

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE DEI VIRUS INFLUENZALI E LORO DIMENSIONE ECOLOGICA IN RELAZIONE AL RISCHIO DI PANDEMIA



Livia Di Trani¹, Umberto Agrimi¹ e Isabella Donatelli²

¹Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

²Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

Le osservazioni degli ultimi decenni inducono a ritenere che tra i microrganismi che possono infettare l'uomo, i più idonei ad assumere il ruolo di patogeni emergenti sono i virus a RNA. Tra i virus a RNA figurano infatti i virus influenzali umani e animali, HIV, il *Coronavirus* SARS-associato, il virus Nipha, Hendra ed Ebola.

Le principali caratteristiche comuni sono: l'elevata variabilità, in assenza dei meccanismi di "correzione" (*proof reading*), che eliminano le varianti virali; l'ampia diffusione nel regno ani-

male; la capacità di riconoscere tra i recettori dell'ospite diverse strutture conservate nell'evoluzione delle specie e ampiamente distribuite su cellule di diversi organi e apparati.

I virus influenzali appartenenti alla famiglia degli *Orthomyxoviridae*, presentano una struttura sferica costituita da un involucro esterno lipoproteico (*envelope*), in cui sono inserite le due proteine virali di superficie emagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA), che, oltre ad avere un importante ruolo nel ciclo replicativo virale, costituiscono

anche i principali antigeni contro cui è prevalentemente indirizzata la risposta immune dell'organismo naturalmente infettato e/o vaccinato (Figura 1).

All'interno dell'*envelope* è contenuto il genoma virale costituito da 8 distinte molecole di RNA monocatenario, a polarità negativa. Come descritto più avanti, la segmentazione del genoma virale permette, in occasione di infezioni multiple, lo scambio di materiale genetico e l'emergenza di ibridi virali potenzialmente pandemici (riassortimento genetico). ▶

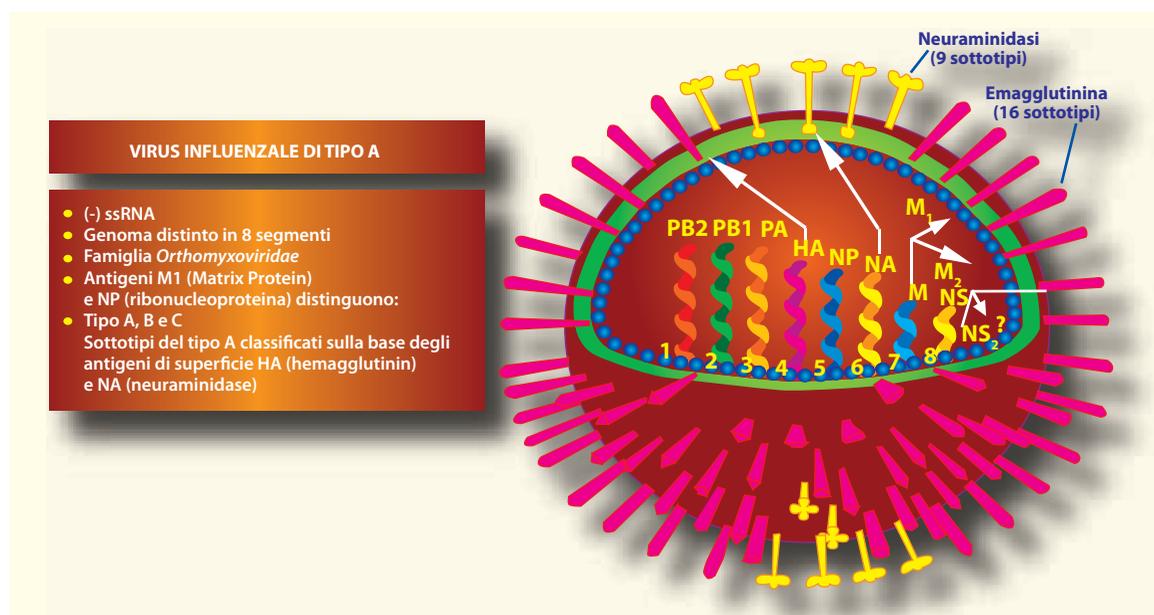


Figura 1 - Il virus dell'influenza

In base alle caratteristiche antigeniche delle proteine interne della matrice (M) e del nucleocapside (NP), i virus influenzali sono classificati nei tipi A, B e C. Tra questi solo i virus A e B sono causa di malattie clinicamente rilevanti nell'uomo, mentre i virus di tipo C sono, in genere, associati a infezioni subcliniche di modesta entità e asintomatiche. Per questo motivo i virus di tipo C sono considerati di significato clinico/epidemiologico praticamente nullo, tanto da non essere inseriti nel vaccino antinfluenzale commercializzato annualmente in Italia e nel resto del mondo.

