

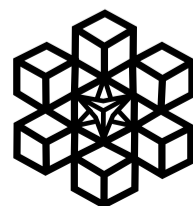
PIANETA ENZIMI

NEWSLETTER QUINDICINALE CITOZEATEC DI BIODINAMICA CLINICA

A cura della Direzione scientifica Citozeatec

07
2017

Citozeatec[®]
INTEGRATORI BIODINAMICI



PIANETA ENZIMI

Attività mitocondriale e stress ossidativo

Alcologia: enzimi deputati alla metabolizzazione dell'etanolo

Dermatologia

Diabete e malattie metaboliche

Epatologia

Gastroenterologia

Infettivologia

Infezioni aerotrasmesse

Malattie neurologiche

Medicina interna

Medicina sportiva

Oncologia

Ostetricia e Ginecologia

Otorinolaringoiatria

Placche carotidee

Probiotici

Storia della Biodinamica

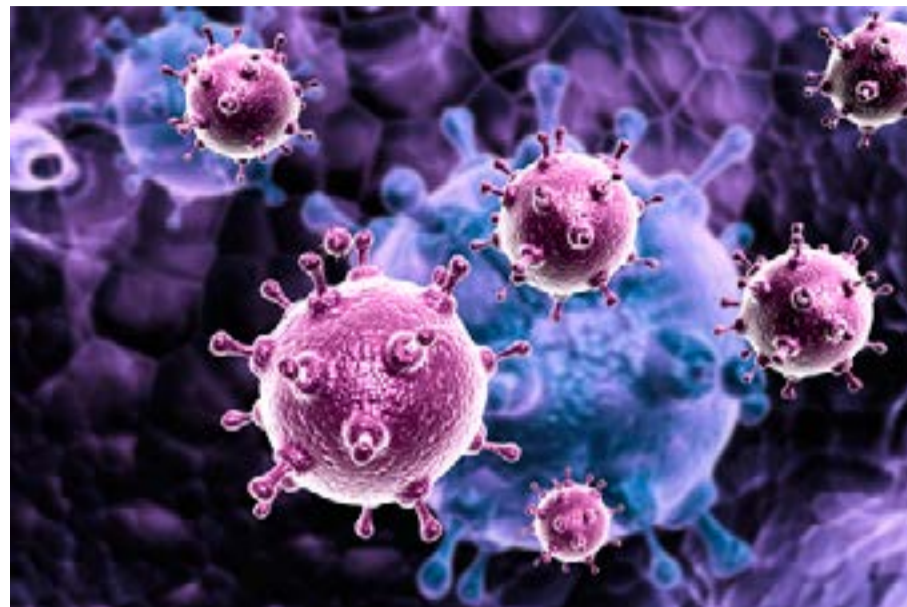
Tossicità da Metalli pesanti

Veterinaria

Vulnologia

Epatite C cronica

Il mondo scientifico non può permettersi di ignorare i risultati che la Ricerca Citozeatec sta producendo, in collaborazione con prestigiose Università, anche nel caso della Epatite C, mettendo a disposizione della stragrande maggioranza di malati,



che per motivi economici saranno esclusi da terapie valide ma di fatto non per tutti accessibili, una valida e razionale strategia complementare. A conti fatti una terapia con Citexivir, viene a costare al massimo 300 euro al mese e, in un arco temporale di 6 mesi, gli effetti, quando presenti, sono rilevabili soggettivamente (qualità della vita) ed oggettivamente (miglioramento dei parametri di laboratorio): perché non percorrere questa strada, se non altro nei pazienti non eligibili (o non responsivi, ancora il 30%) al trattamento con i nuovi antivirali?

