

Il virus dell'influenza

Come è fatto e come si scatena

Rischi e complicazioni che il virus
può determinare

Cosa si intende quando
si parla di influenza?



L'influenza è un'infezione acuta del tratto respiratorio,
ad esordio rapido e ad evoluzione relativamente veloce.

E' una patologia a decorso generalmente benigno, anche se in talune persone le complicanze possono essere severe o letali.



Sintomi e persone a rischio

Sintomi più comuni

- Febbre (38-41°C)
- Tosse
- Mal di gola
- Ostruzione nasale e rinorrea
- Mialgie diffuse
- Mal di testa
- Malessere/astenia
- Vomito e diarrea, frequenti



Chi è a rischio di complicazioni?

- persone oltre i 65 anni
- persone con malattie croniche/metaboliche
- bambini trattati con a.acetilsal. a rischio di S. di Reye
- donne in gravidanza (2°-3°trim.)
- residenti in case di cura

E' influenza o sindrome parainfluenzale ?

Influenza

s. parainfluenzale

- **Febbre** Improvvisa e alta > 39° di solito Scarsa o assente
- **Mal di testa** prominente raro
- **Dolori muscolari** comuni e intensi lievi
- **Affaticamento** sì, fino a 2-3 sett. solitamente lieve
- **Naso chiuso** spesso comune
- **Mal di gola** spesso comune

TRASMISSIONE

-L'infezione si trasmette per contagio interumano attraverso secrezioni respiratorie di individui infetti.

-Il virus viene trasmesso facilmente per aerosol (è relativamente stabile) e bastano poche particelle virali per iniziare l'infezione.

- AEROSOL
 - 100,000 - 1,000,000
VIRIONI PER
GOCCIOLINA
- 18-72 ORE DI
INCUBAZIONE
- SECREZIONI

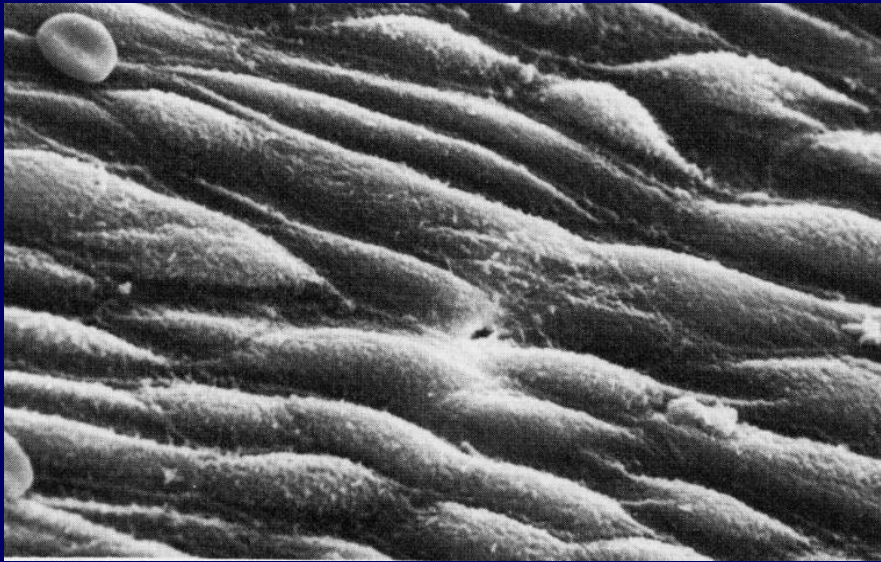
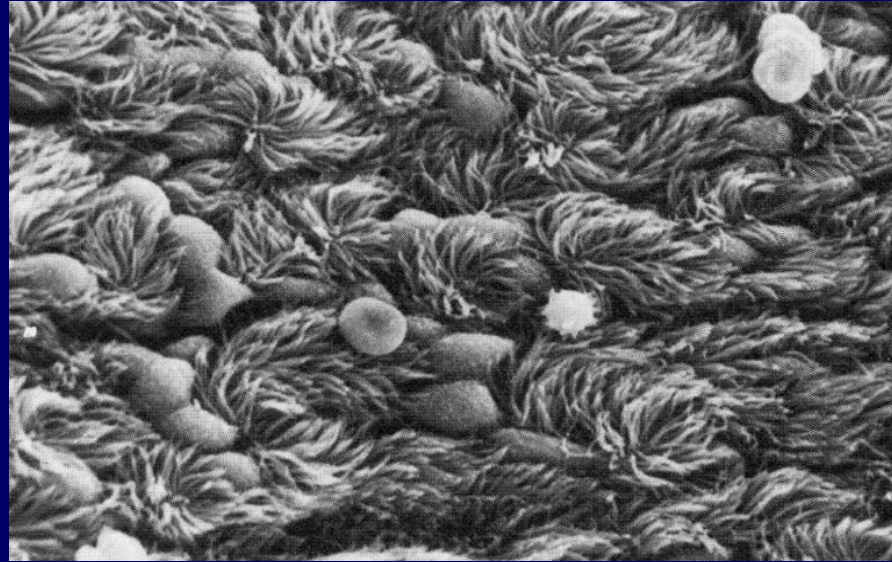


Patogenesi

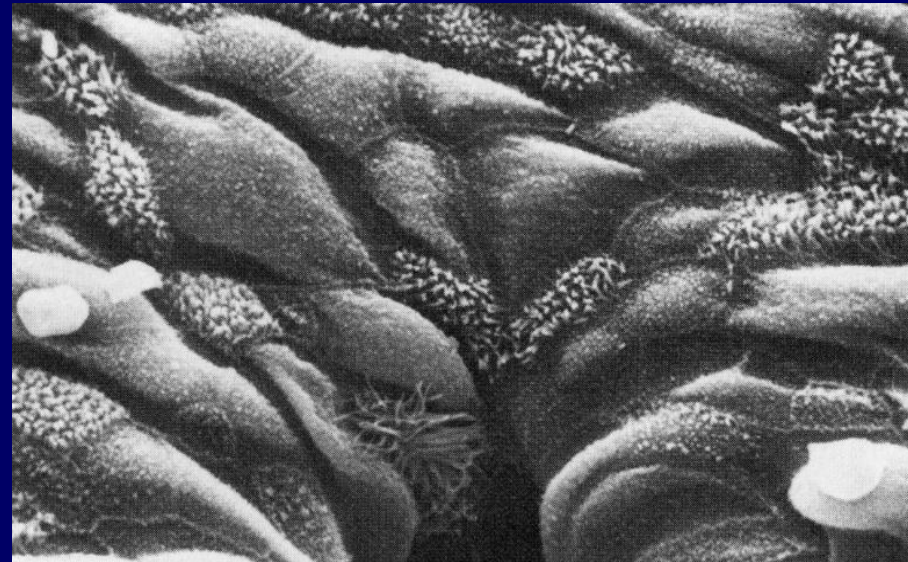
- Infezione iniziale cellule epitelio ciliato di trachea e bronchi;
- Replicazione virale ogni 4-6 ore circa; liberazione virioni per lisi cellulare; disseminazione infezione;
- Danni epitelio ciliato rendono l'apparato respiratorio maggiormente suscettibile a superinfezioni batteriche.



