché la composizione genetica della SARS non assomiglia molto a nessuna delle tre classi conosciute di coronavirus, essi propongono una nuova e quarta classe di coronavirus, la SARS-CoV. Postulato, è un'ipotesi che un virus animale è recentemente mutato per infettare con successo l'uomo o che il virus SARS sia mutato da un comune coronavirus umano.

Rota et al. riportato una sequenza nucleotidica di 29.727 in SARS-CoV, con 11 frame di lettura aperti. Analisi filogenetiche e confronti di sequenze hanno mostrato che il virus SARS non è strettamente correlato a nessuno dei coronavirus precedentemente caratterizzati.

Le proteine strutturali del virione sono elementi essenziali per determinare le dimensioni morfologiche e funzionali del virus SARS. Le proteine strutturali del coronavirus comprendono la fosfoproteina nucleocapsidica N che si lega all'RNA virale; la glicoproteina di membrana M che forma il guscio del nucleo virale interno ed è responsabile dell'innesco del virus; la proteina E associata all'involucro del virione; la glicoproteina spike S che si lega a specifici recettori cellulari e provoca immunità cellulare mediata; e la glicoproteina emagglutinina-esterasi HE che formano piccoli picchi sull'involucro del coronavirus (Knipe 2001).

SARS: replicazione virale

Il ciclo di replicazione virale segue il modello osservato nei virus dei mammiferi e può essere suddiviso in più fasi (Cann 1997; Evans 1997; Knipe 2001). Il coronavirus si attacca alla membrana delle cellule ospiti legando le proteine S e HE dei suoi peplomeri alle glicoproteine del recettore o ai glicani.

Una volta raggiunta l'entrata delle cellule, il virione perde l'involucro per iniziare la sua replicazione nel citoplasma della cellula ospite. Si lega ai ribosomi cellulari e il rilascio di polimerasi virale inizia il ciclo di replicazione dell'RNA. I nucleocapsidi di nuova formazione continuano il loro assemblaggio con l'acquisizione di nuovi involucri mediante germogliamento attraverso le membrane del reticolo endoplasmico della cellula.

I virioni vengono quindi rilasciati nel sangue generale e nella circolazione linfatica, pronti a infettare nuove cellule, altri sistemi di organi e nuovi ospiti.

SARS: risultati clinici

Recentemente, le manifestazioni cliniche della SARS sono state ampiamente descritte (Peiris 2003). In questo studio su 50 pazienti ospedalizzati, febbre, brividi, mialgia e tosse secca sono stati i reclami più frequenti. Inoltre, sono stati segnalati rinorrea, mal di gola e sintomi gastrointestinali.

L'esame radiologico ha mostrato evidenza di consolidamento polmonare circa 5 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. L'esame di laboratorio ha mostrato leucopenia e linfopenia, nonostante la presenza di febbre; anche anemia, trombocitopenia, aumento degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi) e aumento degli enzimi scheletrici e dei muscoli cardiaci (creatinina fosfochinasi). Tutte queste caratteristiche indicano gravi insulti infiammatori sistemici.

L'incubazione della SARS è da 2 a 10 giorni e in alcuni pazienti forse più a lungo. La trasmissione virale si ottiene per via respiratoria in cui può infettare il nuovo ospite attraverso il contatto con aerosol e goccioline con le superfici mucose della bocca, del naso, della gola e probabilmente della congiuntiva. I virioni SARS sono stati trovati nelle feci e si sta valutando l'importanza di questa via di trasmissione, poiché è noto che numerosi coronavirus animali utilizzano questa sede di propagazione. Inoltre, poiché è noto che

le particelle di SARS rimangono vitali sulle fomite per 48 ore o più, qualsiasi sforzo di eradicazione deve affrontare l'infettività degli oggetti nell'ambiente.

La sindrome progredisce in una grave malattia con distress respiratorio e desaturazione dell'ossigeno che richiede supporto ventilatorio in oltre un terzo dei pazienti, circa 8 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. È stato osservato che la mortalità varia in base ai cluster di trasmissione, che vanno dal 3 al 20%. Ciò suggerisce che l'eziologia della SARS dipende da una popolazione eterogenea di quasispecie virali con gradi variabili di virulenza.

