Foto di Hans

Triticum aestivum. La fermentazione dei cereali è un'antica tecnica utilizzata per migliorare la consistenza, la digeribilità e la conservabilità di diversi alimenti

Il ruolo del fermentato di grano Lisosan G nella prevenzione e progressione del covid-19

In base ai risultati dello studio presentato, si può affermare che il Lisosan G contiene tutte le più importanti molecole conosciute per ridurre e/o bloccare le infezioni e probabilmente avere un importante ruolo positivo contro il Covid-19, sia nella prevenzione che nella progressione della malattia

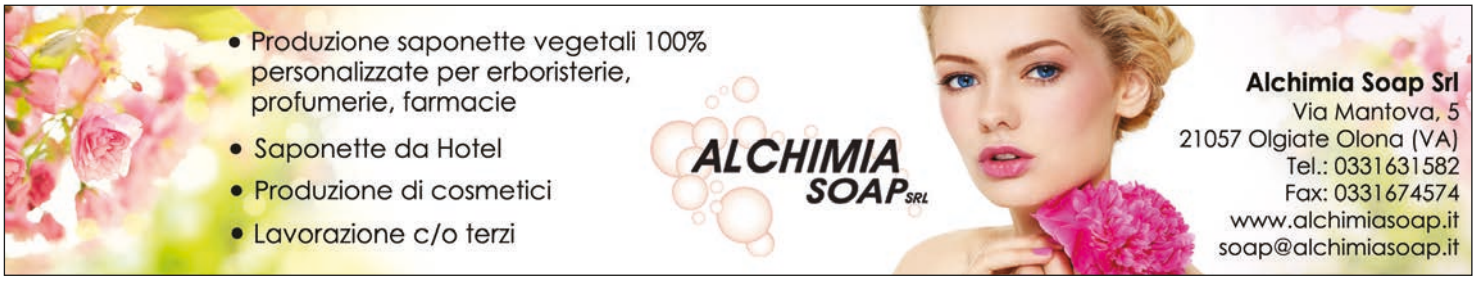
*** Vincenzo Longo**

Al fine di prevenire le infezioni è fondamentale avere un sistema immunitario sano e funzionale ed una base importante per una risposta immunitaria ottimale è una dieta adeguata ed equilibrata (1-2). Un buono stato nutrizionale riduce stress ossidativo ed infiammatorio che sono entrambi collegati con il sistema immunitario. Molti componenti della dieta come acidi grassi omega 3, vitamina A, B, C e fitochimici quali i polifenoli e i carotenoidi, agiscono nel ridurre l'infiammazione, lo stress ossidativo e nel migliorare il sistema immunitario. Anche le fibre sono molto importanti in quanto hanno proprietà anti-infiammatorie attraverso la fermentazione dei batteri intestinali e la formazione di composti come gli acidi grassi a catena corta che migliorano il microbiota intestinale (l'insieme dei batteri presenti nel nostro intestino). Lo stress ossidativo può essere fortemente dannoso ed essere alla base di molte malattie. A questo riguardo è stato riportato che un elevato e cronico stress ossidativo si ritrova nelle persone affette da infezioni virali come l'Epstein-Barr virus e quello dell'immunodeficienza (HIV) ed esso è anche associato ad un sistema immunitario danneggiato (3). E' stata ritrovata anche un'asso-

