

# Ciclo replicativo del Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)

*Respiratory syncytial virus replicative cycle*

**Claudia Borrelli, Arianna Rossi, Valentina Fainardi**

*Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma*

**Riassunto:** Il virus respiratorio sinciziale è una delle principali cause di infezioni delle basse vie aeree nei bambini sotto i due anni. Comprendere il ciclo vitale e le molecole implicate nella replicazione e nella patogenesi, nonché nella trasmissione, può essere utile nel sviluppare nuovi target per la prevenzione e la terapia di questa infezione.

**Parole chiave:** virus respiratorio sinciziale, bronchiolite, ciclo vitale.

**Summary:** *Respiratory syncytial virus is one of the main causes of lower respiratory tract infections in children below two years. Understanding its vital cycle and the molecules implicated in its replication and pathogenesis, as well as in transmission, can be useful to develop new prevention and therapy targets for this infection.*

**Keywords:** *respiratory syncytial virus, bronchiolitis, vital cycle.*

**Corrispondenza:** Valentina Fainardi **e-mail:** valentina.fainardi@unipr.it

## INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è l'agente eziologico principale della bronchiolite nell'età infantile. Quasi la totalità dei bambini si infettano almeno una volta prima del compimento dei due anni di vita, con una stagionalità caratteristica tra la fine dell'autunno o l'inizio della primavera (1).

L'infezione inizia nella mucosa nasofaringea per poi diffondersi rapidamente nelle basse vie aeree dove la replicazione virale causa edema della sottomucosa dovuto all'infiltrato di linfomononucleati, accumulo di muco, cellule infiammatorie, detriti cellulari e l'aumento della permeabilità microvascolare dei tessuti peribronchiolari (2).

Si stima che globalmente il VRS causi annualmente 33 milioni di nuovi episodi di infezioni respiratorie acute delle basse vie aeree nei bambini sotto i 5 anni di età, e 3.6 milioni di ospedalizzazioni con associati circa 100.000 morti, di cui più del 97% delle morti in paesi a basso reddito (3).

Per quanto riguarda la terapia della bronchiolite, il recente aggiornamento delle linee guida italiane conferma che non ci sono evidenze sul beneficio di broncodilatatori, corticosteroidi o antibiotici. Si può effettuare una terapia di supporto con supplementazione di ossigeno e idratazione, se necessario (4).

Molti studi confermano che la bronchiolite aumenta del 30-40% il rischio di sviluppare a lungo termine broncospasmo ricorrente e/o asma, soprattutto se è stata necessaria l'ospedalizzazione (5).

Da tempo sono in studio varie strategie preventive per il VRS, del quale sono stati descritti due principali gruppi antigenici, A e B, in base alle differenze genetiche e antigeniche della glicoproteina G sul capsido virale; queste differenze antigeniche variano annualmente contribuendo alla capacità del virus di stabilire reinfezioni nel corso della vita e alla difficoltà nella creazione di vaccini efficaci (6).

La conoscenza degli epitopi virali, bersaglio di anticorpi neutralizzanti, ha permesso la progettazione di vaccini e anticorpi monoclonali basati sulla struttura del virus, non più empirici. Attualmente diversi vaccini pediatrici, vaccini materni e anticorpi monoclonali sono in fase di sperimentazione, di questi, molti, con elevata probabilità saranno disponibili nei prossimi anni (7).

Recentemente è stato approvato dalla Commissione Europea Nirsevimab, un anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione in singola somministrazione che si è dimostrato sicuro ed efficace nella prevenzione delle infezioni delle basse vie aeree da VRS fino a un periodo di almeno 5 mesi (8).

## STRUTTURA DEL VRS

Il materiale genetico del VRS è costituito da RNA a singolo filamento, non segmentato, a polarizzazione negativa (9). Il genoma VRS è organizzato in 10 geni e 11 ORF (Open Reading Frames) che codificano 11 proteine strutturali e non strutturali (10).

Il virione del VRS, invece, è composto da un envelope con proteine strutturali note: la proteina di fusione (F), la glicoproteina di ancoraggio (G) e la piccola proteina idrofobica (SH) localizzate sulla superficie del virione. Il genoma ssRNA e le altre proteine strutturali risiedono all'interno dell'envelope (11).