SARS: creatività genetica

Come nel caso della maggior parte dei virus RNA, i coronavirus mutano rapidamente (Steinhauer 1986). All'interno di ogni individuo affetto, le particelle di coronavirus non mostrano una popolazione omogenea. Invece, funzionano come un pool di varietà geneticamente varianti note come quasispecie. Ciò è dovuto all'elevata frequenza di errore delle RNA polimerasi, alla presenza di mutanti di delezione, all'alta frequenza di ricombinazione dell'RNA e alle mutazioni puntiformi e al verificarsi di RNA con interferenze difettose (DI RNA). Il risultato netto di questi diversi e complessi meccanismi è la generazione continua di nuovi virioni e quasispecie divergenti. Alcune delle creazioni genetiche si troveranno in un vantaggio nel negoziare nuove risposte dell'anticorpo ospite e contromisure farmacologiche antivirali; e si propagheranno di conseguenza, espandendo così il loro terreno ecologico. Altre creazioni genetiche saranno troppo letali per i loro ospiti, lavoreranno contro la propria sopravvivenza e si dimostreranno non adattive. Se possiamo parlare di una psicologia virale, un efficace equilibrio di sopravvivenza mira da qualche parte tra la sconfitta da parte delle difese dell'ospite e il suicidio virale attraverso la letalità aggressiva dall'altra.

Ozono: proprietà fisiche e fisiologiche

L'atomo di ossigeno esiste in natura in diverse forme: (1) come una particella atomica libera (O), è altamente reattivo e instabile; (2) L'ossigeno (O₂), la sua forma più comune e stabile, è incolore come un gas e blu pallido come un liquido; (3) L'ozono (O₃) ha un peso molecolare di 48, una densità una volta e mezza quella dell'ossigeno e contiene un grande eccesso di energia nella sua molecola (O₃ (3/2 O₂ + 143 KJ / mole). ha un angolo di legame di 127 (3, che risuona tra diverse forme, è nettamente blu come un gas e blu scuro come un solido; (4) O₄ è un gas blu pallido molto instabile, raro, non magnetico che si scompone facilmente in due molecole di ossigeno.

L'ozono (O₃), una configurazione naturale di tre atomi di ossigeno, ha un'emivita di circa un'ora a temperatura ambiente, ripristinando l'ossigeno. Un potente ossidante, l'ozono ha proprietà biologiche uniche. Poiché l'ozono medicinale viene somministrato interfacciandolo con il sangue, la ricerca di base sulle dinamiche biologiche dell'ozono si è concentrata sui suoi effetti sugli elementi cellulari del sangue (eritrociti, leucociti e piastrine) e sui suoi componenti sierici (proteine, lipidi, lipoproteine, glicolipidi, carboidrati, elettroliti).

Gli effetti dell'ozonizzazione sul sangue intero sono straordinariamente complessi e sono ben lungi dall'essere adeguatamente chiariti. Se la configurazione biochimica del siero – con le sue proteine, inclusi enzimi, immunoglobuline, fattori di coagulazione; i suoi ormoni, vitamine, lipoproteine e colesterolo; i suoi carboidrati tra cui glucosio ed elettroliti, tra gli altri (Dailey 1998) – possono essere paragonati a un'orchestra, la somministrazione di ozono può essere paragonata all'introduzione di un nuovo e potente strumento musicale, che influenza le interazioni di tutti gli altri strumenti.

Anche se un'analisi approfondita degli effetti sfaccettati dell'ozono sulla panoplia dei costituenti del sangue va oltre l'intento e lo scopo di questo articolo (Il lettore è riferito a Bocci, 2002; Sunnen, 1988), i seguenti

punti di interesse di ricerca sono avanzati:

Gli eritrociti sono stati ampiamente studiati in relazione alla somministrazione di ozono. Molti studi che hanno utilizzato la sospensione di eritrociti in soluzione fisiologica (Kourie 1998; Fukunaga 1999) hanno riscontrato emolisi a dosaggi di ozono relativamente bassi (da 10 a 30 ug / ml). Quando l'ozono viene somministrato nel sangue intero, tuttavia, la dinamica dell'interazione dell'ozono è tale che l'emolisi inizia a essere osservata a dosi significativamente più elevate, il che implica un'azione tampone dei componenti del sangue. Inoltre, viene mantenuta la funzionalità degli enzimi eritrocitari, suggerendo un ruolo protettivo dei sistemi antiossidanti (Cross 1992). Vi sono alcune prove che la somministrazione di ozono possa stimolare la formazione e il rilascio di eritrociti (Hernandez 1999).

