

Informează-te doar din surse verificate și sigure!

C**VID-19**

**STUDIU REALIZAT ÎN MAREA BRITANIE CARE A
ANALIZAT UN MODEL DE DIAGNOSTIC PENTRU A
DEOSEBI BOALA COVID-19 ȘI ALTE INFECȚII VIRALE
ÎN RÂNDUL ADULȚILOR SUSPECTAȚI CA FIIND
INFECTAȚI, PREZENTAȚI LA URGENȚĂ**

Acest material apare în cadrul Proiectului "Asigurarea informării corecte și combaterea dezinformării în pandemia COVID-19", implementat de Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate (Centrul PAS) cu suportul financiar al Fundației Soros-Moldova/Departamentul Sănătate Publică. Informațiile prezentate în acest material nu sunt împărtășite neapărat de Fundația Soros-Moldova.

Studiu realizat în Marea Britanie care a analizat un model de diagnostic pentru a deosebi boala COVID-19 și alte infecții virale în rândul adulților suspectați ca fiind infectați, prezentați la urgență

Un studiu publicat în revista de referință THE LANCET de *Ho Kwong Li, MRCP, Myrsini Kaforou, PhD, Jesus Rodriguez-Manzano, PhD et al. Discovery and validation of a three-gene signature to distinguish COVID-19 and other viral infections in emergency infectious disease presentations: a case-control and observational cohort study*¹ a încercat să derive și să valideze un model transcripțional a sângelui pentru a detecta infecțiile virale, inclusiv boala COVID-19, în rândul adulților suspectați ca fiind infectați care s-au prezentat la urgență. Admiterile de urgență cu boli infecțioase deseori duc lipsa certitudinii unei diagnoze. Boala COVID-19 a subliniat necesitatea unor noi metode de diagnoză pentru a evalua probabilitatea infectării virale în cadrul unei pandemii. A existat și întrecut un puternic interes în biomarkeri pentru a diferenția între infecțiile bacteriene și virale în medicina de urgență, în mod principal cu scopul de a reduce prescrierile inadecvate a medicamentelor antibacteriene.²

Există o nevoie urgentă de instrumente de diagnostic accesibile și rapide pentru a diferenția între infecții în cadrul condițiilor de urgență. Deși multă atenție a fost oferită necesității de a identifica în mod definitiv infecțiile bacteriene cu scopul de a controla și limita prescrierea antibioticelor, pandemia COVID-19 a subliniat importanța unor teste ușor disponibile pentru a indica probabilitatea ridicată a infectării virale. În cadrul studiului curent s-a găsit un nou model transcripțional a sângelui în baza a 3 gene care poate diferenția între infecțiile bacteriene și virale la adulții care se prezintă la urgență în Marea Britanie. Acest model a fost validat extern în comparație cu datele publicate anterior de control al cazurilor și cu o nouă cohortă observațională de validare, în cadrul acestuia modelul a diferențiat între infecțiile bacteriene și virale cu o arie a funcției de eficacitate a receptorului (AUROC) de 0,976, cu o sensibilitate de 97,3% și cu o specificitate de 100%. De notat faptul că modelul a diferențiat între infecțiile bacteriene și boala COVID-19 cu un AUROC de 0,953, cu o sensibilitate de 88,6% și cu o specificitate de 94,1%, în timp ce nivelele proteinei reactive C (CRP) au arătat o suprapunere considerabilă între aceste 2 grupuri. Un astfel de test ar fi fost de extrem de util în etapele preliminare a pandemiei COVID-19, atunci când testele virologice specifice nu erau încă disponibile.

Testarea RT-qPCR a tampoanelor nazofaringiene este în mod curent modalitatea principală de diagnosticare a bolii COVID-19. Deși testul este utilizat pe larg, multiple studii au pus la îndoială fiabilitatea acestui test ca și etalon de aur din cauza sensibilității scăzute a acestuia atunci când indicele clinic de suspiciune este ridicat, dar și atunci când perioada când testarea a fost făcută a fost prea devreme sau prea târziu în cursul desfășurării infecției. Aceste dubii au dus la explorarea utilizării testelor de expresie a genei gazdă.^{3 4} Modelul în baza a 3 gene descoperit ar putea permite o stratificare îmbunătățită a prescrierilor antiinfecțioase în rândul participanților cu afecțiuni respiratorii, ar putea contribui la o diagnosticare timpurie și ar putea furniza căi de țintire a strategiilor de control a infecției în timpul pandemiei COVID-19.

