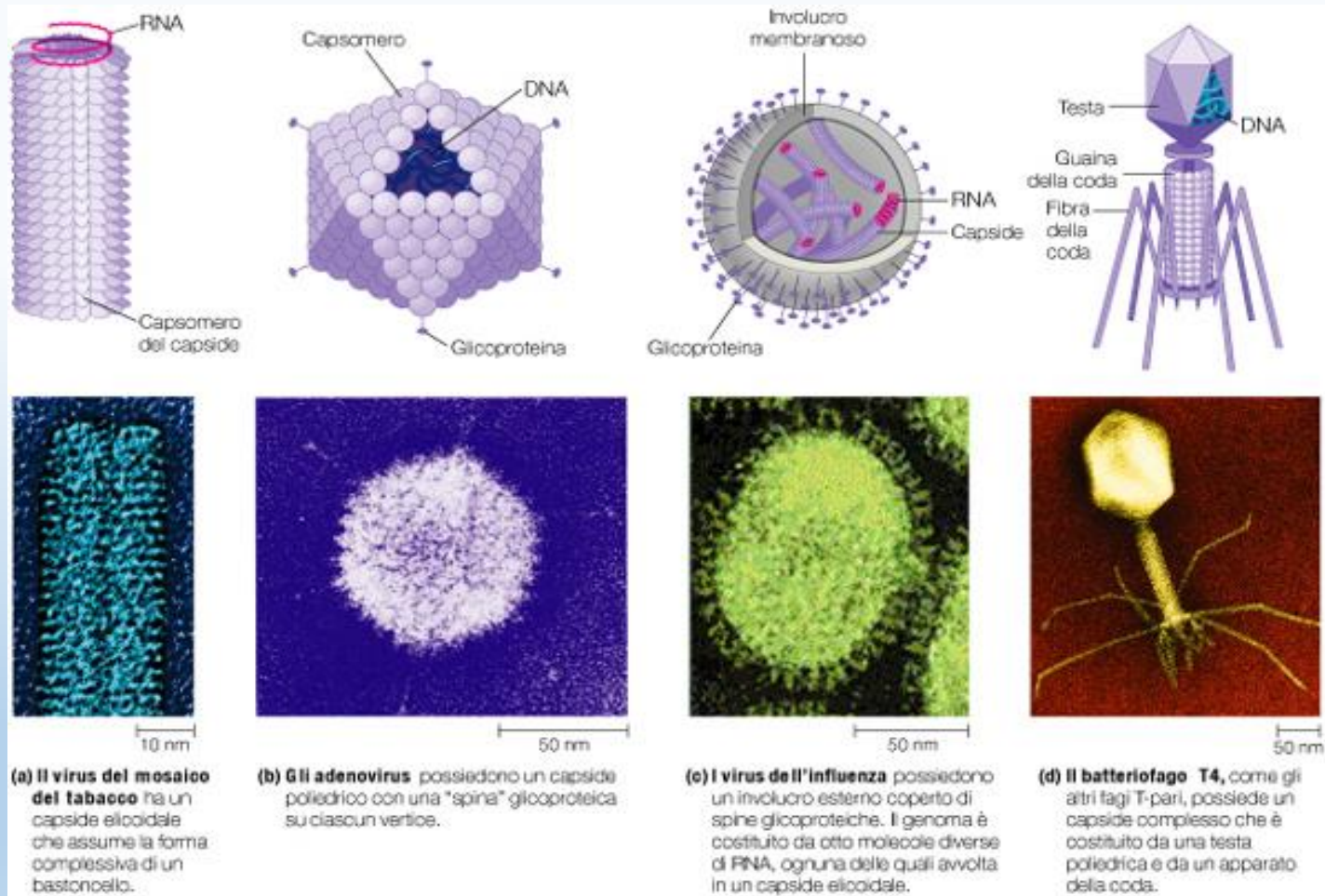


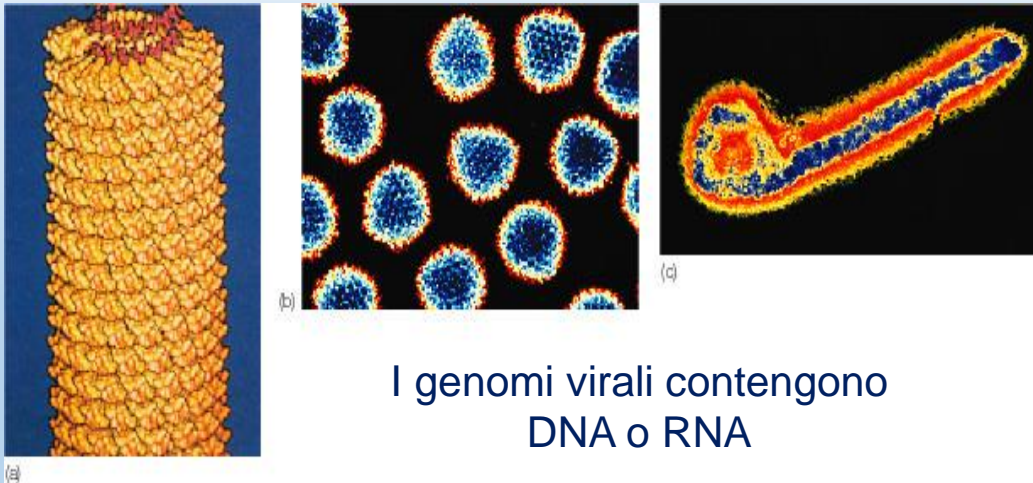


Virus

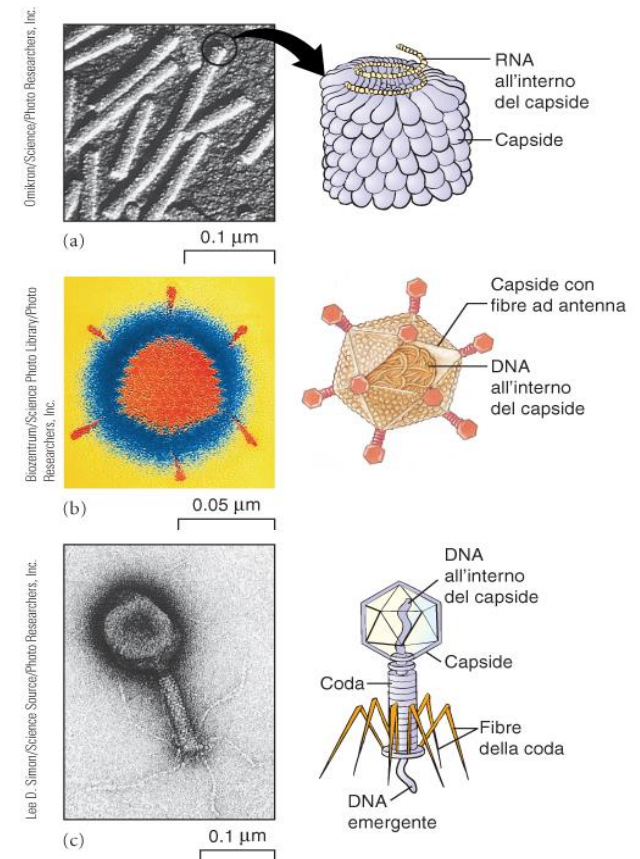
# Virus, macchine molecolari a DNA o a RNA, avvolte da involucri di proteine (“capside”)



- I virus **NON** sono considerati **esseri viventi** e **NON** sono **costituiti da cellule**: sono **'macchine molecolari'**
- Per funzionare **devono introdursi all'interno di una cellula** (procariota o eucariota) e **sfruttarne i meccanismi di replicazione, trascrizione e sintesi proteica**
- Sono a volte definiti **"parassiti intracellulari obbligati"**, anche se in biologia il termine **"parassita"** dovrebbe essere riservato ad organismi viventi (Procarioti ed Eucarioti) che sfruttano uno o più ospiti



I genomi virali contengono  
DNA o RNA



**FIGURA 23-1** La struttura virale.

(a) Immagine MET del virus del mosaico del tabacco, un virus a forma di bastoncino con un'organizzazione elicoidale delle proteine capsidiche. (b) Immagine MET di un adenovirus, caratterizzato da un capsidico composto da 252 subunità (visibili come minuscoli ovali) disposte secondo un poliedro a 20 facce. Dodici subunità presentano spine proteiche proiettate verso l'esterno le quali permettono al virus di riconoscere la cellula ospite. (c) Immagine MET del batteriofago T4 con testa poliedrica e coda elicoidale.

**Malattie pericolose** per le quali è **in vigore l'allarme dell'Organizzazione Mondiale della Sanità** per possibili epidemie e/o pandemie

Malattie causate da virus

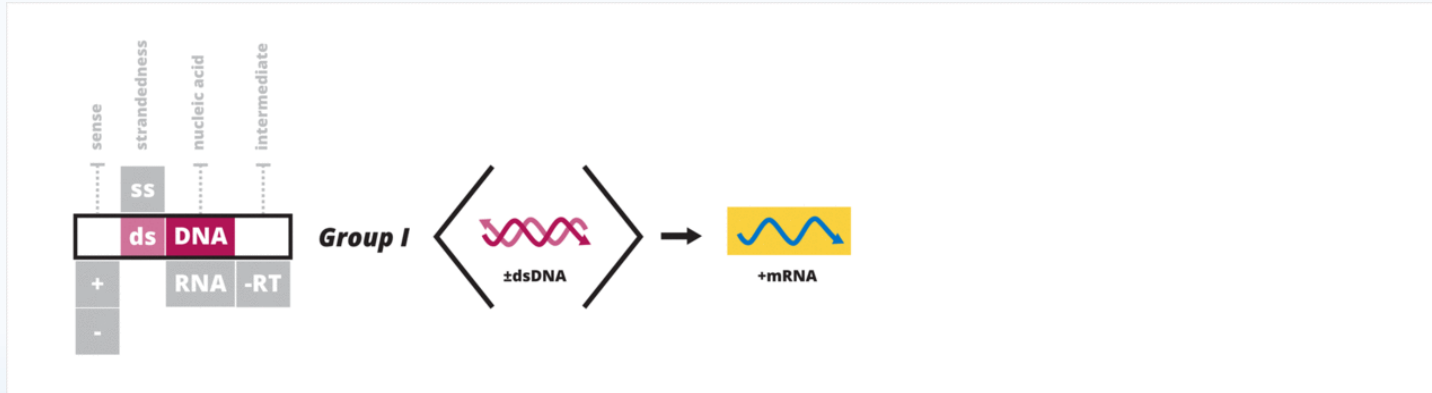
- Febbre emorragica Ebola
- Influenza suina e aviaria
- Febbre Zika
- Dengue e dengue emorragica
- Chikungunya
- Sindrome Respiratoria Acuta (SARS)
- Febbre gialla
- Febbre emorragica Marburg
- Febbre Rift Valley
- Febbre Lassa
- Febbre emorragica Crimea-Congo
- Epatite
- Vaiolo
- Meningite virale

Malattie causate da batteri

- Carbonchio (antrace)
- Peste
- Tubercolosi farmacoresistente
- Tularemia
- Colera



I virus sono attualmente classificati secondo la “**Baltimore classification**”, in base al tipo di genoma (DNA o RNA), a singolo (ss) o a doppio (ds) filamento e alla modalità di replicazione



David Baltimore  
Presidente Emerito

California Institute of Technology  
Premio Nobel 1975 per la Medicina e  
la Fisiologia insieme a Renato  
Dulbecco e Howard Temin

I: **dsDNA** (Adenovirus, **Herpesvirus**, **Poxvirus**)

II: (+)ssDNA con filamento positivo (Parvovirus)

III: dsRNA (Reovirus)

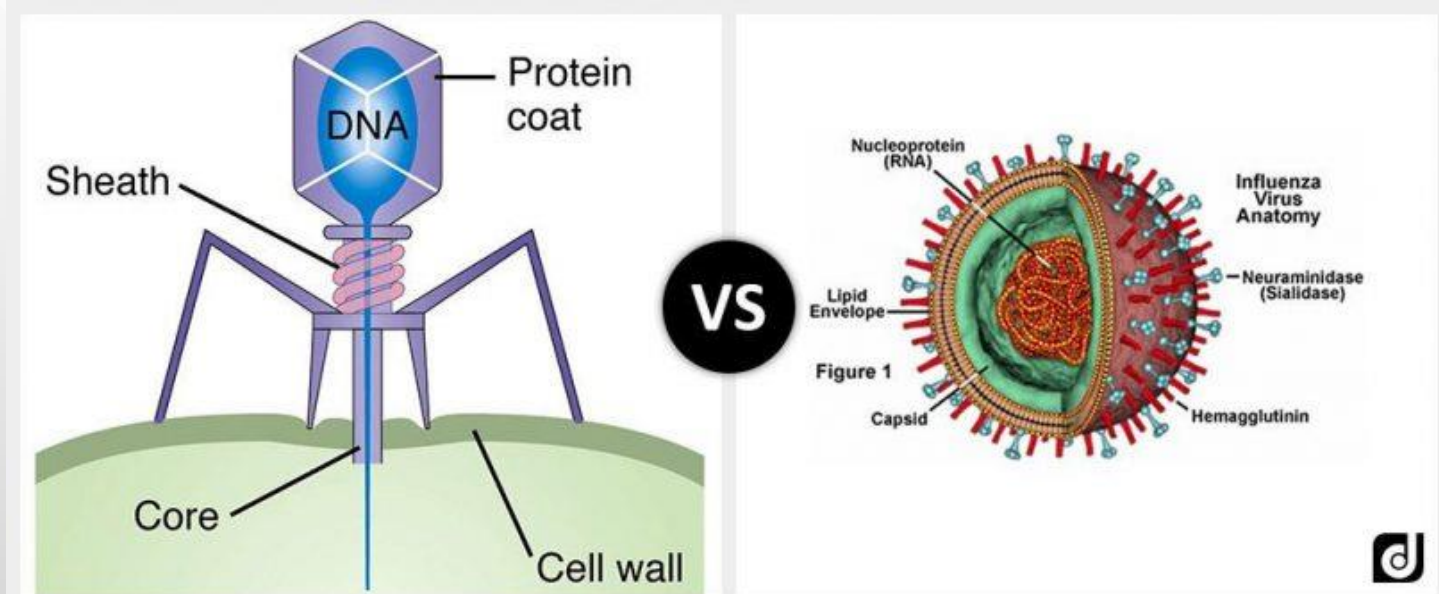
IV: (+)ssRNA con filamento positivo (**Flavivirus** agenti di Zika, SARS, West Nile, epatite C, dengue, e **Togavirus** agente della Chikungunya)

V: (-)ssRNA con filamento negativo, o “antisenso” (**Orthomyxovirus** agenti dell’influenza, **Paramyxovirus** agenti di morbillo e parotite, **Ebolavirus** agenti della febbre emorragica Ebola)

VI: **ssRNA-RT** con filamento positivo ma con DNA intermedio nel ciclo (**Retrovirus**)

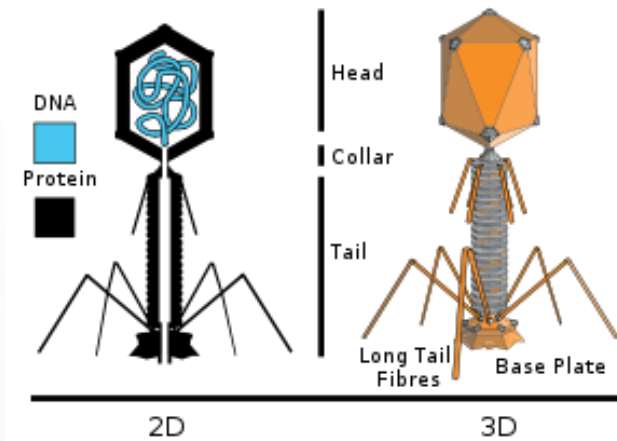
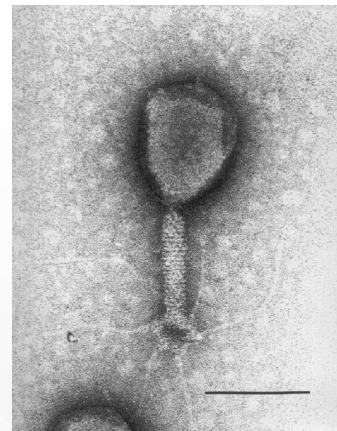
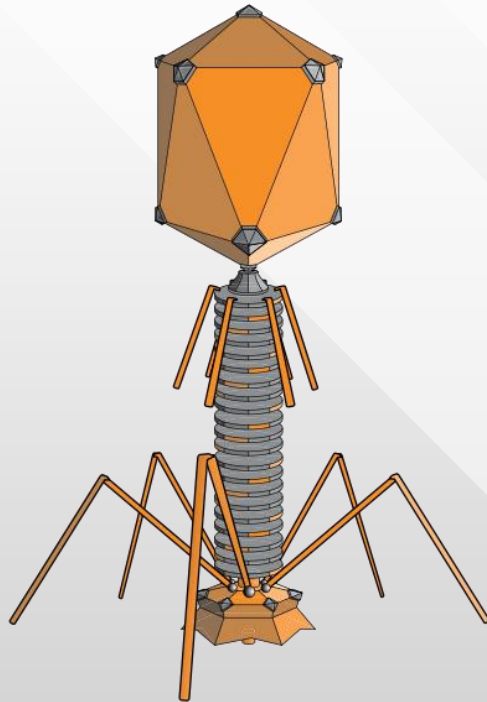
VII: dsDNA-RT con RNA intermedio nel ciclo (Hepadnavirus)

# Virus a DNA

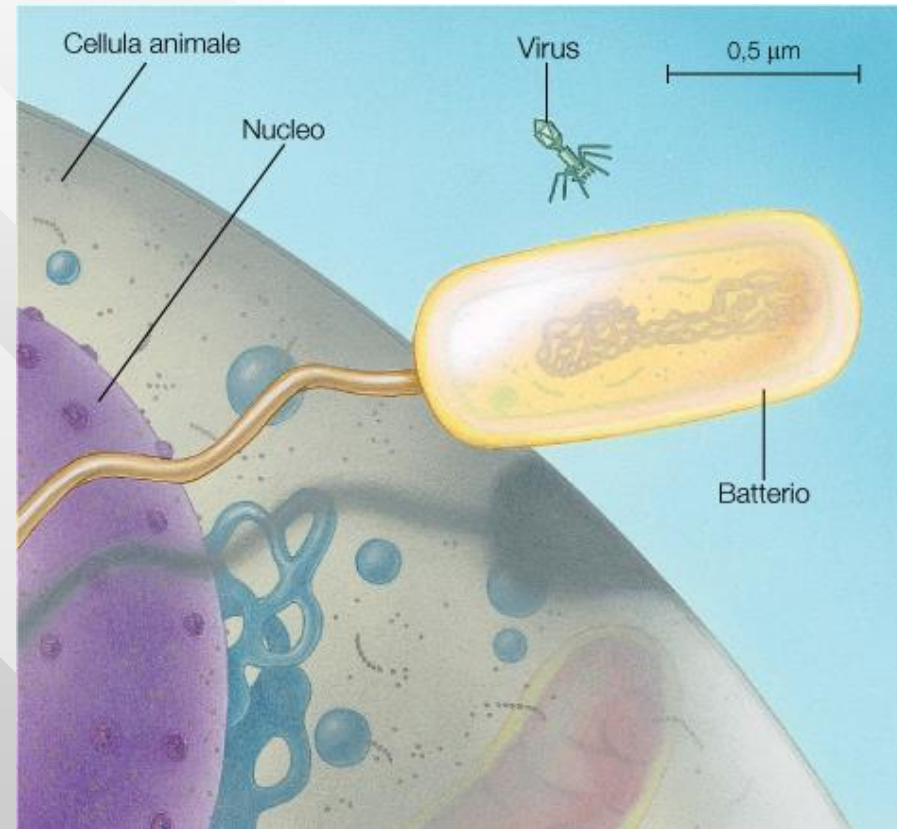


## ***DNA Viruses vs. RNA Viruses***

Il **batteriofago**,  
“predatore” (o “parassita”) molecolare  
del batterio *Escherichia coli*



