

ANDREINA ALFIERI, PASQUALINA BUONO

ATTIVITÀ FISICA BENESSERE E SALUTE AI TEMPI DEL COVID

1. *Introduzione alla malattia da COVID-19*

COVID-19 è la malattia causata da un nuovo beta-coronavirus, SARS-CoV-2 (sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2). La malattia è stata individuata per la prima volta nel Dicembre 2019 a Wuhan, Cina (1). Si pensa che il virus abbia avuto origine dai pipistrelli e, attraverso la barriera delle specie, sia arrivato fino all'uomo (2). I beta-coronavirus sono responsabili di almeno tre epidemie zoonotiche negli ultimi 2 decenni: SARS-CoV (2002-03), MERS-CoV (2012) e SARS-CoV-2 (dal 2019 fino ad oggi). A Marzo 2020, il COVID-19 si era diffuso a livello globale ed è stata dichiarata la pandemia dall'OMS, con, al momento della scrittura, il 1 Dicembre 2020, oltre 64,5 milioni di persone infettate e 1,49 milioni di morti, nonostante gli sforzi messi in atto dall'OMS e dai governi per contenere l'infezione (3).

Il SARS-CoV-2, un virus altamente contagioso, tende a diffondersi per contatto umano diretto attraverso secrezioni della bocca e del naso (saliva, secrezioni respiratorie o goccioline, *droplets*) e in modo indiretto, attraverso oggetti o superfici contaminate. Il distanziamento sociale, l'igiene personale, l'utilizzo delle mascherine facciali, il lavaggio frequente delle mani o la sanificazione utilizzando disinfettanti per le mani a base di alcol (61-70%) e la disinfezione delle superfici sono regole fondamentali per prevenire e limitare la diffusione del virus (4). R_0 è un parametro che misura la potenziale trasmissibilità di una malattia infettiva (5): SARS-CoV-2 ha un intervallo di valori R_0 di 2-3 che è significativamente più alto rispetto all'influenza spagnola per la quale l' R_0 registrato fu tra 0,9-2,1 (6,7) e il periodo di incubazione del virus varia da 2-14 giorni con una media di 5 giorni (8). La malattia colpisce principalmente le vie respiratorie e la gravità varia in funzione dell'età, del sesso e della presenza/assenza di comorbidità, come patologie cardiovascolari o dimetaboliche, associate ad un aumento dello stato infiammatorio siste-

mico, con particolare rischio di esito infausto per i soggetti anziani >65 anni (4, 9-12). Di contro, l'assenza di tali comorbidità potrebbe, almeno in parte, spiegare, la presenza di individui infetti con sintomi lievi o del tutto asintomatici.

2. Sedentarietà: effetti sulla salute

L'attività fisica è qualsiasi movimento spontaneo che richiede un dispendio energetico superiore al basale: es. lavori manuali, attività quotidiane, come camminare, andare in bicicletta, lavori domestici o attività ludiche quali ballare, giocare, fare giardinaggio. L'inattività fisica è al 4° posto tra i principali fattori di rischio di patologie cronico-degenerative quali cardiovascolari, dismetaboliche, tumori e della mortalità da tutte le cause; almeno il 60% della popolazione mondiale è sedentaria con un dispendio energetico compreso tra $2 < MET > 3$ (*MET: Equivalente Metabolico; 1 MET equivale al consumo di 3,5 litri di ossigeno/kg peso corporeo/min, cioè 5 Kcal., ed equivale al dispendio energetico di una persona a riposo*) con una stima di 3 milioni di morti all'anno (13,14). Uno stile di vita sedentario è un fattore di rischio anche per le infezioni virali (15).

Nel 2010 l'OMS ha stabilito la quantità minima di attività fisica che dovrebbe essere accumulata durante la giornata per un buono stato di salute per tre gruppi di età: *bambini e ragazzi* (5-17 anni), almeno 60 minuti al giorno di attività moderata – vigorosa, includendo almeno 3 volte alla settimana esercizi strutturati (attività sportiva); *adulti* (18-64 anni), almeno 150 minuti/settimana di attività moderata o 75 minuti di attività vigorosa, con esercizi di rafforzamento dei maggiori gruppi muscolari da svolgere almeno 2 volte a settimana; *anziani* (dai 65 anni in poi): stesse indicazioni degli adulti con aggiunta di attività per migliorare l'equilibrio e prevenire le cadute. Oppure attività fisica strutturata almeno 3 volte alla settimana e adottare uno stile di vita attivo adeguato alle proprie condizioni. L'attività fisica può essere svolta anche frazionata nell'arco della giornata, ad. es. 10 minuti per volta fino al raggiungimento del tempo previsto.