Modelul bazat pe 3 gene a fost derivat utilizând o cohortă de participanți adulți care s-au prezentat la urgență cu suspiciuni de infecție acută, probele au fost obținute la momentul prezentării înainte ca orice tratament sau intervenții să fie întreprinse. Deci proba a fost prelevată la cel mai propice timp. Prin efectuarea secvențierii ARN în cohorta inițială, a fost

¹ [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00145-2/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00145-2/fulltext#%20)

² Denny KJ Gartside JG Alcorn K Cross JW Maloney S Keijzers G Appropriateness of antibiotic prescribing in the emergency department. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 515-520

³ McClain MT Constantine FJ Nicholson BP et al. A blood-based host gene expression assay for early detection of respiratory viral infection: an index-cluster prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021; 21: 396-404

⁴ Kucirka LM Lauer SA Laeyendecker O Boon D Lessler J Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med.* 2020; 173: 262-267

posibilă utilizarea datelor obținute pentru a dezvolta primeri optimizați pentru un test PCR la punctul de îngrijire. Acest test a fost în continuare validat în 2 cohorte diferite, inclusiv participanți care s-au prezentat cu simptome acute ale bolii COVID-19. Utilizarea combinată a descoperirii și validării acestui model, cu includerea participanților infectați cu COVID-19 utilizând o metodă tractabilă așa precum PCR este unică. Privind genele din acest model *NAGK* este o enzimă responsabilă de metabolismul amino-acizilor,⁵ *HERC6* face parte din familia HERC de ubicuitin-ligaze care s-a raportat că prezintă o activitate antivirală diferită atunci când sunt induse de către interferon,⁶ iar *IGF1R* este o proteină transmembranară tirozin kinazică care semnalizează insulina, s-a raportat că aceasta funcționează ca un receptor de intrare pentru virusul respirator sincițial și de asemenea activează macrofagii și redirecționează fagocitoza.⁷ ⁸ Fiecare genă a arătat o amplificare consistentă în RT-qPCR, sprijinită de datele în urma secvențierii ARN pentru a ghida dezvoltarea probei. Deși *HERC6* a fost identificată ca și una din numărul mare de gene care sunt exprimate la un nivel ridicat în cazul gripei,⁹ până în ziua de astăzi, combinația din aceste 3 gene nu a fost validată sau inclusă în modele minime de diagnostic.

Există dovezi care sugerează că testarea rapidă la punctul de îngrijire are un efect general scăzut asupra prescrierilor antimicrobiene.^{10 11} Însă, odată cu răspândirea și continuarea pandemiei COVID-19, importanța diagnosticului prin testare rapidă nu se limitează doar la controlul antimicrobian. Utilizarea cantității de prescrieri antimicrobiene ca o măsură a eficienței acestui tip de test scade din importanța acestuia în stabilirea unui diagnostic și a unui tratament corect. Autorii studiului sunt convinși că diagnosticarea printr-un test rapid definitiv la punctul de îngrijire a unei infecții virale ar putea în mod eficient să funcționeze ca o metodă de a tria infecțiile bacteriene; un astfel de test diagnostic deci ar putea preveni prescrierea de antibiotice care nu sunt necesare și ar concentra tratamentele antivirale într-un mod eficient, așa cum poate fi observat în cazul gripei.¹²

Studiul curent a identificat câteva sfere diferite care necesită studii în continuare. Participanții adulți cu o febră ne infecțioasă reprezintă un grup substanțial al pacienților care se prezintă la urgență, aceștia ar putea fi salvați de prescrieri antibiotice inutile dacă sunt identificați în mod corect, fapt demonstrat de către grupurile neinfectate în cohorte de descoperire și validare din cadrul studiului. Deși au fost observate diferențe promițătoare în expresia genelor, un model genic mai cuprinzător ar putea fi necesar pentru a diferenția acest grup. În mod particular, un model elastic cu performanțe ridicate bazat pe 16 gene s-a arătat promițător în diferențierea infecțiilor bacteriene și virale; însă numărul ridicat de gene exclude includerea acestui model într-un test bazat pe qPCR. Studiile în continuare se vor axa pe aceste probleme și vor adapta un model minim de gene pentru translație în testele la punctele de îngrijire, unde o perioadă

