

18. Aprile

BUONA PASQUETTA !

Glossario pandemico essenziale (E-F-G-H-I)

E

ENDOTELITE

Sebbene SARS-CoV-1 sia più virulento sulla base di studi in vitro in termini di replicazione e danno cellulare, SARS-CoV-2 sembra unico nel causare endoteliite come evidente dalle particelle virali nei vasi vascolari endotelio mediante microscopia elettronica I marcatori endoteliali solubili come il livello di angiopoietina-2 sono correlati positivamente con la gravità del COVID-19 Inoltre, l'endoteliite aumenta la propensione al tromboembolismo e al coinvolgimento multisistemico nei pazienti con COVID-19.

EPILOGO

I coronavirus emergenti dagli animali hanno causato la SARS nel 2002-2003, la MERS nel 2012 e il COVID-19 nel 2019. Questi virus hanno probabilmente avuto origine nei pipistrelli e sono passati attraverso mammiferi selvatici intermedi prima di saltare negli esseri umani. Abbiamo previsto nel 2007 che "la presenza di un grande serbatoio di virus simili a SARS-CoV nei pipistrelli a ferro di cavallo, insieme alla cultura del consumo di mammiferi esotici nel sud della Cina, è una bomba a orologeria. La possibilità del riemergere della SARS e di altri nuovi virus da animali o laboratori e quindi la necessità di preparazione non dovrebbe essere ignorata" Il trasferimento di SARS-CoV-2 dagli animali all'uomo sembra essere avvenuto nel 2019. Ma a differenza degli altri due coronavirus altamente patogeni, il SARS-CoV-2 altamente trasmissibile è in grado di travolgere il sistema sanitario, infliggere morbilità psico-fisiche e mortalità e interrompere le nostre attività socioeconomiche. È necessario eseguire una sorveglianza animale più ampia e prolungata per i nuovi coronavirus, il monitoraggio della loro evoluzione e la valutazione del rischio di salto di specie per comprendere l'origine di SARS-CoV-2, l'ospite animale intermedio, e per prepararsi alla prossima epidemia. Le funzioni di molti NSP e ORF di SARS-CoV-2 e i loro ruoli nel ciclo di vita virale e nella patogenesi sono ancora incerti. A differenza della SARS che di solito è abbastanza sintomatica, i meccanismi virali e immunologici alla base dei sintomi generalmente più lievi o della mancanza di sintomi in COVID-19 richiedono ulteriori indagini. I tipi di campioni e test che possono fornire una diagnosi rapida, poco costosa e accurata richiedono ancora più ricerca e sviluppo. Con il picco precoce della carica virale, qualsiasi strategia antivirale efficace deve essere in grado di sopprimere bruscamente la carica virale e accoppiata con agenti immunomodulatori al fine di migliorare l'esito clinico. Un attento monitoraggio delle varianti virali con maggiore virulenza, trasmissibilità e resistenza ad antivirali, anticorpi o vaccini è importante per combattere questa pandemia. La durata della protezione mediante infezione naturale o vaccinazione e il relativo contributo alla protezione mediante anticorpi neutralizzanti o l'immunità cellulo-mediata sono ancora incerti. Comprendere l'importanza relativa della trasmissione per goccioline, aerosol, contatto e ingestione orale fornirebbe ulteriori prove a sostegno delle raccomandazioni sulle misure di controllo delle infezioni e sugli standard di biosicurezza dei mercati. Maschere filtranti, protezioni per gli occhi, guanti e camici riutilizzabili, autodisinfettabili e personalizzati dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di combattimento ecologico per l'epidemia per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di

sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID-19 e ulteriori epidemie emergenti. protezioni per gli occhi, guanti e camici dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di lotta contro l'epidemia rispettoso dell'ambiente per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID-19 e ulteriori epidemie emergenti. protezioni per gli occhi, guanti e camici dovrebbero essere sviluppati come componenti essenziali di un kit di lotta contro l'epidemia rispettoso dell'ambiente per tutti nel villaggio globale. È necessario fare molto più lavoro da parte di una rete di sorveglianza globale in tempo reale altamente coordinata per vincere questa guerra contro COVID-19 e ulteriori epidemie emergenti.

