

Base científica de las aplicaciones de micronutrientes como una estrategia de salud pública mundial eficaz, segura y asequible para ayudar a controlar la pandemia de coronavirus

Aleksandra Niedzwiecki, Ph.D. and Matthias Rath, M.D.
Dr. Rath Research Institute, San Jose, CA.

Impacto global de la pandemia de COVID-19

A mediados de Diciembre del 2020, se habían confirmado más de 70 millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, y la enfermedad se había cobrado más de 1,6 millones de vidas. Según una declaración conjunta emitida el 13 de octubre del 2020 por la ILO, la FAO, el IFAD y la OMS: “La pandemia de COVID-19 ha provocado una pérdida dramática de vidas humanas en todo el mundo y presenta un desafío sin precedentes para la salud pública, los sistemas alimentarios y el mundo laboral. La perturbación económica y social causada por la pandemia es devastadora: decenas de millones de personas corren el riesgo de caer en la pobreza extrema, mientras que el número de personas desnutridas, que actualmente se estima llega casi a los 690 millones, y podría llegar a aumentar a más de 800 millones al final del año”.¹

Además, el amplio impacto socioeconómico de esta pandemia ha amenazado la sostenibilidad de todos los sectores de la sociedad en todo el mundo, afectando la salud mental, el suministro de alimentos, los servicios médicos, la educación y la energía, entre muchos otros aspectos.² Esta declaración destaca el hecho importante, pero a menudo pasado por alto, de que una nutrición saludable que proporciona un espectro completo de micronutrientes es la base de la función de nuestro sistema inmunológico y brinda una protección eficaz contra las infecciones, incluido el COVID-19.

Correspondencia con:

Dra. Aleksandra Niedzwiecki,
Dr. Rath Research Institute,
5941 Optical Court,
San Jose, Ca 95138, USA.

Email: author@jcmnh.org

Mecanismos celulares de la infección por SARS-CoV-2

El virus identificado como la causa de la pandemia COVID-19 es un tipo de coronavirus designado como SARS-CoV-2 (consulte la Figura 1). En las personas infectadas, causa una enfermedad respiratoria grave conocida como síndrome respiratorio agudo severo (SARS) que tiene consecuencias fatales.

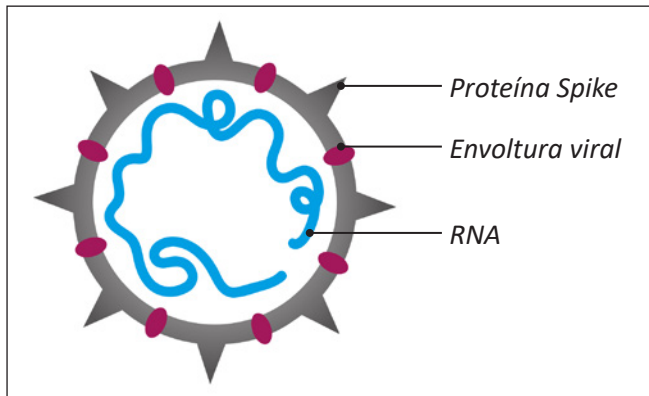


Figura 1: Estructura del Coronavirus

La entrada del virus SARS-CoV-2 en la célula implica la unión de una glicoproteína Spike viral a su receptor celular, ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) (ver Figura 2).³

El ACE2 está presente en muchos tipos de células en todo el cuerpo humano, con fuerte expresión en células alveolares pulmonares, células epiteliales nasales, así como células en el corazón, vasos sanguíneos y otros órganos.^{4,5}

Recientemente, otro receptor celular del huésped para el virus SARS-CoV-2, conocido como Neuropilina-1 (NRP-1), ha sido identificado por Daly et al.⁶ Este receptor se expresa abundantemente en las células endoteliales y epiteliales del tracto respiratorio y está involucrado en el proceso de infectividad del SARS-CoV-2.⁷

La unión viral a los receptores celulares se produce a través de una secuencia específica en la proteína Spike del SARS-CoV-2 conocida como dominio de unión al receptor (RBD), que determina la infectividad viral y constituye el objetivo potencial para la intervención terapéutica y la vacunación (ver Figura 3). El RBD ubicado en la subunidad S1 del Spike viral reconoce el receptor ACE2, que está asociado con sus cambios conformacionales (principio llave-cerradura).⁸ El RBD se mantiene en pie y mantiene el dominio de la proteína S1 en un

