

25. Gennaio

Disfunzione delle barriere epiteliali, microbioma e malattie allergiche

parte terza

Sono allergico agli antistaminici.

L'esposizione ambientale svolge un ruolo importante nello sviluppo delle malattie allergiche. **L'esposoma** può essere classificato in domini interni (*p. es., invecchiamento, ormoni e processi metabolici*), *esterni specifici* (*p. es., inquinanti chimici o fattori dello stile di vita*) ed esterni generali (*p. es., contesti socioeconomici e psicologici più ampi*), che sono tutti correlati

Tutti i fattori a cui siamo esposti, dal momento del concepimento fino alla morte, fanno parte **dell'esposoma esterno**. Diverse centinaia di migliaia di nuove sostanze chimiche sono state introdotte nel quotidiano senza che avessimo una piena comprensione dei loro effetti tossici sulla salute e dei modi per mitigarli.

Cambiamenti climatici, inquinamento atmosferico, microplastiche, fumo di tabacco, cambiamenti e perdita di biodiversità, alterazioni delle abitudini alimentari e del microbioma dovute a modernizzazione, urbanizzazione, e la globalizzazione costituiscono il nostro ambiente circostante e l'esposizione esterna.

Alcuni di questi fattori distruggono le **barriere epiteliali della superficie cutanea e delle mucose**, e queste interruzioni sono state collegate negli ultimi decenni alla crescente prevalenza e gravità di malattie allergiche e infiammatorie come la **dermatite atopica, l'allergia alimentare, la rinite allergica, la rinosinusite cronica, esofagite eosinofila e asma**.

È stato riscontrato che l'aumento della prevalenza e dell'esacerbazione di molte malattie allergiche è associato **alla perdita della mutazione funzionale del gene filaggrina** o al danno dello strato epiteliale, probabilmente indotto dall'esposizione a particolato, gas di scarico diesel, fumo di sigaretta, bucato e detersivi per lavastoviglie, detersivi per la casa, microplastiche, nanoparticelle, emulsionanti alimentari e altre sostanze non identificate come rubricato in maniera dettagliata dalla *Clinic of Immunology and Allergic Diseases di Ankara*

Celebi Sozener Z et al . Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. Allergy. 2022 May;77(5):1418-1449.

Lo Swiss Institute of Allergy and Asthma Research (SIAF) dell' Università di Zurigo



ha dimostrato che una barriera epiteliale “difettosa” facilita la traslocazione di sostanze esterne dalla superficie apicale delle cellule epiteliali alle aree interepiteliali e nella circolazione sanguigna. La colonizzazione da parte di agenti patogeni opportunistici, la diminuzione della biodiversità microbica, la disbiosi microbica, la traslocazione dei batteri nel sub-epitelio, l'infiammazione del peri-epitelio e i meccanismi di riparazione alterati, insieme alla migrazione delle cellule infiammatorie nei tessuti colpiti, portano alla **disfunzione della barriera epiteliale**, producendo una malattia cronica che colpiscono la cute e le mucose

Un onere aggiuntivo e potenzialmente importante per l'integrità delle barriere epiteliali è stata l'introduzione di nuove **formulazioni tensioattive** e l'uso di **enzimi proteolitici** nei detersivi per bucato e lavastoviglie a metà degli anni '60. Esistono ora diverse linee evidenze epidemiologiche che collegano lo sviluppo di **asma**, **rinite allergica** e **dermatite atopica** all'esposizione diretta ai detersivi

Akdis CA et al. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? Nat Rev Immunol. 2021 Nov;21(11):739-751

La barriera cutanea

*Essendo l'organo più grande del corpo, la pelle agisce come una barriera essenziale che protegge e/o minimizza i danni da fattori ambientali ed endogeni per mantenere l'omeostasi interna. La barriera cutanea svolge un ruolo chiave nella sorveglianza immunitaria e nella prevenzione della penetrazione di microbi, tossine, sostanze inquinanti e allergeni. Questa importante funzione di barriera risiede principalmente nell'epidermide, che ha 2 principali strutture di barriera: lo strato corneo e **giunzioni strette (TJ)**, l'ultimo dei quali sigilla i cheratinociti adiacenti nello strato granuloso. Dati recenti provenienti da studi sull'uomo e sugli animali hanno suggerito che il cedimento della barriera cutanea sia un meccanismo importante nella sensibilizzazione agli allergeni.*

