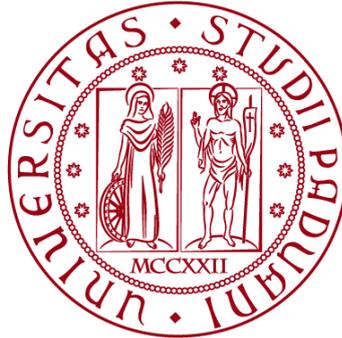


UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA

Corso di Laurea in Biotecnologie



ELABORATO DI LAUREA

**La riattivazione del virus varicella-zoster, il
fuoco di Sant'Antonio e la prevenzione di
questa patologia tramite vaccinazione**

**Tutor: Prof.ssa Regina Tavano
Dipartimento di Scienze Biomediche**

Laureando: Leonardo Volpin

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Sommario

Abstract	4
1. Introduzione	5
2. Il virus	6
3. Patogenesi	8
3.1 Varicella	8
3.2 Herpes Zoster	10
4. Risposta immunologica	12
4.1 Risposta immunitaria innata a infezioni da virus varicella-zoster	12
4.2 Risposta dell'immunità adattativa a infezioni da virus varicella zoster	13
4.2.1 Immunità umorale	13
4.2.2 Risposta delle cellule T CD4	13
4.2.3 Risposta delle cellule T CD8	14
4.2.4 Cellule T di memoria residenti nei tessuti	14
5. Vaccinazione	15
5.1 Vaccini vivi attenuati	15
5.1.1 Reazioni avverse e interferenze con la vaccinazione.....	15
5.1.2 Varivax e Varilrix	15
5.1.3 Zostavax	16
5.1.4 ProQuad e Priorix-Tetra	16
5.2 Vaccini inattivati	17
5.2.1 V212.....	17
5.3 Vaccini a subunità	17
5.3.1 Shingrix.....	17
6. Conclusioni	18
Bibliografia	19
Sitografia	19
Ringraziamenti	20

Abstract

In questo lavoro di tesi sono stati descritti gli aspetti generali della morfologia del virus varicella-zoster (VZV) e come esso causi due tipi di infezione: l'infezione primaria e l'infezione dopo la riattivazione.

È stata descritta la patogenesi dovuta ad ognuna delle due diverse infezioni, rispettivamente varicella e herpes zoster, trattando anche le possibili complicazioni dovute ad esse.

Inoltre sono stati trattati gli aspetti generali della risposta immunologica ad ognuna delle infezioni del virus varicella zoster.

Infine sono stati descritti tutti i vaccini finora in commercio per la prevenzione della varicella e dell'herpes zoster.

Lo scopo della tesi è informare e istruire sugli effetti a medio e lungo termine dovuti a una infezione da virus varicella-zoster (VZV) e presentare i diversi metodi di vaccinazione per prevenire i sintomi.

1. Introduzione

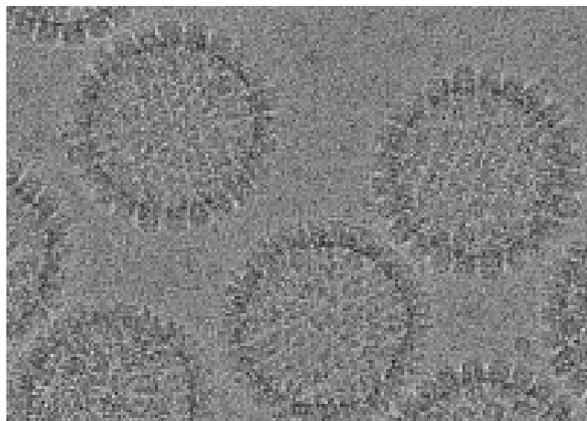


Figura 1
Particelle nude VZV purificate
(1)

Il virus varicella-zoster (VZV) è un alphaherpesvirus con un genoma di circa 125.000 pb, appartenente agli Herpesviridae, una grande famiglia di virus caratterizzata da DNA a doppio filamento racchiuso in un capsidico icosaedrico. (2) (Figura 1)

Conseguentemente a una infezione primaria causa varicella, una malattia infantile comune associata a eruzione cutanea di colorito rosso vivo e febbre. Dopo l'infezione primaria questo virus diventa latente, principalmente nei gangli.

