

21. Novembre

## Stagione autunno inverno: è il tempo delle coinfezioni?

*Le affinità cominciano ad essere interessanti quando producono separazioni.*

Johann Wolfgang Goethe

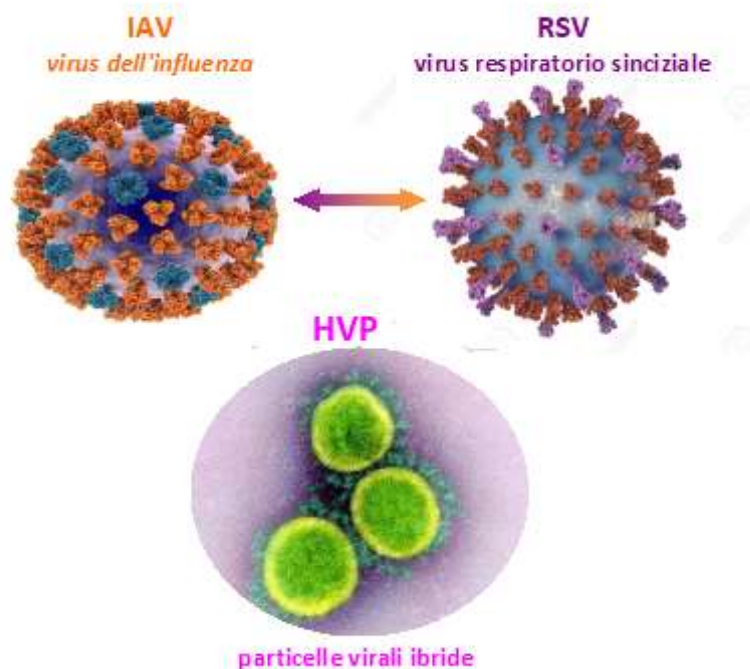
I virus respiratori come il **virus dell'influenza (IAV)** e il **virus respiratorio sinciziale (RSV)** sono comuni tra i bambini e possono causare **coinfezioni**, a volte con sintomi esacerbati. È probabile che tali infezioni abbiano dinamiche diverse rispetto alle singole infezioni.

Il team del *MRC-University of Glasgow Centre for Virus Research, di Glasgow* coordinato da **Pablo Murcia**



Per identificare e caratterizzare le interazioni virus-virus a livello cellulare, ha coinfectato cellule polmonari umane con il virus **dell'influenza A (IAV)** e il **virus respiratorio sinciziale (RSV)**.

La *microscopia a super risoluzione, l'imaging di cellule vive, la microscopia elettronica a scansione e la tomografia crioelettronica* hanno rivelato strutture filamentose extracellulari e associate alla membrana coerenti con **particelle virali ibride (HVP)**.



Gli **HVP** ottenuti esprimono **glicoproteine di superficie** e **ribonucleoproteine** di **IAV** e **RSV** ed utilizzano la **glicoproteina di fusione RSV** per eludere gli **anticorpi neutralizzanti anti-IAV** e infettare e diffondersi tra le cellule **prive di recettori IAV**.

La coinfezione da **IAV e RSV** nelle cellule primarie dell'epitelio bronchiale si traduce in proteine virali di entrambi i virus che si co-localizzano sulla superficie cellulare apicale.

Questi dati definiscono un'interazione "sociovirologica" precedentemente sconosciuta, tra virus respiratori che potrebbe influenzare la patogenesi del virus espandendo il tropismo del virus e consentendo l'evasione immunitaria.

**Haney J et al** *Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles*. *Nat Microbiol*. 2022 Nov;7(11):1879-1890.

## A proposito delle coinfezioni

### Le co-infezioni virali possano influenzare l'esito clinico della malattia da virus respiratorio?

L'influenza delle co-infezioni sulla grave malattia respiratoria virale non è ancora chiara. Il conflitto osservato nei risultati potrebbe essere dovuto al fatto che sono stati condotti in stagioni diverse e hanno coperto anni e periodi diversi. Potrebbe anche essere dovuto a un pregiudizio verso il nulla, specialmente negli studi in cui è stata condotta solo un'analisi grezza. Gli studi futuri dovrebbero impiegare l'analisi stratificata.

**Goka, E. A. et al** *Single and multiple respiratory virus infections and severity of respiratory disease: a systematic review*. *Paediatr. Respir. Rev*. 15, 363–370 (2014).

### Il reale significato clinico delle coinfezioni ?

con l'avvento delle tecnologie diagnostiche molecolari, gli studi hanno riportato il rilevamento di due o più virus respiratori in circa il 30% dei bambini con infezioni respiratorie. Tuttavia, il ruolo prognostico della coinfezione rimane poco chiaro.

