



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA

CIRI-IT

Centro Interuniversitario Ricerca Influenza e Infezioni Virali



Dipartimento di Scienze della Salute
Università di Genova



Istituto di Virologia
Università di Milano



Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica
Università di Trieste



Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica
Università di Siena



Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali
Università del Salento



SOCIETÀ ITALIANA DI IGIENE
Medicina Preventiva e Sanità Pubblica



CONVEGNO NAZIONALE

Influenza e Pneumococco

quali strategie preventive per un futuro di salute

Maria Rita Castrucci

*Centro Nazionale Influenza - WHO
Dipartimento di Malattie Infettive*

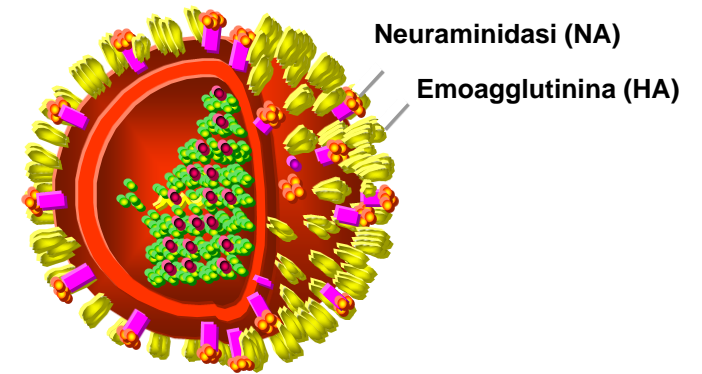


La Sorveglianza Virologica dell'Influenza:

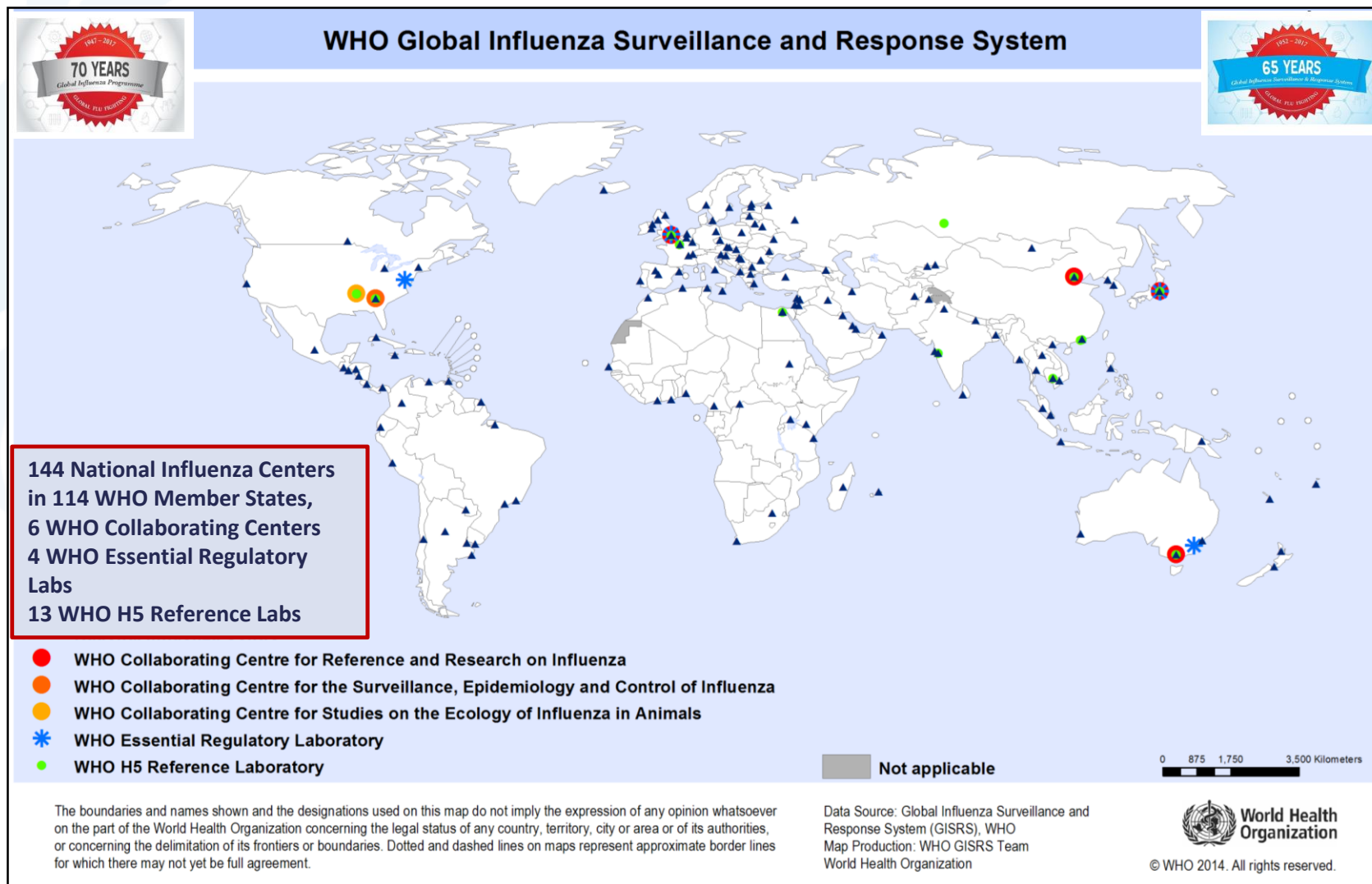
Virus circolanti e loro distribuzione

La sorveglianza virologica

- I virus influenzali presentano una elevata variabilità genetica e possono differire per:
 - Proprietà antigeniche (*drift* e *shift* antigenico)
 - Caratteri di patogenicità
 - Suscettibilità a farmaci antivirali
- I sintomi dell'influenza sono sovrapponibili a quelli di altre infezioni respiratorie acute (*Influenza-like illness*)
 - La verifica di laboratorio è un essenziale complemento all'indagine epidemiologica



Rete dei laboratori WHO/GISRS



La sorveglianza virologica: obiettivi

- Monitoraggio dell'evoluzione dei virus influenzali e raccomandazioni per:
 - Diagnostica di laboratorio
 - Suscettibilità ad antivirali
 - Valutazione del rischio
 - Composizione vaccino antinfluenzale:
 - entro Febbraio per emisfero Nord
 - entro Settembre per emisfero Sud
- Meccanismo di allerta per l'emergenza di virus influenzali con aumentata patogenicità o con potenziale pandemico