La proteina F è caratterizzata da una struttura costante nella fase di prefusione tra i diversi ceppi, pertanto rappresenta un target ideale per i potenziali vaccini e anticorpi monoclonali (12). Nella **Tabella 1** sono elencate le principali componenti proteiche del VRS, le loro caratteristiche e la loro funzione (13).

<b>Tab. 1: Principali componenti proteiche del VRS</b> <i>Main protein components of RSV</i>			
<b>Proteina</b>	<b>Tipo</b>	<b>Localizzazione</b>	<b>Funzione</b>
<b>G</b>	Strutturale	Envelope lipidico	Ancoraggio
<b>F</b>			Fusione/ancoraggio
<b>SH</b>			Viroporina/canale ionico
<b>M</b>		Faccia interna dell'envelope	Assemblaggio
<b>N</b>		Ribonucleocapside	RNA-binding
<b>P</b>			Fosfoproteina
<b>L</b>			Polimerasi
<b>M2-1</b>			Fattore di processività della trascrizione
<b>M2-2</b>	Non presente nel virione		Replicazione dell'RNA di trascrizione
<b>NS1</b>	Non strutturale		Inibisce l'induzione e la segnalazione dell'IFN I, inibisce l'apoptosi
<b>NS2</b>			

## CICLO VITALE

Le proteine G ed F consentono al VRS di attaccare le cellule ospiti. La proteina G si ancora alle cellule ciliate dell'epitelio respiratorio tramite alcuni recettori, determinando l'adesione del virus alla cellula ospite. Inoltre, la proteina G svolge un ruolo sia nella risposta infiammatoria che nell'evasione immunologica: infatti, imitando alcuni recettori cellulari, può determinare alcuni effetti inibitori, come quelli causati dal TNF- $\alpha$  (13). Pertanto, i futuri vaccini diretti contro questa proteina immunogenica potrebbero ridurre al minimo la malattia riducendo l'infiammazione indotta dal virus e la sua replicazione (14). La proteina F è responsabile invece dell'avvicinamento tra la membrana virale e della cellula ospite con conseguente fusione delle membrane e internalizzazione del virione e del suo materiale genetico per l'avvio del ciclo di replicazione virale (15). Inoltre, la proteina F contribuisce alla formazione del sincizio, elemento caratteristico della malattia e della patogenesi del VRS. Infatti, durante il ciclo di replicazione virale, la proteina F viene prodotta nelle cellule infette e successivamente esposta nella membrana cellulare, dove si lega ad altre cellule vicine provocandone la fusione (13,15). Si tratta di vere e proprie formazioni multicellulari e multinucleate senza discontinuità, che consentono la trasmissione intracellulare del materiale genetico del virus (16), evadendo di fatto il sistema immunitario. La formazione di sincizi determina successivamente una morte cellulare improvvisa, in quanto molte cellule muoiono contemporaneamente perché fanno parte dello stesso sincizio (cosiddetto "modello burst"). Ne deriva un significativo danno polmonare, il quale ha un impatto diretto sulla progressione della malattia e sulla gravità del decorso clinico (13).

Conseguentemente al legame della proteina G attraverso i suoi recettori, di cui il principale è CX3CR1, ed alla fusione garantita dalla proteina F, si avvia l'internalizzazione, dove il nucleocapside virale viene rilasciato all'interno del citoplasma (17). Nel citoplasma la proteina N e il genoma virale ssRNA si associano alla polimerasi RNA-dipendente per formare una struttura elicoidale da cui si intraprende la trascrizione di un antigenoma, caratterizzato da sequenze di RNA a polarità positiva, che servirà da modello per la sintesi di RNA a polarità negativa per la replicazione virale (18). A quel punto il nuovo genoma sintetizzato, insieme al complesso della polimerasi RNA-dipendente e della proteina N, forma nuovi nucleocapsidi. Successivamente i nucleocapsidi vengono trasportati alla membrana per legare le altre proteine strutturali e produrre nuovi virioni che vengono rilasciati dalla cellula infettata (13). Un recente studio ha evidenziato, oltre al noto recettore CX3CR1, un possibile coinvolgimento del recettore eIF4AI nel ridurre la quantità di RNA a polarità positiva, suggerendo un possibile ruolo nel ciclo replicativo del virus e rappresentando di conseguenza un possibile target terapeutico (19).