I virus influenzali di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi, in relazione alle possibili combinazioni dei 16

sierotipi antigenici di HA e dei 9 sottotipi di NA attualmente conosciuti (Figura 2). Tali virus in natura infettano l'uomo e, a differenza dei virus di tipo B, diverse specie animali (1).

Variabilità e meccanismi evolutivi dei virus influenzali

I virus influenzali subiscono frequenti e permanenti cambiamenti del loro patrimonio genetico, determinando la comparsa di nuove varianti antigeniche. Questa variabilità interessa prevalentemente le due proteine virali di superficie e costituisce la caratteristica peculiare dei virus influenzali, in grado di influenzare fortemente la loro distribuzione nella popolazione e i trend della malattia influenzale nel tempo.

Le variazioni permettono al virus di superare le barriere anticorpali che si oppongono alla sua circolazione nella popolazione, vanificando l'immunità conseguente a pregressa infezione naturale o a vaccinazione. Di qui la necessità di procedere a un aggiornamento periodico della composizione vaccinale.

Due caratteristiche del meccanismo replicativo ed evolutivo del virus dell'influenza giustificano il successo epidemiologico di questa malattia. Il cosiddetto *drift* antigenico, che consiste in variazioni minori causate da mutazioni puntiformi nei segmenti genomici che codificano la HA e la NA, è causa delle annuali epidemie influenzali. Lo *shift* antigenico, esclusivo dei virus influenzali di tipo A, è costituito, invece, da variazioni maggiori, che comportano la

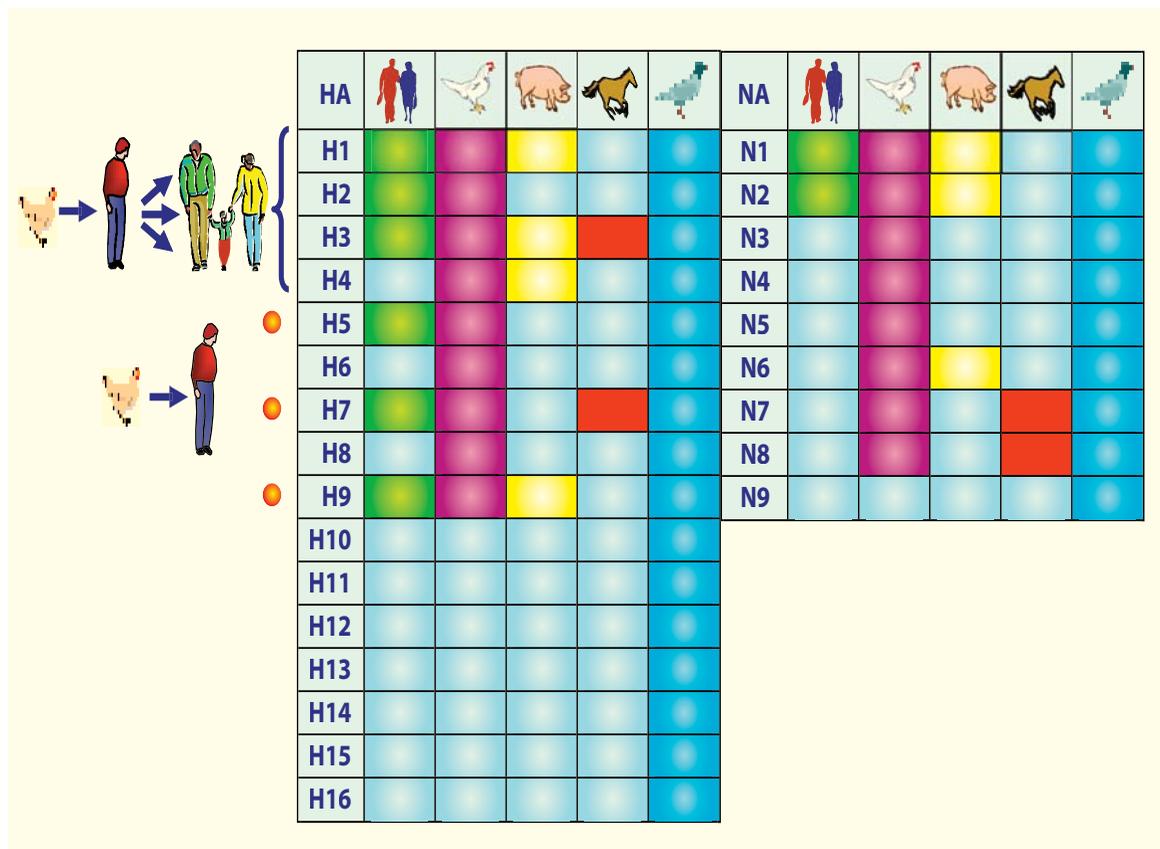


Figura 2 - Virus influenzale di tipo A. Sottotipi antigenici della emagglutinina e della neuraminidasi e ospiti animali