Attività di sorveglianza virologica del NIC



Invio selezione di virus influenzali
al WHO CC

Medici e Pediatri Sentinella / Casi da ospedalizzati

Tamponi orofaringei

Laboratori di riferimento
InfluNet

Campioni positivi

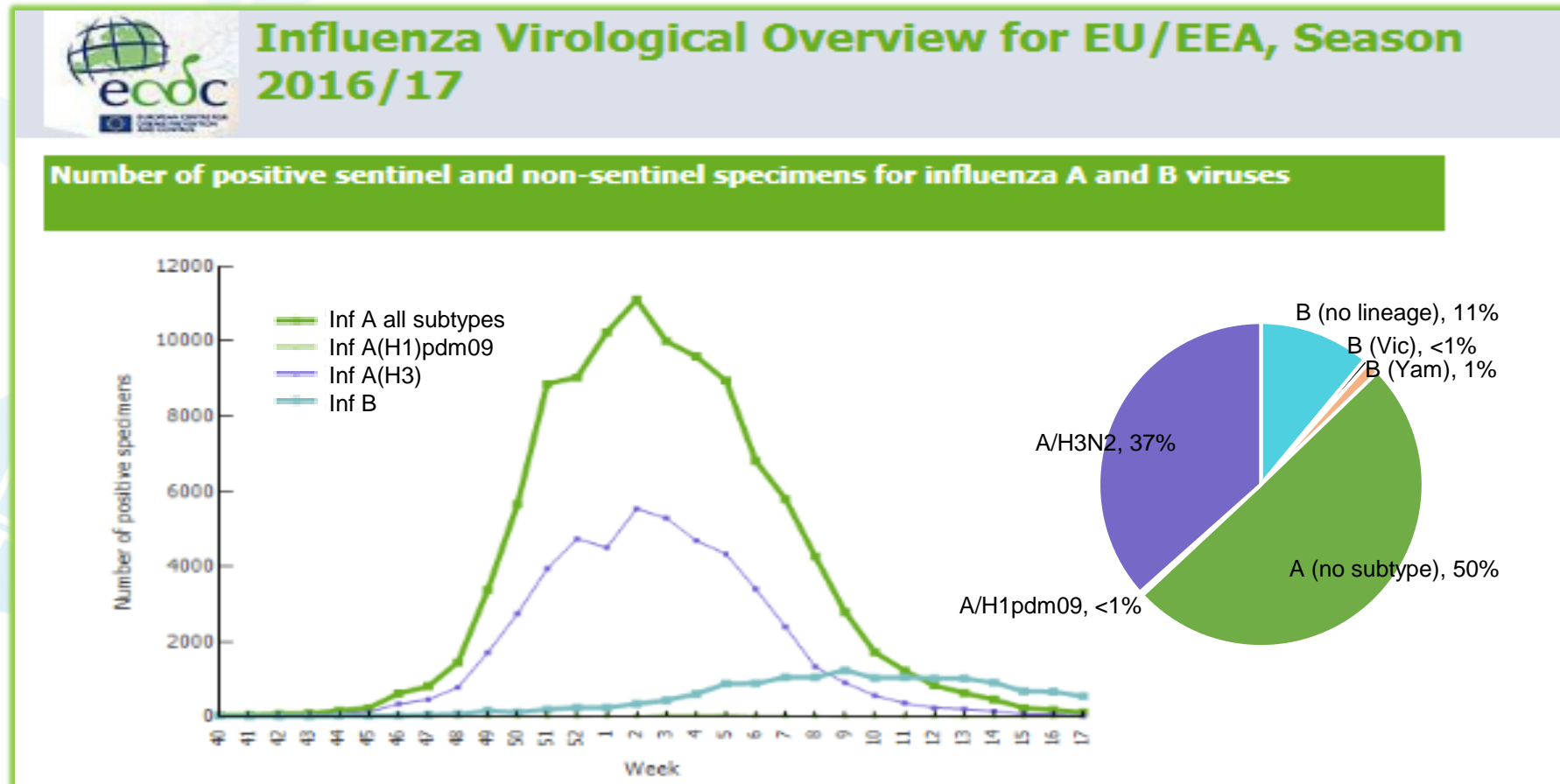
NIC - ISS
Ministero della Salute

- ❖ Raccolta di campioni rappresentativi
- ❖ Analisi antigenica/molecolare
- ❖ Monitoraggio insorgenza resistenze ad antivirali
- ❖ Conferma eventi zoonotici

