

# I BEST OF THE WEEK (22 – 29 dec 2021)

Articolo	Abstract	Contenuto e Commento
<p>Nabel KG, et al.</p> <p>Science</p> <p>Structural basis for continued antibody evasion by the SARS-CoV-2 receptor binding domain</p> <p><a href="https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl6251">https://www.science.org/doi/10.1126/science.abl6251</a></p>	<p>Many studies have examined the impact of SARS-CoV-2 variants on neutralizing antibody activity after they have become dominant strains. Here, we evaluate the consequences of further viral evolution. We demonstrate mechanisms through which the SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) can tolerate large numbers of simultaneous antibody escape mutations and show that pseudotypes containing up to seven mutations, as opposed to the one to three found in previously studied variants of concern, are more resistant to neutralization by therapeutic antibodies and serum from vaccine recipients. We identify an antibody that binds the RBD core to neutralize pseudotypes for all tested variants but show that the RBD can acquire an N-linked glycan to escape neutralization. Our findings portend continued emergence of escape variants as SARS-CoV-2</p>	<p>In un contesto epidemiologico in cui parte della popolazione è immunizzata nei confronti di SARS-CoV2, ma le restrizioni sono più rilassate, il virus continua a circolare sotto la pressione evolutiva che lo spinge verso un escape immunologico sempre maggiore. Questo studio, condotto <i>in vitro</i>, dimostra che l'interfaccia tra il « Receptor Binding Domain » e il suo recettore, ACE2, può sopportare un notevole numero di mutazioni conservando la sua funzione, consentendo però una sempre maggiore resistenza nei confronti dell'azione anticorpale.</p> <p>Commento : Interessante lavoro che profila gli eventi evolutivi che condizionano la sopravvivenza di SARS-CoV-2, attraverso mutazioni a livello del receptor binding domain (RBD), cioè la parte della proteina spike del virus che lega il recettore ACE2 presente sulle cellule dell'ospite e permette l'infezione. Tali</p>

adapts to humans.

mutazioni a livello di RBD sono favorevoli per la sopravvivenza evolutiva del virus se non interferiscono con il legame con ACE2 (e quindi con la capacità infettante virale), ma interferiscono soltanto con il legame degli anticorpi specifici, allo scopo di evitare il potere neutralizzante degli anticorpi (*escape*). Gli autori hanno identificato delle mutazioni a livello del RBD virale potenzialmente critiche per fare *escape*, in quanto esse, sotto la pressione immunologica, modificano la struttura di RBD, attraverso l'aggiunta di una catena glucidica a livello dell'atomo di azoto (N) di una catena laterale dell'aminoacidico asparagina (N-glicosilazione). Tale modifica biochimica avviene normalmente durante la sintesi proteica, affinché la proteina glicosilata assuma la struttura tridimensionale corretta per la propria funzione. SARS-CoV-2 impiega questo meccanismo per generare nuove varianti che presentano diversi nuovi siti di N-glicosilazione. Ovviamente le varianti con maggior numero di cambiamenti dati dalla N-glicosilazione a livello di RBD sono più capaci di fare *escape* dagli anticorpi neutralizzanti *in vitro*, ma, attenzione, sono anche meno capaci di infettare perché interferiscono con il legame con ACE2. D'altro canto questo bilanciamento sarebbe alla lunga favorevole per la selezione evolutiva virale in quanto permetterebbe che altre nuove mutazioni si possano selezionare sia per resistere ancora di più alla pressione immunologica, sia per ripristinare la capacità infettante del virus. La buona notizia è che comunque tali mutazioni indotte dalla N-glicosilazione, riducono solo parzialmente

		<p>(soltanto di circa il 30%) la capacità neutralizzante degli anticorpi generati dopo vaccinazione (vaccini mRNA), soprattutto dopo ripetute somministrazioni del vaccino, il quale pertanto risulta molto efficace anche contro queste varianti. Teniamo sempre presente, inoltre, che tali varianti, anche quando capaci di fare <i>escape</i> dagli anticorpi e quindi di infettare, difficilmente potrebbero procurare malattie severe, e più difficilmente morte, nei vaccinati o guariti da una precedente infezione COVID-19, in quanto intervengono i famosi linfociti T che eliminano specificamente qualunque cellula infettata (serbatoio virale). A questo livello, i linfociti T « se ne fregano » della N-glicosilazione, in quanto vengono generati centinaia di linfociti T ognuno specifico per un pezzettino (peptide) del SARS-CoV-2, proprio per evitare che poche mutazioni possano interferire con la loro capacità di riconoscimento.</p>
--	--	---