Recentemente è stato dimostrato che il VRS si lega direttamente a dei microRNA, che hanno un impatto su diverse reti genetiche associate con il ciclo cellulare e il metabolismo (miR-27) e con l'immunità antivirale (miR-26) (20). Oltre ai più noti sono in fase di studio altri recettori tra cui la via degli eparansolfato proteoglicani, nucleolina, insulin-like growth factor-1, epidermal growth factor e la via del intercellular adhesion molecule-1. Sono necessari ulteriori studi per comprenderne le possibili implicazioni terapeutiche (9).

## CONCLUSIONI

Il VRS ha un impatto importante sulla popolazione pediatrica nei primi anni di vita. Le caratteristiche virologiche di questo virus pongono alcune sfide per lo sviluppo di strategie di prevenzione. La proteina F ha una struttura poco variabile ed è quindi un potenziale target per trattamenti e strategie di prevenzione. Altri recettori e altre molecole che coinvolgono il ciclo virale sono in fase di studio, ma ulteriori approfondimenti sono necessari per valutare l'evoluzione di questi studi nel futuro.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Borchers AT, et al. *Respiratory syncytial virus--a comprehensive review*. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2013; 45(3): 331–79.
- (2) Piedimonte G, Perez MK. *Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis*. Pediatr. Rev. 2014; 35(12): 519–30.
- (3) Ramilo O, et al. *Respiratory Syncytial Virus Infection: Old Challenges and New Approaches*. J. Infect. Dis. 2023; 228(1): 4–7.
- (4) Azzari C, et al. *Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy*. Ital. J. Pediatr. 2021; 47(1): 198.
- (5) Hodgson D, et al. *Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales*. Vaccine. 2022; 40(49): 7151–7.
- (6) Sullender WM. *Respiratory syncytial virus genetic and antigenic diversity*. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13(1): 1–15.
- (7) Mazur NI, et al. *Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape*. Lancet Infect. Dis. 2023; 23(1): e2–21.
- (8) Esposito S, et al. *Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper*. Front. Immunol. 2021; 12: 708939.
- (9) Feng Z, et al. *Receptors for Respiratory Syncytial Virus Infection and Host Factors Regulating the Life Cycle of Respiratory Syncytial Virus*. Front. Cell Infect. Microbiol. 2022; 12: 858629.
- (10) McNamara PS, Smyth RL. *The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood*. Br. Med. Bull. 2002; 61: 13–28.
- (11) González PA, et al. *Respiratory syncytial virus infection and immunity*. Rev. Med. Virol. 2012; 22(4): 230–44.
- (12) Bergeron HC, Tripp RA. *Emerging small and large molecule therapeutics for respiratory syncytial virus*. Expert. Opin. Investig. Drugs. 2020; 29(3): 285–94.
- (13) Sanz-Muñoz I, et al. *Microbiological and epidemiological features of respiratory syncytial virus*. Rev. Esp. Quimioter. 2024; 37(3): 209–20.
- (14) Tripp RA, et al. *Respiratory Syncytial Virus: Targeting the G Protein Provides a New Approach for an Old Problem*. J. Virol. 2018; 92(3).
- (15) Collins PL, Graham BS. *Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis*. J. Virol. 2008; 82(5): 2040–55.
- (16) Cifuentes-Muñoz N, Ellis Dutch R. *To assemble or not to assemble: The changing rules of pneumovirus transmission*. Virus Res. 2019; 265: 68–73.
- (17) Collins PL, et al. *Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease*. Curr. Top Microbiol. Immunol. 2013; 372: 3–38.
- (18) Collins PL, et al. *Identification of a tenth mRNA of respiratory syncytial virus and assignment of polypeptides to the 10 viral genes*. J. Virol. 1984; 49(2): 572–8.

- (19) Martínez-Martínez N, et al. *The knockdown of eIF4AI interferes with the respiratory syncytial virus replication cycle.* Acta Virol. 2021; 65(4): 433–9.
- (20) Ressel S, et al. *RNA-RNA interactions between respiratory syncytial virus and miR-26 and miR-27 are associated with regulation of cell cycle and antiviral immunity.* Nucleic. Acids. Res. 2024; 52(9): 4872–88.