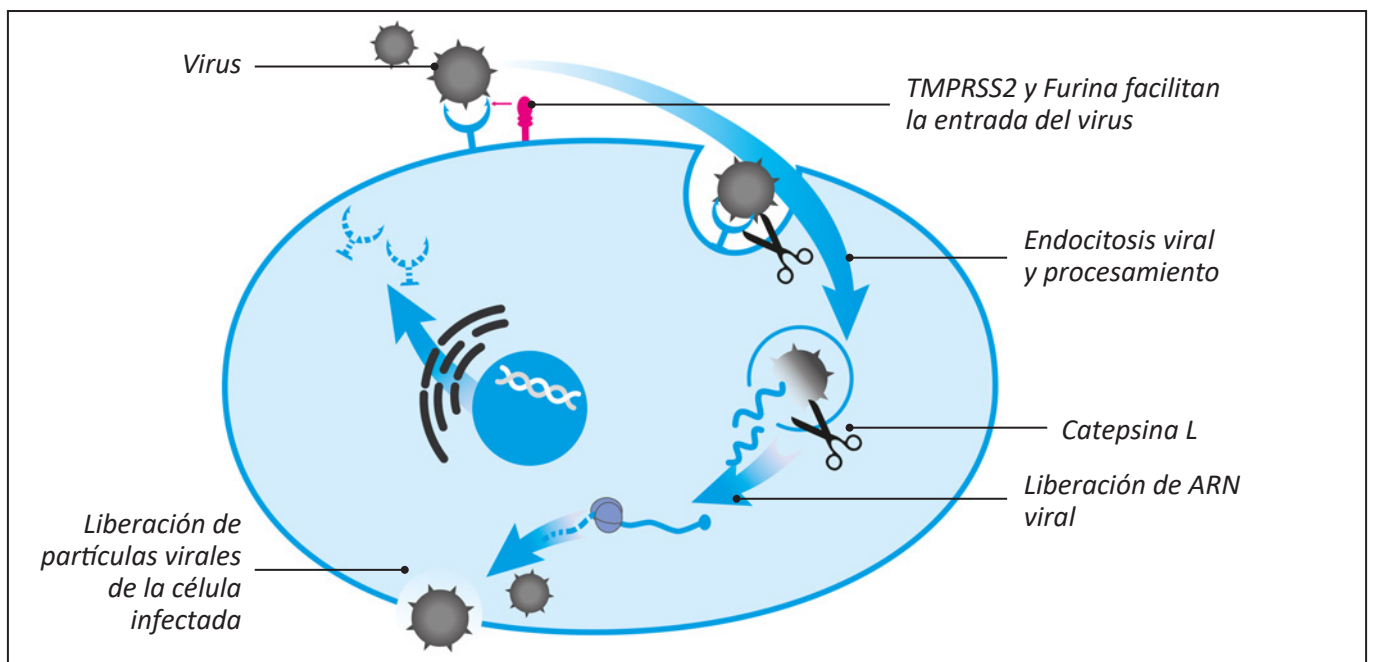


Figura 2: Etapas claves de la infección del SARS-CoV-2 en células humanas

estado conformacional abierto para iniciar la unión del virus al ACE2 humano. Este cambio conformacional de RBD da como resultado la fusión con la membrana de la célula huésped a través de otra subunidad (la S2) de la proteína Spike. La subunidad S2 ayuda a mantener al virus en cambios conformacionales durante el proceso de fusión del virus después de la endocitosis.^{9,10}

Como se muestra en la Figura 2, tanto la unión como el procesamiento viral dentro de las células involucran varias proteasas del hospedador, como la serina proteasa transmembrana II (TMPRSS2), furina, catepsina L y otras.^{11,12}

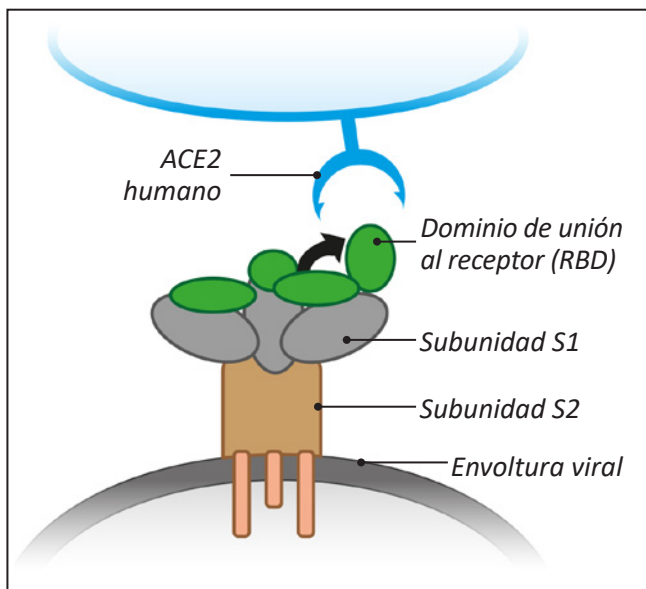


Figura 3: Características de la unión del SARS-CoV-2 a receptores celulares ACE2

Una vez dentro de la célula, el SARS-CoV-2 usa su ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) para traducir su material genético (ARN) y replicar el genoma viral.¹³

Enfoques actuales para la pandemia de COVID-19

A pesar de tantos avances en la medicina, la ciencia y la tecnología, seguimos dependiendo de métodos básicos de distanciamiento y aislamiento social para limitar la propagación del virus. La intervención y los tratamientos médicos han dado resultados dispares, con sólo algunas mejoras en algunos países.