Trasmissione dati

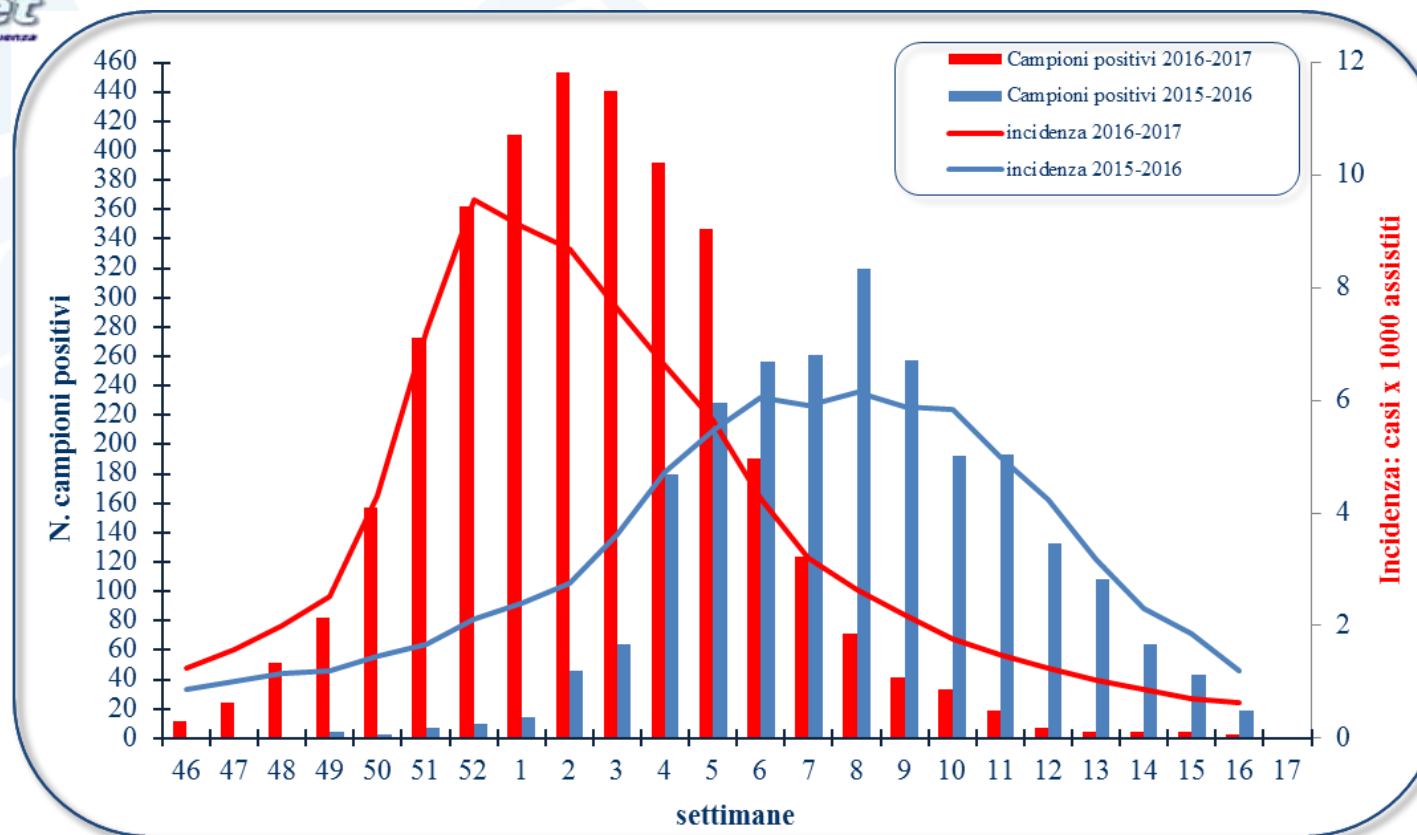


Stagione influenzale 2016/2017 in Europa



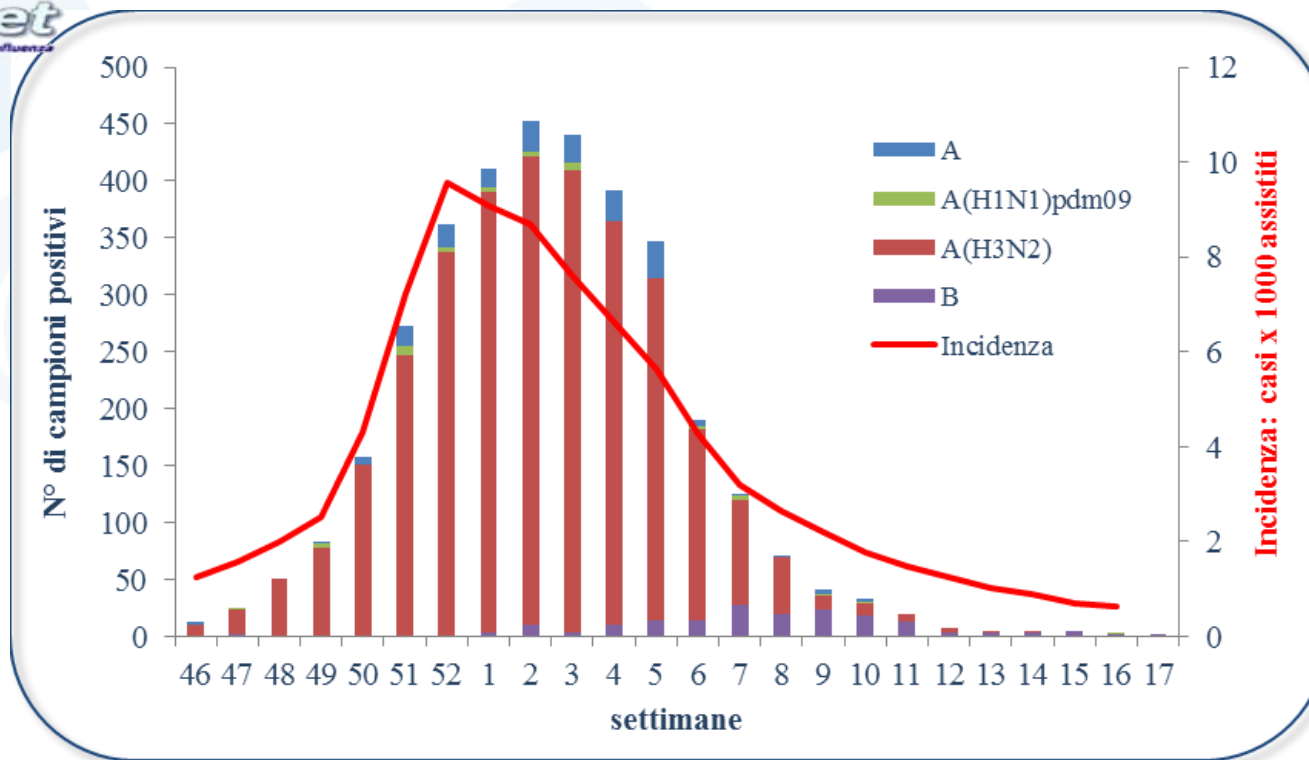
Stagione influenzale 2016/2017 in Italia

Andamento settimanale dei casi di influenza della stagione passata rispetto al 2015/2016



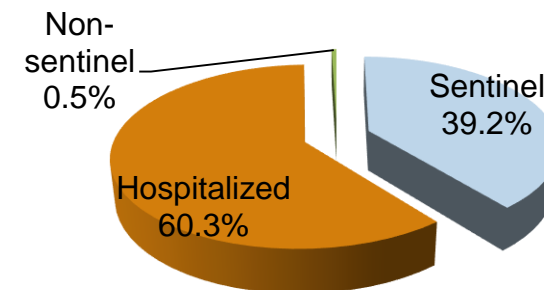
Stagione influenzale 2016/2017 in Italia