Citozeatec Srl

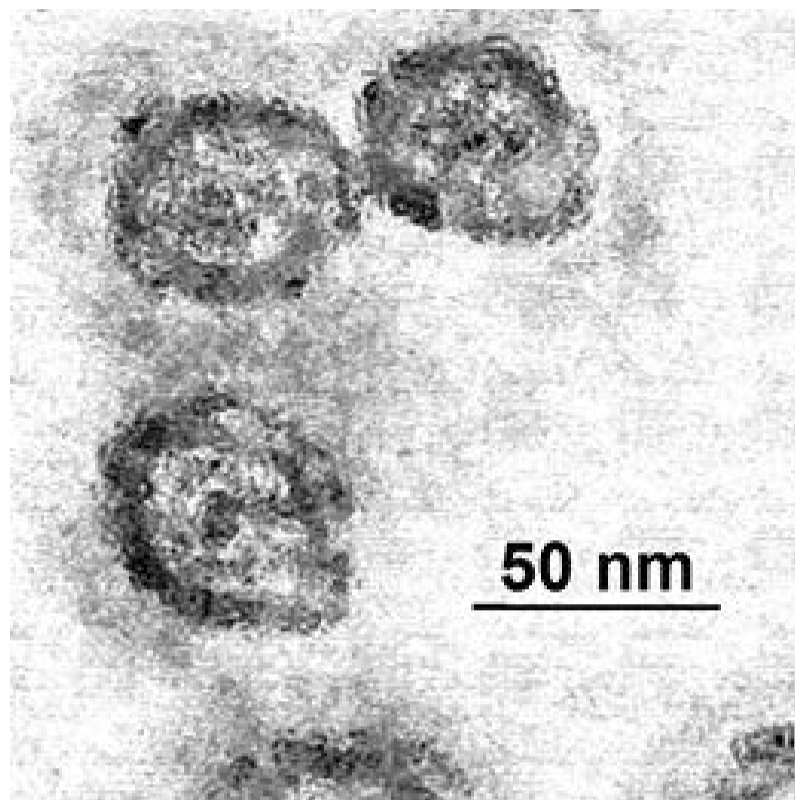
Direttore Ricerca & Sviluppo

Dott. Ing. Pasquale Ferorelli



Epatite C cronica

L'Epatite C (un tempo definita "Non-A non-B") è una malattia del fegato di origine virale che comporta progressivi danni al fegato e può portare alla morte. Il virus della Epatite C (HCV) può essere trasmesso in seguito a rapporti sessuali oppure per contatto con sangue e/o liquidi biologici (sperma, secrezioni vaginali, latte materno, trasfusioni di sangue) provenienti da paziente infetto. Oltre ai contatti sessuali sono implicati nella trasmissione lo scambio di siringhe nei tossicodipendenti, l'impiego di aghi per tatuaggi e lamette da barba non sterili e, nel personale sanitario, la puntura accidentale con siringhe infette. La gravidanza e il parto di una donna infetta mettono inoltre a rischio il nascituro. Non esiste vaccino protettivo contro l'Epatite C (a differenza dell'Epatite B) e una prima infezione da virus dell'Epatite C non immunizza contro successive infezioni, come invece è dimostrato nel caso dell'Epatite B, la prevenzione da comportamenti a rischio diventa quindi di fondamentale importanza (rapporti sessuali non protetti, scambio di siringhe, foratura della pelle e tatuaggi con strumenti non monouso sterili, utilizzo di lamette da barba, spazzolini da denti, forbicine per le unghie, ecc.).



HCV: il virus dell'Epatite C



Sintomi

Spesso l'esordio della malattia è asintomatico o con segni e sintomi lievi e aspecifici:

- Nausea/vomito
- Affaticamento
- Alterazioni della temperatura e brividi
- Urine scure
- Feci chiare
- Colorazione gialla di occhi e pelle (ittero)
- Dolore riferito al fianco destro, che può anche diffondersi nella schiena

In alcuni casi la malattia guarisce per effetto delle difese immunitarie ma il 50-80% degli infettati diventa nel giro di sei mesi "portatore": fra questi il 50-70% svilupperà un'Epatite attiva cronica, con rischio di cirrosi, insufficienza epatica e cancro del fegato. L'Epatite C può essere diagnosticata con esami del sangue che determinano la presenza di anticorpi contro il virus dell'Epatite C e contro le particelle virali.