Anche dopo anni/decenni di latenza, VZV latente può riattivarsi spontaneamente o a causa di una varietà di fattori, generando herpes zoster (volg. fuoco di Sant'Antonio), responsabile di rash localizzato e doloroso. (3)

La riattivazione è più frequente con l'avanzare dell'età degli individui a causa di una ridotta immunità cellulo-mediata nei confronti del virus. Altri fattori che possono scatenare la riattivazione di VZV latente includono l'immunosoppressione, traumi, infezioni, tumori maligni, stress (fisico e psicologico) e raggi X.

Generalmente la varicella è una malattia autolimitante, ma nei soggetti immunocompromessi e negli adulti può causare danni persistenti; al contrario zoster causa un decorso clinico più grave e doloroso, il quale viene trattato con antierpetici e immunoterapia.

Queste malattie sono prevenibili mediante vaccinazione somministrabile anche in tarda età. (4)

2. Il virus

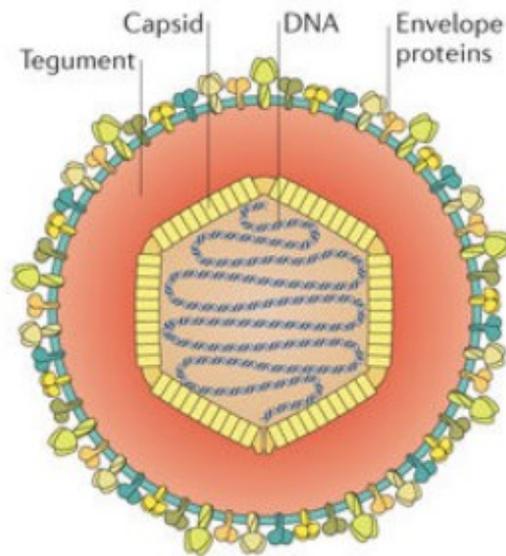


Figura 2
Rappresentazione strutturale delle diverse componenti di VZV
(2)

Il virione VZV è composto da un nucleocapside icosaedrico che circonda il genoma di DNA a doppio filamento, costituito da circa 125.000 pb e contenente almeno 69 open reading frame (ORF). (Figura 2)

L'organizzazione sequenziale dei geni di VZV è analoga a quella del virus herpes simplex di tipo 1 (HSV-1), il modello più studiato degli alphaherpesvirus.

VZV risulta essere il più piccolo alphaherpesvirus in grado di infettare l'essere umano, esso manca infatti di alcune proteine codificate invece da HSV. (2)

Le principali e più importanti glicoproteine codificate dal genoma di VZV sono:

gB (gpII): svolge un ruolo nell'ingresso del virus e costituisce il bersaglio degli anticorpi neutralizzanti;

gC (gpIV): proteina non essenziale per la replicazione virale;

gE (gpI): prodotta principalmente da cellule infettate da VZV ed è stato dimostrato essere in grado di legarsi alla porzione Fc dell'immunoglobulina G (IgG);

gH (gpIII): la proteina sembra facilitare la fusione nel passaggio da cellula a cellula nel processo di diffusione del virus, richiede la presenza di gL;

gL (gpII): proteina ausiliaria di gH.

Seppur non necessaria per l'infettività, un'altra proteina prodotta dalla maggior parte dei VZV di particolare interesse farmacologico è la timidina chinasi virale, la quale è inibita da Acyclovir e altri farmaci antivirali analoghi.

La replicazione del virus è altamente correlata al metabolismo e alla vita delle cellule ospiti e si presume che analogamente al processo replicativo di HSV, anche VZV attenda l'attivazione dei geni alpha, beta e gamma per la sua replicazione. (2)

Attualmente si conosce che VZV lega il proteoglicano eparan solfato, un polisaccaride presente sulla superficie cellulare di tutti i tessuti animali.