I leucociti, intimamente collegati alla funzione immunitaria, mostrano una buona resistenza all'ozono perché possiedono enzimi che li proteggono dal confronto ossidativo. Questi enzimi includono superossido dismutasi, glutatione e catalasi. Un'area promettente di centri di ricerca sulla stimolazione di citochine e interferone nella somministrazione di ozono e le sue implicazioni per il miglioramento della funzione immunitaria (Paulesu 1991; Bocci 1994; Larini 2001). Un classico adagio della terapia con ozono è che i dosaggi più bassi di ozono stimolano l'azione immunitaria mentre i dosaggi più alti diventano inibitori (Viebahn 1999). Ulteriori ricerche dovranno chiarire i parametri di questo fenomeno, nonché gli effetti dell'infusione di ozono su diversi tipi di leucociti in relazione al processo patologico in trattamento.

Ozono: proprietà antipatogene

Recentemente, c'è stato un rinnovato interesse per il potenziale dell'ozono per l'inattivazione virale in vivo. È stato stabilito che l'ozono neutralizza batteri, virus, funghi e parassiti nei mezzi acquosi. Ciò ha spinto alla creazione di impianti di trattamento della depurazione delle acque in numerosi comuni importanti in tutto il mondo. Le proprietà fisico-chimiche e biologiche uniche dell'ozono e gli aspetti ecocompatibili sono stati da allora applicati a una panoplia di usi industriali come l'imballaggio di prodotti farmaceutici, la fumigazione di case e edifici (sindrome dell'edificio malato), il trattamento dell'aria interna nelle sale operatorie e case di cura e disinfezione di sistemi di condizionamento d'aria su larga scala negli ospedali (Rice 2002).

Le notevoli capacità dell'ozono per un'azione pan-anti-patogena sono state applicate al trattamento di ferite e ustioni scarsamente curative (Sunnen 1999). Un elenco parziale di organismi sensibili all'inattivazione ozono in queste situazioni cliniche comprende batteri aerobi ed anaerobi, bacteroids, *Campylobacter*, *Clostridium*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Legionella*, micobatteri, *Propriobacteria*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, e *Yersinia*. I virus sensibili comprendono *Adenoviridae*, *Filiviridae*, *Hepnaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* e *Retroviridae*. I funghi sensibili all'ozono includono *Actinomycoses*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Epidermophyton*, *Histoplasma*, *Microsporum* e *Trichophyton*.

Alcuni virus sono più sensibili all'azione dell'ozono rispetto ad altri. È stato scoperto che i virus avvolti dai lipidi sono i più sensibili. Questo ha un senso intuitivo, poiché i virus avvolti sono progettati per fondersi nell'ambiente dinamico costante dei loro ospiti di mammiferi. Questo gruppo comprende, epatite B e C, herpes 1 e 2, citomegalus (Epstein-Barr), HIV 1 e 2, influenza A e B, virus del Nilo occidentale, *Togaviridae*, encefalite equina orientale e occidentale, rabbia e *filiviridae* (Ebola, Marburg), tra gli altri.

Le buste di virus forniscono strategie complesse di attaccamento, penetrazione e uscita cellulare. I peplomeri, finemente regolati per adattarsi ai mutevoli recettori di una varietà di cellule ospiti, elaborano costantemente una nuova configurazione di glicoproteina sotto la direzione di porzioni del genoma virale, adattandosi così alle difese delle cellule ospiti. Le buste sono fragili. Possono essere interrotti dall'ozono e

dai suoi derivati.

I virus avvolti nei lipidi nei mezzi acquosi sono prontamente inattivati dall'ozono attraverso l'ossidazione delle loro lipoproteine e glicoproteine (Akey 1985; Shinriki 1988; Vaughn 1990; Wells 1991; Carpendale 1991). Nel sangue intero, tuttavia, le azioni virucide dell'ozono sono respinte dallo spettro dei suoi componenti e l'ozono diventa meno efficace. Questa situazione è ulteriormente complicata nel caso dei retrovirus che si insinuano nel DNA ospite (Chun 1999), e negli Herpesviridae, dove i virioni hanno la capacità di persistere indefinitamente nel loro ospite attraverso la formazione di un episodio nei nuclei delle cellule che ospitano loro (White 1994).

