



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



CONVEGNO NAZIONALE

Influenza e Pneumococco

quali strategie preventive per un futuro di salute

Roberto Gasparini

*Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Genova*

I nuovi virus influenzali a potenzialità pandemica

Roma 470 a.C.

...Quale sarà mai stato questo male che “si gettò come torrente o incendio su gli uomini con impeto furibondo ma passeggero”? La breve durata lo farebbe credere un’influenza, ma non già le molte morti come pur vi furono...

Corradi A. Annali delle Epidemie occorse in Italia dalle prime memorie fino al 1850.



1581 – Inghilterra/Roma

Fatti insoliti

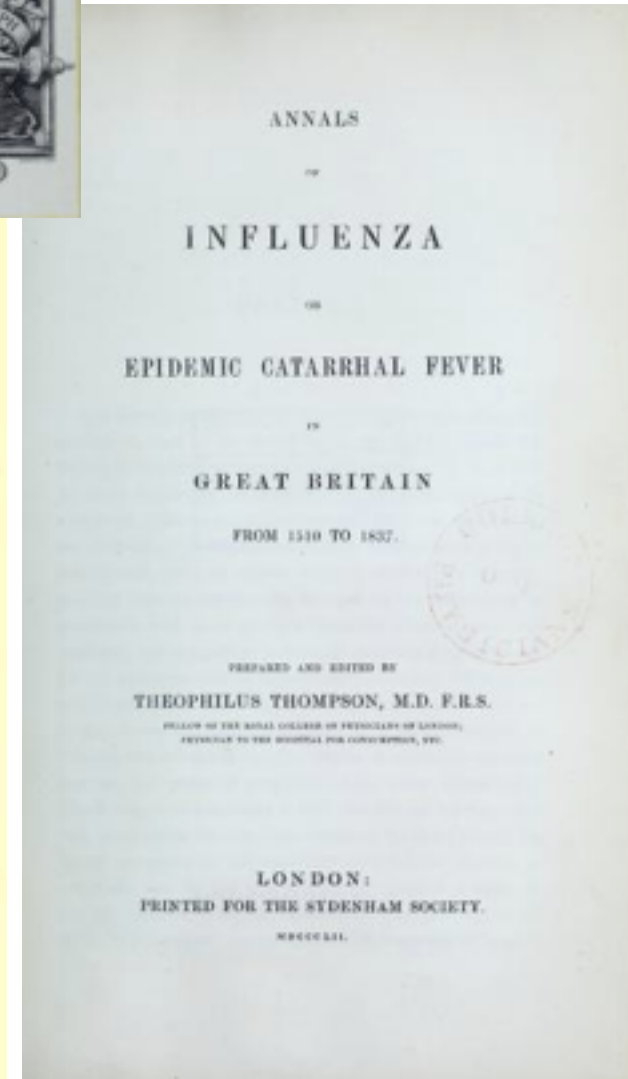
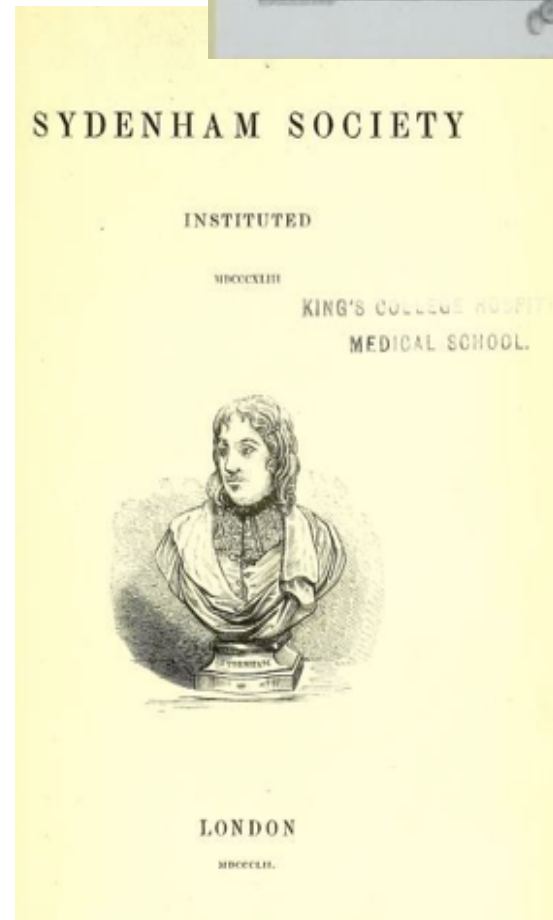
Terremoto a York;

Moria di topi che ricoprirono la terra;

Nuvole d'insetti oscurarono l'aria;

Gli uccelli di passo migrarono precocemente e quelli che restarono morirono forse a causa di qualche virus nell'aria

A Roma l'epidemia fu particolarmente letale e la letalità fu attribuita all'eccessivo uso dei salassi.



Il virus dell'influenza da secoli in giro per il mondo



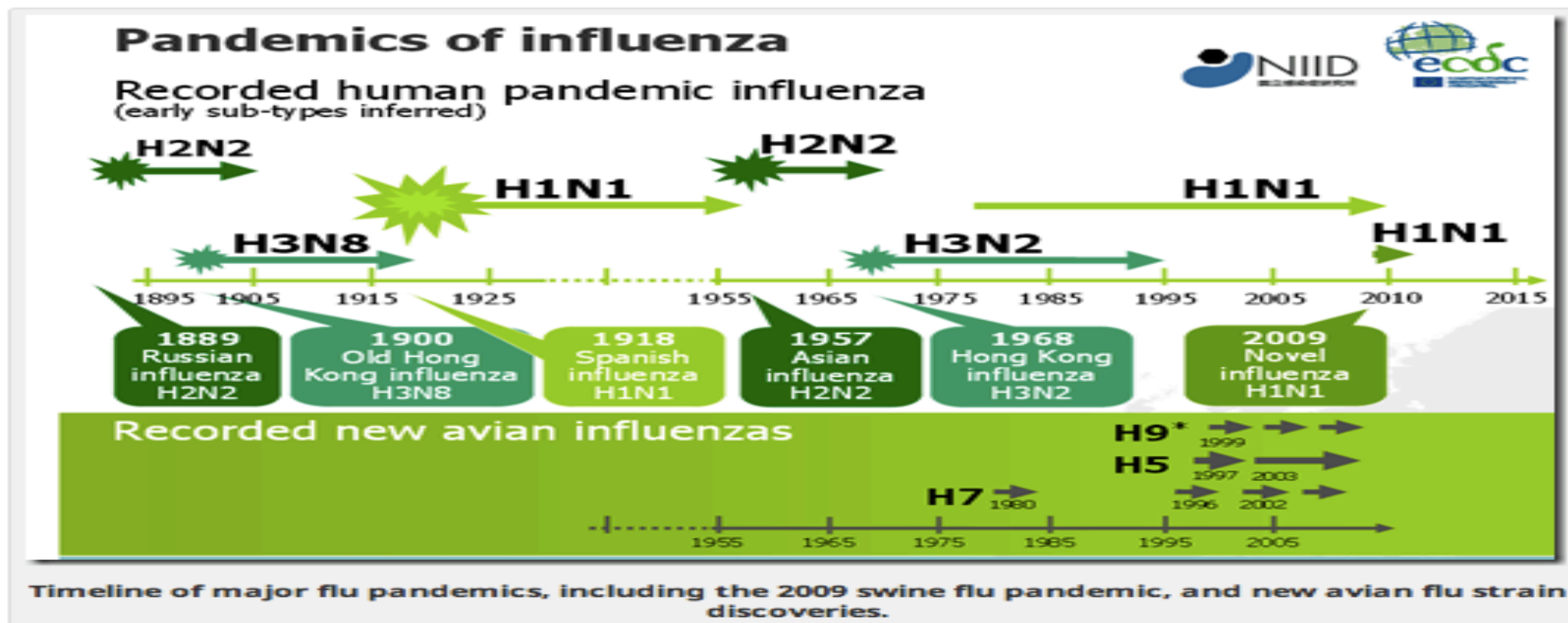
EPIDEMIE D'INFLUENZA STORICAMENTE DOCUMENTATE

ANNO	DIFFUSIONE	ANNO	DIFFUSIONE	ANNO	DIFFUSIONE
412 A.C.	GRECIA	1510	AFRICA E EUROPA	1562	EDINBURGO
1580	ASIA AFRICA EUROPA AMERICA	1730	EUROPA	1733	AMERICA E EUROPA
1743	EUROPA	1762	AMERICA E EUROPA	1767	AMERICA E EUROPA
1776	EUROPA E ASIA	1782	ASIA EUROPA E AMERICA	1789	AMERICA E EUROPA

