

22. ottobre

Frankenstein COVID-19

La gente ha bisogno di un mostro in cui credere.

Un nemico vero e orribile.

Un demone in contrasto col quale definire la propria identità.

Altrimenti siamo soltanto noi contro noi stessi.

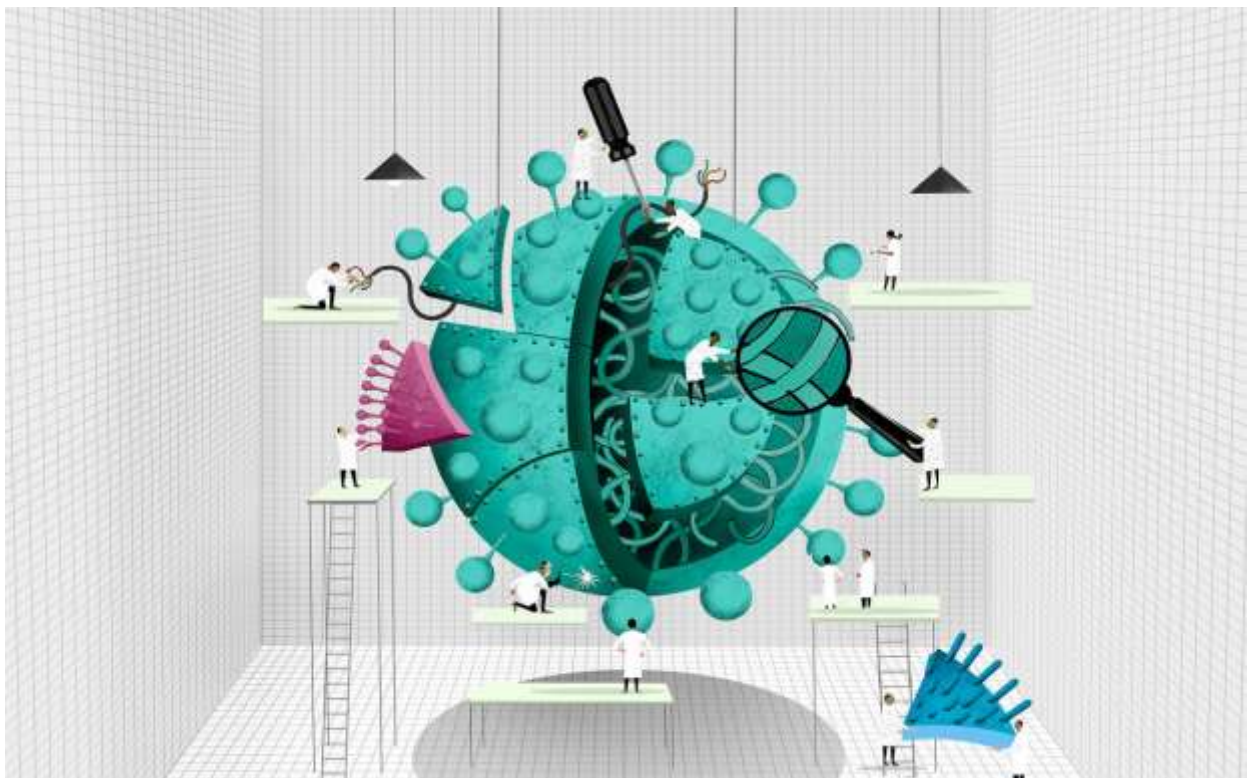
Chuck Palahniuk

Questa settimana, Twitter è esploso con l'indignazione per uno studio che sembrava aver creato un *virus Frankenstein COVID-19*: una versione di SARS-CoV-2 che combina Omicron, la variante a diffusione rapida, ma relativamente mite che ora è ovunque, e un ceppo più letale dall'inizio della pandemia. Il virus fabbricato in laboratorio ha ucciso l'**80%** dei topi infettati da esso, rispetto a nessun decesso con la variante Omicron non modificata, secondo un *preprint* pubblicato online il 14 ottobre dai ricercatori della **National Emerging Infectious Diseases Laboratories** della **Boston University (BU)**.