**Scotta, M. C. et al** *Respiratory viral coinfection and disease severity in children: A systematic review and meta-analysis*. *J. Clin. Virol*. 80, 45–56 (2016).

### L'interferenza virale può potenzialmente influenzare il corso di un'epidemia ?

un virus respiratorio può bloccare l'infezione con un altro attraverso la stimolazione delle difese antivirali nella mucosa delle vie aeree,

**Wu, A. et al** *Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study*. *Lancet Microbe* 1, e254–e262 (2020).

### Qual'è il bersaglio principale del virus dell'influenza ?

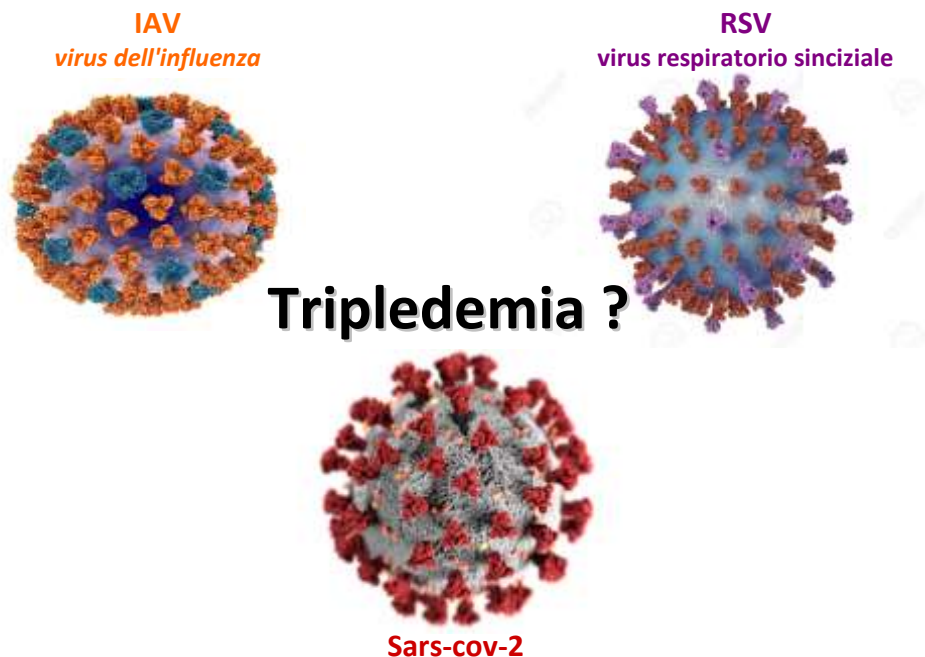
L'epitelio delle vie aeree conduttrici rappresenta il bersaglio principale del virus dell'influenza nei mammiferi. Tuttavia, le peculiarità delle interazioni del virus con le cellule epiteliali delle vie aeree differenziate rimangono in gran parte sconosciute. Il germogliamento di virioni sferici e filamentosi è stato osservato sulle superfici apicali delle cellule senza alcuna associazione con ciglia e granuli secretori. L'analisi quantitativa della distribuzione delle gemme virali sulla superficie cellulare indica che le punte dei microvilli rappresentavano un sito prominente del germogliamento del virus dell'influenza nell'epitelio delle vie aeree umane.

**Kolesnikova, L. et al** *Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells*. *J. Gen. Virol*. 94, 971–976 (2013).

### Il significato della sociovirologia ?

I virus sono coinvolti in varie interazioni sia all'interno che tra le cellule infette. La teoria dell'evoluzione sociale offre un quadro concettuale di come si sono evolute le interazioni virus-virus, che vanno dal conflitto alla cooperazione. Un esame critico di queste interazioni potrebbe ampliare la nostra comprensione dei virus ed essere sfruttato per interventi epidemiologici e medici.

Diaz-Munoz, S. L. et al. [Sociovirology: Conflict, cooperation, and communication among viruses](#). Cell Host Microbe 22, 437–441 (2017).



#### Una riflessione:

Provate a mettere in un bicchiere d'acqua una goccia d'olio: per quanto li agitate, i due liquidi resteranno ben separati tra di loro. Ma prendete delle goccioline di mercurio e ponetele abbastanza vicine tra loro: la forza di coesione farà sì che si attraggano fino a fondersi una nell'altra. C'è un'affinità tra certi elementi che non c'è tra altri e in qualche caso si tratta di un'affinità perfetta. La stessa cosa è vera anche per i virus ?