Andamento settimanale dei campioni clinici positivi per tipo/sottotipo



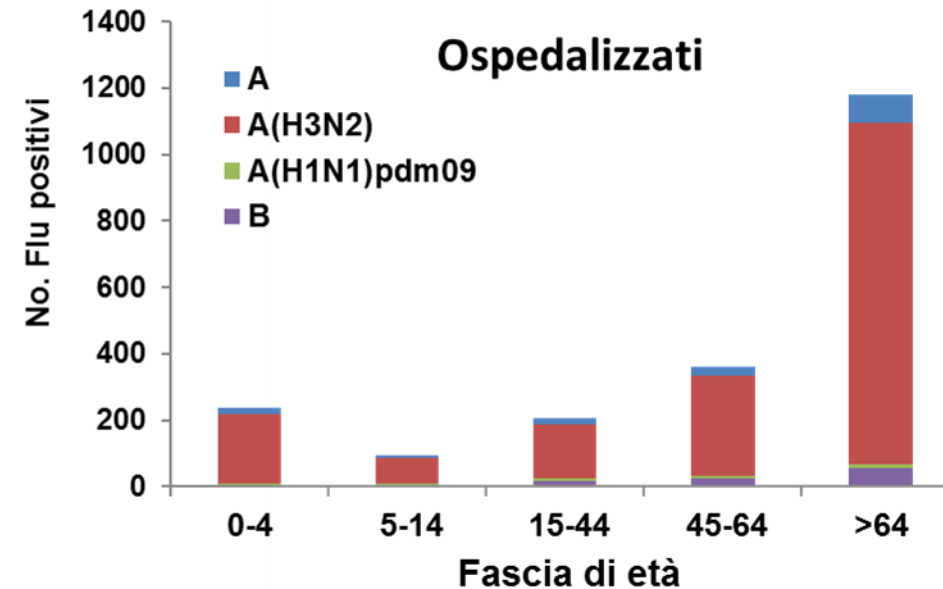
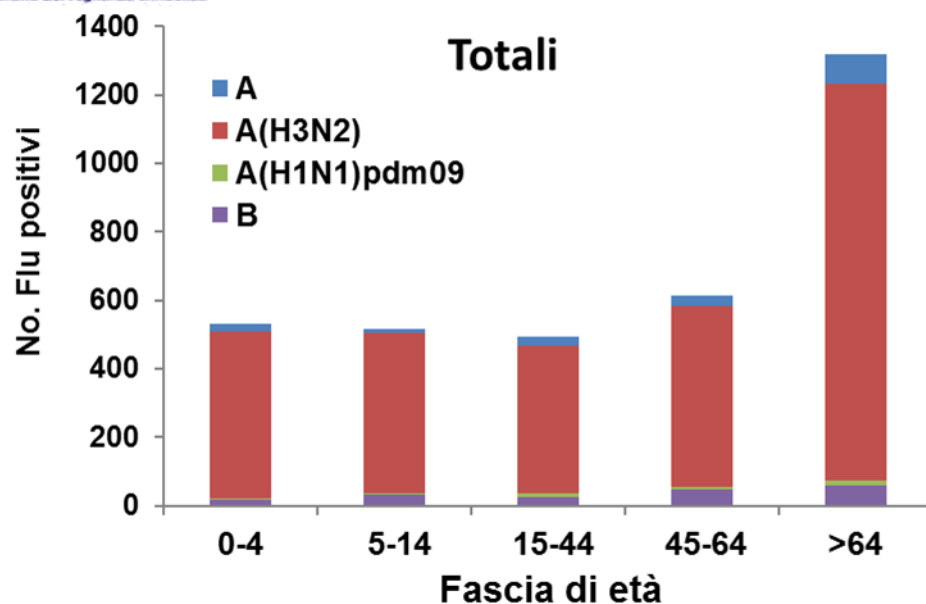
N° campioni: 12.034
Campioni positivi: 3.518 (29%)

Type A: 3.339 (95%)
H3N2: 3.107 (93%)
H1N1: 44 (1%)
non sottotipizzati: 188 (6%)
Type B: 179 (5%)
Victoria: 5 (3%)
Yamagata: 109 (60%)
non caratterizzati: 65 (37%)

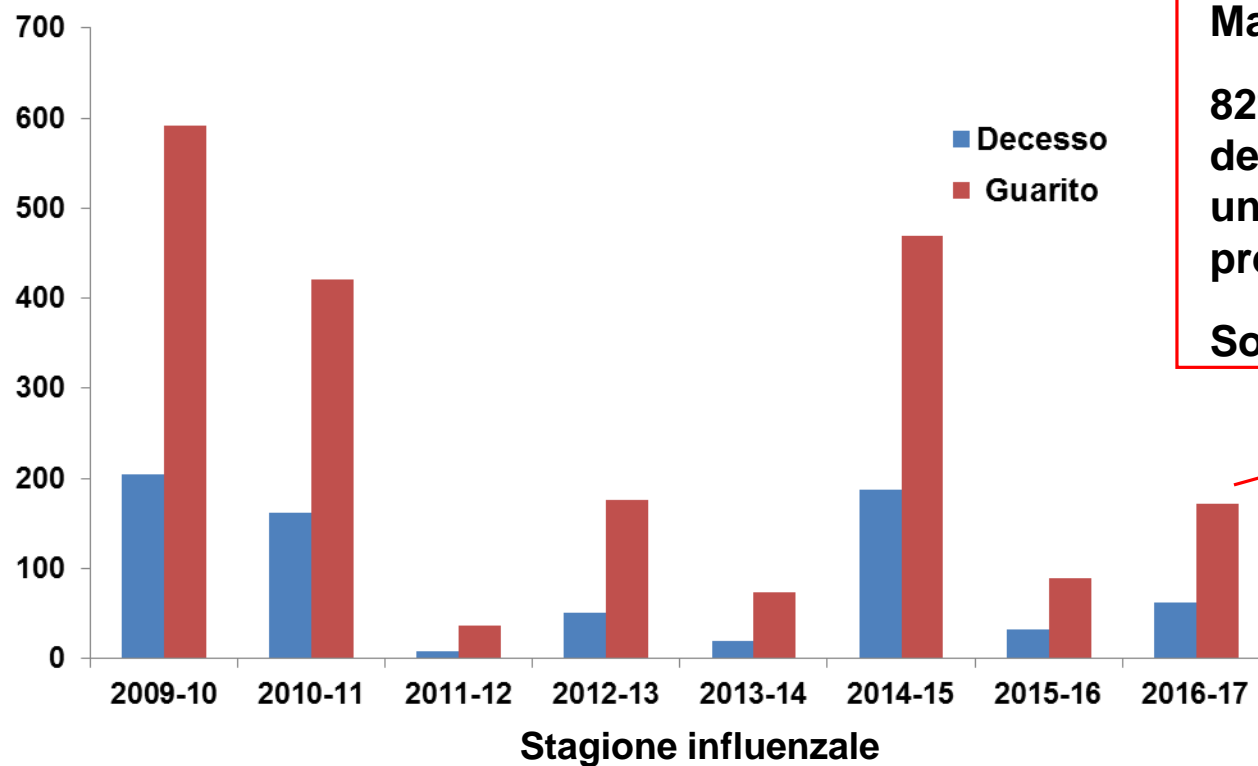


Stagione influenzale 2016/2017 in Italia

Casi di influenza per fascia di età e tipo di virus



Numero di casi gravi e decessi per influenza per stagione



Maggior parte A(H3N2)

82% dei casi gravi e 92% dei decessi con almeno una patologia cronica preesistente