La replicazione ha inizio entro 4-10 ore con l'espressione di proteine virali e attraverso cambiamenti citopatici entro 2-7 giorni.

Inoltre, VZV risulta essere molto sensibile alla temperatura, la quale causa la sua inattivazione a partire dai 56°C; mentre la liofilizzazione mantiene conservata l'infettività del patogeno e dunque viene utilizzata per la produzione del vaccino vivo attenuato della varicella.

La patogenicità di VZV è specifica: alcuni primati e piccoli animali come ratti e altri animali da laboratorio pur essendo target dell'infettività del virus, non generano nessuna malattia correlata all'infezione da VZV.

Ad oggi i meccanismi della latenza non sono ancora del tutto chiariti e vengono svelati molto lentamente; di certo si sa che durante la latenza gangliare il DNA di VZV si trova prevalentemente nei neuroni e durante questo periodo la trascrizione virale è molto limitata, in particolare viene trascritto il gene 63. Alcuni studi eseguiti solo dopo 12-48h dall'autopsia rivelano la trascrizione dei geni VZV 21, 29, 62 e 66, altri condotti a 9h dall'autopsia rivelano l'assenza di altri trascritti oltre a quello di VZV 63, infine ulteriori analisi condotte su campioni solo dopo 6h hanno rivelato trascrizione per i geni VZV 63, 4 e 66. Data l'incoerenza dei risultati ottenuti in laboratori diversi e su tessuti diversi, lo stato molecolare della latenza di VZV necessita di ulteriori studi più approfonditi. (2)

3. Patogenesi

3.1 Varicella

VZV dopo l'infezione primaria necessita di un periodo relativamente lungo di incubazione, mediamente impiega da 14 a 16 giorni.

Nella maggior parte dei casi la patogenesi inizia con sintomi comuni come febbre (con picchi massimi di 42°C), mal di testa, malessere e dolore addominale che iniziano 24-48 ore prima che compaiano le prime lesioni cutanee, sono rari i casi di sintomi respiratori gravi e vomito.



È caratterizzata da un'eruzione pruriginosa vescicolare: le prime lesioni cutanee compaiono principalmente su cuoio capelluto, viso e tronco, mentre le estremità sono spesso risparmiate (Figura 3).

Figura 3
Presentazione classica della varicella
(5)

Il decorso della malattia porta alla creazione di piccole vescicole piene di liquido contenente virus infettivi e ben formati, i quali una volta aerosolizzati sono in grado di infettare altre persone. Le vescicole entro 24-48 ore evolvono poi in croste.

Il periodo di formazione di nuove lesioni varia da 3 a 7 giorni in bambini sani.

Il numero totale delle lesioni è quasi sempre compreso tra le 100 e le 500 in bambini sani, mentre è più numerosa in adolescenti e adulti. (3)

Per eliminare il rash cutaneo bisogna aspettare la creazione di nuove cellule epiteliali sotto la lesione stessa, per questo motivo l'ipopigmentazione è comune nelle fasi di guarigione. Normalmente la varicella non lascia cicatrici persistenti se non nelle zone dove sono comparse le prime lesioni.

Sono note delle complicazioni legate all'infezione primaria di VZV come: infezione batterica secondaria (solitamente da *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*), sepsi, fascite necrotizzante, polmonite, artrite, tosse, dispnea e, sebbene rare, possibili complicazioni oculari. Inoltre, nei casi più gravi si riscontrano manifestazioni cliniche che coinvolgono il sistema nervoso centrale come encefalite, atassia cerebellare, convulsioni

generalizzate, disturbi del linguaggio, le quali solitamente compaiono da 2 a 6 giorni dopo l'inizio dell'eruzione cutanea, spariscono nel giro di massimo una settimana e si risolvono completamente nel tempo. (3)

In aggiunta, gli adulti sono a rischio anche di complicanze emorragiche in grado di portare poi a coagulopatia intravascolare disseminata.