La estrategia más reciente para poner fin a la pandemia de COVID-19 se basa en vacunas desarrolladas utilizando tecnología experimental basada en ARN y ADN. Estas vacunas son diferentes de las vacunas tradicionales, que contienen virus debilitados o muertos. En cambio, contienen solo un plano genético (ARN o ADN) de la proteína Spike del SARS-CoV-2.

Las vacunas basadas en ADN utilizan ADN viral empaquetado en otro tipo de virus, generalmente adenovirus, con el objetivo de introducir el fragmento del gen viral en el cuerpo humano para iniciar la producción de proteína viral y desencadenar una respuesta inmune.

En las vacunas basadas en ARN, el ARNm que codifica la proteína Spike viral se empaqueta en nanopartículas lipídicas para ingresar a la célula, donde los orgánulos de producción celular (ribosomas) del hospedador lo traducen en la proteína viral. Esta proteína se procesa aún más dentro de la célula. Esto desencadena una reacción inmunitaria específica (inmunidad de células T) y la producción de anticuerpos.

Desde la introducción de las vacunas de ARNm, se han reportado informes de efectos secundarios transitorios en su mayoría leves (fiebre, dolor de cabeza, etc.). Sin embargo, algunos pacientes experimentaron una reacción alérgica grave inmediatamente después de la inyección. También se ha informado de parálisis del nervio facial e inflamación de la médula espinal.¹⁴ Al mismo tiempo, se desconocen la eficacia inmunitaria a largo plazo y los efectos secundarios de esta vacuna. Todo esto se suma al escepticismo público y la resistencia a aceptar la vacunación.

La necesidad de estrategias seguras y eficaces para controlar y prevenir la pandemia de coronavirus

La inmunidad deteriorada es un factor de riesgo importante de infección y muerte por coronavirus. Según múltiples informes, los ancianos y las personas con comorbilidades como hipertensión, diabetes, cáncer

y obesidad se ven más gravemente afectados por el COVID-19 y sufren más complicaciones de salud.¹⁵⁻¹⁷

Todos estos factores de riesgo están asociados con deficiencias de micronutrientes debido a una dieta inadecuada, diabetes y otras predisposiciones genéticas, ingesta de diversos fármacos, tabaquismo, contaminación ambiental y otros factores externos. En conjunto, culminan en alteraciones metabólicas y alteran el estado de salud de las personas afectadas, incluyendo la inmunidad.

Al comienzo de la pandemia del COVID-19, se estableció la correlación entre los niveles bajos de vitamina D, la deficiencia de zinc y el riesgo de infecciones.¹⁸ Un suministro insuficiente de zinc deteriora importantes funciones inmunes como la eliminación (fagocitosis) de patógenos, la actividad de las llamadas „células asesinas naturales“ y otras.¹⁹ Su combinación con vitamina C mostró efectos de mejora inmunológica.²⁰

Entre varios mecanismos de protección inmunológica atribuidos a la vitamina D, este nutriente afecta el sistema inmunológico celular al controlar la sobreproducción de citoquinas desencadenadas por infecciones virales, incluido COVID-19. La vitamina D también puede disminuir el daño tisular causado por una explosión de sustancias de señalización biológica (citoquinas) durante una infección, un proceso que también se conoce como „tormenta de citoquinas“.²¹

La combinación de vitamina C con ciertos aminoácidos, extracto de té verde y otros micronutrientes mostró ventajas especiales. Esta combinación logró inhibir la expresión de los receptores ACE2 celulares- el punto de entrada del coronavirus- en células pulmonares, efecto que fue particularmente pronunciado en el contexto de procesos inflamatorios (condiciones proinflamatorias).^{22,23}

Está bien establecido que la vitamina C tiene fuertes efectos antivirales y que alivia un proceso de inflamación que se sabe que se agrava en las infecciones por

coronavirus que resultan en la „tormenta de citoquinas“ que amenaza la vida.^{24,25}

Junto con la vitamina D y el zinc, la vitamina C interactúa sinérgicamente para proteger las capas celulares del cuerpo, conocidas como “barreras biológicas” y representan el umbral crítico para que los patógenos penetren en el cuerpo. Esta combinación de micronutrientes también tiene un efecto positivo en las células del sistema inmunológico.²⁶

El grupo de las vitaminas B también es fundamental para un funcionamiento óptimo del sistema inmunológico en la defensa contra las infecciones virales y la producción de anticuerpos.²⁷ La deficiencia de vitamina B6 afecta a ambos “pilares” de la defensa inmunitaria: la inmunidad humoral y la inmunidad mediada por células. La formación de nuevos linfocitos, su maduración (diferenciación) y la producción de anticuerpos se ven perjudicadas por una deficiencia de esta vitamina.^{28,29} Las personas mayores en particular son propensas a la deficiencia de vitamina B12 y folato, que afectan negativamente su estado de inmunidad.^{30,31}

