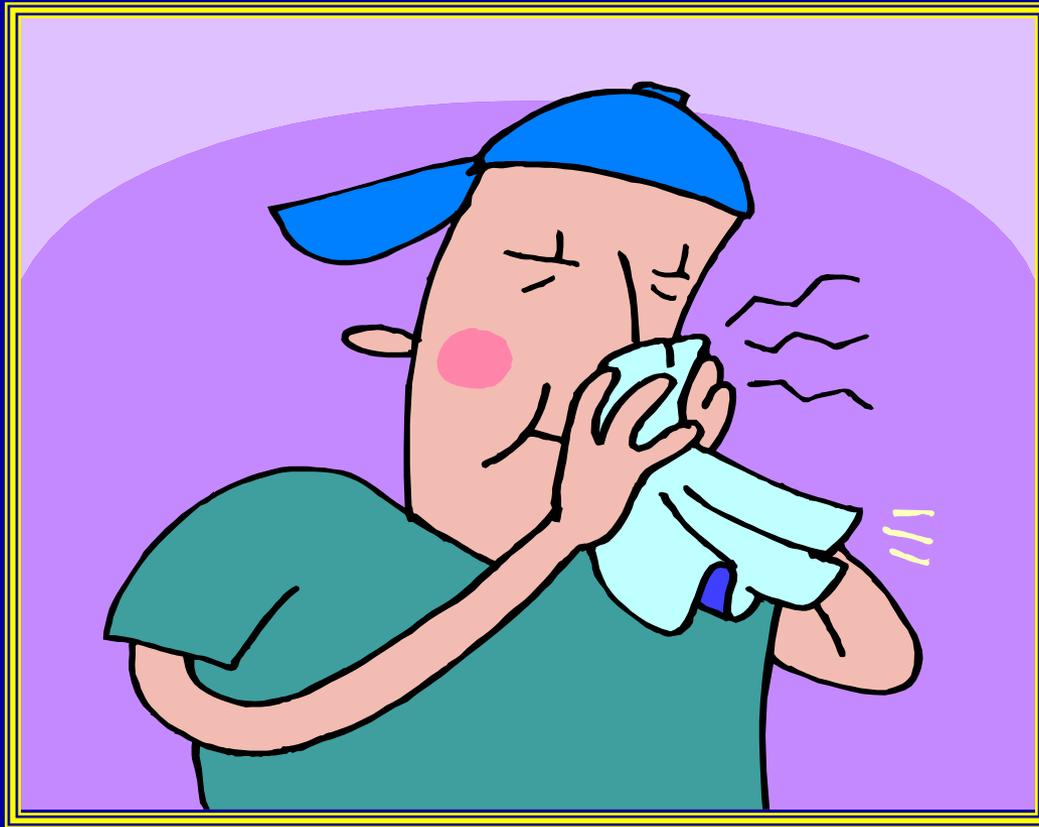


La patologia influenzale

terapie preventive e curative



3 febbraio 2011 - dott. Domenico Ungheri

La patologia influenzale

terapie preventive e curative

Indice degli argomenti

-Prevenzione

Misure non farmacologiche

Vaccino

-Terapia

Difese naturali

Farmaci antivirali

Nuovi approcci e prospettive future

Prevenzione

Misure di igiene e protezione individuale

(**misure non farmacologiche**) utili per ridurre la trasmissione del virus dell'influenza

1. **Lavaggio delle mani** (in assenza di acqua, uso di gel alcolici)
Fortemente raccomandato
2. **Buona igiene respiratoria** (coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, trattare i fazzoletti e lavarsi le mani) **Raccomandato**
3. **Isolamento volontario** a casa di delle persone con malattie respiratorie febbrili specie in fase iniziale **Raccomandato**

Min.San. "Prevenzione e controllo dell'influenza: stagione 2010-2011"

Vaccini

Perché vaccinare?

La vaccinazione antinfluenzale rappresenta il modo più efficace per prevenire l'influenza e per limitare le complicanze ad essa correlate.

obiettivi della campagna vaccinale stagionale:

- riduzione del rischio individuale di malattia, ospedalizzazione e morte
- riduzione dei costi sociali connessi con morbosità e mortalità

Efficacia stimata:

- Adulti sani, varia dal 70 al 90%.
- Bambini e ragazzi fino a 16 anni: 60-70%.
- Anziani che vivono in comunità: efficacia stimata nel ridurre la mortalità varia dal 23 al 75%.
- Anziani che vivono in strutture di lungo-degenza, la stima di efficacia nel ridurre i decessi è del 23-79%.

Sorveglianza virologica e Centri di Riferimento Nazionali

- Andamento stagionale dei casi di influenza:

monitoraggio svolto dal Centro Nazionale OMS per l'influenza dell'ISS insieme alla rete di medici sentinella denominata **Influnet**, coordinata dal Ministero della Salute, attiva dal 1999, concordata con le Regioni;
- L'**ISS** provvede all'elaborazione a livello nazionale e produce un rapporto **settimanale**.