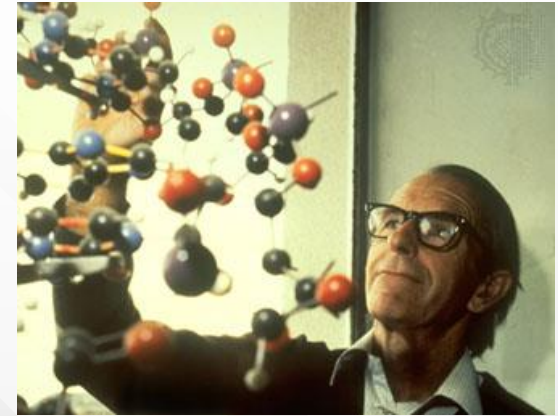
Il batteriofago “T-pari” (T2 o T4) è un virus di grandi dimensioni (90 x 200 nm) con genoma a DNA (169 Kb)



Il genoma del batteriofago fx174 (5375 nucleotidi) è stato il primo genoma interamente sequenziato

Frederick Sanger (1918 - 2013)

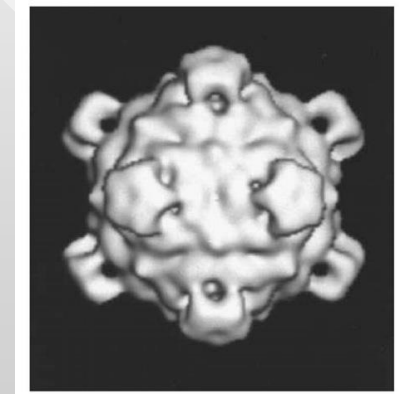
Due volte Premio Nobel per la chimica



A chain	B chain	
Gly	Phe	1
Ile	Val	
Val	Asn	
Glu	Gln	
Gln	His	5
Cys	Leu	
Cys	Cys	
Ala	Gly	
Ser	Ser	
Val	His	10
Cys	Leu	
Ser	Val	
Leu	Glu	
Tyr	Ala	
Gln	Leu	15
Leu	Tyr	
Glu	Leu	
Asn	Val	
Tyr	Cys	
Cys	Gly	20
Asn	Glu	
	Arg	
	Gly	
	Phe	
	Phe	25
	Tyr	
	Thr	
	Pro	
	Lys	
	Ala	30

Nel 1958, per la scoperta della **sequenza di amminoacidi dell'insulina**

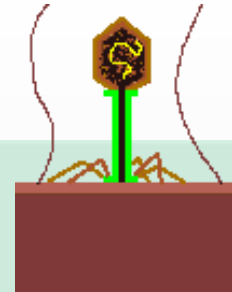
e nel 1980, per la scoperta del metodo di sequenziamento "dideossi" del DNA (**metodo di Sanger**) che ha permesso di sequenziare per la prima volta un intero genoma (quello del batteriofago fx174) e di iniziare il Progetto Genoma Umano



Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; Solomon et al., 2014



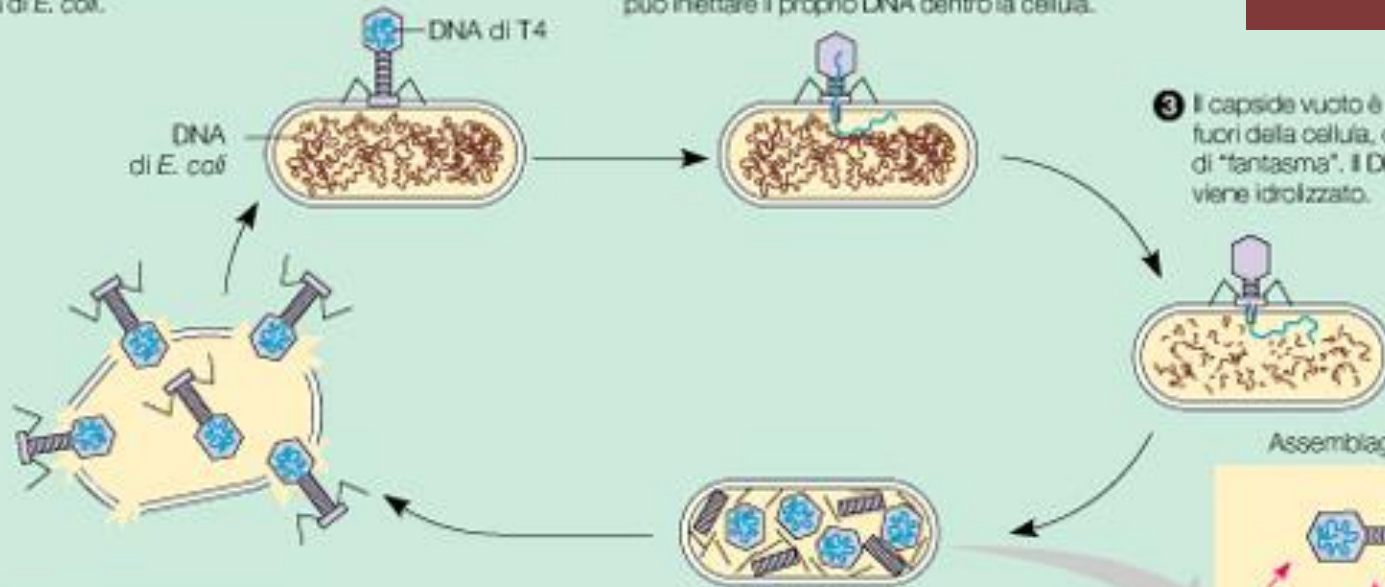
# Ciclo litico del batteriofago (o "fago") T4



**1** Il fago T4 usa le proprie fibre della coda per attaccarsi agli specifici recettori posti sulla superficie esterna di una cellula di *E. coli*.

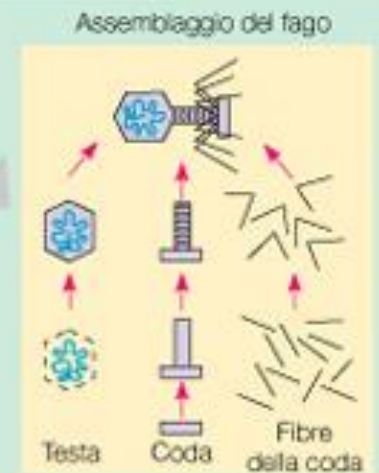
**2** La guaina della coda si contrae, conficcando la parte interna cava attraverso la parete e la membrana della cellula. Il fago, a questo punto, può iniettare il proprio DNA dentro la cellula.

**3** Il capside vuoto è lasciato al di fuori della cellula, come una sorta di "fantasma". Il DNA della cellula viene idrolizzato.

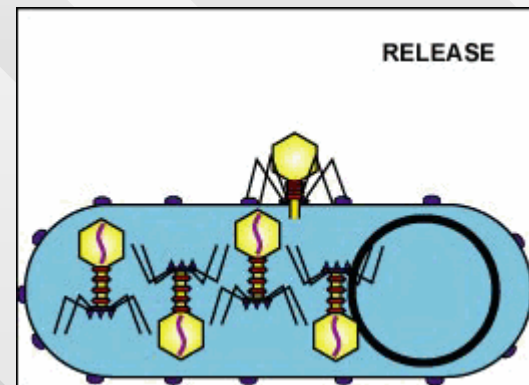
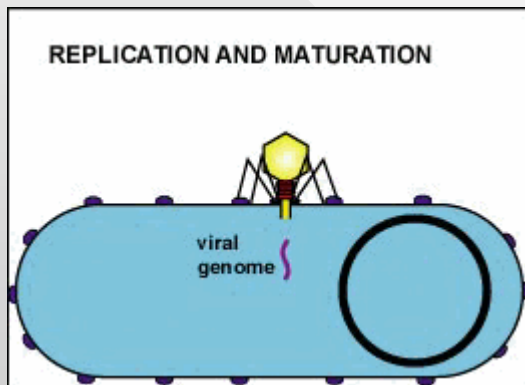
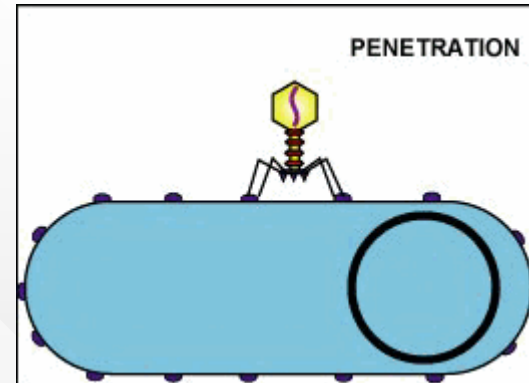
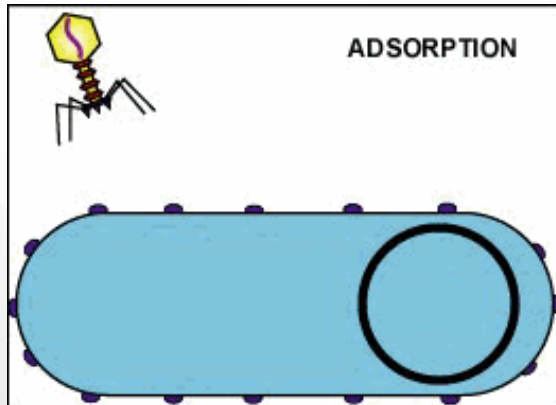
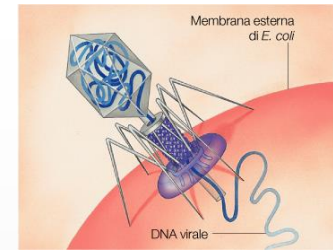


**5** Il fago dirige quindi la produzione del lisozima, un enzima che digerisce la parete batterica. La cellula, la cui parete è stata danneggiata, si rigonfia per osmosi ed infine scoppia, rilasciando da 100 a 200 nuove particelle fagiche.

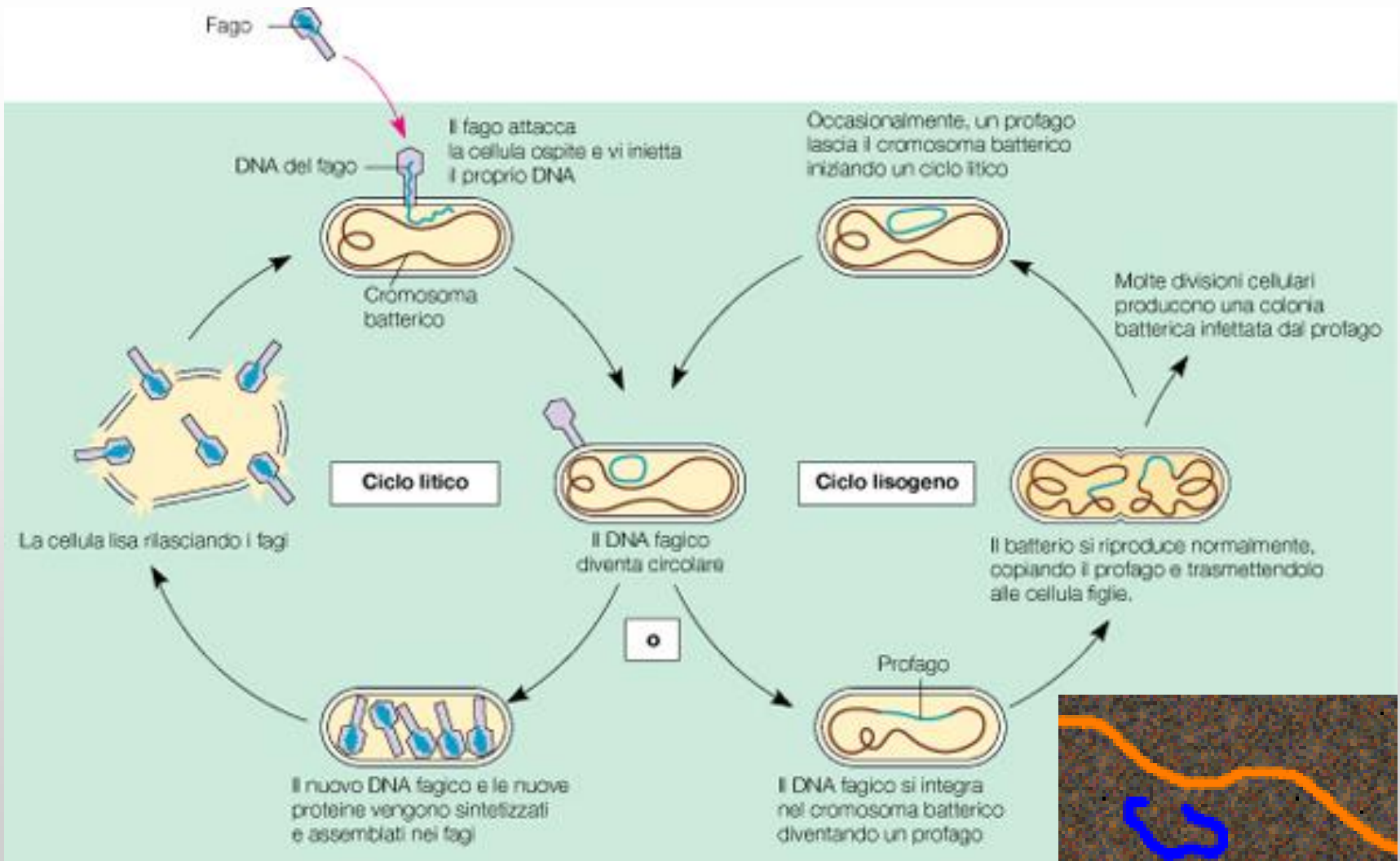
**4** Il macchinario metabolico della cellula, diretto dal DNA del fago, produce le proteine fagiche mentre i nucleotidi derivanti dalla degradazione del DNA cellulare vengono utilizzati per produrre copie del genoma fagico. Le diverse componenti del fago si assemblano. Tre serie distinte di proteine si assemblano per formare le teste, le code e le fibre caudali del fago.



# Ciclo litico del batteriofago (o fago) T4



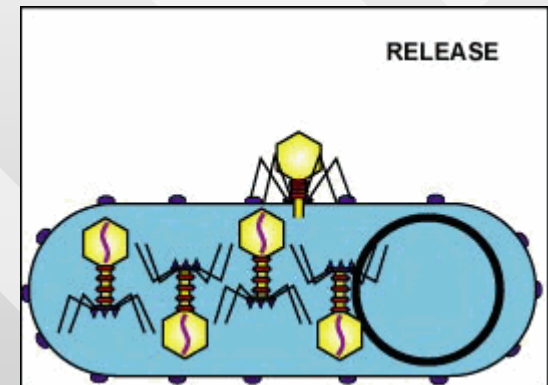
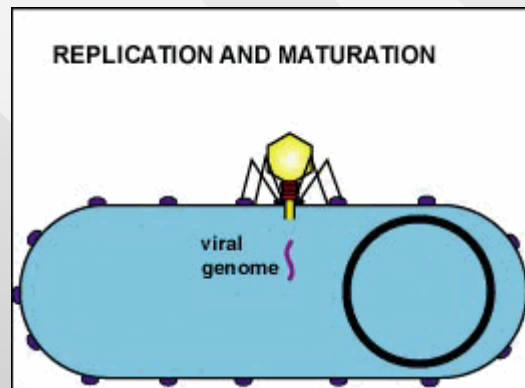
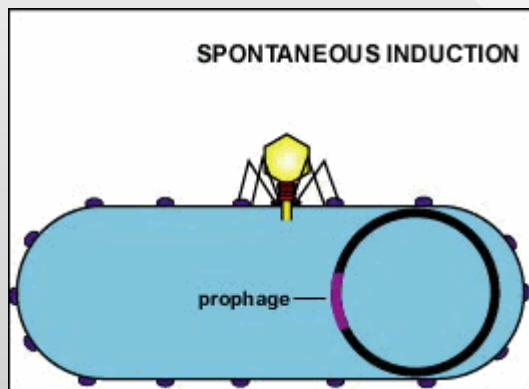
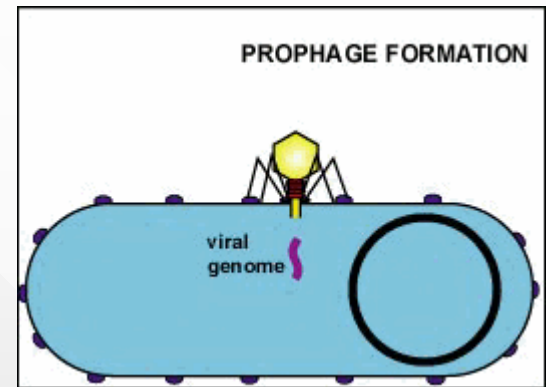
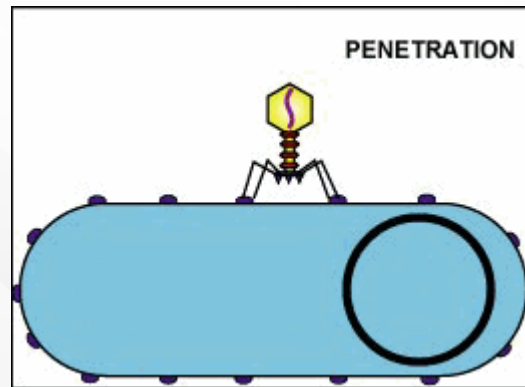
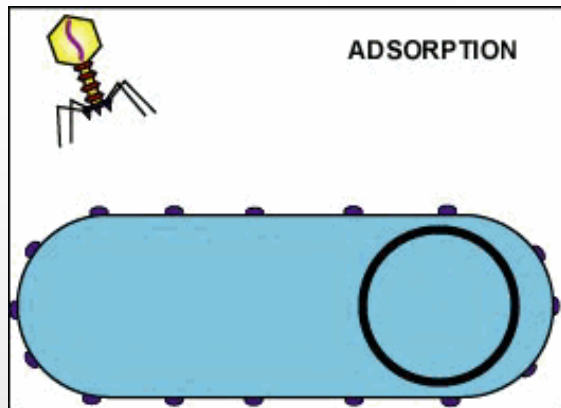
# Ciclo lisogenico (o lisogeno) del fago T4