Varios extractos de plantas y componentes activos de plantas han demostrado efectos beneficiosos en la función del sistema inmunológico.³² Entre estas sustancias, una molécula de azúcar compleja rica en azufre (polisacárido sulfatado) de algas pardas (fucoidan) muestra una variedad de efectos inmunomoduladores, incluida la activación de varias células del sistema inmunológico y la mejora de las respuestas antivirales. Está involucrado en actividades inmunes tales como las de los macrófagos, y las células NK (células asesinas naturales). Las sustancias de señal ya discutidas, las citoquinas, también están influenciadas positivamente por estos componentes de la planta.^{33,34}

Además de estos ingredientes vegetales especiales, las frutas y verduras ricas en polifenoles y vitamina C (cerezas ácidas, frutas de lichi, raíz de jengibre y otras) tam-

bién han mostrado fuertes efectos antiinflamatorios y antioxidantes en numerosos estudios.³⁵

Ventajas de los micronutrientes contra los coronavirus

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, se ha mostrado un interés creciente en aplicar enfoques naturales seguros y efectivos que respalden la función del sistema inmunológico y tengan efectos antivirales directos sobre el coronavirus.

Los micronutrientes, especialmente cuando se aplican en combinaciones específicas, pueden afectar directamente al agente infeccioso y mejorar las funciones del sistema inmunológico, aumentando así la eficacia en la eliminación de virus y otros patógenos.

Dado que su objetivo clave es fortalecer las células del cuerpo en su defensa contra los ataques virales en general, los micronutrientes también son efectivos contra los coronavirus mutados. Además, los micronutrientes tienen un gran margen de seguridad y apoyan múltiples funciones celulares en el cuerpo.

Desde la aparición del COVID-19, varios estudios han buscado compuestos naturales individuales que pudieran prevenir el primer paso de la infección: la unión de la proteína Spike del virus a su receptor celular natural. Muchos de estos estudios utilizaron métodos de modelado molecular al intentar adaptar la estructura de la proteína spike viral (“clave”) a la estructura del receptor de células ACE2 (“cerradura”).¹⁷ También se llevaron a cabo un gran número de evaluaciones teóricas en el que los micronutrientes que ya se habían probado con éxito en otros patógenos ahora se aplicaron a los coronavirus.³⁶ Un número limitado involucraron pruebas experimentales que evaluaban qué micronutrientes interfieren con la unión de la proteína COVID Spike a su receptor específico en la superficie celular.^{37,38}

Aplicaciones clínicas de micronutrientes contra coronavirus

Numerosos estudios recomiendan el consumo de vitamina C para controlar las infecciones del tracto respiratorio inferior. La suplementación con vitamina C representa una de las intervenciones terapéuticas más convincentes contra los coronavirus.³⁹⁻⁴²

Un ensayo clínico en los Estados Unidos informó que las dosis intravenosas (IV) de vitamina C redujeron las tasas de muerte por síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) inducido por sepsis. El SDRA es un daño pulmonar potencialmente mortal en el que por la capa de células epiteliales infectadas- “con fugas”- penetra cada vez más líquido de los tejidos en los pulmones, lo que dificulta la respiración y conduce a un suministro insuficiente de oxígeno al cuerpo. El desarrollo de SDRA en pacientes con COVID-19 es una complicación crítica que conduce a la mortalidad.⁴³

Un estudio de intervención clínica aleatorizado y controlado con placebo publicado recientemente documentó, que la vitamina C en dosis altas puede reducir casi a la mitad.⁴⁴ La tasa de muerte en pacientes con estadios avanzados de COVID-19

Este estudio clínico multicéntrico coordinado por el Hospital Universitario de Wuhan, el sitio del brote de la pandemia actual, incluyó a pacientes con COVID-19 confinados en unidades de cuidados intensivos debido a la gravedad de la etapa potencialmente mortal de sus infecciones. En estos pacientes gravemente enfermos, las dosis diarias de 24 gramos de vitamina C, administradas por vía intravenosa, pudieron reducir la tasa de muerte (mortalidad) a aproximadamente la mitad, en comparación con los pacientes que recibieron solo un placebo.

Los pacientes que recibieron este tratamiento con altas dosis de vitamina C mostraron también una oxigenación significativamente mejor de la sangre, lo que indica que el oxígeno puede moverse mejor a los glóbulos rojos a través de la barrera aire-sangre (capa de células epiteliales de los pulmones) puede llegar mejor a los glóbulos rojos. Eso, a su vez, significa que el tejido pulmonar está menos inflamado, un hecho que fue confirmado en este estudio por niveles mucho más bajos de marcadores de inflamación (interleucina-6) en los pacientes con vitamina C.

Las posibilidades de supervivencia de los pacientes con COVID-19 en este estudio de vitamina C fueron desproporcionadamente mejores que en otro estudio clínico en el que se utilizó un fármaco (remdesivir), que ha sido recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de COVID-19 pacientes en todo el mundo.