L'emergere e la diffusione dei **detersivi sintetici** ha coinciso con l'incremento delle malattie allergiche dopo gli anni '50. I **tensioattivi** come principali costituenti dei detersivi possono causare danni significativi sia alle strutture lipidiche che proteiche dello strato corneo, alterarne le proprietà di barriera, inducendo la *sensazione di secchezza e rugosità*. I tensioattivi possono causare danni cellulari più estesi alla penetrazione nei tessuti più profondi e poco si sa se la funzione **TJ** dei cheratinociti epidermici sia influenzata direttamente

Due tensioattivi principali, vale a dire *SDS* e *sodio dodecilbenzenosolfonato*,



sono presenti in detersivi per bucato, saponi, shampoo e prodotti per la pulizia della casa ed hanno dimostrato di danneggiare le **TJ** dell'epitelio polmonare e cutaneo anche a concentrazioni estremamente basse (1:100.000 diluizione)

Inoltre, studi sui criceti hanno dimostrato che gli emulsionanti presenti negli alimenti trasformati aumentano la permeabilità intestinale, portando a danni alla mucosa. È stata studiata la relazione

delle proprietà di superficie di un gruppo di **tensioattivi anionici** ed i loro effetti sul trasporto di acqua intestinale.

L'inibizione dose-risposta del trasporto dell'acqua nei segmenti digiunali di criceto estroflesso è stata ottenuta con due detergenti a catena lunga (*sodio dodecil solfato e diottil sodio solfocuccinato*), un acido grasso (*ricinoleato*) e sali diidrossibili (*deossicolato, chenodeossicolato e taurodeossicolato*), mentre nessuna attività è stata osservata con i sali biliari triidrossi (*colato, glicocolato e taurocolato*) e tri-cheto (*deidrocolato*). Gli effetti relativi sul trasporto dell'acqua sono stati messi in parallelo dalle loro capacità di lisare l'eritrocita, un modello di membrana. Questi due effetti biologici erano correlati alle proprietà superficiali degli agenti, determinate dalla concentrazione micellare critica e dalla riduzione della tensione superficiale. È stata ulteriormente caratterizzato l'azione del *desossicolato* sull'intestino tenue del criceto, in vivo. La secrezione netta di acqua era accompagnata da un aumento della permeabilità della mucosa all'inulina, al destrano e all'albumina.

Questi cambiamenti secretori e di permeabilità erano accompagnati da alterazioni sia **biochimiche che istologiche**: esfoliazione (rilascio di DNA), effetti di membrana (rilascio di saccarasi) e accorciamento dei villi. La microscopia elettronica ha rivelato un'estesa alterazione della membrana del bordo a pennello con una diminuzione del legame del lantano e lo sviluppo della permeabilità al tracciante nelle cellule della punta dei villi. Al contrario, il taurocolato, che non ha alterato il trasporto dell'acqua, non ha influenzato la permeabilità intestinale o la membrana del bordo a spazzola. Le proprietà superficiali dei **tensioattivi anionici** causano cambiamenti nelle membrane cellulari assorbenti che provocano la secrezione intestinale
Gullikson Gwet al. *Effects of anionic surfactants on hamster small intestinal membrane structure and function: relationship to surface activity.* Gastroenterology. 1977 Sep;73(3):501-11. PMID: 892348.

Microbioma

È stato dimostrato che la *disbiosi* della pelle, dell'intestino e del microbioma contribuiscono alla patogenesi delle malattie allergiche.

I batteri associati a malattie allergiche:

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Escherichia coli

Streptococcus sp. e Haemophilus sp.

È stato dimostrato che i neonati che sviluppano la **dermatite atopica** hanno una maggiore prevalenza di ***S. aureus*** nella prima infanzia, prima che si osservino i sintomi. La **dermatite atopica (AD)** è una malattia della pelle in cui il patogeno opportunisto ***Staphylococcus aureus*** è prevalente e abbondante inoltre produce **diversi fattori di virulenza** che hanno funzioni ben studiate nei modelli di infezione, ma non è chiaro se questi **fattori microbici extracellulari** siano rilevanti nel contesto dell'AD.