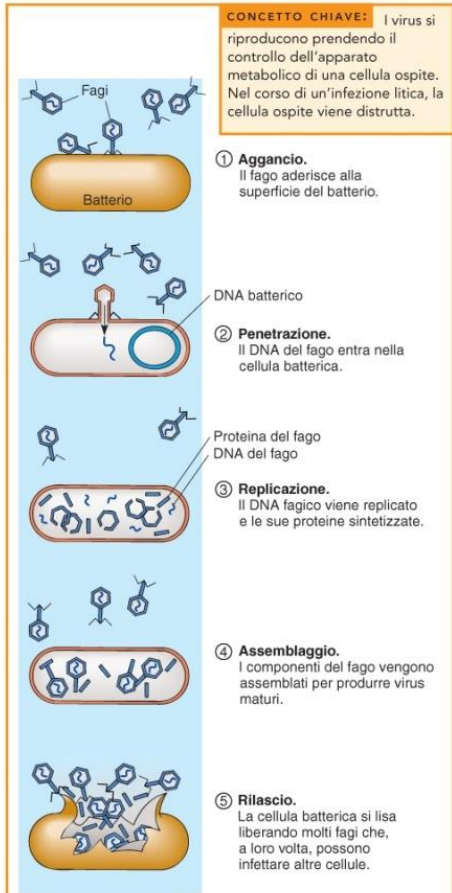
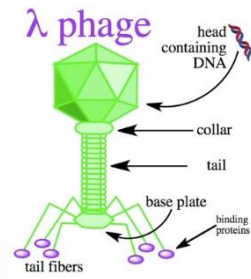
Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; Solomon et al., 2012

Integrazione del genoma virale nel genoma batterico tramite una integrasi

## Ciclo lisogenico del batteriofago (o fago) T4



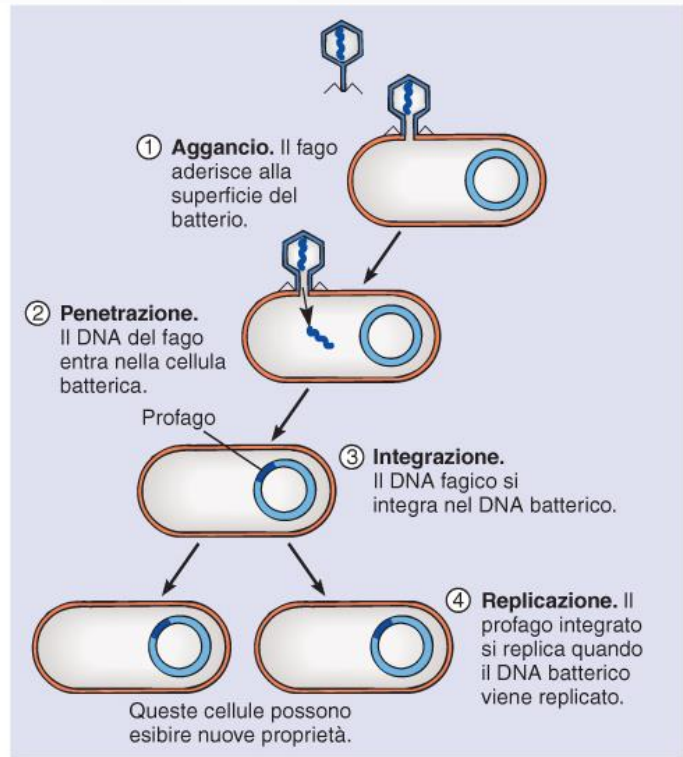
# Ciclo litico e lisogenico del batteriofago "lambda" (fago λ)



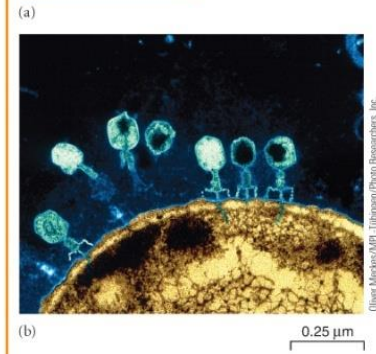
Le placche si formano là dove i batteriofagi hanno provocato la lisi di cellule di *E. coli*.



I fagi che possono avere un ciclo lisogenico sono detti "fagi temperati"

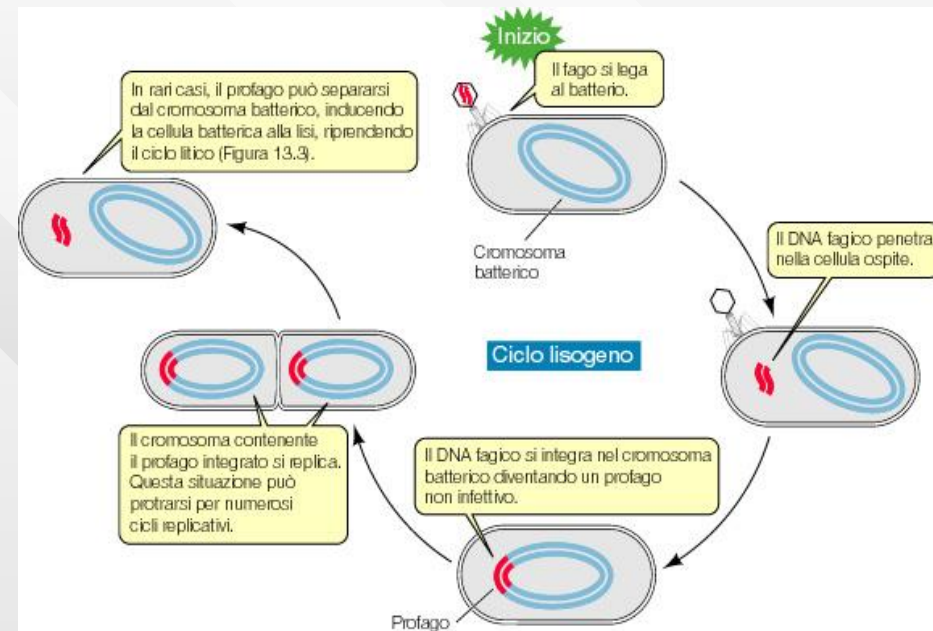
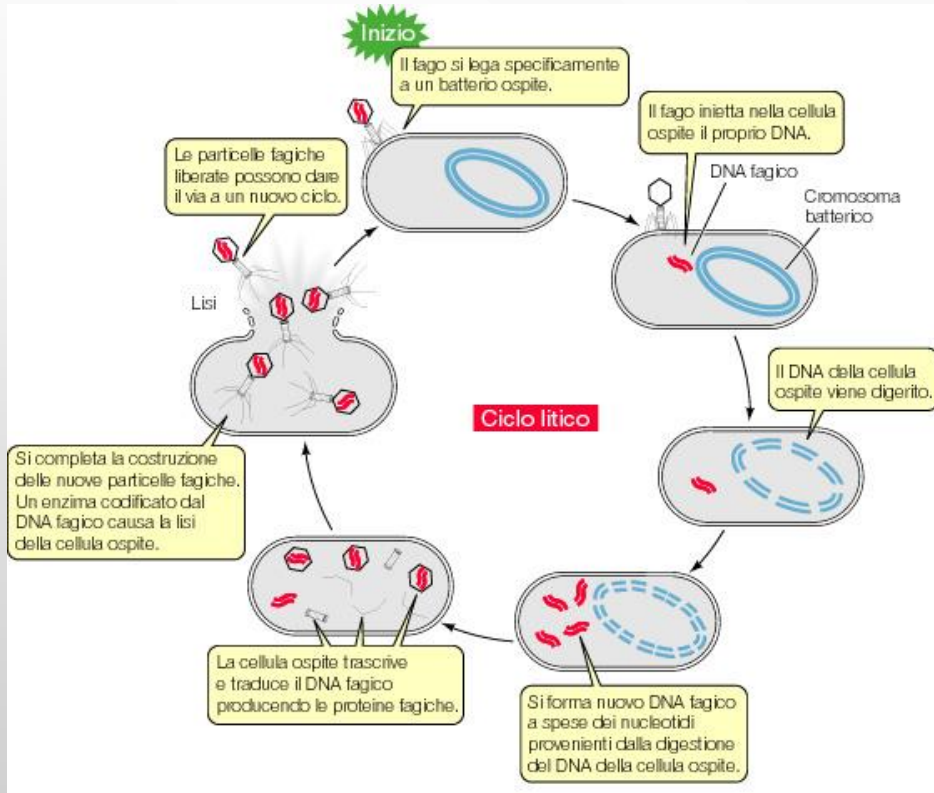
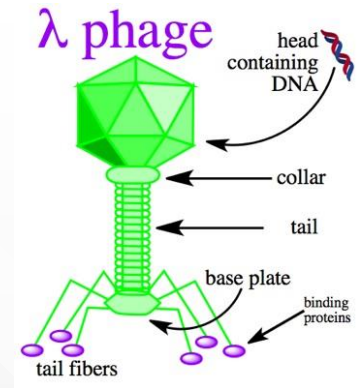


**FIGURA 23-3** Il ciclo lisogenico. I fagi temperati possono integrare il loro acido nucleico nel DNA della cellula ospite, rendendola una cellula lisogenica.



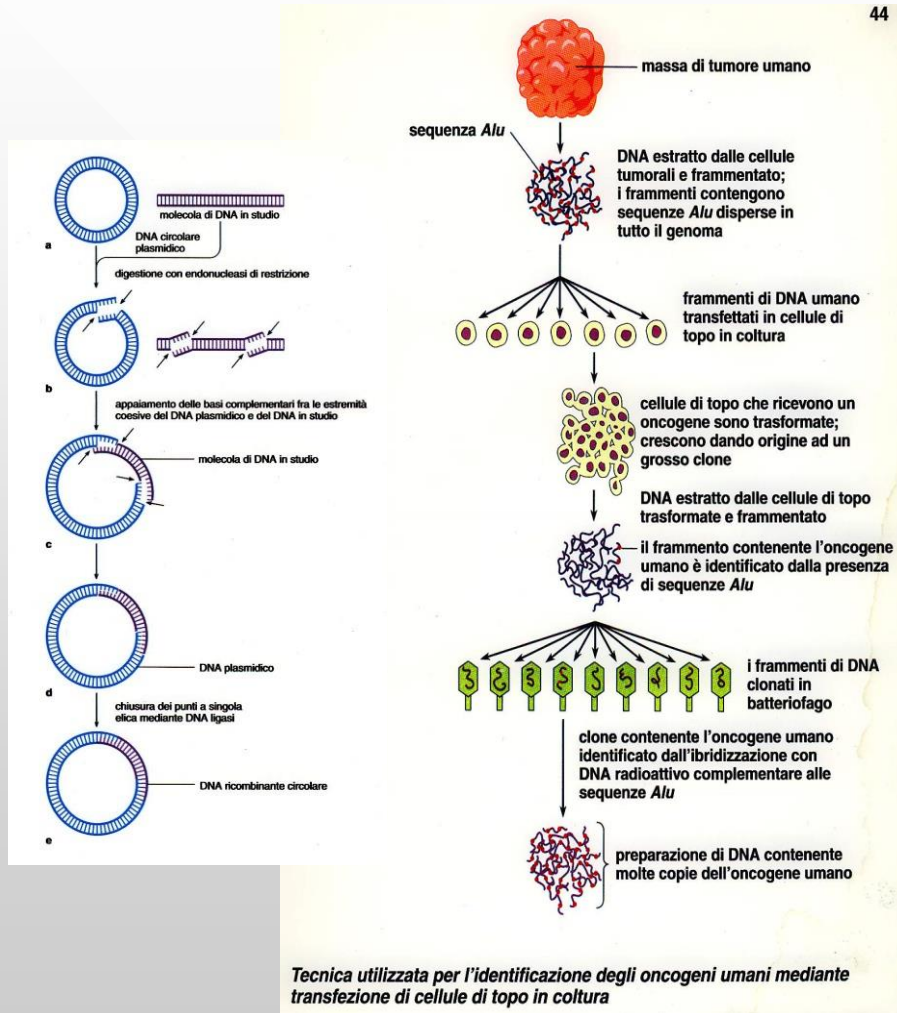
# Ciclo litico e ciclo lisogenico del fago lambda

Il ciclo del fago si trasforma **da lisogenico a litico** quando la cellula batterica che ospita il profago subisce condizioni di stress (scarsità di nutrienti, temperature estreme o esposizione a radiazioni)

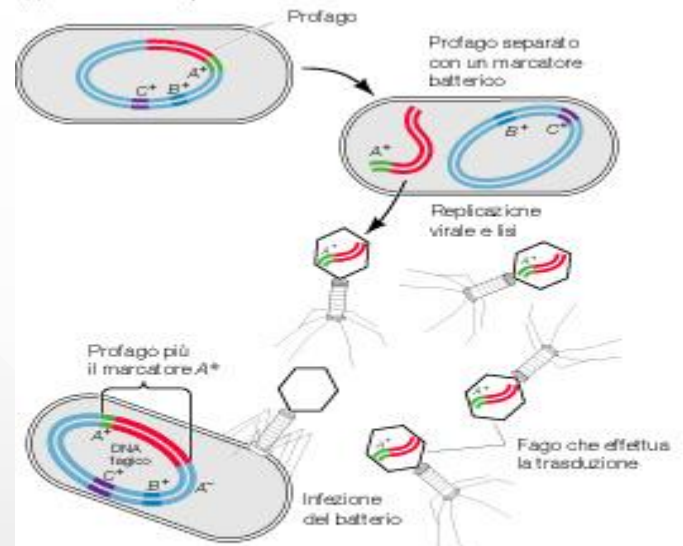


Sia nel ciclo litico sia nel ciclo lisogenico **il fago può "portarsi dietro" alcune parti del DNA batterico**: questo evento è detto **"trasduzione mediata da fagi"**

# La trasduzione mediata da fagi è un classico strumento della tecnologia del DNA ricombinante

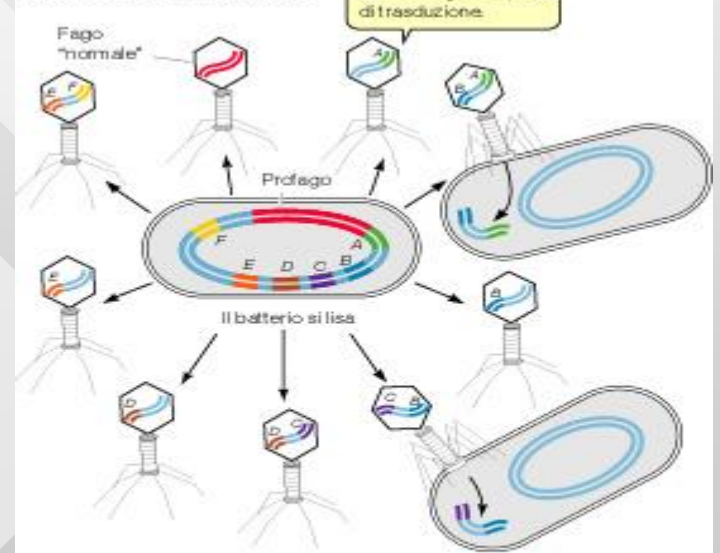


## (a) Trasduzione specializzata



Una cellula batterica *A<sup>-</sup>* diventa *A<sup>+</sup>* quando un profago che effettua la trasduzione introduce il gene *A<sup>+</sup>* nella cellula ricevente in conseguenza dell'inserimento del DNA fagico nel cromosoma della cellula ospite.

## (b) Trasduzione generalizzata



Raramente, durante la produzione dei fagi, parti del cromosoma batterico vengono incorporate all'interno delle particelle fagiche. Tale DNA può essere iniettato in una cellula batterica ricevente e può diventare parte del cromosoma di questa.

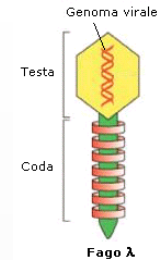
# Trasduzione generalizzata e specializzata

- Quando un fago infetta un batterio può acquisire frammenti di DNA che possono essere trasmessi ad una altra cellula infettata: questo evento è detto “**trasduzione**”
- In biologia molecolare si usano i **fagi come vettori di geni, dopo averne modificato il genoma**: ad esempio, il **fago λ** è usato per clonare frammenti di DNA di 25 kb ed il suo genoma è stato artificialmente ridotto, introducendo siti specializzati per la trasduzione

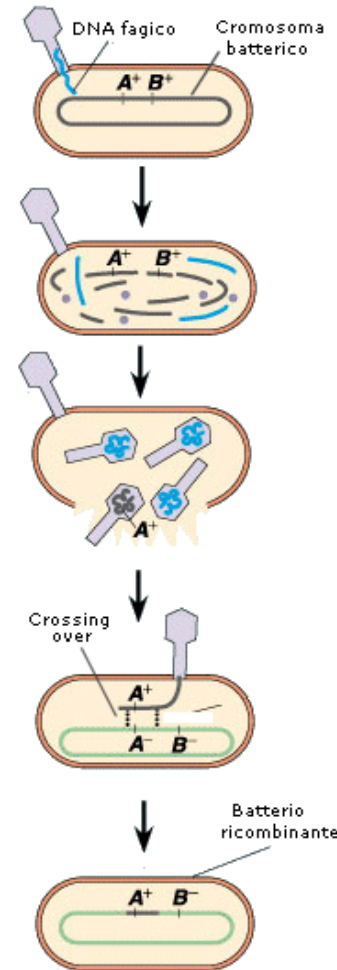
La **trasduzione generalizzata** avviene quando il DNA del batterio si frammenta nel corso del **ciclo litico** e parte di questo DNA finisce nel capsido dei nuovi fagi

La **trasduzione specializzata** avviene invece nel corso del **ciclo lisogenico**: il profago si stacca dal genoma batterico in cui si era integrato e porta via un tratto del DNA batterico adiacente alla sua sequenza

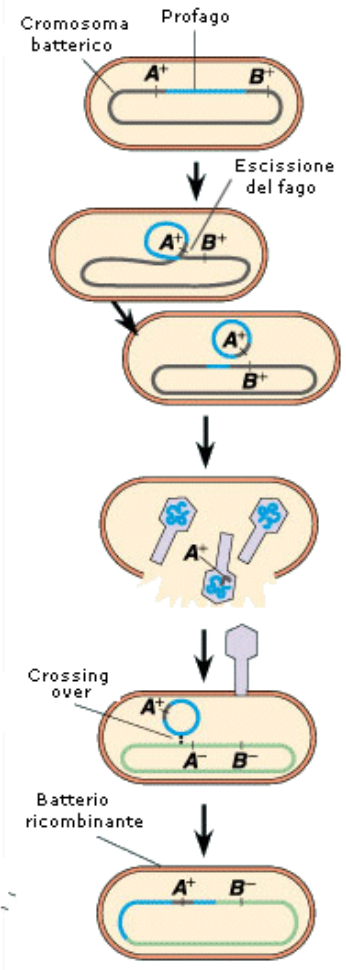
Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; Solomon et al., 2012, 2014



