

Parole chiave:

hRSV, VRS, Virus Respiratorio Sinciziale Umano, Bronchiolite

Corrispondenza autore

Via del Vantaggio, 1d.00186. Roma. Italy
leonardo.borgese@uniroma1.it

AGGIORNAMENTI

Info Autore:

¹ Sapienza – Università di RomaLeonardo Borgese ¹

IL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE UMANO, DOPO LA PANDEMIA DI COVID-19

RIASSUNTO

Il virus respiratorio sinciziale umano (hRSV) è la causa principale di infezione delle vie respiratorie alte e basse nella popolazione pediatrica, ma può colpire gravemente anche gli anziani e, in generale, gli adulti con pregresse patologie croniche, soprattutto di natura cardiaca e polmonare.

Generalmente la prima infezione si registra entro i primi due anni di vita, molto spesso entro i primi 24 mesi, ma poi si possono verificare successive infezioni, con sintomatologia sempre meno grave, durante tutto l'arco della vita.

Il periodo di sviluppo delle epidemie, fino alla pandemia di COVID-19, nel nostro emisfero andava regolarmente da novembre a marzo, con picchi nei mesi di gennaio febbraio mentre, nell'emisfero australe andava da giugno a settembre, con maggiore incidenza nei mesi di agosto e settembre; nel periodo immediatamente successivo alla pandemia da COVID-19, questa regolare ciclicità è stata sconvolta e, per tale ragione, è di fondamentale importanza oggi indagare sulle potenziali cause di variazione epidemiologica, al fine di prevenire gravi epidemie e di mettere a punto tempestivamente opportune contromisure.

Perché un articolo sul virus respiratorio sinciziale, proprio in questo numero della rivista organo ufficiale della SIMEDET? La ragione principale è che, nel periodo di pubblicazione, ci dovremmo trovare proprio nel bel mezzo della sua espansione stagionale, che generalmente si estende nel periodo che va da ottobre-novembre fino al marzo successivo: puntuale come un orologio, del resto, nel Policlinico "Umberto I" di Roma, il 6 novembre di quest'anno è stato annunciato l'isolamento del primo caso autoctono italiano di tale patologia in un neonato di tre mesi. In realtà, già due giorni prima era stato confermato un caso di malattia da virus respiratorio sinciziale in una bambina proveniente dalla Danimarca e ricoverata, anche in questo caso, presso il Policlinico "Umberto I" di Roma, ma il valore di tale isolamento era da considerarsi molto inferiore in quanto, proprio perché la bambina proveniva dalla Danimarca, si trattava molto verosimilmente di un caso di importazione, ossia di un contagio avvenuto al di fuori del nostro territorio nazionale e quindi non indicativo di effettiva presenza in Italia del virus ⁽¹⁾.

Oltre che dalla collocazione temporale delle sue incursioni nella popolazione, d'altra parte, l'interesse per il virus hRSV deriva dal fatto che si tratta di un patogeno molto comune, altamente contagioso, che potenzialmente può colpire l'apparato respiratorio di persone di qualunque età, ma che nella realtà crea problemi di salute principalmente a neonati e bambini nei primissimi anni di vita. La sua sintomatologia più diffusa è costituita dal comune raffreddore e quindi da un'infezione generalizzata delle vie aeree superiori, ma soprattutto nei neonati e nei bambini con età inferiore ai due anni, esso può colpire anche le vie aeree inferiori, causando bronchioliti e anche polmoniti.

In presenza di malattie croniche dei polmoni, nonché in presenza di pregresse patologie cardiache e/o neuromuscolari, il virus respiratorio sinciziale può attaccare anche gli adulti ma generalmente il decorso è molto più favorevole, in quanto l'infezione risulta meno aggressiva.

Il virus respiratorio sinciziale umano (hRSV) appartiene all'ordine Mononegavirales, famiglia Paramyxoviridae, sottofamiglia Pneumovirinae, genere Orthopneumovirus ed è stato isolato per la prima volta nel 1956, dagli scimpanzé ⁽²⁾ per esser poi stato ritrovato subito dopo anche in vari bambini piccoli, con compromissione grave delle vie respiratorie ⁽³⁾.

Il suo aspetto al microscopio elettronico, come si vede in **figura 1**, è molto eterogeneo avendo essenzialmente due possibili morfologie principali: una forma rotonda o reniforme, del diametro di 120-300 nanometri, e una forma filamentosa di lunghezza fino a 10 µm.

