

TESINA FINALE CORSO RTB IPPOCRATE – LA TERAPIA CRAPu

Gianluca Pirro

- **Premessa**

Ho scelto questo argomento, di cui si è occupato nel relativo webinar il dott. Fabrizio Strata, sia per l'attualità e importanza in relazione alla pandemia COVID-19, sia per la personale conoscenza che già avevo con il dott. Fabrizio Strata, sia per aver sperimentato su me stesso la terapia CRAPu durante le mie due infezioni da SARS-CoV-2 nell'anno 2022. Ringrazio il dott. Fabrizio Strata anche per avermi seguito personalmente durante la malattia COVID-19.

- **Lo stress ossidativo e le basi scientifiche della terapia**

Le evidenze scientifiche disponibili sono attualmente concordi nel ritenere che lo *stress ossidativo* costituisca uno dei fattori di rischio emergenti per la salute. Ad esso, infatti, risulta associata una serie di quadri patologici, spesso di natura cronico-degenerativa, come il Parkinson, l'Alzheimer, il diabete di tipo 2, l'obesità, l'ipertensione arteriosa e persino il cancro.

Le malattie degenerative sono l'ultimo anello di una catena patologica iniziata molti anni prima. Un organismo è sano quando il suo sistema cellulare è in perfetto equilibrio (equilibrio elettrochimico), mantenendo attivo e funzionante il sistema immunitario. L'equilibrio della cellula tra il suo interno ed esterno è basato sulla stabilità del potenziale di membrana e sulla regolarità del meccanismo delle pompe Na/K (sodio/potassio) e Ca/Mg (calcio/magnesio) che, oltre ad un buon

rapporto tra gli elementi chimici, concorrono al mantenimento di un corretto potenziale di membrana.

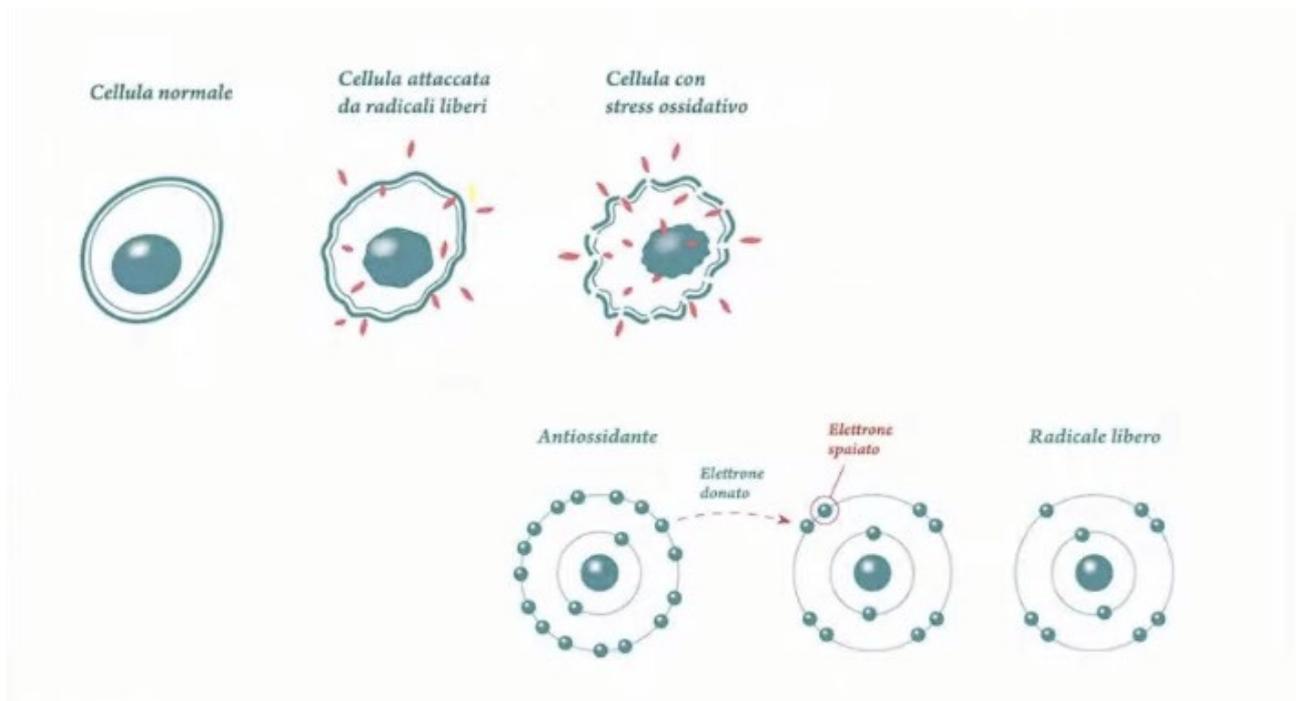
Questa funzionalità delle pompe è salvaguardata dall'acido ascorbico, che salifica i quattro elementi Na/K e Ca/Mg nei relativi ascorbati, ma l'acido ascorbico per salificare i quattro elementi deve stare allo stato ridotto e questo è mantenuto dai *gruppi tiolici* – SH^1 , legati principalmente al glutatione (GSH), una delle molecole organiche più importanti.