I benefici di una vita attiva sulla salute e benessere dell'uomo sono stati ampiamente dimostrati dalla letteratura scientifica dell'ultimo decennio. In particolare, è stato evidenziato che l'esercizio fisico moderato-intenso condotto per più di 2,5ore/settimana riduce significativamente il rischio di diabete di tipo 2 del 63-69% rispetto a soggetti che si muovono per meno di 1ora/settimana, indipendentemente dalla dieta e dal IMC

(Indice di Massa Corporea). Tale attività equivale a 30 minuti/giorno di attività fisica moderata/intensa o 1000 passi al giorno. Anche il consiglio di prevenzione nazionale di Washington ha di recente raccomandato lo stile di vita attivo nella terza età per promuovere l'invecchiamento di successo con il programma *Healthy Aging in Action (HAIA)* che prevede l'organizzazione di gruppi di cammino e lo svolgimento di attività ludico-ricreative anche in contesti opportunistici quali circoli ricreativi, sale da ballo, oratori etc. (16).

3. Attività fisica durante il lock-down: effetti negativi sul benessere e salute dei cittadini

L'attività fisica regolare di intensità moderata ($60\% \text{VO}_{2\text{max}}$) e condotta per almeno 30 minuti, meglio 1 ora, stimola il sistema immunitario promuovendo l'attivazione e la circolazione di citochine anti-infiammatorie, neutrofili, linfociti T (17). Inoltre, sembra che l'attività fisica regolare abbia un effetto positivo riducendo la durata e la severità delle infezioni virali e forse anche del COVID-19 (18) (*Figura 1*). Aiuta inoltre a ridurre la sensazione di stress ed ansia che sono comuni nei soggetti sottoposti a limitazione forzata della mobilità come durante il lock-down. Differentemente, l'esercizio fisico intenso ($\text{VO}_{2\text{max}} > 70-75\%$) quale quello che si verifica nello sport competitivo, è fonte di ulteriore distress sia metabolico che psicologico ed è associato ad effetti avversi sul sistema immunitario (19). D'altra parte l'alto rischio di trasmissione del COVID-19 attraverso le goccioline di saliva e il respiro durante lo svolgimento di attività fisica/sportiva, soprattutto in luoghi chiusi e umidi, quali le palestre, centri sportivi, piscine, ha portato alla chiusura degli impianti sportivi ed alla limitazione di poter svolgere le attività ludico-ricreative preferibilmente *outdoor*, mantenendo la distanza di sicurezza di almeno 2 metri. L'ACSM (*American College of Sports Medicine*) e molte società scientifiche Italiane, tra cui la SISMeS (*Società Italiana delle Scienze Motorie e Sportive*) hanno emanato linee guida intese a promuovere l'attività fisica anche durante il lock-down attraverso l'utilizzo di video-tutorial o consigli quali quelli di interrompere la sedentarietà magari alzandosi dal divano quando si guarda la TV durante le pause pubblicitarie e fare un giro per casa o svolgere faccende domestiche e fare attività fisica alla fine del periodo in cui si è stati davanti alla televisione, ad esempio scendere per portare fuori il cane o buttare l'immondizia (20-23).