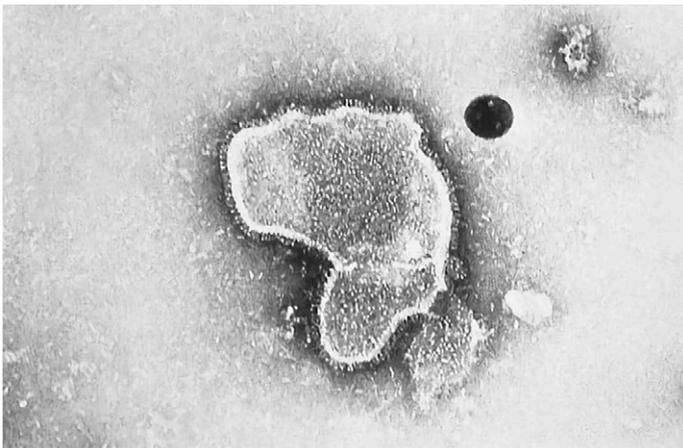
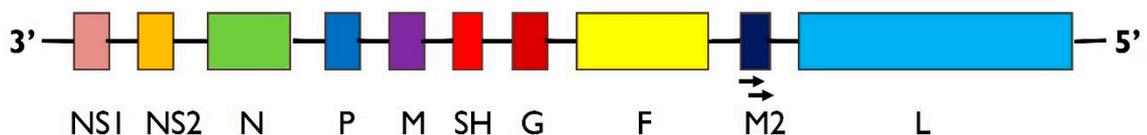


FIGURA 1

La fotografia elettronica evidenzia una delle morfologie tipiche del virus respiratorio sinciziale umano (hRSV): esso, in realtà, è variabile sia nella forma che nelle dimensioni, con il diametro medio compreso tra 120 e 300 nm (1 nm = 1×10^{-9} metri = 1 miliardesimo dimetro). L'immagine è tratta dal web ed è dichiarata di dominio pubblico, quindi priva di qualsiasi restrizione.



NS	=	Proteine non strutturali NS1 e NS2
N	=	Nucleoproteina
P	=	Fosfoproteina
M	=	Proteina di matrice (M1)
SH	=	Piccola proteina idrofobica
G	=	Glicoproteina
F	=	Proteina di fusione
M2	=	Proteine di matrice (M2-1 e M2-2)
L	=	Polimerasi virale

La forma attiva del virus è rivestita da una membrana lipidica, sensibile all'etere, che ricopre il nucleocapside di forma elicoidale e con uno spessore di 12-15 nanometri, inferiore a quello di tutti gli altri Paramyxoviridae. Il nome caratteristico della specie deriva dall'osservazione empirica, in colture di hRSV mediante cellule umane, della comparsa di sincizi ossia di cellule giganti costituite dalla fusione di più cellule normali e pertanto dotate di numerosi nuclei; in realtà, della capacità di formare sincizi sono dotati anche altri Paramyxoviridae, quale ad esempio il virus della parotite, ma a differenza di tutti gli altri il virus respiratorio sinciziale umano è l'unico a non possedere emoagglutinine.

GENOMA E STRUTTURA VIRALE

hRSV è un virus dotato di un genoma costituito da un singolo filamento di RNA, comprendente circa 15 kb (sequenza di ~15000 nucleotidi), a polarità negativa (non direttamente codificante proteine, necessitando prima di esser trascritto nel proprio filamento complementare) e non segmentato, contenente dieci geni che codificano per undici proteine diverse (**figura 2**): la discordanza fra il numero di geni è quello delle proteine da essi codificate, deriva dalla sovrapposizione di due schemi alternativi di lettura nel gene M2, che pertanto codifica le due proteine denominate M2-1 e M2-2 avendo la possibilità di esser letto dall'inizio fino a un determinato punto della sequenza, oppure da un punto intermedio di essa fino alla fine del gene (vedi le frecce, inserite nella figura 2).

FIGURA 2

Visione schematica del genoma di hRSV. Si tratta di filamento singolo di RNA, non segmentato a polarità negativa.

Il rivestimento virale è costituito da tre proteine ossia, in particolare, dalla piccola proteina idrofobica (SH; small hydrophobic protein), dalla glicoproteina G e dalla glicoproteina di fusione (F).

Di esse, le proteine G e F sono certamente implicate nel meccanismo di infezione, in quanto la proteina G permette il legame del virus alle membrane cellulari dell'ospite, mentre la proteina F è responsabile dell'ingresso virale all'interno delle cellule bersaglio (4) (5).

Al contrario, ben poco chiara era fino a una quindicina di anni or sono, la funzione della proteina SH in quanto si era immediatamente visto sperimentalmente come essa non fosse necessaria direttamente per nessuno dei due processi appena descritti, né per la moltiplicazione virale e per la patogenicità in generale; si è visto soltanto in un secondo tempo come essa sia in realtà molto interessante (6) (7) (8).