EPIDEMIE D'INFLUENZA STORICAMENTE DOCUMENTATE

ANNO	DIFFUSIONE	ANNO	DIFFUSIONE	ANNO	DIFFUSIONE
1800	ASIA EUROPA E AMERICA	1833	ASIA EUROPA E AMERICA	1836	EUROPA AFRICA E AUSTRALIA
1847	EUROPA AMERICA ASIA E AUSTRALIA	1850	AMERICA ASIA EUROPA AUSTRALIA	1873	AMERICA E EUROPA
1890	ASIA EUROPA AMERICA AUSTRALIA	1918	AMERICA EUROPA ASIA AUSTRALIA	1957	ASIA EUROPA AMERICA AUSTRALIA
1969	ASIA EUROPA AMERICA AUSTRALIA	2009	AMERICA EUROPA ASIA E AUSTRALIA	?????	?????

Le pandemie influenzali



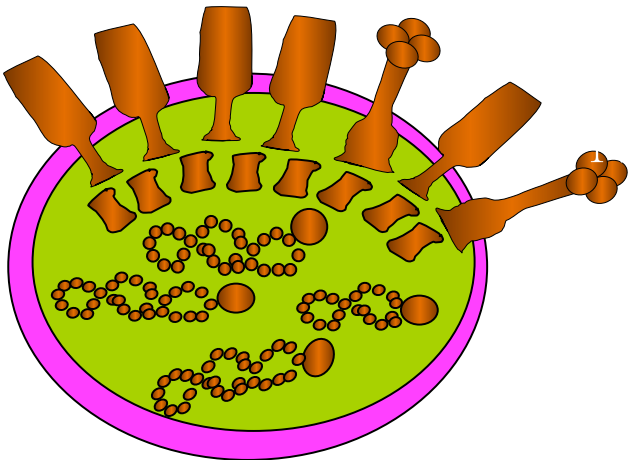
Variabilità antigenica dei virus influenzali e manifestazioni morbose associate

Varianti epidemiche

- conseguenza di mutazioni puntiformi nei segmenti genomici codificanti le proteine di superficie HA e NA (drift antigenico)
- pressione immunologica selettiva presente nella popolazione

Varianti pandemiche:

- conseguenza della comparsa di nuovi sottotipi di HA e NA sulla superficie virale (shift antigenico)
- trasmissione all'uomo di virus influenzali circolanti in animali domestici e selvatici (uccelli, maiali, cavalli ecc.)



