

21.gennaio

Virus comuni e malattie neurodegenerative: casualità o causalità

*Non lo so... se abbiamo ognuno il suo destino
o se siamo tutti trasportati in giro per caso come da una brezza...
ma io credo, può darsi le due cose,
forse le due cose capitano nello stesso momento.*

Dal film Forrest Gump

Un massiccio studio di *data mining* il **National Institutes of Health (NIH)** ha trovato numerose associazioni tra **virus comuni come l'influenza** e devastanti malattie neurodegenerative come il **morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer** e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA, nota anche come morbo di **Lou Gehrig**).

I risultati confermano precedenti ricerche finalizzate a dimostrare possibili collegamenti tra i singoli virus e le malattie neurologiche. ampliano la ricerca precedente che collega i singoli virus alle malattie neurologiche.



Molti esperti del settore consigliano cautela nelle conclusioni ricordando che lo studio si basava su cartelle cliniche elettroniche piuttosto che su campioni biologici, e che pertanto descrive semplicemente **correlazioni casuali** e non prova uno specifico **nesso di causalità**

Gli scienziati hanno già trovato connessioni intriganti tra virus e malattie neurodegenerative. Precedenti studi hanno scoperto legami tra il **virus dell'influenza** e il **Parkinson**, per esempio, e tra le **verruche genitali** (causate dal papillomavirus umano) e la **demenza**.

In particolare un progetto storico pubblicato su *Science* l'anno scorso ha sospettato un'altra inquietante connessione.

Un team di epidemiologi ha analizzato **2 decenni** di dati dagli esami del sangue di **10 milioni** di soldati statunitensi sostenendo che è quasi impossibile sviluppare la **sclerosi multipla** senza prima essere stati infettati dal virus di **Epstein-Barr**, un virus onnipresente. (vedi allegato)

Ispirati da quel documento, i ricercatori del **National Institutes of Health (NIH)** si sono chiesti se potevano estrarre altri database di grandi dimensioni per evidenziare più associazioni. Pertanto si sono concentrati sui collegamenti virali a sei malattie neurodegenerative:

Alzheimer

Parkinson

Demenza

SLA

Sclerosi Multipla (SM) e demenza vascolare

(Alcuni scienziati contestano che la SM e la demenza vascolare siano malattie neurodegenerative.)

Consultando la biobanca finlandese



che include dati sanitari digitali, i ricercatori hanno trovato quasi **26.000** persone che avevano una delle **malattie cerebrali**.

Hanno quindi verificato se le stesse persone avessero avuto anche una delle **panoplie di infezioni virali**.

In **45 casi**, hanno trovato un significativo "accoppiamento" **infezione-malattia cerebrale**, il che significa che le persone con la malattia cerebrale avevano maggiori probabilità di aver avuto quell'infezione rispetto ai quasi 309.000 controlli senza malattie cerebrali.

Quindi i ricercatori hanno cercato gli stessi **45** accoppiamenti in un altro grande database, la **Biobanca del Regno Unito**,



dove hanno analizzato i dati di **106.000 persone**, inclusi più di **96.000 controlli**. Potevano replicare solo 22 delle associazioni. Erano quelli su cui si sono concentrati nello studio.

L'influenza che è progredita in **polmonite** è stata più comunemente collegata a malattie neurodegenerative: ha mostrato una associazione positiva con tutte le malattie tranne la SM come riferito su **Neuron** del 18 gennaio:

Virus exposure and neurodegenerative disease risk across national biobanks

La **demenza** era la malattia cerebrale più comunemente associata alle infezioni virali; è stato collegato a sei diversi, tra cui l'influenza con o senza polmonite e l'encefalite virale, una rara infezione del cervello che può essere causata da molti virus diversi.

L'associazione più forte, un aumento del rischio **di 31 volte** rispetto ai controlli, è stata trovata tra l'Alzheimer e l'encefalite virale. Altri aumenti sono stati più moderati; ad esempio, l'influenza è stata associata a un aumento **di circa cinque volte** del rischio di demenza.