Infine, molto rare sono altre complicanze gravi come miocardite, pericardite e orchite.

La diagnosi di infezione da VZV viene effettuata clinicamente dal riconoscimento della specifica eruzione cutanea, esistono però dei casi confusi o insoliti dove è possibile diagnosticare l'infezione da VZV identificando il DNA nelle lesioni cutanee tramite PCR. È possibile riscontrare la presenza del DNA di VZV anche nel liquido cerebrospinale e nella saliva in pazienti con meningite o encefalite dovute alla varicella.

Un'altra importante e grave complicazione correlata all'infezione primaria da VZV è la sindrome da varicella congenita, responsabile di anomalie del cervello, degli occhi, delle estremità e della pelle, spesso incompatibili con la vita, che colpisce i feti di donne con varicella nelle prime 20 settimane di gravidanza.(6)

3.2 Herpes Zoster



Figura 4
Presentazione classica dell'Herpes Zoster
(7)

La riattivazione di VZV dalla latenza provoca un rash pruriginoso e vescicolare, il quale si distribuisce solitamente in uno solo dei due lati del corpo (Figura 4). Con il progredire della malattia, le vescicole tendono ad aggregarsi in lesioni più estese e piene di liquido contenente virioni infettivi che possono disperdersi nell'aria e infettare soggetti sensibili alla varicella. Nella

maggior parte dei casi, nei giorni precedenti alla malattia si riscontrano casi di dolore neuropatico localizzato nella zona dove andranno a formarsi le prime vescicole. (3)

Zoster continua a diffondersi per almeno 3-7 giorni, ma può progredire fino a diverse settimane.

In pazienti senza malattie pregresse o complicazioni, la cute guarisce entro le due settimane, ma potrebbe ritardare la guarigione fino a 6 settimane; inoltre si è riscontrata la persistenza, anche per mesi, di un'ipersensibilità cutanea della zona interessata dalla malattia nel 5-10% degli infetti.

Nonostante il caratteristico rash cutaneo che contraddistingue l'Herpes Zoster, esiste una forma atipica, non visibile e più difficilmente diagnosticabile di questa malattia: *Zoster sine herpette*, conosciuto anche come fuoco di Sant'Antonio interno, il quale porta a forti dolori neuropatici ma senza nessuna eruzione cutanea. La diagnosi è possibile grazie alla rilevazione del DNA di VZV riattivato tramite la tecnica di PCR. Questa forma atipica se insorge sul volto può portare anche a paralisi facciali senza lesioni cutanee.(3)

Anche per Herpes Zoster esistono delle complicazioni, la più comune e debilitante è la nevralgia post-herpetica (PHN). Con un tasso di circa il 10% e con una durata che può variare da poche settimane fino anche a decenni, la nevralgia post-herpetica causa "dolore spontaneo e persistente", associato a una sensazione di bruciore intenso, o "dolore parossistico", più violento e di più breve durata (come una scossa elettrica), oppure "dolore evocato" dovuto a una leggera pressione nella zona precedentemente colpita dall'Herpes Zoster. Uno studio basato sulla popolazione dimostra

che il dolore persiste per almeno un anno nel 22% degli individui che hanno sviluppato PHN e il rischio aumenta in base all'età e nei pazienti immunocompromessi. (3)

Come per la varicella l'Herpes Zoster può colpire il sistema nervoso centrale e causare encefalite anche se con una frequenza che oscilla tra 0,2% e 0,5% dei casi. Il tasso di mortalità per encefalite correlata a Herpes Zoster è molto basso e la maggior parte dei pazienti guarisce senza alcun danno persistente. (3)

Un'ulteriore complicanza legata all'Herpes Zoster è la mielite trasversa e, nonostante la sua bassa frequenza, il suo tasso di mortalità è molto elevato quando si manifesta.