Trasduzione generalizzata

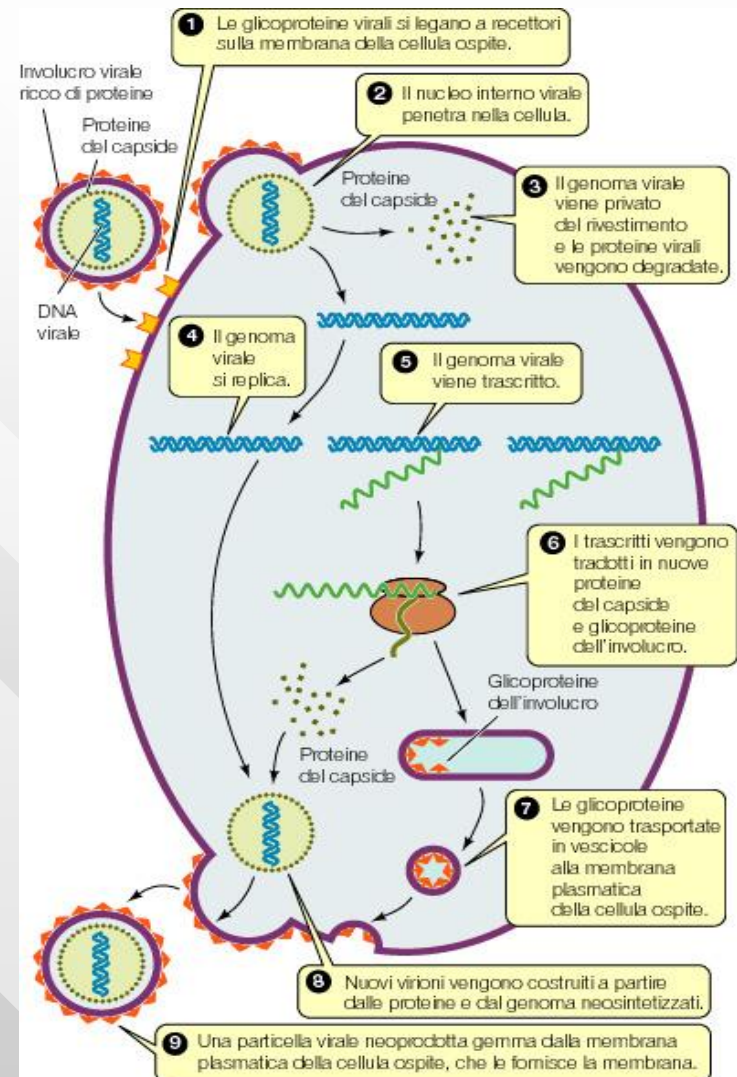
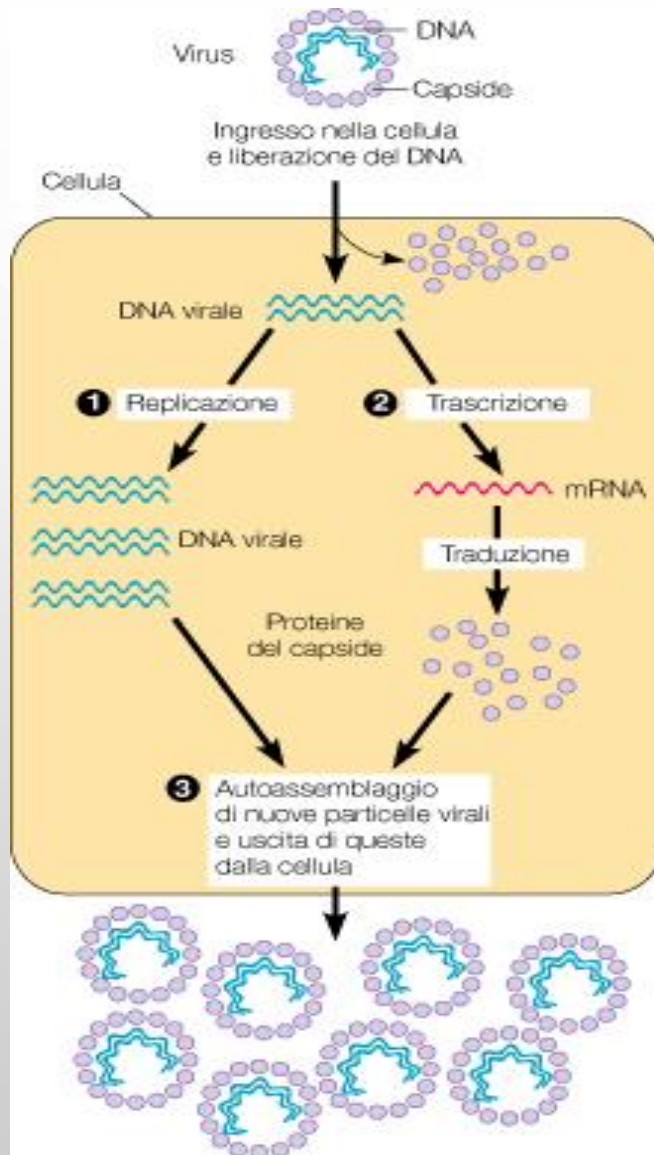


Trasduzione specializzata

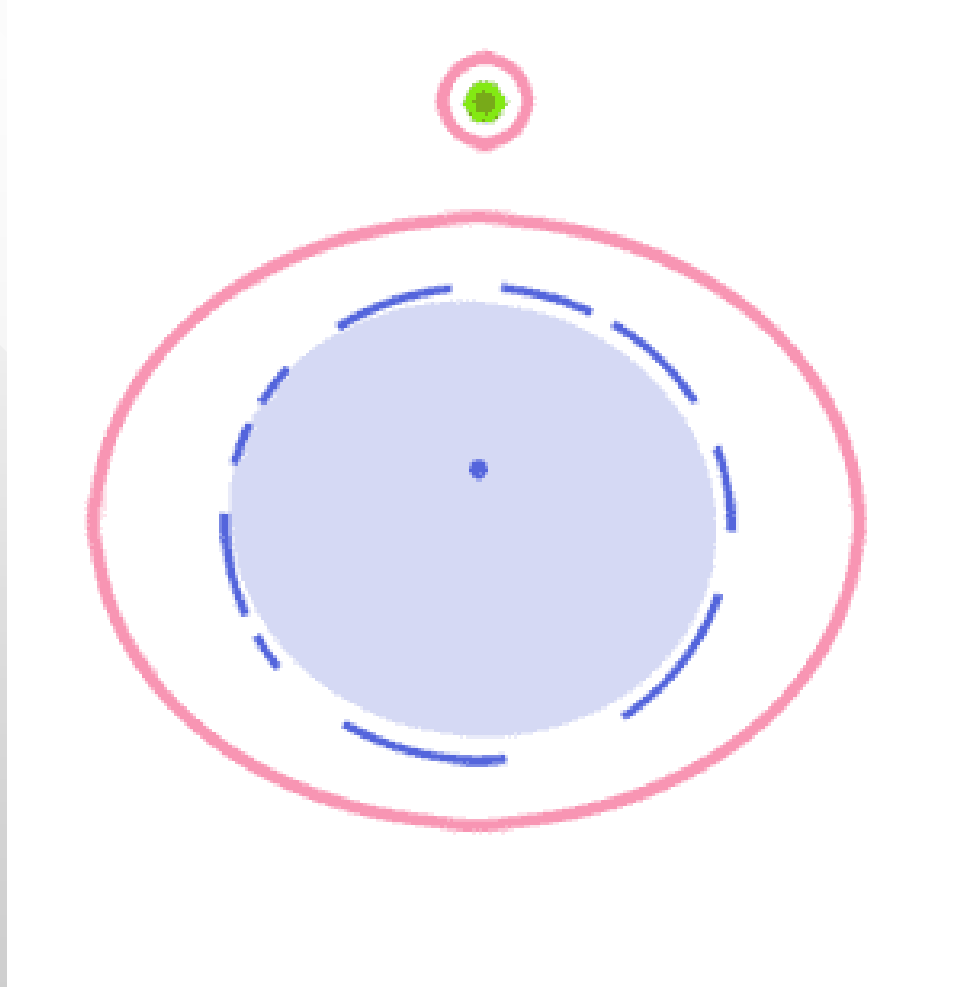




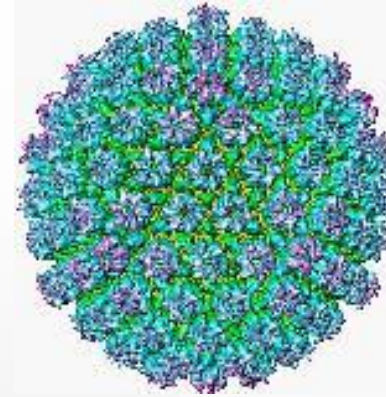
## Ciclo generale di altri virus a DNA (senza e con involucro)



Diffusione di un virus con involucro da una cellula all'altra

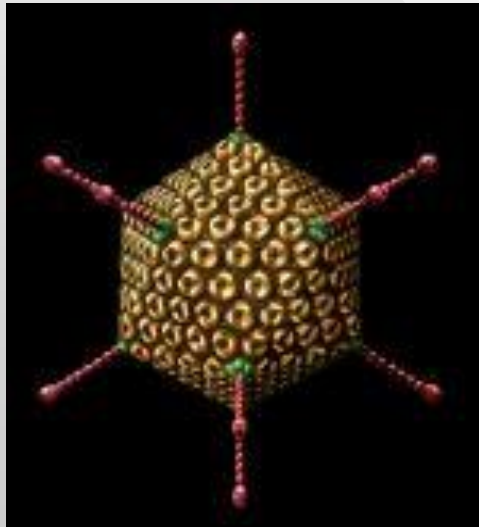


Virus a DNA (dsDNA)

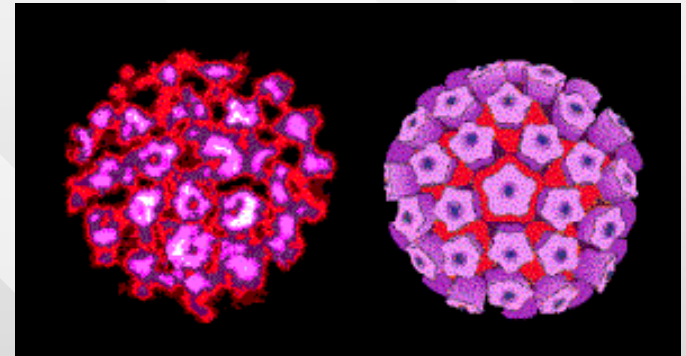


Herpesvirus  
*Herpes simplex*

Alcuni virus a DNA sono coinvolti  
nell'insorgenza di tumori



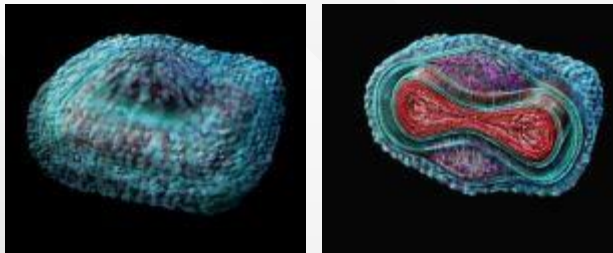
*Adenovirus*



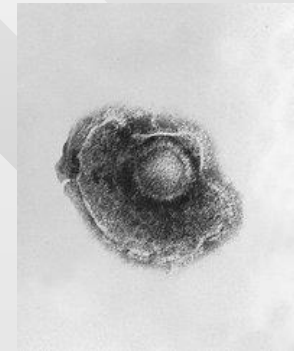
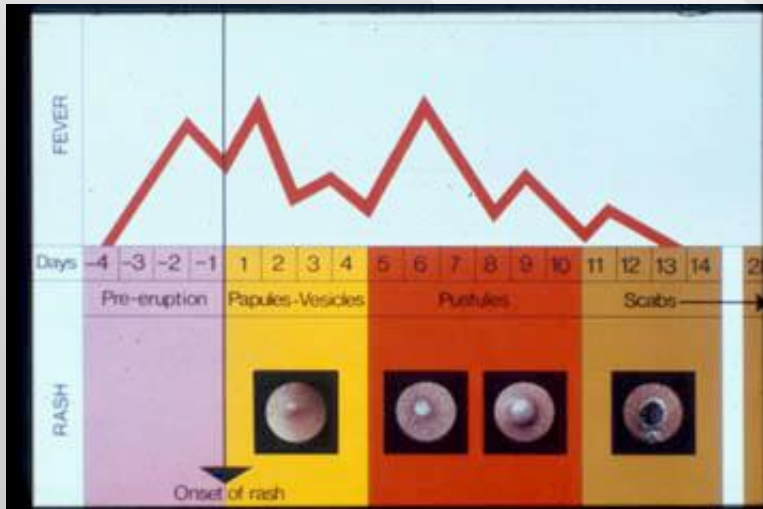
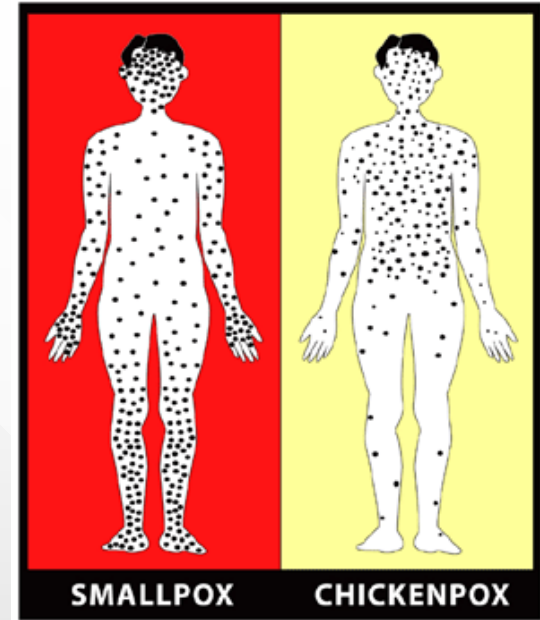
Papovavirus  
(*Papilloma Polyoma Virus*)

## Altri importanti virus a DNA: Poxvirus (Herpesviridae)

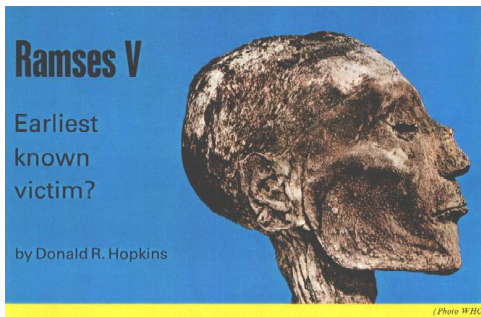
Agenti della varicella (*Varicella-zoster*, “chickenpox”) e del temutissimo **vaiolo** (*Variola major*, “smallpox”)



“Smallpox” (vaiolo)



“Chickenpox” (varicella)



## Storia del **vaiolo**, dichiarato “**estinto in natura**” dall’OMS nel 1980

- Il vaiolo è un **virus umano** apparso probabilmente intorno al 10 000 a.C. e documentato per la prima volta nella mummia del faraone Ramsete V (XX Dinastia, 1145 a.C.)
- Descritto per la prima volta dallo scienziato arabo al-Razi, che prospettò la possibilità di immunizzare i sani attraverso le secrezioni dei malati, fu combattuto efficacemente dalle campagne di “**vaccinazione**” iniziate dal medico inglese **Edward Jenner nel 1796**
- Non esistono trattamenti specifici per il vaiolo; **l'unica prevenzione è la vaccinazione**
- In Italia la vaccinazione contro il vaiolo è stata sospesa nel 1977 e definitivamente abrogata nel 1981, dopo la dichiarazione OMS di “**estinzione in natura**” del virus
- **Gli ultimi episodi della forma grave di vaiolo (*Variola major*) sono stati segnalati nel 1972 in Europa e nel 1975 in Bangladesh**; l’ultimo caso della forma leggera di vaiolo (*Variola minor*) è stato segnalato nel 1977 in Somalia

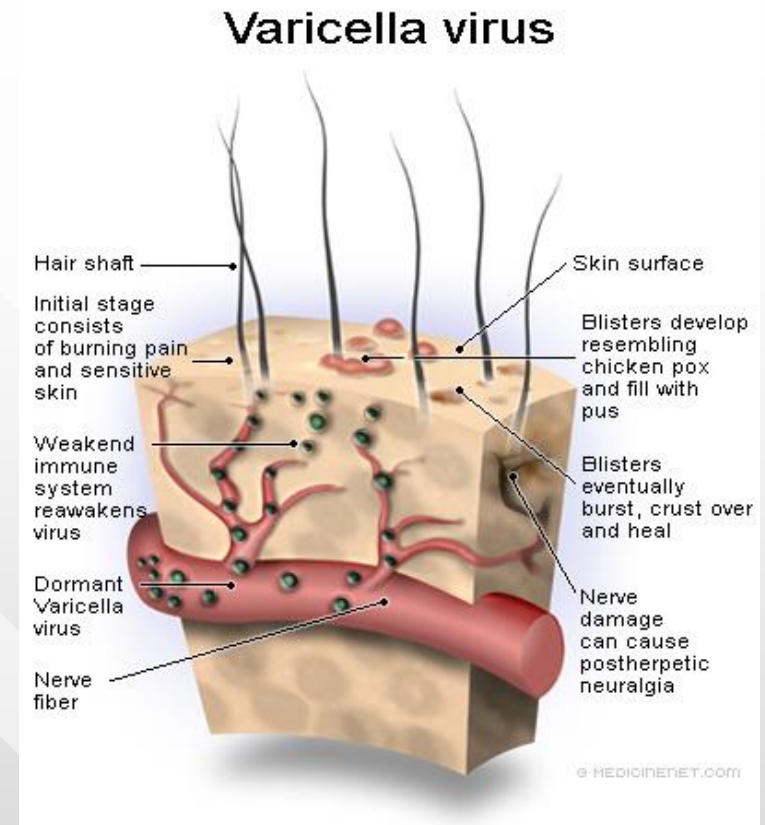
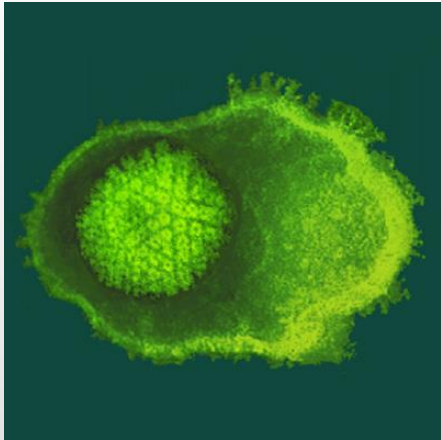


Rahima Banu, 2 anni, ultima persona colpita (e guarita) dal vaiolo naturale nel 1975

**L’ultima persona morta a causa del vaiolo è stata** una inglese, **Jane Parker**, fotografa addetta ai laboratori di microbiologia dell’Università di Birmingham, **nel 1978**

Ceppi del virus del vaiolo sono attualmente mantenuti presso il **Centers for Disease Control and Prevention** (CDC, Atlanta, USA) e il **Laboratorio di Profilassi del vaiolo** (Koltsovo, Russia) sotto la diretta responsabilità nazionale e dell’OMS

