

INFLUENZA AVIARIA: EPIDEMIOLOGIA ED EVOLUZIONE DI H5N1



Massimo Ciccozzi, Laura Campitelli e Giovanni Rezza
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

I virus influenzali aviari, specialmente quelli circolanti in volatili domestici, possono, in particolari situazioni, trasmettersi all'uomo.

La trasmissione dei virus influenzali aviari all'uomo: cenni storici

Nel 1997, a Hong Kong, un virus influenzale aviario, il sottotipo H5N1, colpì 18 persone, 6 delle quali morirono (tasso di letalità superiore al 30%). Nel 1999, un altro sottotipo influenzale, H9N2, riuscì a passare la barriera di specie, causando una sindrome influenzale lieve in due bambini di Hong Kong. Nel febbraio del 2003, H5N1 colpì di nuovo, a Hong Kong, due membri di una stessa famiglia, al ritorno da un viaggio nella Cina meridionale. Nell'aprile del 2003, mentre il mondo era terrorizzato dall'epidemia di SARS, un sottotipo influenzale diverso, H7N7, causò 85 casi di congiuntivite o malattia simil-influenzale lieve (a parte un caso letale in un anziano veterinario) in persone che lavoravano a contatto coi polli e casi secondari nei membri delle loro famiglie. Nel dicembre 2003, H9N2 venne di nuovo identificato in un bambino con una sindrome influenzale a Hong Kong. Infine, all'inizio del 2004, durante un'epizoozia verificatasi in allevamenti di pollame in Canada, il sottotipo H7N3 causò una dozzina di casi umani, caratterizzati da congiuntivite e sintomi a carico del tratto respiratorio superiore.

Tale cronologia di eventi indica che la trasmissione da volatile a uomo, sebbene apparentemente rara, può verificarsi, e che più sottotipi virali possono essere coinvolti (1).

H5N1: la crisi attuale

Quel che sta attualmente accadendo è però un fenomeno del tutto nuovo. A partire dalla fine del

2003, il mondo vive una delle più grandi sfide mai lanciate da un virus influenzale aviario. H5N1 ha causato, sino a ora, la più estesa epizoozia mai registrata, colpendo dapprima una serie di Paesi dell'estremo Oriente per estendersi poi, attraverso le rotte dei migratori, all'Europa e all'Africa.

La persistenza e le dimensioni dell'epizoozia, la capacità di infettare l'uomo combinata con l'elevato tasso di letalità, la possibilità che il virus muti e diventi trasmissibile da uomo a uomo, rimandano a una domanda che per ora non ha risposte certe: "H5N1 determinerà un'epidemia su larga scala negli esseri umani?"

I casi umani di H5N1: andamento temporale e distribuzione geografica

Dalla fine del 2003 al 21 aprile 2006, 204 casi umani di influenza aviaria H5N1 sono stati riportati da 9 Paesi; di questi, 113 (55,4%) sono risultati letali (Tabella). Il Paese col numero maggiore di casi è il Vietnam, seguito da Indonesia, Tailandia e Cina. All'inizio del 2006, nel giro di poche settimane, diversi focolai umani si sono verificati in Turchia e poi in alcuni Paesi confinanti, quali l'Iraq e l'Azerbaijan, e infine in Egitto (Figura). Il tasso di letalità è risultato variabile (dal 100% in Cambogia al 33% in Turchia), suggerendo una diversa sensibilità dei sistemi di sorveglianza, che non appaiono in grado, in ►

Tabella - Numero di casi umani di influenza da virus aviario H5N1, decessi e tasso di letalità per anno di calendario (Fonte: WHO, Ginevra)

	2003	2004	2005	2006	Totale
Casi	3	46	95	60*	204
Decessi	3	32	41	37*	113
Letalità	100%	70%	43%	62%	55%

(*) Al 21 aprile 2006

alcuni Paesi, di identificare i casi meno gravi. Inoltre, la definizione di caso prevede la conferma di laboratorio, che non sempre si rende possibile.

Le modalità di trasmissione di H5N1 e i fattori di rischio

Nella stragrande maggioranza dei casi, le persone colpite hanno avuto un contatto diretto con volatili da cortile malati o morti. Anche se si sono verificati diversi cluster familiari, questi sono da attribuire probabilmente all'esposizione a una fonte comune di infezione. Si ipotizza che la trasmissione possa avvenire portando agli occhi o al naso le mani contaminate o attraverso aerosol di materiale fecale. In molti casi si sono ammalate persone che avevano soppresso e spennato dei volatili prima di cuocerli, o bambini che avevano giocato con tali animali. La promiscuità con volatili infetti e le scarse condizioni igieniche favoriscono la trasmissione dell'infezione: in Turchia, ad esempio, all'epoca dell'*outbreak* invernale, i polli venivano tenuti direttamente dentro le case a causa del freddo intenso (2, 3).