⁵ Hinderlich S Berger M Schwarzkopf M Effertz K Reutter W Molecular cloning and characterization of murine and human N-acetylglucosamine kinase. *Eur J Biochem.* 2000; 267: 3301-3308

⁶ Paparisto E Woods MW Coleman MD et al. Evolution-guided structural and functional analyses of the HERC family reveal an ancient marine origin and determinants of antiviral activity. *J Virol.* 2018; 92: e528-e618

⁷ Griffiths CD Bilawchuk LM McDonough JE et al. IGF1R is an entry receptor for respiratory syncytial virus. *Nature.* 2020; 583: 615-619

⁸ Han CZ Juncadella IJ Kinchen JM et al. Macrophages redirect phagocytosis by non-professional phagocytes and influence inflammation. *Nature.* 2016; 539: 570-574

⁹ Andres-Terre M McGuire HM Pouliot Y et al. Integrated, multi-cohort analysis identifies conserved transcriptional signatures across multiple respiratory viruses. *Immunity.* 2015; 43: 1199-1211

¹⁰ Patel SV Pulcini C Demirjian A van Hecke O Rapid diagnostic tests for common infection syndromes: less haste, more speed. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 2028-2030

¹¹ Brendish NJ Malachira AK Armstrong L et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 401-411

¹² Brendish NJ Malachira AK Armstrong L et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5: 401-411

de testare de mai puțin de 30 minute și un cost scăzut (< 5 lire sterline)^{13 14} ar putea avea un și mai mare efect de control al infecției, controlului antibacterian și îndrumării îngrijirii secundare.

În concluzie, studiul furnizează dovezi despre principiul de diferențiere a infecțiilor virale de alte prezentări infecțioase la adulți la serviciul de urgență (chiar și a bolii COVID-19) cu ajutorul unui model mic de transcripție ARN cu doar 3 gene. Dacă este posibilă depistarea unui model mai eficient pentru a diferenția boala COVID-19 de către alte infecții virale și bacteriene din noi date de secvențiere ARN rămâne subiectul studiului. Testarea rapidă a sângelui la punctele de îngrijire ar putea fi instrumentul utilizat în viitoarele pandemii și ar putea ajuta la tratamentul pacienților care se prezintă cu infecții nediferențiate, mai ales în contextul scăderii incidenței bolii COVID-19 și a noilor variante virale care se pot masca în fața testelor standard.¹⁵ Implicațiile acestui nou tip de testare pentru participanți sunt: îmbunătățirea timpului de diagnosticare, utilizarea corectă a tratamentelor demonstrate, intervenții adecvate de control a infecțiilor și o consecvență scădere a perioadei de ședere în spital. Toate acestea reprezintă niște pași pozitivi în îmbunătățirea rezultatelor tratamentelor, costurilor de îngrijire, rezistenței antimicrobiene și siguranței în mediile de îngrijire a sănătății.

¹³ Pennisi I Rodriguez-Manzano J Moniri A et al. Translation of a host blood RNA signature distinguishing bacterial from viral infection into a platform suitable for development as a point-of-care test. *JAMA Pediatr.* 2021; 715: 417-419

¹⁴ Rodriguez-Manzano J Malpartida-Cardenas K Moser N et al. Handheld point-of-care system for rapid detection of SARS-CoV-2 extracted RNA in under 20 min. *ACS Cent Sci.* 2021; 7: 307-317

¹⁵ Food and Drug Administration Genetic variants of SARS-CoV-2 may lead to false negative results with molecular tests for detection of SARS-CoV-2—letter to clinical laboratory staff and health care providers. <https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/genetic-variants-sars-cov-2-may-lead-false-negative-results-molecular-tests-detection-sars-cov-2> Date: 2021 Date accessed: January 7, 2021