F

FARMACI CLINICAMENTE APPROVATI (trattamento)

Ulteriori studi terapeutici sono ancora in corso o sono in programma per accertare l'efficacia clinica di farmaci clinicamente approvati scoperti in studi di riutilizzo di farmaci come ivermectina, umifenovir, favipiravir, camostat, nafamostat, teicoplanina e composti di bismuto .Sebbene gli antivirali attualmente disponibili non abbiano dimostrato benefici in termini di sopravvivenza, è stato dimostrato che diversi immunomodulatori migliorano la sopravvivenza. È stato dimostrato che il desametasone riduce la mortalità di circa il 30% nei pazienti che richiedono un'integrazione di ossigeno. Baricitinib, un inibitore della Janus chinasi, ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza nei pazienti trattati con remdesivir, con un rapporto di rischio di morte di 0,65 Sono stati riportati risultati contrastanti o preliminarmente positivi riguardo all'uso della famotidina antagonista del recettore 2 dell'istamina, della vitamina D, dell'inibitore dell'IL6 tocilizumab e della colchicina La fluvoxamina, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina con alta affinità per il recettore σ -1 sembrava prevenire il deterioramento clinico quando somministrata come trattamento precoce per il COVID-19 lieve Uno studio randomizzato in aperto ha mostrato che i pazienti trattati con fattore stimolante le colonie di granulociti umani ricombinanti hanno un minor rischio di progressione verso sindrome da distress respiratorio acuto, sepsi o shock settico Sono in discussione ulteriori approcci terapeutici che possono includere la manipolazione del complemento, la funzione di intrappolamento dei neutrofili e la funzione del TNF. Sono necessari studi di trattamento di controllo randomizzati più definitivi per confermare l'utilità di questi immunomodulatori.

Nonostante il supporto respiratorio mediante ventilazione non invasiva mediante pressione positiva bilivello delle vie aeree o pressione positiva continua delle vie aeree, alcuni pazienti continueranno a deteriorarsi e necessiteranno di intubazione e ventilazione meccanica. In coloro che hanno fallito la pressione espiratoria positiva e la ventilazione prona, l'ossigenazione extracorporea della membrana è l'ultimo passo per supportare il paziente fino al recupero spontaneo

FILOGENESI (Analisi filogenetica dell'intero genoma)

mostra diversi cladi di SARS-CoV-2. L'albero è stato costruito con il metodo della massima verosimiglianza con il modello di sostituzione più adatto TIM2+F + I utilizzando IQTree2. I valori Bootstrap sono stati calcolati da 500 alberi. Vengono visualizzate le informazioni sul Clade dedotte dal lignaggio Nextstrain o Pango.

FILOGENETICO (albero)

Albero filogenetico dell'intero genoma dei betacoronavirus. L'albero è stato costruito con il metodo della massima verosimiglianza con il modello di sostituzione più adatto GTR + F+R5 utilizzando IQTree2. I valori Bootstrap sono stati calcolati da 500 alberi. SARS-CoV-2 sono evidenziati in rosso. Il coronavirus umano 229E (NC_002645) è stato utilizzato come outgroup. (B)

FENOTIPO CLINICO GENERALE

Il fenotipo clinico generale di COVID-19 è determinato dal grado di controllo precoce della carica virale da parte delle risposte immunitarie innate e adattative, dal danno infiammatorio e apoptotico delle cellule innescato dal carico del virus, dalla riserva funzionale degli organi colpiti e dal sistema compensatorio potere rigenerativo o riparativo dei tessuti ospiti.

FOCOLAI (infezione)

Ci sono stati diversi focolai di infezione da SARS-CoV-2 tra gli allevamenti di visoni in Europa. Sono state identificate infezioni umane associate ai visoni. Un lignaggio unico è stato trovato in questi casi umani associati al visone dalla Danimarca, comprese 4 mutazioni nella proteina S (Δ 69-70, Y453F, I692 V, M1229I). Y453 ha dimostrato di essere coinvolto nel legame del recettore. L'indagine preliminare con 9 campioni di siero convalescenti COVID-19 ha mostrato una riduzione statisticamente significativa del titolo anticorpale neutralizzante.

G

GISAID (*clade*)

Il clade GISAID è attualmente diviso in S, L e V e diversi clade portatori della mutazione D614G (G, GH, GR, GV) e O. ([Vai a nomenclatura](#))

H

HK1 (*lignaggio*)

è il lignaggio predominante trovato durante il picco dell'estate 2020 a Hong Kong.

H69 (*delezione*)

nella proteina S NTD è stata riportata in un paziente con deplezione di cellule B che può essere correlata alla selezione mediante terapia con plasma convalescente. Inoltre, il fallimento di remdesivir con mutazione D484Y a RNA-polimerasi dipendente dall'RNA è stato riportato anche in un paziente immunodeficiente a cellule B con spargimento di SARS-CoV-2 protratto.

I

IMMUNOCOMPROMESSI (*individui*)

La diffusione a lungo termine di SARS-CoV-2 negli individui immunocompromessi con ipogammaglobulinemia acquisita può portare a una lunga durata della diffusione del virus e a una maggiore diversità genetica con un ricambio continuo delle specie virali dominanti durante il corso dell'infezione.