## Ne parleremo domani !

#### Un anno fa... Baedeker/Replay del 21. Novembre

*C'è posta per me: come è stato possibile creare vaccini in così poco tempo?*

I quattro vaccini attualmente utilizzati hanno una cosa che li accomuna: sono stati autorizzati grazie a una procedura che la FDA classifica come autorizzazione per l'uso in emergenza (Eua) procedura che viene adottata quando non ci sono alternative adeguate, approvate e disponibili, e l'agenzia ha quindi l'autorità di autorizzare l'uso di prodotti medici in condizioni specifiche, prima che siano disponibili tutte le prove necessarie per la piena approvazione. Nel considerare le "richieste Eua" quindi, l'agenzia valuta la totalità delle prove scientifiche disponibili sulla sicurezza e l'efficacia del farmaco per determinare se può essere efficace per gli usi autorizzati proposti. Inoltre deve anche chiaramente indicare se i benefici noti e potenziali del prodotto superano i rischi noti e potenziali". L' EUDISINFO, l'unità della Commissione Ue che studia e contrasta le false notizie in Rete ha recentemente evidenziato l'uso improprio di informazioni scientifiche presenti online, sta crescendo la diffidenza nei confronti di alcuni vaccini e la "cultura del sospetto". In particolare sta progressivamente prendendo forma il sospetto nel popolo dei NO-VAX che dietro la procedura uso in emergenza si sia autorizzato l'uso di vaccini poco sicuri e inefficaci.

[E' bene sottolineare che attualmente la dicitura procedura di emergenza è decaduta per tutti e quattro i vaccini alla luce dei risultati ottenuti \(sicurezza e efficacia\) dopo milioni di somministrazioni effettuate fino ad oggi](#)

Per analizzare i dati scientifici l'FDA si è avvalsa dell'analisi del Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) della Fda e del Comitato consultivo globale sulla sicurezza dei vaccini (GACVS). Istituito nel 1999 per rispondere prontamente, in modo efficiente e con rigore scientifico alle questioni di sicurezza dei vaccini di potenziale importanza globale, il Comitato ha fornito consulenza scientifica indipendente, autorevole sui vaccini in sperimentazione. I quattordici membri del Comitato sono esperti riconosciuti di tutto il mondo nei settori dell'epidemiologia, statistica, pediatria, medicina interna, farmacologia e tossicologia, malattie infettive, sanità pubblica, immunologia e autoimmunità, regolamentazione e sicurezza dei farmaci. I membri attualmente lavorano come freelance, non lavorano in organizzazioni come agenzie governative, Istituti di sanità pubblica, agenzie di regolamentazione dei farmaci, Istituti di ricerca medica e università. Il loro coinvolgimento nel Comitato, tuttavia, è unicamente e legato alle loro capacità individuali. In pratica non hanno il "potenziale" di influenzare in alcun modo i programmi di immunizzazione nazionali a breve o lungo termine.

**Come è possibile creare un vaccino sicuro in così poco tempo?** Diversi fattori hanno consentito un rapido sviluppo e test dei vaccini senza compromettere la sicurezza o l'efficacia. In primo luogo, la ricerca precedente sui coronavirus ha consentito di ridurre il tempo necessario per iniziare a ottenere e testare un candidato al vaccino. I progressi nella tecnologia dei virus hanno permesso di ricercare vaccini solo sulla sequenza genomica del virus in questione. La sperimentazione è iniziata a metà gennaio, quando il virus era ancora difficile da ottenere quel momento. Grazie alla diffusione globale del virus nei mesi successivi, i laboratori di tutto il mondo hanno isolato in modo indipendente virus che sarebbero stati poi utilizzati per testare l'efficacia del vaccino.

**L'esperienze precedenti** Inoltre, sono stati disponibili una considerevole quantità di dati ottenuti da osservazioni sperimentali su SARS-CoV e MERS-CoV. Normalmente, le aziende farmaceutiche sviluppano maggiormente la ricerca di base per ottenere informazioni utili sul funzionamento di un vaccino a causa dell'alto costo di esecuzione di studi clinici. In questo caso, tuttavia, i governi di tutto il mondo sono stati disposti a sottoscrivere e a sostenere parti significative dei costi delle sperimentazioni cliniche, riducendo il rischio finanziario a carico delle aziende farmaceutiche per la produzione di un vaccino senza dati preliminari, ma sfruttando pesantemente la ricerca esistente sui coronavirus.