ciazione tra radicali liberi, danno dell'endotelio ed infiammazione (4). Sia il danno endoteliale che l'infiammazione appaiono giocare un ruolo chiave nel COVID-19 (5). Tra i componenti della dieta che possono giocare un importante ruolo nelle infezioni virali ritroviamo proteine, lipidi, fibre, vitamina A, E, C, vitamine del gruppo B, zinco, ferro, selenio, polifenoli, carotenoidi. Tra i più abbondanti fitochimici nella dieta ritroviamo i polifenoli che sono noti per la loro azione anti-infiammatoria ed antiossidante. E' stato riportato che i polifenoli sono in grado di inibire i fattori NFkB e AP-1, che regolano i processi infiammatori, e di attivare NRF2 che regola positivamente i fattori antiossidanti presenti nel nostro organismo (6-7). Essi sono molto importanti per il loro effetto prebiotico sul microbiota intestinale (8). Hanno un importante ruolo contro i virus influenzali bloccandone la replicazione e l'ingresso nella cellula. E' ormai chiaro che il virus SARS-COV-2 (COVID-19) presenta un sito di legame sulla proteina che converte l'angiotensina 2 (ACE2) importante per la regolazione della pressione sanguigna e questo legame è molto più forte rispetto ad altri virus come per esempio SARS-COV (9). Quindi ACE2 oltre ad essere coinvolta nella regolazione della pressione sanguigna è anche la porta di ingresso di COVID-19 per entrare nelle cellule. Entrato nelle cellule il virus comincia, attraverso diversi meccanismi molecolari a moltiplicarsi producendo nuovo RNA (COVID-19 è un virus ad RNA) e le proteine che costituiscono il rivestimento. Le proteine coinvolte nella replicazione e nella proliferazione del virus sono quelle dove i composti ad attività antivirale vanno ad agire. E' stato già studiato su altri tipi di coronavirus che molti fitochimici come epigallocatechina gallato, acido gallico, quercetina, acido clorogenico hanno attività antivirale (10). Estratti di erbe e piante della tradizione Cinese come Cibotium barometz, Gentiana scabra, Dioscorea batatas, Cassia tora and Taxillus chinensis furono trovati capaci di inibire Sars-COV (10). In un altro lavoro recente è stato riportato che flavonoidi come erbacetina, quercetina possono inibire il coronavirus MERS-COV, presente nelle popolazioni orientali, causa di sindrome respiratoria e caratterizzato inoltre da un'alta mortalità. E' stato evidenziato in diversi studi che la quercetina, flavonoide che si trova in parecchi vegetali incluso il grano, ha un'alta attività anti-virale e si ipotizza anche un suo ruolo nel COVID-19. La quercetina è stata ampiamente studiata per la sua capacità di bloccare la replicazione e la produzione di virus inclusi quelli già conosciuti ap-

Foto di Hans

Triticum aestivum. La fermentazione dei cereali è considerata utile per il rilascio e la produzione di una maggiore quantità di composti, come polifenoli e altri antiossidanti, rispetto al prodotto di partenza.



partenenti ai coronavirus. Considerato che COVID-19 appartiene al genere Betacoronavirus e al sottogenere Sarbecovirus ed ha un recettore di legame simile a loro si assume che possa essere simile a SARS-COV e capace di infettare i pneumociti, che sono cellule che costituiscono l'epitelio degli alveoli polmonari, entrando attraverso il recettore ACE2. La quercetina è stata inoltre vista capace di legarsi al sito di attacco di altri coronavirus bloccandone l'ingresso nelle cellule (11); considerato che il sito di attacco di COVID-19 è lo stesso si ipotizza che la quercetina con lo stesso meccanismo possa bloccare l'ingresso nelle cellule anche del COVID-19 (11). Tenendo conto del fatto che la vitamina C protegge la quercetina dalla degradazione l'assunzione contemporanea di esse potrebbe avere un ruolo molto importante nella prevenzione del COVID-19. L'approccio terapeutico con quercetina e vitamina C può interrompere l'ingresso, la replicazione, l'attività enzimatica e l'assemblaggio del virus e nello stesso tempo rafforzare la risposta immunitaria dell'individuo. La combinazione delle due sostanze potrebbe rappresentare una strategia sperimentale per profilassi e trattamento di diversi virus respiratori incluso il SARS-COV 2 (Covid-19). Uno studio recentemente eseguito su pazienti affetti da COVID-19 ha dimostrato che l'assunzione di acido alfa-lipoico riduceva di due volte la mortalità rispetto al gruppo che non lo assumeva (12). L'acido alfa-lipoico è capace di ridurre la concentrazione di ACE2 attraverso l'inibizione dell'enzima NADPH ossidasi ed inoltre agendo sulla pompa sodio/potassio aumenta il pH intracellulare e per questi motivi può essere considerato un valido strumento contro il COVID-19.