La trasmissione da uomo a uomo si ritiene sia estremamente rara e risulta probabilmente avvenuta solo in due casi osservati rispettivamente in Thailandia e in Vietnam. Una bassa probabilità di

trasmissione interumana era già stata documentata a Hong Kong, a seguito dell'*outbreak* del 1997, laddove solo 1 su 54 operatori sanitari testati risultava avere titoli anticorpali elevati per H5N1. La trasmissione interumana è stata invece ampiamente documentata per H7N7 durante il famoso *outbreak* verificatosi nel 2003 in Olanda tra i familiari di addetti ad allevamenti di polli. Il motivo per cui H5N1 è particolarmente virulento ma poco contagioso risiederebbe in una più elevata affinità per i recettori polmonari rispetto a quelli delle alte vie respiratorie (4).

L'imprevedibilità delle pandemie umane

Dal momento che i ceppi di H5N1 attualmente circolanti non si trasmettono efficientemente da persona a persona, il virus deve adattarsi maggiormente all'uomo per poter provocare una pandemia, ma non è attualmente prevedibile se e quando si verificherà un'epidemia su ampia scala. In termini probabilistici, maggiore è l'estensione della epizoozia, e maggiore il numero di passaggi dall'animale all'uomo, più elevato è il rischio che il virus muti e si adatti maggiormente all'uomo. Per questo motivo è importante analizzare gli isolati virali e valutare l'eventuale presenza di mutazioni.

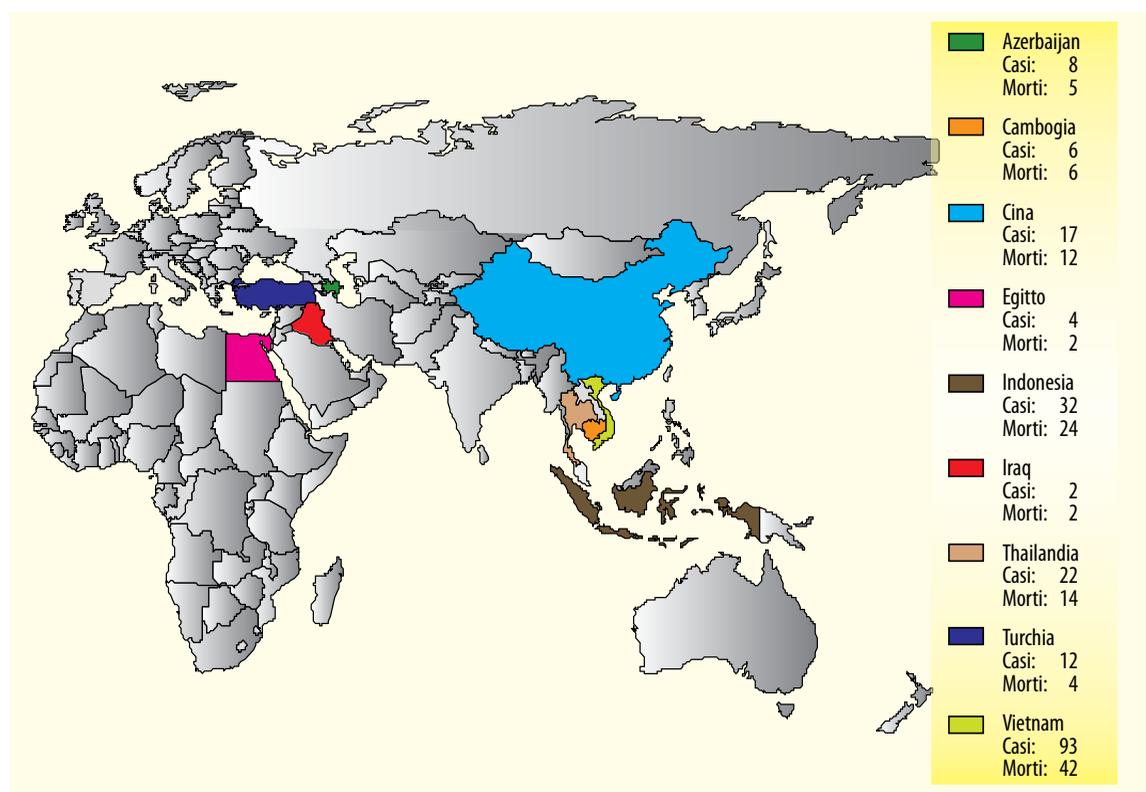


Figura - Numero di casi umani e decessi da H5N1 per Paese (al 21 aprile 2006). Fonte: WHO, Ginevra

L'attuale virus H5N1: origine ed evoluzione

Per tracciare le origini genetiche ed ecologiche dei virus H5N1 che hanno generato differenti epidemie, bisogna risalire al genotipo virale responsabile dei primi 18 casi umani a Hong Kong nel 1997. Questo virus possedeva i due maggiori antigeni virali (emagglutinina o HA e neuraminidasi o NA) derivati da un lineaggio identificato in Cina nel 1996 e denominato A/Goose/Guangdong/1/96 (Gs/Gd), mentre i restanti 6 segmenti genici provenivano da un altro lineaggio virale. Quindi, questo ceppo virale si è originato per un fenomeno di riassortimento, lo stesso fenomeno che è alla base della formazione dei successivi genotipi virali osservati durante l'evoluzione di H5N1.