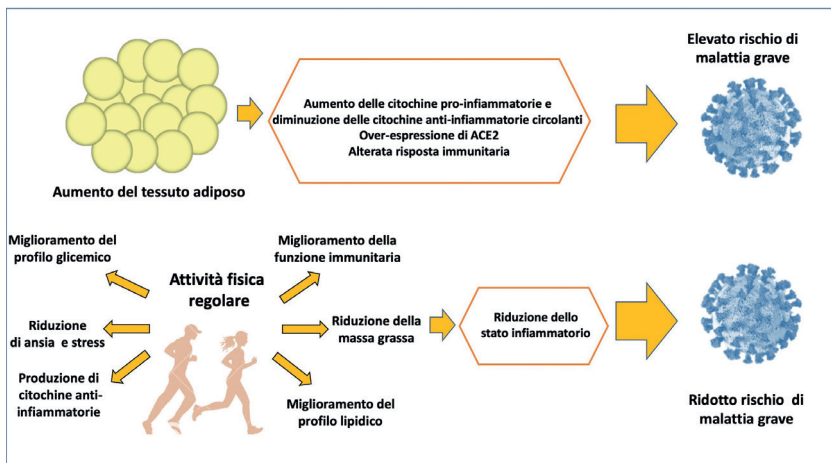


Figura 1

Possibile impatto dell'attività fisica regolare sulla gravità dello stato di malattia durante le infezioni virali, incluso il COVID-19. Un aumento del tessuto adiposo comporta tra l'altro il rilascio di citochine pro-infiammatorie che compromettono la risposta antivirale e favoriscono la progressione in forma grave della malattia; viceversa, l'attività fisica regolare riduce lo stato infiammatorio ed aumenta la produzione di citochine anti-infiammatorie determinando una riduzione del rischio di ingravescenza della stessa.

La Pandemia da COVID-19 ha provocato numerosi effetti negativi indiretti sulla salute acuendo peraltro le differenze sociali. Ad esempio, si è verificato un aumento dell'obesità nei bambini, come riportato sulla rivista "*Obesity*": in uno studio condotto su 41 bambini inglesi costretti a casa durante il lock-down, è stato evidenziato un aumento del numero medio di pasti giornaliero e del consumo di *junk food* e bevande zuccherate. Analoghe considerazioni sono state riportate sui quotidiani nazionali da pediatri napoletani che hanno analizzato anche i fattori socio-culturali legati all'incremento di peso in tale *target* di popolazione, trovando che la riduzione dei livelli di attività fisica, che ovviamente incide insieme all'aumento del numero di pasti e della qualità degli stessi sul peso corporeo, correla con il titolo di studio dei genitori e con l'immigrazione, essendo tali fattori riscontrati in maggior parte nei figli di immigrati e in bambini con genitori con basso livello di istruzione. Un'altra *survey* è stata fatta dalla società *Sport & Salute* in collaborazione con *SWG* nel periodo 14-25 Luglio 2020 su un campione di 2000 soggetti italiani tra 16-

90 anni (*baby boomer*; *generazione Z*, *generazione silent*, *generazione X*, *millennials*) durante il primo periodo di lock-down (Marzo-Aprile 2020) per valutare l'impatto del lock-down sui livelli di attività fisica, sulla forma fisica, anche in relazione all'utilizzo delle moderne tecnologie video e di piattaforme digitali. Dalla fotografia virtuale scattata a Luglio subito dopo il lock-down si evidenzia come solo il 42% dei soggetti intervistati sia rimasto attivo contro il 58% (36% saltuari; 22% sedentari) dei soggetti che non ha raggiunto un livello minimo di attività fisica consigliata giornaliera. Dall'analisi sull'indice di forma fisica e salute, i più compromessi risulterebbero quelli della *generazione silent* (>74 anni), i meno istruiti i *millennials* (25-39 anni) e coloro che vivono in piccoli centri rispetto ai residenti in città. I più performanti risulterebbero gli studenti, la *generazione Z* (16-25 anni), i più istruiti i residenti in città. In merito poi ai ragazzi che vivono in famiglia, le famiglie più attive sono risultate quelle con reddito medio e medio-alto e residenti al nord; viceversa, le meno attive di nuovo sono le famiglie con reddito basso e con un livello di istruzione basso e residenti al Sud (24).

Alla luce di tali considerazioni, la fotografia dell'aumento della sedentarietà forzata, correlata alla pandemia, è rappresentata dall'aumento delle disparità sociali che sono in stretta relazione con lo stato di salute e con il rischio prospettico di un aumento delle patologie cronico-degenerative quali sovrappeso/obesità e depressione. Tali condizioni sono particolarmente evidenti in famiglie in condizioni socio-economiche modeste.