Tutto è iniziato dall'osservazione, apparentemente a favore dell'"inutilità" della proteina idrofobica, che particelle virali hRSV nelle quali non è attivo il gene SH (hRSVΔSH), si moltiplicano nelle cellule bene quanto i virus wild-type (non mutati), così come riescono anche a creare i caratteristici sincizi in colture cellulari; nel medesimo studio, tuttavia, si è notato che l'efficienza di replicazione dei virus hRSVΔSH era dieci volte inferiore rispetto ai virus wild type nei tratti respiratori superiori, cosa che in vivo li faceva risultare attenuati rispetto ai virus hRSV pienamente funzionali (9) (10) (11) (12) (13).

Da numerosi studi effettuati da autori diversi si è visto che la proteina SH, costituita da 64 (nel sottogruppo A) o 65 (nel sottogruppo B) aminoacidi, fondamentalmente, possiede due caratteristiche principali: quella di formare canali ionici nelle membrane citoplasmatiche delle cellule dell'ospite umano, nonché quella di legare la molecola di superficie BAP31 presente sulla superficie di molti tipi cellulari umani. Si è inoltre osservato che, dopo infezione virale, vengono espressi all'interno delle cellule diverse forme della proteina in questione, modificate in vario modo: due forme complete non glicosilate da 7.5 kDa, una tronca di 4.5 kDa, una forma completa fosforilata, una forma completa glicosilata all'estremità N, nonché una forma polilattosaminoglicano-modificata (14).

Tutte, con l'eccezione della forma tronca, sono

incorporate sulla superficie delle cellule infette e, fra esse, le SH non modificate appaiono essere le forme più abbondanti (15), sebbene siano state trovate anche le forme tronche, fosforilate e glicosilate (14) (16); all'interno delle cellule infette, inoltre, si è visto che proteine SH si accumulano anche nelle membrane del complesso del Golgi, così come anche nel reticolo endoplasmatico rugoso (17).

Andando in maggior dettaglio, per quel che riguarda il canale ionico, si è visto che esso è costituito da 5 subunità di proteina SH che si dispongono in circolo, creando una sorta di cilindro che attraversa interamente la membrana plasmatica, grazie ai singoli domini idrofobici allineati dei cinque monomeri, orientando le terminazioni proteiche C verso l'esterno. Tale canale ionico sembrerebbe appartenere al gruppo delle viroporine, piccole proteine virali altamente idrofobiche, in grado di creare pori all'interno delle membrane cellulari con un'alta selettività per i cationi (atomi/molecole cariche positivamente) (18) (19).

Tali canali avrebbero la capacità di inibire l'apoptosi in numerose linee cellulari di mammiferi, andando a bloccare la catena di trasmissione del segnale mediata dal Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF-α) (10) (20) (21) (22) (23); tale inibizione dell'apoptosi nelle cellule dell'ospite, durante l'infezione, fornirebbe al virus un notevole vantaggio nella propria replicazione in quanto impedirebbe alle cellule infettate di innescare la propria morte programmata, sotto l'azione del sistema immunitario.

La proteina SH, d'altra parte, agisce inibendo l'apoptosi anche mediante un'altra via, costituita dall'interazione con l'altra proteina BAP31 la quale, come SH, è localizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso nonché nell'apparato del Golgi.

Mediante studi in immunofluorescenza, si è dimostrato che sia BAP31 che SH si localizzano in un'area perinucleare coincidente con il reticolo endoplasmatico rugoso e, dall'altra parte, la risposta del reticolo endoplasmatico rugoso allo stress cellulare è fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi.

Il legame fra SH e l'apoptosi, mediante l'interazione con BAP31, è fornito dal fatto che, come era già noto, quest'ultima regola l'apoptosi interagendo con le proteine bcl-2, bcl-XI e con la caspasi-8 (23) (24) e, più nel dettaglio, inducendola attraverso un prodotto

pro-apoptotico originato dal taglio molecolare del proprio endodominio ad opera della Caspasi-8: il frammento p20BAP31 ^{(25) (26)}.

L'inibizione dell'apoptosi a opera della proteina SH, pertanto, avverrebbe semplicemente tramite il legame con l'endodominio di BAP31, il quale impedirebbe il taglio e la conseguente formazione di p20BAP31, ritardando o impedendo l'apoptosi cellulare.