Per rispondere a questa domanda,

Il team di **Si En Poh** del *Molecular Engineering Lab, Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), Agency for Science, Technology and Research, Singapore*



Ha progettato un metodo indipendente dalla cultura per rilevare e quantificare i fattori di virulenza di ***S. aureus*** espressi a livello cutaneo..

E' stata utilizzata una **PCR multiplex RNasi-H-dipendente** per la preamplificazione dell'RNA retrotrascritto estratto da strisce di nastro di pazienti con **AD** campionati in siti cutanei con diversa gravità e valutato l'espressione dei fattori di virulenza di un pannello di **S. aureus** mediante **qPCR**.

E' presente un aumento dell'abbondanza vitale **di S. aureus vitale** nei siti con maggiore gravità della malattia e molti fattori di virulenza sono stati espressi nei siti della pelle **AD**.

Sorprendentemente, **non è stata riscontrata** alcuna sovraregolazione significativa dei fattori di virulenza nei siti lesionali rispetto a quelli del controllo non lesionale.

Complessivamente questo saggio consente di rilevare e quantificare direttamente **S. aureus** vitale e i suoi fattori di virulenza associati nel sito delle lesioni cutanee e può essere utilizzato per e per studiare l'espressione dei geni microbici della pelle nei siti di varie condizioni dermatologiche.

Poh SE et al. Expression of Staphylococcus aureus Virulence Factors in Atopic Dermatitis. JID Innov. 2022 Apr 15;2(4):100130.

S.aureus distrugge la barriera epidermica producendo **proteasi e tossine** e, dopo la penetrazione nell'epidermide, provoca la stimolazione delle **citochine T H 2, come IL-4 e IL-13**

R. Fölster-Holst, The role of the skin microbiome in atopic dermatitis Correlations and consequences. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 20, 571–577 (2022)

Altri batteri associati a un ridotto rischio di malattie allergiche:

Staphylococcus epidermidis

Lactobacillus

Corynebacterium

La pelle è un luogo di **“cross-talk”** tra il sistema immunitario e i batteri commensali. Tuttavia, non sono noti i meccanismi molecolari che consentono di tollerare la presenza di commensali cutanei senza provocare infiammazioni distruttive.

Tiffany Scharschmidt del *Department of Dermatology, University of California, San Francisco*



ha dimostrato che la colonizzazione della pelle durante un periodo definito della vita neonatale è necessario per stabilire la tolleranza immunitaria ai microbi commensali.

Questa “finestra cruciale” è stata caratterizzata da un brusco afflusso di cellule **T regolatorie altamente attivate (Treg)** nella pelle neonatale. L'inibizione selettiva di questa ondata di **cellule Treg** ha completamente annullato la tolleranza. Pertanto, la relazione ospite-commensale nella pelle si basa su un'unica popolazione di **cellule Treg** che media la tolleranza agli antigeni batterici durante una finestra di sviluppo definita.

Il **microbiota residente** attiva le cellule regolatrici che modulano l'infiammazione intestinale e promuovono e mantengono l'omeostasi intestinale. **IL-10** è un mediatore chiave della funzione di regolazione immunitaria.

I batteri intestinali commensali possono attivare le **cellule B** che producono **IL-10 intestinale** attraverso il recettore **Toll-like 2**, la risposta primaria di **differenziazione mieloide 88** e le vie **fosfatidilinositolo-3-chinasi** e mantenere l'omeostasi della mucosa intestinale e la tolleranza immunitaria

Anche le infezioni da batteri come *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* sono state implicate nell'asma

Mthembu et al. *Respiratory Viral and Bacterial Factors That Influence Early Childhood Asthma. Front Allergy. 2021 Jul 22;2:692841.*

Infezioni

L'infiammazione dei bronchioli e del tessuto circostante (bronchiolite) è fortemente associata all'infezione da rinovirus (RV) e virus respiratorio sinciziale (RSV), con bronchiolite associata a RSV più prevalente nei bambini più piccoli e nella stagione invernale e bronchiolite associata a RV più diffusa in tarda età autunno e all'inizio della primavera e nei lattanti più grandi e nei bambini piccoli.