4. *Pandemia da COVID-19: cause e prospettive future*

Eziologia

I coronavirus sono virus a RNA a filamento singolo. Il genoma virale codifica per diverse proteine strutturali: tra queste, la glicoproteina di superficie, la proteina *spike* (S) svolge un ruolo vitale per l'ingresso del virus nella cellula ospite (25). Infatti, nell'uomo, SARS-CoV-2 infetta la cellula bersaglio attraverso il legame della proteina S con il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (hACE2) umano (26). Sebbene ACE2 sia espresso nell'endotelio vascolare, nei tessuti renali e cardiovascolari, nei muscoli scheletrici e negli epitelii dell'intestino tenue e dei testicoli, la sua elevata espressione nelle cellule epiteliali alveolari spiega la specificità dell'infezione polmonare e dei sintomi respiratori (12,27,28).

Strategia vaccinale

La pandemia di SARS-CoV-2 ha richiesto un'azione rapida e lo sviluppo di vaccini in un lasso di tempo brevissimo, senza precedenti. Fortunatamente, gli studi preclinici dei vaccini candidati per SARS-CoV e MERS-CoV hanno consentito di omettere sostanzialmente la fase iniziale della progettazione esplorativa del vaccino, risparmiando una notevole quantità di tempo. Più di 180 vaccini candidati contro SARS-CoV-2 sono attualmente in fase di studio; di questi, 42 sono entrati in studi clinici nell'uomo e 10 sono attualmente in fase III di sperimentazione. Un documento contenente l'elenco della maggior parte dei vaccini in fase di sviluppo è disponibile su <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (29). Di seguito, riportiamo i principali vaccini in fase III della sperimentazione clinica (*Figura 2*).

Vaccini prodotti da virus inattivati

I candidati vaccini prodotti da virus SARS-CoV-2 inattivati includono il CoronaVac, sviluppato dalla Sinovac Biotech ed il vaccino della casa farmaceutica Sinopharm, entrambi prodotti in Cina (30,31). In studi di fase II su soggetti adulti sani (18–59 anni), il vaccino della SinoVac ha indotto una buona risposta anticorpale (oltre il 90% degli individui ha mostrato sieroconversione), anche se gli anziani hanno prodotto una risposta anticorpale più bassa rispetto agli individui più giovani. Il vaccino della Sinopharm, testato in soggetti adulti, ha mostrato risultati del tutto paragonabili a quelli del vaccino CoronaVac.

Vaccini prodotti da vettori virali

Diversi vaccini prodotti da vettori virali hanno fatto progressi nello sviluppo clinico, raggiungendo la fase III della sperimentazione tra cui il vaccino ChAdOx1 nCoV-19, prodotto da AstraZeneca (32-35), il vaccino Ad-V5-nCoV di CanSino (36,37) ed il vaccino Sputnik V, prodotto dal *Gamaleya Research Institute* (38,39). AstraZeneca, un'azienda biofarmaceutica svedese-britannica, in collaborazione con l'Università di Oxford, e all'IRBM di Pomezia, sta sviluppando il vaccino ChAdOx1 nCoV-19, un adenovirus ricombinante che esprime la proteina virale S. In studi condotti su partecipanti di età compresa tra 18 e 55 anni, il vaccino ha indotto una buona risposta anticorpale e un'efficacia pari al 62% dopo la seconda dose. Inoltre, una dose di vaccino nelle 2 somministrazioni ha aumentato l'efficacia del vaccino fino al 90%. Il vaccino di AstraZeneca mostra

risultati soddisfacenti sia in termini di sicurezza che di immunogenicità, anche negli anziani sani (35). CanSino, un'azienda farmaceutica cinese è stata la prima a pubblicare i risultati promettenti di questo vaccino, attualmente autorizzato per l'uso nell'esercito militare cinese (36,37). Infine, il Centro Gamaleya ha sviluppato il vaccino Sputnik V, il vaccino della Russia, che prende il nome dal primo satellite spaziale sovietico. E' stato recentemente testato in studi di fase I/II su soggetti adulti di età compresa tra 18 e 60 anni, mostrando un'efficacia pari al 95% 42 giorni dopo la prima dose. Sono in corso di completamento gli studi di fase III che hanno visto coinvolti più di 40.000 volontari (38,39). Dopo aver annunciato al mondo di aver registrato ufficialmente per primi il farmaco contro il virus SARS-CoV-2, l'11 Agosto scorso, il 2 Dicembre 2020, Vladimir Putin ha ordinato l'inizio della somministrazione del farmaco, malgrado le perplessità della comunità scientifica internazionale, pur non avendo completato la fase III di sperimentazione.