Nessuna infezione virale è stata associata a un effetto protettivo contro una malattia neurodegenerativa. E quasi tutte le coppie virali-malattie coinvolgevano virus "neurotropici", quelli che possono invadere il sistema nervoso centrale, come l'herpes simplex e l'herpes zoster e alcuni ceppi di influenza.

Ma gli avvertimenti e le debolezze dello studio sono molti, dicono gli esperti. Soprattutto, gli accoppiamenti **sono solo associazioni**; non provano che i virus stiano causando le malattie del cervello. Potrebbero esserci motivi genetici per cui qualcuno è più suscettibile sia ai virus che al Parkinson, per esempio.

E probabilmente anche altre esposizioni ambientali giocano un ruolo nel causare malattie neurodegenerative.

Andrew Singleton, che dirige il **Centro NIH per l'Alzheimer e le demenze correlate** autore senior del lavoro



ritiene che c'è molto lavoro da fare per cercare di collegare meccanicamente l'esposizione virale e il rischio di malattie neurodegenerative.

Nell'ambito dello studio, il team ha utilizzato i dati finlandesi per esaminare la forza dell'associazione per ciascuna associazione virus-malattia a **1, 5 e 15 anni dopo l'infezione**. Poiché le malattie neurodegenerative impiegano anni o decenni per svilupparsi, ci si potrebbe aspettare il rischio più elevato dopo 15 anni.

Ma gli autori hanno trovato il contrario: praticamente per ogni accoppiamento, l'aumento del rischio era maggiore **1 anno dopo l'infezione e diminuiva nel tempo**.

Cornelia van Duijn, *epidemiologa genetica dell'Università di Oxford.*



ritiene che le infezioni virali potrebbero non causare la malattia, ma piuttosto esserne un sottoprodotto. Infatti negli anni che precedono una diagnosi di demenza, ad esempio, le persone diventano "*metabolicamente e immunologicamente un disastro*".

Inoltre, è importante sottolineare che gli autori si sono basati sulle diagnosi delle *cartelle cliniche elettroniche*, il che significa che hanno identificato solo le infezioni virali che hanno reso le persone abbastanza malate da vedere il proprio medico o atterrare in ospedale. Ciò potrebbe far perdere all'analisi del team migliaia di infezioni che hanno causato pochi o nessun sintomo, influenzando potenzialmente i risultati.

Alberto Ascherio, epidemiologo presso la Harvard TH Chan School of Public Health



e autore senior del documento [Science del 2022](#), non esclude che i codici diagnostici nei database delle cartelle cliniche possono essere ingannevoli.

Ad esempio, un medico può utilizzare un codice per la SM quando ordina un test per quella malattia; dopo che il test è risultato negativo, il codice potrebbe rimanere nel record. Lo studio "sta davvero esaminando le correlazioni in un database che non è stato ovviamente progettato per rispondere a queste domande, un enorme limite qui

Per l' articolo su *Science* , il team di Ascherio ha prelevato campioni di siero dai congelatori e sono stati valutati nella ricerca di anticorpi per ottenere la prova gold standard di se e quando una persona nel database militare statunitense è stata infettata dal virus Epstein-Barr.

Van Duijn definisce la scoperta "fantastica" ma epidemiologicamente presenta anche imporranti insidie. In effetti si tratta di un data mining da cui si cerca di ottenere più informazioni che potrebbero avere importanti implicazioni in termini di salute pubblica".

La vita non è altro che il risultato naturale di un'assurda, e talvolta persino triviale, concatenazione di eventi. (Haruki Murakami)

Allegato

La sclerosi multipla

La *sclerosi multipla (SM)* si sviluppa quando le cellule immunitarie vanno di traverso e attaccano le guaine mieliniche che isolano le fibre nervose nel midollo spinale e nel cervello. Il risultato sono problemi di vista, dolore, debolezza e intorpidimento che possono andare e venire, ma peggiorare nel tempo. Le infusioni di anticorpi che riducono le cellule B, un tipo di globuli bianchi, possono frenare le ricadute. Ma la malattia non ha cura.