La patogenicità del virus influenzale

AA basici, sito di
Clivaggio, proteasi

Residuo 154, sito di
glicosilazione

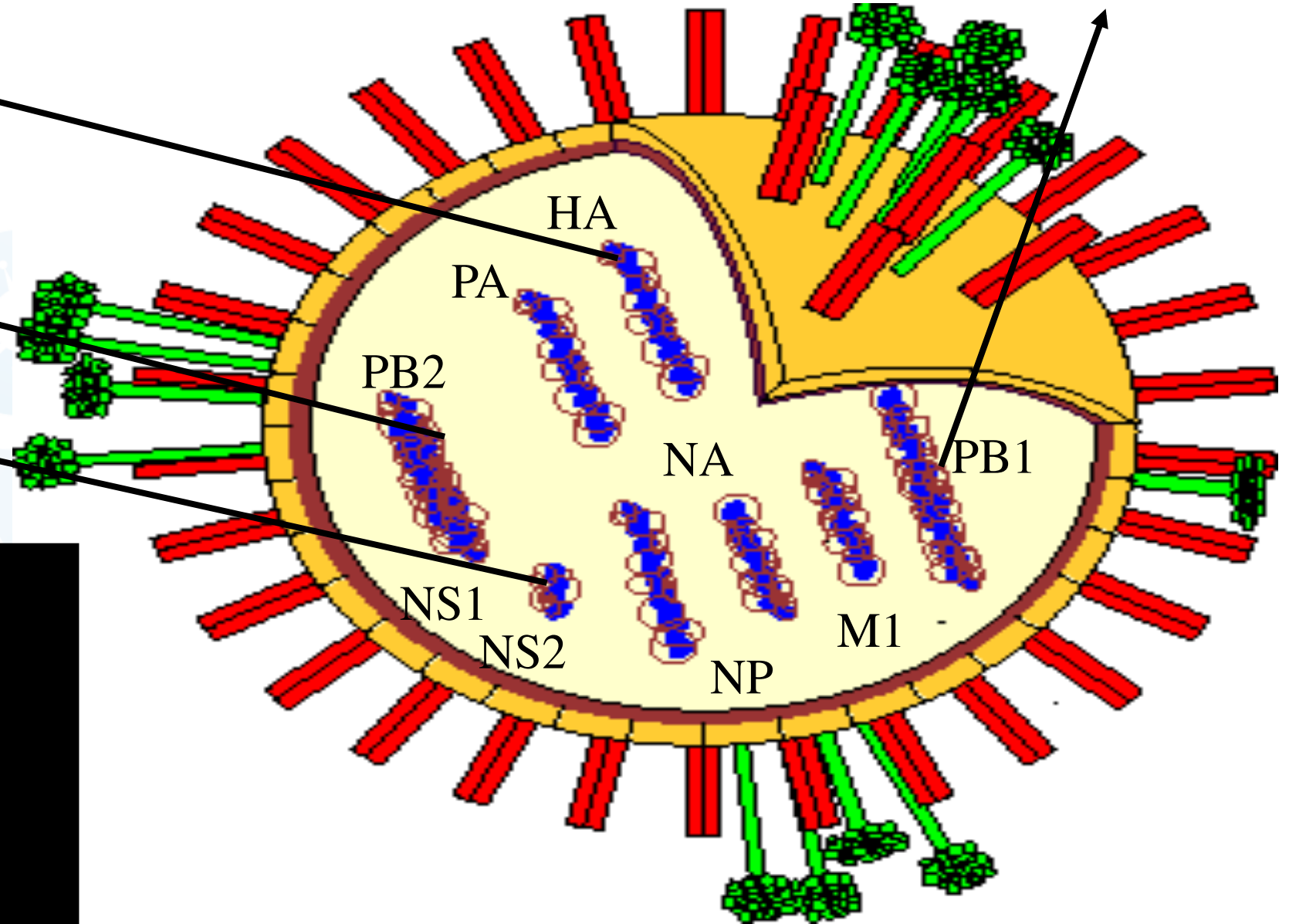
Residuo 227 S><I

Residuo Lys627AcGlut adattamento cellule di
mammifero

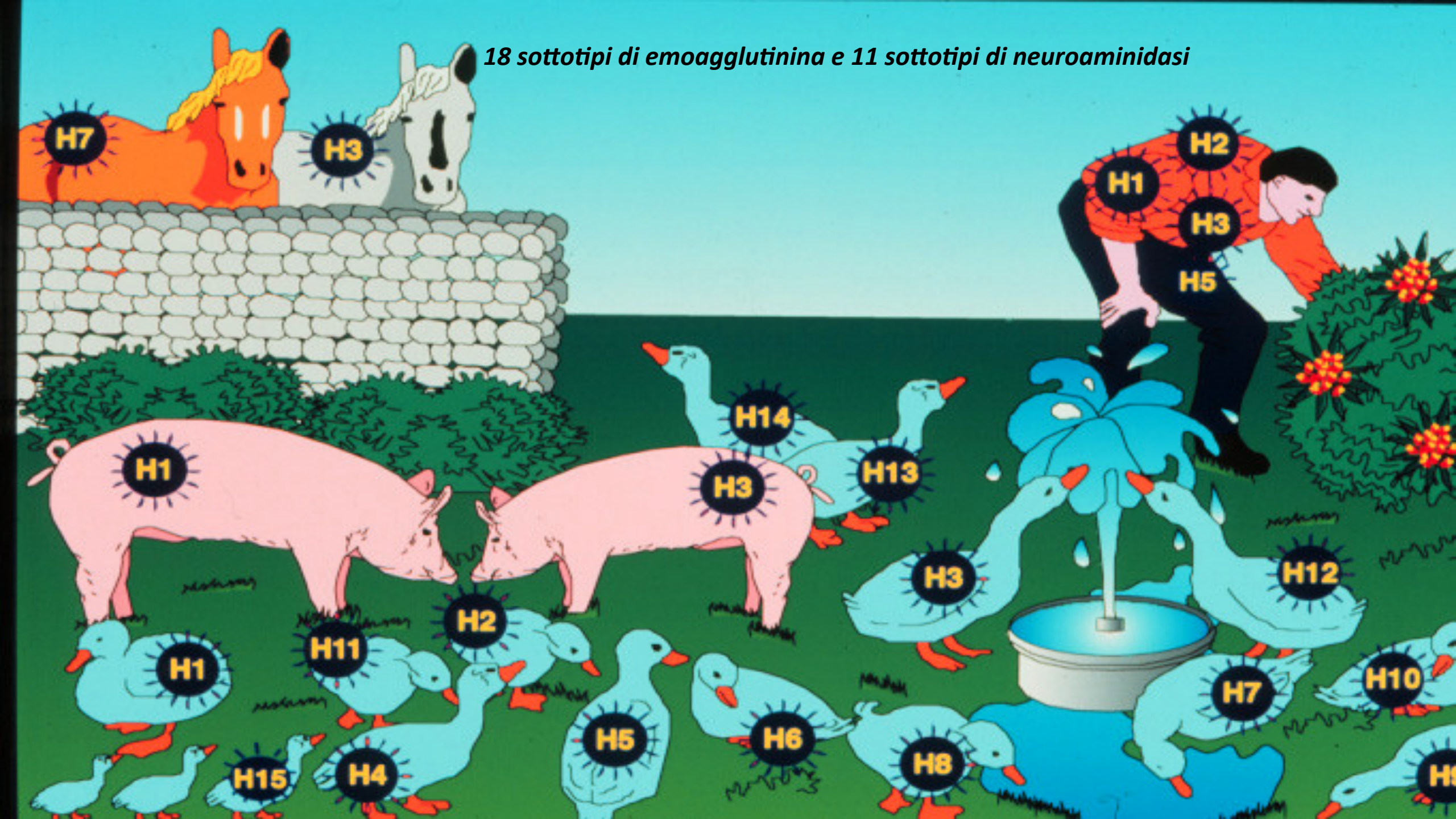
Inibitore Interferon alfa/beta

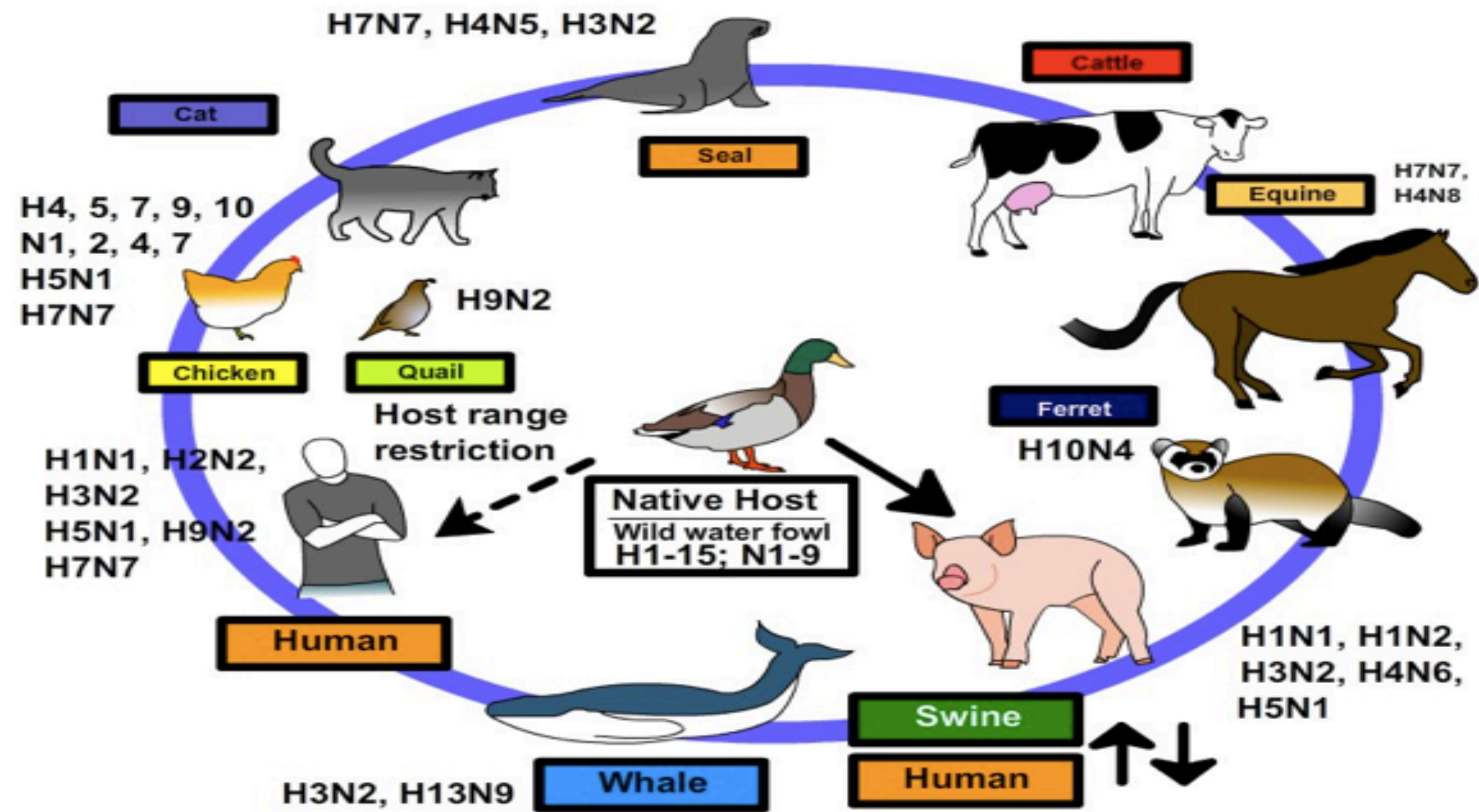
PB1 = Trascrizione e replicazione RNA
PB2 = Trascrizione RNA
PA = Replicazione RNA
HA = Emagglutinina
NP = Nucleocapside
NA = Neuroaminidasi
M1 = proteina di matrice di membrana
NS1 = proteina non strutturale
NS2 = proteina non strutturale