Vaccini a RNA

Di recente, sono stati pubblicati promettenti risultati di 2 candidati vaccini a RNA, che contengono frammenti di RNA messaggero (mRNA) che codificano per la proteina S, in grado di stimolare la risposta immunitaria nel soggetto vaccinato: i vaccini Moderna e Pfizer (40-43). L'azienda statunitense che opera nel campo delle biotecnologie, Moderna, ha recentemente riportato i dati dello studio di fase I/II del vaccino mRNA-1273 condotto su individui sani di età compresa tra 18 e 55 anni. L'analisi dei dati indica un'efficacia del vaccino del 94,1% con un'efficacia contro le forme gravi di coronavirus addirittura del 100%. Inoltre, il vaccino sembra essere ben tollerato anche negli anziani, dove induce una risposta immunitaria simile a quella evidenziata negli adulti (41). Pfizer, in collaborazione con la società tedesca BioNTech, ha pubblicato i dati di studi di fase I/II del vaccino BNT162b2 condotto su soggetti sani, di età compresa tra 18 e 55 anni (42), dimostrando un'efficacia del vaccino pari al 95% a partire dal 28° giorno dopo la somministrazione della prima dose; pari efficacia è stata osservata negli adulti di età superiore a 65 anni (43).

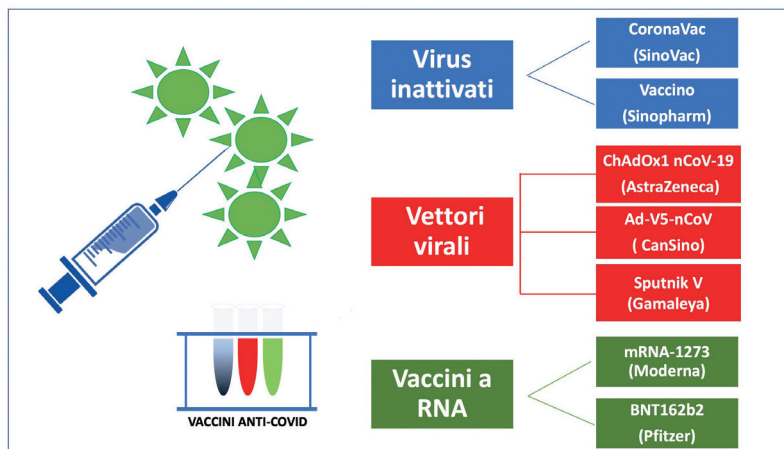


Figura 2: Vaccini attualmente in corsa

5. Prospettive

I vaccini candidati contro il SARS-CoV-2 di AstraZeneca, Moderna e Pfizer hanno compiuto, tra gli altri, i progressi più avanzati negli studi clinici sia negli Stati Uniti che in Europa, hanno mostrato una buona efficacia e sono in attesa di licenza: i dati forniti sono decisamente incoraggianti e si può essere ottimisti.

La cautela in queste circostanze è però d'obbligo: innanzitutto, non sappiamo per quanto tempo persisterà l'immunità vaccinale. Al momento non è noto se le risposte immunitarie indotte dal vaccino abbiano una vita più lunga o più breve rispetto alle risposte immunitarie indotte dall'infezione naturale. In attesa di conferme è anche l'efficacia di tali vaccini sugli anziani, maggiormente a rischio di COVID-19; un altro punto importante è la tollerabilità, soprattutto quando si considera la vaccinazione dei bambini, perché di solito essi mostrano una reattività maggiore rispetto agli adulti. Inoltre, anche la distribuzione dei vaccini e la necessità di conservarli a basse temperature (soprattutto quelli a RNA) rappresenta una sfida, specialmente nei paesi a basso reddito in cui anche le catene del freddo regolari sono difficili da mantenere.