Terapia

Il trattamento di riferimento è una combinazione di interferone e ribavirina, da assumersi per 34-48 settimane, con strategie diversificate a seconda del "genotipo" virale (nei casi sostenuti da genotipo I e IV, meno sensibili all'interferone, il successo dipende moltissimo dalla "quantità di Virus" presenti prima dell'inizio della terapia, la cosiddetta "carica virale"). Da qualche anno sono stati approvati

nuovi farmaci antivirali, **boceprvir** e **iltelapril**, nel 2011, **sofosbuvir** nel 2013 (e altri derivati, successivamente, costantemente monitorati dalle Agenzie del farmaco che quasi settimanalmente inviano aggiornamenti legati alle possibilità di prescrizione, dati i costi altissimi di queste terapie. I nuovi antivirali agiscono direttamente contro i virus, bloccandone un enzima indispensabile per la replicazione e hanno innalzato il tasso di guarigione dal 40% al 70%, (quindi mai guarigione totale) peraltro con costi altissimi, sia sul piano economico che su quello degli effetti collaterali.

Va segnalato come, anche in questo caso, l'effetto transiti attraverso il blocco di un enzima: e se la strada giusta fosse invece la "normalizzazione enzimatica"?

Effetti collaterali dei nuovi antivirali

La reazione più comune all'impiego di interferone si riassume in un quadro sintomatico che compare in oltre il 90% dei pazienti, molto simile all'influenza e spesso invalidante nella fase iniziale del trattamento: astenia, febbre, brividi, anoressia, mialgie, cefalea, artralgia, sudorazione. Il 96% dei pazienti trattati con ribavirina manifesta reazioni avverse; le più frequentemente riscontrate nei pazienti adulti trattati con ribavirina (associata all'interferone) sono state: affaticamento, astenia, mal di testa, brividi, febbre, nausea, mialgia, ansia, labilità emozionale, irritabilità. Frequenti anche gli effetti collaterali di tipo psichiatrico, come la depressione, che rappresentano una delle cause più frequenti di interruzione della terapia. Nei pazienti pediatrici le reazioni avverse più comuni sono state: febbre, cefalea, neutropenia, affaticamento, anoressia, vomito. La

tabella sottostante elenca in modo analitico gli effetti collaterali riscontrati durante trattamento con sofosbuvir:

Reazioni avverse al farmaco riscontrate con sofosbuvir in associazione con ribavirina o con peginterferone alfa e ribavirina.

Frequenza	SOF ^a + RBV ^b	SOF + PEG ^c + RBV
<i>Infezioni ed infestazioni:</i>		
Comune	rinofaringite	
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>		
Molto comune	riduzione dell'emoglobina	anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
Comune	anemia	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>		
Molto comune		riduzione dell'appetito
Comune		riduzione del peso corporeo
<i>Disturbipsichiatrici:</i>		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	disturbo dell'attenzione	emicrania, disturbi della memoria, disturbo dell'attenzione
<i>Patologie dell'occhio:</i>		
Comune		offuscamento della vista

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
Patologie gastrointestinali:		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	disturbi addominali, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari:		
Molto comune	aumento della bilirubina nel sangue	aumento della bilirubina nel sangue
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	dorsalgia, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:		
Molto comune	affaticamento, irritabilità	brividi, affaticamento, malattia simil- influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

a. SOF = sofosbuvir; b. RBV = ribavirina; c. PEG = peginterferone alfa



Epatite C cronica: terapie alternative e complementari

Cardo mariano (silimarina), ginseng, antiossidanti, N-acetilcisteina e argento colloidale sono stati riportati in studi aneddotici ma nessuna terapia alternativa o complementare ha dimostrato di migliorare i risultati per il trattamento dell'epatite C prima dell'avvento degli Integratori Alimentari Biodinamici (IAB) che, agendo in termini naturali di normalizzazione enzimatica, risultano la più promettente via per affiancare i farmaci convenzionali e, soprattutto, per offrire una concreta possibilità di intervento nella gran massa di soggetti che, per motivi sostanzialmente di natura economica, non possono accedere alle (costosissime) cure con i nuovi antivirali