Diversi studi hanno riportato la sicurezza e i benefici della somministrazione di ozono in vivo. Wells et al. (1991) hanno mostrato che il fattore VIII addizionato con HIV trattato con ozono ha mantenuto la sua capacità biologica; e che, in concomitanza, vi era una riduzione di 11 log dei virioni rilevabili. È stato descritto il miglioramento degli enzimi epatici nei pazienti con epatite C dopo diversi mesi di ozono terapia (Viebahn 1999; Amato 2000). Luongo et al., 2000 ha riportato una riduzione della carica virale dell'epatite C dell'80% in 82 pazienti con AHT.

È notevole, tuttavia, che fino ad oggi, nessuno studio adeguato in doppio cieco ha affrontato la terapia con ozono in condizioni virali come l'epatite B e C, HIV o herpes.

Ozono: metodologia clinica

L'ozono può essere utilizzato per la terapia di uno spettro di condizioni cliniche (Viebahn 1999). Le vie di somministrazione sono varie e comprendono metodi esterni e interni (interfacciamento del sangue). Nella tecnica dell'autoemoterapia maggiore con ozono (AHT), un'aliquota di sangue (da 50 a 300 ml) viene prelevata da un paziente affetto da una malattia virale, anticoagulata, interfacciata con una miscela di ozono / ossigeno, quindi reinfusa. Questo processo viene ripetuto in serie, in modo coerente con il protocollo di trattamento fino a quando non si osserva la riduzione della carica virale e l'abbattimento dei sintomi.

Di recente si è interessato a nuovi metodi di interfacciamento delle miscele ossigeno-ozono con sangue intero, siero e componenti del siero (Sunnen e Robinson, 2001).

Un'altra tecnica, più sperimentale e più intensiva di somministrazione dell'ozono, è chiamata Extracorporeal Blood Circulation Versus O₂-O₃ (EBOO), che tratta l'intero volume del sangue usando un ossigenatore-ozonizzatore a fibra cava (Di Paolo 2000).

Ozono: possibili meccanismi di azione antivirale

L'adulto medio ha da 4 a 6 litri di sangue, pari a circa il 7% del peso corporeo. Come si può spiegare qualsiasi riduzione della carica virale segnalata tramite la terapia con ozono AHT di fronte a una tecnica che tratta percentuali relativamente ridotte del volume del sangue, anche se in serie?

Gli effetti di abbattimento virale dell'ozono nel sangue infetto possono assumere una varietà di meccanismi. Sono necessarie ricerche per attribuire importanza relativa a questi, e possibilmente ad altri meccanismi dell'azione antivirale dell'ozono:

1. La denaturazione dei virioni attraverso il contatto diretto con l'ozono. L'ozono, attraverso questo meccanismo, distrugge le proteine virali, le lipoproteine, i lipidi, i glicolipidi o le glicoproteine. La presenza di numerosi doppi legami in queste molecole li rende vulnerabili agli effetti ossidanti dell'ozono che dona prontamente il suo atomo di ossigeno e accetta gli elettroni nelle reazioni redox. I legami insaturi vengono così riconfigurati, l'architettura molecolare viene interrotta e ne consegue la rottura dell'involuppo. Privi di

un involucro, i virioni non possono sostenere né replicarsi.

2. L'ozono corretto e i composti di perossido che crea possono alterare le strutture dell'involucro virale che sono necessarie per l'attaccamento alle cellule ospiti. I peplomeri, le protuberanze virali delle glicoproteine che si collegano ai recettori delle cellule ospiti sono probabilmente siti di azione dell'ozono. Anche una minima alterazione dell'integrità del peplomero attraverso la perossidazione della glicoproteina potrebbe compromettere l'attaccamento alle membrane cellulari ospiti sviando l'attaccamento e la penetrazione virale.

3. L'introduzione dell'ozono nella parte sierica del sangue intero induce la formazione di perossidi lipidici e proteici. Sebbene questi perossidi non siano tossici per l'ospite in quantità prodotte dall'ozono terapia, possiedono tuttavia proprietà ossidanti proprie che persistono nel flusso sanguigno per diverse ore. I perossidi creati dall'amministrazione dell'ozono mostrano effetti antivirali a lungo termine che possono servire a ridurre ulteriormente la carica virale.