L'immunosoppressione aumenta il rischio di letalità dell'Herpes Zoster, la quale comunque non supera l'1% dei casi; gli immunocompromessi tendono a sviluppare una sintomatologia più grave con rischio di viremia e sono maggiormente soggetti ad ulteriori riattivazioni croniche del virus.

Per quanto riguarda i pazienti con tumore maligno o trapianto d'organo è stato riscontrato un aumento della durata della patologia. (6)

4. Risposta immunologica

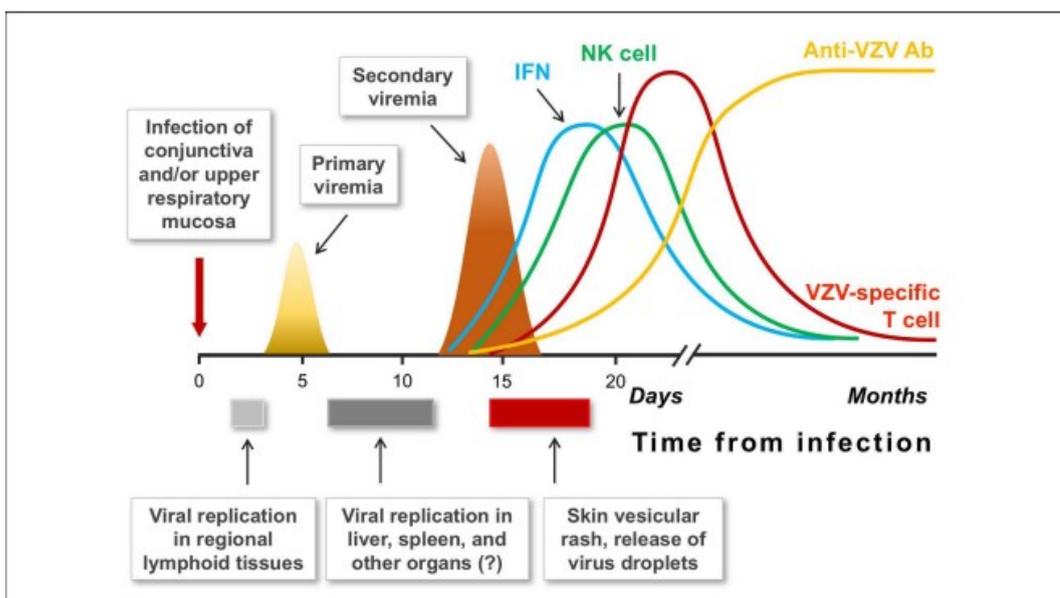


Figura 5
Rappresentazione schematica del ciclo di vita di VZV associato alla risposta immunologica.
(4)

4.1 Risposta immunitaria innata a infezioni da virus varicella-zoster

Il virus viene riconosciuto dal sistema immunitario tramite recettori di riconoscimento di pattern molecolare associati a patogeni virali.

I recettori Toll-Like (TLRs) 1 e 2 sulla superficie cellulare riconoscono le particelle di VZV, mentre TLR 9 endosomiale riconosce il doppio filamento di DNA virale.

Queste interazioni attivano fattori di trascrizione come NF- κ B, il fattore di trascrizione dell'interferone 3 e 7 (IFN3-IFN7), i quali inducono l'espressione di INF-I (INF- α , INF- β) e citochine pro-infiammatorie che inibiscono la replicazione virale e reclutano cellule infiammatorie nel sito di infezione. (8)

In particolare:

- Monociti e macrofagi producono interleuchina 6 (IL-6), interleuchina 8 (IL-8) e il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α);
- Cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) producono INF- α ;
- Cellule NK portano a citolisi diretta.

4.2 Risposta dell'immunità adattativa a infezioni da virus varicella zoster

Attività e funzionalità della risposta immunitaria adattativa sono dimostrati dalla resistenza alla varicella secondaria, dall'efficacia dei vaccini anti-VZV e dalla gravità dell'Herpes Zoster in persone T CD4-linfopeniche.(8)

4.2.1 Immunità umorale

Le immunoglobuline anti-VZV sono rilevabili una settimana dopo l'eruzione cutanea e raggiungono il picco dopo un mese. (Figura 5)

Le IgM e IgA specifiche per VZV tendono a diminuire dopo alcuni mesi, mentre i livelli di IgG specifiche per VZV hanno un'emivita anche di decenni, il che implica la presenza di plasmacellule a vita lunga.