*La proteina Omicron spike (S), con un numero insolitamente elevato di mutazioni, è considerata il principale driver di questi fenotipi 3,8. Abbiamo generato SARS-CoV-2 ricombinante chimerico che codifica per il gene S di Omicron nella spina dorsale di un isolato SARS-CoV-2 ancestrale e abbiamo confrontato questo virus con la variante di Omicron a circolazione naturale. Il virus Omicron S-bearing sfugge in modo robusto all'immunità umorale indotta dal vaccino, principalmente a causa delle mutazioni nel motivo di legame del recettore (RBM), ma a differenza dell'Omicron presente in natura, si replica efficacemente nelle linee cellulari e nelle cellule polmonari distali simili a primarie. Nei topi **K18-hACE2**, mentre Omicron provoca un'infezione lieve e non fatale, il virus portatore di Omicron S infligge una malattia grave con un tasso di mortalità dell'80%.*

Ciò indica che mentre la fuga del vaccino di Omicron è definita da mutazioni in S, i principali determinanti della patogenicità virale risiedono al di fuori di S.

Chen DY et al. *Role of spike in the pathogenic and antigenic behavior of SARS-CoV-2 BA.1 Omicron*. bioRxiv [Preprint]. 2022 Oct 14:2022.10.13.512134.



L'obiettivo della ricerca era *determinare se le mutazioni nella proteina spike di Omicron fossero responsabili della maggiore capacità di questa variante di eludere l'immunità alla SARS-2* che gli esseri umani hanno accumulato e *se i cambiamenti portassero al tasso di gravità più basso di Omicron*.

Il test in realtà ha mostrato, tuttavia, che il virus chimerico era più letale per un tipo di topi da laboratorio rispetto allo stesso Omicron, uccidendo l'80% dei topi infetti. È importante sottolineare che il ceppo originale di Wuhan ha ucciso il 100% dei topi in cui è stato testato.

In sintesi la conclusione dello studio è che le mutazioni nella proteina spike della variante Omicron sono responsabili della capacità del ceppo di eludere l'immunità che le persone hanno accumulato tramite vaccinazione, infezioni o entrambe, ma non sono responsabili dell'apparente diminuzione della gravità del Virus Omicron. Coerentemente con gli studi pubblicati da altri, questo lavoro mostra che non è la proteina spike che guida la patogenicità di Omicron, ma invece altre proteine virali. La determinazione di tali proteine porterà a migliori strategie diagnostiche e di gestione della malattia.

Decimo Giunio Giovenale sentenziava che *Si natura negat, facit indignatio versum*, (*Anche se non ho un talento naturale, è l'indignazione che mi fa scrivere versi*). Nelle ore successive alla pubblicazione del preprint è esplosa un tsunami di commenti, a mio avviso, ingenerosi e superficiali.

I commenti dei critici preoccupati che il virus ibrido, noto come virus chimerico, potesse sfuggire al laboratorio e causare un focolaio mortale, più ricorrenti su twitter sono andati da *"totalmente irresponsabile"* a *"questa è follia"*

Richard Ebright, apprezzato biologo molecolare della *Rutgers University*



ha definito il lavoro come un *esempio di controverso "guadagno di funzione" (GOF) ricerca che rende più pericolosi gli agenti patogeni rischiosi*. Questa affermazione mi fa venire alla mente la frase di **HG Wells** che *l'indignazione morale nella scienza è la gelosia con un'aureola*.

Un funzionario del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) del NIH* ha aggiunto benzina sul fuoco dichiarando a **STAT** che la sua divisione non era a conoscenza dell'esperimento di Boston. Ha detto che il protocollo sperimentale avrebbero dovuto essere valutato per vedere se doveva passare attraverso una revisione speciale per gli *studi GOF* finanziati dai NIH che creano i cosiddetti agenti patogeni pandemici potenziali potenziati. I funzionari della BU, tuttavia, affermano che i fondi del NIH non sono stati utilizzati direttamente per lo studio e che sono "in continua conversazione" con il NIAID.