Nei pazienti affetti da COVID-19 si ha ipossia (mancanza di ossigeno) ed a questo si associa un'aumentata produzione di acido lattico. L'aumento di acido lattico peggiora ancora di più la situazione di ipossia e tutto questo porta ad un malfunzionamento della pompa sodio/potassio ed ad un ingresso maggiore di calcio nelle cellule. Abbassando i livelli di acido lattico è possibile ridurre il danno cellulare da COVID-19. L'acido alfa-lipoico è in grado, attivando l'enzima piruvato deidrogenasi di abbassare il livello di acido lattico migliorando il pH all'interno della cellula e agen-

Triticum aestivum. La quercetina, flavonoide che si trova in parecchi vegetali incluso il grano, ha un'alta attività anti-virale

do positivamente anche sulla pompa sodio/potassio. E' stato pure riportato che usando acido alfa-lipoico e insulina in pazienti con diabete migliorava il quadro clinico contro il COVID-19 attribuendo il risultato ad un effetto sinergico alfa-lipoico-insulina (13). Da tutti i dati riportati emerge chiaramente che i polifenoli e la classe dei flavonoidi hanno un alto potenziale antivirale. I risultati finora pubblicati dimostrano alcuni meccanismi molecolari di come questi composti fitochimici possono interagire e inibire il ciclo vitale del COVID-19. La dieta diventa molto importante in questo contesto. Un lavoro recente (14) ha suggerito che un intervento terapeutico che include polifenoli/flavonoidi, capaci tra le altre cose anche di ridurre il fattore di infiammazione NFkB possa migliorare i risultati sul COVID-19. Logicamente bisogna tenere conto della biodisponibilità di questi composti di raggiungere un livello tale nel sangue da poter agire contro il virus.

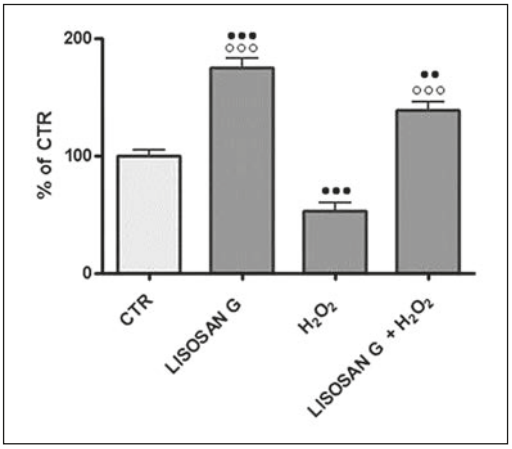
Fermentazione e Lisosan G

La fermentazione dei cereali è un'antica tecnica utilizzata per migliorare la consistenza, la digeribilità e la conservabilità di diversi alimenti, riducendo al contempo diversi fattori anti-nutrizionali.
Gli alimenti fermentati sono ampiamente utilizzati da anni nelle culture asiatiche e africane ma di recente si è assistito anche in Europa ad un crescente interesse per i cibi fermentati dovuto ai presunti benefici per la salute legati al loro consumo (15). La fermentazione dei cereali è considerata utile per il rilascio e la produzione di una maggiore quantità di composti, come polifenoli e altri antiossidanti, rispetto al prodotto di partenza. In particolare, nei cereali sono presenti molti composti fenolici che si possono trovare in forma libera o legata.
Durante il processo di fermentazione, l'attività di idrolisi della componente microbica, da una parte favorisce il rilascio dei fenoli legati rendendoli più accessibili all'assorbimento, dall'altra potrebbe, invece, portare alla sintesi di nuovi composti bioattivi (16-17).
La presenza di una maggiore quantità di molecole bioattive in seguito al processo fermentativo può avere un effetto benefico sulla composizione batterica intestinale e più in generale sulla salute . Il processo di fermentazione sviluppato da Agrisan SRL (Larciano, PT), utilizzando sfarinati di grano biologico (*Triticum aestivum*), ha portato allo sviluppo di un lisato di grano, denominato Lisosan G, ricco in vitamine del gruppo B e tocoferoli, antiossidanti e oligoelementi, e acidi grassi polinsaturi (acido linoleico e acido linolenico) in quantità apprezzabili (18). Il Lisosan G presenta un alto potere antiossidante e può essere assunto da solo o in combinazione con altri prodotti alimentari come pane e pasta per migliorarne le proprietà nutritive e nutraceutiche (19).
In questo lavoro viene riportato l'effetto del Lisosan G sul sistema antiossidante e detossificante utilizzando un modello di cellule del fegato.