Poco tiempo después, esta valoración fue puesta en perspectiva por la OMS: en un comunicado oficial de noviembre de 2020, la misma organización afirmó que actualmente no hay evidencia de que remdesivir, como otras preparaciones farmacéuticas testadas, pueden mejorar significativamente la supervivencia de los pacientes con COVID-19.⁴⁵

Cabe señalar que las altas dosis de vitamina C siguen siendo el único enfoque clínicamente probado para el tratamiento exitoso y que prolonga la vida de los pacientes con COVID-19.

Desde el surgimiento de la pandemia COVID-19, también se han iniciado varios ensayos clínicos con vitaminas C, D, A, B3 y zinc en diferentes países, como se enumeran en los registros de la OMS.⁴⁶

Es de destacar que los estudios clínicos que evidencian la efectividad de la vitamina C en el tratamiento de

pacientes con COVID-19 apenas o nada abordan los mecanismos específicos o celulares que puedan explicar esta importante observación clínica. Un efecto bien conocido son los beneficios de la vitamina C para el sistema inmunológico, así como sus poderosas propiedades antioxidantes. Su importancia como cofactor de numerosos biocatalizadores (enzimas) que intervienen en los procesos reguladores del metabolismo celular o moléculas genéticas (ADN), y su función crucial en la síntesis de colágeno, y por tanto para la estabilidad de las llamadas capas celulares de barrera, fundamental para los beneficios de esta vitamina para la salud.

Varios estudios realizados por nuestro propio instituto de investigación muestran que la vitamina C también inhibe específicamente varios mecanismos clave que utilizan los virus corona para infectar el cuerpo. Esto incluye, sobre todo, la inhibición de la producción (expresión) de los receptores ACE2 en la superficie de las células del cuerpo humano.²² Sin embargo, fue particularmente importante que pudiéramos demostrar que al combinar la vitamina C con ciertos otros micronutrientes estos inhibidores de los mecanismos clave de la infección por coronavirus puede aumentar significativamente.²³

Diseñar combinaciones de micronutrientes contra el SARS-CoV-2 para el control natural de la pandemia de coronavirus

Al combinar micronutrientes específicos que tienen diferentes funciones celulares, podemos lograr una mayor eficacia antiviral.

Además, nuestros estudios han demostrado que en la combinación de micronutrientes específicos, los ingredientes activos son efectivos en cantidades significativamente menores que cuando se usan individualmente. Este principio de sinergia de nutrientes, es decir, la influencia positiva mutua de los componentes individuales

de los micronutrientes entre sí, ha sido el foco de nuestra investigación científica sobre infecciones, así como sobre otras enfermedades, durante más de dos décadas.⁴⁷⁻⁴⁹

En un estudio realizado como parte de nuestra investigación sobre el coronavirus, examinamos los efectos de una combinación de extractos de plantas que contienen curcumina, resveratrol, extracto de té verde, extractos de plantas crucíferas y quercetina. Nos interesaba la cuestión de hasta qué punto esta combinación de micronutrientes es capaz de inhibir los mecanismos celulares clave decisivos, que son responsables del alto nivel de agresividad (infectividad) del coronavirus (SARS-CoV-2) causante de COVID-19 (Figura 4).

Nuestros estudios anteriores demostraron que una combinación específica de micronutrientes puede inhibir la expresión de los receptores ACE2 en las células epiteliales alveolares humanas en un 90%.^{22,23} En un estudio más reciente, demostramos que estos micronutrientes también pueden disminuir la expresión de los receptores NRP-1 en células que sobreexpresan las proteínas ACE2.³⁸

Además, observamos que la vitamina C (ácido ascórbico) utilizada en concentraciones altas (hasta 10 mM) puede disminuir significativamente la producción de ACE2 en los niveles de proteína y ARN, y mejorar la eficacia de otros compuestos naturales (es decir, extrac-