## Virus *Varicella-zoster* (VZV o HHV-3) (Herpesviridae)



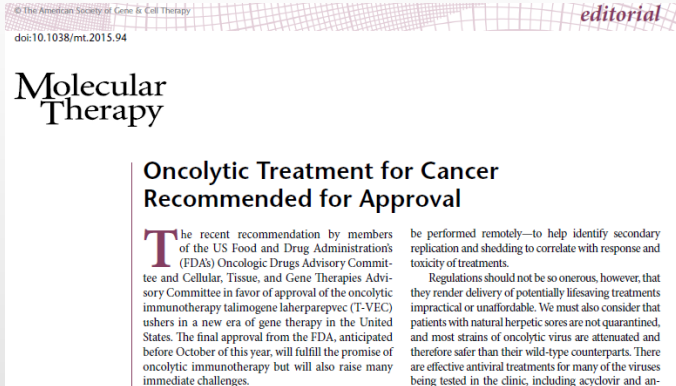
Dopo la fase primaria di invasione, il virus della varicella può ritirarsi nelle terminazioni nervose e ricomparire in seguito come *herpes zoster*, noto anche come “**fuoco di S. Antonio**” (“**shingles**”)

Fonti: Sadava et al., 2014, 2019; Solomon et al., 2014



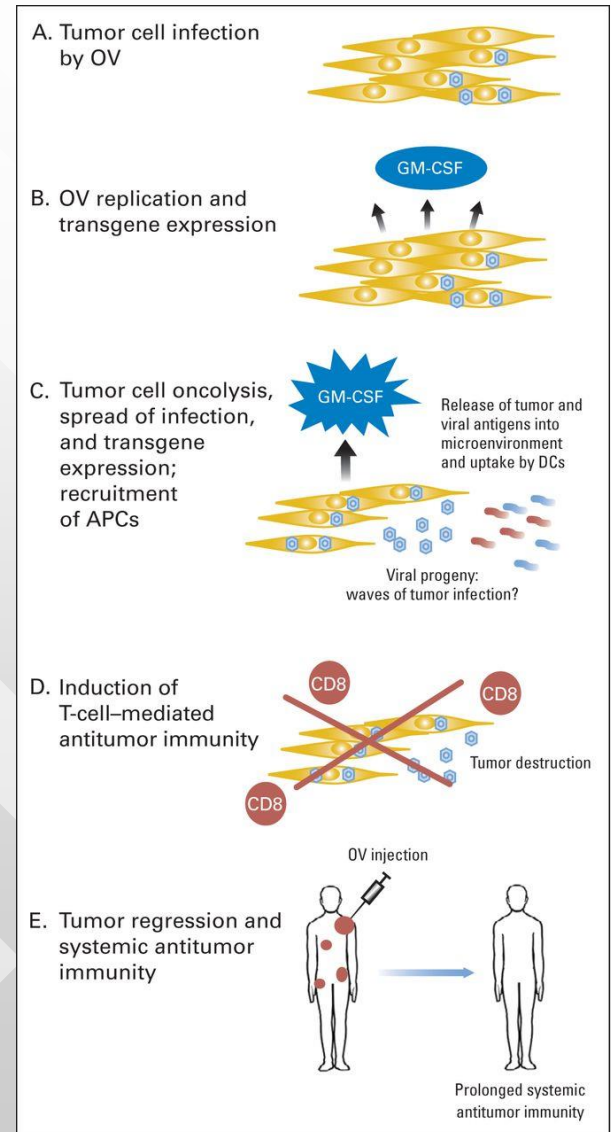
# Farmaco antitumorale basato su un herpesvirus

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato per la prima volta nel 2015 una terapia oncolitica virale (OV): un virus come farmaco contro il melanoma (inoperabile e metastatico)

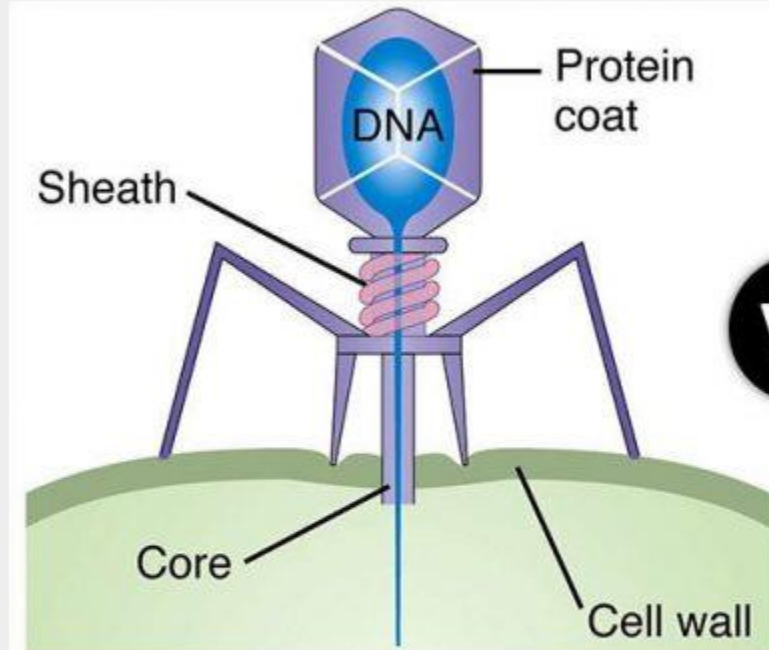


Il farmaco, detto **T-VEC** (talimogene laherparepvec, nome commerciale **IMLYGIC**), è una forma geneticamente attenuata di Herpes Simplex di tipo 1 (HSV-1), che infetta solo le cellule ammalate di tumore (Andtbacka et al., J. Clin. Oncol. 2015)

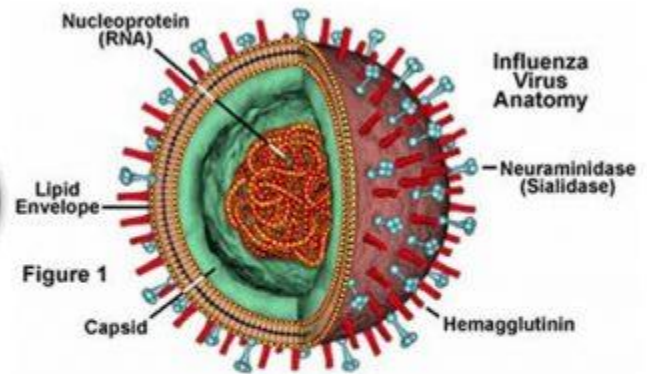
- Iniettato in un ammasso tumorale, IMLYGIC si replica all'interno delle cellule malate, producendo **GM-CSF**, una proteina stimolatrice del sistema immunitario, e uccidendo le cellule tumorali tramite lisi
- La lisi rilascia in circolo gli antigeni derivati dal tumore che, insieme alla GM-CSF, stimolano tramite un meccanismo complesso una **risposta antitumorale da parte del sistema immunitario**



# Virus a RNA



VS



***DNA Viruses vs. RNA Viruses***





I virus sono attualmente classificati secondo la “**Baltimore classification**”, in base al tipo di genoma (DNA o RNA), a singolo (ss) o a doppio (ds) filamento e alla modalità di replicazione



David Baltimore  
Presidente Emerito

California Institute of Technology (Pasadena)  
Premio Nobel 1975 per la Medicina e la Fisiologia  
insieme a Renato Dulbecco e Howard Temin

I: **dsDNA** (Adenovirus, **Herpesvirus**, **Poxvirus**)

II: (+)ssDNA con filamento positivo (Parvovirus)

III: dsRNA (Reovirus)

IV: (+)ssRNA con filamento positivo (**Flavivirus** agenti di Zika, SARS, West Nile, epatite C, dengue, e **Togavirus** agente della Chikungunya)

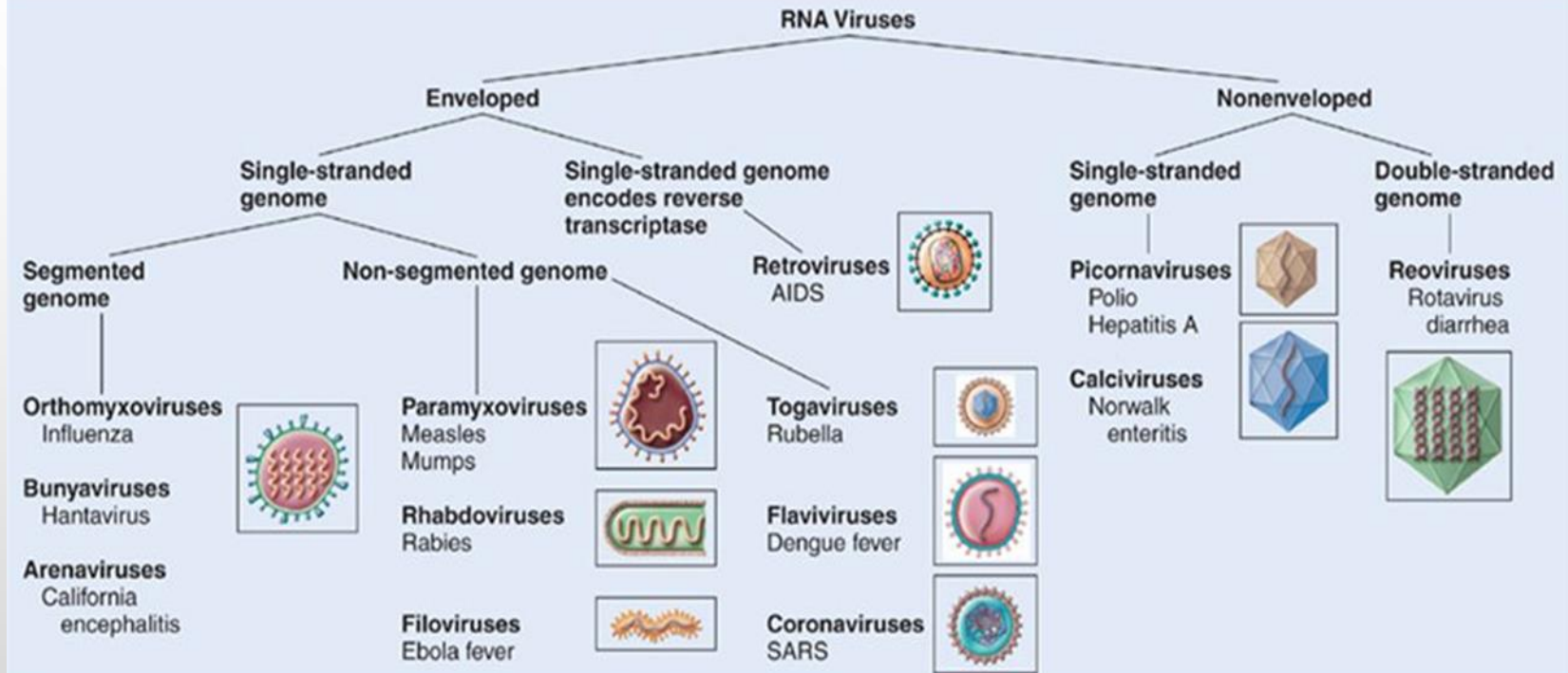
V: (-)ssRNA con filamento negativo, o “antisense” (**Orthomyxovirus** agenti dell’influenza, **Paramyxovirus** agenti di morbillo e parotite, **Ebolavirus** agenti della febbre emorragica Ebola)

VI: **ssRNA-RT** con filamento positivo ma con DNA intermedio nel ciclo (**Retrovirus**)

VII: dsDNA-RT con RNA intermedio nel ciclo (Hepadnavirus)




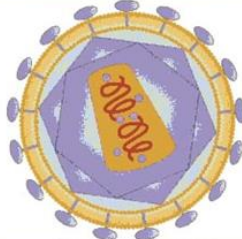
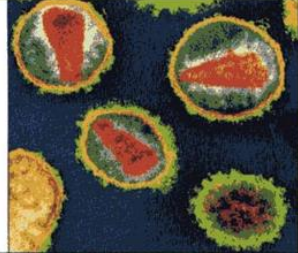


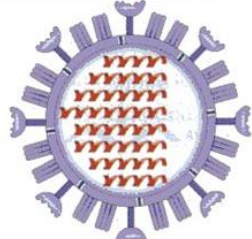
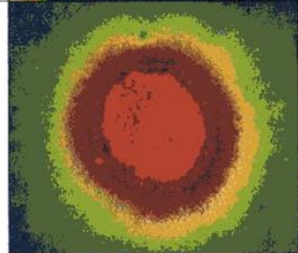

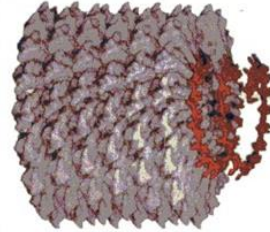


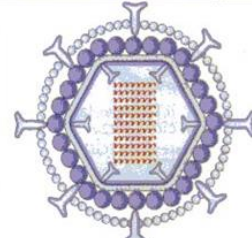
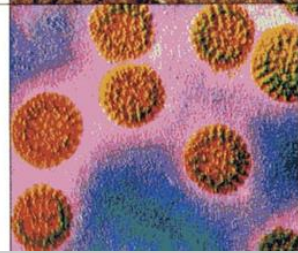
# Virus a RNA

## RNA Viruses with Examples of Diseases



**I virus a RNA sono i più pericolosi per la salute umana ed animale:** tra questi vi sono i virus agenti dell'influenza, della rabbia, del morbillo, della SARS, della poliomielite, delle febbri emorragiche Ebola e "dengue", e retrovirus come HIV

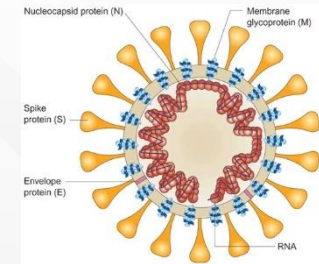
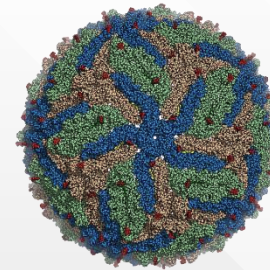
Il genoma della maggior parte dei virus a RNA è costituito da un singolo filamento con senso positivo (+ssRNA) o con senso negativo (-ssRNA)

Tipo di genoma	Passaggi necessari per la produzione di mRNA virale	Esempi	
 <p>RNA retrovirus</p>	<p>Trascrizione inversa</p>  <p>Trascrizione</p>  <p>mRNA</p>	HIV	 
 <p>RNA a filamento negativo</p>	<p>Produzione di RNA complementare</p>  <p>Il nuovo filamento prodotto è l'mRNA</p>	Virus dell'influenza	 
 <p>RNA a filamento positivo</p>	<p>Il filamento è usato come mRNA</p>	Virus del mosaico del tabacco	 
 <p>RNA a doppio filamento</p>	<p>Un filamento è usato come mRNA</p>	Rotavirus	 

Se il genoma virale è costituito da un **singolo filamento di RNA a direzione positiva** (*positive-sense*), cioè da 5' a 3', l'RNA virale è già pronto per essere tradotto in proteina nella cellula ospite, come un normale RNA messaggero

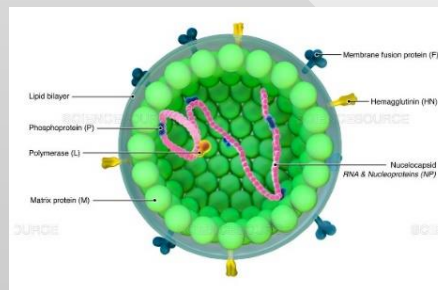
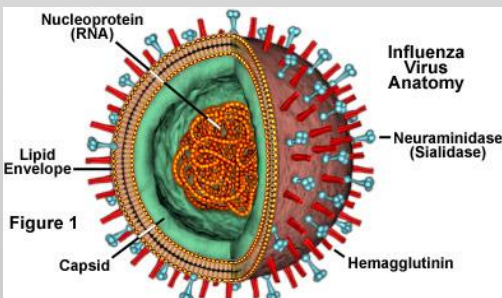
Non è quindi necessaria la presenza di una RNA polimerasi associata al genoma virale

Virus a RNA con questo tipo di genoma sono ad esempio Zika e il Coronavirus agente della SARS



Se il genoma virale è costituito da un **singolo filamento di RNA a direzione negativa** (*negative-sense*), cioè da 3' a 5', l'RNA virale deve codificare per un mRNA virale complementare: per ottenere le proteine virali l'RNA a direzione negativa deve essere prima trascritto da una RNA polimerasi virale in un mRNA virale a direzione positiva

Accanto al genoma virale deve quindi essere presente una RNA polimerasi virale



Virus a RNA con questo tipo di genoma sono ad esempio i virus influenzali e i paramyxovirus agenti del morbillo e della parotite

Virus a RNA a singolo filamento “antisenso” (-ssRNA):

Orthomyxovirus, Paramyxovirus, Ebolavirus

## Orthomyxovirus, virus a RNA ben noti....

I virus dell'influenza, come sempre in arrivo nella stagione fredda dell'emisfero occidentale

Ve ne sono in circolazione 4 tipi, "ereditati" dal 2009: A(H3N2), A(H1N1), e due ceppi B (Fonti: OMS e CDC)

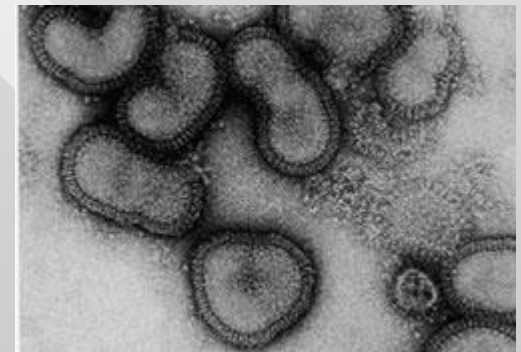
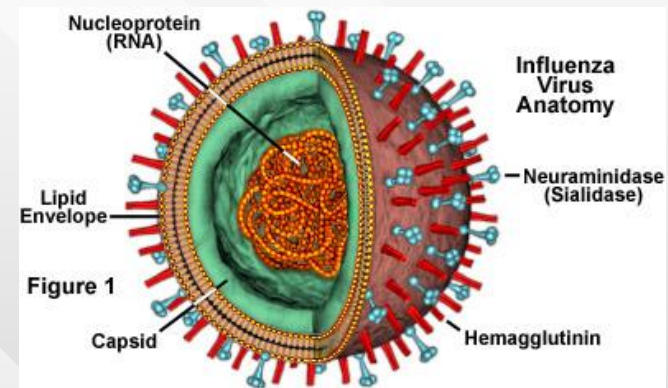
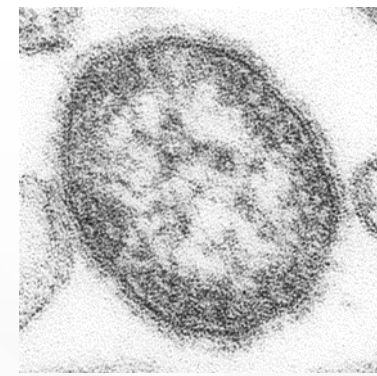
Il **vaccino quadrivalente invernale 2018-2019** consigliato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'emisfero settentrionale del pianeta contiene i seguenti ceppi virali:

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)
- A/Switzerland/8060/2017 (H3N2)
- B/Colorado/06/2017 (derivato da B/Victoria/2/87)
- B/Phuket/3073/2013 (derivato da B/Yamagata/16/88)

Per ora è stata evitata la pericolosa variante umana del **virus dell'influenza aviaria (H5N1)** che alcuni anni fa è **mutato in una forma più facilmente trasmissibile all'uomo**

I casi di contagio umano da H5N1 sono ancora ristretti ad **aree molto limitate del pianeta**

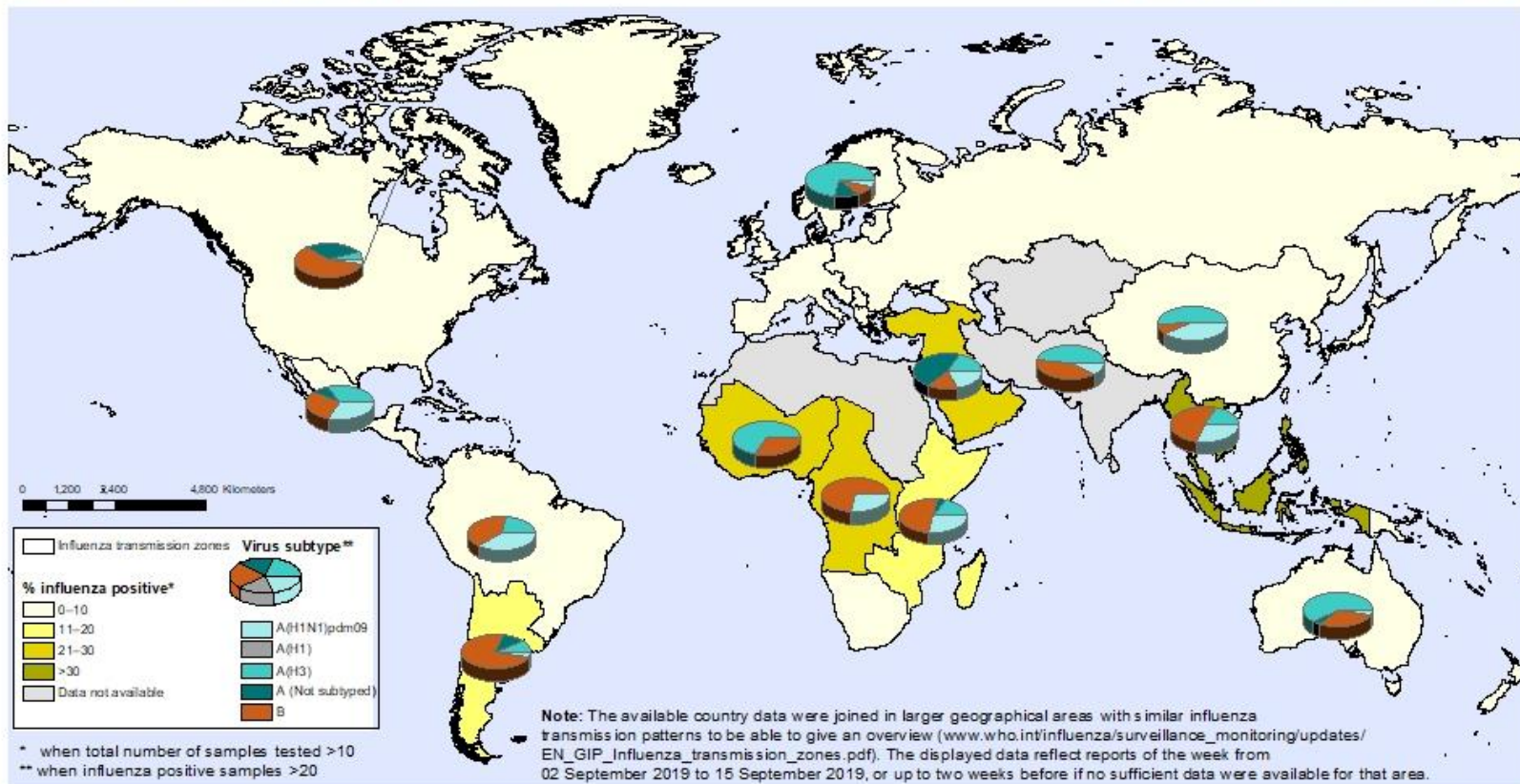
Fonti: <http://www.euro.who.int>; <https://www.cdc.gov>



# Percentuale di positività a ceppi influenzali fino al 27 settembre 2019

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza  
By influenza transmission zone

Status as of 27 September 2019



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

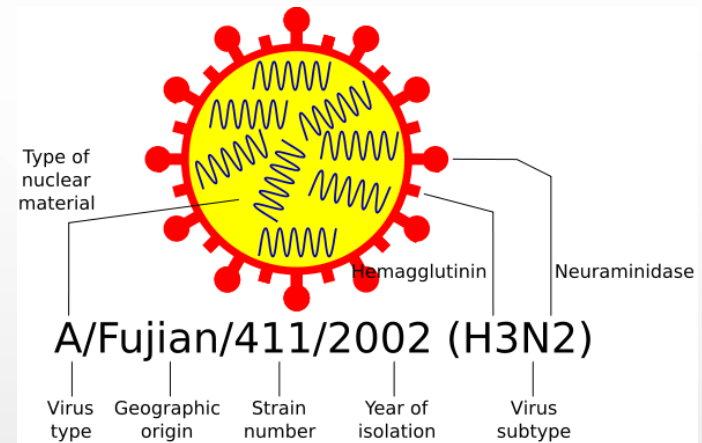
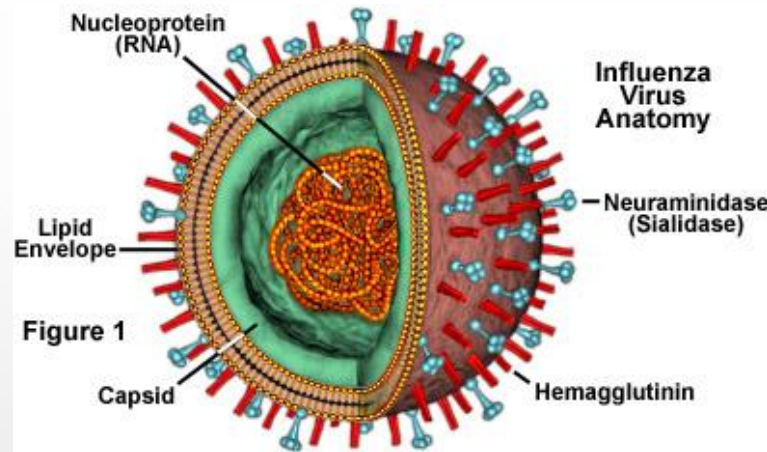
Data Source:  
Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS),  
FluNet (www.who.int/flu-net)



Fonte:

World Health Organization, [https://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/latest\\_update\\_GIP\\_surveillance/en/](https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/)

# Nomenclatura dei virus influenzali di tipo A



I virus influenzali di tipo A sono i più pericolosi per l'uomo: sono presenti in natura negli uccelli acquatici e periodicamente si trasferiscono all'avifauna domestica e all'uomo

Il genere **Influenzavirus A** è suddiviso in sierotipi sulla base della risposta anticorpale alle **emoagglutinine** (*haemoagglutin*, **H**) e alle **neuramminidasi** (**N**)

I sierotipi di influenza A che hanno causato pandemie nell'uomo sono, in ordine di pericolosità:

**H1N1** (pandemia di "spagnola", 1918, e pandemia di "suina" nel 2009-2010)

**H2N2** (pandemia di "asiatica", 1957)

**H3N2** (pandemia di "Hong Kong", 1968)

**H5N1** (pandemia temuta, ma non avvenuta, nel 2007-2008)

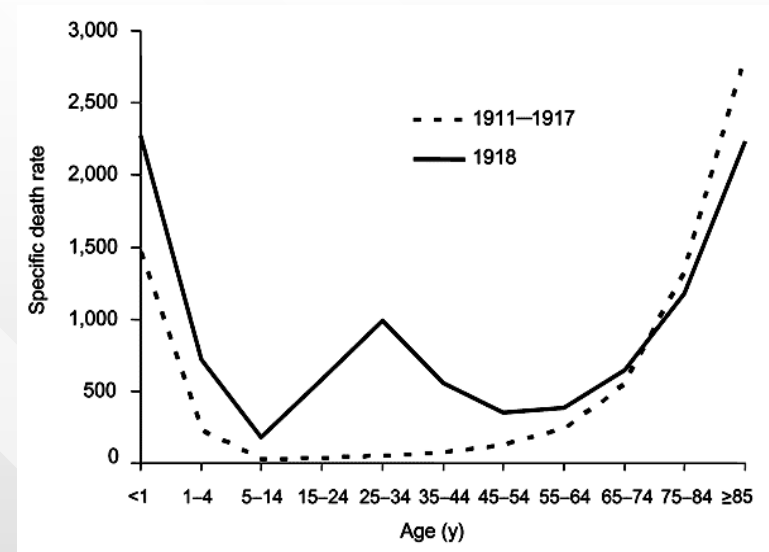
**H7N7**, agente di zoonosi molto virulente (aviaria 2003 in Emilia-Romagna)

**H1N2**, endemica nell'uomo e nei suini

I sierotipi H9N2, H7N2, H7N3 e H10N7 sono meno pericolosi



Una forma mutata di H1N1 ha probabilmente provocato la catastrofica pandemia di “spagnola” del 1918-1919 di cui ricorre il centenario nel 2018 (500 milioni di contagiati e 50-100 milioni di morti, pari a circa il 3% della popolazione mondiale)



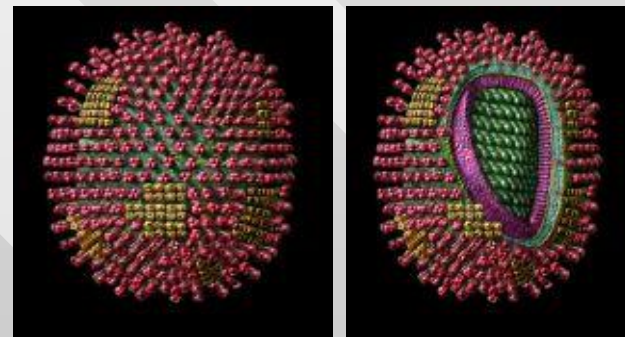
Il virus uccise in un solo anno più persone di quante non ne fossero state uccise in un secolo dalla terribile “Peste Nera” medioevale (causata dal batterio *Yersinia pestis*)

- Differenti curve di mortalità del virus influenzale “normale” e della variante di H1N1 che causò la pandemia di “spagnola” nel 1918

- Il picco insolito ed elevatissimo di mortalità tra i giovani fu probabilmente dovuto al fatto che il virus scatenava una violenta e rapida reazione immunitaria (“cytokine storm”)

## Pandemie influenzali storicamente documentate

Nome	Data	Decessi	Sottotipo	Gravità
Asiatica (Russa)	1889–1890	1 milione	H2N2	?
Spagnola	1918–1920	50-100 milioni	<b>H1N1</b>	5
Asiatica	1957–1958	1-1.5 milioni	H2N2	2
Hong Kong	1968–1969	0.75-1 milione	H3N2	2
SIV	2009-2010	18 000	H1N1	1



Influenza “suina” (Swine Influenza Virus, **SIV**),  
in seguito ridenominata **Influenza A(H1N1)**

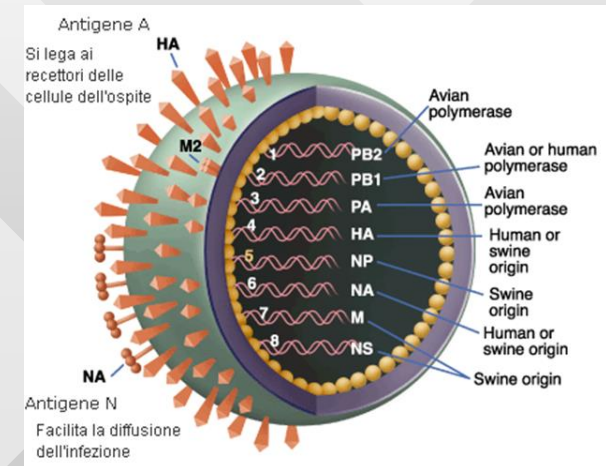
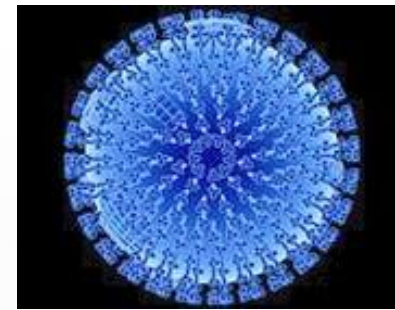
→ Pandemia 2009-2010

- L'influenza suina è una **malattia respiratoria acuta del maiale** (*Sus scrofa* L.), causata da **virus influenzali di tipo A** che provocano epidemie ad alta infettività e bassa mortalità tra i suini

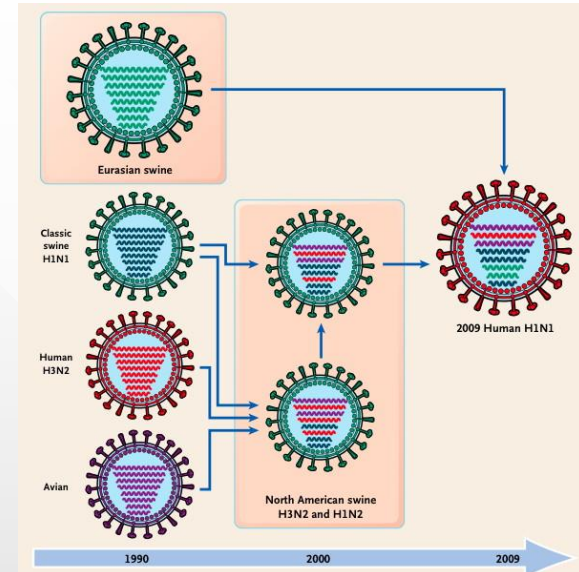
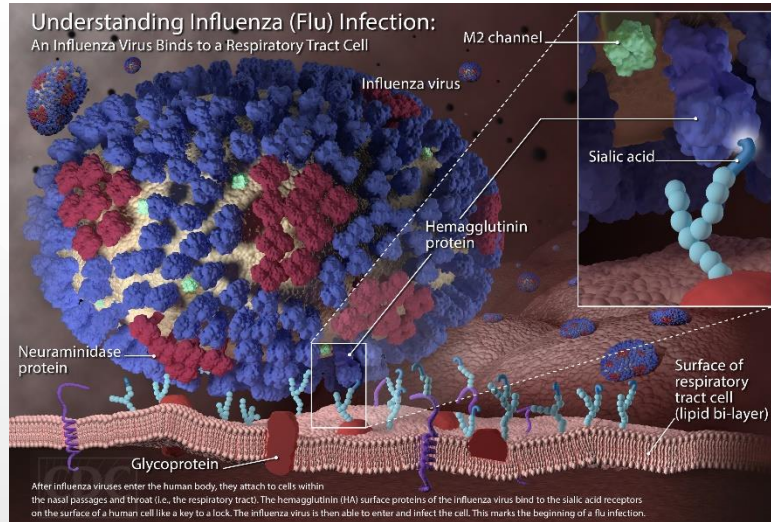
- Il virus dell'influenza suina (**Swine Influenza Virus o SIV**), è un virus della famiglia Orthomyxoviridae, genere **Influenzavirus A**, **sierotipo H1N1**, isolato per la prima volta nei maiali nel 1930

- La malattia non è di norma trasmissibile all'uomo, ma a volte contagia persone che lavorano a stretto contatto con i maiali

- Nel 2009 **la malattia ha effettuato il “salto di specie”** dal maiale all'uomo e quindi è ora a tutti gli effetti un tipo di **influenza umana**



# Velocità di mutazione del genoma a RNA



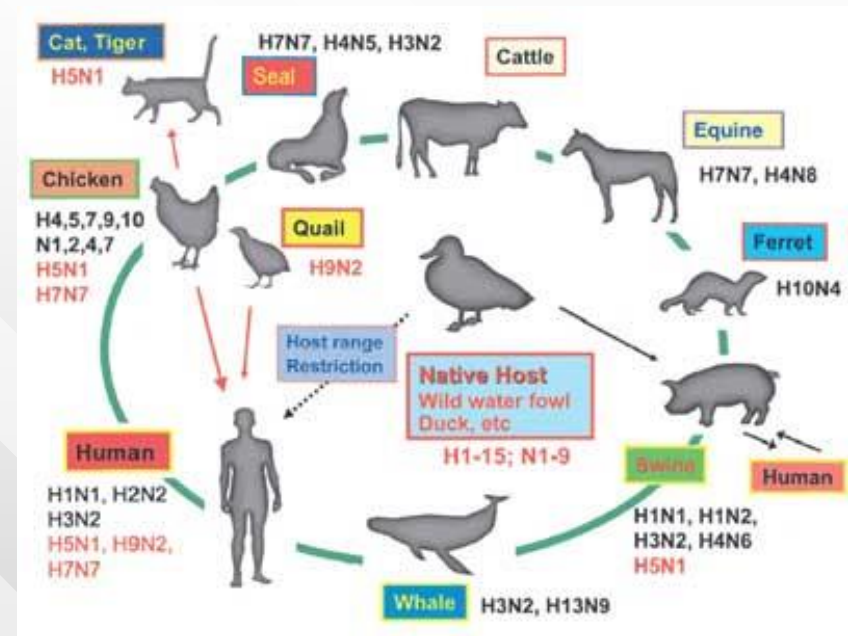
- Il virus aderisce alla superficie cellulare tramite l'emoagglutina
- I virus maturi si staccano non appena la neuramminidasi ha tagliato i residui di acido sialico della cellula ospite, che muore subito dopo il rilascio del virus
- A causa dell'assenza di enzimi correttori di bozze nel genoma a RNA, la RNA polimerasi-RNA dipendente causa un errore (inserzione di un singolo nucleotide) ogni 10 000 nucleotidi (corrispondenti alla lunghezza del genoma virale): quindi i virus influenzali mutano molto velocemente
- La separazione del genoma virale in segmenti separati permette un rimescolamento e riarrangiamento dei genomi, in particolare se più di un ceppo virale ha infettato la stessa cellula ospite.
- Il rapido cambiamento induce "antigenic shift", permettendo al virus di adattarsi meglio ed infettare nuove specie ospiti, favorendo l'insorgere di una pandemia

## Influenza umana-animale (Influenza at the Human-Animal Interface, HAI)

I virus influenzali animali che possono contagiare anche gli umani (come il virus dell'influenza aviaria, sottotipi H5N1 e H9N2, e il virus dell'influenza suina, sottotipi H1N1 e H3N2) sono detti **virus influenzali HAI**

Il rischio principale di contagio umano è l'**esposizione diretta o indiretta ad animali infetti, vivi o morti, o ad ambienti contaminati**