Materiali e metodi

Cellule del fegato furono messe in coltura e suddivise in quattro gruppi:1. Gruppo di controllo (CTR) trattate con solo mezzo di crescita; 2. Trattate con Lisosan G 0,7 mg/ml (Lisosan G); 3. Cellule trattate con 200 mM di perossido di idrogeno (H_2O_2); 4. Pretrattate per un'ora con Lisosan G (0,7 mg/ml) e successivamente con 200 mM di H_2O_2 (Lisosan G + H_2O_2). Dopo 24 ore di trattamento le cellule furono raccolte e preparate tutte le frazioni necessarie per le prove.

Figura 1. Effetti del Lisosan G sui livelli di glutatione (GSH). L'attività del GSH è stata misurata negli omogenati dopo 24 ore di trattamento delle cellule ed espressa come percentuale rispetto al controllo (CRT) (125 nmol/mg prot.). ●● Significativamente diverso dal controllo p< 0,01, ●●● p<0,001. °°°Significativamente diverso da H2O2 p<0,001.



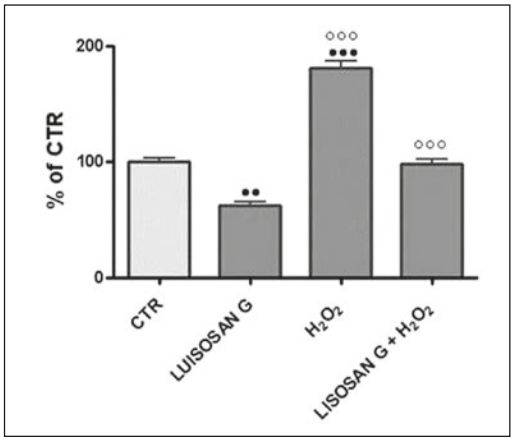


Figura 2. Effetti del Lisosan G sulla perossidazione lipidica. La perossidazione lipidica è stata misurata nei microsomi dopo 24 ore di trattamento delle cellule ed espressa come percentuale rispetto al controllo (CRT) (32,8 mUA/mg). •• Significativamente diverso dal controllo p< 0,01, ••• p<0,001. °°°Significativamente diverso da H2O2 p< 0,001

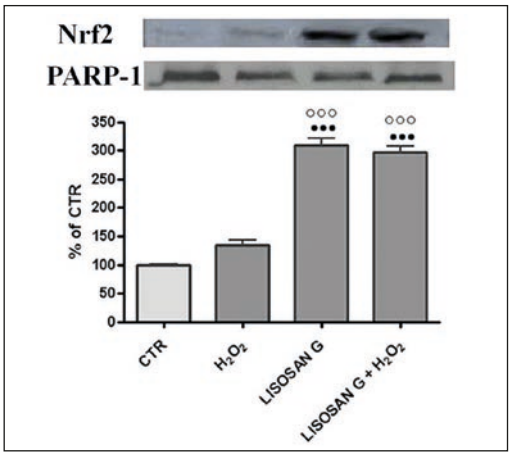


Figura 3. Immunoblotting di NRf2 negli estratti nucleari. Cellule di controllo (CTR) e cellule trattate con Lisosan G e H2O2. In alto la proteina determinata con l'anticorpo e in basso l'analisi densitometrica riportata in istogramma. •••Significativamente diverso dal controllo p< 0,001. °°°Significativamente diverso da H2O2 p< 0,001.

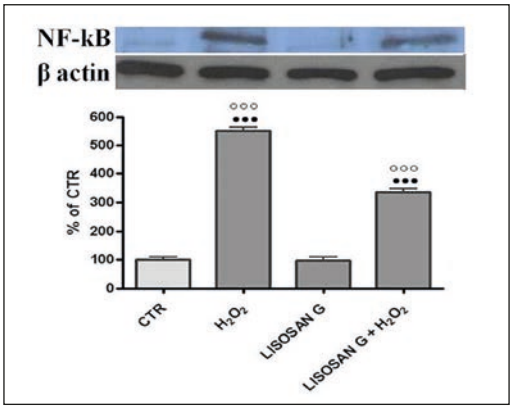


Figura 4. Immunoblotting di NFkB negli estratti nucleari. Cellule di controllo (CTR) e cellule trattate con Lisosan G e H2O2. In alto la proteina determinata con l'anticorpo ed in basso è riportata l'analisi densitometrica in istogramma.
•••Significativamente diverso dal controllo p< 0,001.
°°°Significativamente diverso da H2O2 p< 0,001.