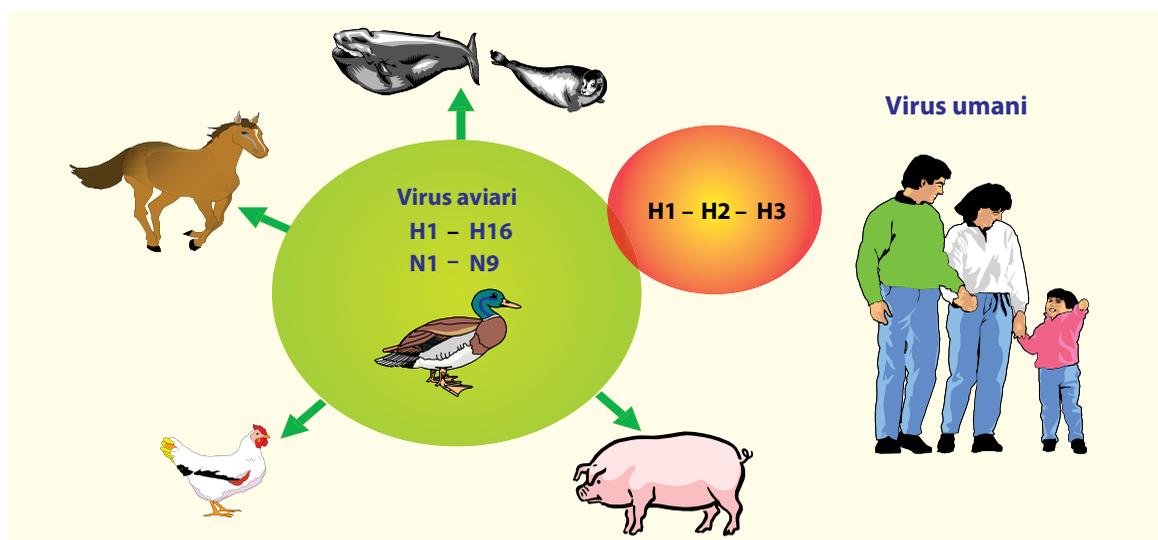


Figura 3 - Serbatoio naturale di nuovi sottotipi di virus influenzali umani di tipo A: uccelli acquatici (anatre e oche)

completa sostituzione di una o di entrambe le proteine virali di superficie. Questo meccanismo è responsabile della comparsa di varianti virali dotate di elevato potere pandemico.

Influenza aviaria

Alcune specie di uccelli acquatici, in particolare gli Anseriformi (anatre e oche), rappresentano il serbatoio naturale dei virus influenzali, principalmente per alcune caratteristiche etologiche, quali la tendenza all'aggregazione, la capacità di migrazione a lunghe distanze e l'interazione con l'ambiente acquatico contaminato (Figura 3). È noto che esiste un'ampia diffusione di virus influenzali nelle specie aviarie selvatiche, soprattutto migratorie. Studi condotti negli ultimi anni in Italia su uccelli selvatici, particolarmente anatidi, provenienti dalla Russia siberiana e svernanti nell'oasi del WWF di Orbetello, hanno dimostrato una diffusa circolazione di virus influenzali, soprattutto di sottotipo H1, ma anche di sottotipo H7 ed H5 (2, 3) (vedi articolo a pag. 15-17

“Ruolo dell'avifauna selvatica nell'ecologia dell'influenza: 14 anni di studio longitudinale in Italia”).

Dalle specie selvatiche i virus influenzali (H1-H16) possono occasionalmente essere trasmessi alle specie domestiche (pollame), determinando l'influenza aviaria a bassa patogenicità (LPAI), caratterizzata da un quadro sintomatologico aspecifico (sintomatologia respiratoria ed enterica e alterazione della riproduzione).

Solo ceppi virali appartenenti ai sottotipi H5 ed H7 possono causare l'influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI), malattia sistemica in grado di indurre tassi di mortalità del 100% negli animali. È dimostrato che virus LPAI H5 e H7, a seguito di cicli ripetuti di replicazione nelle specie aviarie domestiche, possono dare origine ai sottotipi HPAI (2, 3) (Figura 4).

Diversi sono poi i casi di passaggio all'uomo di virus HPAI (vedi articolo a pag. 9 “Influenza aviaria: epidemiologia ed evoluzione di H5N1”). Un recente lavoro dimostra inoltre, che, sebbene raramente, virus a bassa patogenicità possono infettare l'uomo (4).

Rischio pandemico

È noto che alcune specie animali suscettibili all'infezione da parte di virus influenzali giocano un ruolo determinante nell'emergenza di pandemie influenzali nell'uomo. I meccanismi attraverso cui può avvenire il passaggio di virus aviari all'uomo sono diversi.