Solo il 25% vaccinati

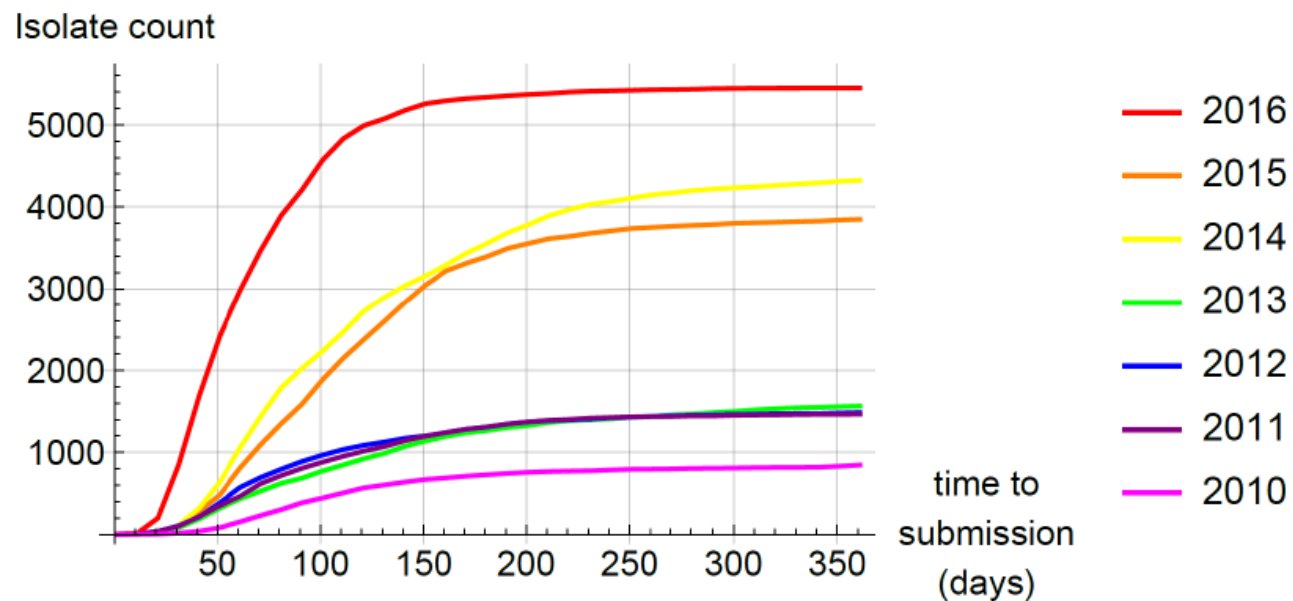


Virus A(H3N2)

- Cambi aminoacidici e di alcuni siti di glicosilazione della HA, accumulatisi dal 2002 ad oggi, hanno determinato una graduale perdita di legame dei virus A(H3N2) al recettore cellulare
- La mancata capacità di legare gli eritrociti rende difficoltosa la caratterizzazione antigenica dei virus A(H3N2) e gli studi sierologici basati su saggi di inibizione dell'emagglutinazione (HAI)
- Saggi di neutralizzazione tramite riduzione delle placche sono utilizzati in alternativa ai saggi HAI, sebbene più laboriosi e con alcune limitazioni tecniche
- L'analisi dei dati di sequenza nucleotidica è centrale per l'identificazione e caratterizzazione delle varianti virali in circolazione

Sequenze genetiche in GISAID

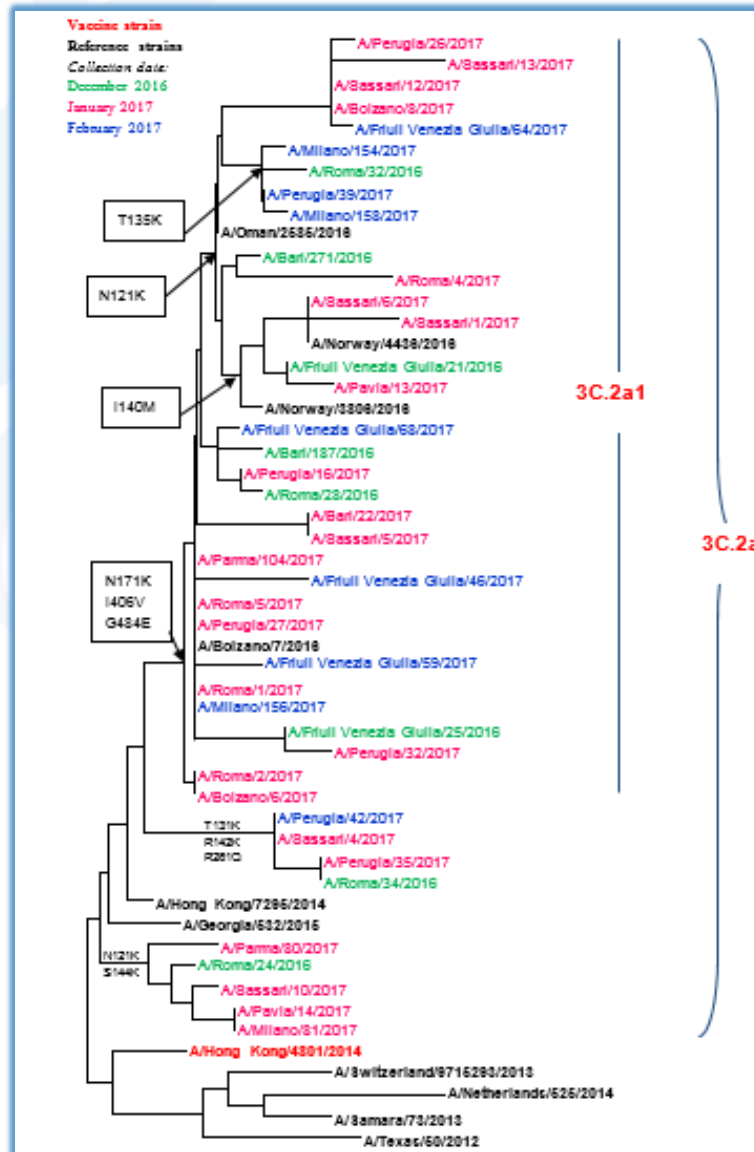
Graph of speed of sharing sequences in GISAID – more and faster



Slide from Pompei, Gostic, Morris *et al.*, Trends in Microbiology, *in the press*

Caratterizzazione genetica dei virus A(H3N2)

HA



Nuove subclades

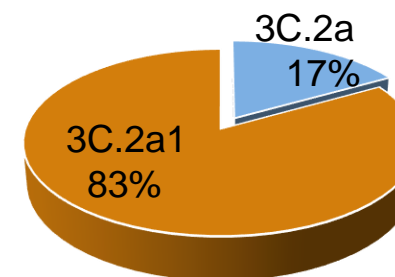
3C.2a

N121K, S144K
T131K, R142K

3C.2a1 (N171K, HA2 I77V, G155E)