Questi gruppi hanno il compito di mantenere allo stato ridotto tutto il sistema antiossidante ma soprattutto di mantenere stabile il rapporto ossidante/riducente dell'organismo dal quale ricava energia e di legare sostanze tossiche che attaccano l'organismo. Tenere sotto controllo i gruppi tiolici ci permette di prevenire l'alterazione della cellula e del sistema immunitario e quindi le malattie degenerative. Importante tenere presente che l'acido ascorbico e il GSH funzionano in sinergia. Gli ascorbati legano l'agente ossidante e il gruppo tiolico del GSH lo espelle.

Cos'è esattamente lo stress ossidativo?

Lo *stress ossidativo* è una condizione patologica, trasversale a molte malattie note, derivante dalla rottura del fisiologico equilibrio fra la produzione e l'eliminazione, da parte dei sistemi di difesa antiossidante, di specie chimiche reattive dell'ossigeno (ROS), comunemente chiamate *radicali liberi*.

¹ I *tioli* (tioalcoli) sono composti organici assimilabili ad alcoli in cui l'atomo di ossigeno è stato sostituito da un atomo di zolfo, aventi quindi formula generale R-SH. Il gruppo funzionale –SH viene denominato come gruppo tiolo o come gruppo solfanile.



Normalmente l'organismo è in grado di far fronte all'attacco di questi ultimi mettendo in atto una serie di meccanismi protettivi, per lo più di natura enzimatica (glutazione perossidasi, superossidodismutasi e catalasi) che possono essere rinforzati dall'assunzione di una serie di micronutrienti contenuti in alimenti o nutraceutici. Questa barriera che si oppone all'ossidazione, detta *barriera antiossidante*, è localizzata sia all'interno delle cellule che all'esterno di esse. Alla sua costituzione concorrono numerosissime sostanze, in particolare quelle dotate di *gruppi tiolici o sulfidrilici (-SH)*, ai quali è universalmente riconosciuta un'azione "scavenger" (spazzino) diretta nei confronti delle specie ossidanti circolanti, quali gli idroperossidi (ROOH). Possiedono gruppi sulfidrilici liberi e quindi attivi contro i radicali liberi, il glutazione, la cisteina, l'acido alfa-lipoico, etc.

Quando l'efficienza della barriera antiossidante si abbassa e, in particolare, si riduce la concentrazione dei tioli ridotti, i radicali liberi, non più adeguatamente contrastati, possono attaccare qualsiasi componente tissutale, all'esterno e all'interno delle cellule, fino a

ossidare anche il DNA, depositario dell'informazione genetica, con possibile effetto mutageno e quindi cancerogeno. Di qui l'importante ruolo protettivo e, quindi, preventivo degli antiossidanti, da assumersi sia attraverso l'alimentazione sia attraverso una integrazione specifica.

La terapia CRAPu, a tal proposito, riesce ad integrare facilmente i gruppi - SH e quindi tutto il sistema antiossidante in poco tempo portando l'organismo a riequilibrarsi nel suo giusto rapporto ossidante/riducente e quindi ad attivare il sistema immunitario dopo il ristabilimento del rapporto *redox* omeostatico cellulare.

E' possibile misurare lo stress ossidativo?

Esso può essere agevolmente misurato grazie a un pannello messo a punto dal chimico Mauro Carratelli. Tale pannello si basa sull'esecuzione del d-ROMs test (determinazione dello stato ossidante globale del siero; valori normali 250-300 U CARR), del BAP test (determinazione del potenziale biologico antiossidante, espresso in termini di attività ferro-riducente; valore ottimale > 2200 mmol/L). Queste analisi sono particolarmente utili per individuare una condizione di stress ossidativo e per monitorare eventuali trattamenti con antiossidanti.