Infatti, a partire dal 2001, la maggior parte dei segmenti genici presenti nel virus del 1997 sono stati sostituiti da segmenti provenienti da altri lineaggi virali circolanti nelle popolazioni di uccelli sia selvatici che domestici. Dalla fine del 2003, e contemporaneamente alla diffusione incontrollata del virus negli animali domestici del Sud-Est asiatico, la quasi totalità dei virus isolati sia nel pollame che nell'uomo appartenevano a un solo genotipo (genotipo Z), che conserva solo il segmento HA del lineaggio virale del 1997 (5).

Come è evoluto e dove in 3 clades diversi (quali mutazioni)

Il virus H5N1 di genotipo Z, divenuto dominante a partire dal 2004, è andato incontro a una serie di cambiamenti evolutivi dovuti a mutazioni di tipo puntiforme rese possibili dall'elevato tasso di replicazione virale.

L'analisi filogenetica del gene dell'HA di ceppi isolati tra il 2004 e il 2006 evidenzia tre raggruppamenti (o clades) principali, corrispondenti ad aree geografiche distinte (Vietnam-Tailandia, Indonesia-Cina, e Lago di Qinghai) (6). Al raggruppamento rappresentato dai virus isolati da uccelli selvatici migratori presso il Lago di Qinghai in Cina appartengono anche i recenti isolati virali in Europa, Africa e Medio Oriente.

Il confronto delle sequenze aminoacidiche dell'HA degli isolati virali del 2004-2005 con quelle del 1997 ha permesso di identificare 13 siti polimorfici nell'HA, la maggior parte dei quali è localizzata nelle vicinanze o all'interno di epitopi antigenici e della regione deputata al legame con il recettore cellulare (7). Altri siti sotto pressione selettiva positiva sono stati identificati nell'HA (8).

In particolare, due mutazioni, finora individuate in alcuni isolati virali e che sembra possano favorire la comparsa di una variante virale con una maggiore capacità di trasmissione interumana sono: il cambiamento da serina ad asparagina nella posizione 223 (S223N) nel segmento di HA, e il cambiamento da acido glutammico a lisina nella posizione 627 di una delle 3 subunità della polimerasi virale (PB2). Quest'ultimo cambiamento aminoacidico è noto per essere un determinante della specificità di ospite nei mammiferi e si riscontra anche in tutti gli isolati virali umani (9).

In conclusione, una conseguenza importante dell'evoluzione del virus H5N1 è rappresentata dalla comparsa di virus con caratteristiche antigeniche significativamente differenti, tali da complicare la messa a punto di un vaccino, e quindi il controllo di una possibile pandemia. La variabilità genetica del pool dei virus influenzali aviari H5N1 e la loro potenzialità pandemica influenzale umana rafforza la necessità di adeguati sistemi di sorveglianza atti a individuare precocemente catene di trasmissione interumana dell'infezione e/o mutazioni del genoma virale in grado di aumentare l'efficienza della trasmissione. ■

Riferimenti bibliografici

1. Rezza G. Avian influenza: a human pandemic threat? *J Epidemiol Community Health* 2004;58:807-8.
2. WHO. Avian influenza ("bird flu") - Fact sheet. February 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/avian_influenza/en/print.html
3. Oncul O, Turhan V, Cavuslu S. H5N1 avian influenza: the Turkish dimension. *Lancet* 2006;6:186-7.
4. Normile D. Avian influenza. Studies suggest why few human catch the H5N1 virus. *Science* 2006; 311:1692.
5. Li KS, Guan Y, Wang J *et al.* Genesis of highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004;430:209-13.
6. Chen H, Smith GJD, Li KS *et al.* Establishment of multiple sublineages of H5N1 influenza virus in Asia: implications for pandemic control.
7. The World Health Organization global influenza program surveillance network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. *Emerging Infectious Diseases* 2005;11:1515-21.
8. Campitelli L, Ciccozzi M, Salemi M *et al.* H5N1 influenza virus evolution: a comparison of different epidemics in birds and humans (1997-2004). *J Gen Virol* 2006;87:955-60.
9. Subbarao EK, London W, Murphy BR. A single amino acid in the PB2 gene of influenza A virus is a determinant of host range. *J Virol* 1993;67:1761-4.