**Il ruolo centrale della Food and Drug Administration (FDA)** I ritardi amministrativi nella tempistica di sviluppo del vaccino sono stati mitigati o eliminati del tutto durante lo sviluppo dei prototipi candidati al vaccino COVID-19. Uno dei ritardi più importanti consisteva nella elaborazione dei dati e delle domande durante le singole fasi o dopo il completamento di una prova. Ad esempio, solo per la fase formale di richiesta di un nuovo farmaco, la FDA impiega circa 8 mesi per elaborare e rivedere le domande prioritarie, con un massimo di 12 mesi per le domande regolari; i ritardi oltre questo lasso di tempo non sono rari e la domanda di farmaco è solo una nuova applicazione delle applicazioni intermedie necessarie per progredire attraverso le diverse fasi delle sperimentazioni cliniche. Al contrario, le domande per progredire attraverso le sperimentazioni cliniche per i candidati al vaccino COVID-19 sono state elaborate e analizzate in modo più tempestivo dalle agenzie di regolamentazione, ancora una volta, riducendo così di mesi o anni i tempi di approvazione.

**Il vantaggio di essere primi ed unici** La natura di questa pandemia ha reso gli studi clinici più facili da condurre. Uno dei compiti più difficili e dispendiosi in termini di tempo durante la sperimentazione di un vaccino o un farmaco è mostrare la superiorità sui farmaci o sui vaccini esistenti che sono già sul mercato; tuttavia, non esistendo vaccini contro COVID-19, i vaccini sono stati testati per la superiorità rispetto a un placebo. Inoltre, le sperimentazioni cliniche hanno spesso difficoltà ad arruolare soggetti; normalmente occorrono mesi o anni per completamente l'arruolamento in una sperimentazione clinica. Tuttavia, grazie all'elevato numero di individui che hanno aderito, l'arruolamento è stato completato con una velocità senza precedenti. I tempi lunghi dell'arruolamento sono dovuti al fatto che i patogeni che si analizzano sono relativamente rari o regionali; di conseguenza, ci vuole molto più tempo perché si verifica abbastanza eventi di infezione e, di conseguenza, più tempo per essere in grado di determinare se il vaccino è efficace. Tuttavia, nel bel mezzo di una pandemia globale le persone vengono infettate rapidamente e la probabilità statistica può essere raggiunta molto più rapidamente senza sacrificare il rigore.

**I vaccini ad mRNA si studiano da oltre venti anni** Il vaccino per l'mRNA ancora essere approvato dalla FDA per l'uso nell'uomo (in gran parte a causa del basso costo-beneficio per le aziende), la biologia dell'mRNA è

stata ampiamente studiata per decenni e la formazione dei percorsi didattici coinvolti con l'mRNA l'apprendimento e la degradazione ci consente di acquisire con un alto grado di sicurezza che il componente attivo del vaccino sarà degradato rapidamente e non comporta un aumento del rischio di stress aberrazioni genetiche. (Da notare: un'infezione con il virus reale o con qualsiasi altro virus RNA del raffreddore comune, genererà molto più mRNA virale nelle cellule del corpo rispetto a quello trasportato dal vaccino.) Ciò è stato confermato negli studi sugli animali dei vaccini Pfizer e Moderna, che hanno scoperto che i loro vaccini non causavano tossicità negli animali e conferiva immunità contro il virus. Inoltre, i candidati vaccini più importanti (vettori mRNA e adenovirus) non contengono l'intera sequenza genomica del virus SARS-CoV-2 o anche una versione attenuata/inattivata del virus SARS-CoV-2, il che significa che non presentano rischio di stress effettivamente il COVID-19.

**Come è stato possibile prevedere gli effetti avversi** In effetti, la stragrande maggioranza degli eventi avversi dopo una vaccinazione si presentano entro pochi giorni o settimane dalla vaccinazione. Ad esempio, il rarissimo, ma uno dei più gravi possibili effetti collaterali, la sindrome di Guillane-Barre (GBS) si manifesta quasi sempre entro 6 settimane dalla somministrazione del vaccino antinfluenzale; altre reazioni avverse si presentano rapidamente o anche prima. Questo lasso di tempo per la comparsa degli eventi avversi è notevolmente più breve del tempo per la valutazione dei candidati al vaccino. La FDA, ad esempio, ha imposto che i soggetti dello studio venissero monitorati per una mediana almeno due mesi prima che venga presa in considerazione una domanda di autorizzazione all'uso di emergenza. Ciò consente alle agenzie di regolamentazione di sottovalutare il profilo di sicurezza dei vaccini. In netto contrasto, l'infezione virale porta effetti collaterali/cronici significativi per un gran numero di persone e senza l'infezione vaccinale, almeno il 50-70% degli individui sarebbe infetto senza misure di salute pubblica a tempo indeterminato. È anche importante ricordare che, a differenza di molti farmaci, che vengono assunti a intervalli regolari per lunghi periodi di tempo, i vaccini ....

**(per continuare vai all'originale)**