Dopo la prima ondata di *panico e indignazione* diversi virologi hanno sostenuto su Twitter che lo studio *non è così allarmante come sembra a prima vista*. Per prima cosa, il virus ibrido era meno

letale della prima variante modificata nello studio. Hanno anche ricordato che altri ricercatori hanno pubblicato i risultati di esperimenti comparabili che non hanno suscitato preoccupazioni simili, e che lo studio non sia molto diverso da altri studi sui virus chimerici che il NIAID ha esentato dalla revisione.

Riassumo in poche parole, per i lettori di BADEKER:

I ricercatori di Boston hanno preso il gene per la proteina di superficie di Omicron, o proteina spike, che SARS-CoV-2 usa per entrare nelle cellule e l'hanno aggiunto al genoma di un virus della "spina dorsale", una variante di SARS-CoV-2 dello stato di Washington che è stata identificata subito dopo che la pandemia è emersa per la prima volta a Wuhan, in Cina, all'inizio del 2020. L'obiettivo era di chiarire se la proteina spike di Omicron perché è meno patogena (il che significa che causa una malattia meno grave). La risposta potrebbe portare a migliori test diagnostici COVID-19 e modi migliori per gestire la malattia. Sorprendentemente, il virus ibrido ha ucciso otto dei 10 topi infetti, mentre i topi infettati da Omicron si sono ammalati ma non sono morti. Ciò suggerisce che le mutazioni che rendono Omicron meno patogeno devono comportare cambiamenti significativi nelle proteine diverse dalla proteina spike.

I critici mettono in dubbio il valore scientifico dello studio e sostengono che i suoi potenziali rischi e benefici non sono stati adeguatamente rivisti prima che avesse luogo.

Secondo l'attuale politica del governo degli Stati Uniti, qualsiasi proposta per condurre un esperimento finanziato dal governo federale che è "ragionevolmente previsto" per rendere più pericoloso un virus già altamente virulento e trasmissibile dovrebbe ottenere una revisione speciale. **BU** ha affermato che l'esperimento non ha soddisfatto quel criterio. Alcuni ricercatori, tuttavia, credono di sì. Notano che sebbene il nuovo ibrido fosse meno letale per i topi rispetto alla variante originale di Washington, è probabilmente più trasmissibile.

Quelli contro:

Alcuni scienziati mettono anche in dubbio l'importanza dello studio per la protezione della salute umana. Notano che i risultati ottenuti nei topi spesso non si traducono negli esseri umani.

Francois Balloux dell'*University College di Londra*.



Su questi presupposti le motivazioni per fare questo lavoro allora non mi sembrano convincenti...

Alina Chan genetista del *Broad Institute*



ritiene che il pubblico dovrebbe avere maggiore voce in capitolo in tale lavoro e a definito lo studio "preoccupante per me" perché teme l'impatto se il virus ibrido fosse fuoriuscito a Boston, dove vive. I residenti locali "non sono stati consultati", ha twittato. (La BU afferma che gli esperimenti sono stati approvati da un comitato per la biosicurezza che include rappresentanti della comunità e il consiglio di sanità pubblica di Boston.)

Quelli pro:

Stuart Neil virologo del *King's College di Londra*



Lo studio è stato "molto meno allarmante" di quanto alcuni suggeriscono, sottolineando che il virus ibrido era meno letale del ceppo originale dello stato di Washington.

Inoltre è stato anche testato su topi "squisitamente sensibili" a SARS-CoV-2 perché sono stati progettati in modo che le loro cellule polmonari siano piene del recettore che SARS-CoV-2 utilizza per irrompere nelle cellule umane, ha osservato Neil.

Gli scienziati hanno forzato un'enorme quantità di virus nel naso dei topi, molto più di quanto una persona normalmente incontrerebbe. Di conseguenza, il tasso di mortalità del topo dell'80% era di gran lunga superiore alla mortalità umana della variante SARS-CoV-2 originale, che è di circa l'1% o meno.

Anche rassicurante, ha osservato Neil, è che gli esperimenti sono stati condotti in un laboratorio di livello di biosicurezza 3 (BSL-3), che ha una serie di porte sigillate, armadi a pressione negativa e lavoratori in tute protettive. Questo è appena al di sotto delle precauzioni di sicurezza viste nei laboratori BSL-4 più sicuri, riservati a agenti patogeni estremamente mortali come l'Ebolavirus.