METABOLITI REATTIVI DELL'OSSIGENO **341**

Metodo: COLORIMETRICO (*)

U CARR

Valutazione ossidativa
 250 - 300: normalità
 301 - 320: valore 'soglia'
 321 - 340: lieve stress
 341 - 400: discreto stress
 401 - 500: forte stress
 > 500: fortissimo stress

**POTENZIALE BIOLOGICO
 ANTIOSSIDANTE**

2059

Metodo: COLORIMETRICO (*)

µmol/L

< 1400 Stato di fortissima
 1400 - 1599 carenza
 1600 - 1799 Stato di forte carenza
 1800 - 1999 Stato di carenza
 2000 - 2200 Stato di discreta carenza
 > 2200 Valore borderline
 Valore ottimale

- **La terapia CRAPu**

Che cosa significa CRAPu?

CRAPu sta per

Complementare

Rigenerante

Antiossidante

Puccio, Giovanni Puccio, ricercatore siciliano che ha messo a punto la combinazione terapeutica.

In cosa consiste la terapia CRAPu?

-500 ml di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%)

-*Glutathione*, 3 fiale da 600 mg

-*N-acetilcisteina*, 2 fiale da 300 mg

-*Acido ascorbico*, 1 fiala da 1 gr. (si può aumentare il dosaggio)

L'infusione deve essere lenta, da un minimo di 2 ore e mezza a un massimo di 5 ore.

Uno schema terapeutico efficace va da un minimo da 4 sedute ad un massimo di 10 sedute. Per patologie croniche lo schema è da personalizzare.

- **Il glutathione**

Il Glutathione è un tripeptide naturalmente prodotto dal nostro organismo che contiene tre aminoacidi differenti: glicina, cisteina e acido glutammico. Viene inserito nella gamma degli antiossidanti del nostro organismo ed è considerato tra i più importanti e potenti. Questo particolare antiossidante lo troviamo in ogni tessuto del nostro organismo e lo troviamo in grandi quantità all'interno del fegato.

Il suo compito è quello di contrastare i radicali liberi, eliminare le tossine presenti nel corpo, in particolare mercurio e metalli pesanti, ed è un perfetto disintossicante. Sono numerosi i benefici che possiamo ottenere grazie al Glutathione. Ecco i principali:

- combatte lo stress ossidativo permettendo al corpo di rigenerarsi più facilmente;
- allontana la comparsa di infiammazioni croniche di basso grado. Le infiammazioni sono la risposta del nostro sistema immunitario allo stress, infezioni ecc, ma quando diventano croniche non sono un alleato ma un problema;
- rigenera altri antiossidanti come la Vitamina C e la Vitamina E;
- protegge il corpo da agenti tossici ed inquinanti;
- fornisce più energia all'organismo contrastando anche gli stati ossidativi;
- migliora la salute mentale e la salute del nostro cervello;
- alza i livelli di immunità generale del corpo;
- dona alla pelle un aspetto più giovane e luminoso.

A cosa serve il **glutathione**?