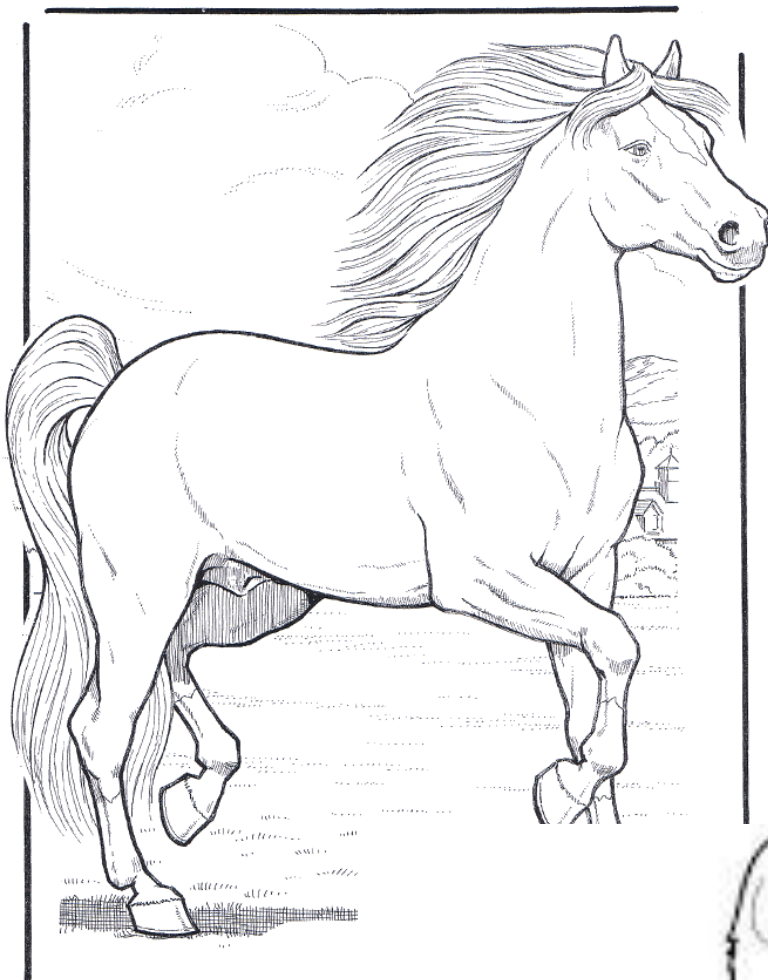
Peptide F2 della Polimerasi 1



18 sottotipi di emoagglutinina e 11 sottotipi di neuroaminidasi



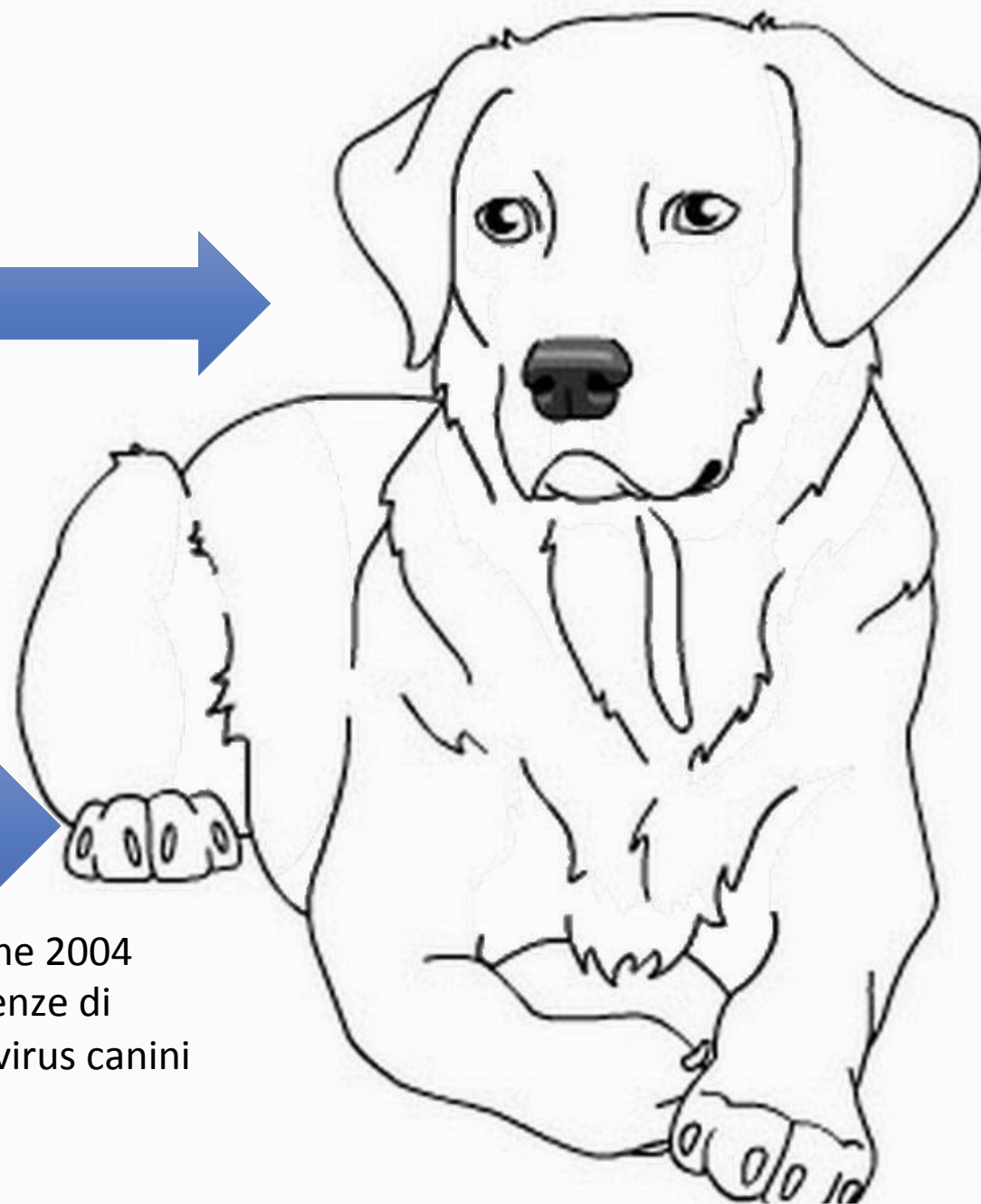




H3N8

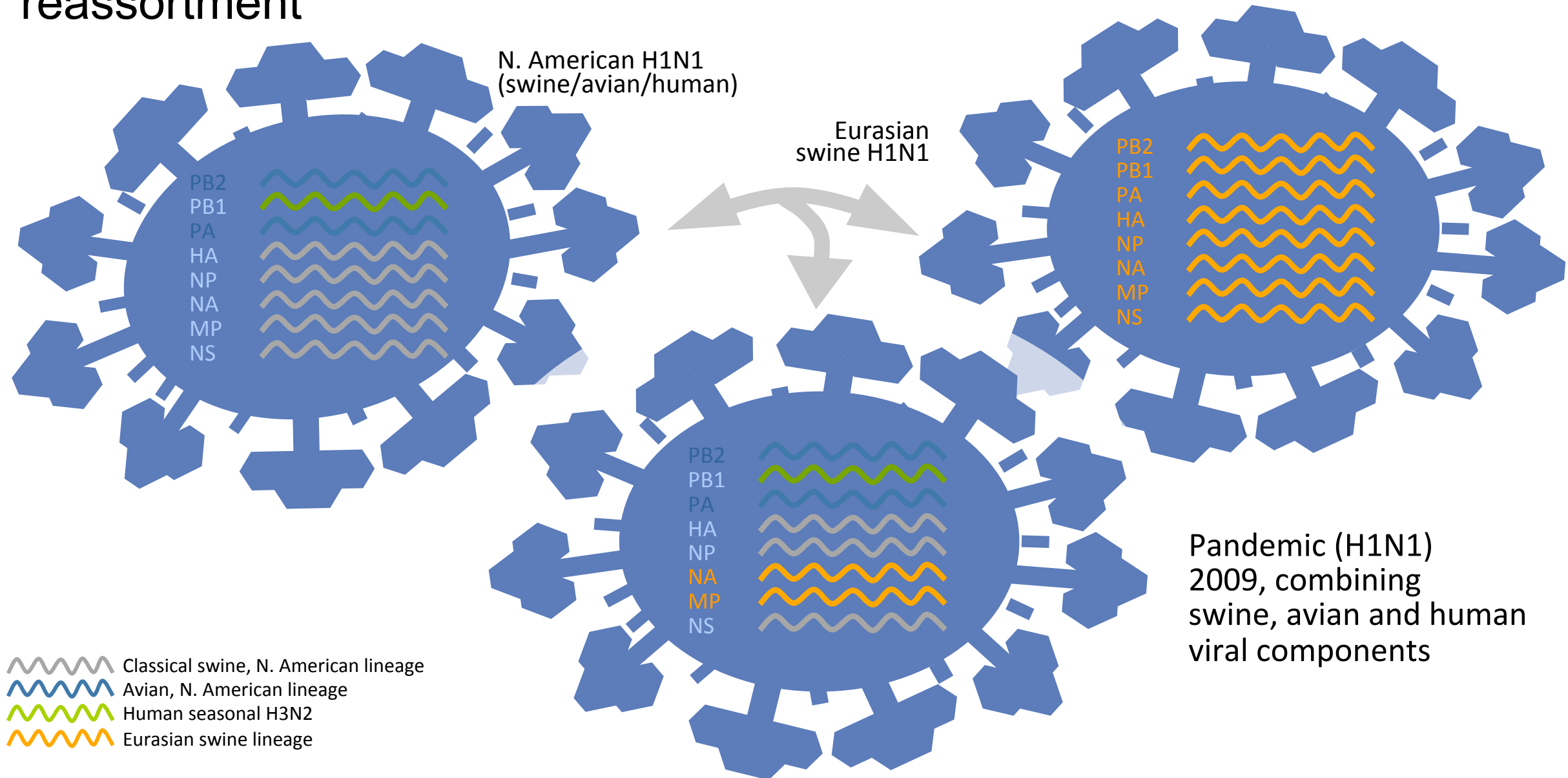


H3N2



Prima segnalazione 2004
Non ci sono evidenze di
trasmissione dei virus canini
all'uomo

Genetic origins of the pandemic (H1N1) 2009 virus: viral reassortment



bird%20flu%20cartoon.jpg



ME??
I FEEL
GREAT!
HONESTLY!
JUST FINE.
NOT EVEN A
HINT OF A
SNIFFLE...
NEVER BEEN
BETTER...

Fewings
fewings.com

Don't trust her,
she's a terrible
liar



Table 4.1: Characteristics of the past four influenza pandemics (33)

Pandemic year of emergence and common name	Area of origin	Influenza A virus subtype (type of animal genetic introduction/recombination event)	Estimated reproductive number (34, 35)	Estimated case fatality	Estimated attributable excess mortality worldwide	Age groups most affected (36)
1918 “Spanish flu”	Unclear	H1N1 (unknown)	1.2–3.0	2–3% (37)	20–50 million	Young adults
1957–1958 “Asian flu”	Southern China	H2N2 (avian)	1.5	<0.2%	1–4 million	All age groups
1968–1969 “Hong Kong flu”	Southern China	H3N2 (avian)	1.3–1.6	<0.2%	1–4 million	All age groups