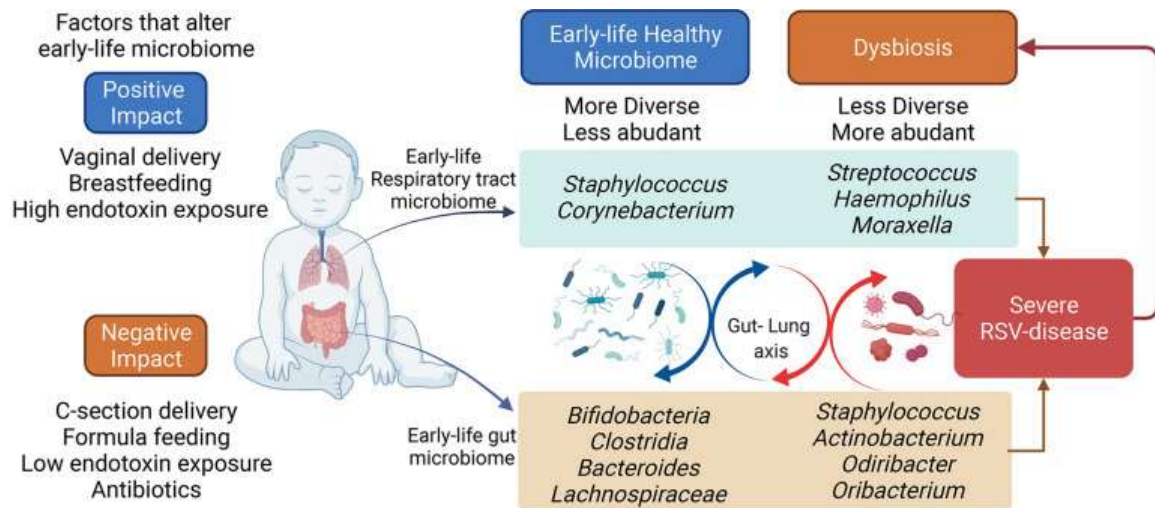
Il team di **Kazuma Yagi** del *Department of Pathology dell'università del Michigan*



ha dimostrato come **Circa un terzo dei bambini ricoverati con bronchiolite sviluppa l'asma più tardi nella vita**



Tuttavia, non è chiaro quali fattori aumentino la suscettibilità alla **grave bronchiolite** da RSV e al conseguente sviluppo di asma. Negli ultimi anni, il ruolo del microbiota intestinale e polmonare nelle malattie delle vie aeree ha ricevuto un crescente interesse e più studi si sono concentrati su questo campo. Diversi studi epidemiologici e modelli animali sperimentali hanno associato la disbiosi del microbiota intestinale nella prima infanzia con un aumentato rischio di malattie polmonari più avanti nella vita.



Tratto respiratorio della prima infanzia e microbioma intestinale. Il microbioma della prima infanzia svolge un ruolo importante nella salute generale del bambino. Diversi fattori possono influenzare l'insediamento e la colonizzazione del microbioma nella prima infanzia. Le perturbazioni del microbioma infantile possono avere un impatto sulla composizione del microbiota a lungo termine, determinando potenzialmente la predisposizione a malattie infiammatorie, come la grave malattia da RSV. La composizione batterica nei neonati ricoverati per malattia da RSV grave è meno diversificata e più abbondante, mentre il controllo sano mostra una composizione batterica più diversificata e meno abbondante. Una grave infezione da RSV può alterare il microbioma del neonato a lungo termine.

Utilizzando la reazione a catena della polimerasi (PCR), i virus sono stati rilevati nel 100% dei pazienti con bronchiolite, dall'85 al 95% dei bambini con sibili ricorrenti o esacerbazioni dell'asma e nell'80% degli adulti con esacerbazioni dell'asma

Le infezioni virali, in particolare nei bambini più piccoli i cui polmoni sono ancora in una fase critica di sviluppo, potrebbero portare a effetti a lungo termine e aumento del rischio di asma.