La trasmissione di virus dagli uccelli all'uomo può infatti avvenire per trasmissione diretta di virus aviari, come avvenuto nel 1997 a Hong Kong nel caso dell'influenza dei polli causata dal sottotipo A/H5N1 e come si sta verificando nell'area del Sud-Est asiatico.

Alternativamente, un ceppo influenzale aviario può emergere nella popolazione umana a seguito di fenomeni di riassortimento genetico tra virus di diverse origini animali, nel corso di infezioni miste in un ospite intermedio (specie suina), come avvenuto nel 1957 (pandemia “asiatica”) e nel 1968 (pandemia “Hong Kong”) (5, 6).

Tuttavia, una volta compiuto il salto di specie il virus, per ►

- **Virus a bassa patogenicità (LP)**

Sottotipi: H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16

- Non danno malattie fra gli uccelli selvatici
- Sono associati a leggere patologie tra il pollame domestico
- Sono diffusi a livello mondiale

- **Virus ad alta patogenicità (HP)**

Sottotipi :   in alcune situazioni:

- Possono evolvere in virus ad HP causando malattia grave fra gli uccelli domestici (e selvatici)
- Alto tasso di mortalità tra il pollame domestico (90-100%)
- Non è ancora chiaro se la distinzione tra "alta patogenicità" e "bassa patogenicità" è correlato al rischio di malattia tra gli umani

Figura 4 - Virus influenzali aviari

scatenare una pandemia nell'uomo, deve adattarsi al nuovo ospite, modificandosi in modo tale da trasmettersi in maniera efficiente e stabile nella popolazione umana. Da questo punto di vista va sottolineato che il temuto A/H5N1, che ha determinato l'abbattimento di decine di milioni di polli e tacchini e che ha provocato numerose infezioni umane nel mondo, non ha acquisito la capacità di trasmissione interumana. Se la circostanza si verificasse potrebbe essere l'innescò di una nuova pandemia, soprattutto se il ceppo circolante negli uccelli si ricombinasse con quello della nostra influenza stagionale. Secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) l'attuale scenario epidemiologico corrisponde a una situazione definita come "fase di allerta pandemica" (vedi articolo a pag 27-29).

Non è possibile prevedere se e quando questo virus si trasformerà in virus pandemico, né, qualora ciò succedesse, il preciso impatto della pandemia che ne deriverebbe. La severità della malattia causata da un

nuovo ceppo virale, la rapidità della sua diffusione e i gruppi maggiormente suscettibili nella popolazione sono variabili ignote e correlate alle caratteristiche del ceppo pandemico.

Inoltre, gli allevamenti intensivi e promiscui, associati a condizioni igieniche e abitative non ottimali, ad abitudini alimentari particolari e primitive modalità di macellazione e manipolazione degli animali e i mercati all'aperto di animali vivi, rappresentano il substrato ideale per favorire le più diverse trasformazioni genetiche.

Quello che si può affermare fin da adesso è la scarsa probabilità che la nuova eventuale pandemia assomigli, come sostengono alcuni, alla prima pandemia cosiddetta dell'influenza "spagnola" del 1918, con i suoi 50 milioni di morti, perché oggi a differenza di allora, abbiamo validi presidi vaccinali e terapeutici per sconfiggere tale evento.

D'altra parte, l'impatto di una futura pandemia non deve essere sottovalutato ed è necessario che ogni Paese prepari, come richiesto dall'OMS, un proprio piano pandemico da applicare in caso di

necessità, per contenere la diffusione del virus nella popolazione (vedi articolo a pag. 27-29). ■

Riferimenti bibliografici

1. Donatelli I, Campitelli L, Puzelli S *et al.* Influenza viruses: structure and interspecies transmission mechanisms. *Vet Res Commun* 2003;27(Suppl 1):115-22.
2. Donatelli I, Campitelli L, Di Trani L *et al.* Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. *J Gen Virol* 2001;82:623-30.
3. De Marco MA, Foni E, Campitelli L *et al.* Long-term monitoring for avian influenza viruses in wild bird species in Italy. *Vet Res Commun* 2003;27:107-14.
4. Campitelli L, Fabiani C, Puzelli S *et al.* H3N2 Influenza viruses from domestic chickens in Italy: an increasing role for chickens in the ecology of influenza? *J Gen Virol* 2002;83:413-20.
5. Kawaoka Y, Bean WJ, Gorman OT *et al.* The role of birds and pigs in the generation of pandemic strains of human influenza. In: Hannoun BV *et al.* (Eds.). *Options for the control of influenza II*. Elsevier Science Publishers;1993. p. 187-91.
6. Ito T, Couceiro JNSS, Kelm S *et al.* Molecular basis for the generation in pigs of influenza A viruses with pandemic potential. *J Virol* 1998;72:7367-73.