Florian Krammer, virologo presso la *Icahn School of Medicine del Monte Sinai*, ritiene che l'esperimento sia meno preoccupante perché varianti ibride simili di SARS-CoV-2 sono già emerse naturalmente e in seguito sono svanite in secondo piano. Uno di questi virus emergenti naturalmente, ad esempio, presentava la proteina spike di Omicron su una spina dorsale del ceppo Delta. "*Madre Natura l'ha fatto già qualche tempo fa NEGLI UMANI e a nessuno è importato.*"

La mia personale opinione:

La reazione all'esperimento **BU** è stata diversa, perché i ricercatori hanno evidenziato il tasso di mortalità del topo dell'80% nell'abstract del preprint, invece di notare semplicemente che il virus ibrido era ancora letale anche con la proteina spike di Omicron scambiata.

Non è stato il lancio più intelligente di un preprint", ha twittato la virologa *Marion Koopmans dell'Erasmus University Medical Center*, che ha incolpato il team della BU per un errore di comunicazione" e nella comunicazione scientifica una singola riga fuori contesto può portare a "titoli esplosivi".*La tendenza a giudicare gli altri è la più grande barriera alla comunicazione e alla comprensione. (Carl Rogers)*

Un anno fa... Baedeker/Replay del 22 ottobre

L'insorgenza dei primi sintomi e la necessità di cure critiche: una finestra terapeutica unica

Comprendere la storia naturale e la patogenesi del COVID-19 a livello cellulare e immunologico può fornire indizi preziosi su diversi interventi terapeutici nelle diverse fasi della progressione della malattia. Tali interventi potrebbero ridurre il numero di pazienti che progrediscono verso un COVID grave che richiedono cure intensive e ventilazione meccanica, oltre a ridurre il numero di individui che presentano una funzione polmonare compromessa a lungo termine. Una revisione di 107 pazienti con COVID-19 ha indicato come il periodo che va da 7 a 13 giorni dopo l'insorgenza della malattia è una fase cruciale dell'infezione. Numerose osservazioni hanno indicato come nei pazienti che hanno sviluppato una malattia grave, il tempo mediano di insorgenza della dispnea era di 5-8 giorni, per l'ARDS di 8-12 giorni e il tempo mediano al ricovero in terapia intensiva era di 10-12 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi. Pertanto l'intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la necessità di cure critiche può rappresentare una finestra terapeutica unica in cui contrastare la progressione del COVID-19. In questa sezione ho sintetizzato gli attuali approcci più seguiti riportando le references di lavori consultabili in rete

Terapie combinate

Da Dong Y: Nei database Medline, Embase e WHO COVID-19 sono stati sistematicamente cercati gli studi (clinici, case report, studi osservazionali e revisioni sistematiche in lingua inglese) che riportavano gli effetti terapeutici di trattamenti clinici. Sono stati identificati 1416 studi e 40 studi sono stati revisionati. Le terapie incluse sono: remdesivir, plasma convalescente, idrossiclorochina, lopinavir/ritonavir, interferone, corticosteroidi, inibitori della tempesta di citochine e anticorpi monoclonali. Remdesivir, plasma convalescente e interferone sembrano fornire alcuni benefici clinici come tempi di recupero più rapidi e mortalità ridotta, ma questi effetti non sono clinicamente significativi. Alcuni corticosteroidi sono efficaci nel ridurre la mortalità nei pazienti affetti da COVID-19 gravi. L'idrossiclorochina non apporta alcun beneficio e anche le terapie come gli inibitori della tempesta di citochine e gli anticorpi monoclonali non sono efficaci e richiedono ulteriori indagini. In conclusione: al momento non esiste una singola terapia efficace contro il COVID-19. Tuttavia, una combinazione di terapie somministrate in diverse fasi dell'infezione può fornire qualche beneficio. Dong Y et al. Current COVID-19 treatments: Rapid review of the literature. J Glob Health. 2021 Apr 24;11:10003.