4. Gli effetti immunologici dell'ozono sono stati documentati (Bocci 1992; Paulesu 1991). Le citochine sono proteine prodotte da diversi tipi di cellule che, a loro volta, regolano le funzioni di altre cellule. Principalmente rilasciati dai leucociti, sono importanti nella mobilitazione della reattività immunitaria. Il rilascio di citochine indotto dall'ozono può costituire una via per la riduzione dei virioni circolanti.

5. L'azione dell'ozono sulle particelle virali nel sangue infetto produce diversi possibili esiti. Un risultato è la modifica dei virioni in modo che rimangano strutturalmente grossolanamente intatti ma sufficientemente disfunzionali da non essere patogeni. Questa attenuazione della funzionalità delle particelle virali attraverso lievi modifiche dell'involucro virale, e forse del genoma virale stesso, non solo modifica la patogenicità, ma consente all'ospite di diversificare la sua risposta immunitaria. La creazione di virus disfunzionali da parte dell'ozono offre possibilità terapeutiche uniche. In considerazione del fatto che esistono così tante varianti mutazionali in ogni individuo affetto, la creazione di uno spettro antigenico di virioni paralizzati potrebbe fornire una stimolazione unica del sistema immunitario specifica dell'ospite, progettando così quello che può essere chiamato un ospite specifico autovaccino.

6. Una strada di ricerca molto eccitante suggerisce che le proprietà virucide degli anticorpi si basano sulla loro capacità di catalizzare forme di ossigeno altamente attive tra cui l'ozono (Marx 2002; Wentworth 2002). Un elemento chiave nella capacità di inattivazione virale degli anticorpi può quindi risiedere nella formazione di ozono integrale alle reazioni antigene-anticorpo. L'ozono somministrato per via esogena può, in questo modello, amplificare l'efficacia della dinamica antigene-anticorpo.

SARS e ozono: considerazioni speciali La

SARS è prodotta da un nuovo coronavirus che è riuscito a trovare violazioni delle difese immunologiche nella nostra popolazione umana contemporanea. Sembra aver sviluppato un equilibrio aggressivo tra propagazione virale e letalità.

La strategia universale nel controllo delle infezioni, sia batteriche che virali, è l'abbattimento degli organismi patogeni al punto da non rappresentare più una minaccia invasiva e replicativa; e, in concomitanza, l'elaborazione di sistemi di difesa immunitaria in grado di neutralizzare i successivi attacchi virali. Questo obiettivo viene raggiunto principalmente attraverso l'inattivazione del patogeno diretto da un lato e dall'attuazione della competenza immunitaria dell'ospite dall'altro.

La SARS, in quanto infezione acuta, in rapida progressione, paninfiammatoria che, basata sulle quasispecie coinvolte, può presentare esiti di mortalità angoscianti. Una configurazione clinica saliente di questa malattia si basa sul suo coinvolgimento acuto del sistema respiratorio nella sua interruzione dell'omeostasi armonica dei gas nel sangue. Quando pO₂ e Pco₂ sono sufficientemente compromessi, si verificano cambiamenti corticali del sistema nervoso centrale nel livello di coscienza che compromettono la volontà di respirare, insieme alla depressione dei chemiorecettori respiratori nel midollo.

Gli agenti antivirali e gli inibitori dell'infiammazione (steroidi) non sono stati finora efficaci nell'ammorbidire significativamente la virulenza della SARS.

A causa della sua acutezza, è probabile che la SARS richieda l'abbattimento virale proattivo. Con una stima di 10 miliardi di particelle virali SARS generate quotidianamente – una grandezza riproduttiva comunemente osservata negli episodi viremici nei virus avvolti – si suggerisce che probabilmente la somministrazione di ozono debba essere più intensiva rispetto alle infezioni croniche, come l'epatite B e C. Queste ultime condizioni sono state affrontate con frequenze AHT che vanno da una volta al giorno a una volta alla settimana, la SARS può richiedere un'attenzione più accelerata, sia con AHT che con EBOO. SARS e sterilizzazione dell'ambiente

Le recenti scoperte secondo cui il virus SARS ha la capacità di rimanere infettivo su fomite per diversi giorni indica che è un organismo più duro della maggior parte degli altri suoi colleghi avvolti in lipidi.

Com'era prevedibile, disinfettanti come candeggina, fenolo e formaldeide si sono dimostrati efficaci nella disattivazione del virus SARS; i detergenti, tuttavia, erano meno capaci.