2009 -2010 “influenza A(H1N1) 2009”	North America	H1N1 (swine)	1.1–1.8 (38)	0.02% (39)	100 000–400 000 (40)	Children and young adults

IRAT – Influenza Risk Assessment Tool

L'IRAT è uno strumento di valutazione sviluppato dal CDC di Atlanta e da esperti sul tema dell'influenza che misura il rischio potenziale d'influenza legato a virus che circolano negli animali ma non nella popolazione umana. L'IRAT misura il potenziale rischio pandemico in due differenti scenari: il rischio di emergenza e il rischio d'impatto sulla popolazione. Il primo tipo di rischio si riferisce alla possibilità che un nuovo virus possa acquisire la possibilità di diffondere nella popolazione, il rischio d'impatto si riferisce alla gravità (decessi e ospedalizzazioni) che la malattia potrebbe avere e all'impatto sulla società (giorni di lavoro perduti, compromissione della capacità del Servizio Sanitario Nazionale, interruzione dei pubblici servizi).

I 3 gruppi dei 10 criteri dell'IRAT

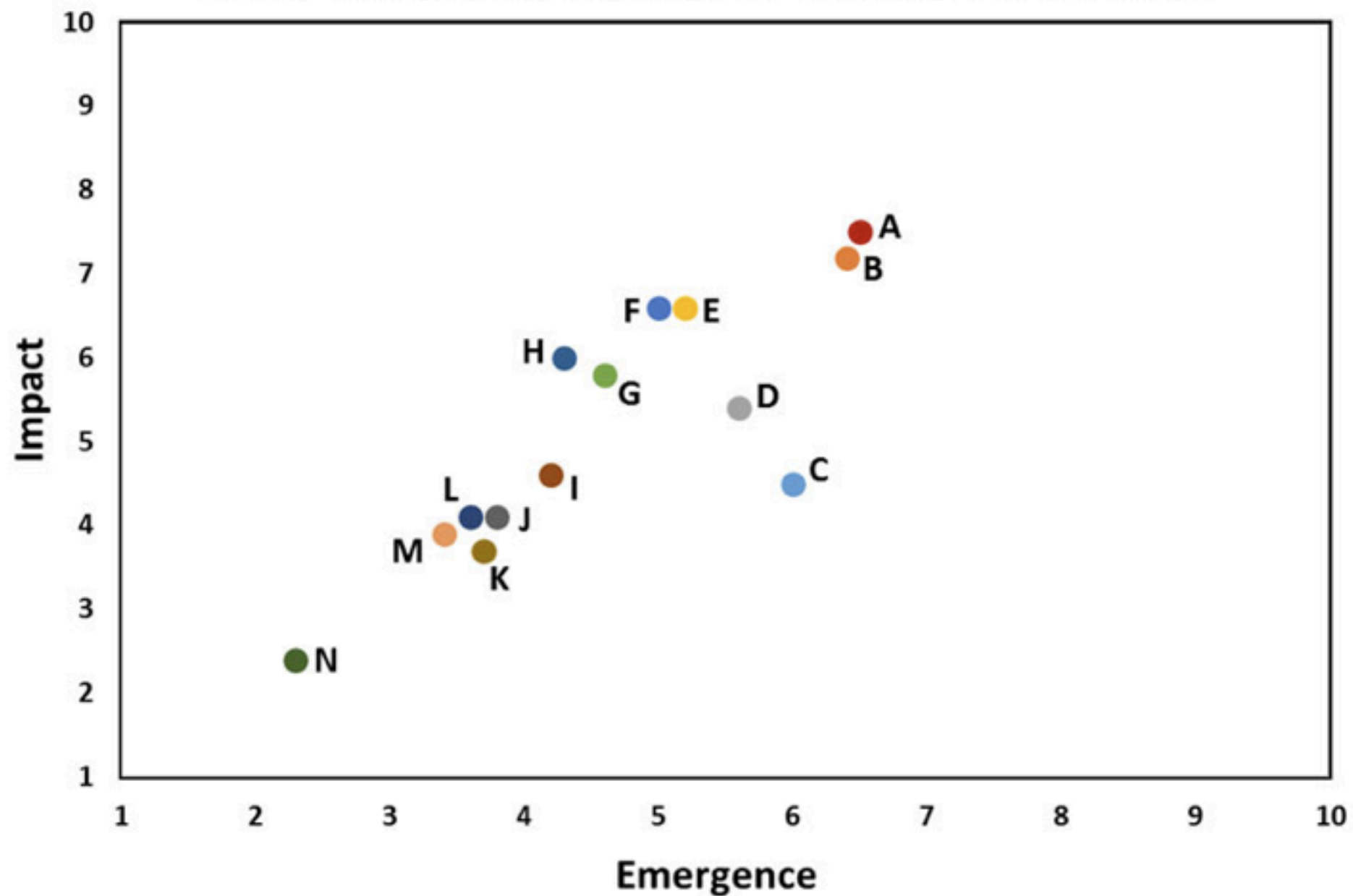
- Caratteristiche del virus
- Caratteristiche della popolazione
- Ecologia ed epidemiologia del virus.