Corticosteroidi

L'immunità dell'ospite è necessaria per eliminare SARS-CoV-2 e l'incapacità di eliminare il virus a causa di fattori dell'ospite o dell'agente patogeno rende le persone infette a rischio di scarsi risultati. Le stime di coloro che sono in grado di eliminare il virus con COVID-19 asintomatico o paucisintomatico rimangono poco chiare e dipendono da test diffusi. Tuttavia, stanno emergendo prove che nei casi gravi si verificano meccanismi patologici di iperinflammazione e coagulopatia, supportate dai risultati dello studio RECOVERY che dimostra una riduzione della mortalità con desametasone in COVID-19 avanzato. Tuttavia non è chiaro se i percorsi patogeni descritti siano secondari a un'incapacità di eliminare il virus a causa di risposte immunitarie disadattive o se si tratta di malattie sequenziali che definiscono COVID-19. Comprendere i meccanismi fisiopatologici alla base di queste "cascate" è essenziale per formulare approcci terapeutici razionali oltre all'uso del desametasone. Sono in fase di valutazione anche farmaci antinfiammatori più mirati, tra cui IFN β , mavrilimumab (un anticorpo monoclonale diretto verso GM-CSF). Jensen Mpet al. Beyond dexamethasone, emerging immuno-thrombotic therapies for COVID-19. Br J Clin Pharmacol. 2021 Mar;87(3):845-857.

Oxygen Scavenger

Per determinare se le specie reattive dell'ossigeno prodotte dalle risposte infiammatorie dell'ospite svolgono un ruolo centrale nel promuovere la gravità della patologia polmonare, sono stati trattati topi infetti da virus dell'influenza del 1918 con il mimetico catalasi/superossido dismutasi catalitico, complesso salen-manganese EUK-207 a partire da 3 giorni dopo l'infezione. Il trattamento post-esposizione di topi infettati con una dose letale del virus dell'influenza del 1918 con EUK-207 ha determinato un aumento significativo della sopravvivenza e una riduzione della patologia polmonare senza una riduzione dei titoli virali. Gli studi in vitro hanno anche mostrato che il trattamento con EUK-207 non ha influenzato la replicazione virale dell'influenza del 1918. L'analisi immunoistochimica ha mostrato una riduzione nella rilevazione del marcatore di apoptosi scisso caspasi-3 e del marcatore di stress ossidativo 8-oxo-2'-

deossiguanosina nei polmoni degli animali trattati con EUK-207 rispetto ai controlli del veicolo. Il sequenziamento ad alto rendimento e l'analisi dei microarray di espressione dell'RNA hanno rivelato che il trattamento ha determinato una diminuzione dell'espressione dei geni di risposta infiammatoria e un aumento delle risposte metaboliche e di riparazione del polmone. Insieme a scavenger (d es. N-acetilcisteina). Gli scavenger di ROS hanno mostrato in alcune forme influenzali che presentano alcune somiglianze cliniche e patologiche con il COVID-19. Kash JC et al. Treatment with the reactive oxygen species scavenger EUK-207 reduces lung damage and increases survival during 1918 influenza virus infection in mice. *Free Radic Biol Med.* 2014 Feb;67:235-47.