Gli agenti liquidi caustici hanno lo svantaggio di comportarsi male nella decontaminazione di apparecchiature mediche complesse e nel complesso ambiente ospedaliero dei pazienti con SARS.

L'ozono, alla luce del suo profilo pan-virucida, offre il vantaggio di esistere come gas, con la sua capacità di disinfettare gli spazi scarsamente accessibili. Inoltre, l'ozono ha il netto vantaggio di tornare all'ossigeno, mentre i disinfettanti a base liquida possono danneggiare le superfici su cui sono applicati e lasciare residui tossici. La decontaminazione ambientale mediata dall'ozono, tuttavia, deve rispettare rigorosi protocolli per assicurare che l'ozono ambientale nel processo di sterilizzazione dell'ambiente di destinazione abbia il tempo di ritornare al suo genitore stabile, l'ossigeno, senza infliggere tossicità al personale.

Sommario e conclusioni

La SARS è una sindrome multisistemica acuta infiammatoria causata da un coronavirus finora sconosciuto. Questo virione incorpora un nuovo genoma di RNA e un involucro di glicoproteina a doppio strato lipidico. Il virus SARS, basato su ciò che è noto su Coronaviridae, ha probabilmente un alto tasso di mutazione che consente a chiunque di ospitare numerose quasispecie.

L'ozono è una molecola ricca di energia presente in natura che incorpora proprietà fisico-chimiche e biologiche uniche che suggeriscono un possibile ruolo nella terapia della SARS, sia come monoterapia che, in modo più realistico, in aggiunta ai regimi di trattamento standard.

Questo documento delinea sei possibili meccanismi attraverso i quali l'ozono può esercitare le sue azioni antivirali. A causa dell'energia in eccesso contenuta nella molecola di ozono, è teoricamente probabile che l'ozono, a differenza delle opzioni antivirali specifiche dell'organismo disponibili oggi, mostrerà efficacia nell'intero spettro genotipo e sottotipo di SARS.

L'ozono ha proprietà disinfettanti uniche. Come gas, ha una capacità di penetrazione che i liquidi non possiedono. In considerazione del fatto che la SARS persiste sulle fomite per diversi giorni, si suggerisce di applicare la tecnologia dell'ozono alla decontaminazione degli ambienti medici contaminati dalla SARS.

In conclusione, si suggerisce che questa modalità di trattamento, che è stata dimostrata innocua per gli esseri umani e gli animali nei protocolli di trattamento contemporanei, riceva una considerazione di ricerca

per la SARS. Può quindi essere trovato terapeuticamente utile non solo nella SARS, ma anche in future epidemie causate da nuovi organismi che, sfortunatamente, emergeranno sicuramente.

Bibliografia

Ackey D, Walton TE. Studio in fase liquida dell'inattivazione dell'ozono del virus dell'encefalomielite equina venezuelana. *Appl Environ Microbiol* 1985; 50: 882-886

Amato G, Sacchetta A, Borrelli E, et al. Ruolo dell'ozonoterapia tramite la grande autoemotrasfusione nel trattamento delle epatiti croniche post-epatiti virali (II parte), In: Atti: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 Nov 2000, p 11

Bocci V. Ossigeno-ozono terapia: una valutazione critica. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2002

Bocci V. Effetti biologici e clinici dell'ozono. *Br J Biomed Sci* 01 gennaio 1999; 56 (4): 270-279

Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Paulesu, et al. Studi sugli effetti biologici dell'ozono: 5. Valutazione dei parametri immunologici e tollerabilità nei volontari normali sottoposti a autoemoterapia ambulatoriale. *Bioterapia* 1994; 7: 83-90

Bocci V. Ozonizzazione del sangue per la terapia di malattie virali e immunodeficienze. *Un'ipotesi Ipotesi mediche* 1992 settembre; 39 (1): 30-34

Bocci V. Autoemoterapia dopo trattamento del sangue con ozono: una rivalutazione. *The Journal of International Medical Research* 1994; 22: 131-144

Bolton DC, Zee YC, Osebold JW. Gli effetti biologici dell'ozono sui membri rappresentativi di cinque gruppi di virus animali. *Ricerca ambientale* 1982; 27: 476-48

Buckley RD, Hackney JD, Clarck K, Posin C. Ozono e sangue umano. *Archives of Environmental Health* 1975; 30: 40-43

Cann AJ. Principles of Molecular Virology, Seconda Edizione. Academic Press, New York, 1997