I 10 criteri dell'IRAT

- **Caratteristiche del virus**
 - 1) Variazioni del genoma
 - 2) Il recettore dell'ospite prioritario
 - 3) Trasmissione in animali di laboratorio
 - 4) Suscettibilità/resistenza ai trattamenti antivirali
- **Caratteristiche della popolazione**
 - 5) Immunità della popolazione
 - 6) Gravità della malattia e patogenesi
 - 7) Relazione con i vaccini precedenti o attuali
- **Ecologia ed Epidemiologia**
 - 8) Distribuzione globale del virus (intensità dell'epizozie)
 - 9) Specie animali nelle quali è distribuita l'infezione
 - 10) Infezioni nell'uomo (circostanze, trasmissione uomo-uomo, grappoli d'infezione)

	Virus	Emergence Score	Impact Score
● A	H7N9 [A/Hong Kong/125/2017] uccelli	6.5	7.5
● B	H7N9 [A/Shanghai/02/2013] uccelli	6.4	7.2
● C	H3N2 variant [A/Indiana/08/2011] suino	6.0	4.5
● D	H9N2 G1 lineage [A/Bangladesh/0994/2011] uccelli	5.6	5.4
● E	H5N1 Clade 1 [A/Vietnam/1203/2004] uccelli	5.2	6.6
● F	H5N6 [A/Yunnan/14564/2015] – like uccelli	5.0	6.6
● G	H7N7 [A/Netherlands/2019/2003] uccelli	4.6	5.8
● H	H10N8 [A/Jiangxi-Donghu/346/2013] uccelli	4.3	6.0
● I	H5N8 [A/gyrfalcon/Washington/41088/2014] uccelli	4.2	4.6
● J	H5N2 [A/Northern pintail/Washington/40964/2014] uccelli	3.8	4.1
● K	H3N2 [A/canine/Illinois/12191/2015] cane	3.7	3.7
● L	H5N1 [A/American green-winged teal/Washington/1957050/2014] uccelli	3.6	4.1
● M	H7N8 [A/turkey/Indiana/1573-2/2016] uccelli	3.4	3.9
● N	H1N1 [A/duck/New York/1996] anatra	2.3	2.4

IRAT Emergence and Impact - Average Risk Scores



Il principale candidato per una pandemia

H7N9

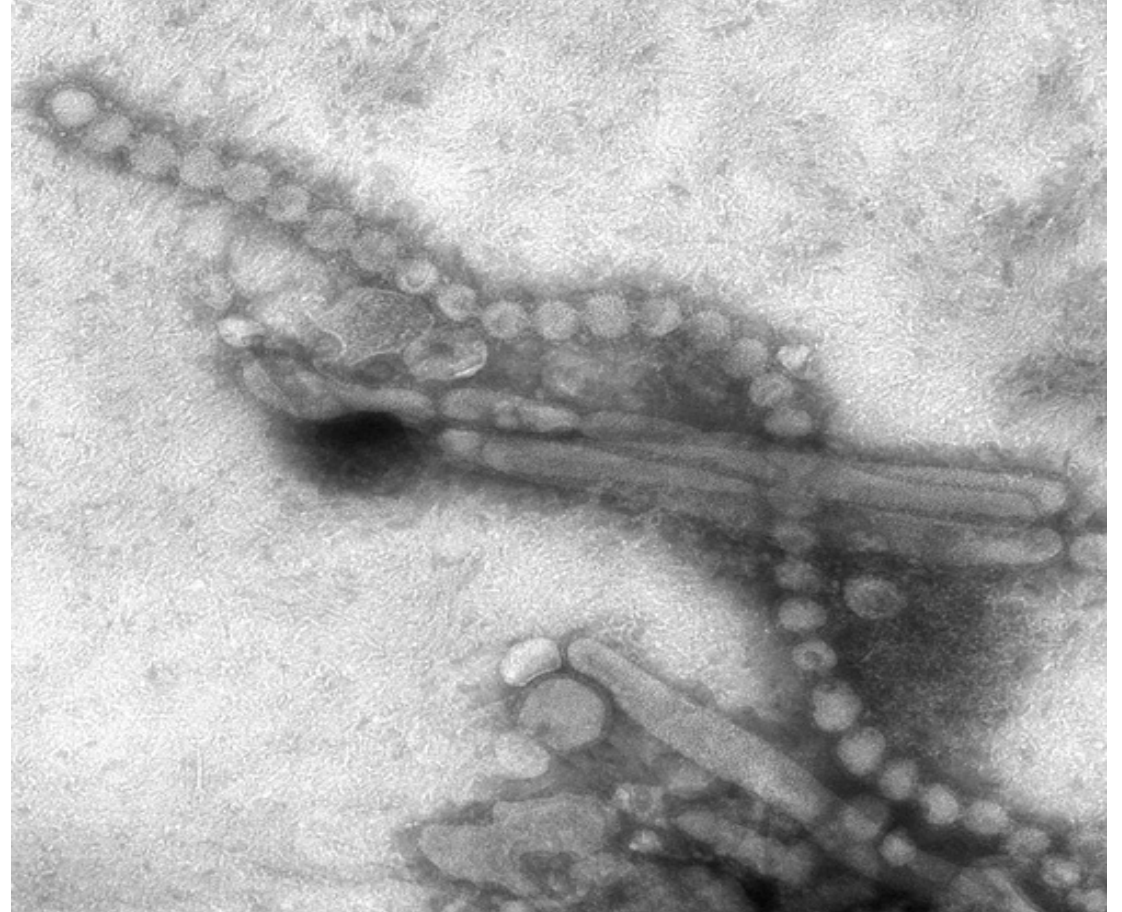
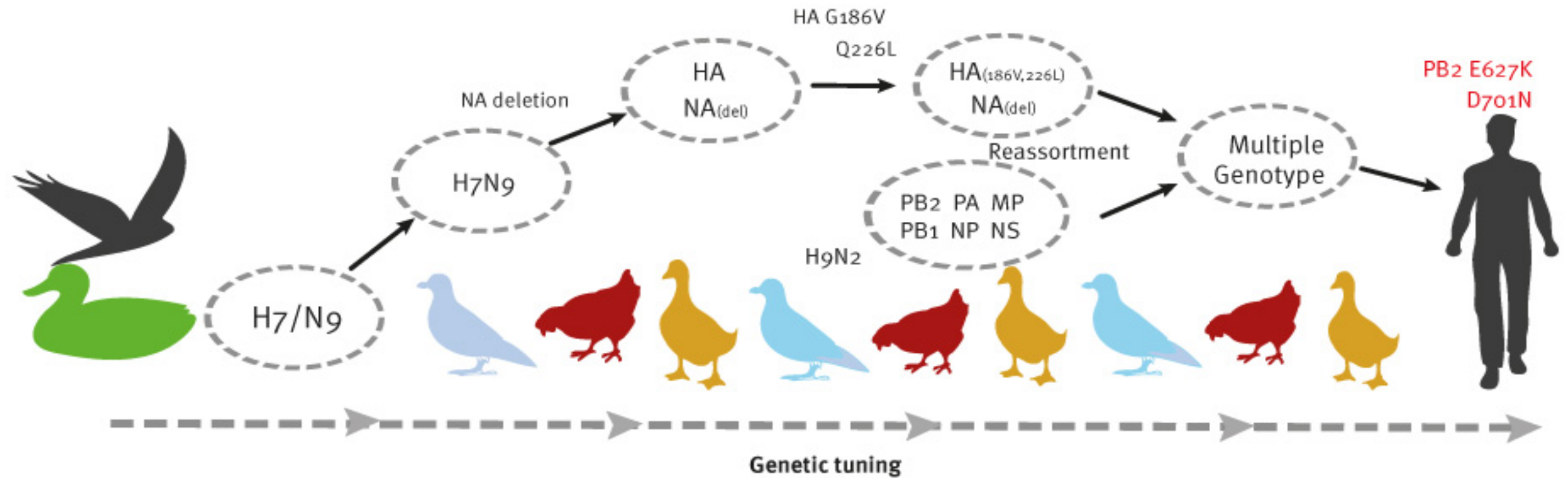