Il Lisosan G è stato fornito da Agri San (Larciano, PT). Tutti i reagenti chimici per le varie prove sono di alta purezza.

Risultati

I risultati riportati in figura 1 e 2 fanno vedere che il perossido di idrogeno provoca nelle cellule danno ossidativo diminuendo il glutatione (figura 1), che è un antiossidante molto importante nel nostro organismo e aumentando la perossidazione lipidica (figura 2), che è un marcatore di stress ossidativo. Il trattamento delle cellule con Lisosan G porta ad un miglioramento dello stato di salute delle cellule aumentando il glutatione e diminuendo la perossidazione lipidica. Il pretrattamento con Lisosan G protegge le cellule dal danno indotto da perossido di idrogeno. I risultati sono in percentuale rispetto alle cellule di controllo non trattate (CTR). E' stato inoltre osservato che il Lisosan G induce gli enzimi del sistema antiossidante e detossificante come eme-ossigenasi, DT-Diaforasi, glutatione-S-trasferasi e catalasi.

Il sistema antiossidante è controllato da un fattore di trascrizione nucleare, chiamato Nrf2, che in seguito ad attivazione trasloca dal citoplasma al nucleo attivando l'espressione di enzimi target. I risultati sperimentali da noi ottenuti dimostrano la capacità del Lisosan G di attivare Nrf2 e, di conseguenza, indurre il sistema antiossidante presente nell'organismo. E' stato eseguito un immunoblotting utilizzando estratti nucleari e citoplasmatici e come evidenziato in figura 3 si può vedere che il trattamento con Lisosan G porta ad un aumento di NRF2 nel nucleo.

È noto che il fattore di trascrizione nucleare NFkB che controlla il sistema infiammatorio passando dal citoplasma al nucleo attiva i processi infiammatori. Come riportato in figura 4 il perossido di idrogeno provoca infiammazione attraverso la traslocazione di NFkB dal citoplasma al nucleo. Il Lisosan G blocca il passaggio nel nucleo di NFkB ed è capace di inibire l'infiammazione.

Possiamo concludere che l'effetto antiossidante ed anti-infiammatorio del Lisosan G passa attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione NRF2 e l'inibizione del fattore di trascrizione NFkB.

Discussione

In questo lavoro si evidenziano i meccanismi molecolari attraverso cui il Lisosan G agisce sul sistema di difesa antiossidante del nostro organismo, costituito da enzimi e molecole in grado di mantenere a livelli fisiologici sostanze tossiche come i radicali liberi, che si formano all'interno dell'organismo. Il sistema antiossidante è controllato da un fattore di trascrizione nucleare, chiamato Nrf2, che in seguito ad attivazione trasloca dal citoplasma al nucleo attivando l'espressione di enzimi target. I risultati sperimentali dimostrano la capacità del Lisosan G di attivare Nrf2 e, di conseguenza, indurre il sistema antiossidante presente nell'organismo. In aggiunta a questo meccanismo, Lisosan G è in grado di inibire NFkB, un fattore di trascrizione coinvolto nell'attivazione della risposta infiammatoria. E' noto che componenti presenti nei cibi possono interagire con il fattore di trascrizione NRF2, che in seguito ad attivazione trasloca dal citoplasma al nucleo attivando l'espressione di enzimi antiossidanti.