Influnet, Istituto Superiore di Sanità; sorveglianza epidemiologica

Il grafico sottostante riporta l'incidenza totale dalla stagione influenzale 2004-2005 alla 2010-2011.



Durante la 3^a settimana del 2011 la curva epidemica delle sindromi influenzali continua la sua ascesa con un'incidenza pari a 7,52 casi per mille assistiti compatibile con quella osservata nelle stagioni influenzali precedenti, tranne in quella pandemica (2009-2010) e in quella osservata nella stagione 2004-2005.

Influnet, Istituto Superiore di Sanità; sorveglianza epidemiologica

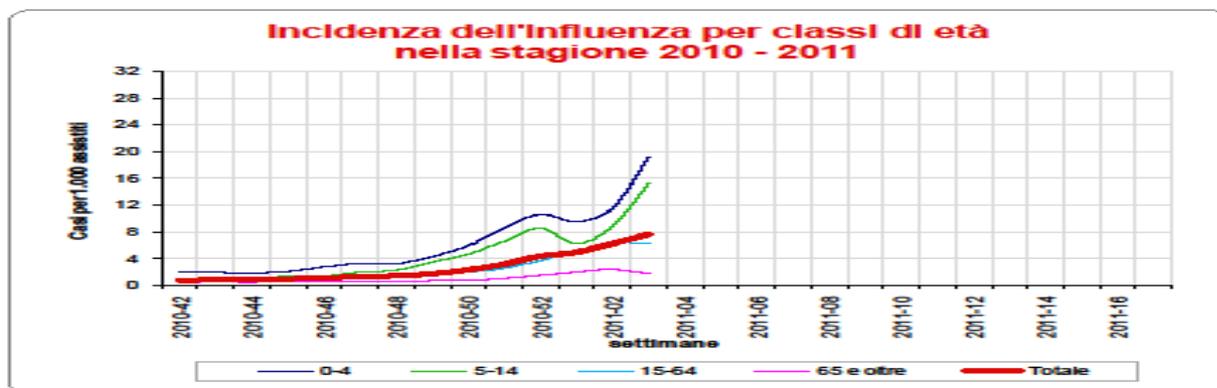


Stagione influenzale 2010/2011

Sorveglianza epidemiologica

ITALIA : Settimana 2011 – 03 dal 17 al 23 gennaio 2011

Il rapporto presenta i risultati nazionali, elaborati dall'Istituto superiore di sanità, relativi alla sorveglianza epidemiologica dell'influenza. Il grafico sottostante riporta l'incidenza totale e per singole fasce di età.



Vaccino 2010-2011

Vaccino trivalente stagionale.

- A/California/7/2009 (H1N1)-like virus;
- A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus;
- B/Brisbane/60/2008-like virus.

Composizione basata sulle informazioni sui ceppi virali circolanti ed il trend epidemiologico raccolti dal **Global Influenza Surveillance Network dell'OMS**, che si avvale della collaborazione dei National Influenza Centres (NIC) presenti in 83 Paesi.