N121K,
T135K (-CHO),
K92R, H311Q
R142G

Maggior parte di ceppi in Italia si raggruppa nel **3C.2a1**

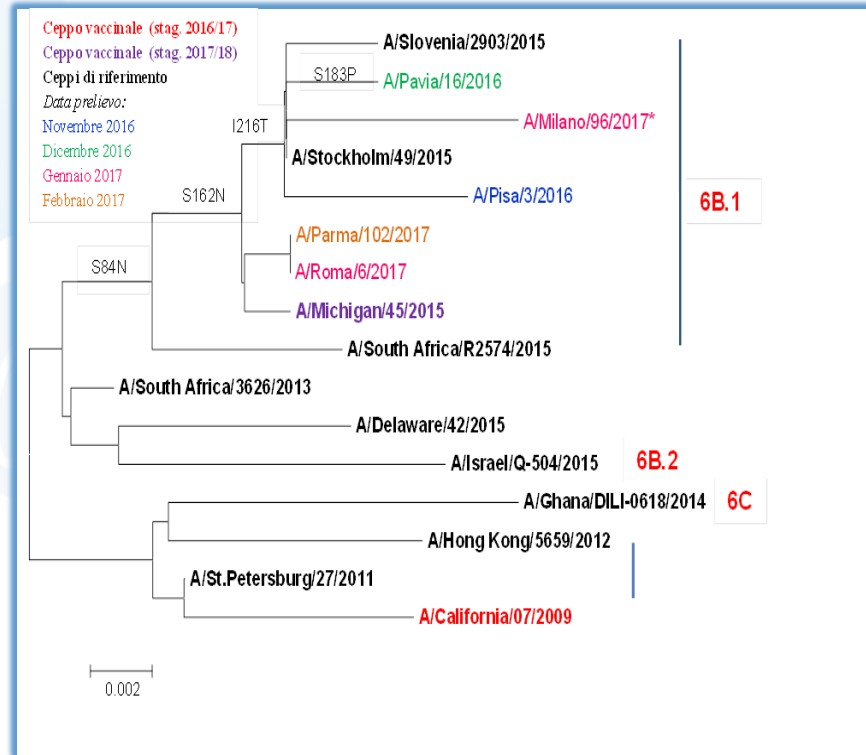


Caratterizzazione antigenica dei virus A(H3N2)

- Maggior parte di virus delle *subclades* 3C.2a e 3C.2a1 non agglutina eritrociti di varia origine animale e non può essere caratterizzata tramite test HAI
- Virus 3C.2a e 3C.2a1 reagiscono bene con antisieri prodotti in furetto con ceppi di referenza cresciuti in cellula, incluso il ceppo vaccinale A/Hong Kong/4801/2014, ma poco con antisieri prodotti con ceppi di referenza cresciuti in uovo.
- Nonostante la continua divergenza genetica, i virus A(H3N2) in circolazione si mantengono antigenicamente correlati al ceppo vaccinale in uso

Caratterizzazione dei virus A(H1N1)pdm09

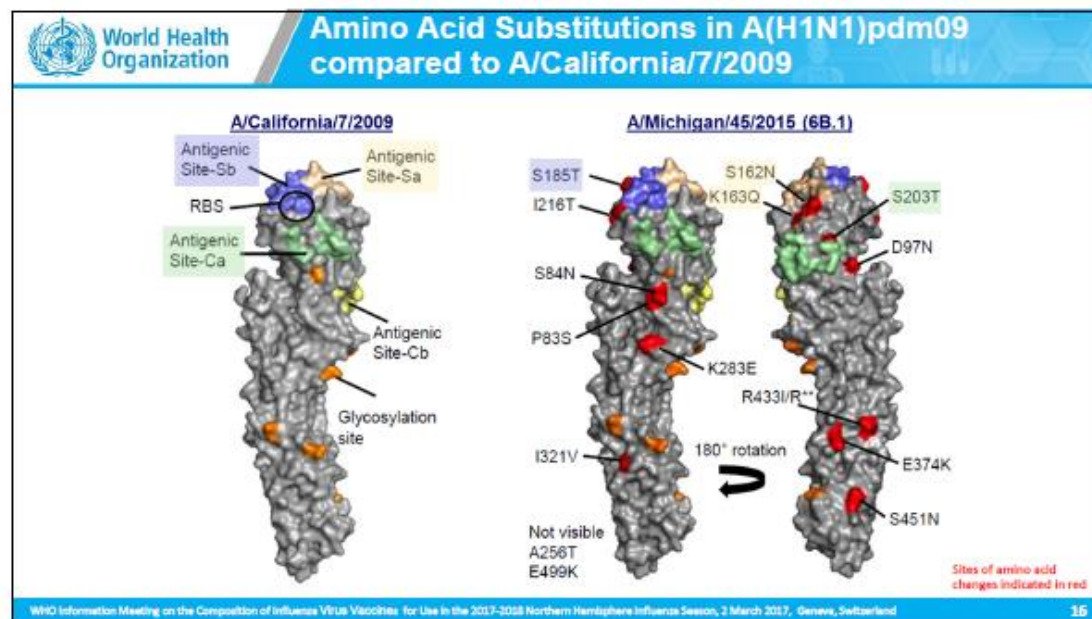
HA



I pochi virus caratterizzati si raggruppano in *clade* 6B.1

Antigenicamente simili a ceppi A/California/7/09 e A/Michigan/45/2015

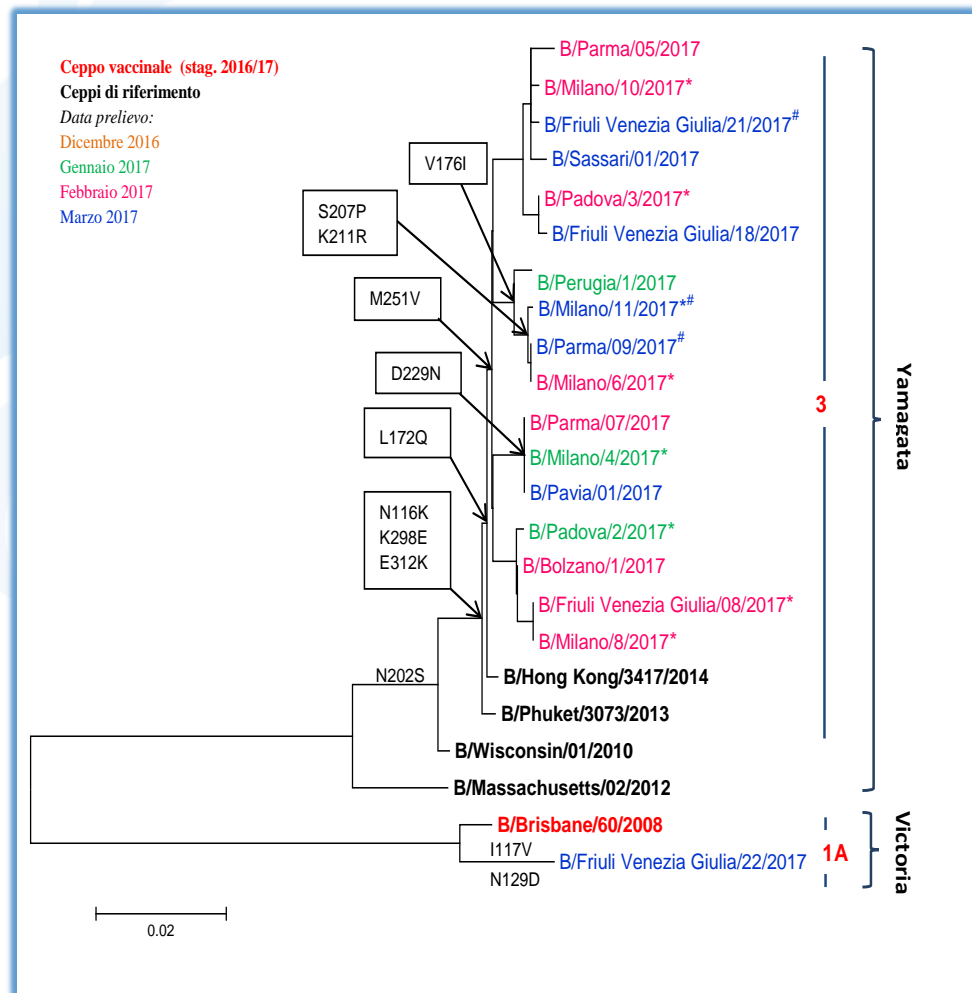
Cambio del ceppo vaccinale per **A(H1N1)pdm09**