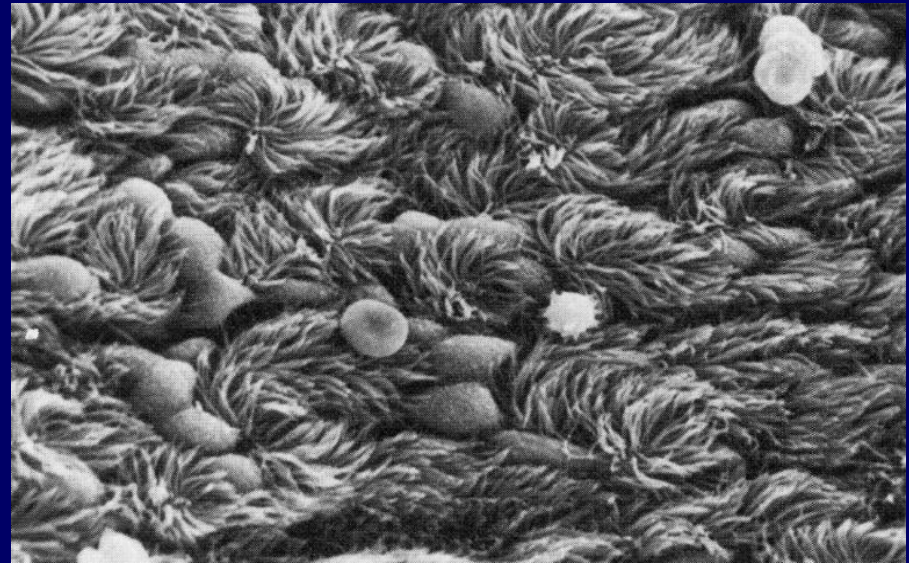
NORMAL TRACHEAL MUCOSA



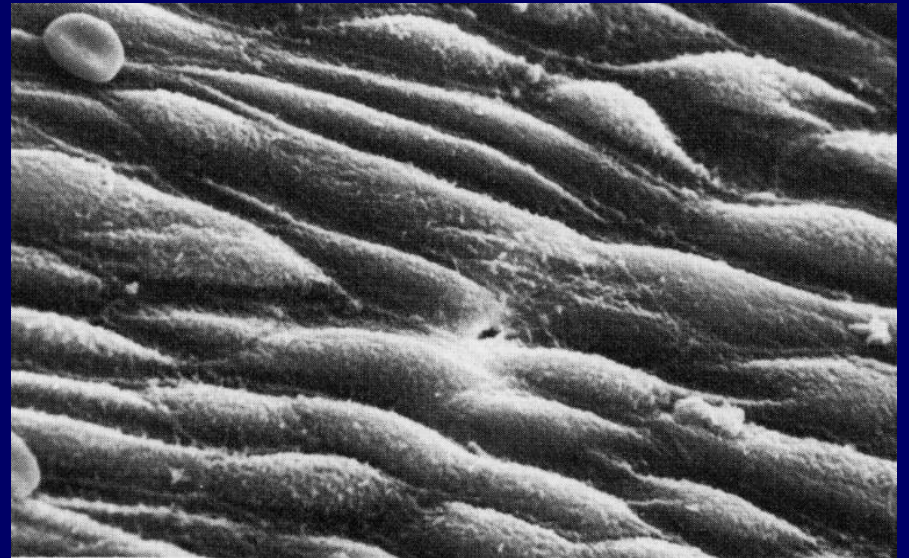
3 DAYS POST-INFECTION



7 DAYS POST-INFECTION



- Diminuzione dell'espulsione di corpi estranei.
- Rischio di infezioni batteriche



Patogenesi e manifestazioni cliniche

- La sintomatologia è sistemica nonostante l'infezione sia localizzata solo all'apparato respiratorio, a causa del rilascio in circolo di importanti mediatori dell'infiammazione (pirogeni endogeni: IL-1, IL-6, TNF α).
- L'influenza presenta comunque un ampio spettro nelle manifestazioni cliniche, come per molte altre malattie.

Meccanismi aspecifici attivati dall'infezione

Febbre

Contribuisce all'inibizione della replicazione virale sia potenziando le difese immunitarie (effetto indiretto), che alterando le funzioni enzimatiche virali (effetto diretto): un aumento anche modesto (da 37° a 38°C) può causare una sensibile riduzione delle capacità replicative di molti virus.

Nell'uomo la febbre può essere indotta da vari pirogeni endogeni prodotti nel corso dell'infezione virale (IL-1, IL-6, la prostaglandina E₂, TNF).

Complicanze dell'influenza

Complicanze respiratorie

- Otitis
- Sinusiti
- Bronchite
- Polmonite da virus influenzale
- Broncopolmonite da sovrainfezione batterica

Complicanze extra-respiratorie

- Miocardite
- Convulsioni
- Insufficienza renale
- Sindrome di Reye

Aggravamento delle condizioni in pazienti con pre-esistenti malattie cardiache, bronco-polmonari e renali

Complicanze respiratorie dell'influenza

La polmonite virale primaria, la polmonite secondaria di origine batterica o mista (virale- batterica).

- **La primaria si presenta come una influenza acuta che non recede, con cianosi. La produzione di escreato, talvolta ematico è modesta.**
- **La polmonite secondaria segue un episodio acuto influenzale. Segni e sintomi di polmonite batterica, includenti espettorato purulento, tosse, segni clinici e radiografici di consolidamento polmonare. I batteri più comunemente in causa sono lo **S. pneumoniae, lo S. aureus, H. influenzae.** Più frequente negli anziani e nei soggetti ad alto rischio per cardiopatie croniche, pneumopatie croniche**
- **Fra le altre complicazioni polmonari associate alla influenza si annoverano peggioramenti **delle BPCO, esacerbazioni dell'asma bronchiale, bronchite cronica.** Nei bambini la influenza può essere associata **a sinusite** come pure ad **otite media****

(Dolin R, in Harrison's: principles of internal medicine, 16ma edizione)

Qual è l'agente eziologico dell'influenza?





Il Virus dell'influenza genere Orthomyxovirus

- ✓ Virus altamente contagioso che circola dalla fine dell'autunno, in inverno e all'inizio della primavera.
- ✓ E' trasmesso per via aerea da uomo a uomo, attraverso l'aerosol causato da tosse e starnuti.
- ✓ L'incubazione è di 1-5 giorni
- ✓ Infettività: da 1-2 giorni prima a 4-5 giorni dopo la comparsa dei sintomi
- ✓ Infetta tutte le età ed è responsabile di una malattia generalmente lieve ma che può presentare complicazioni severe.