La sensibilizzazione allergica o l'esacerbazione dell'asma possono verificarsi dopo l'infezione virale attraverso il danno all'epitelio polmonare e il rilascio di **citochine proinfiammatorie**

Yagi K et al. *Early-Life Lung and Gut Microbiota Development and Respiratory Syncytial Virus Infection. Front Immunol.* 2022 Apr 4;13:877771..

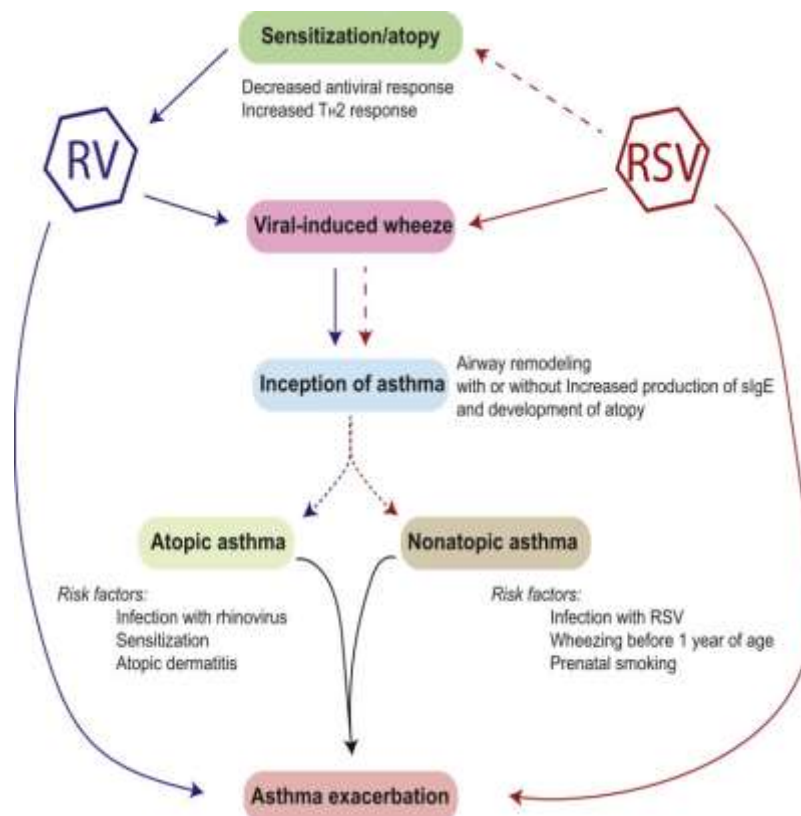
Irene Mikhail & Mitchel Grayson della *Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics della Ohio State University College of Medicine*



Il trattamento con l'**anticorpo anti-IgE, omalizumab**, diminuisce il RV nelle secrezioni nasali e diminuisce il numero di esacerbazioni asmatiche. È stato suggerito che la compromissione dell'espressione dell'interferone di tipo I permetta la replicazione virale incontrollata e l'infiammazione del TH2

In sintesi:

Esiste un ampio numero di prove che dimostrano un legame tra le prime infezioni virali (soprattutto RV e RSV) e l'inizio e le riacutizzazioni dell'asma. Il respiro sibilante indotto da RV è un importante fattore di rischio per l'asma solo quando è presente atopia, con molte prove a sostegno dell'idea che la sensibilizzazione sia un fattore di rischio per il respiro sibilante precoce indotto da RV, che a sua volta è un fattore di rischio per l'asma. RSV, d'altra parte, è un fattore di rischio più importante per l'asma non atopico, con infezioni gravi che conferiscono un rischio maggiore. Ci sono differenze importanti nello sviluppo dell'asma atopico e nonatopico, con diversi meccanismi proposti che spiegano l'associazione tra infezioni virali e lo sviluppo dell'asma e delle riacutizzazioni dell'asma. La comprensione di queste complesse associazioni è importante per lo sviluppo di strategie di prevenzione dell'asma e terapie mirate per l'asma.