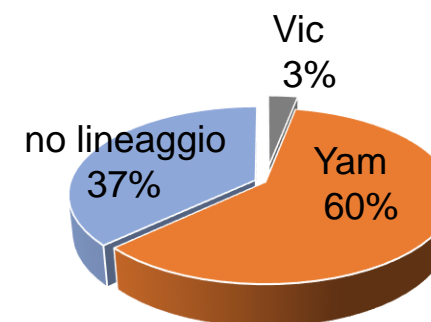
- Maggior parte dei recenti A(H1N1)pdm09 appartengono alla clade 6B
 - subclade 6B.1 predomina nel mondo
 - subclade 6B.2 rilevati in Asia e Oceania a bassi livelli
- Maggior parte dei recenti A(H1N1)pdm09 sono antigenicamente indistinguibili al ceppo vaccinale A/California/7/09 e a A/Michigan/45/2015 utilizzando sieri di furetto post-infezione in test HAI
- Tuttavia, i virus in circolazione reagiscono poco utilizzando pool di sieri da alcuni soggetti post-vaccinati
- **A/Michigan/45/2015** è stato selezionato a Febbraio come ceppo vaccinale per stagione influenzale 2017-2018 in emisfero Nord

Caratterizzazione dei virus B

HA



- Cocircolazione di entrambe i lineaggi ma con predominanza di B/Yam
- HA di B/Yam analizzati appartengono a *clade* 3
- HA di B/Vic analizzati appartengono a *clade* 1A
- Antigenicamente simili a ceppi vaccinali di riferimento



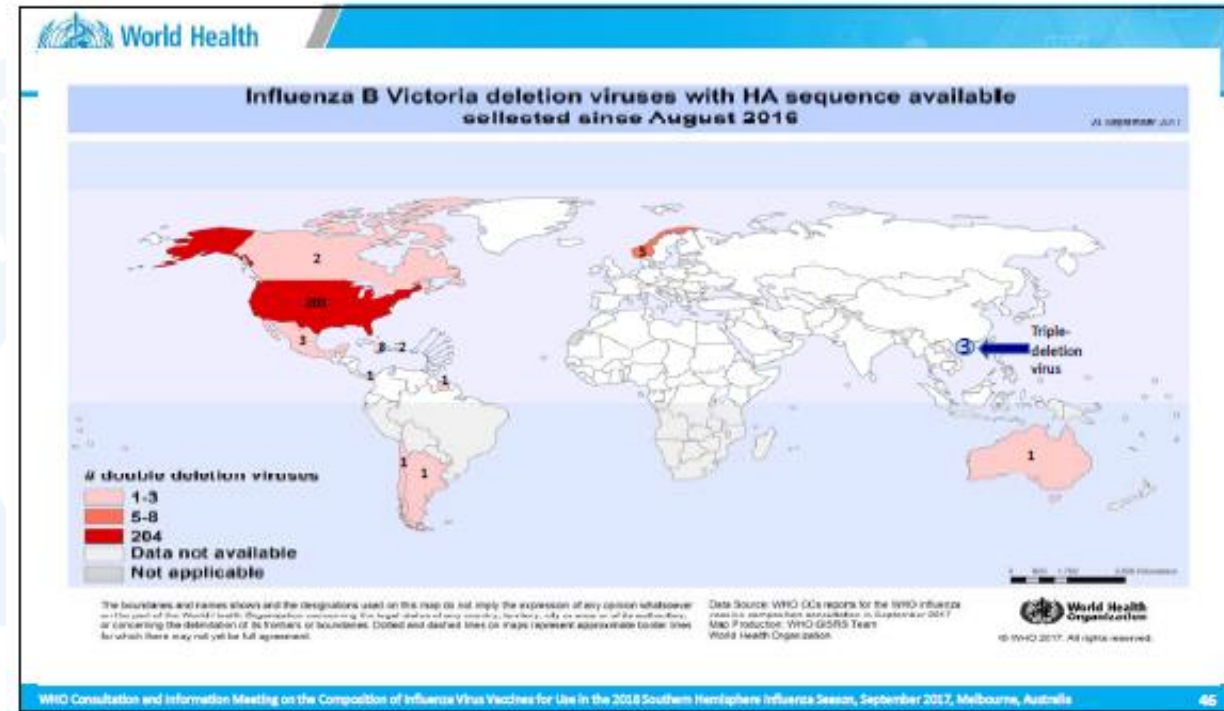
Comparsa di varianti di delezione dei virus B/Vic

2 deletion subgroups:

Δ 162-163

Δ 162-164

*antigenically distinct from
B/Brisbane/60/2800-like viruses*



Raccomandazioni per la composizione del vaccino per **l'Emisfero Nord 2017-2018**

- Ginevra, Febbraio 2017 -



2016-2017	2017-2018
A/California/7/2009 (H1N1)pdm09	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)
B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)	B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)