Resistenza del virus

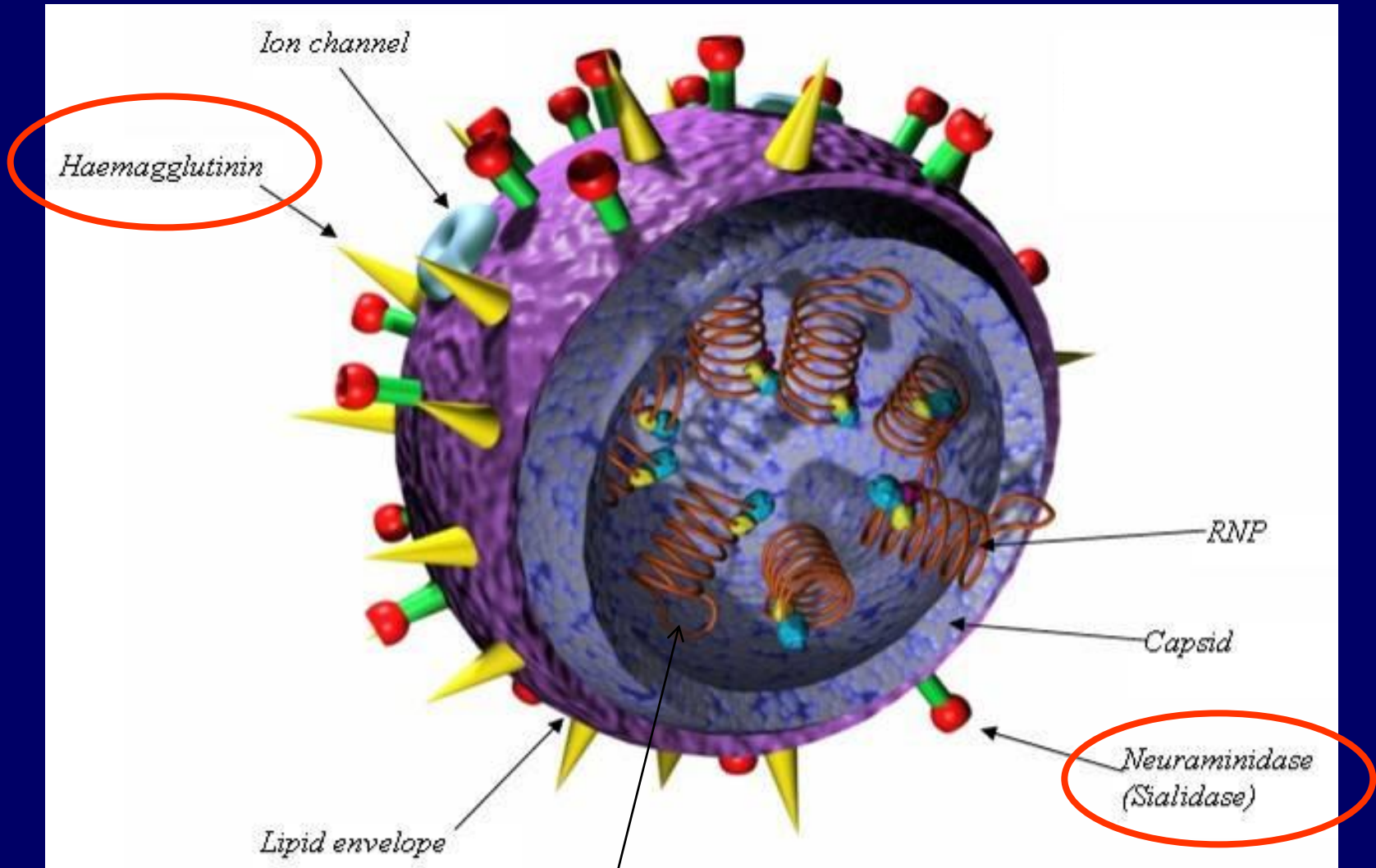
✓ Il virus è poco resistente e viene rapidamente inattivato da alcool, calore ($> 37^{\circ}\text{C}$), solventi organici e comuni disinfettanti

✓ Il virus può conservare la sua infettività per alcuni giorni, se mantenuto a 4°C in particolari condizioni (umidità e presenza di sostanze stabilizzanti) o per lungo tempo a -80°C

Che cosa sono i Virus

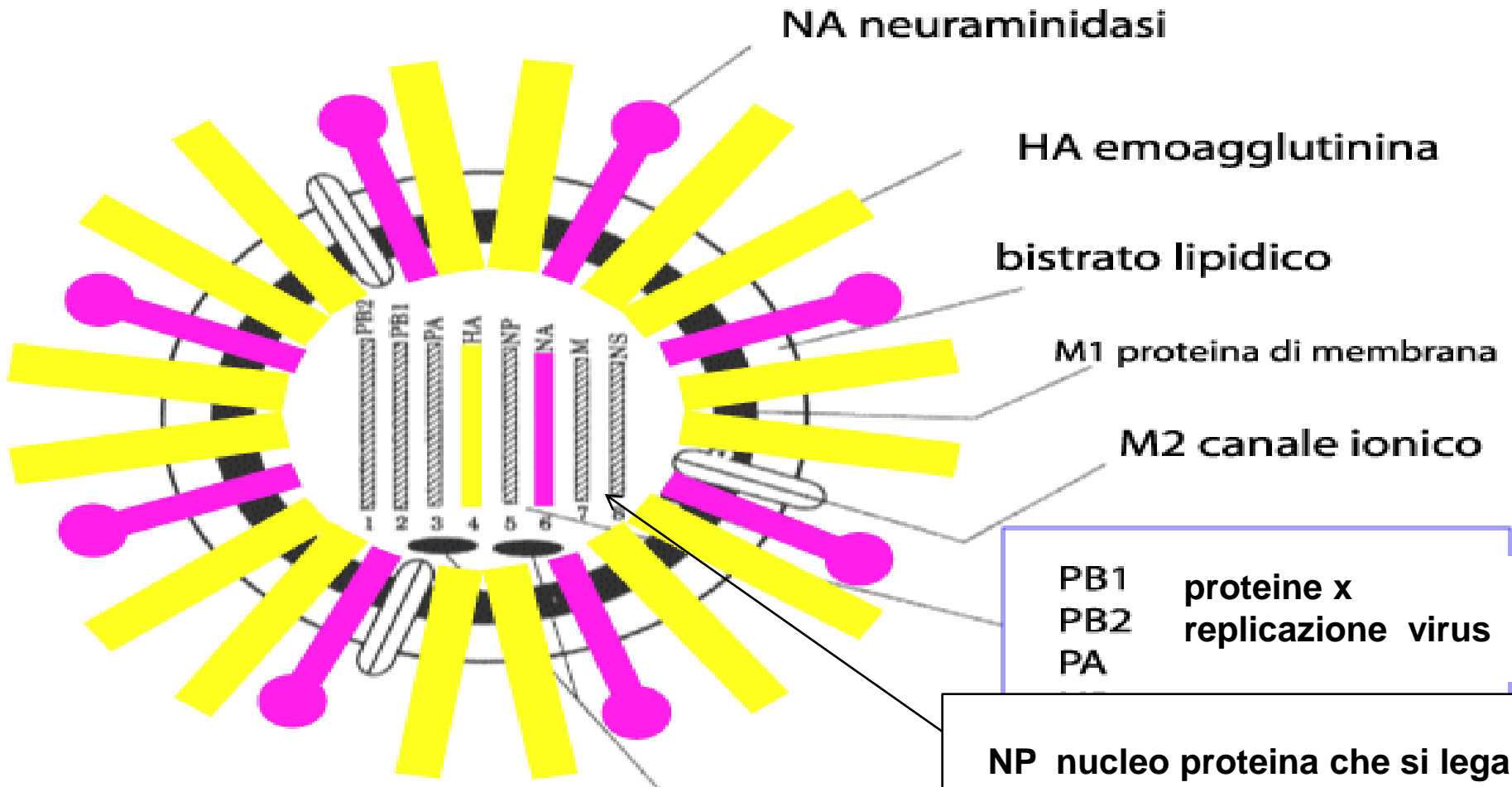
- **Complessi Macromolecolari non visibili al microscopio ottico ma a quello elettronico.**
- **Sono dei parassiti intracellulari obbligati.**
- **Entrano all'interno della cellula animale per nutrirsi e riprodursi.**
- **Possono mutare l'involucro proteico che li riveste ingannando il sistema immunitario degli ospiti che vanno a colonizzare favorendo l'infezione**
- **Sono costituiti da un solo tipo di acido nucleico (DNA o RNA)**

Virus dell'influenza (80-120 nm)