insufficienza epato-biliare lieve o moderata



epatopatie su base iatrogena, tossica e virale



intossicazione epatica da farmaci



abuso di alcol



invecchiamento cutaneo



prolungata esposizione alla luce solare

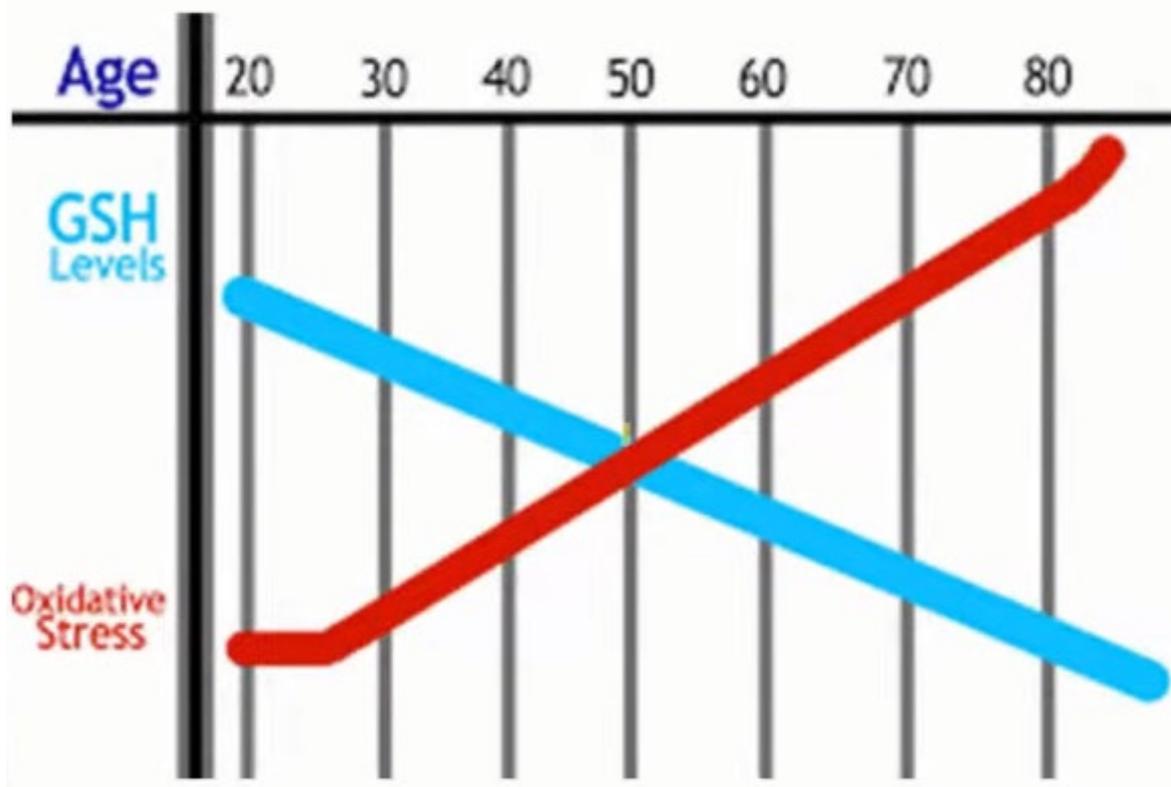


protezione nei confronti del fumo di sigaretta



I livelli endogeni di glutathione scendono con l'aumentare dell'età e dello stress ossidativo:

Concentrazione di glutathione vs età



Il glutathione introdotto con la dieta non viene assorbito perché viene rapidamente degradato da un enzima diffuso nell'apparato gastroenterico: la gamma glutamil transferasi (GGT).

La sua disponibilità dipende dai precursori come acido glutammico, glicina e cisteina, che a loro volta dipendono da un adeguato apporto nutrizionale. Alimenti ricchi di zolfo, selenio, vitamina C, riboflavina (vit B2) e niacina (vit PP) sono uno stimolo efficace per la sintesi endogena di glutathione.

Una delle migliori formulazioni di glutathione per via orale è quella liposomiale, una formulazione liquida in cui il nutriente o i nutrienti

sono incapsulati in nano-sfere lipidiche che ne permettono la massima protezione gastrica e il massimo assorbimento intestinale.

Mentre acido glutammico e glicina sono ampiamente presenti negli alimenti delle nostre diete, la cisteina non lo è, ma è presente però nelle proteine non denaturate del siero del latte o whey.

La cisteina in sé viene ossidata rapidamente. Per stabilizzarla viene legata ad un gruppo acetile per formare l'N-acetilcisteina (NAC), ma del NAC che introduciamo, il gruppo acetile previene l'ossidazione solo del 15% della cisteina, mentre la restante 85% viene ossidata.

La cisteina ossidata è quella che dà effetti collaterali come nausea, diarrea, dolori addominali.

Quando lo stress ossidativo produce nell'organismo i perossidi si determina la reazione:



dove 2 GSH rappresentano due molecole di L-glutatione e ROOH il perossido. Dalla reazione si produce acqua, alcool (ROH) e una molecola di glutazione disolfuro (GSSG).

