

## INTRODUZIONE

*Importanza di Air Log 6 come prima difesa.*

*La necessità di contenere la pandemia di COVID-19, attraverso lo sviluppo di tecnologie per rispondere all'infezione di SARS-CoV-2 è urgente. Un aspetto estremamente importante è lo studio sull'immunità indotta dal SARS-CoV-2 su pazienti ospedalizzati in condizioni critiche. Di rilievo è l'osservazione che i casi più gravi di SARS-CoV-2 presentano una risposta immune eccessiva. Pertanto si è ritenuto ideare un sistema per limitare e contenere questa tempesta immunitaria responsabile di gravi patologie molecolari*

### Air Log 6 prevenzione verso “*patologie molecolari*”

*È stata inoltre individuata la seguente azione clinica di Air Log 6 nelle patologie molecolari da COVID-19 ovvero il contenimento della neuroinvasione responsabile del danno assonale retrogrado.*

Di rilievo è l'osservazione che i casi più gravi di COVID-19 presentano una risposta immune eccessiva, caratterizzata di linfopenia, eosinopenia, attivazione di cellule, attivazione di cellule secernenti *citochine* e conseguente tempesta *citochinica*, risultanti in una sindrome da distress respiratorio acuto (ADSR) con danno tissutale, coagulazione intravasale disseminata e collasso multiorgano. Oltre alla tempesta di citochine l'aumento di proteine HLA di classe II, ed HLA-DR espressa sulla superficie dei *monociti*, quando cala il valore HLA-DR porta la polmonite al collasso respiratorio grave con alterazione di linfociti IL6, di fatto si determina un crollo del quadro ematico perché esiste una correlazione negativa. L'azione dell'antisettico aerosolizzato Airlog 6 contrasta queste alterazioni grazie alla sua presenza nei tessuti che assorbono microquantità di aerosol protettivo.

Di fatto i benefici sono molteplici, citiamo solo una breve sintetica descrizione dell'azione clinica benefica di Air Log 6:

- Limita e contiene la tempesta di citochine
- Contrasta le alterazioni degli HLA ed HLA-DR umani
- Media la risposta dei linfociti T del SARS-CoV-2 (immunità protettiva)
- Limita la deregolazione del sistema immunitario nella COVID-19, riducendo il rischio di linfopenia e eosinopenia
- Contenimento della *risposta anticorpale* che nel COVID-19 ha dimostrato una persistenza della positività RNA virale anche nei casi di malattia lieve. Nelle forme più gravi la risposta anticorpale è eccessiva con un titolo di 3000 volte maggiore che è senz'altro da contenere.

La presenza continua e permanente di un agente neutralizzante l'aria con azione antisettica apporta un'importante limitazione alla deregolazione del sistema immunitario, che in breve si manifesta con un innalzamento di citochina IL6 che riduce monociti CD14<sup>+</sup> e linfociti in un circuito di feedback negativo, in quanti i monociti CD14<sup>+</sup> e i linfociti sono i maggior produttori di IL6 nei pazienti COVID19. La quantità della carica virale è importante nel determinare la gravità della malattia, contro la quale, tuttavia l'organismo è in grado di indurre in maniera robusta, una risposta umorale e immediata delle cellule T. Pertanto un aerosol capace di ridurre la carica virale pandemica tramite importante inibizione biologica è di grande utilità e sostenibilità.

Queste osservazioni stabiliscono degli ottimi presupposti per la messa a punto di prevenzioni e terapie efficaci.

## Bibliografia

- Azkur, A. K. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, doi:10.1111/all.14364 (2020).
- Perez, L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys* 671, 196-202, doi:10.1016/j.abb.2019.07.013 (2019).
- Wan, S. et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol* 92, 797-806, doi:10.1002/jmv.25783 (2020).
- Lin, J. X. & Leonard, W. J. Fine-Tuning Cytokine Signals. *Annu Rev Immunol* 37, 295-324, doi:10.1146/annurev-immunol-042718-041447 (2019).
- Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., Lopez-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383, 1503-1516, doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X (2014).
- Seguin, A., Galicier, L., Boutboul, D., Lemiale, V. & Azoulay, E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest* 149, 1294-1301, doi:10.1016/j.chest.2015.11.004 (2016).
- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (2020).
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46, 846-848, doi:10.1007/s00134-020-05991-x (2020).
- Xiong, Y. et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 9, 761-770, doi:10.1080/22221751.2020.1747363 (2020).
- O'Brien, T. R. et al. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. *Clin Infect Dis*, doi:10.1093/cid/ciaa453 (2020).
- Mantlo, E., Bukreyeva, N., Maruyama, J., Paessler, S. & Huang, C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res* 179, 104811, doi:10.1016/j.antiviral.2020.104811 (2020).
- Klinkhammer, J. et al. IFN-lambda prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife* 7, doi:10.7554/eLife.33354 (2018).
- Ziegler, C. G. K. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* 181, 1016-1035 e1019, doi:10.1016/j.cell.2020.04.035 (2020).
- Braun, E. & Sauter, D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology* 8, e1073, doi:10.1002/cti2.1073 (2019).
- Lin, M. et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet* 4, 9, doi:10.1186/1471-2350-4-9 (2003).
- Nguyen, A. et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol*, doi:10.1128/JVI.00510-20 (2020).
- Giamarellos-Bourboulis, E. J. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* 27, 992-1000 e1003, doi:10.1016/j.chom.2020.04.009 (2020).
- Ohno, Y. et al. IL-6 down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol Immunother* 65, 193-204, doi:10.1007/s00262-015-1791-4 (2016).
- Grifoni, A. et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, doi:10.1016/j.cell.2020.05.015 (2020).
- Zhang, Y. et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol*, doi:10.1038/s41423-020-0438-3 (2020).
- Wu, Y. et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* 368, 1274-1278, doi:10.1126/science.abc2241 (2020).
- Wang, F. et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis* 221, 1762-1769, doi:10.1093/infdis/jiaa150 (2020).
- Wang, X. et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol*, doi:10.1038/s41423-020-0424-9 (2020).
- Li, Y. X. et al. [Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 59, 372-374, doi:10.3760/cma.j.cn112138-20200221-00114 (2020).
- Du, Y. et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 201, 1372-1379, doi:10.1164/rccm.202003-0543OC (2020).
- Barton, L. M., Duval, E. J., Stroberg, E., Ghosh, S. & Mukhopadhyay, S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 153, 725-733, doi:10.1093/ajcp/aqaa062 (2020).
- [Agg. 16/09/2020] Dogan, M. et al. Novel SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal wide range of humoral immune response during COVID-19. *medRxiv* 2020.07.07.20148106 (2020) doi:10.1101/2020.07.07.20148106.
- [Agg. 16/09/2020] Guo, X. et al. Longer Duration of SARS-CoV-2 Infection in a Case of Mild COVID-19 With Weak Production of the Specific IgM and IgG Antibodies. *Front. Immunol.* 11, (2020). doi: 10.3389/fimmu.2020.01936.
- [Agg. 16/09/2020] Ripperger, T. J. et al. Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *medRxiv* 2020.08.14.20174490 (2020) doi:10.1101/2020.08.14.20174490.
- [Agg. 16/09/2020] Le Bert, N. et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 584, 457-462 (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2550-z