Oltre alle tre proteine descritte fin qui, presenti nel rivestimento virale, hRSV possiede altre 5 proteine strutturali, ossia necessarie per la formazione della struttura virale della particella matura e funzionale, chiamate rispettivamente L, N, P, M e M2-1, nonché due proteine non strutturali, la NS1 e la NS2. Ancora oggi non è chiaro se anche la proteina M2-2 sia implicata nell'assemblaggio del virione maturo come proteina strutturale o quale altra funzione possa avere. Di esse, la proteina L è la polimerasi virale, ossia l'enzima in grado di duplicare e trascrivere lo RNA genomico per la costituzione di nuovi virus, funzione che svolge creando complessi molecolari con le altre due proteine P, la fosfoproteina, e la nucleoproteina N ⁽²⁷⁾.

L'EPIDEMIOLOGIA GENERALE DEL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE UMANO

Lo hRSV è la causa principale di infezione delle vie respiratorie alte e basse nella popolazione pediatrica: solo in USA si contano circa 125.000 ricoveri in ospedale, nonché 250 decessi per ogni anno. Fattori di rischio per un decorso clinico più severo della malattia sono la nascita pretermine, la presenza di cardiopatie congenite, malattie croniche neuro-muscolari o polmonari e immunodeficienze, l'allattamento artificiale, l'essere di sesso maschile e il vivere in ambienti sovraffollati ⁽²⁸⁾.

In particolare, nel caso di infezioni in bambini nati pretermine, la mortalità è abbastanza bassa nei Paesi sviluppati, mentre è significativamente più alta nei Paesi diversamente sviluppati o in via di sviluppo ^{(29) (30) (31)}.

Il periodo consueto di crescita epidemiologica, abbiamo già accennato che va mediamente da novembre a marzo, con picchi nei mesi di gennaio febbraio, nell'emisfero boreale mentre, in quello australe, va da giugno a settembre con maggiore incidenza nei mesi di agosto e settembre.

Nelle zone tropicali hRSV è invece presente durante tutto l'anno, con dei picchi che si evidenziano durante le stagioni delle piogge. Le ragioni alla base della stagionalità del virus hRSV, si possono trovare in una complessa interazione tra vari fattori di natura climatica, virale e fisiologica dell'ospite. Le basse temperature, ad esempio, stabilizzano il capsido virale rendendolo maggiormente resistente mentre, l'umidità, potrebbe contribuire a facilitare la deposizione delle goccioline di Flüggé ⁽¹⁾ e infine, a causa del freddo e delle precipitazioni meteorologiche di qualunque natura, la gente in questo periodo tende maggiormente a riunirsi in luoghi chiusi facilitando quindi la trasmissione virale. Una causa non secondaria di diffusione periodica del virus hRSV, sembrerebbe essere anche la comparsa di sue varianti (come accade per i virus influenzali) che, proprio grazie alle proprie mutazioni genomiche, troverebbero nel proprio areale di diffusione popolazioni il cui sistema immunitario non è in grado di riconoscerle e pertanto nuovamente suscettibili; l'emergere di nuove e diverse varianti genetiche del virus in varie aree geografiche anche distanti fra loro, sembrerebbe supportare l'ipotesi che siano proprio queste la causa di nuove epidemie locali, piuttosto che la diffusione da aree confinanti ^{(32) (33)}.

Al di sopra delle piccole mutazioni genetiche che conducono alle varianti, sierologicamente il virus hRSV possiede 2 sierotipi chiamati rispettivamente A e B, i quali spesso coesistono nelle medesime aree geografiche, sebbene in ognuna di esse spesso prevalga l'una rispetto all'altra ^{(32) (34)}.

L'età pediatrica entro la quale generalmente viene contratta la patologia da hRSV si aggira intorno ai due anni di vita, ma è stato osservato mediamente che già durante il primo anno di vita, circa il 68% dei lattanti ha sperimentato l'infezione ⁽³⁵⁾.

⁽¹⁾ Si definiscono goccioline di Flüggé, le piccole gocce di saliva che vengono regolarmente diffuse nell'ambiente circostante, respirando, parlando o, ancor più copiosamente e a distanza, starnutando o tossendo.

Tale tasso di prima infezione, tuttavia, è variabile in diversi studi e si ritiene possa dipendere dalla severità dell'epidemia e dall'effettiva esposizione all'infezione, essendo quest'ultima a propria volta dipendente dagli stili di vita, da condizioni eventuali di sovraffollamento, dalle dimensioni del centro abitato, da possibili situazioni di isolamento geografico o sociale, dal sesso ed infine dal livello di precedenti esposizioni della famiglia e in particolare della madre all'agente patogeno, riscontrabile nella presenza e quantità di anticorpi anti hRSV presenti nel latte materno: il passaggio transplacentare di IgG materne sembra infatti esser di primaria importanza nel prevenire patologie importanti nel lattante ⁽²⁸⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾.