Una combinazione di fattori genetici (la malattia spesso si trasmette nelle famiglie) e fattori scatenanti ambientali come i virus è la probabile causa. **L'EBV, un herpesvirus** che infetta la maggior parte delle persone dall'adolescenza e poi rimane latente nelle cellule B per tutta la vita, è stato a lungo uno dei principali sospettati. Le persone che hanno avuto la mononucleosi sono a maggior rischio di **SM**. Ma sebbene il 99% dei pazienti con **SM** abbia avuto un'infezione da EBV, anche il 95% di quelli senza SM ha avuto difficoltà a definire gli effetti del virus.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 gennaio 2022

Omicron: è necessaria la terza dose

Dalle prime segnalazioni di sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) negli esseri umani nel dicembre 2019, si sono evoluti numerosi lignaggi geneticamente distinti. Tra questi, le varianti preoccupanti (VOC), in particolare le varianti Alpha e Delta, sono state associate a una maggiore trasmissibilità virale e hanno innescato nuove ondate di infezione, con Delta, designato per la prima volta come VOC l'11 maggio 2021, diventando rapidamente una variante dominante a livello globale (World Health Organization, SARS-CoV-2 Delta variant now dominant in much of European region; efforts must be reinforced to prevent transmission, warns WHO Regional Office for Europe and ECDC. (available at www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2021/sars-cov-2-delta-variant-now-dominant-in-much-of-european-region-efforts-must-be-reinforced-to-prevent-transmission,-warns-who-regional-office-for-europe-and-ecdc).

Il 26 novembre 2021 è stato segnalato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un nuovo COV, Omicron, una variante altamente divergente e ospita un numero di mutazioni finora senza precedenti nella sua glicoproteina spike (S) (WHO Headquarters (HQ), WHO Health Emergencies Programme, Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States (2021).) Il team di William Harvey dell'Università di Glasgow ha evidenziato 15 mutazioni distribuite nel dominio di legame del recettore (RBD) e altre 8 in siti mutati si trovano nel dominio N-terminale (NTD), entrambi bersagli immunodominanti di anticorpi neutralizzanti provocati dai vaccini COVID19 o da SARS-CoV-2. (Harvey WT 2021) I ricercatori coordinati da Allison Greaney del Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, hanno registrato Alcuni cambiamenti di amminoacidi ($\Delta 69/70$, T95I, G142D, $\Delta 145$, K417N, T478K, N501Y e P681H) sono mutazioni condivise che si trovano anche nei VOC Alpha, Beta, Gamma o Delta e sono stati considerati responsabili di una maggiore trasmissibilità e di una fuga parziale tipicamente lieve dall'immunità umorale indotta dal vaccino (Greaney AJ 2021)

Il vaccino BNT162b2 COVID-19 mRNA contiene mRNA formulato con nanoparticelle lipidiche che codifica per la glicoproteina spike SARS-CoV-2 dal ceppo di riferimento parentale di Wuhan La somministrazione di due dosi da 30 μg di BNT162b2 ha dimostrato di avere un'efficacia del 95% in uno studio di fase 3 e ha dimostrato di suscitare forti risposte anticorpali, neutralizzando efficacemente il ceppo parentale e diversi COV SARS-CoV-2 come dimostrato da Yang Liu e col. del University of Texas (Medical Branch, Galveston). I titoli degli anticorpi neutralizzanti sono fortemente predittivi con il grado di protezione immunitaria contro l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, è importante comprendere l'effetto delle nuove mutazioni in Omicron sul riconoscimento degli anticorpi neutralizzanti negli individui convalescenti e vaccinati.