Composti naturali come berberina, curcumina, epigallocatechina gallato, genesteina, quercetina, resveratrolo, sulforafano e anche lattobacilli, che generalmente sono presenti in alimenti fermentati, sono capaci

di interagire con NRF2 e agire come antiossidanti. E' stato ampiamente visto, sia negli animali che nell'uomo, che i nutrienti che interagiscono con NRF2 hanno delle buone attività antivirali.
La berberina, presente in alcune piante, agendo attraverso l'inibizione di NFkB, il fattore che regola l'infiammazione, ha un'attività antivirale su diversi virus e potenzialmente anche contro SARS-CoV-2 (20). Si è visto inoltre che la curcumina, agendo attraverso la via di inibizione di NFkB, può bloccare non solo l'ingresso di virus nelle cellule ma anche la sua replicazione all'interno della cellula (21). Sia l'epigallocatechina gallato, presente nel tè verde, che i sulforafani, presenti nelle brassiche, presentano una forte capacità antivirale agendo sia sulla induzione di NRF2 che sulla inibizione di NFkB (22).
Nel Lisosan G si evidenzia una notevole quantità di acido gallico (419 mg/kg peso secco), che risulta essere il composto fenolico maggiormente presente. Quercetina, acido ferulico e quercetrina sono inoltre presenti nel Lisosan G.
E' stato inoltre visto che il trattamento delle cellule del colon HT-29 con il Tumor Necrosis Factor- alfa (TNF-α) ha provocato un aumento di fattori pro-infiammatori come interleuchina-8 e COX-2 ed il pretrattamento con Lisosan G ha mostrato un'ottima capacità nel ridurre l'induzione dei fattori infiammatori in particolar modo dell'interleuchina-8 (23). Sulla base dei risultati ottenuti nel sopracitato lavoro si può ipotizzare che l'assunzione del Lisosan G possa essere un utile coadiuvante nel trattamento delle malattie croniche intestinali la cui incidenza è in rapido aumento. Poiché l'infiammazione intestinale porta a un disequilibrio del microbiota e il Lisosan G ha un effetto positivo sul *Lactobacillus reuteri*, esso potrebbe rappresentare un utile prodotto, con effetto prebiotico, capace di riequilibrare il microbiota intestinale e di ridurre l'infiammazione (24).

Conclusioni

Il Lisosan G contiene molte componenti come micronutrienti (Vitamine del gruppo B, C, D e minerali come Zinco, Ferro, Selenio), proteine, fibre, antiossidanti tutte componenti riconosciute dalle pubblicazioni

recenti capaci di avere un ruolo positivo nel combattere il Covid-19. Sono presenti inoltre nel Lisosan G polifenoli, flavonodi, flavonoli, acido alfa-lipoico che sono stati studiati per la loro capacità di bloccare l'ingresso e la replicazione dei virus e del Covid-19.

I risultati del presente lavoro dimostrano la capacità del Lisosan G di migliorare il sistema antiossidante riducendo o bloccando lo stress ossidativo attraverso la via NRF2 e di inibire il sistema infiammatorio attraverso la via di NFkB; entrambi questi sistemi sono stati riportati avere un importante ruolo antivirale.

Un'altra importante componente presente del Lisosan G è quella dei batteri come i lattobacilli che possono contribuire al rilascio di composti bioattivi capaci di modulare positivamente il microbiota intestinale e ridurre l'infiammazione. Si può concludere che il Lisosan G contiene tutte le più importanti molecole conosciute agire nel ridurre e/o bloccare le infezioni e probabilmente avere un importante ruolo positivo contro il Covid-19 sia nella prevenzione che nella progressione della malattia.