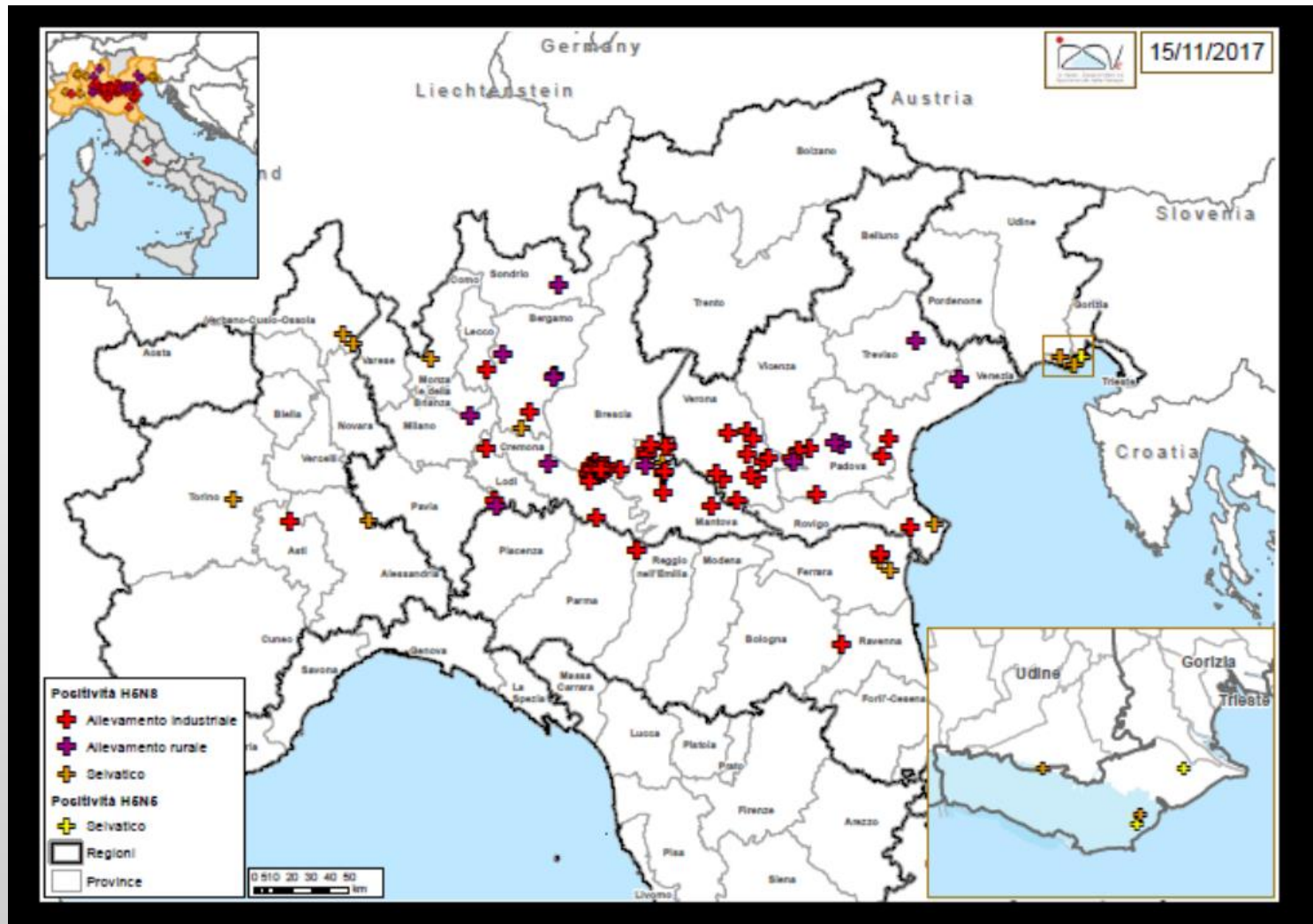
I virus influenzali HAI circolano in ospiti multipli, mescolando i propri geni e generando nuove pericolose combinazioni virali, a causa dei difetti di replicazione tipici dei virus a RNA



Tutte le 4 pandemie influenzali finora documentate sono state causate da virus con componenti genetiche tipiche delle varianti animali

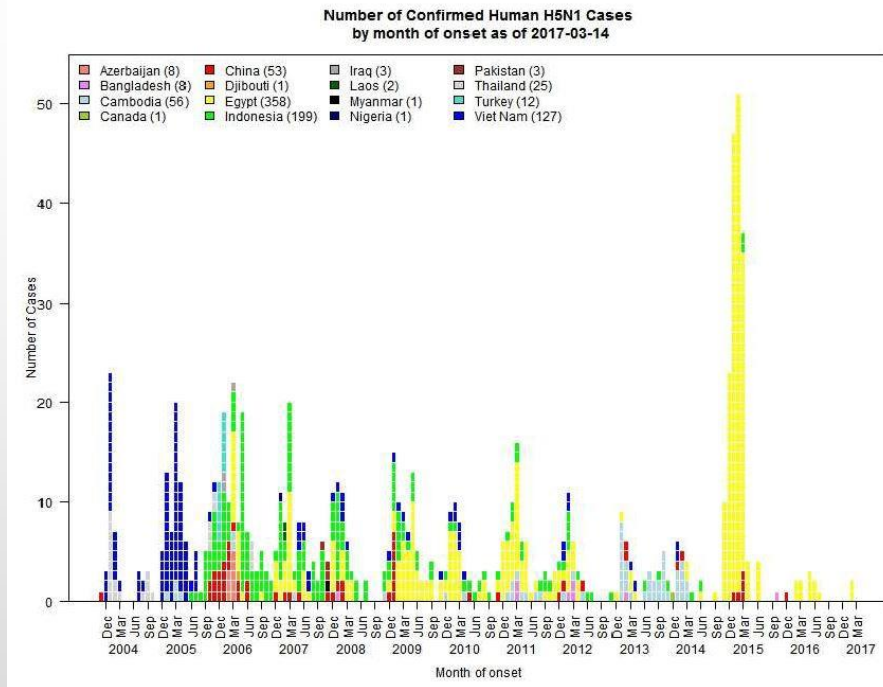
**L'influenza aviaria è un tipico caso di virus influenzale HAI**

# Influenza aviaria A(H5N8) ad alta patogenicità e A(H5N6): focolai in allevamenti di polli e tacchini in Nord Italia nel 2017

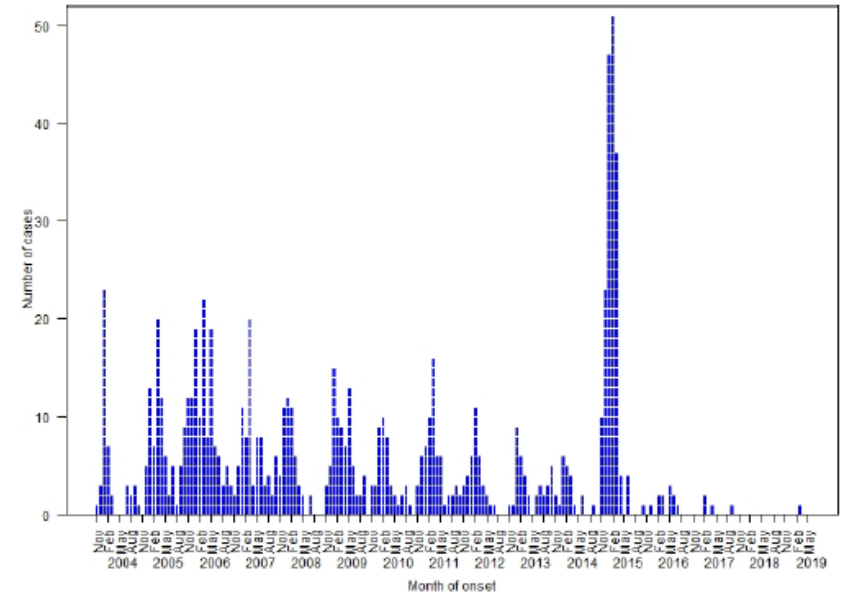


Fonte: Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) Report 2017

# Casi di influenza aviaria umana A(H5N1) e di A(H7N9) documentati dal 2003 fino al 10 maggio 2019 (fonte: WHO 2019)



**Figure 1: Epidemiological curve of avian influenza A(H5N1) cases in humans by month of onset, 2003-2019.**

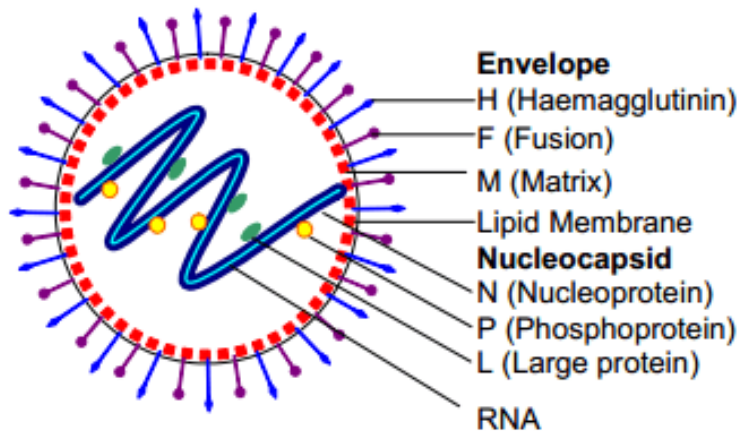
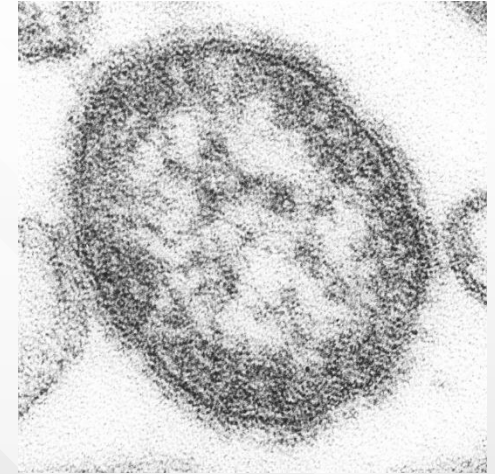


- I dati WHO pubblicati fino al 10 maggio 2019 riportano un totale di 861 casi confermati di A(H5N1) umana a partire dal 2003, con **455 morti**, prevalentemente in Indonesia, Egitto, Vietnam, Cambogia e Cina (la mortalità del virus nelle varie zone epidemiche è in media 53%)
- Dal 2013 al 2019 sono stati riscontrati **casi di influenza aviaria umana causata dal ceppo A(H7N9)**, prevalentemente in Cina: 918 casi, con **359 morti** (mortalità media 39%)

## I Paramyxoviridae, agenti del morbillo e della parotite

Famiglia di **virus dei Primati** con genoma a RNA a singolo filamento negativo, che provocano infezioni del tratto respiratorio, del sistema immunitario e della pelle, **ad altissima contagiosità, con complicità e mortalità significativa**

Il Morbillivirus MeV, esclusivo degli umani, causa il morbillo, malattia esantematica che può dare **gravi complicanze (encefalite, cecità e polmonite)** nei bambini sotto i 5 anni e negli adulti sopra i 30, e in generale in persone denutrite o con sistema immunitario indebolito da AIDS o da altre malattie



Il vaccino contro MeV è disponibile dal 1954 e le campagne di vaccinazioni in tutto il mondo hanno diminuito dell'84% la mortalità infantile per questa malattia (da 550100 nel 2000 a 89780 nel 2016)

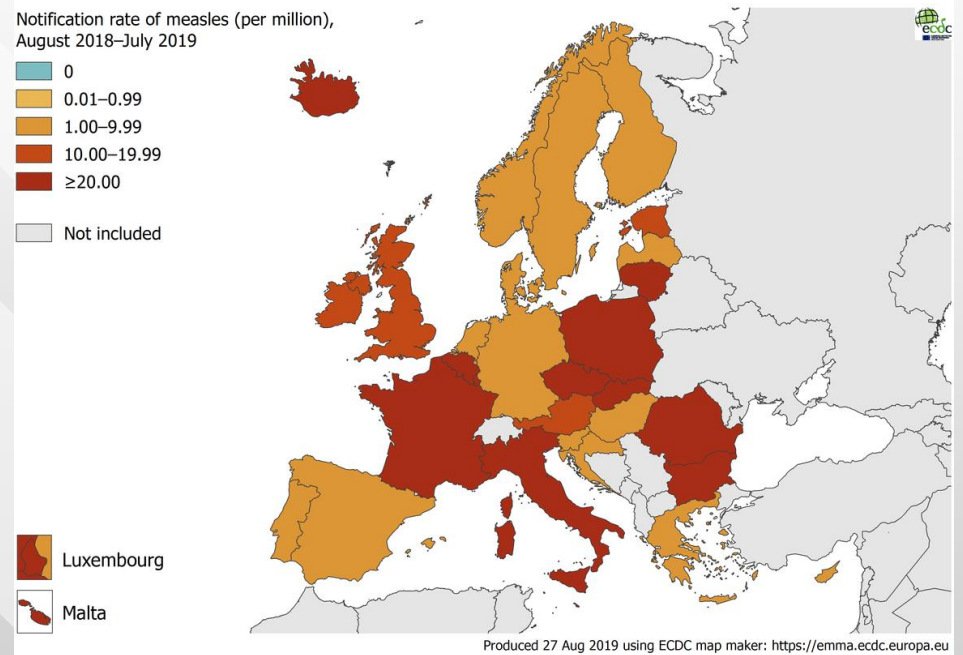
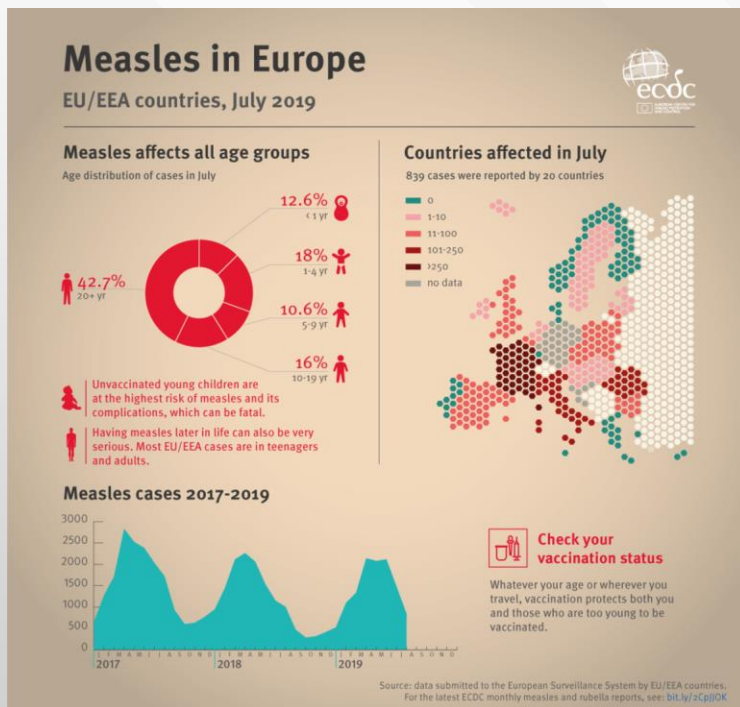
Fonte: <http://www.who.int/>



## Morbillo in Italia dal 2017 al 2019: un triste (e assurdo) primato

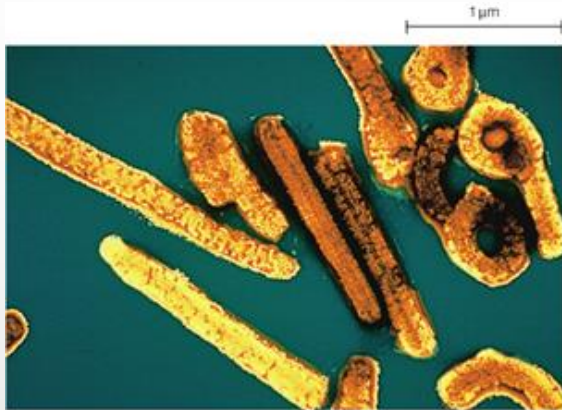
Nel 2017 sono stati segnalati in Italia **4991 casi di morbillo**, nel 2018 **2295 casi** e dal 1 gennaio al 31 agosto 2019 **1571 casi** (dati ufficiali del Bollettino dell'Istituto Superiore di Sanità)

Le segnalazioni provengono da tutte le Regioni, ma il 50% dei casi è stato riscontrato in Lazio e Lombardia. Tra tutti i casi, 90 si sono verificati in operatori sanitari e 42 in operatori scolastici. **L'87% dei casi era non vaccinato al momento del contagio e il 31% ha sviluppato almeno una complicanza.** Nel 2018 vi sono stati **2 decessi** per complicazioni neurologiche e respiratorie.

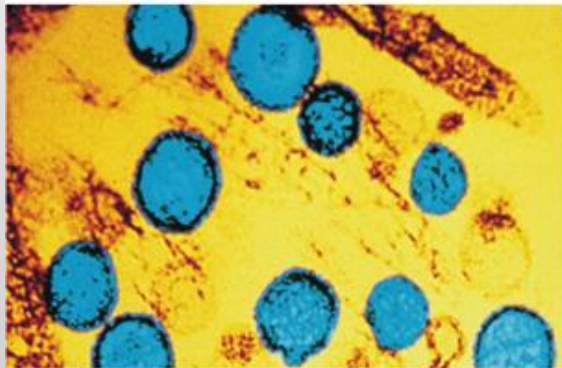


Confrontando questi dati con quelli riportati dall'European Centre for Disease Control (ECDC) per l'Europa, quadruplicati dal 2017 in corrispondenza con la diminuzione nelle vaccinazioni, nel 2019 risulta **che l'Italia è ancora tra i paesi in cui sono stati riscontrati più di 1000 casi**, ed è **terza dopo Francia e Bulgaria** in questa triste classifica

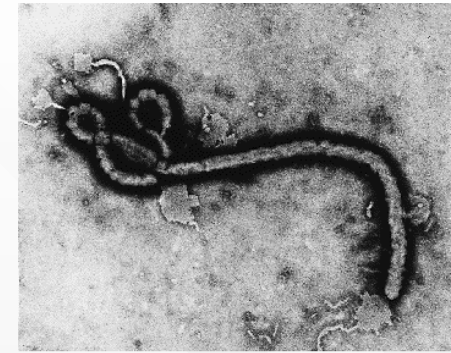
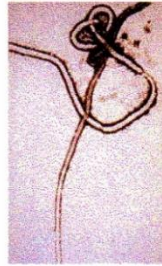
## Altri pericolosi virus a RNA: **Ebola** e Hantavirus



(a) Il virus Ebola. Ogni particella virale filamentosa è una fibra di RNA avvolta da proteine e dotata di involucro. L'RNA è a singolo filamento (classe V nella Tabella 18.1).



(b) L'hantavirus. Un altro virus dotato di involucro, l'hantavirus, possiede un genoma di RNA a singolo filamento (classe V nella Tabella 18.1) suddiviso in tre segmenti.