IL6 Tocilizumab

I dati attuali suggeriscono un ruolo importante della via dell'interleuchina-6 (IL-6) nella "tempesta da rilascio di citochine" correlata al coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave nei pazienti gravemente malati di coronavirus 2019 (COVID-19). L'inibizione della via dell'IL-6 con tocilizumab è stata impiegata con successo in alcuni di questi pazienti. Antwi-Amoabeng D: Una ricerca sistematica su PubMed, Embase e Medline dal 22 aprile 2020 e di nuovo il 27 aprile 2020 utilizzando i seguenti termini di ricerca da soli o in combinazione: "COVID19", "coronavirus", "SARS-CoV-2", "COVID", "anticorpi anti-recettore dell'interleuchina-6", "antiIL-6", "tocilizumab", "sarilumab", "siltuximab". Sono stati inclusi i risultati che riportavano i dati dei singoli pazienti. Sono stati ricavati i dati a livello individuale sulle caratteristiche di base, i risultati di laboratorio e gli esiti clinici. L'endpoint primario era la mortalità intraospedaliera. Gli endpoint secondari includevano complicanze ospedaliere, tassi di recupero. Numerose evidenze confermano che il COVID-19 grave provoca una tempesta di rilascio di citochine ed è associato a esiti clinici peggiori e IL-6 svolge un ruolo importante. È suggestivo che l'anti-IL-6 determini un miglioramento di questo stato iperinflammatorio. È importante una revisione sistematica dei dati dei singoli pazienti per riassumere le caratteristiche di base e gli esiti clinici dei pazienti COVID-19 che hanno ricevuto tocilizumab. Trecentocinquantadue "record" sono stati identificati attraverso una ricerca sistematica, di cui 10 studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. È stato inoltre aggiunto un unico studio attualmente in fase di revisione. Nella revisione sono stati inclusi undici studi osservazionali che comprendevano 29 pazienti. C'erano più maschi (24 [82,8%]) e l'ipertensione era la comorbidità più comune (16 [48,3%]). In una media di 5,4 giorni di degenza, l'endpoint primario si è verificato in 6 (20,7%) pazienti. Tra i pazienti sopravvissuti, circa il 10% aveva peggiorato la malattia e il 17% era guarito. La complicanza più comune era la sindrome da distress respiratorio acuto (8 [27,6%]). Il livello di IL-6 era significativamente più alto dopo l'inizio di tocilizumab con una mediana (intervallo interquartile) di 376,6 (148-900,6) pg/mL rispetto al basale di 71,1 (31,9-122,8) pg/mL (P = 0,002). I livelli medi (deviazione standard) di proteina C-reattiva (CRP) erano significativamente ridotti dopo il trattamento di 24,6 (26,9) mg/L rispetto al basale 140,4 (77) mg/L (P

Terapie fibrinolitiche

La coagulopatia trombotica è presente in quasi tre quarti dei pazienti con COVID-19 ricoverati nell'unità di terapia intensiva e sia il quadro clinico che i risultati patologici sono coerenti con i fenomeni occlusivi microvascolari che contribuiscono in modo importante alla loro forma unica di insufficienza respiratoria. Paradossalmente nessuno, o quasi, fino ad oggi si è concentrato sul trattamento della coagulopatia trombotica sottostante nel tentativo di migliorare l'insufficienza respiratoria nel COVID-19. Ci sono dati sugli animali e un precedente studio sull'uomo che dimostrano un vantaggio di sopravvivenza con la terapia fibrinolitica per il trattamento della sindrome da distress respiratorio acuto. Asakura H ha esaminato la letteratura esistente ed emergente sulla relazione tra coagulopatia trombotica e insufficienza polmonare nel contesto di COVID-19 e discute il razionale scientifico per considerare di prendere di mira i sistemi di coagulazione e fibrinolitici per migliorare la funzione polmonare in questi pazienti. È importante sottolineare come le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie del pirfenidone possono anche colpire il danno mediato dai ROS e dal DNA alle popolazioni di cellule epiteliali ed endoteliali. Anche altre terapie fibrinolitiche per via inalatoria o endovenosa per la fibrosi alveolare e le coagulopatie correlate a COVID-19 hanno ricevuto notevole attenzione (p. es., tPA). Il targeting terapeutico di PAI-1 utilizzando il composto inibitorio TM5614 è attualmente in fase di sperimentazione in pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave per il trattamento di complicanze sia fibrotiche che trombotiche (Identificatore ClinicalTrials.gov: NCT04634799). -Asakura H et al. Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: the potential of inhalation therapy against suppressed fibrinolytic-type DIC. *J Intensive Care.* 2020 Sep 18;8:71. -Barrett CD et

al.Fibrinolytic therapy for refractory COVID-19 acute respiratory distress syndrome: Scientific rationale and review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jun 12;4(4):524-531.