Citozeatec: la ricerca biodinamica nelle patologie ad andamento cronico-degenerativo

La ricerca scientifica Citozeatec è da anni orientata verso patologie debilitanti ad andamento cronico-degenerativo anche molto grave; anni nei quali si sono raggiunti significativi traguardi sull'efficacia della Nutraceutica Biodinamica, intesa come approccio naturale alle alterazioni soprattutto enzimatiche che sostengono tutte le malattie ad andamento cronico-degenerativo, compresa la malattia da HCV (Epatite C cronica). In questo progetto, la cui portata scientifica e sociale è evidente, Ricercatori illuminati ci stanno accompagnando in un percorso che è fondamentalmente guidato dalle evidenze cliniche riscontrabili e dalla sistematica conferma sperimentale proveniente da un Centro di ricerca di

fama mondiale, qual è l'università romana di Tor Vergata. L'invito è esteso a medici, laboratori di ricerca, le strutture territoriali e Clinici a verificare, insieme a noi, i risultati delle nostre intuizioni: la malattia ha sempre una base "di terreno" identificabile in anomalie enzimatiche e poterle trattare agendo direttamente sugli enzimi alterati coinvolti sta aprendo la porta ad una nuova Disciplina, l'Enzimologia clinica, in un processo di conoscenze che non viene dal caso ma dalla trentennale conoscenza della Biodinamica in Agricoltura, perché la Vita è un fenomeno unitario e di questo dobbiamo sempre avere visione. Certo si rischia di calpestare orti molto ricchi, quelli del mondo farmaceutico, ormai concentrato in poche aziende e di dimensioni planetarie: la reazione è spesso aggressiva, spaziano dalla disinformazione alla irrisione, ma ci piace ricordare che anche Fleming fu inizialmente deriso quando cominciò a trattare le infezioni "con una muffa"...



Alexander Fleming, lo scopritore della penicillina



Citexivir: la risposta biodinamica alla Epatite C cronica

Citexivir è un preparato che appartiene ad una nuova generazione di integratori alimentari nutraceutici, definiti Biodinamici, che sono in grado di apportare alimenti funzionali ottenuti da conversioni enzimatiche specifiche e quindi “nutrire” direttamente e rapidamente le cellule incontrate con molecole ad alto contenuto energetico ed informativo specifico per le attività enzimatiche endogene. L'assoluta novità è proprio dovuta all'utilizzo di Enzimi nel ciclo produttivo, che rispecchiano gli enzimi dei metabolismi energetici delle cellule eucariote, agiscono sugli zuccheri che li compongono, sulle vitamine e sugli altri componenti predisponendo la loro conformazione biochimica affinché possano essere immediatamente utilizzati dagli enzimi endogeni come substrati nutrizionali specifici. E' possibile quindi un miglioramento delle funzioni cellulari stesse con conseguente recupero dell'equilibrio termodinamico e ottimizzazione del metabolismo degli zuccheri e dei metabolismi correlati. Di norma a un paziente affetto da HCV viene diagnosticato il virus quando è ormai penetrato nella cellula ospite e i danni biochimici sono in stato avanzato, pertanto un efficace intervento di cura dovrebbe essere indirizzato



sia nella fase di ingresso nella cellula che nelle fasi di trascrizione intracellulare. Come dimostrato dalle ricerche e dalle pubblicazioni, Citexivir sembra favorire la capacità metabolica cellulare di produrre proteine che presentano un'alta affinità con le proteine RNA e che sono in grado di legarsi e annullare la possibilità dell'HCV di reagire con il recettore della cellula ospite. Citexivir associato a Ergozym Plus e Propulzym, determina un importante effetto sinergico, tale da favorire il blocco di qualunque reazione di adesione di RNA-HCV. Per raggiungere questo scopo ogni Integratore Biodinamico presenta caratteristiche proprie e, allo stesso tempo, complementari agli altri Integratori Biodinamici. Tutti gli Integratori Biodinamici escono dalla stessa linea produttiva a conversione enzimatica sequenziale e sono quindi perfettamente compatibili fra loro e agiscono in modo assolutamente sinergico e coordinato. Citexivir per gli aspetti produttivi biotecnologici da conversione enzimatica sequenziale, favorisce l'attività di enzimi endocellulari specifici e la disattivazione degli enzimi anomali, interferendo pertanto con le attività enzimatiche di batteri e virus aspecifici, avvantaggiando inoltre le funzione dei mitocondri che giocano un ruolo chiave nel sistema immunitario (azione già riscontrata in altri studi della linea Citozeatec).