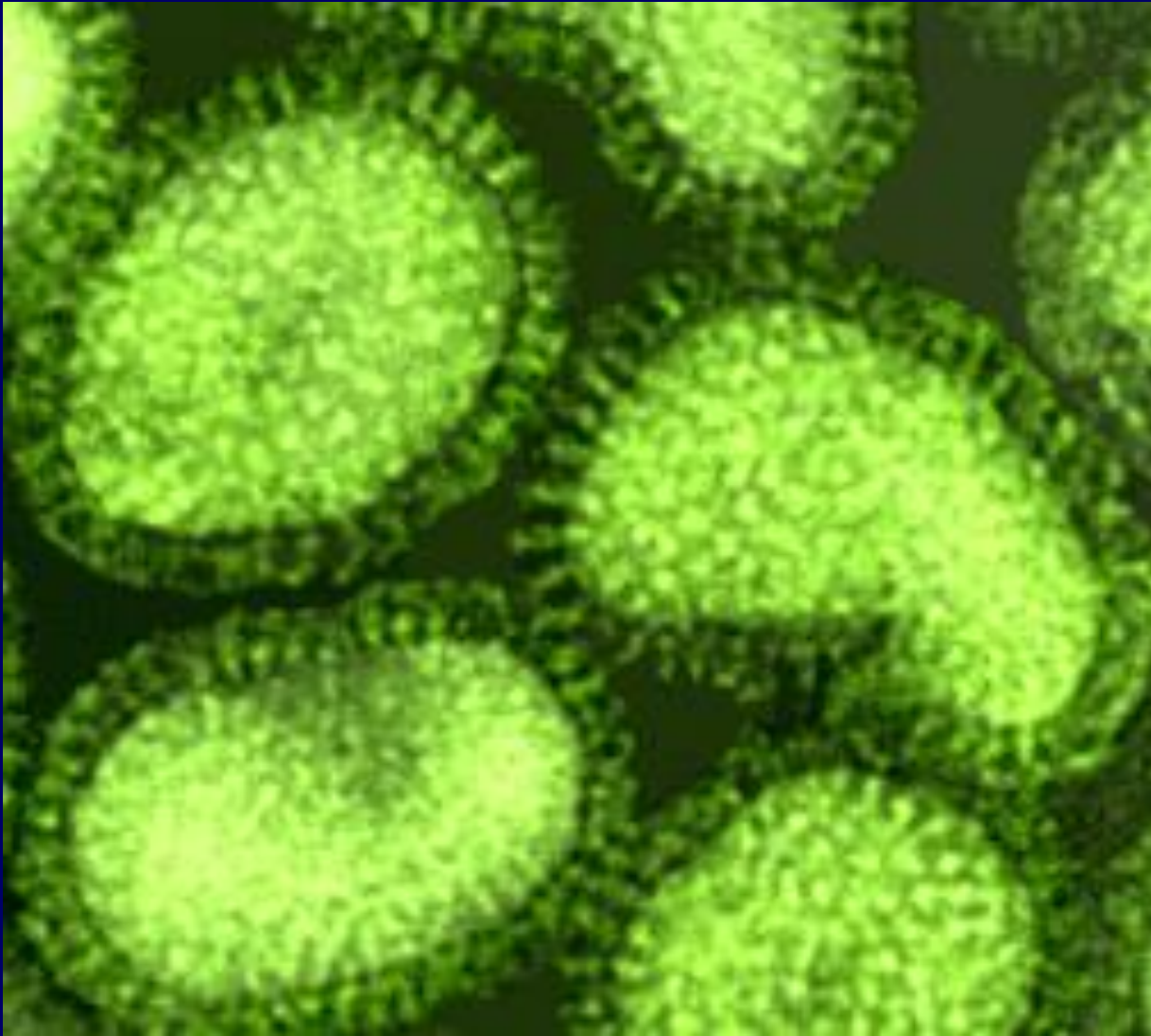
Virus ad RNA (acido ribonucleico), diviso in 8 frammenti con forma ad elica

Virus dell'influenza



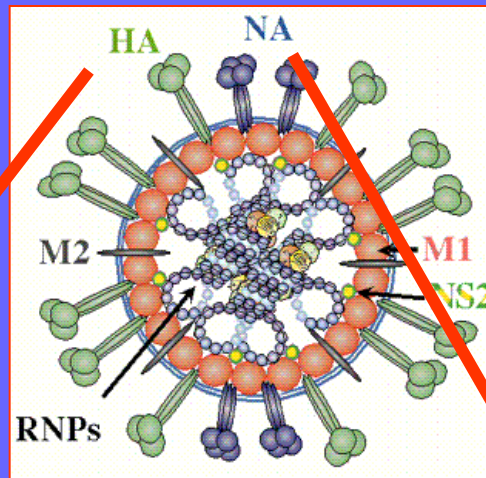
HA e NA suddivisione in sottotipi
(es. H1 N1), solo per virus A

NP nucleo proteina che si lega
all'RNA virale per formare una
ribonucleoproteina (RNP) con
forma ad elica.
NP ed M differenziazione nei
sierotipi A,B,C.



Evidenti proiezioni
superficiali,
costituite da due
glicoproteine
transmembrana:

**emoagglutinina
neuraminidasi**



Entrambe fondamentali per l'infettività del virus. Rappresentano le strutture principali contro cui vengono formati gli anticorpi.

HA emagglutinina

Adesione e penetrazione alle cellule dell'app. respiratorio.

Legame al recettore sulla membrana cellulare che contiene **acido sialico**.

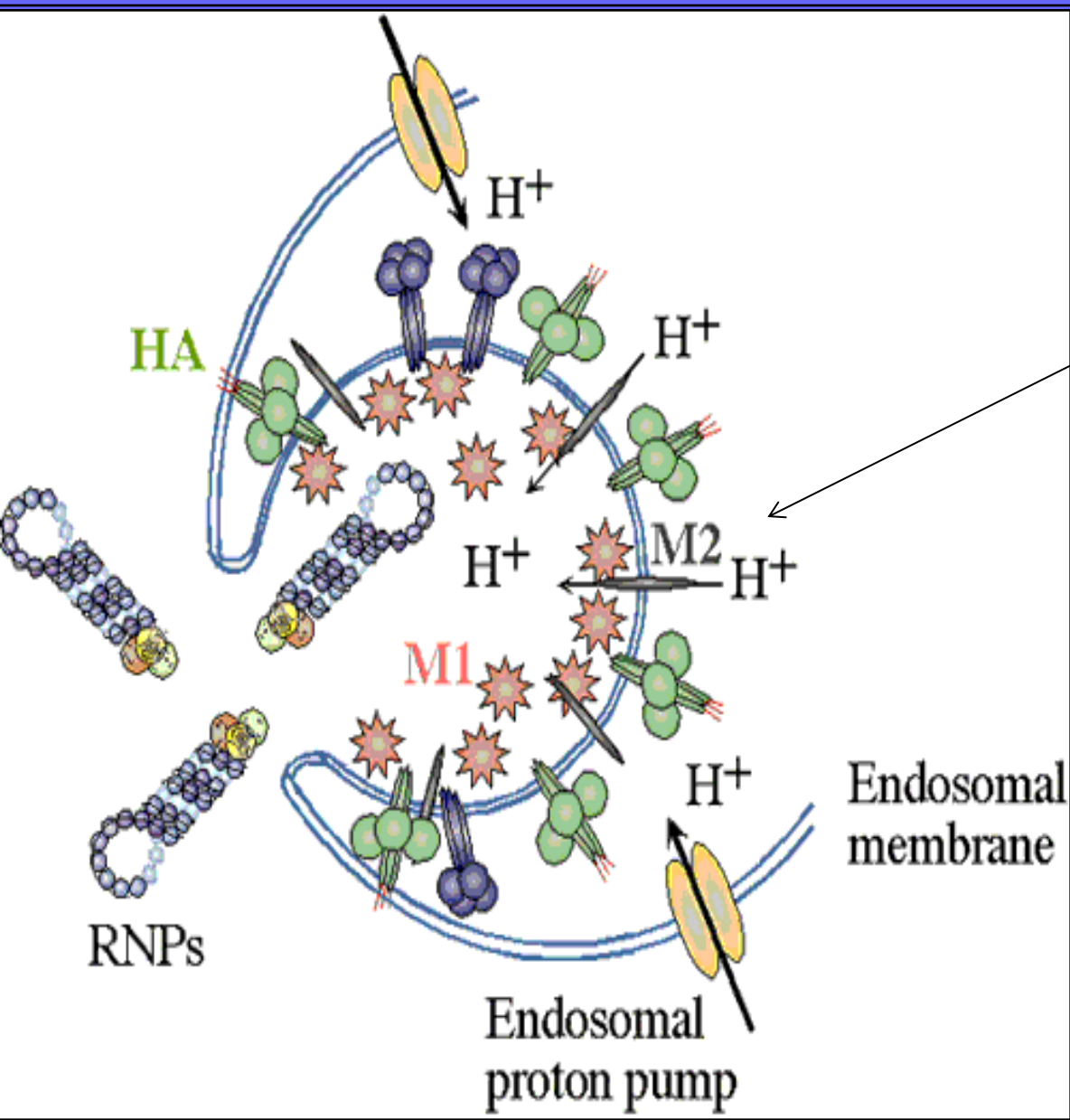
NA neuraminidasi (sialidasi)

Rilascio del virus dalla cellula a fine ciclo replicativo. Impedisce che il virione venga bloccato dal legame con l'acido sialico

Aumenta l'infettività virale: permette al virus di raggiungere le cellule superando la barriera del muco

Impedisce l'aggregazione dei nuovi virioni rilasciati dalla cellula infetta

HA e NA sono specifiche per il virus A e ne permettono la suddivisione in sottotipi (H1N1, H3N2, ecc.)