D'altra parte, la tesi che l'esposizione al virus durante la gravidanza sia in grado di aumentare i livelli di anticorpi materni anti hRSV è supportata dall'evidenza che, tali immunoglobuline di classe G, sono significativamente più alte nei lattanti con fratelli maggiori di quanto non lo siano nei primogeniti ⁽³⁸⁾.

Il tasso di reinfezione da hRSV risulta essere, a seconda della regione geografica e del periodo considerati, del 30-75% dei bambini di età inferiore ai due anni, i quali abbiano avuto la prima infezione durante i primi 12 anni di vita ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾.

La possibilità di reinfezione permarrà in seguito durante tutto il corso della vita ma, salvo preesistenti forme di malattie croniche, la sintomatologia sarà sempre minore man mano che aumenteranno le esposizioni all'agente infettivo ⁽³⁹⁾.

EFFETTI DELLA PANDEMIA DA SARS-COV-2 SULL'EPIDEMIOLOGIA DI HRSV

È evidente che l'effetto più visibile della compresenza del Covid-19 a partire dal marzo 2020, sia stata la netta riduzione nella diffusione del virus respiratorio sinciziale umano, sia nell'emisfero boreale che in quello australe ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾.

Poiché sia hRSV che SARS-CoV-2 sono virus respiratori trasmissibili attraverso le medesime modalità, ovviamente ciò si può facilmente spiegare, almeno in prima approssimazione, con l'adozione in pressoché tutto il mondo delle precauzioni e degli opportuni dispositivi di protezione individuale (DPI) necessari per limitare l'espansione della pandemia; d'altra parte, a questo punto, è fondamentale comprendere cosa stia accadendo a livello mondiale

a hRSV e agli altri virus respiratori dopo la comparsa e successiva diffusione di SARS-CoV-2.

Un buon punto di partenza per l'analisi, è la constatazione che l'adozione delle precauzioni anti COVID-19 non è stata omogenea in tutti i Paesi e che, in particolare, esse sono state diverse sia come modalità che come tempi nell'emisfero australe rispetto al boreale; mentre in quest'ultimo, infatti, l'introduzione delle misure restrittive nel marzo 2020 è coinciso perfettamente con l'inizio della diffusione stagionale dei virus influenzali e del hRSV, nell'emisfero australe esse sono state implementate poco prima della stagione invernale e sono state mantenute nei vari Paesi per periodi diversi.

In Australia, a esempio, a causa dell'esiguo numero di casi esse sono state abolite già ad aprile, dopo appena un mese dall'inizio dell'applicazione, mantenendo solo il distanziamento sociale e le misure igieniche (lavaggio frequente delle mani, impiego di gel a base alcolica, ecc.) eppure, nonostante tale brevissima applicazione, nel Paese non sono stati identificati casi di infezione da hRSV fino alla fine dell'agosto 2020 ⁽⁴¹⁾.

Sia dal caso australiano che da altri analoghi si evince come, molto più degli isolamenti sociali (lockdown) totali, nel reprimere la trasmissione del virus hRSV abbiano agito l'adozione degli opportuni DPI così come le norme igieniche quali, ad esempio, il lavaggio frequente delle mani, l'adozione di gel disinfettanti a base alcolica, il non toccarsi la mucosa orale, quella nasale o gli occhi, il distanziamento sociale.

L'adozione di dispositivi di protezione individuale quali le mascherine chirurgiche o quelle di classe FFP2 (rispettivamente per bloccare in uscita la potenziale propagazione del virus ad altri individui o, in entrata, l'inalazione respiratoria da parte delle singole persone), infatti, può avere agito nell'impedire la trasmissione delle gocce di Flüge, mentre il frequente lavaggio delle mani e la concomitante adozione di gel a base alcolica, degradando le membrane di rivestimento virale hanno sicuramente contribuito a inattivare i virus così come, infine, il distanziamento sociale avrebbe portato a una trasmissibilità da individuo a individuo molto inferiore rispetto a quella teorica propria del virus, mediante il forte abbassamento della probabilità di entrare in contatto con individui già infetti ⁽²⁸⁾ ⁽⁴²⁾.

Oltre a quelle più ovvie e dirette già viste, un'ulteriore teorica spiegazione, è che esista un fenomeno di interferenza fra il virus hRSV e SARS-CoV-2, così come si è visto effettivamente esistere fra il virus dell'influenza e altri virus respiratori: tale idea, in assenza di dimostrazioni scientifiche più consistenti, sembrerebbe esser dimostrata da un'incidenza di coinfezione tra SARS-CoV-2 e altri virus respiratori, fra i quali per l'appunto hRSV, molto bassa ⁽⁴³⁾.