Epatite C cronica approfondimenti

Tipizzazione del Virus HCV

Tramite la trascrizione inversa e la successiva amplificazione, si può rilevare la presenza del virus nel siero o nelle biopsie epatiche. Ciò permette pertanto sia di rilevare la presenza del virus quando ancora non è evidenziabile la risposta anticorpale (periodo finestra), sia di verificare l'effetto terapeutico della tera-

pia interferonica od antivirale in genere (analisi quantitativa). Inoltre, in caso di soggetti con ALT normali ed infezione cronica la ricerca del genoma virale è necessaria per sapere se il virus è inattivo (esame negativo) o se il virus pur replicandosi (esito positivo) non è stato in grado fino a quel momento di danneggiare il fegato in modo significativo. Il virus dell'HCV è altamente variabile. Fino ad oggi sono stati individuati nove tipi che si suddividono poi in molteplici sottotipi. In Italia sono diffusi soprattutto i sottotipi 1a, 1b, 2a, 2c, 3. Poiché esiste una stretta correlazione tra il genotipo del virus HCV e la risposta alla terapia interferonica, la conoscenza del sottotipo infettante risulta essere un dato fondamentale per una corretta impostazione della terapia. L'attribuzione del tipo virale viene condotta generalmente impiegando una metodica di alta qualità tecnologica, l'analisi di sequenza condotta mediante un sequenziatore automatico a tecnologia fluorescente, e la successiva comparazione della sequenza ottenuta con i tipi e sottotipi virali identificati e descritti in letteratura.

Il prezzo del sofosbuvir

Stabilire qual sia il prezzo "giusto" di una terapia farmacologica non è facile, perché determinare un corrispettivo economico per remunerare il valore terapeutico di un medicinale è una materia estremamente complessa non solo dal punto di vista tecnico, ma anche sul piano dell'etica e della giustizia sociale. Al cospetto dei nuovi farmaci per l'infezione da HCV dal costo insostenibile per qualsiasi servizio sanitario, ci si deve porre la domanda se i prezzi sono giustificati, anche perché il SSN si troverà a dover far fronte alle altre terapie innovative, altrettanto costose, che si profilano già all'orizzonte a breve termine. La definizione del prezzo finale di un farmaco non può fare solo riferimento ai costi della

produzione del principio attivo e ai milligrammi in esso contenuti, ma anche degli investimenti in ricerca e sviluppo clinico, a quelli impegnati nella promozione e alle implicazioni legate alla protezione brevettuale. Il prezzo del sofosbuvir è giustificato alla luce di tutti questi fattori o sbilancia il delicato equilibrio che si deve ricercare fra scienza, etica, giustizia sociale ed esigenze industriali? Questa domanda è di fondamentale importanza anche tenendo conto del fatto che, trattandosi del capostipite, il suo prezzo ha condizionato quello di tutte le altre molecole registrate in seguito. Secondo alcune stime, il costo di produzione del sofosbuvir è inferiore a 100 euro per un trattamento di 12 settimane. Con un kg di principio attivo, del costo di circa 12.000 euro, si confezionano 30 cicli terapeutici per un ricavo, dato il prezzo al pubblico, di oltre 2 milioni di euro. Negli Stati Uniti il prezzo di Sovaldi®, è stato quantificato dalla Gilead Sciences, a quasi 1000 dollari per compressa determinando un costo per ciclo di terapia standard di 12 settimane di circa 84.000 dollari (pari a circa 58.000 euro), ma i costi possono essere molto più elevati per pazienti che necessitano di trattamenti più lunghi, o per i trattamenti combinati. La Commissione Finanza del Senato degli Stati Uniti, ha avviato, nel luglio 2014, un'indagine conoscitiva chiedendo informazioni dettagliate alla Gilead Sciences per capire come si giustifichi la differenza tra il prezzo del Sovaldi® negli USA, che è molto più elevato rispetto a quello inizialmente previsto, e quello praticato in altri Paesi e con gli sconti enormi proposti in alcuni contesti del mondo. In Egitto, ad esempio, Sovaldi® è stato offerto a circa 700 euro per ciclo di trattamento di 12 settimane, uno sconto di circa il 98% rispetto al prezzo medio richiesto in Europa. Questa differenza non è pienamente comprensibile anche tenendo conto del differente prodotto interno lordo e del divario nella prevalenza della malattia tra l'Italia e