La proteina M2

libera il virus dal suo involucro e determina la liberazione dell'RNA all'interno della cellula.

ADSORBIMENTO

PENETRAZIONE

DENUDAMENTO

DUPLICAZIONE
ACIDO NUCLEICO (RNA)

SINTESI PROTEINE VIRALI

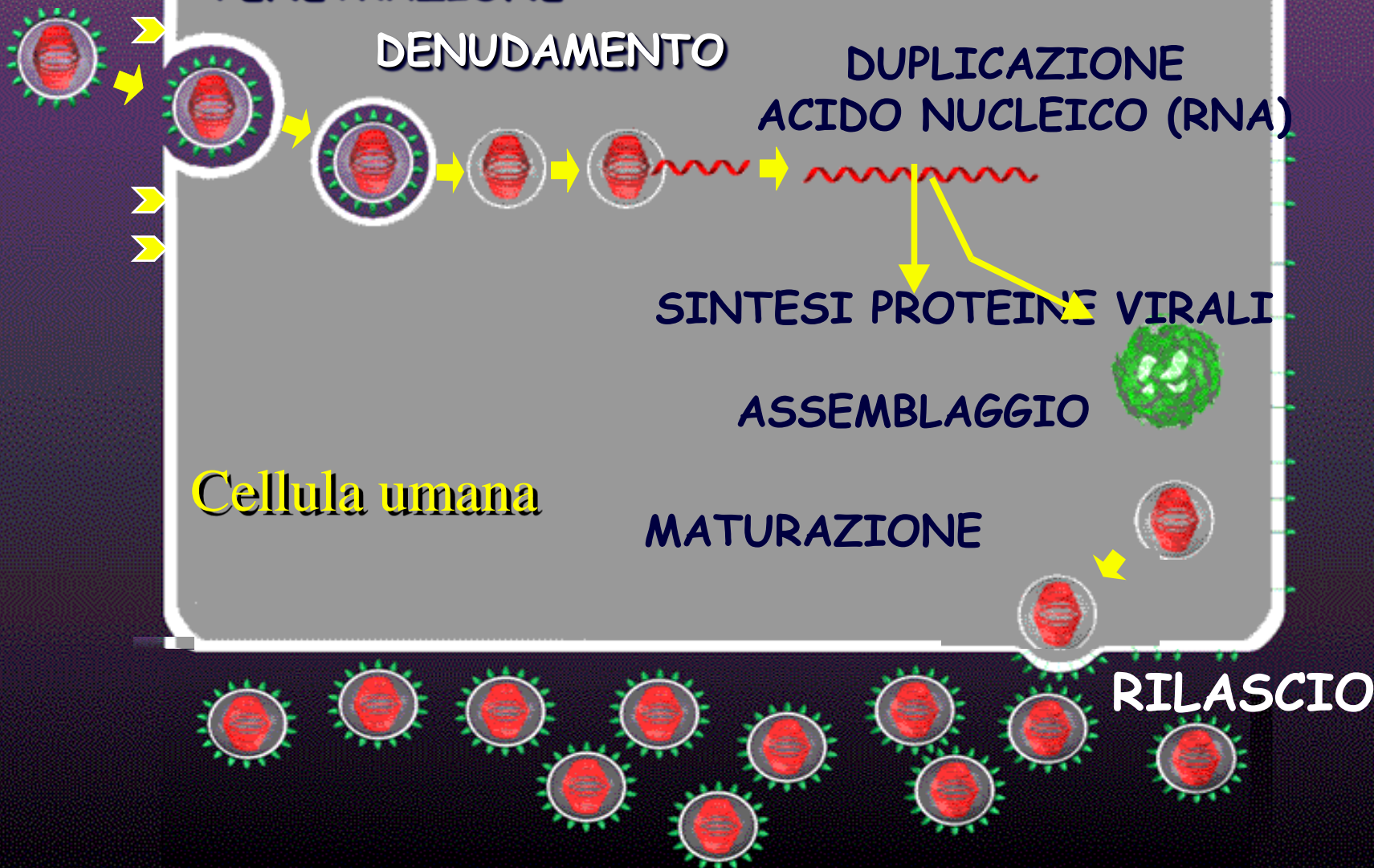
ASSEMBLAGGIO

MATURAZIONE

RILASCIO

Cellula umana

Ciclo di REPLICAZIONE del VIRUS INFLUENZALE



Virus dell'influenza umana

Tre tipi di virus:
influenza A, B e C



Tipo A : RNA 8 segmenti

Animali e uomo

Epidemie e pandemie

Tipo B: RNA 8 segmenti

Solo l'uomo

Piccole epidemie

Principalmente bambini

Tipo C: RNA 7 segmenti

Solo l'uomo

Non provoca epidemie

Forme cliniche molto lievi

Il virus dell'influenza A può infettare differenti specie animali (volatili, suini, equini, mammiferi acquatici)

Il virus dell'influenza A è generalmente specie-specifico. Tuttavia, alcuni ceppi di influenza A possono infettare differenti specie animali.

Quelli che infettano gli uccelli (in particolare i migratori), il maiale e l'uomo sono ritenuti la più importante causa di variabilità del virus.

Epidemia influenzale umana

E' una malattia infettiva che colpisce quasi simultaneamente una collettività di individui con una ben delimitata diffusione nello spazio e nel tempo.

Pandemia influenzale umana

Quando un'epidemia presenta un'ampissima diffusione e si propaga contemporaneamente in diversi Paesi e continenti di parla **di pandemia.**

Da cosa dipende il rischio di una PANDEMIA?



"Modificarsi per riemergere"

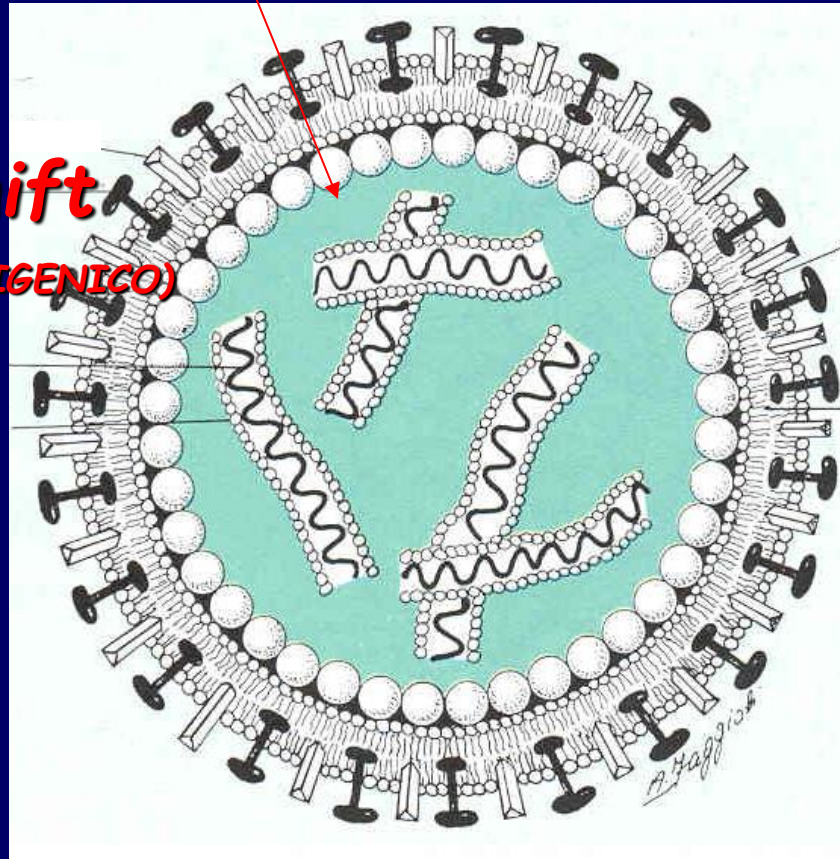
9 NA

16 HA

"mutazioni puntiformi"