È possibile rilevare un aumento dei livelli di IgG in assenza di Herpes Zoster: ciò è dovuto ad una riattivazione o riesposizione subclinica a VZV.

Gli anticorpi dei pazienti con varicella o HZ si legano preferenzialmente a specifiche regioni delle proteine VZV coinvolte nell'ingresso cellulare: gB e gE.(8)

4.2.2 Risposta delle cellule T CD4

L'esaurimento delle cellule T CD4 provoca cariche virali più elevate, viremia prolungata e varicella più grave rispetto all'esaurimento delle cellule T CD8.

La diminuzione delle cellule T CD4, visto il loro ruolo di supporto, è legata a risposte anticorpali specifiche e CD8 ritardate o ridotte.

Durante la latenza non si conosce molto a riguardo della risposta dei linfociti T CD4.(8)

Con la riattivazione di VZV, le cellule T CD4 partecipano all'infiammazione e alla risoluzione dell'infezione. (8)

Durante l'Herpes Zoster le cellule T CD4 adottano transitoriamente un fenotipo effettore terminale, con una diminuzione della produzione di TNF- α e IL-2 e producono livelli elevati di marcatori inibitori delle cellule T CTLA-4 e PD-1.(8)

4.2.3 Risposta delle cellule T CD8

Le cellule T CD8 riconoscono un'ampia varietà di cellule infettate da VZV e sono dotate di meccanismi citolitici.

Uno studio ha dimostrato che la frequenza delle cellule T di memoria effettrici CD4 e CD8 specifiche per VZV era correlata inversamente all'età.

Gli studi sulla dinamica e funzionalità delle cellule T CD8 in risposta a un'infezione da VZV risultano essere in ritardo rispetto agli studi sui linfociti T CD4.

Le prime indagini sulla specificità hanno dimostrato che i bersagli dei linfociti T CD8 sono i prodotti proteici di ORF62 e ORF9.(8)

4.2.4 Cellule T di memoria residenti nei tessuti

Le cellule T della memoria residenti nei tessuti (TRM) vengono lasciate in diversi siti anatomici una volta eliminata l'infezione o a seguito a vaccinazione.(8)

5. Vaccinazione

5.1 Vaccini vivi attenuati

I vaccini vivi attenuati anti-VZV sono ottimi immunogeni, con una elevata efficacia (oltre al 95%), in grado di ridurre il rischio di sviluppare manifestazioni cliniche dello Zoster dal 50 al 70%, variabilità legata soprattutto all'età del vaccinato.

La protezione offerta dai vaccini varia nel corso degli anni, ma rimane sufficiente per almeno 10 anni; per prolungare la durata della copertura vaccinale sono consigliate due dosi di vaccino a distanza. (4)

Per evitare di sviluppare Herpes Zoster, il vaccino vivo attenuato anti-VZV è sconsigliato in tutti i soggetti con immunodeficienza sia primaria che acquisita.

5.1.1 Reazioni avverse e interferenze con la vaccinazione

Per coprire la maggior parte dei casi sono stati condotti studi su una popolazione molto numerosa di vaccinati anti-VZV.

L'effetto collaterale più comune è l'insorgenza di un'eruzione cutanea nella zona di iniezione che guarisce spontaneamente nel giro di pochi giorni.

Oltre al rash cutaneo, sono stati riscontrati casi di dolore, arrossamento e gonfiore a livello del sito di inoculo.

La frequenza di queste reazioni avverse ha avuto un'incidenza di 2/4 casi su 10 000.

Le reazioni avverse più gravi sono correlate a un coinvolgimento del sistema nervoso centrale, le quali però, secondo uno studio sistemico, risultano molto rare, ovvero 30 su 16 683 segnalazioni di effetti avversi.