Ultima possibile spiegazione è che, a contribuire alla drastica riduzione dei casi di infezione da hRSV, abbia contribuito in parte anche la chiusura delle frontiere e la riduzione dei viaggi internazionali, ma tale ipotesi non concorda con i dati epidemiologici disponibili in letteratura, che evidenziano come le epidemie locali inizino simultaneamente in Paesi fra loro anche molto distanti.

Se finora ci siamo cimentati nello spiegare le osservazioni passate, ancor più interessante è cercar di prevedere cosa potrà accadere in futuro e, nel dettaglio, identificare come e cosa SARS-CoV-2 abbia eventualmente modificato nell'epidemiologia del virus respiratorio sinciziale umano. Ancora una volta partiamo da osservazioni effettuate sugli effetti postumi dell'applicazione delle restrizioni anti Covid-19.

Nell'Australia occidentale, le restrizioni anti Covid-19 sono state drasticamente ridotte dal giugno del 2020, consentendo il ritorno alla normalità nelle scuole, la possibilità di organizzare eventi con più di cento partecipanti, nonché la riapertura delle frontiere: a partire già dal settembre dello stesso anno si è registrato un significativo aumento dell'incidenza di infezione da hRSV, con un numero di casi molto superiore rispetto a quello medio registrato nel periodo che va dal 2012 al 2019 ⁽⁴⁴⁾.

Situazioni analoghe a quella descritta in Australia occidentale, si sono registrate negli Stati Uniti e in Grecia, ma risultano anche da uno studio multicentrico effettuato nel nostro territorio: negli Stati Uniti, dopo che nella stagione epidemica 2020-2021 non erano stati riscontrati assolutamente casi di infezione da hRSV, a partire dall'estate del 2021 si è potuto constatare l'inizio anticipato di una nuova epidemia ^{(45) (46)}, mentre in Italia l'epidemia da hRSV è iniziata nella seconda metà dell'ottobre

del 2021 e ha raggiunto il proprio picco all'inizio del novembre del 2021, terminando poi nella prima metà del dicembre del medesimo anno ^{(42) (47) (48)}.

Da tutto ciò si osserva come la pandemia di COVID-19 abbia modificato e probabilmente stia continuando a modificare globalmente l'epidemiologia del hRSV, con la possibilità che questo si ripercuota nel futuro con variazioni dei tempi, dell'intensità e della durata delle prossime epidemie. In occasione della stagione 2020-2021, proprio a causa della temporanea scomparsa del virus respiratorio sinciziale umano nel nostro territorio nazionale, si può ipotizzare con buona attendibilità che si sia originata una coorte di bambini suscettibili all'infezione in quanto nati da madri che, non avendo incontrato il virus durante la propria gravidanza, erano sprovviste di IgG anti hRSV nel proprio latte materno; ammesso che questo sia avvenuto, esso potrebbe spiegare l'inizio anticipato dell'epidemia nella stagione 2021-2022 che non può invece esser spiegato da eventi di altra natura, quali ad esempio il cambiamento climatico o l'emergere di nuove varianti di hRSV.