Cardile V, et al. Effetti dell'ozono su alcune attività biologiche delle cellule in vitro. *Biologia cellulare e tossicologia* 1995 febbraio; 11 (1): 11-21

Clarke LM, Bromberg K. Human Respiratory Virus. In Armstrong. Malattie infettive, prima ed. Mosby, Filadelfia, 2000

Carpendale MT, Freeberg JK. L'ozono inattiva l'HIV a concentrazioni non citotossiche. *Ricerca antivirale* 1991; 16: 281-292

Chun TW, Fauci AS. Serbatoi latenti dell'HIV; ostacoli all'eradicazione del virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10958-10961

Cross CE, Reznick AZ, Packer L, et al. Danno ossidativo alle proteine plasmatiche umane a causa dell'ozono. *Free Rad Res Commun* 1992; 15: 347-352

Dailey JF. Sangue. Gruppo di consulenza medica, Arlington MA, 1998

de Haan CA. Assemblaggio dell'involucro del coronavirus: interazioni omotipiche tra le proteine M. *J Virol* 01 giu 2000; 74 (11): 4967-78

Diadori A, Nuti A, Ferrari G et al. Ozonoterapia: una nuova prospettiva in oftalmologia. *Vision Res* 1996; 36 (suppl.): 418

Di Paolo N. Ossigenazione extracorporea del sangue e ozonizzazione (EBOO) nell'uomo. Rapporto preliminare. *Int J Artif Organs* 01 feb 2000; 23 (2): 131-141

Evans AS, Kaslow RA (Eds). Infezioni virali negli esseri umani: epidemiologia e controllo, quarta edizione, Plenum, New York, 1997

Falsey AR. Ricoveri ospedalieri associati a infezione da rinovirus e coronavirus negli adulti più anziani. *J Infect Dis* 1 maggio 2002; 185 (9): 1338-41

Fukagawa NK. Invecchiamento: lo stress ossidativo è un marker o è causale? *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 293-298

Goheen SC, O'Rourke L, Larkin EC. L'ozono e la perossidazione degli acidi grassi polinsaturi in vivo. *Environ Res* 1986; 40: 47-57

Gumulka J, Smith L. Ozonazione del colesterolo. *J Am Chem Soc* 1983; 105 (7): 1972-1979

Hernandez F, Menendez S, Wong R. Riduzione del colesterolo nel sangue e stimolazione della risposta antiossidante nei pazienti cardiopatici trattati con ozono endovenoso. *Free Rad Biol Med* 1995; 19: 115-119

Hurst CJ. Ecologia virale. Academic Press, New York, 2000

Knipe DM, Howley PM. Virology fondamentale, quarta edizione. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2001

Konrad H. Ozonoterapia per malattie virali. In: Atti 10 ° Congresso mondiale dell'ozono 19-21 marzo 1991, Monaco. Zurigo: International Ozone Association 1991: 75-83

Ksiaszek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. Un nuovo coronavirus associato a sindrome respiratoria acuta grave. *N Engl J Med* 2003; 348: 1947-1958

Kourie JI. Interazione di specie reattive dell'ossigeno con meccanismi di trasporto ionico. *Am J Physiol* 1998; 275: 1-24

Lai MM, Holmes KV. Coronaviridae: i virus e la loro replica. In: Knipe DM, Howley PM. Virologia fondamentale. Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 2001

Larini A, Aldinucci C, Bocci V. L'ozono come modulatore del sistema immunitario, In: Atti del 15o congresso mondiale sull'ozono, Londra, Regno Unito, 11-15 settembre 2001 (International Ozone Association 2001, Speedprint Macmedia Ltd, Ealing, Londra, UK

Luongo C, Sammartino A, Lauritano e altri Trattamento e monitoraggio dei rischi redox nelle membrane

cellulari nello studio delle infezioni da HCV. In: Atti: I Congresso IMOS, Italia, Siena, 2-4 nov 2000, p 42

Topologia a membrana Maeda J. della proteina coronavirus E. *Virologia* 15 marzo 2001; 281 (2): 163-169

Marra MA, Jones SJ, Astell CR. La sequenza del genoma del coronavirus associato alla SARS. *Scienza. Scienceexpress*. 1 maggio 2003 www.scienceexpress.org