**** Istituto di Biologia e Biotecnologia Agraria, CNR, Pisa***

Bibliografia

1. Chacko, S.A.; Song, Y.; Nathan, L.; Tinker, L.; de Boer, I.H.; Tylavsky, F.; Wallace, R.; Liu, S. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. Diabetes Care 2010, 33, 304–310.
2. George, S.M.; Neuhouser, M.L.; Mayne, S.T.; Irwin, M.L.; Albanes, D.; Gail, M.H.; Alfano, C.M.; Bernstein, L.;McTiernan, A.; Reedy, J.; et al. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2010, 19, 2220–2228.
3. Lauridsen, C. From oxidative stress to inflammation: Redox balance and immune system. Poult. Sci. 2019,98, 4240–4246.
4. Radi, R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115, 5839–5848.
5. Varga, Z.; Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; Schuepbach, R.A.; Ruschitzka, F.; Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020, 395, 1417–1418.
6. Rodrigo, R.; Miranda, A.; Vergara, L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. Clin. Chim. Acta 2011, 412, 410–424.
7. Gonzalez-Gallego, J.; Sanchez-Campos, S.; Tunon, M.J. Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. Nutr. Hosp. 2007, 22, 287–293.
8. Cardona, F.; Andrés-Lacueva, C.; Tulipani, S.; Tinahones, F.J.; Queipo-Ortuño, M.I. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. J. Nutr. Biochem. 2013, 24, 1415–1422.
9. Liu, Z., Xiao, X., Wei, X., Li, J., Yang, J., Tan, H., ... Liu, L. (2020). Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. Journal of Medical Virology, 92(6), 595–601. HYPERLINK "https://doi.org/10.1002/jmv.25726"https://doi.org/10.1002/jmv.25726.
10. Chojnacka, K, Witek-Krowiak, A, Skrzypczak,D, Mikula, K, Młynarz, P, Phytochemicals containing biologically active polyphenols as an effective agent against Covid-19-inducing coronavirus. Journal of Functional Foods 73 (2020) 104146.
11. Chen L, Li J, Luo C, Liu H, Xu W, Chen G, et al. Binding interaction of quercetin-3-beta-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL(pro): structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. Bioorg Med Chem. (2006 14:8295–306. doi: 10.1016/j.bmc.2006.09.014
12. Zhong M, Sun A, Xiao T, Yao G, Sang L, Zheng X, et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α-Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. HYPERLINK "https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266"https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266.
13. Erkan Cure. Alpha-lipoic acid may protect patients with diabetes against COVID-19 infection. Medical Hypotheses 143 (2020) 110185.
14. G. Messina, R. Polito, V. Monda, L. Cipolloni, N. Di Nunno, G. Di Mizio, P. Murabito, M. Carotenuto, A. Messina, D. Pisanelli, A. Valenzano, G. Cibelli, A. Scarinci, M. Monda, F. Sessa, Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: A hypothesis of work, Int. J. Mol. Sci. 21 (2020).
15. Terefe NS (2016) Reference Module In Food Science. In Food Fermentation; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 1–3.
16. Hur SJ, Lee SY, Kim YC, Choi I, Kim GB (2014) Effect of Fermentation on the Antioxidant Activity in Plant-Based Foods. Food Chem 160: 346–356.
17. Dey TB, Kuhad RC (2014) Enhanced Production and Extraction of Phenolic Compounds from Wheat by Solid-State Fermentation with Rhizopus Oryzae RCK2012. Biotechnol. Rep. 4: 120–127.
18. Longo V, Chirulli V, Gervasi PG, Nencioni S, Pellegrini M (2007) Lisosan G, a powder of grain, does not interfer with the drug metabolizing enzymes and has a protective role on carbon tertachloride-induced hepatotoxicity. Biotecnol Lett 29: 1155-1159.
19. Longo V, Gervasi PG, Lubrano V (2011) Cisplatin induced toxicity in rat tissues: the protective effect of Lisosan G. Food Chem Toxicol 49: 233-237.
20. Warowicka A, Nawrot R, Gozdzicka-Jozefiak A. Antiviral activity of berberine. Arch Virol. 2020;165(9):1935–45.
21. Praditya D, Kirchhoff L, Bruning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. Front Microbiol. 2019;10:912.
22. Maria Russo, Stefania Moccia, Carmela Spagnuolo, Idolo Tedesco, Gian Luigi Russo. Roles of flavonoids against coronavirus infection. Chemico-Biological Interactions 328 (2020) 109211.
23. Morena Gabriele, Laura Pucci, Julius Árvay, Vincenzo Longo. Anti-inflammatory and antioxidant effect of fermented whole wheat on TNFα-stimulated HT-29 and NF-κB signaling pathway activation. Journal of Functional Foods 45 (2018) 392–400.
24. Balli D, Bellumori M, Paoli P, PieracciniG, Di Paola M, De Filippo C, Di Gioia D , Mulinacci N, Innocenti M (2019) Study on a Fermented Whole Wheat: Phenolic Content, Activity on PTP1B Enzyme and In Vitro Prebiotic Properties. Molecules 24, 1120; doi:10.3390/molecules24061120.