Da quanto sinora descritto, deriva l'assoluta necessità di comprendere se e quanto l'epidemiologia di hRSV, ma anche degli altri virus respiratori umani, possa cambiare nelle future stagioni epidemiche. L'eventuale variazione nel periodo di picco di hRSV, comporterebbe inoltre la necessità di riprogrammare il calendario di somministrazione delle immunoprofilassi ai neonati a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. *Quotidiano Nazionale* (2023). *Virus sinciziale, a Roma isolato il primo caso italiano*. L'esperto: "Sta cominciando l'epidemia stagionale". 6 nov. 2023. <https://www.quotidiano.net/cronaca/virus-sinciziale-roma-respiratorio-bg7km01k>
2. Blount R E Jr, Morris J A, Savage R E (1956). Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 92: 544-549
3. Chanock R, Roizman B, Myers R (1957). Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am. J. Hyg.*, 66: 281-290
4. Krusat T, Streckert H J (1997). Heparin-dependent attachment of respiratory syncytial virus (RSV) to host cells *Arch. Virol.*, 142: 1247-1254
5. Lamb E R A (1993). Paramyxovirus fusion: a hypothesis for changes. *Virology*, 197: 1-11
6. Gan S W, Ng L, Xin L, Gong X, Torres J (2008). Structure and ion channel activity of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein transmembrane domain. *Protein Sci.*, 17(5): 813-820
7. Gan SW, Tan E, Lin X, Yu D, Wang J, Tan GM-Y, Vararattanavech A, Yeo C Y, Soon C H, Soong T W, Pervushin K, Torres J (2012). The small hydrophobic protein of the human respiratory syncytial virus forms pentameric ion channels. *J. Biol. Chem.*, 287: 24671-24689
8. Li Y, Jain N, Limpanawat S, To J, Quistgaard EM, Nordlund P, Thanabalu T, Torres J. (2015). Interaction between human BAP31 and respiratory syncytial virus small hydrophobic (SH) protein. *Virology*. 482: 105-110
9. Bukreyev A, Whitehead S S, Murphy B R, Collins P L (1997). Recombinant respiratory syncytial virus from which the entire SH gene has been deleted grows efficiently in cell culture and exhibits site-specific attenuation in the respiratory tract of the mouse. *J. Virol.*, 71: 8973-8982
10. Fuentes E, Tran K C, Luthra P, Teng M N, He B (2007). Function of the respiratory syncytial virus small hydrophobic protein. *J. Virol.*, 81: 8361-8366
11. Jin H, Zhou H, Cheng X, Tang R, Munoz M, Nguyen N (2000). Recombinant respiratory syncytial viruses with deletions in the NS1, NS2, SH, and M2-2 genes are attenuated in vitro and in vivo. *Virology*, 273: 210-218
12. Karron R A, Buonagurio D A, Georgiu A F, Whitehead S S, Adamus J E, Clements-Mann M L, Harris D O, Randolph V B, Udem S A, Murphy B R, Sidhu M S (1997). Respiratory syncytial virus (RSV) SH and G proteins are not essential for viral replication in vitro: clinical evaluation and molecular characterization of a cold-passaged, attenuated RSV subgroup B mutant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 13961-13966
13. Whitehead S S, Bukreyev A, Teng M N, Firestone St C Y, Claire M, Elkins W R, Collins P L, Murphy B R (1999). Recombinant respiratory syncytial virus bearing a deletion of either the NS2 or SH gene is attenuated in chimpanzees. *J. Virol.*, 73: 3438-3442
14. Olmsted R A, Collins P L (1989). The IA protein of respiratory syncytial virus is an integral membrane protein present as multiple, structurally distinct species. *J. Virol.*, 63: 2019-2029
15. Collins P L, Mottet G (1993). Membrane orientation and oligomerization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus. *J. Gen. Virol.*, 74: 1445-1450
16. Rixon H W, Brown G, Murray J T, Sugrue R J (2005). The respiratory syncytial virus small hydrophobic protein is phosphorylated via a mitogen-activated protein kinase p38-dependent tyrosine kinase activity during virus infection. *J. Gen. Virol.*, 86: 375-384
17. Rixon H W, Brown G, Aitken J, McDonald T, Graham S, Sugrue R J (2004). The small hydrophobic (SH) protein accumulates within lipid-raft structures of the Golgi complex during respiratory syncytial virus infection. *J. Gen. Virol.*, 85: 1153-1165
18. Perez M, García-Barreno B, Melero J A, Carrasco L, Guinea R (1987). Membrane permeability changes induced in *Escherichia coli* by the SH protein of human respiratory syncytial virus. *Virology*, 235: 342-351
19. Gonzalez M E, Carrasco L (2003). Viroporins. *FEBS Lett.*, 552: 28-34
20. Szabo I, Adams C, Gulbins E (2004). Ion channels and membrane rafts in apoptosis. *Pflugers Arch.* 448: 304-312
21. Lang F, Foller M, Lang K S, Lang P A, Ritter M, Gulbins E, Vereninov A, Huber S M (2005). Ion channels in cell proliferation and apoptotic cell death. *J. Membr. Biol.* 205: 147-157
22. Burg E D, Remillard C V, Yuan J X J (2006). K⁺ channels in apoptosis. *J. Membr. Biol.* 209: 3-20
23. Ng F W H, Nguyen M, Kwan T, Branton P E, Nicholson D W, Cromlish J A, Shore G C (1997). p28 Bap31, a Bcl-2/Bcl-X(L)- and procaspase-8-associated protein in the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.*, 139: 327-338
24. Ng F W H, Shore G C (1998). Bcl-X(L) cooperatively associates with the Bap31 complex in the endoplasmic reticulum, dependent on procaspase-8 and Ced-4 adaptor. *J. Biol. Chem.*, 273: 3140-3143
25. Breckenridge D C, Stojanovic M, Marcellus R C, Shore G C (2003). Caspase cleavage product of BAP31 induces mitochondrial fission through endoplasmic reticulum calcium signals, enhancing cytochrome c release to the cytosol. *J. Cell Biol.*, 160: 1115-1127
26. Rosati F, Sabatini R, Rampino G, De Falco F, Di Ianni M, Falzetti F, Fettucciari K, Bartoli A, Screpanti I, Marconi P (2010). Novel targets for endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in B-CLL. *Blood*, 116: 2713-2723
27. Castagné N, Barbier A, Bernard J, Rezaei H, Huet JC, Henry C, Costa BD, Eléouët JF (2004). Biochemical characterization of the respiratory syncytial virus P-P and P-N protein complexes and localization of the P protein oligomerization domain. *J Gen Virol.*, 85(6): 1643-1653
28. Piedimonte G, Perez M K (2014). Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr. Rev.*, 35: 519-530
29. Chi H, Chang I S, Tsai F Y, et al (2011). Epidemiological study of hospitalization associated with respiratory syncytial virus infection in Taiwanese children between 2004 and 2007. *J. Formos. Med. Assoc.*, 110: 388-396
30. Nair H, Nokes D J, Gessner B D, et al (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 375: 1545-1555
31. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J (1992). Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr.*, 121: 348-354
32. Gilca R, De Serres G, Tremblay M, et al (2006). Distribution and clinical impact of human respiratory syncytial virus genotypes in hospitalized children over 2 winter seasons. *J. Infect. Dis.* 193: 54-58
33. Fletcher J N, Smyth R L, Thomas H M, Ashby D, Hart C A (1997). Respiratory syncytial virus genotypes and disease severity among children in hospital. *Arch. Dis. Child.* 77: 508-511
34. Imaz M S, Sequeira M D, Videla C, et al (2000). Clinical and epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus subgroups A and B infections in Santa Fe, Argentina. *J Med Virol.*, 61: 76-80
35. Glezen W P, Taber L H, Frank A L, Kasel J A (1986). Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am. J. Dis. Child.*, 140: 543-546
36. Henderson F W, Collier A M, Clyde W A Jr, Denny F W (1979). Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N. Engl. J. Med.*, 300: 530-534
37. Glezen W P, Paredes A, Allison J E, Taber L H, Frank A L (1981). Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J. Pediatr.*, 98: 708-715
38. Yildiz M, Kara M, Sutcu M, et al (2020). Evaluation of respiratory syncytial virus IgG antibody dynamics in mother-infant pairs cohort. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 39: 1279-1286
39. Hall C B, Long C E, Schnabel K C (2001). Respiratory syncytial virus infections in previously healthy working adults. *Clin. Infect. Dis.*, 33: 792-796
40. Nenna R, Matera L, Pierangeli A, Oliveto G, Viscido A, Petrarca L, La Regina DP, Mancino E, Di Mattia G, Villani A, Midulla F (2022). First COVID-19 lockdown resulted in most respiratory viruses disappearing among hospitalized children, with the exception of rhinoviruses. *Acta Paediatr.*, 111(7): 1399-1403
41. Yeoh D K, Foley D A, Minney-Smith C A, Martin A C, Mace A O, Sikazwe C T, Le H, Levy A, Blyth C C, Moore H C (2021). Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin. Infect. Dis.*, 72(12): 2199-2202