Max J. Gli anticorpi uccidono producendo ozono. *Science* 15 nov 2002; 298: 1319

Monto AS. Coronavirus. In Evans AS, Kaslow RA. *Infezioni virali negli esseri umani*, quarta edizione, Plenum, New York, 1997

Olwin JH, Ratajczak HV, House RV. Trattamento efficace delle infezioni erpetiche mediante autoemoterapia. *J Altern Complement Med* 1997; 3: 155-158

O'Neil CA, van der Vliet A, Hu ML, et al. Ossidazione di molecole biologiche da parte dell'ozono: l'effetto di Ph. *J Lab Clin Med* 1993; 122: 495-505

Paulesu L, Luzzi L, Bocci V. Studi sugli effetti biologici dell'ozono: induzione del fattore di necrosi tumorale (TNF-alfa) sui leucociti umani. *Lymphokine Cytokine Research* 1991; 5: 409-412

Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus come possibile causa di sindrome respiratoria acuta grave. *Lancetta*. 19 aprile 2003; 361: 1319-1325

Razumovskii SD, Zaikov GE. *Ozono e sua reazione con composti organici*. Elsevier, New York, 1984

Rice RG. Century 21 – Incinta di ozono. *Ozone Science and Engineering* 2002; 24: 1-15

Romero A, Menendez C, Gomez M, et al. Ozonoterapia nelle fasi avanzate dell'arteriosclerosi obliterante. *Angiologia* 1993; 45: 146-148

Roy D, Wong PK, Engelbrecht RS, Chian ES. Meccanismo di inattivazione enterovirale da ozono. *Microbiologia ambientale applicata* 1981; 41: 728-733

Shinriki N, Suzuki T, Takama K, et al. Suscettibilità degli antiossidanti plasmatici e dei componenti degli eritrociti a bassi livelli di ozono. *Haematologia* 1998; 29: 229-239

Siddell SG. *I coronavirus*. Plenum Press, New York, 1995

Steiberg D. Ossidazione delle lipoproteine a bassa densità e suo significato patobiologico. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-66

Steinhauer DA, Olanda GG. Metodo diretto per la quantificazione delle frequenze di errore estreme in singoli siti base selezionati nell'RNA virale. *J Virol* 1986; 57: 219-228

Sunnen GV. Ozono in medicina. *Journal of Advancement in Medicine*. 1988 Fall; 1 (3): 159-174

Sunnen G. Possibili meccanismi di inattivazione virale da parte dell'ozono. Lettera di Townsend per i medici. *Ap* 1994: 336

Sunnen G. Apparato per l'applicazione di ozono / ossigeno per il trattamento di condizioni patogene esterne. Pend. Brevetto PCTUS99-17286, lug 1999

Sunnen G, Robinson J. Metodo e apparato per la decontaminazione da ozono di fluidi biologici. Pend. Brevetto 10-002943, luglio 2001

Sunnen G.,

Thanomsub B. Effetti del trattamento con ozono sulla crescita cellulare e cambiamenti ultrastrutturali nei batteri. J Gen Appl Microbiol 01 ago 2002; 48 (4): 193-199

Valentine GS, Foote CS, Greenberg A, Liebman JF (Eds). Ossigeno attivo in biochimica. Blackie Academic and Professional, Londra, 1995

Vaughn JM, Chen Y, Linburg K, Morales D. Inattivazione di rotavirus umani e simian da parte dell'ozono. Microbiologia ambientale applicata 1987; 48: 2218-2221

Vaughn JM, Chen YS, Novotny JF. Effetti del trattamento con ozono sull'infettività del virus dell'epatite A. Can J Microbiol 1990; 36: 557-560

Viebahn R. L'uso dell'ozono in medicina. Odrei Publishers, Iffezheim, 1999

Wells KH, Latino J, Gavalchin J, Poiesz BJ. Inattivazione del virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 per ozono in vitro. Blood 1991 Oct; 78 (7): 1882-1890

Wentworth P, McDunn JE, Wentworth AD, et al., Evidenza per la formazione di ozono catalizzata da anticorpi nell'uccisione e nell'infiammazione batterica. Science 13 dic 2002; 298: 2195-2199

DO bianco, Fenner FJ. Medical Virology, quarta edizione. Academic Press, New York, 1994

Yamamoto M, et al. L'effetto dell'ozono sul trattamento di 4 pazienti affetti da epatite C. Bollettino della Japan Research Association for the Medical Use of Ozone. 1996; 3: 1-2