Infine, per la distribuzione dei vaccini, è probabile che, in molti paesi, le prime dosi saranno utilizzate per immunizzare i gruppi ad alto rischio e gli operatori sanitari. In Italia, in data 2 Dicembre 2020, sono state pre-

sentate le linee guida del Piano strategico dell'Italia per la vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19, elaborato da Ministero della Salute, Commissario Straordinario per l'Emergenza, Istituto Superiore di Sanità, Agenas e Aifa (44), in cui sono dettagliati gli elementi di preparazione e di implementazione della strategia vaccinale.

6. *Riflessioni conclusive*

A breve arriveranno i nuovi vaccini per il COVID-19, dopo aver superato la procedura prevista di autorizzazione in base ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia.

Tuttavia, sono diversi gli interrogativi che emergono. A chi distribuire per primo il vaccino, viste le limitate disponibilità? Come raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale? La vaccinazione sarà facoltativa o dovrà essere obbligatoria? Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) ha redatto proprio di recente, il 27 Novembre 2020, un Parere sul tema, dal titolo *"I vaccini e Covid-19: aspetti etici per la ricerca, il costo e la distribuzione"* (45). Prendendo atto delle numerose sperimentazioni in corso, il CNB sottolinea sul piano etico come l'emergenza pandemica non debba portare a ridurre i tempi della sperimentazione, indispensabili sul piano scientifico, bioetico e biogiuridico per garantire la qualità e la protezione dei partecipanti. Un'altra importante riflessione riguarda la considerazione che il vaccino è un *"bene comune"*: dunque, fondamentale non vincolare la produzione e la distribuzione alle leggi di mercato, evitare discriminazioni e spingere ad una fattiva solidarietà con l'aiuto, l'impegno e la supervisione imprescindibile dell'Unione Europea. Sotto il profilo sia etico che giuridico, la distribuzione dei vaccini deve avere come riferimenti la pari dignità di ogni essere umano e l'equità, come sancito dall'art. 3 della Costituzione. Tuttavia, eguaglianza non significa, assoluta parità di trattamento, che porterebbe a discriminare le persone che necessitano di una maggiore tutela. Bisogna impedire una discriminatoria distribuzione a favore di chi *"ha più facilità di accesso ai vaccini, per ragioni logistiche o di possibilità di acquisire informazioni"*. La distribuzione dei vaccini dovrà dunque tenere conto di diversi fattori tra cui la dinamica epidemiologica, l'incidenza sulle diverse fasce della popolazione, la qualità e la quantità di vaccino disponibile, le necessità dei territori.

Altro tema particolarmente scottante, con posizioni spesso conflittuali, è l'obbligatorietà o meno della vaccinazione anti COVID-19. I vaccini sono una delle misure preventive più efficaci per contrastare la diffusione del

virus ed è necessaria l'immunità di almeno il 60-70% della popolazione per ridurre significativamente la diffusione della pandemia. A ciò il CNB risponde privilegiando ed incoraggiando l'adesione spontanea e consapevole da parte della popolazione, al fine di contrastare la diffusione del virus e auspicando, nell'eventualità che perduri la gravità della situazione sanitaria, di poter prevedere l'obbligatorietà, soprattutto per le categorie più esposte a rischio di infezione e di diffusione del virus.

Infine, va ricordato il ruolo importante dell'informazione e della comunicazione che dovrebbe essere trasparente, chiara, comprensibile e coerente per una consapevole adesione alla campagna vaccinale. A tal fine le notizie pubblicate sui vari giornali spesso confondono le idee o in alcuni casi risultano fuorvianti. Pertanto è auspicabile un maggior controllo sulle "fonti di disinformazione e falsa informazione".

Da quanto riportato e discusso finora si evince, in conclusione, che la pandemia da COVID-19 impatta fortemente sulla salute dei cittadini in maniera non omogenea acuendo le disparità sociali già preesistenti.