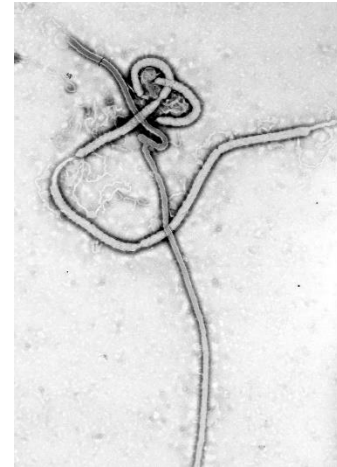


Electron micrograph of Ebola Zaire virus. This is the first photo ever taken (10/13/76) by Dr. F. A. Murphy, now at UC Davis, then at CDC. Diagnostic specimen in cell culture at 160,000X magnification.

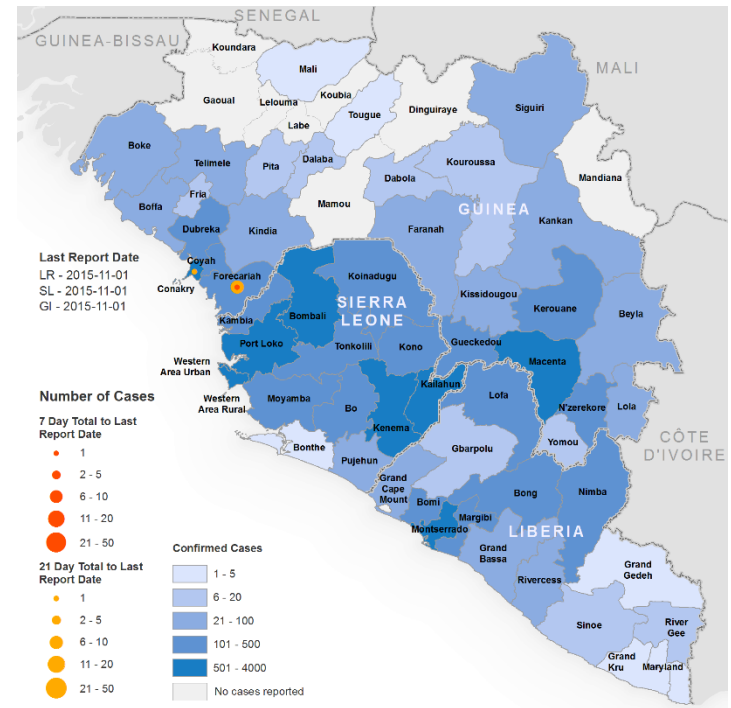
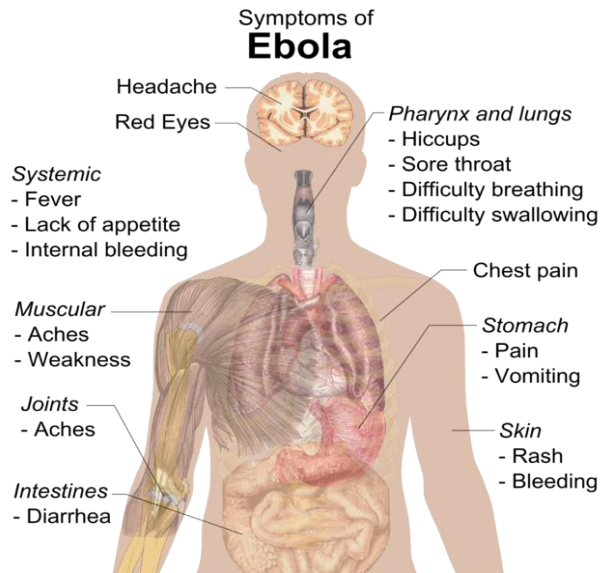
- **Ebola**, isolato per la prima volta nel 1976 in Congo, causa una **febbre emorragica fortemente contagiosa (EVD)** e a **mortalità elevatissima**: nel 2014 ha causato una grave ed estesa epidemia in Africa occidentale

- **Hantavirus**, isolati per la prima volta in Corea del Sud nel 1970, causano **febbri emorragiche con sindromi renali e cardiache, a mortalità elevata (50%)**

- Ebola (EBOV) è un virus a RNA appartenente alla famiglia Filoviridae, agente di una **febbre emorragica fatale** e fulminante (EVD) negli umani e in altri mammiferi
- Identificato per la prima volta nel 1976 in Zaire (oggi Repubblica Democratica del Congo, DRC), causa periodiche epidemie localizzate (“**outbreaks**”) ad altissima mortalità



Mayinga N., la prima persona deceduta nel 1976 per EVD



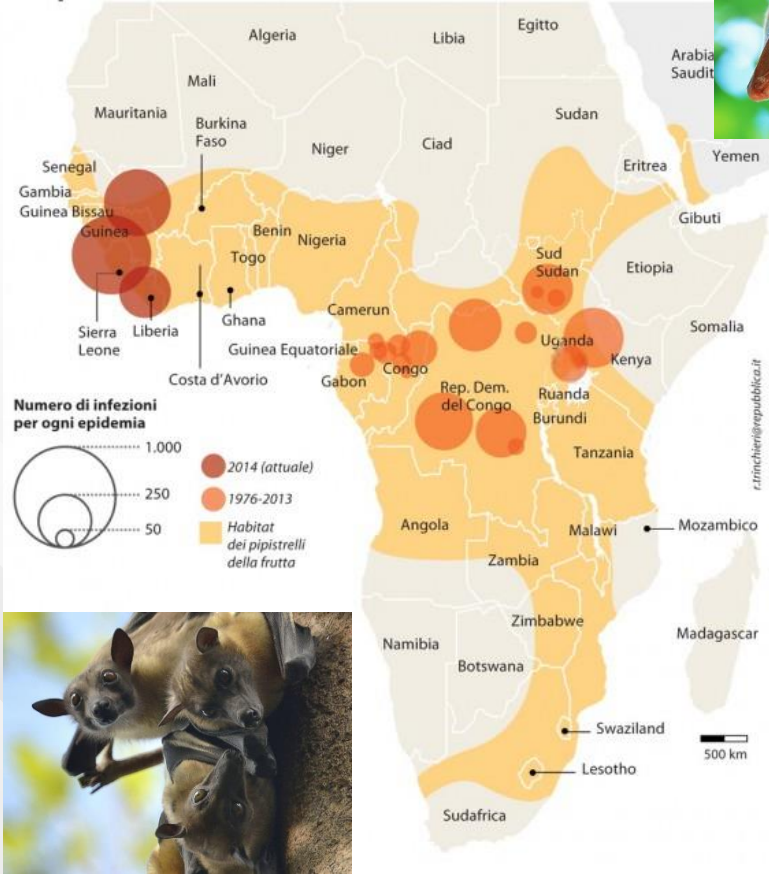
L'epidemia del 2014-2016 è stata la più estesa degli ultimi 30 anni e nel 2019 è in corso una recrudescenza con più di 3000 casi

# EVD e pipistrelli frugivori

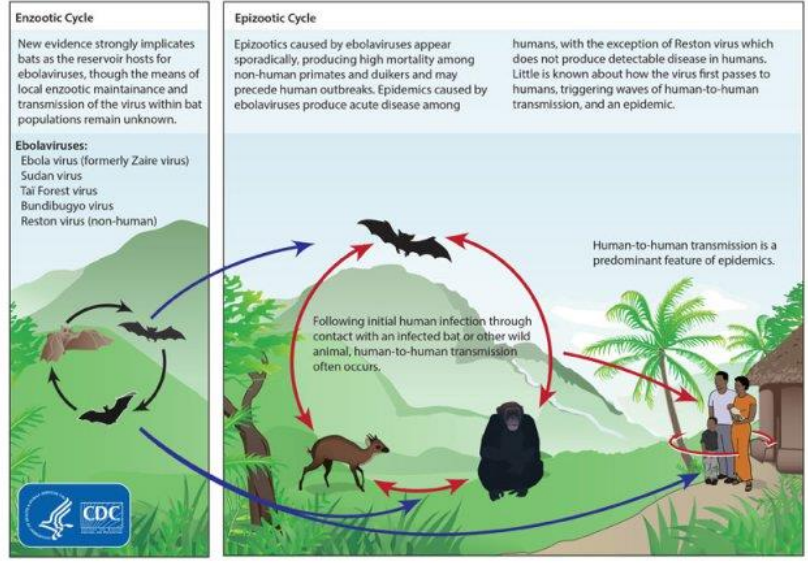


*Epomops franqueti*  
(Chiroptera Pteropoda)

## Le epidemie di Ebola



## Ebolavirus Ecology



Il virus Ebola è ospitato in **pipistrelli frugivori** comuni nell'Africa subsahariana ed equatoriale

Dai pipistrelli il virus si diffonde ad altre specie selvatiche e all'uomo (principalmente tramite **la caccia e il consumo di animali selvatici**, e il consumo di **frutta contaminata**)



# EBOLA VIRUS

Ebola hemorrhagic fever (Ebola HF) is one of numerous Viral Hemorrhagic Fevers. It is a severe, often fatal disease in humans and nonhuman primates (such as monkeys, gorillas, and chimpanzees).

Ebola HF is caused by infection with a virus of the family Filoviridae, genus Ebolavirus.

## PREVENTION

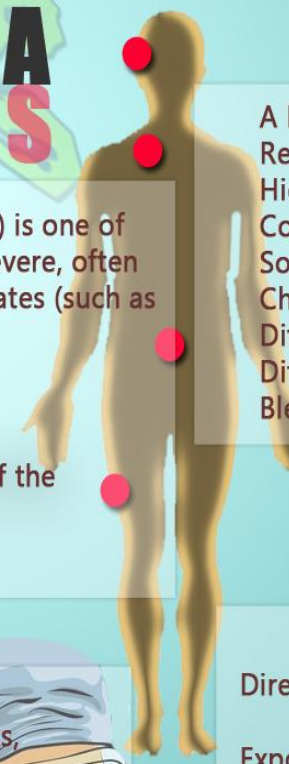
Wearing of protective clothing (such as masks, gloves, gowns, and goggles)

The use of infection-control measures (such as complete equipment sterilization and routine use of disinfectant)

Isolation of Ebola HF patients from contact with unprotected persons.



## SIGNS AND SYMPTOMS



- A Rash
- Red Eyes
- Hiccups
- Cough
- Sore throat
- Chest pain
- Difficulty breathing
- Difficulty swallowing
- Bleeding inside and outside of the body

- Fever
- Headache
- Joint and muscle aches
- Weakness
- Diarrhea
- Vomiting
- Stomach pain
- Lack of appetite

## TRANSMISSION

Direct contact with the blood or secretions of an infected person

Exposure to objects (such as needles) that have been contaminated with infected secretions



Source: [cdc.gov/](http://cdc.gov/)

**INQUIRER.net**

Infographics by  
Bernard Esguerra

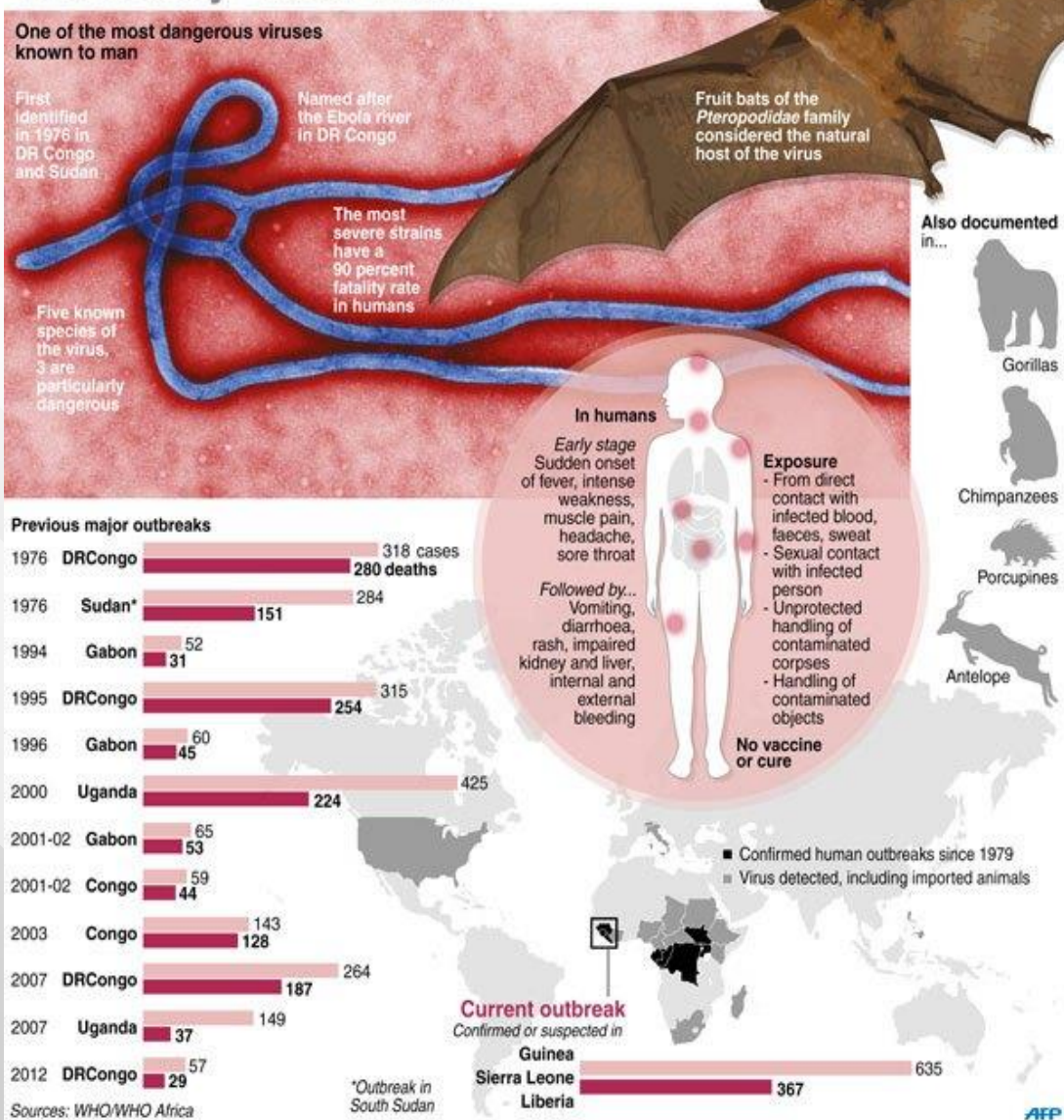
Le epidemie di EVD dal 1976 al 2013 non avevano mai superato le 500 persone colpite

Quella iniziata nel 2014 ha colpito fino al 2016 un totale di 28616 persone in 12 paesi (di cui 5 non africani), con **11 310 morti**. Circa 10 000 persone hanno contratto la malattia e sono sopravvissute



L'epidemia in corso nel 2019 ha coinvolto circa 3000 persone, ma **le autorità della DRC non hanno ancora rilasciato dati attendibili** sul numero di persone effettivamente colpite e sul numero di decessi

## The deadly Ebola virus

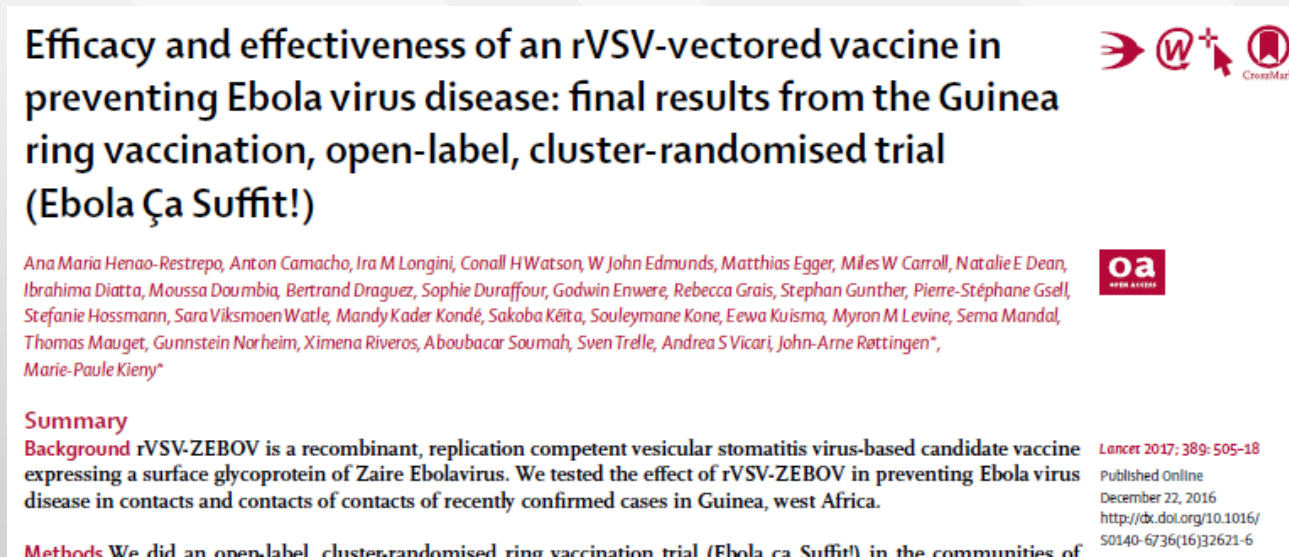


Fonte: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>

# Ebola, vaccino finalmente disponibile

Nel 2015 sono stati pubblicati i primi dati sulla sperimentazione clinica in Guinea di un **vaccino contro Ebola**, ottenuto da un **virus della stomatite vescicolare**, geneticamente modificato per esprimere una glicoproteina di superficie del ceppo Zaire Ebolavirus (rVSV-ZEBOV) (Henao-Restrepo et al., The Lancet, 2015)




I risultati sono stati confermati e pubblicati nel 2017, al termine della sperimentazione (Henao-Restrepo et al., The Lancet, 2017)




**Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!)**

Ana Maria Henao-Restrepo, Anton Camacho, Ira M Longini, Conall H Watson, W John Edmunds, Matthias Egger, Miles W Carroll, Natalie E Dean, Ibrahima Diatta, Moussa Doumbia, Bertrand Draguez, Sophie Duraffour, Godwin Enwere, Rebecca Grais, Stephan Gunther, Pierre-Stéphane Gsell, Stefanie Hossmann, Sara Viksmoen Watle, Mandy Kader Kondé, Sakoba Kèita, Souleymane Kone, Eewa Kuisma, Myron M Levine, Sema Mandal, Thomas Mauget, Gunnstein Norheim, Ximena Riveros, Aboubacar Soumah, Sven Trelle, Andrea S Vicari, John-Arne Røttingen\*, Marie-Paule Kienny\*

**Summary**  
**Background** rVSV-ZEBOV is a recombinant, replication competent vesicular stomatitis virus-based candidate vaccine expressing a surface glycoprotein of Zaire Ebolavirus. We tested the effect of rVSV-ZEBOV in preventing Ebola virus disease in contacts and contacts of contacts of recently confirmed cases in Guinea, west Africa.  
**Methods** We did an open-label, cluster-randomised, ring vaccination trial (Ebola ça Suffit!) in the communities of



**Lancet 2017; 389: 505–18**  
Published Online  
December 22, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)

Nei test clinici finali su 11841 persone **l'efficacia del vaccino ha raggiunto il 100%** ed il vaccino è usato attualmente per combattere l'epidemia in corso nella DRC