Associazione tra virus respiratori, atopia, respiro sibilante e asma. Come discusso nel testo, il virus respiratorio sinciziale (RSV) è stato fortemente associato allo sviluppo di respiro sibilante nei neonati che hanno avuto una grave infezione ma senza alcuna atopia preesistente. Meno chiara (linee tratteggiate) è l'associazione tra infezione da RSV e sviluppo di atopia, così come asma nell'adolescenza. Rhinovirus (RV), d'altra parte, guida lo sviluppo di respiro sibilante e asma ma solo in presenza di atopia preesistente. Esiste un'associazione poco chiara con i fattori che guidano l'asma atopico e non atopico (linee tratteggiate). Anche le infezioni virali, comprese quelle da RV o RSV, sono in grado di esacerbare l'asma esistente.

Mikhail I et al. *Asthma and viral infections: An intricate relationship.* Ann Allergy Asthma Immunol. 2019 Oct;123(4):352-358.



Domani 25 gennaio

La prevenzione, la cura e le "sfide" future

Un anno fa... Baedeker/Replay del 25 gennaio 2022

Molnupiravir: finalmente dei dati "rassicuranti"

Nonostante la disponibilità di vaccini sicuri ed efficaci, SARS-CoV-2 continua a diffondersi a livello globale, contribuendo a un'elevata morbilità e mortalità. I trattamenti attuali sono per innumerevoli motivi difficili da fornire su scala globale, aumentando la necessità di terapie orali antivirali sicure ed efficaci. Come abbiamo visto ieri i Cannabinoidi sono l'ultimo arrivo nella "famiglia" che si va progressivamente costituendo degli antivirali orali.

Lo stato dell' arte Attualmente, due classi di farmaci antivirali sono autorizzati per l'uso nel trattamento del COVID19 tra cui Remdesivir, un analogo nucleosidico, e tre diversi prodotti anticorpali monoclonali diretti contro la proteina Spike SARS-CoV-2, tra cui bamlanivimab ed etesivimab, casirivimab e imdevimab e sotrovimab. Remdesivir è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento di pazienti ospedalizzati con grave COVID-19. Gli anticorpi monoclonali sono consentiti in base all'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) per il trattamento di pazienti ambulatoriali ad alto rischio con COVID-19 da lieve a moderato entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi. La concessione EUA è sulla base dei dati di studi randomizzati controllati che hanno dimostrato una riduzione della replicazione dell'RNA virale e un ridotto rischio di progressione della malattia. Inoltre, nessuna terapia ha ancora dimostrato chiaramente di accelerare l'eliminazione del virus e prevenire la trasmissione.

Antivirali : poche luci e moltissime ombre Da un anno Baedeker nel suo cronoracconto vaccinale giornaliero , sta periodicamente raccontando la formazione di questa nuova classe di composti; ad oggi il quadro che si ricava non è dei più "rassicuranti"

Il 9 Novembre :L'antivirale Pfizer PF-07321332 riduce i ricoveri per COVID-19 L'antivirale Pfizer PF-07321332 riduce i ricoveri per COVID-19, racconta lo stringato comunicato stampa riportando letteralmente: Solo tre delle 389 persone con COVID-19 confermato, lo 0,8%, che hanno preso la sua terapia antivirale entro 3 giorni è stato ricoverato in ospedale, rispetto a 27 su 385, o 7%, nel gruppo placebo. Sette di quei pazienti che hanno ricevuto il placebo sono successivamente deceduti, nessuno che ha preso la pillola Pfizer è deceduto. Per la carenza di dati disponibili Baedeker ha ricostruito (a fatica) come è nato questo antivirale, in pratica una rivisitazione di un precedente insuccesso terapeutico: il RITONAVIR.(vedi il testo integrale)

10.Novembre:Il Molnupiravir generando mutazioni, riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione e morte ma suscita ipotetiche paure Con un decalage di poche ore la Merk replica alla Pfizer presentando il suo antivirale il Molnupiravir insieme ad una considerevole quantità di dati che sollevano più timori che certezze. (vedi il testo integrale) Alla luce dei dati disponibili Baedeker decide di approfondire i meccanismi alla base del funzionamento dei due antivirali in questione analizzando il sistema delle proteasi e gli inibitori della Rna polimerasi virale