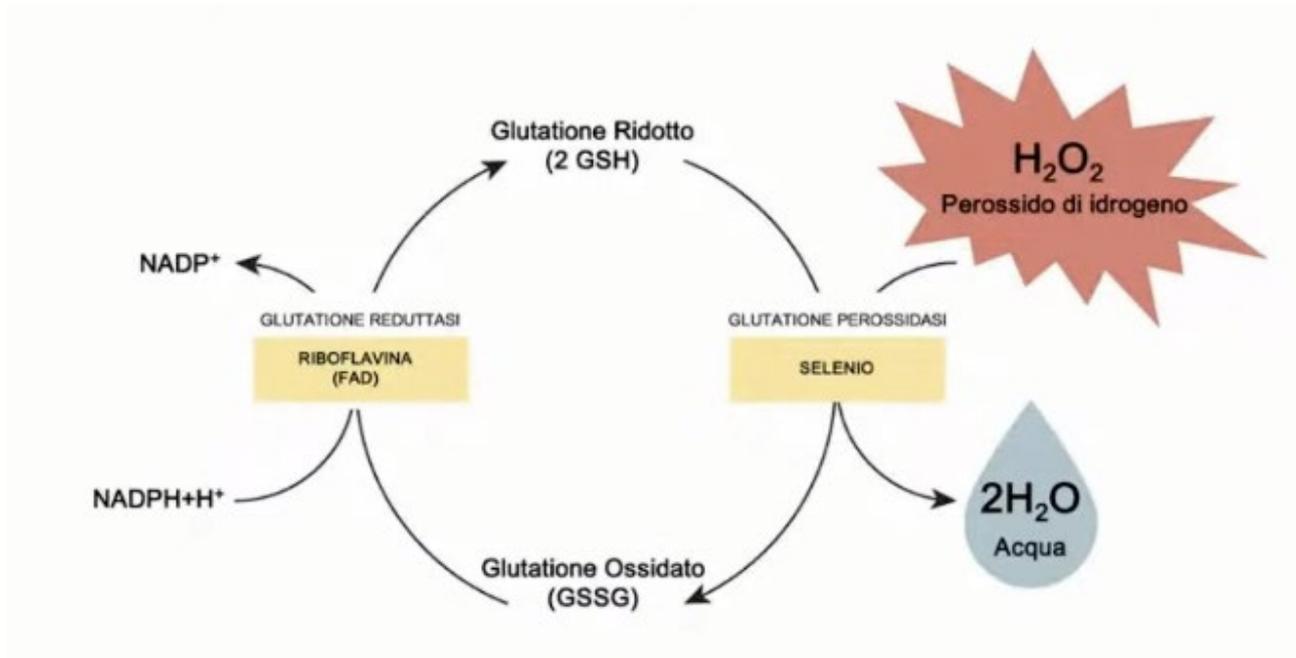
Se il perossido in questione è rappresentato dall'acqua ossigenata, la reazione sarà:



e cioè la formazione di due molecole di acqua e una di glutazione disolfuro.

Entrambe le reazioni sono catalizzate dall'enzima *glutazione perossidasi* che ha sempre una funzione antiossidante ed è un enzima selenio-dipendente.

Nell'organismo la riconversione della forma ossidata in quella ridotta avviene ininterrottamente. Tale rigenerazione è catalizzata dall'enzima *glutathione riduttasi* grazie alla presenza di NADPH^2 che in presenza di riboflavina cede gli elettroni al glutathione ossidato.



² Il **nicotinammide adenina dinucleotide fosfato** (a cui ci si riferisce spesso con la formula **NADP(H)**, che comprende sia **NADP⁺**, la forma ossidata, che **NADPH**, la forma ridotta, a volte indicata anche come **NADPH²**^[2]) è un nucleotide simile per funzioni biologiche e struttura al NAD, da cui differisce per la presenza di un gruppo fosfato aggiuntivo esterificato al gruppo ossidrilico del carbonio 2' dell'adenosina. È un coenzima ossidoriduttivo.

Mentre il NAD è utilizzato primariamente nei processi catabolici (reazioni di ossidazione del metabolismo), il NADP(H) viene utilizzato nei processi anabolici (reazioni riduttive).

- **Glutazione, virus, batteri e sistema immunitario**

Dallo studio di pubblicazioni scientifiche e dalle osservazioni eseguite da un patologo clinico con cui collabora dal 1982, Giovanni Puccio dichiara di aver dedotto che i virus e i batteri diventano resistenti quando è bloccato il ciclo della metilazione o in presenza di eccesso di oncogeni o metalli tossici.