In conclusione, questi vaccini sono ben tollerati, con basso rischio di effetti avversi lievi e reazioni avverse gravi molto rare.(4)

Non si conoscono interazioni particolari per quanto riguarda una vaccinazione contemporanea basata sui diversi vaccini anti-VZV.(4)

5.1.2 Varivax e Varilrix

Varivax è un prodotto della Merck, Sharp & Dohme, noto anche come Oka/MSD, ottenuto propagando il ceppo Oka in cellule MRC-5.

Varivax è stato il primo vaccino anti-VZV ad essere approvato per la prevenzione della varicella, nel 1988 in Giappone e Corea e nel 1995 negli USA e alcuni stati europei, per soggetti sopra i 12 anni, somministrando per iniezione sottocutanea due dosi .(4)(9)

Varilrix è commercializzato da GlaxoSmithKline (GSK) e ha una composizione simile a Varivax, medesima via di somministrazione e funzionalità. (4)

Entrambi hanno dimostrato di essere ben tollerati e altamente immunogenici, con il 97% dei bambini che presentavano anticorpi anti-VZV dopo anni dalla vaccinazione; inoltre risultano essere efficaci tra il 70-90% nel prevenire l'infezione e tra 90-100% nel ridurre la gravità della malattia.

Il 99% degli adolescenti e degli adulti presentavano anticorpi dopo la seconda dose.(4)

5.1.3 Zostavax

È un vaccino indicato per prevenire la malattia provocata dal virus dell'herpes zoster e la nevralgia post-erpetica (PHN). (9)

È una preparazione liofilizzata del ceppo Oka/MSD cresciuto su cellule umane MRC-5, approvato nel 2006 dalla FDA.

Contiene molte più unità formanti placca rispetto a Varivax, almeno 19.400 PFU contro 1 350.

Studi sullo Zostavax hanno dimostrato un rischio di insorgenza di Zoster ridotto di oltre il 65% in soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni e di circa il 50% in soggetti di età compresa tra 60 e 69 anni, inoltre ha dimostrato benefici clinici senza effetti collaterali gravi in pazienti immunocompromessi.

Purtroppo, è stato riscontrato a distanza di circa 10 anni dalla vaccinazione un calo dell'immunità di 20-30%, probabilmente correlato all'età dei soggetti vaccinati, e perciò è raccomandato un richiamo dopo 10 anni dalla prima vaccinazione per gli individui sopra i 70 anni.

Il vaccino è ben tollerato e non provoca effetti avversi significativi, anche nei soggetti più anziani.(4)

5.1.4 ProQuad e Priorix-Tetra

ProQuad e Priorix-Tetra sono composti dal vaccino MMR attenuato (morbillo-pertosse-rosolia) combinato con Oka e sono commercializzati,

rispettivamente, da MSD e GSK, per la prevenzione della varicella.

Sono stati approvati entrambi nel 2006 per vaccinare bambini dai 12 mesi ai 12 anni con la somministrazione di 2 dosi.

L'efficacia e l'immunogenicità di questi vaccini sono paragonabili ai vaccini monovalenti per VZV, ma è più probabile che causino reazioni avverse lievi come febbre ed eruzione cutanea da morbillo e rosolia rispetto all'equivalente MMR. (4)(9)

5.2 Vaccini inattivati

5.2.1 V212

V212 è la versione inattivata al calore di Varivax ed è raccomandato per l'immunizzazione di soggetti con grave immunodepressione.

I dati raccolti sono in fase di valutazione e non sono ancora disponibili, ma, dato il buon esito degli studi di fase 1 e 2, è probabile che V212 si dimostri somministrabile anche ai soggetti per i quali i vaccini attenuati contro VZV sopra descritti non sono consigliati.(4)

5.3 Vaccini a subunità

5.3.1 Shingrix

Shingrix è un vaccino a subunità basato sulla glicoproteina E dell'involucro di VZV (gE), che aiuta a proteggere gli adulti contro l'herpes zoster e la nevralgia postherpetica (PHN). (9)

È prodotto da GSK e ha ottenuto l'approvazione negli Stati Uniti e in Canada nel 2017 e, più recentemente, anche in Europa.