13. Novembre: i nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza L' analisi dei meccanismi alla base del funzionamento delle proteasi, essenziali per la replicazione e la generazione di nuovi virus, è stata condotta attraverso i dati incoraggianti del Laboratorio di Biologia Strutturale, dell'Università di Pechino Chu Study Group della School of Università di Hong Kong Al contrario i dati dell'Università dei virologi dell'Università del Maryland oltre a riportare risultati modesti, riferiscono un dato "inquietante" sull'inibizione delle proteasi responsabili di causare infatti diversi problemi gastrointestinali come nausea, sensazione di vomito e diarrea. I pazienti in terapia intensiva con malattie epatiche preesistenti e malattie cardiache congenite sono portati rispettivamente a scompenso epatico e prolungamento dell'intervallo QT fattori questi che possono esacerbare i sintomi di COVID-19

14. Novembri.I nuovi scenari degli antivirali orali : ottimismo, precauzioni e molta prudenza La revisione si è concentrata principalmente su tre farmaci: Remdesivir, Favipiravir e Ribavirina In particolare gli studi su Remdesivir non hanno confermato se gli effetti avversi sono riconducibili alla somministrazione del farmaco o all'infezione da SARS-CoV-2. I dati attuali sul profilo degli effetti avversi di Remdesivir sono scarsi e richiedono ulteriori studi clinici. Un dato interessante si è avuto all'inizio dell'anno. 4.Gennaio.Antivirali per via inalatoria: il remdesivir "no ago" (vedi) I dati del Medicine at Lovelace Biomedical di Albuquerque rianimano le quotazioni del Remdesivir e lo propongono per una somministrazione attraverso la mucosa respiratoria

Finalmente un lavoro rassicurante ? Il 23 dicembre il team del Institute for Global Health and Infectious Diseases, Division of Pulmonary Diseases and Critical Care Medicine, The University of North Carolina pubblica : A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus (SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE Vol14.issue 628) uno studio randomizzato di fase 2, controllato, in doppio cieco, multidose del farmaco Molnupiravir in pazienti ambulatoriali adulti con COVID-19. cvhe riporta come una dose di 800 mg ha ridotto l'RNA virale più rapidamente del placebo ed ha eliminato il virus infettivo nei tamponi nasofaringei (Fischer et al.). Molnupiravir è risultato sicuro e ben tollerato. La rapida eliminazione del virus ha importanti implicazioni per la prevenzione della trasmissione di SARS-CoV-2. e cosa più importante rassicura medici e pazienti sulla sua assunzione

A proposito delle Rassicurazioni L'Homo Sapiens preferisce ancor oggi, statisticamente parlando, il pensiero che rassicura, aspira alla conferma di ciò che già crede, e vuole assaporare il dubbio solo come un innocuo e piacevole diversivo. In questa pandemia la gente desidera , di essere presa per mano di rassicurazioni. Di qualcuno che le prometta che andrà tutto bene. Arthur Schopenhauer diceva che la vita oscilla come un pendolo, di qua e di là, tra il dolore e la noia, che sono in realtà i suoi veri elementi costitutivi. In questa incertezza pandemica, paradossalmente, la gente aspira ad una noia rilassante quella che Leopardi definiva il desiderio puro della felicità non soddisfatto dal piacere, e non offeso apertamente dal dispiacere. Il desiderio di stare in un luogo e voler essere, nello stesso momento, non in un altro luogo ma in nessun luogo. Nella noia ordinaria, non si ha voglia di niente, non si ha nemmeno la curiosità di piangere; nell'eccesso di noia avviene tutto il contrario, perché quest'eccesso incita all'azione, e piangere è un'azione. Forse è per questo che il commento scientifico ai bollettini ministeriali settimanali viene commentato dal prof.Locatelli, bravo ma noioso e proprio per questo rassicurante, il tutto chiosato sempre da una leggera coltre di retorica che rende tutto molto confortante. Un consiglio: "al tempo della pandemia" non abbiate paura di annoiarvi perché alcune delle cose più sorprendenti sono create attraverso la noia. La noia è la malattia delle persone felici; i disgraziati non si annoiano, hanno troppo da fare.

Lo studio Ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia antivirale dell'analogo nucleosidico molnupiravir in 202 partecipanti non vaccinati con infezione da SARS-CoV-2 confermata e durata dei sintomi...

(per continuare vai all'originale)