l'Egitto (rispettivamente 1.5 milioni contro 11,8 milioni di casi). Se non è pensabile, dato il costo della materia prima, che il prezzo del Sofosbuvir proposto per l'Egitto sia in perdita per Gilead, restano di difficile interpretazione, sia dal punto di vista finanziario che etico, le motivazioni che inducono a stabilire in alcuni paesi un prezzo di vendita così alto da renderne quasi impossibile l'acquisto.

Il sofosbuvir era stato in origine sviluppato dalla Pharmasset che fu acquistata dalla Gilead nel 2012 per 11,2 miliardi di dollari. Secondo la Securities and Exchange Commission (SEC), la Gilead aveva previsto di vendere con profitto il farmaco negli Stati Uniti per 36 mila dollari, molto meno degli attuali 84 mila. I costi di ricerca e sviluppo sostenuti da Pharmasset nel periodo in cui il sofosbuvir è stato sviluppato (dal 2009 al 2011) ammontavano a 176,7 milioni di dollari, di cui 62,4 milioni attribuiti direttamente allo sviluppo del Sovaldi®. Le spese promozionali e pubblicitarie sono aumentate da 116,6 milioni nel 2011 a 216,2 milioni nel 2013. L'analisi delle linee guida per il trattamento con sofosbuvir proposte da diverse Società Scientifiche americane, permette di individuare un sostanziale rischio di conflitto di interessi che influenza le raccomandazioni. Infatti, 18 fra i 27 estensori delle linee guida avrebbero dichiarato una relazione finanziaria diretta con Gilead o di aver ricevuto fondi istituzionali dall'Azienda. Sovaldi® fattura 20 milioni di euro al giorno, le sue vendite sono raddoppiate rispetto alle previsioni e i profitti triplicati. Gli analisti finanziari ritenevano che Sovaldi® avrebbe venduto per 9 miliardi di dollari entro il 2017, ma Gilead, grazie a Sovaldi® e Harvoni®, ha annunciato vendite per il 2014 pari a 24.5 miliardi di dollari. Il ritorno dell'investimento di Gilead sarà più consistente nella fase iniziale, mentre in seguito sarà mitigato dalla disponibilità di altre molecole in competizione per lo stesso mercato, e per il fatto che, nel lun-

go periodo, la prevista eradicazione della malattia farà scomparire questi farmaci dal mercato o li relegherà in una piccola nicchia.

Resta il fatto che il mondo scientifico non può più permettersi di ignorare i risultati che la Ricerca Citozeatec sta producendo in continuazione, anche nel caso della Epatite C, mettendo a disposizione della stragrande maggioranza di malati, che per motivi economici saranno esclusi da terapie valide ma di fatto non per tutti accessibili, una valida e razionale strategia complementare.

A conti fatti una terapia con Citexivir viene a costare al massimo 300 euro al mese e, in un arco temporale di 6 mesi, gli effetti, quando presenti, sono rilevabili soggettivamente (qualità della vita) ed oggettivamente (miglioramento dei parametri di laboratorio): perché non percorrere questa strada, se non altro nei pazienti non eligibili (o non responsivi: ancora il 30%) al trattamento con i nuovi antivirali?