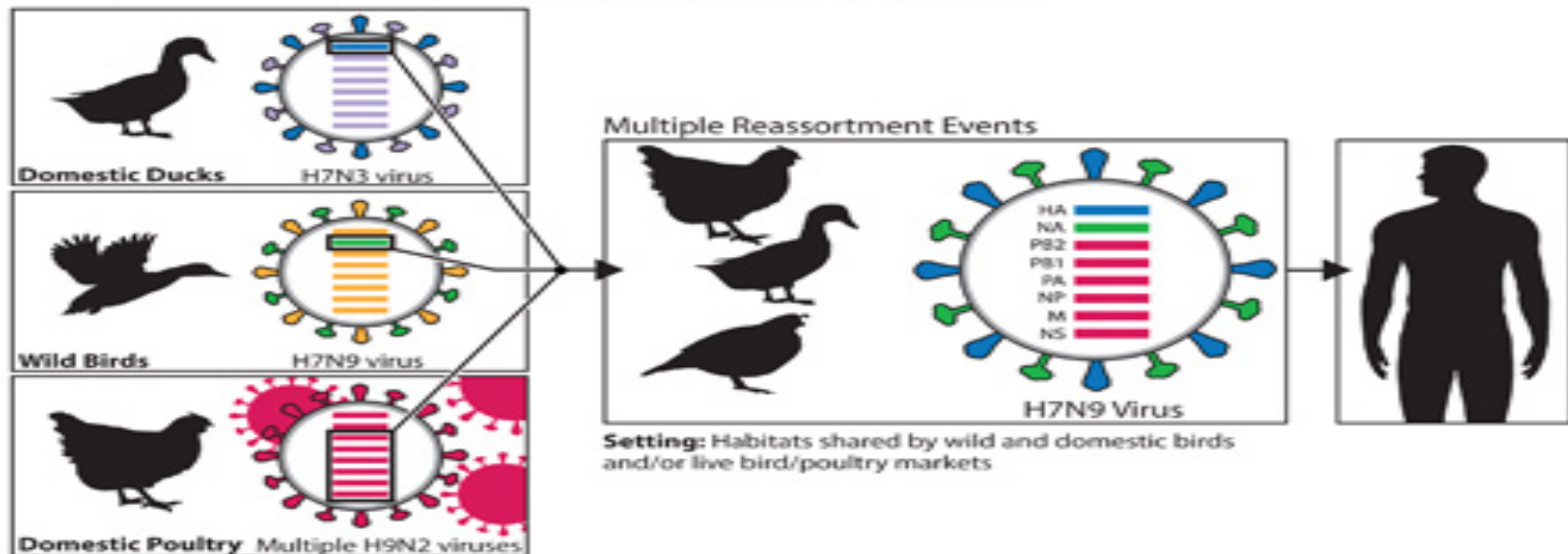
FIGURE 4

Proposed genetic tuning mechanism of avian influenza A(H7N9) viruses during interspecies transmission



The arrow indicates the proposed schematic procedure of genetic tuning, including amino acid mutations and internal gene reassortment during interspecies transmission.

Genetic Evolution of H7N9 Virus in China, 2013



The eight genes of the H7N9 virus are closely related to avian influenza viruses found in domestic ducks, wild birds and domestic poultry in Asia. The virus likely emerged from "reassortment," a process in which two or more influenza viruses co-infect a single host and exchange genes. This can result in the creation of a new influenza virus. Experts think multiple reassortment events led to the creation of the H7N9 virus. These events may have occurred in habitats shared by wild and domestic birds and/or in live bird/poultry markets, where different species of birds are bought and sold for food. As the above diagram shows, the H7N9 virus likely obtained its HA (hemagglutinin) gene from domestic ducks, its NA (neuraminidase) gene from wild birds, and its six remaining genes from multiple related H9N2 influenza viruses in domestic poultry.