Secondo Puccio la deplezione del glutazione ridotto è l'innescò per la riattivazione di virus e batteri intracellulari latenti. Le riattivazioni virali sono normalmente dovute a quei patogeni capaci di risiedere allo stato latente nel corpo; ciò suggerisce che queste infezioni si sviluppino per mezzo della riattivazione. In generale, la deplezione intracellulare del glutazione è associata alla riattivazione di diversi tipi di virus, e questo spiegherebbe anche la riattivazione di altri batteri intracellulari latenti. Nell'infezione da herpes simplex di tipo 1, aumentando la concentrazione di glutazione, si inibisce la replicazione virale bloccando la formazione di legami disolfidi nella glicoproteina B. Dato che la glicoproteina B sembra essere presente in ogni tipo di herpes virus, è probabile che la deplezione del glutazione sia responsabile anche della riattivazione del virus Epstein-Barr e del Citomegalovirus.

Puccio ha suggerito che tali virus sopprimano il sistema immunitario dell'ospite diminuendo il suo selenio, inibendo così l'uso da parte del corpo dell'ospite dell'enzima glutazione perossidasi.

Dato che la glutazione perossidasi fa uso di glutazione, la deplezione del glutazione ridotto stesso potrebbe coadiuvare i virus nel loro meccanismo di infezione. Quando il glutazione ridotto è sufficientemente diminuito e lo stress ossidativo diviene sufficientemente grave in una persona con predisposizione genetica, si

instaura un blocco a livello della sintesi della metionina nel ciclo di metilazione. Poiché il ciclo di metilazione è situato a monte della cisteina e del glutatione nel metabolismo dei solfati, ci sono ulteriori cali e si forma un circolo vizioso.

Che cosa è il ciclo di metilazione e che cosa fa?

Il ciclo di metilazione (chiamato anche ciclo della metionina) è la parte maggiore della biochimica del gruppo dei solfati e del gruppo metile nel corpo. E' anche strettamente connesso al metabolismo dei folati ed è uno dei due processi biochimici nel corpo umano che richiede Vitamina B12. Questo processo alimenta i gruppi di metile per un gran numero di reazioni di metilazione, comprese quelle del DNA metilato e quelle coinvolte nella sintesi di una grande varietà di sostanze, inclusa la creatina, la colina, la carnitina, il coenzima Q10, la melatonina, le proteine base della mielina. La metilazione è anche usata per metabolizzare le catecolamine, dopamina, norepinefrina e epinefrina, per disattivare l'istamina e per metilare i fosfolipidi, promuovendo la trasmissione di segnali attraverso le membrane. Il ruolo del ciclo di metilazione nel metabolismo dei solfati è quello di fornire metaboliti contenenti zolfo per formare una varietà di sostanze importanti, compresa cisteina, glutatione, taurina e solfato, attraverso la sua connessione con la via della transulfurazione. Questo ciclo equilibra le esigenze per la metilazione e per il controllo dello stress ossidativo.

che tramite la regolazione delle loro funzioni e la moltiplicazione dei leucociti (globuli bianchi).

Inoltre è noto da tempo che svolge una importante funzione antivirale nei confronti dei virus influenzali, rinovirus, herpes virus I e II, HIV, epatite A, B, C.

Tenendo alto con integrazione appropriata il potere antiossidante dell'organismo (integratori che contengono anche i gruppi tiolici SH) questo non permetterà a nessun virus di attaccare la cellula. I macrofagi, infatti, per uccidere i virus o i batteri emettono i perossidi che devono essere subito ridotti dopo aver ucciso i microrganismi. L'accumulo dei perossidi diventa pericoloso anche per i macrofagi. Quindi un buon rapporto redox (riducente/ossidante) cellulare fa mantenere attivo tutto il sistema immunitario. Affiancare una terapia riducente (terapia CRAPu) a quella antibiotica e/o antivirale accelera la guarigione delle infezioni causate da virus e batteri.