Bibliografia

- Zhu, N, et al., *A novel coronavirus from patients with pneumonia in China*. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382: 727–733.
- Zhou, P, et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature* 2020, 579: 270–273.
- World Health Organization (WHO), 2020. <http://www.who.int>.
- Centers for Disease Control and Prevention, (CDC), 2020. *How COVID-19 Spreads*. *CDC Online* 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
- Delamater, PL, et al. 2019. *Complexity of the Basic Reproduction Number (R0)*. *Emerging Infectious Diseases* 2019, 25:1-4.
- Park, SE., *Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2 Coronavirus Disease-19)*. *Clin Exp Pediatr*. 2020:119–12.
- Pyrek, KM. *100 years after the Spanish Flu: Lessons Learned and Challenges for the Future* Online October 11, 2017.
- Lauer, SA, et al., *The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application*. *Ann Intern Med.* 2020:M20-0504.
- Shang, W, et al. *The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines*. *NPJ Vaccines* 2020
- Lai, CC, et al. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges*. *Int J Antimicrob Agents* 2020, 55:105924.

- Rodriguez-Morales, AJ, et al. *Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *Travel Med Infect Dis*. 2020, 34:101623.
- Nigro, E, et al., *Molecular mechanisms involved in the positive effects of physical activity on coping with COVID-19* *Eur J Appl Physiol*. 2020, 120:2569-2582. <https://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/releases/move/en/> <https://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/>
- Knight, JA., *Physical inactivity: associated diseases and disorders*. *Ann Clin Lab Sci*. 2012, 42:320-337.
- Garatachea, N, et al., *Exercise Attenuates the Major Hallmarks of Aging Rejuvenation Research*, 2015, 18: 1
- Collao, N, et al., *Anti-inflammatory effect of exercise mediated by toll-like receptor regulation in innate immune cells—a review*. *Int Rev Immunol*. 2020, 39:39-52.
- Zbinden-Foncea, H, et al., *Does high cardiorespiratory fitness confer some protection against pro-inflammatory responses after infection by SARS-CoV-2? Obesity* 2020, 28:1378-1381.
- Laddu, DR, et al., *Physical activity for immunity protection: inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. Online ahead of print. www.salute.gov.it
- Martinez-Ferran, M, et al., *Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits*. *Nutrients* 2020, 12:1549
- King, AJ, et al., *The challenge of maintaining metabolic health during a global pandemic*. *Sports Med* 50:1233-1241.
- Narici, M, et al., *Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures*. *Eur J Sport Sci*. 2020:1-22. www.sportesalute.eu
- Wrapp, D, et al., *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. *Science* 2020:1260-1263.
- Spinelli, FR, et al., *HiJAKing SARS-CoV-2? The potential role of JAK inhibitors in the management of COVID-19*. *Sci Immunol*. 2020, 5: eabc5367.
- Jia, HP, et al., *ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia*. *J Virol* 2005, 79:14614-14621.
- Perrotta F, et al., *Severe respiratory SARS-CoV2 infection: does ACE2 receptor matter?* *Respir Med* 2020, 168:105996
- Draft Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines*. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Gao, Q, et al., *Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2*. *Science* 2020, 369:77-81.

- Zhang, YJ, et al., *Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial*. 2020 Online ahead of print.
- Folegatti, PM, et al., *Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial*. *Lancet* 2020, 396:467-478.
- Graham, SP, et al., *Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19*. *NPJ Vaccines* 2020, 5:69.
- van Doremalen, N, et al., *ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques*. *Nature* 2020, 586: 578-582.
- Ramasamy, MN, et al., *Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial*. *Lancet*. 2020 Online ahead of print.
- Zhu, FC, et al., *Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial*. *Lancet* 2020, 395:1845-1854.
- Zhu, FC, et al., *Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet* 2020, 396:479-488.
- Denis, Y, et al., *Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia* *Lancet* 2020, 396:887-897.
- Balakrishnan, VS., *The arrival of Sputnik V* *Lancet Infect Dis*. 2020, 20:1128.
- Corbett, KS, et al., *Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates*. *N. Engl. J. Med*. 2020, 383:1544-1555.
- Anderson, EJ, et al., *Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults*. *N Engl J Med*. 2020: NEJMoa2028436.
- Mulligan, MJ, et al., *Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults*. *Nature*, 2020, 586:589-593.
- Walsh, EE, et al., *RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study*. Online ahead of print.
- <http://salute.governo.it>
- <http://bioetica.governo.it>