Terapie anti trombotiche

La malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è associata a una significativa ipercoagulabilità. Tuttavia, nonostante la profilassi anticoagulante, i pazienti critici con questa condizione sviluppano trombosi. Le references riportate considerano i polmoni come epicentro dei problemi emostatici, ed avanzano una proposta per la stadiazione della coagulopatia COVID-19 basata sui marcatori diagnostici disponibili e suggerendo di considerare le opzioni di trattamento attuali e future basate su queste diverse fasi. Gli sforzi si sono concentrati anche sull'uso di terapie antitrombotiche come l'eparina e le eparine a basso peso molecolare nel COVID-19, sebbene una comprensione incompleta dei fattori di rischio trombotico e le segnalazioni di aumento dell'emorragia polmonare in alcuni pazienti COVID-19 abbiano complicato la creazione di un'anticoagulazione ottimale trattamenti per COVID19 . Elevate concentrazioni di fattore tissutale plasmatico e D-dimero osservate in questi pazienti COVID-19 suggeriscono inoltre che questi mediatori possono essere utili indicatori di disfunzione endoteliale in corso e ipercoagulabilità e giustificano ulteriori indagini sul fattore tissutale come possibile bersaglio terapeutico (Identificatore ClinicalTrials.gov: NCT04655586). -Al-Samkari H et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):489-500. -Musoke N et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:227-230. -Thachil J et al. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Jul 6;4(5):731-736.

Anti cell antiaging

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una malattia polmonare devastante con prognosi infausta e opzioni terapeutiche limitate. L'incidenza dell'IPF aumenta con l'età e meccanismi correlati all'invecchiamento come la senescenza cellulare sono stati proposti come fattori patogeni. L'epitelio alveolare polmonare rappresenta un importante sito di danno tissutale nell'IPF e la senescenza di questa popolazione cellulare è probabilmente dannosa per la riparazione polmonare. Tuttavia, i potenziali meccanismi patogenetici della senescenza delle cellule epiteliali alveolari e l'impatto dei farmaci senolitici sulle cellule polmonari senescenti e sulla fibrosi rimangono sconosciuti. I lavori riportati dimostrano che le cellule epiteliali polmonari mostrano un aumento di P16 e P21 espressione e attività senescenza associata β -galattosidasi in experimental e umano tessuti fibrosi polmonare e cells. Le cellule alveolari di secondo tipo esprimono un fenotipo senescente in vitro valutato attraverso PCR quantitativa, spettrometria di massa ed ELISA. .Questi dati indicano che la senescenza delle cellule epiteliali alveolari contribuisce allo sviluppo della fibrosi polmonare e che i farmaci senolitici possono essere una valida opzione terapeutica per l'IPF. I potenziali approcci terapeutici mirati senescenza cellulare per migliorare la funzione delle cellule epiteliali e endoteliali includono l'uso di nuovi composti senolytic, come ABT-263 (Navitodax), che promuovono la clearance di cellule senescenti inibendo percorsi pro-sopravvivenza. -Justice JN et al. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine.* 2019 Feb;40:554-563.. -Lehmann M et al. Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis ex vivo. *Eur Respir J.* 2017 Aug 3;50(2):1602367.

SASP La manipolazione di componenti specifici del SASP rappresenta un'altra potenziale strategia terapeutica per contrastare la senescenza cellulare Paez-Ribes M et al. Targeting senescent cells in translational medicine. *EMBO Mol Med.* 2019 Dec;11(12):e10234. In conclusione: I dati qui riportati evidenziano i principali collegamenti scientifici tra questi processi e le comorbilità comuni tra cui età, diabete e obesità che possono aiutare a definire importanti determinanti della gravità e della guarigione della malattia. Una comprensione più completa dell'interazione specifica tra queste risposte polmonari e i fattori di rischio guidati dalla senescenza cellulare può rivelarsi fondamentale nello sviluppo di marcatori di malattia rilevanti e di terapie urgenti.

In conclusione: I dati qui riportati evidenziano i principali collegamenti scientifici tra questi processi e le comorbilità comuni tra cui età, diabete e obesità che possono aiutare a definire importanti determinanti della gravità e della guarigione della malattia. Una comprensione più completa dell'interazione specifica tra queste risposte polmonari e i fattori di rischio guidati dalla senescenza cellulare può rivelarsi fondamentale nello sviluppo di marcatori di malattia rilevanti e di terapie urgenti.