8 segmenti di RNA
"Riassortimento" tra
virus diversi (umani ed
animali)

Antigenic shift
(SPOSTAMENTO ANTIGENICO)



Antigenic drift
(DERIVA ANTIGENICA)

Antigenic drift (deriva antigenica)

Mutazioni puntiformi possono presentarsi nel normale ciclo di replicazione virale

Si tratta di una graduale modifica della sequenza degli aminoacidi che compongono le proteine in grado di stimolare una risposta immune (HA e NA). Questo fenomeno riguarda sia i virus A, sia i B (ma negli A avviene in modo più marcato e frequente) ed è responsabile delle epidemie stagionali.



Epidemie, a volte limitate grazie alla presenza di anticorpi vs virus antigenicamente simili in una parte della popolazione

Solo per i Virus A

Antigenic shift

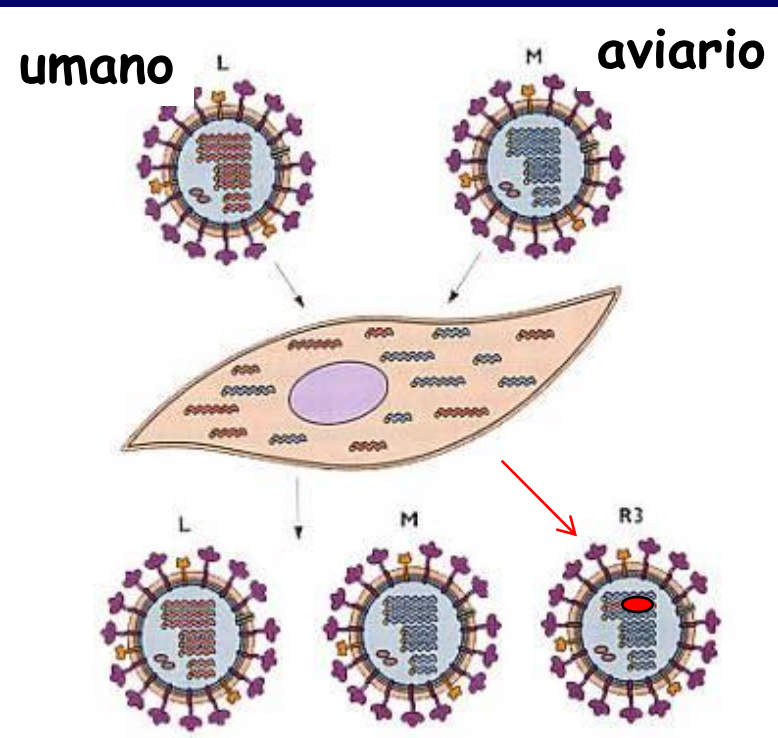
Quando due diversi virus infettano la stessa cellula può verificarsi un **riassortimento (scambio di geni)** dei geni presenti negli RNA dei due genomi con formazione di un

nuovo VIRUS

NUOVA emoagglutinina e/o NUOVA neuraminidasi antigenicamente distinti da quelli in circolazione nella epidemia precedente

PANDEMIA

(diffusione umana favorita dalla mancanza di protezione immunitaria)



Meccanismi responsabili della emergenza di pandemie nell'uomo



Stipiti aviari richiedono recettori alfa 2-3

Stipiti umani richiedono recettori alfa 2-6

RIASSORTIMENTO GENICO

I suini possiedono entrambi i tipi di recettori

Influenza Pandemics in the 20th Century



1918: "Spanish Flu"

> 20 million deaths

H1N1



1957: "Asian Flu"

1 million deaths

H2N2



1968: "Hong Kong Flu"

1 million deaths

H3N2

Altri meccanismi

responsabili di un incremento
della patogenicità virale

Interazioni virus influenzale e batteri

- La sovrapposizione batterica in corso di infezione delle vie respiratorie da virus influenzale è un fenomeno ben documentato.
- Meccanismi di sinergismo ed incremento dell'aggressività virale e batterica



Interazioni virus-batteri nella patogenesi dell'influenza e delle sue complicanze infettive di natura batterica.

-Allegra L. "L'influenza e le sue complicanze", 2002.

Interazioni virus influenzale-batteri

- L'HA virale è una proteina ad alto peso molecolare che permette l'attacco del virus alla cellula e la fusione fra l'involucro virale e la membrana cellulare, permettendo l'introduzione del genoma del virus nel citoplasma.
- L'HA per funzionare deve essere trasformata in due proteine più piccole (HA1 e HA2) da enzimi (proteasi) specifici che il virus trova all'interno dell'ospite infettato.
- Virus altamente patogeni : HA sensibili a numerosi enzimi;
- Virus meno cattivi: attivati solo da alcuni di questi.
 - E' ormai noto che molti batteri (**S.pneumoniae**, **S.aureus**, **H. influenzae ed altri**) comunemente isolati da pz. con polmoniti influenzali, producono questi enzimi capaci di attivare l'HA virale, facilitando ed esaltando il processo infettivo

Interazioni virus influenzale-batteri

Batteri (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, ecc.)