Pochi giorni fa (18 gennaio) su SCIENCE il BioNTech (Mainz, Germany) ha pubblicato il report Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera in cui ha testato i pseudovirus Wuhan, Beta, Delta, Omicron con sieri di 51 partecipanti che hanno ricevuto due o tre dosi del vaccino COVID-19 basato su mRNA BNT162b2. Per valutare se gli anticorpi provocati da BNT162b2 sono in grado di neutralizzare la variante Omicron, abbiamo utilizzato due sistemi di test ortogonali: un test di neutralizzazione dello pseudovirus (pVNT) che ha dimostrato di essere in stretta concordanza con i saggi di neutralizzazione SARS-CoV-2 in tempo reale nonché un test di neutralizzazione SARS-CoV-2 in tempo reale (VNT). I risultati indicano che due dosi del vaccino mRNA BNT162b2 potrebbero non essere sufficienti per proteggere dall'infezione con la variante Omicron.

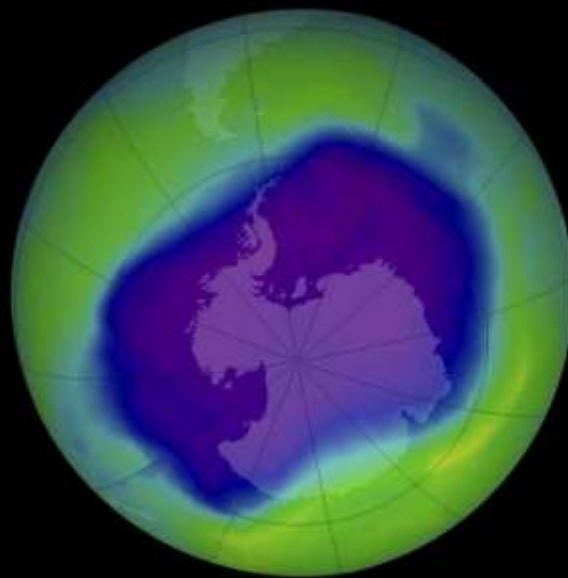
In entrambe le piattaforme di test di neutralizzazione, è stata rilevata una sostanziale riduzione dell'attività neutralizzante per i sieri immuni prelevati 21 giorni dopo la serie primaria a 2 dosi di BNT162b2, confermando i rapporti preliminari che descrivono una riduzione dei titoli da 20 a 40 volte. Entrambi i test hanno anche mostrato che una terza dose di BNT162b2 aumenta la capacità di neutralizzazione di Omicron a livelli più che significativi. Mentre nel test dello pseudovirus i titoli di neutralizzazione dell'Omicron dopo tre dosi raggiungono un livello simile a quello osservato dopo due dosi contro lo pseudovirus di Wuhan.

Ann Falsey dell' Università di Rochester sottolinea come le tendenze dei test sono simili e dimostrano che una terza dose di BNT162b2 aumenta l'immunità basata su anticorpi contro Omicron (Falsey AR 2021). E' importante sottolineare che lo studio ha valutato e confrontato pannelli di siero provenienti da diversi studi clinici con una dimensione del campione limitata. I partecipanti allo studio BNT162-01 hanno ricevuto le prime due dosi di BNT162b2 a distanza di 21 giorni (mediana 21 giorni; intervallo 19-23 giorni), con i tempi della terza dose non coerenti tra i partecipanti. Rapporti recenti del team di Brian Grunau del Department of Emergency Medicine, University of British Columbia, Vancouver indicano che intervalli di somministrazione più lunghi (>42 giorni) tra la prima e la seconda dose migliorano l'immunogenicità, risultando potenzialmente in un esito più favorevole (Grunau B 2022). Analisi future valuteranno il problema della persistenza degli anticorpi. Gli anticorpi neutralizzanti rappresentano un primo strato di immunità adattativa contro COVID-19. Le risposte dei linfociti T svolgono un ruolo fondamentale come secondo livello di difesa, in particolare nella prevenzione del COVID-19 grave. Le risposte dei linfociti T CD8+ negli individui vaccinati con BNT162b2 sono poliepitopiche e i dati ottenuti suggeriscono che...

[\(per continuare vai all'originale\)](#)

Domani 22 gennaio:

Il buco si sta chiudendo



di Kelsey Piper