<p>Fang X et al Journal of Infection Post-sequelae one year after hospital discharge among older COVID-19</p>	<p>Background: To systematically evaluate the prevalence of post-sequelae and chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) scoring one year after hospital discharge among older COVID-19 patients, as well as potential risk factors.</p> <p>Methods: A multi-center prospective cohort study involving 1,233</p>	<p>Studio prospettico multicentrico di coorte su 1233 pazienti con COVID-19 con un'età maggiore di 60 anni con l'obiettivo di valutare la prevalenza di sequele e di sintomi post-COVID (valutati tramite CAT-scoring) dopo un anno dalla dimissione. La gravità della malattia durante il</p>
---	---	--

<p>patients: a multi-center prospective cohort study</p> <p><a href="https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2821%2900596-X">https://www.journalofinfection.com/action/showPdf?pii=S0163-4453%2821%2900596-X</a></p>	<p>eligible older COVID-19 patients was conducted. All patients were followed-up between Mar 1, 2021 and Mar 20, 2021. CAT scoring was adopted to measure symptom burden in COVID-19 patients.</p> <p>Results: Of the 1233 eligible cases, 630 (51.1%) reported at least one sequelae. The top six post-sequelae included fatigue (32.4%), sweating (20.0%), chest tightness (15.8%), anxiety (11.4%), myalgia (9.0%), and cough (5.8%). Severe patients had significantly higher percentage of fatigue, sweating, chest tightness, myalgia, and cough (<math>P &lt; 0.05</math>), while anxiety was universal in all subjects. Sweating, anxiety, palpitation, edema of lower limbs, smell reduction, and taste change were emerging sequelae. Disease severity during hospitalization (OR: 1.46, 95% CI: 1.15-1.84, <math>P = 0.002</math>), and follow-up time (OR: 0.71, 95% CI: 0.50-0.99, <math>P = 0.043</math>) were independently associated with risk of post-sequelae, while disease severity during hospitalization was significantly associated with increased risk of emerging sequelae (OR: 1.33, 95% CI: 1.03-1.71, <math>P = 0.029</math>). The median of CAT score was 2 (0–5) in all patients, and a total of 120 patients (9.7%) had CAT scores <math>\geq 10</math>. Disease severity during hospitalization (OR: 1.81, 95% CI: 1.23-2.67, <math>P = 0.003</math>) and age (OR: 1.07, 95% CI: 1.04-1.09, <math>P &lt; 0.001</math>) were significantly associated with increased risk of CAT scores <math>\geq 10</math>.</p> <p>Conclusions: While the dramatic decline in the prevalence rate of persistent symptoms is reassuring, new sequelae among older COVID-19 patients cannot be ignored. Disease severity during hospitalization, age, and follow-up time contributed to the risk of post-sequelae and CAT scoring one year after hospital discharge among older COVID-19 patients. Our study provides valuable clues</p>	<p>ricovero e l'età contribuiscono ad aumentare il rischio di sequele post-COVID ed il numero di sintomi riportati a un anno dalla dimissione (CAT scores <math>\geq 10</math>), mentre viene dimostrata una riduzione del tasso di prevalenza dei sintomi nella durata del follow-up.</p> <p>Commento: Il long COVID con tutte le sue multiformi manifestazioni cliniche, rappresenta una realtà con la quale i clinici si debbono quotidianamente confrontare. Questo studio multicentrico significativo per numerosità e durata dell'osservazione (1 anno dall'evento acuto) permette di stabilire che gravità di malattia, età, numero di sintomi al momento della diagnosi (con uno score <math>&gt; 10</math>) aumentavano il rischio della durata dei sintomi causando il Long-COVID.</p>
---	---	--

	for long-term post-sequelae of the older COVID-19 patients, as well as their risk factors.	
--	--	--