quantità basse



Effetti lievi/ no effetti

Infezione topi

Virus influenzale

quantità basse



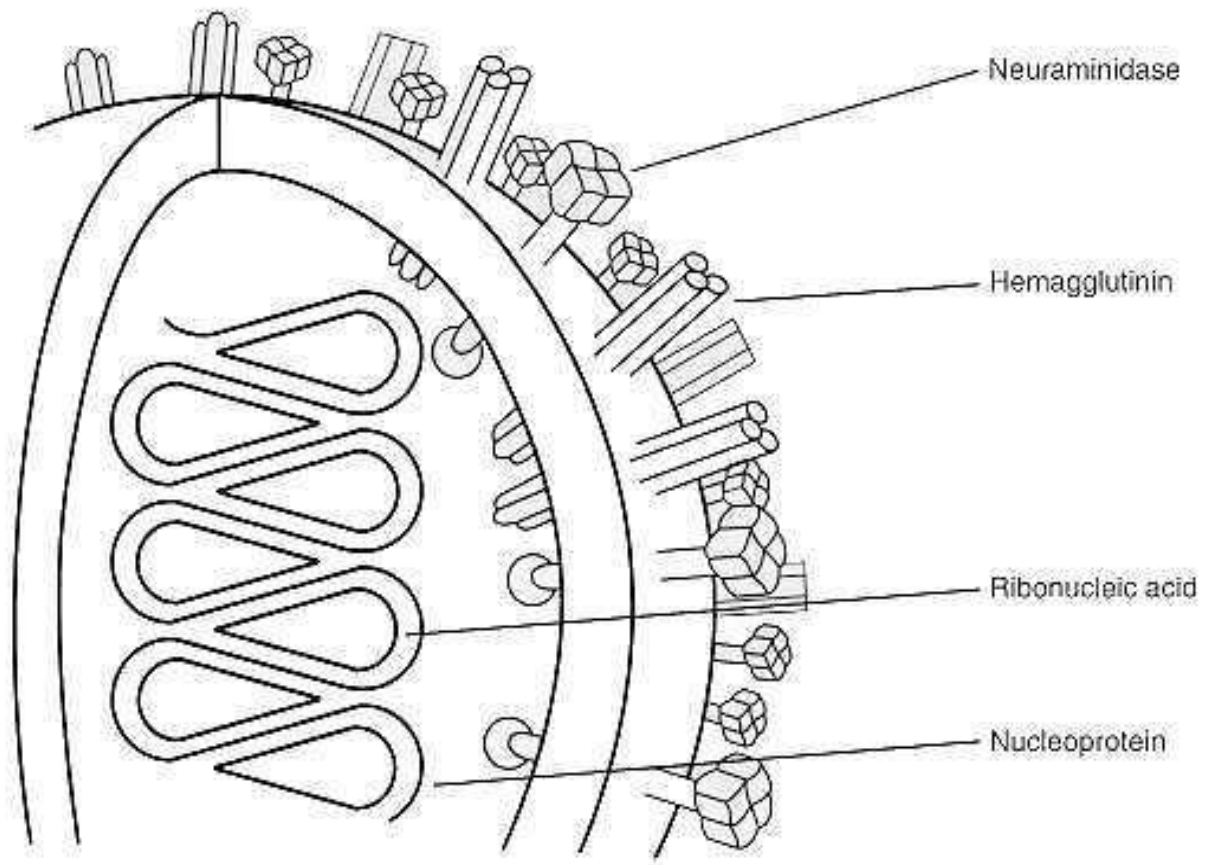
Effetti lievi/ no effetti

batteri + virus

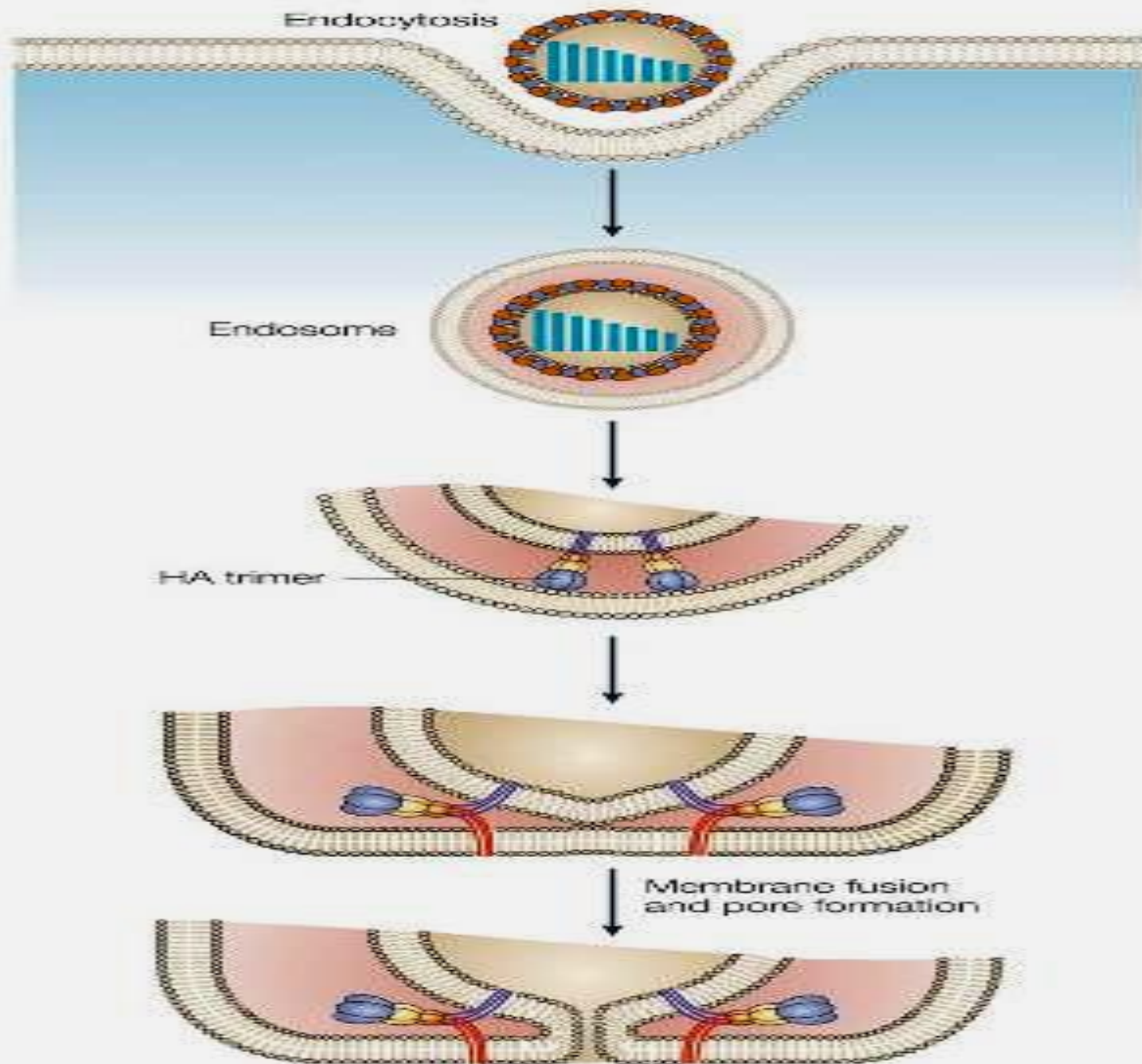


Polmoniti altamente letali nell'animale da esperimento

(Tashiro M., 1987)



500 projecting spikes
80% haemagglutinin
20% neuraminidase



Attivazione emagglutinina e incremento di aggressività del virus influenzale

Nature. 1987 Feb 5-11;325(6104):536-7.

Role of Staphylococcus protease in the development of influenza pneumonia.

Tashiro M, Ciborowski P, Klenk HD, Pulverer G, Rott R.

In influenza the combined virus-bacterial pneumonia is approximately three times more common than primary viral pneumonia. The bacteria most commonly involved are Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. S. aureus co-infection is reported to have a fatality rate of up to 42% (ref. 2).

It is thought that virus infection in the respiratory tract favours growth conditions for bacteria. In this letter data are presented which show that some S. aureus strains secrete a protease which exerts a decisive influence on the outcome of influenza virus infection in mice by cleavage activation of the virus haemagglutinin.

Attivazione emagglutinina e incremento di aggressività del virus influenzale

Nippon Rinsro 1997 oct; 55, 2633

The role of cleavage activation of the hemagglutinin by host and bacterial proteases in the induction of the pathogenesis of influenza viruses

Tashiro M.

Journal of virology, Sept. 2010, p. 8683–8690

Modifications to the Hemagglutinin Cleavage Site Control the Virulence of a Neurotropic H1N1 Influenza Virus

Xiangjie Sun, et al.

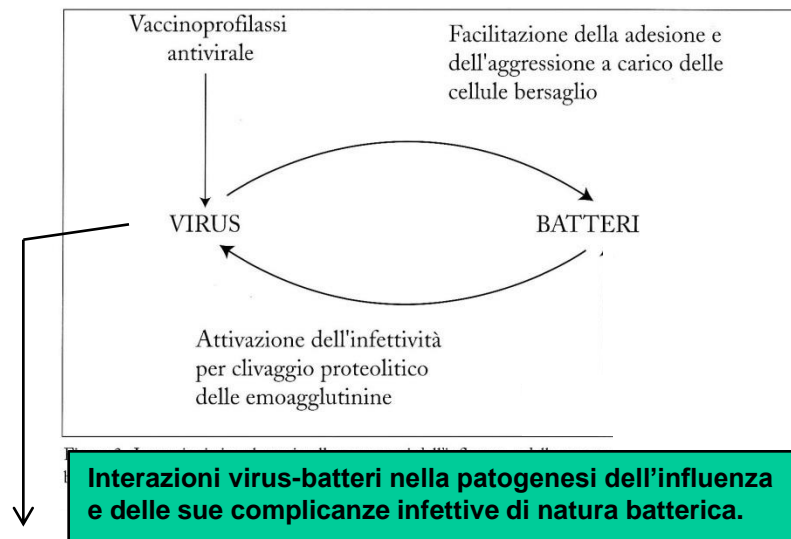
Department of Microbiology and Immunology, College of Veterinary Medicine, Cornell University, Ithaca, New York 148531; and