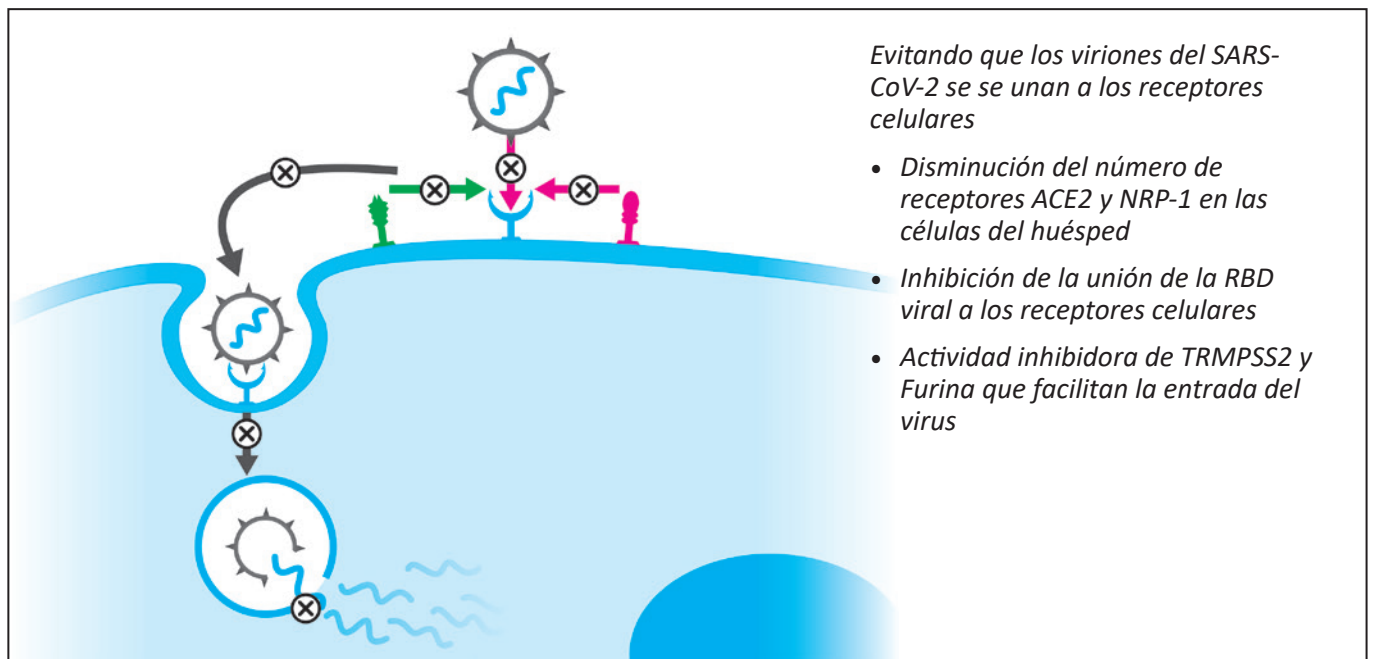


Figura 4: Los micronutrientes afectan a los mecanismos clave que intervienen en la infección del SARS-CoV-2 en las células humanas

A: Micronutrientes en la disminución de los receptores ACE2 y NRP-1

La disminución de los receptores ACE2 y NRP-1 (receptor de la neuropilina-1)- los dos puntos de acoplamiento previamente conocidos del coronavirus responsable del COVID-19 (SARS-CoV-2) presenta un objetivo terapéutico importante para disminuir la infectividad viral.

tos de té verde (EGCG), baicaleína, curcumina y otros) para disminuir la expresión celular de ACE2 (Ivanov et al., presentado).

En relación al efecto modulador del zinc sobre la interacción SARS-CoV-2 / ACE2⁵⁰ mostraron nuestros estudios que la eficacia del zinc en la disminución de la expresión de ACE2 puede ser potenciada por su combinación con

vitamina C. El aspartato de zinc aplicado a una concentración de 33 μM da como resultado una inhibición de ACE2 en un 22%. Sin embargo, cuando se combina con ascorbato, este efecto inhibitor se duplica y da como resultado una inhibición de la ACE2 del 62%.²³

En septiembre del 2020, se inició un estudio clínico prospectivo aleatorizado con 4500 participantes en las Clínicas Mayo para probar el papel de la suplementación con zinc versus multivitamínicos, para apoyar la salud inmunológica en el contexto de la pandemia de COVID-19. Los resultados se esperan para septiembre de 2021.⁵¹

B: Los micronutrientes inhiben la unión de RBD a los receptores ACE2 celulares

Este mecanismo del RBD con respecto a la unión de la proteína (S) a las células huésped, proporciona el marco para el diseño de inhibidores para prevenir la entrada del virus, frenando así más infecciones en el huésped.

Nuestros estudios muestran que varios componentes naturales, como las vitaminas y los ácidos grasos, pueden interferir directamente con la unión del RBD viral a los receptores ACE2.³⁸ Además, pudimos demostrar que una combinación específica de compuestos derivados de plantas puede inhibir que el pseudo virus SARS-CoV-2 se una a las células que expresan los receptores ACE2. Es particularmente destacable que estas combinaciones de micronutrientes desarrollan su efecto inhibitor tanto antes como después de que el virus penetre en las células.³⁸ Estos datos confirman la alta efectividad de los micronutrientes para inhibir la replicación del virus en células que ya están infectadas y así prevenir la propagación de la infección viral.