VZV gE è stato scelto come immunogeno perché è la glicoproteina maggiormente prodotta dalle cellule infettate ed è il bersaglio principale del sistema immunitario, con produzione di anticorpi specifici e di risposte mediate da linfociti T CD4.

La procedura vaccinale con Shingrix prevede due dosi inoculate nel deltoide.

Gli ottimi dati raccolti in fase 1, 2 e 3, ottenuti da soggetti tra i 50 e 80 anni, riguardanti efficacia e immunogenicità, sono stati annebbiati dall'incidenza degli effetti avversi: l'85% dei vaccinati ha riscontrato sintomi locali (dolore, arrossamento e gonfiore), il 66% ha riportato sintomi sistemici lievi (affaticamento, febbre e cefalea) e 11,4% ha riportato sintomi sistemici di grado 3, i quali impedivano le normali attività quotidiane. (4)

6. Conclusioni

Dalla ricerca condotta è emerso che il ciclo di infezione di VZV e le sue molteplici manifestazioni cliniche causate dall'infezione primaria e dalla riattivazione rendono il virus estremamente interessante, come anche la risposta immunologica e la possibile vaccinazione anti-VZV.

Purtroppo, VZV non suscita la stessa attenzione nell'ambito della salute pubblica: la varicella è considerata una malattia benigna, il cui normale decorso patologico non causa ripercussioni a lungo termine se contratta in età scolare.

Tuttavia, con il rapido aumentare della media di età europea, il rischio di contrarre la varicella in tarda età e la possibilità di sviluppare l'herpes zoster, molto più doloroso e non così facilmente curabile, sono molto più elevati.

Si spera che, attraverso l'utilizzo dei vaccini inattivati e dei vaccini a subunità per anziani e non e una maggiore conoscenza e consapevolezza degli effetti a medio e lungo termine, sia favorita una copertura vaccinale più ampia per VZV, attualmente l'agente eziologico tra i più comuni durante l'infanzia.

Bibliografia

- 1: Wang, W. et al. Near-atomic cryo-electron microscopy structures of varicella-zoster virus capsids. *Nat Microbiol* 5, 1542–1552 (2020).
2. Zerboni, L., Sen, N., Oliver, S. L. & Arvin, A. M. Molecular mechanisms of varicella zoster virus pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 12, 197–210 (2014).
3. Arvin, A. M. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 9, 361–381 (1996).
4. Freer, G. & Pistello, M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. 11.
- 5: Wallington, T. & Weir, E. Varicella control and vaccine coverage: issues and challenges. *CMAJ* 166, 631–632 (2002).
6. Kennedy, P. G. E. & Gershon, A. A. Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection. *Viruses* 10, 609 (2018).
- 7: Wollina, U. Variations in herpes zoster manifestation. *Indian J Med Res* 145, 294–298 (2017).
8. Laing, K. J., Ouwendijk, W. J. D., Koelle, D. M. & Verjans, G. M. G. M. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection. *J Infect Dis* 218, S68–S74 (2018).

Sitografia

9. Home | Banca Dati Farmaci dell'AIFA
<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

Ringraziamenti

Mi è doveroso dedicare questo spazio del mio elaborato alle persone che hanno contribuito, con il loro instancabile supporto, alla realizzazione dello stesso.

In primis, un ringraziamento speciale alla mia relatrice Tavano Regina, per la sua immensa pazienza e per i suoi indispensabili consigli trasmessi durante tutto il percorso di stesura dell'elaborato.

Ringrazio infinitamente i miei genitori che mi hanno sempre sostenuto, appoggiando ogni mia decisione, fin dalla scelta del mio percorso di studi.

Infine, dedico questa tesi a tutte quelle persone che come me hanno contratto l'herpes zoster e sofferto a causa sua.