**Centers for Disease
Control and Prevention**
National Center for Immunization
and Respiratory Diseases

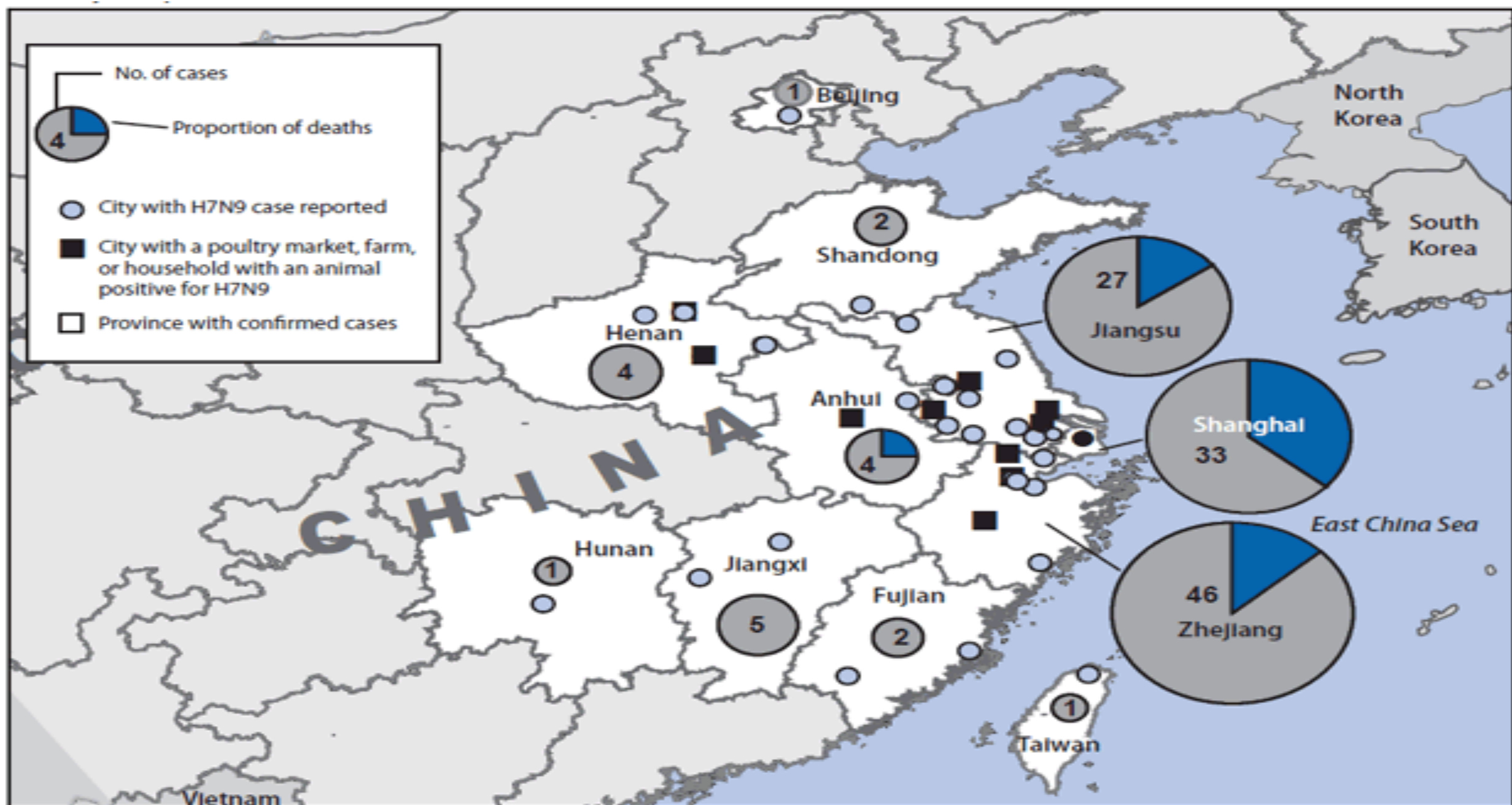
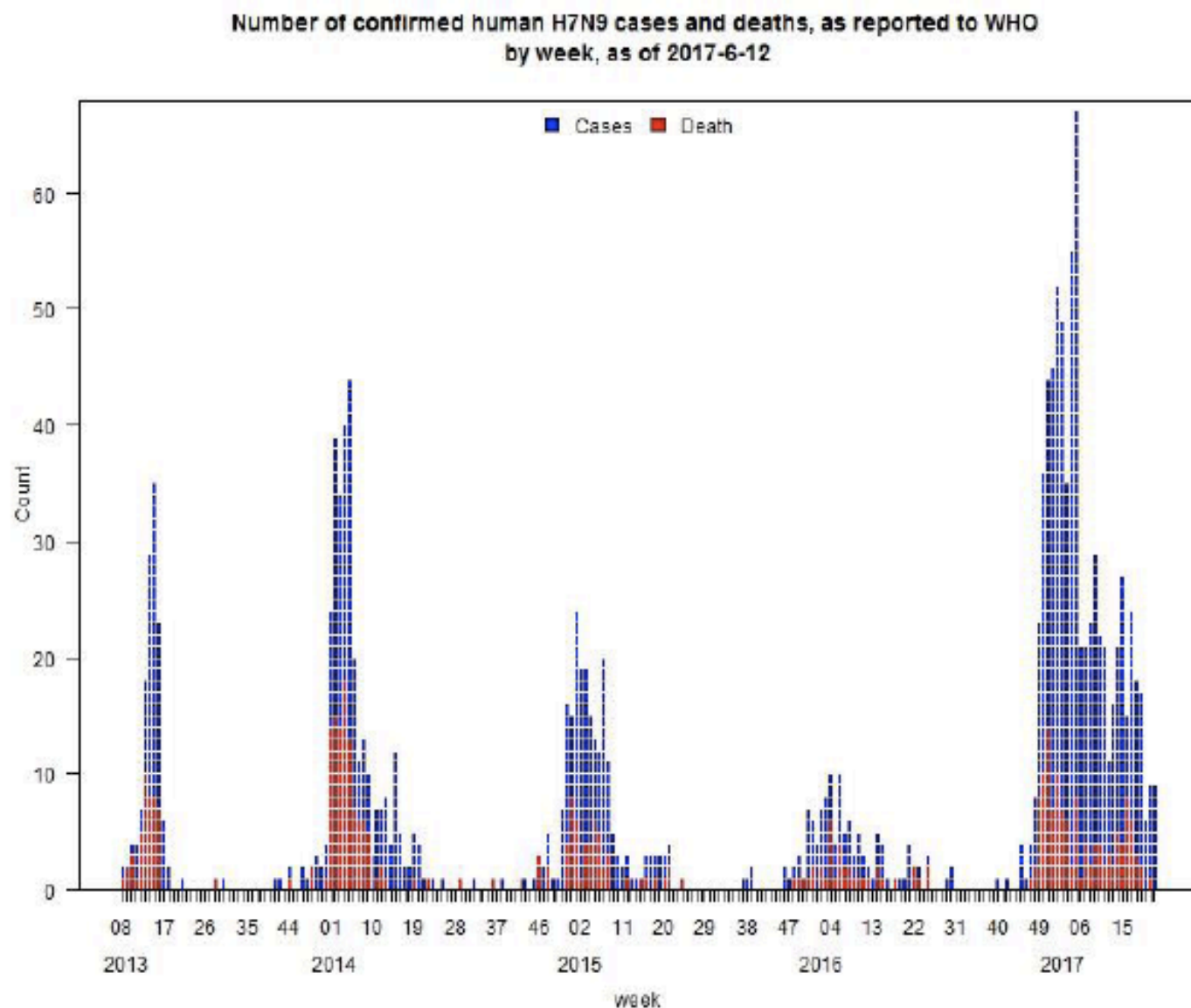


Figure 1: Epidemiological curve of avian influenza A(H7N9) cases in humans by week of onset, 2013-2017



WHO, 2017

Fino al 15 giugno 2017, un Totale di 1.533 casi di infezione umana da H7N9 sono stati confermati in laboratorio.

La quinta ondata epidemica è Stata più intensa delle precedenti.

L'epizozia continua ad essere presente negli allevamenti di polli della Cina.

I casi si sono verificati negli allevatori o in personale sanitario.

Al momento, per quanto l'evidenza sia bassa, non ci sono indizi di adattamento del virus all'uomo.

Fino ad ora ci sono stati solo piccoli cluster di trasmissione del virus da uomo a uomo. Nonostante che il virus non abbia conseguito la capacità di trasmettersi facilmente all'uomo, tuttavia è necessaria la sorveglianza dei viaggiatori che provengono da aree affette.



H5N1 (letalità 53%)

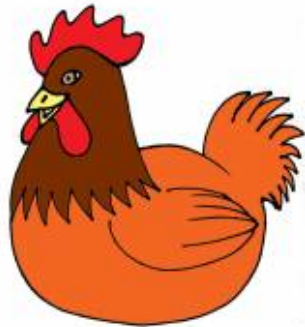
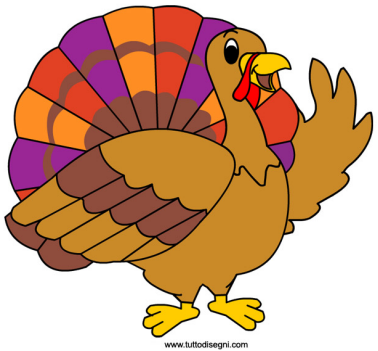
AVIARIA



**H7N7 (lethal cases were reported, H7N9
(CFR 22%).**

H5N8 ad alta patogenicità????

- Regioni coinvolte:
 - Veneto
 - Friuli Venezia Giulia
 - Emilia Romagna
 - Lombardia
 - Piemonte
- 46 allevamenti coinvolti
- Più di 2.000.000 di capi esposti
- Prevalentemente tacchini
- Anche galline ovaiole
- E inoltre fagiani, galli, anatre, oche e pavoni.
- Adozione di misure di contenimento (zone di sorveglianza [movimentazione subordinata ad autorizzazione dell'UO di veterinaria] e zona di protezione [ad es. divieto di movimentazione del pollame])



Grazie per la vostra attenzione



CONVEGNO NAZIONALE

Influenza e Pneumococco

quali strategie preventive per un futuro di salute