- **La terapia CRAPU e il virus SARS-CoV-2**

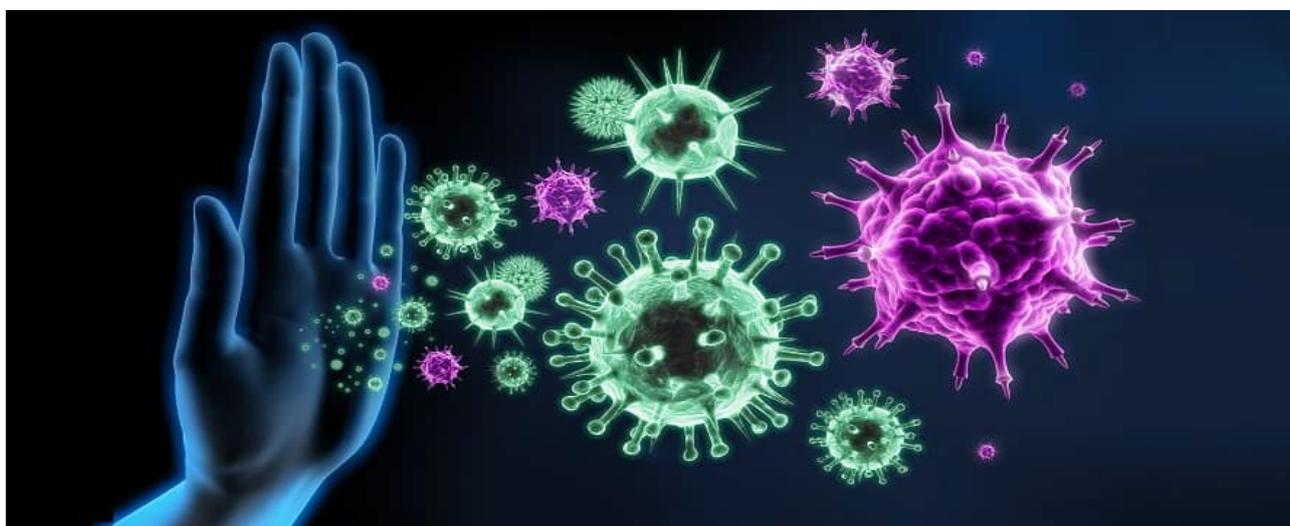
Recenti pubblicazioni confermano gli studi di Giovanni Puccio sull'importanza della N-Acetilcisteina come potenziale agente terapeutico nell'infezione da SARS-CoV-2, efficace per sciogliere il biofilm responsabile di eventi acuti e cronici. Sin dal 1992 le sue ricerche e la Terapia CRAPu mettevano in evidenza il ruolo fondamentale della N-acetilcisteina (NAC) e del glutatione (GSH) nello stress ossidativo.

Nel corso della pandemia influenzale "2009-2010" Puccio cercò in più occasioni di spiegare la relazione tra virus e stress ossidativo, sottolineando come l'assunzione di NAC con acido ascorbico abbia l'effetto di innalzare i livelli di glutatione, potenziando le difese antiossidanti nei confronti delle infezioni. Le sue ricerche nel 1998 si concretizzarono nella formulazione della Terapia CRAPu, ma ancora oggi vengono osteggiate, nonostante vi siano molti più studi e pubblicazioni a conferma. Intuizioni che prima venivano tacciate come improbabili sono oggi oggetto di interesse da parte della comunità scientifica internazionale, che si interroga sul ruolo dell'equilibrio redox nella regolazione della suscettibilità all'infezione da SARS-CoV-2 e alla relativa risposta immunitaria, discutendo l'efficacia dei composti antiossidanti nella gestione del COVID-19³.

Il dottor Giuseppe Franco Cusumano, medico di famiglia di Campobello di Mazara (Tp), in una sua intervista ad ANSA.it racconta della propria

³ Cito tra le tante la pubblicazione di A.Khanfar, B. Al Qaroot "Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality?", Eur Rev Med Pharmacol Sci 2020 Dec;24(23):12500-12509.

esperienza e dei risultati nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2. Alla propria terapia di base con cui i suoi pazienti mostravano importanti miglioramenti il medico trapanese ha integrato la Terapia CRAPu. «Se a questa terapia di base – spiega il dottor Cusumano citando gli studi di Puccio -, che ci ha dato importanti risultati con percentuali di guarigione tra il 95-98%, aggiungiamo una flebo con glutathione, N-acetilcisteina e vitamina C ripristinando il ciclo del glutathione siamo nelle condizioni di bloccare la replicazione virale».



In una nota Giovanni Puccio spiega la base dei suoi studi e delle sue scoperte su virus e batteri:

«Nel dicembre 2020, con alcuni membri della nostra Associazione, i dottori Nicola Pantano e Santino Scola, e Rossella Puccio (presidente ad interim) abbiamo incontrato gli esperti dell'Assessorato alla Sanità della Regione Sicilia ai quali abbiamo esposto la nostra proposta di medicina integrata, profilassi per la prevenzione e strategia diagnostica per rispondere all'emergenza Covid-19 causata dal coronavirus Sars-Cov-2. Agli esperti presenti abbiamo spiegato l'implicazione dello stress ossidativo permanente e l'esistenza di un processo di metilazione e di

un ciclo del glutathione che ci protegge dai virus attraverso una molecola -CH₃ (gruppo metile) che l'organismo emette per bloccare la replicazione del virus, rendendolo così innocuo e attaccabile dalle terapie farmacologiche, aumentandone la loro efficacia in sinergia con il glutathione ridotto e la vitamina C.