New York Center of Excellence for Influenza Research and Surveillance, University of Rochester Medical Center,

Rochester, New York 146272

Infezione da Virus Influenzale

ulteriori danni causati dal virus
all'ospite



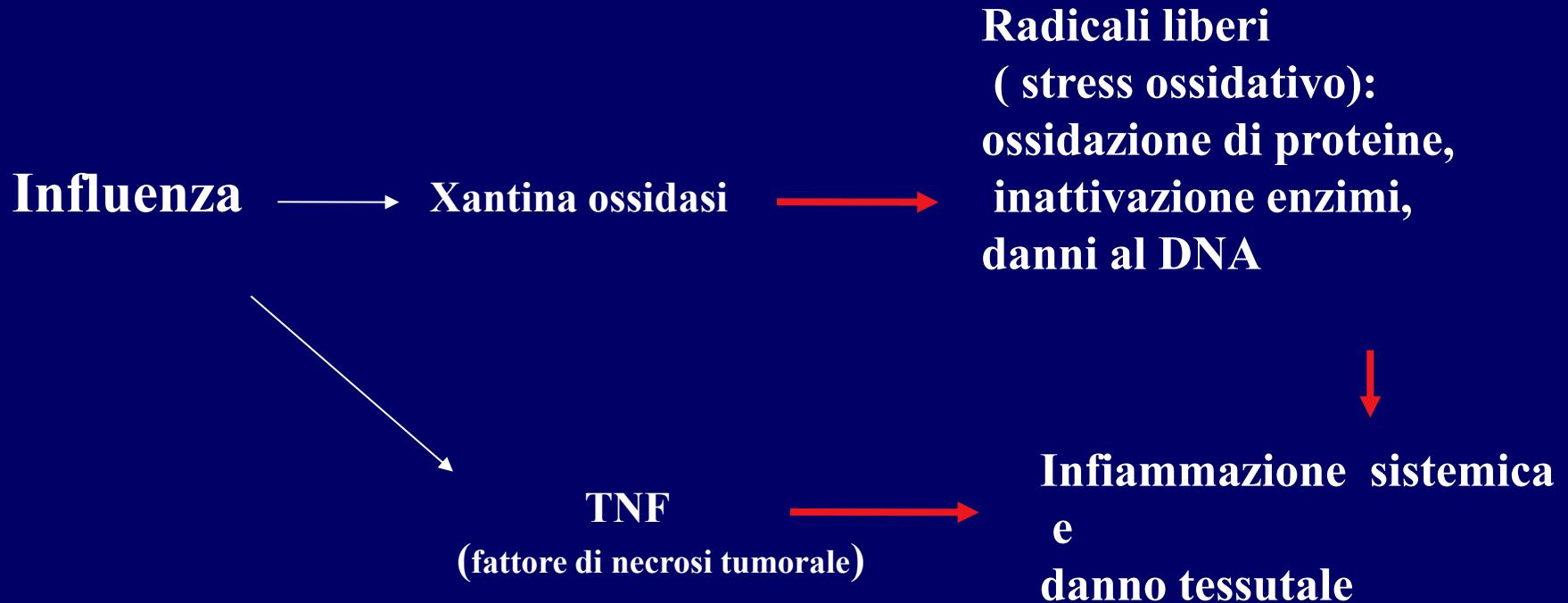
Depressione difese immunitarie per produzione di composti ad attività infiammatoria e danneggiamento cellule del sistema immunitario deputate alla prima difesa (es. macrofagi, granulociti neutrofili) ed alla produzione di anticorpi (es. linfociti B).

- Moroni, et al., "Malattie Infettive", 2008.
- Allegra L. "L'influenza e le sue complicanze", 2002.
- Hartshorn et al., J Immunol. 1995.

Infezione da Virus Influenzale

ulteriori danni causati dal virus e
indirettamente
dalla risposta dell'ospite all'infezione

Infezione da virus influenzale: Radicali liberi e infiammazione



Nelle infezioni polmonari, dove un'attivazione dell'immunità' naturale dovrebbe essere vista come una reazione positiva, un'incontrollata infiammazione e' una componente deleteria, ed e' il caso di influenza, polmonite, tubercolosi, SARS (Perlman, 2005; Ghezzi, 2010)

Infezione da virus influenzale

- Danni diretti ed indiretti causati dal virus
- Interazioni virus-batteri

Capire i meccanismi che stanno alla base di questi processi può essere importante per

ottimizzare le misure

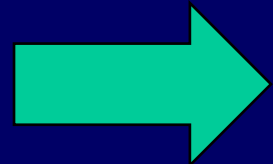
di prevenzione e di cura dell'infezione da

virus influenzale

Il virus dell'influenza

- Caratteristiche del virus
- Variazioni virali: epidemie e pandemie
- Meccanismi di patogenicità e interazioni virus-batteri

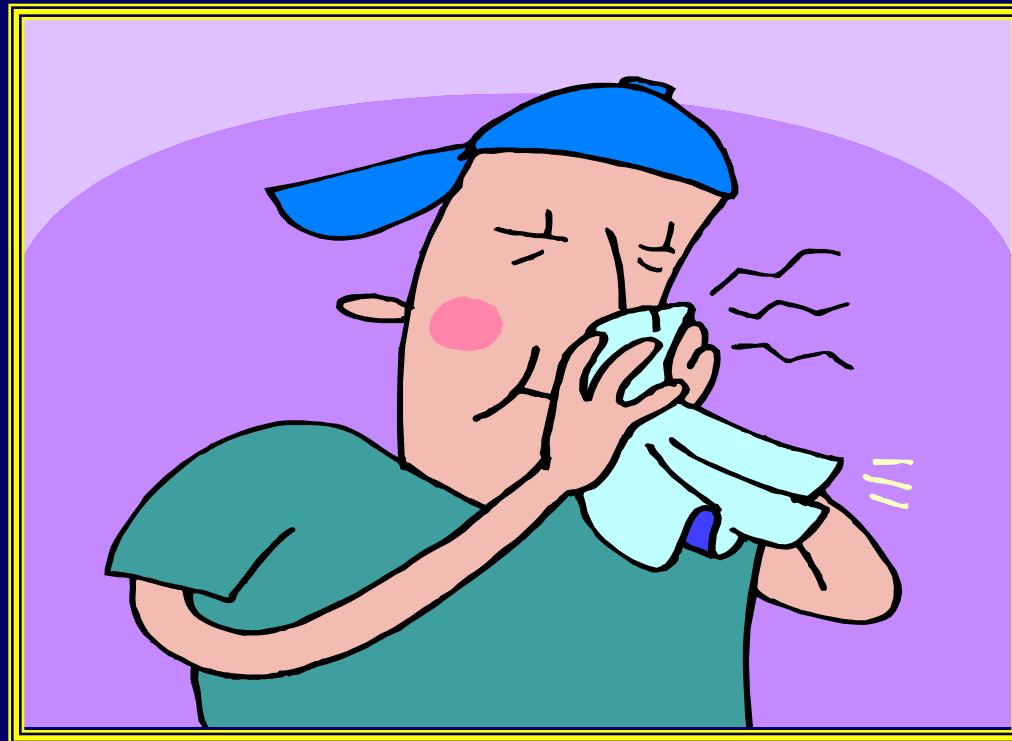
- **Ma, come si difende l'organismo naturalmente**
- **Quali le armi costruite dall'uomo**
- **Quali prospettive future**



Prossimo incontro: 3 febbraio 2011

La patologia influenzale

terapie preventive e curative



GRAZIE
PER L'ATTENZIONE