C: Micronutrientes para inhibir las actividades de TMPRSS2, furina y catepsina L

Se requieren varios biocatalizadores (enzimas) tanto para que el virus penetre en las células del cuerpo como para que se multiplique. La proteasa endosómica catepsina L,

o la serina proteasa asociada a la membrana celular TM-PRSS2 y furina, han sido implicadas en la facilitación de la entrada del virus del SARS-CoV en las células huésped mediante la escisión de la proteína S viral.⁵²

Por lo tanto, la interferencia con la actividad de estas proteasas es necesario para la inhibición eficaz de la infectividad y patogénesis del virus. Además de la infección por SARS-CoV-2, el vínculo de señal potencial entre la proteína Spike, furina y ACE2 se ha implicado en la aparición de eventos cardiovasculares adversos.⁵³

Nuestros estudios demostraron que los compuestos naturales pueden inhibir la actividad de estas enzimas a la vez.³⁸

D: Micronutrientes en la inhibición de la polimerasa RdRp

Los experimentos in vitro demuestran que el zinc posee actividad antiviral mediante la inhibición de la ARN polimerasa del SARS CoV. Específicamente, se demostró que los cationes Zn^{2+} , especialmente en combinación con piritiona de ionóforo de zinc, inhiben la actividad de la ARN polimerasa del coronavirus del SARS (ARN polimerasa dependiente de ARN, RdRp) al disminuir su replicación.⁵⁴

En nuestro estudio, la combinación definida de micronutrientes podría inhibir la actividad RdRp en un 100%.³⁸ Se consiguió así un bloqueo completo de esta enzima, que es decisiva para la replicación del virus.

CONCLUSIONES

Estos y otros hallazgos confirman el importante potencial de los micronutrientes, especialmente cuando se aplican en una combinación específica, como una nueva estrategia terapéutica para controlar la pandemia del COVID-19. Esta dirección muestra superioridad sobre otras medidas actualmente aplicadas al afectar simultáneamente los mecanismos de infección clave

utilizados por el SARS-CoV-2 y otros coronavirus: la entrada viral, su potencial de replicación y la expresión de los receptores ACE2 celulares.

Además, la seguridad general de los compuestos naturales hace de este enfoque una alternativa segura y eficaz que puede ser utilizada por el público en general. Los profesionales de la salud, en particular, deben considerar

las deficiencias de micronutrientes como un factor clave al evaluar a los pacientes con afecciones COVID-19. Dado que la detección de estas deficiencias puede ser difícil o poco práctica, es prudente asumir un estado de compromiso de nutrientes en todos los pacientes y aplicar suplementos de micronutrientes específicos como estrategia general para COVID-19.

REFERENCIAS

1. Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems. World Health Organization website. <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems> Published October 13, 2020. Accessed January 13, 2021.
2. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018
3. Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):613-620. doi:10.1038/s41423-020-0400-4
4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26(5):681-687. doi:10.1038/s41591-020-0868-6
5. Mahmoud IS, Jarrar Y, Alshaer W, Ismail S. SARS-CoV-2 entry in host cells-multiple targets for treatment and prevention. *Biochimie.* 2020;175:93-98. doi:10.1016/j.biochi.2020.05.012
6. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. doi:10.1126/science.abd3072
7. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):856-860. doi:10.1126/science.abd2985
8. Lin L, Ting S, Yufei H, Wendong L, Yubo F, Jing Z. Epitope-based peptide vaccines predicted against novel coronavirus disease caused by SARS-CoV-2. *Virus Res.* 2020;288:198082. doi:10.1016/j.virusres.2020.198082
9. Laha S, Chakraborty J, Das S, Manna SK, Biswas S, Chatterjee R. Characterizations of SARS-CoV-2 mutational profile, spike protein stability and viral transmission. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104445. doi:10.1016/j.meegid.2020.104445
10. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117
11. Simmons G, Zmora P, Gierer S, Heurich A, Pöhlmann S. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res.* 2013;100(3):605-614. doi:10.1016/j.antiviral.2013.09.028
12. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77(16):8801-8811. doi:10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003
13. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
14. Allen A, Kaiser LS. NIH 'Very concerned' about serious side effect in Coronavirus vaccine trial. *Scientific American.* September 15, 2020. <https://www.scientificamerican.com/article/nih-very-concerned-about-serious-side-effect-in-coronavirus-vaccine-trial/> Accessed January 13, 2021.

15. Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020;127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371
16. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. doi:10.1016/j.jiph.2020.07.014
17. 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(5):766-788. doi:10.1016/j.apsb.2020.02.008
18. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2019722. Published 2020 Sep 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19722
19. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:1712. Published 2020 Jul 10. doi:10.3389/fimmu.2020.01712
20. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(2):85-94. doi:10.1159/000090495
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. Ivanov V, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Effective and safe global public health strategy to fight the COVID19 pandemic: Specific micronutrient composition inhibits Coronavirus cell-entry receptor (ACE2) expression, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.
23. Ivanov V, Goc A, Ivanova S, Niedzwiecki A, Rath M. Inhibition of coronavirus receptor ACE2 expression by ascorbic acid alone and in combinations with other natural compounds. 2020. Submitted.
24. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition.* 2020;12:100190. doi:10.1016/j.phanu.2020.100190
25. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(5):1147-1159. doi:10.1042/BST20180169
26. Name JJ, Souza ACR, Vasconcelos AR, Prado PS, Pereira CPM. Zinc, Vitamin D and Vitamin C: Perspectives for COVID-19 With a Focus on Physical Tissue Barrier Integrity. *Front Nutr.* 2020;7:606398. Published 2020 Dec 7. doi:10.3389/fnut.2020.606398
27. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B-6. In: Stipanuk M, ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:693-732.
28. Chandra RK, Sudhakaran L. Regulation of immune responses by vitamin B6. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;585:404-423. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb28073.x
29. Rall LC, Meydani SN. Vitamin B6 and immune competence. *Nutr Rev.* 1993;51(8):217-225. doi:10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x
30. Gross RL, Reid JV, Newberne PM, Burgess B, Marston R, Hift W. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1975;28(3):225-232. doi:10.1093/ajcn/28.3.225
31. Erkurt MA, Aydogdu I, Dikilitaş M, et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract.* 2008;17(2):131-135. doi:10.1159/000112967
32. Sumera W, Goc A, Niedzwiecki A, Rath M. The micronutrient combination with immune-enhancing effects. *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.
33. Maruyama H, Tamauchi H, Iizuka M, Nakano T. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoïdan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med.* 2006;72(15):1415-1417. doi:10.1055/s-2006-951703
34. Li B, Lu F, Wei X, Zhao R. Fucoïdan: structure and bioactivity. *Molecules.* 2008;13(8):1671-1695. Published 2008 Aug 12. doi:10.3390/molecules13081671
35. Kelley DS, Adkins Y, Laugero KD. A Review of the Health Benefits of Cherries. *Nutrients.* 2018;10(3):368. Published 2018 Mar 17. doi:10.3390/nu10030368
36. Quiles JL, Rivas-García L, Varela-López A, Llopis J, Battino M, Sánchez-González C. Do nutrients and other bioactive molecules from foods have anything to say in the treatment against COVID-19?. *Environ Res.* 2020;191:110053. doi:10.1016/j.envres.2020.110053
37. Goc A, Sumera W, Ivanov V, Niedzwiecki A, Rath M. Micronutrient combination inhibits two key steps of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: vital binding to ACE2 receptor and its cellular receptor, *J Cellular Medicine and Natural Health.* 2020.

38. Goc A, Ivanov V, Ivanova S, Chatterjee M, Rath M, Niedzwiecki A. Simultaneous inhibition of key mechanisms of SARS-CoV-2 infection by a specific combination of plant-derived compounds. 2020 (submitted).
39. Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):433-434. doi:10.1016/S2213-2600(20)30127-2
40. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun*. 2020;87:59-73. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.046
41. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:1451. Published 2020 Jun 19. doi:10.3389/fimmu.2020.01451
42. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(7):e039519. Published 2020 Jul 8. doi:10.1136/bmjopen-2020-039519
43. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial [published correction appears in JAMA. 2020 Jan 28;323(4):379]. *JAMA*. 2019;322(13):1261-1270. doi:10.1001/jama.2019.11825
44. Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):5. Published 2021 Jan 9. doi:10.1186/s13613-020-00792-3
45. Who recommends against the use of remdesivir in covid-19 patients. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>. Published January, 2021.
46. Covid-19 studies from the world health organization database. https://clinicaltrials.gov/ct2/who_table
47. Goc A, Gehring G, Baltin H, Niedzwiecki A, Rath M. Specific composition of polyphenolic compounds with fatty acids as an approach in helping to reduce spirochete burden in Lyme disease: in vivo and human observational study. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320922005. Published 2020 May 24. doi:10.1177/2040622320922005
48. Jariwalla RJ, Niedzwiecki A, Rath M. The essentiality of nutritional supplementation in HIV infection and AIDS: Review of clinical studies and results from a community health micronutrient program. *Bioactive Foods in Promoting Health*. 323-342. 10.1016/B978-0-12-374628-3.00022-0.
49. Turchenko LV, Voloshchuk EO, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. Clinical improvement of active tuberculosis patients with complex treatment and nutritional supplementation. *The Open Natural Products Journal*. 2008;1: 20-26.
50. Speth R, Carrera E, Jean-Baptiste M, Joachim A, Linares A. Concentration-dependent effects of zinc on angiotensin-converting enzyme-2 activity (1067.4). *FASEB J*. 2014; 28(Suppl 1): 1067.42014.
51. Zinc versus multivitamin micronutrient supplementation in the setting of COVID-19 (ZnCOVID-19). *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551339> Published September 16, 2020. Updated January 5, 2021. Accessed January 13, 2021.
52. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
53. Ming Y, Qiang L. Involvement of Spike Protein, Furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related Cardiovascular Complications [published online ahead of print, 2020 Jul 11]. *SN Compr Clin Med*. 2020;1-6. doi:10.1007/s42399-020-00400-2
54. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. Published 2010 Nov 4. doi:10.1371/journal.ppat.1001176