Un approccio di medicina integrata in cui fondamentale è la prevenzione, con esami come l'omocisteina e la vitamina D. Abbiamo illustrato alcuni casi, come quello di un medico siciliano in terapia intensiva con polmonite bilaterale che, sottoposto alla terapia integrata elaborata da Giovanni Puccio, si è negativizzato, con un recupero del quadro clinico compromesso da 24 giorni. Il documento inizialmente non è stato pubblicato, ma inviato a membri della comunità scientifica, esperti della Sanità ed esponenti istituzionali. Nonostante le pubblicazioni e i risultati a supporto, quasi nulla si è smosso.

Alcuni medici, trovando interessanti i miei studi, hanno iniziato ad applicare parte della Terapia CRAPu, ottenendo risultati sorprendenti già nei primi giorni di trattamento. L'aumento dei livelli di GSH nei tessuti può ridurre la gravità e i tassi di mortalità di COVID-19. A conferma lo studio "*Could glutathione depletion be the Trojan horse of COVID-19 mortality?*" (L'esaurimento del glutathione potrebbe essere il cavallo di Troia della mortalità da COVID-19?) a cura di due scienziati del Dipartimento di Chirurgia Speciale, Università della Giordania, Amman, Giordania. Nel 2021 un'altra pubblicazione internazionale "*Covid-19: A methyl-group assault?*" parla di "assalto al gruppo metilico" nell'infezione provocata dal virus SARS-CoV-2. Ma non sono le uniche: conferme a studi che conduco dal 1992 e che nel 2009 portano a una pubblicazione su virus e batteri, e che mi permettono di affermare come

sia necessario tenere attivi i cicli vitali della metilazione e del glutatione per mantenere lo scudo molecolare attivo, ossia quella difesa che protegge l'organismo dalla replicazione dei virus a RNA e dai carcinogeni ambientali che spingono gli oncogeni a formare le neoplasie.

Questo lavoro, fatto di lunghi studi e ricerche in collaborazione con scienziati e medici da ogni dove, parte già nel 2009, quando abbiamo avviato uno studio sui virus a RNA (influenza suina). Gli studi e le ricerche, condotti grazie allo scambio e all'integrazione dei saperi di ognuno, mi hanno permesso di confermare le mie intuizioni sullo stress ossidativo. Avevo capito che gli organismi in stress ossidativo erano più soggetti all'infezione, deducendo che aumentando le riserve di glutatione con la flebo CRAPu sarebbe stato possibile ristabilire il sistema redox (riducente/ossidante), normalizzando il processo di metilazione che blocca la replicazione dei virus e dunque l'infezione. Un'intuizione che nel 2009 fu accolta con scetticismo e che nel 2020 con lo scoppio della pandemia trovava conferma. Mentre l'epidemia di COVID-19 iniziava a fare notizia, con alcuni medici e scienziati lavoravamo a un'importante pubblicazione scientifica sulla farmaco resistenza dei virus e dei batteri in un ammalato di cancro, "*A case of personalized and precision medicine: Pharmacometabolomic applications to rare cancer, microbiological investigation, and therapy*" (autrici e autori: Giovanni Puccio, Simone Cristoni, Nicola Pantano, Francesco Sortino, Luigi Rossi Bernardi, Amir Mohammad Malvandi, Martina Larini, Ermanno Longhi, Matteo Conti) pubblicata su PUBMED.

Ho così ripreso gli studi e attraverso il confronto e la collaborazione con altri studiosi, scienziati e medici ho integrato le ricerche mettendo a

punto uno studio che, in forma privata, è stato inviato a direttori delle strutture sanitarie e rappresentanti istituzionali.

Questi studi, come avviene dal 1992, sono a disposizione della comunità scientifica. Rimaniamo a disposizione di medici, scienziati e degli esperti per condividere le ricerche e la Terapia CRAPu, auspicando che possa essere finalmente avviata una sperimentazione ufficiale».