42. Di Mattia G, Mancino E, Petrarca L, Matera L, Frassanito A, Conti M G, Pierangeli A, Nenna R, Midulla F (2022). *Epidemiologia del virus respiratorio sinciziale dopo la pandemia Covid-19. Area Ped.*, 23(2): 90-92
43. Poole S, Brendish N J, Clark T W (2020). *SARS-CoV-2 has displaced other seasonal respiratory viruses: results from a prospective cohort study. J. Infect.*, 81: 966-72
44. Foley D A, Yeoh D K, Minney-Smith C A, Martin A C, Mace A O, Sikazwe C T, Le H, Levy A, Moore H C, Blyth C C (2021). *The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. Clin. Infect. Dis.*, 73(9): e2829-e2830
45. Mondal P, Sinharoy A, Gope S (2022). *The Influence of COVID-19 on Influenza and Respiratory Syncytial Virus Activities. Infect. Dis. Rep.*, 14: 134-141
46. Pappa S, Haidopoulou K, Zarras C, Theodorakou E, Papadimitriou E, Iosifidis E, Gkeka I, Stoikou K, Vagdatli E, Skoura L, Papa A (2022). *Early initiation of the respiratory syncytial virus season in 2021-2022, Greece. J. Med. Virol.*, 94(7): 3453-3456
47. Carlone G, Graziano G, Trotta D, Cafagno C, Aricò MO, Campodipietro G, Marabini C, Lizzi M, Fornaro M, Caselli D, Valletta E, Aricò M (2023). *Bronchiolitis 2021-2022 epidemic: multicentric analysis of the characteristics and treatment approach in 214 children from different areas in Italy. Eur. J. Pediatr.*, 182(4): 1921-1927
48. Indolfi G, Resti M, Zanolini A - Associazione Ospedali Pediatrici Italiani Research Group on Bronchiolitis (2022). *Outbreak of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Italy. Clin. Infect. Dis.*, 75(3): 549-550