<p>McDaniel, Charles Griffin et al.</p> <p>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</p> <p>Coagulation Abnormalities and Clinical Complications in Children With SARS-CoV-2: A Systematic Review of 48,322 Patients.</p> <p><a href="https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/9000/Coagulation_Abnormalities_and_Clinical.96713">https://journals.lww.com/jpho-online/Abstract/9000/Coagulation_Abnormalities_and_Clinical.96713</a>.</p>	<p>Given the limited information on the coagulation abnormalities of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in pediatric patients, we designed a systematic review to evaluate this topic. A comprehensive literature search was conducted for “SARS-CoV-2,” “coagulopathy,” and “pediatrics.” Two authors independently screened the articles that the search returned for bleeding, thrombosis, anticoagulant and/or antiplatelet usage, and abnormal laboratory markers in pediatric patients with SARS-CoV-2, and the authors then extracted the relevant data. One hundred twenty-six publications were included. Thirty-four (27%) studies reported thrombotic complications in 504 patients. Thirty-one (25%) studies reported bleeding complications in 410 patients. Ninety-eight (78%) studies reported abnormal laboratory values in 6580 patients. Finally, 56 (44%) studies reported anticoagulant and/or antiplatelet usage in 3124 patients.</p> <p>The variety of laboratory abnormalities and coagulation complications associated with SARS-CoV-2 presented in this review highlights the complexity and variability of the disease presentation in infants and children.</p>	<p>CONTENUTO: Revisione sistematica della letteratura con l’obiettivo di analizzare i dati finora disponibili riguardanti le alterazioni della coagulazione dovute all’infezione da Sars-CoV-2 nei bambini. Trentaquattro (27%) studi hanno riportato complicanze trombotiche in 504 pazienti, di cui la sede più comune era quella cerebrale. Trentuno (25%) studi hanno riportato sanguinamenti in 410 pazienti, i più comuni quelli cutanei. Novantotto (78%) studi hanno riportato valori di laboratorio anomali in 6580 pazienti, i più comuni erano i livelli aumentati di d-dimero. Infine, 56 (44%) studi hanno riportato l'uso di anticoagulante e/o antiaggregante in 3124 pazienti.</p> <p>COMMENTO: Questa revisione sistematica della letteratura inerente la COVID-19 conferma anche nel bambino la presenza di alterazioni della coagulazione, circa 3/4 dei casi, in 1/3 dei quali si quadri trombotici specie cerebrali ed emorragici specie cutanei. Queste alterazioni però non possono essere assunte come identiche a quelle della popolazione adulta a causa delle differenze legate all'età nel sistema di coagulazione. Rispetto agli adulti: a) lattanti e neonati hanno concentrazioni più basse di fattori di</p>
--	---	--

aspx

coagulazione, un tempo di formazione del coagulo prolungato e diverse strutture del coagulo di fibrina rispetto agli adulti; b) i bambini presentano espressione incompleta dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), il recettore attraverso il quale il SARS-CoV-2 entra nelle cellule, che può ridurre l'infettività e rendere il loro sistema immunitario più efficiente nel rispondere alla SARS-COV-2.

Per quanto riguarda le alterazioni nei valori di laboratorio nei pazienti pediatrici con SARS-CoV-2 queste si dimostrano sono coerenti con quelle che si verificano negli adulti.

Anche la terapia è condotta sulla falsa riga di quello che si è fatto nella popolazione adulta in rapporto alla severità. In età pediatrica però resta il dilemma circa l'utilizzo di anticoagulanti terapeutici e/o antiaggreganti piastrinici. Tuttavia, l'anticoagulazione profilattica (più spesso con eparina a basso peso molecolare) è associata a una diminuzione della mortalità senza aumento del rischio di eventi emorragici gravi. Nei neonati e nei bambini, potrebbe comunque esserci un ruolo per un'inibizione più mirata di alcuni fattori quali: IXa, Xa, Xia.

Stante la complessità dei meccanismi attivati, profilassi e trattamento della coagulazione in età pediatrica resta uno dei aspetti più sfidanti di questa malattia virale.