Quadrivalent vaccines

B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)
--	--

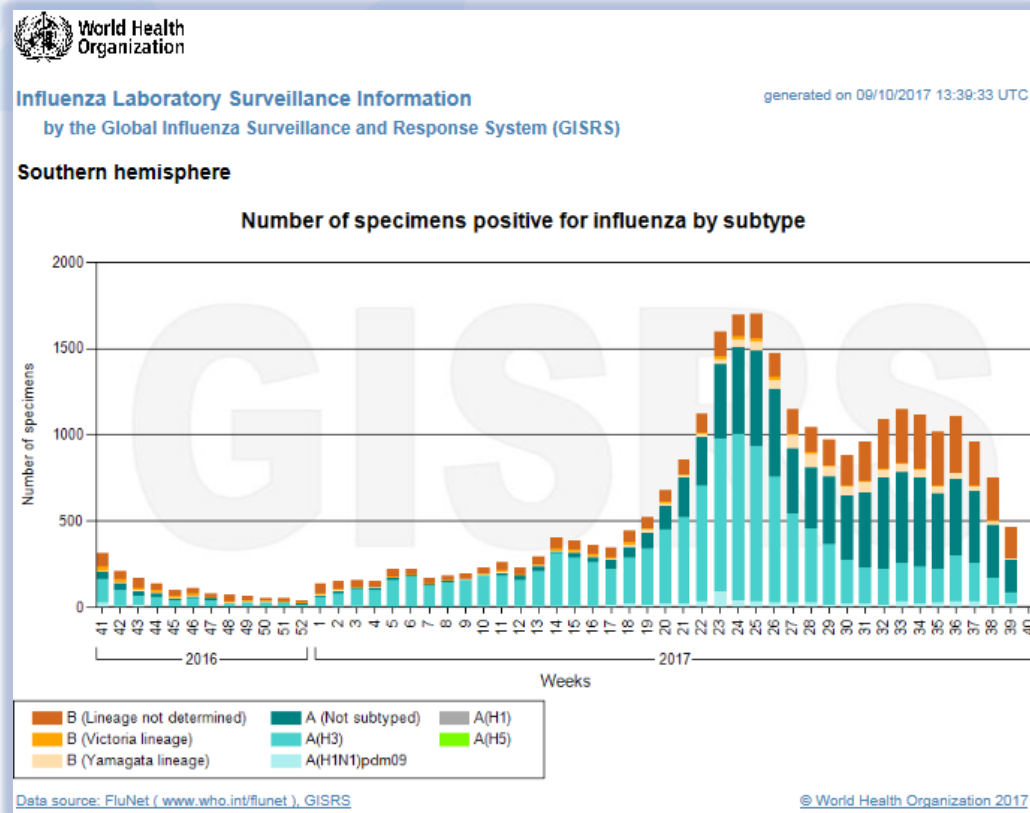
Sorveglianza della farmaco-resistenza ad antivirali

Neuraminidase inhibitors



- In Italia, sono stati analizzati 86 virus (80 A(H3N2), 2 A(H1N1), 4 tipo B) e tutti sono risultati sensibili a oseltamivir e zanamivir
- Nel WHO CC di Londra, sono stati analizzati 3.440 virus (3.082 A(H3N2), 53 A(H1N1), e 305 tipo B) e solo 11 (99.7%) hanno mostrato una ridotta sensibilità ai farmaci. In particolare, 7 A(H3N2), 1 A(H1N1) e 3 virus di tipo B hanno ridotta inibizione da oseltamivir e/o zanamivir

Circolazione virus influenzali in Emisfero Sud



Bassa circolazione di virus A(H1N1)pdm09, con predominanza di 6B1

- Antigenicamente indistinguibili da ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015 in HAI con sieri di furetto
- Riconosciuti in HAI da sieri di soggetti post-vaccinati

Elevata circolazione di virus A(H3N2) 3C.2a e 3C.2a1, con considerevole diversificazione genetica

- Antigenicamente riconosciuti da sieri di furetto specifici per ceppi di referenza cresciuti in cellula ma poco se cresciuti in uovo
- Riconosciuti bene da sieri di furetto specifici per ceppo 3C.2a1 (A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) cresciuto in uovo

Bassa circolazione di virus B, con predominanza del lineaggio B/Victoria in Asia e Africa e del lineaggio B/Yamagata in Europa, Oceania e America

- Sieri di soggetti vaccinati con antigeni dei 2 lineaggi reagiscono bene con i virus B in circolazione

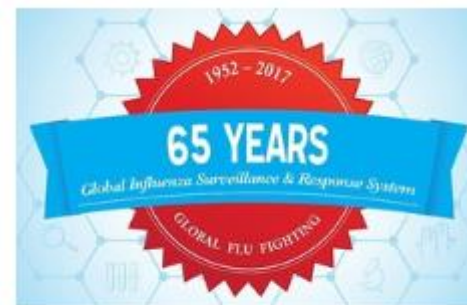
Conclusioni

- La scorsa stagione influenzale è stata caratterizzata da un inizio precoce e dalla prevalenza di virus A(H3N2), per lo più appartenenti al sottogruppo genetico 3C.2a1
- I virus A(H1N1)pdm09 hanno circolato poco e sono antigenicamente simili al nuovo ceppo vaccinale A/Michigan/45/2015
- I virus di tipo B hanno circolato in proporzione crescente da fine febbraio (5% dei campioni positivi), con predominanza del lineaggio B/Yamagata (*clade* 3) rispetto a B/Victoria (*clade* 1A); sono antigenicamente simili a rispettivi ceppi vaccinali
- La circolazione nell'emisfero Sud ha confermato una predominanza di virus A/H3N2
- Tutti i virus saggiati sono risultati sensibili agli inibitori della NA

Global Influenza Programme



Global Influenza Surveillance and Response System/GISRS



Influenza

Avian and other zoonotic influenza



Pandemic Influenza Preparedness Framework



Partnership Contribution
IMPLEMENTATION OF PREPAREDNESS ACTIVITIES

How WHO is increasing access to pandemic vaccines and antivirals for people in need



Collaboratori



NIC/ISS

Simona Puzelli
Angela Di Martino
Marzia Facchini
Concetta Fabiani
Laura Calzoletti
Giuseppina Di Mario

Dip. Malattie Infettive

Gianni Rezza

Ministero della Salute

Francesco Maraglino
Anna Caraglia



Influnet Lab Network

1. F. Ansaldi, Università degli Studi di Genova
2. E. Pariani, Università degli Studi di Milano
3. F. Baldanti, IRCCS, Policlinico "San Matteo" Pavia
4. P. D'Agaro, Università degli Studi di Trieste
5. V. Ghisetti, AO "Amedeo di Savoia" Torino
6. G. Palù, Università degli Studi di Padova
7. F. Vitale, Università degli Studi di Palermo
8. E. Pagani, AS Alto Adige Bolzano
9. P. Affanni, Università degli Studi di Parma
10. G. Rossolini, Università degli Studi di Firenze
11. B. Camilloni, Università degli Studi di Perugia
12. M. Sanguinetti, Università Cattolica "S. Cuore" Roma
13. M. Chironna, UOC Policlinico di Bari
14. C. Serra, Università degli Studi di Sassari
15. L. Atripaldi, AO Ospedali dei Colli Napoli
16. P. Bagnarelli, AO "Ospedali Riuniti" Ancona
17. M. Capobianchi, IRCCS "Lazzaro Spallanzani" Roma
18. M.L. Vatteroni, Università degli Studi di Pisa
19. M.P. Landini, AO Sant'Orsola Malpighi Bologna
20. P. Fazii, PO "Spirito Santo" Pescara
21. C. Giraldi, UOC AO "Annunziata" Cosenza

Referenti Regionali e Medici Sentinella che hanno contribuito alla raccolta dei campioni clinici