IMMUNITA' ADATTATIVA UMORALE

Per la risposta immunitaria adattativa umorale, la maggior parte dei pazienti guariti sviluppa una risposta IgA, IgG e IgM specifica per SARS-CoV-2 non solo contro S (incluso RBD) e N, ma anche altre proteine non strutturali. Il picco di risposta anticorpale compare a circa 1 mese ed è più alto tra i pazienti con malattia più grave. La maggior parte degli studi ha mostrato un declino statico o

lento della risposta anticorpale neutralizzante e IgG dopo pochi mesi mentre IgA e IgM diminuiscono più rapidamente. Uno studio ha stimato che l'emivita della proteina S IgG fosse di 140 giorni. In particolare, alcuni pazienti che si sono ripresi rapidamente hanno mostrato titoli crescenti nel tempo I livelli di IgG e IgM nella saliva sono correlati a quelli del siero C'è anche una differenza nella risposta anticorpale tra adulti e bambini. Mentre gli adulti sviluppano ugualmente bene anticorpi contro le proteine N e S, i bambini hanno una risposta anticorpale anti-S più forte rispetto agli anticorpi anti-N I linfociti B di memoria S-specifici hanno mostrato un aumento dell'abbondanza nel tempo, suggerendo che i pazienti possono sviluppare una rapida risposta anticorpale durante la reinfezione, come si è visto nel nostro caso di reinfezione precedentemente riportato.

IMMUNITA' ADATTATIVA CELLULO-MEDIATA

Per l'immunità adattativa cellulo-mediata, SARS-CoV-2 porta alla linfopenia delle cellule T e al deterioramento funzionale delle cellule T CD4+ e CD8+ durante la fase acuta. I linfociti T totali CD4+ e CD8+ sono ridotti sia nelle malattie lievi che gravi, ma particolarmente inferiori nei casi gravi. Le cellule T CD4+ e CD8+ specifiche per SARS-CoV-2 possono essere rilevate in circa il 50% dei pazienti durante il periodo acuto e nell'80% dei pazienti nella fase di convalescenza. Lo sviluppo della risposta specifica delle cellule T SARS-CoV-2 è compromesso tra i pazienti con COVID-19 grave C'è una maggiore frequenza di memoria CD4 rispetto alle risposte dei linfociti T CD8 contro N e RBD. Le risposte delle cellule T di memoria CD8+ specifiche per SARS-CoV-2 sono dirette principalmente alle proteine S e M, specialmente tra coloro che si sono ripresi da COVID-19 grave. I livelli di cellule TH 17 erano elevati tra i casi gravi La frequenza delle cellule T helper follicolari durante la fase di convalescenza è maggiore tra i pazienti con malattia grave rispetto a quelli con malattia più lieve, che è correlata al titolo anticorpale neutralizzante

IMMUNITA' SPECIFICA LINFOCITARIA

L'immunità specifica dei linfociti T SARS-CoV-2 può essere trovata anche nell'83% degli individui non COVID-19, il che può suggerire un'immunità dei linfociti T cross-reattiva che può o meno essere protettiva I linfociti T CD4+ di memoria preesistenti sono cross-reattivi per SARS-CoV-2 e altri coronavirus stagionali. I linfociti T specifici per SARS-CoV-2 (CD4+, CD8+) sono diminuiti con emivite di 3-5 mesi

INFETTIVITA' (emivita)

L'emivita dell'infettività SARS-CoV-2 era di 1,7–2,7 giorni a 20°C, che si riduce a poche ore a 40°C Alla massima carica virale escreta dai pazienti infetti, le particelle virali sono rimaste vitali fino a 28 giorni a 20°C su superfici comuni come vetro, acciaio inossidabile e banconote polimeriche L'umidità relativa influisce anche sul tasso di decadimento virale, che era più rapido con un'umidità relativa del 65% e più lento con un'umidità inferiore (40%) o superiore (75%) Sono state ipotizzate altre vie di trasmissione, tra cui oro-fecale e il contatto con vari fluidi corporei tra cui urina, lacrime e latte materno Infatti, l'inoculazione orale SARS-CoV-2 può stabilire un'infezione respiratoria subclinica con diffusione del virus nel modello di criceto La trasmissione umana verticale o perinatale dalla madre ai bambini è rara ma possibile Sono state segnalate trasmissioni verticali in grattacieli da parte di aerosol fecali attraverso l'effetto camino, l'effetto scia e perdite minori nelle acque reflue, nei tubi di sfiato o nei pozzi di luce Tuttavia, il significato di queste vie di trasmissione alternative nella guida dell'epidemia comunitaria non è ancora chiaro.

INCUBAZIONE

Il periodo medio di incubazione dell'infezione da SARS-CoV-2 era di 4,0–5,2 giorni ed è stato riportato un periodo di incubazione superiore a 14 giorni. Durante la fase iniziale della pandemia, l'intervallo seriale medio era di 4,0–7,5 giorni, il tempo di raddoppio dell'epidemia era di 6,5–7,4 giorni] e il numero riproduttivo di base altamente dipendente dal contesto R_0 era 2,2–2,7. Ma stimando R_0 con precisione è difficile a causa della percentuale sostanziale di casi non rilevati e delle diverse politiche di test.

CONTINUA...