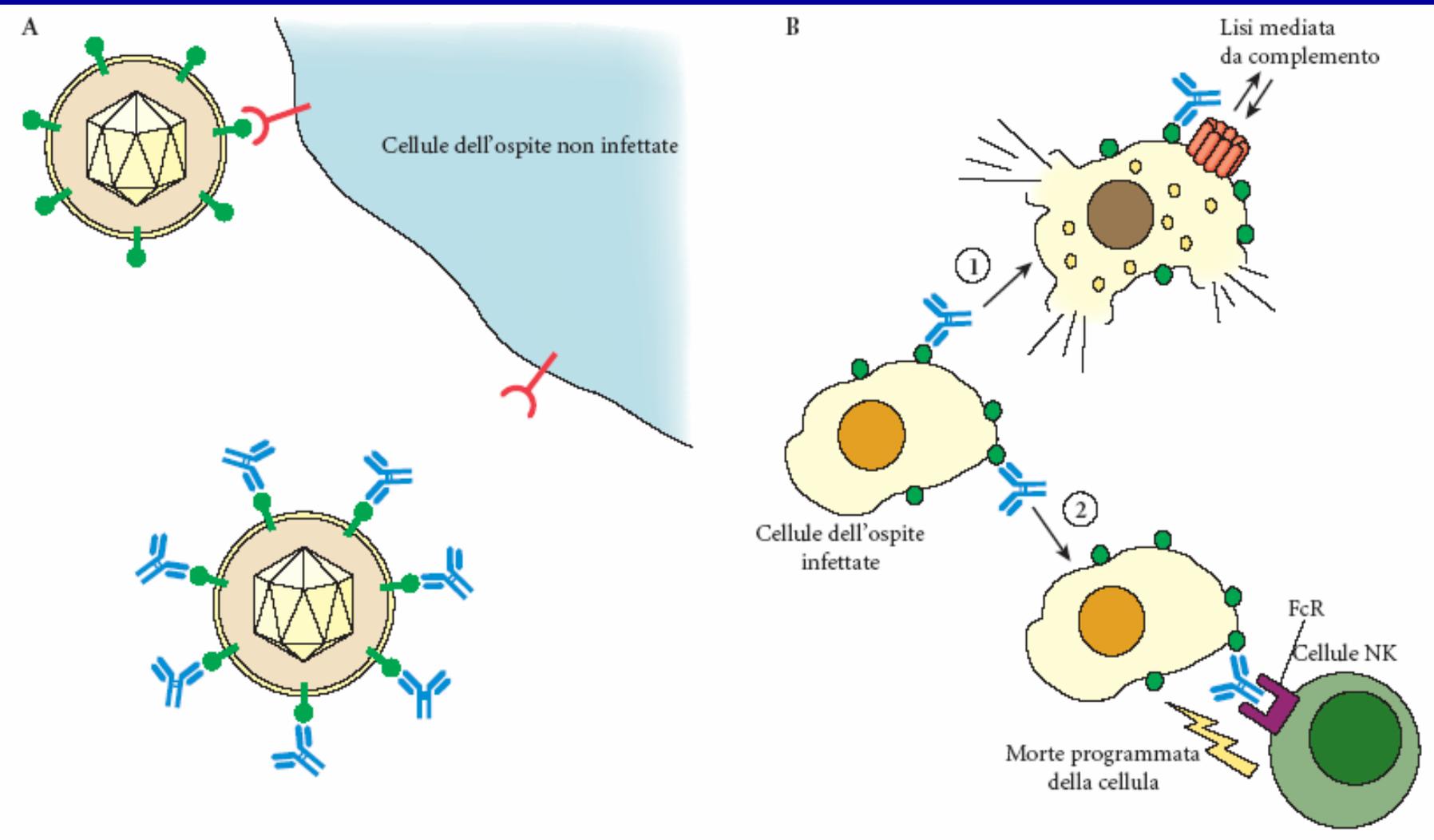
Per l'Italia il **NIC** è sito presso l'**Istituto Superiore di Sanità** che coordina 18 Laboratori Regionali.

Tipologia di vaccini

- I vaccini disponibili in Italia sono tutti inattivati e quindi non contengono particelle virali intere attive e sono classificabili nei seguenti tipi:
 - - **vaccino split**, contenente virus influenzali frammentati
 - - **vaccino a subunità**, contenente solo gli antigeni di superficie, emoagglutinina e neuraminidasi
 - - **vaccino virosomiale**, contenente gli antigeni di superficie emoagglutinine e neuroaminidasi legati a virosomi come sistema carrier/adiuvante
 - - **vaccino adiuvato**, contenente gli antigeni di superficie emulsionati ad adiuvante oleoso metabolizzabile (MF59).
 - - **vaccino intradermico**, è un **vaccino split**, confezionato in una siringa particolare che consente di inoculare nel derma la dose desiderata (concentrata in 0,1 ml di volume).

Come funziona il vaccino?

Azioni degli anticorpi sul virus influenzale



Protezione offerta dal vaccino

- Offre una protezione esclusivamente nei confronti dei virus dell'influenza.

Questo significa che non protegge da altri virus né batteri responsabili di malattie respiratorie con sintomi simili all'influenza.

Inizio protezione 10-15 gg dopo l'inoculazione e perdura per sei -otto mesi, poi tende a declinare.

Per tale motivo:

- è necessario **ripetere la vaccinazione all'inizio di ogni stagione influenzale**, considerato il possibile cambiamento dei ceppi in circolazione

L'ospite mette in campo tre linee base di difesa contro gli agenti infettivi:

1. Barriere naturali, che limitano l'ingresso dell'agente infettante (ad es., cute, muco, epitelio ciliato, acidità gastrica).
2. Difese immunitarie innate non specifiche (**pronta risposta**), che forniscono una rapida risposta locale all'aggressione da parte di un qualsiasi agente infettivo (ad es., febbre, interferone, neutrofili, macrofagi, cellule NK).
3. Risposte immunitarie specifiche (ad es., anticorpi e linfociti T), che localizzano, attaccano e cercano di eliminare gli agenti infettivi che sono riusciti a sfuggire alle precedenti due barriere.

Meccanismi naturali attivati dall'infezione

Interferenza virale e Interferon (IFN)

Nelle infezioni il più importante meccanismo d'interferenza è quello dovuto al sistema

INTERFERON,

proteine specie-specifiche con proprietà antivirali e antitumorali, prodotte dall'organismo.

- IFN è **'una delle prime linee di difesa contro i virus** in quanto indotta presto dopo l'infezione, prima che qualsiasi altro meccanismo di difesa inizi a comparire (ad es. anticorpi, linfociti T, etc..)

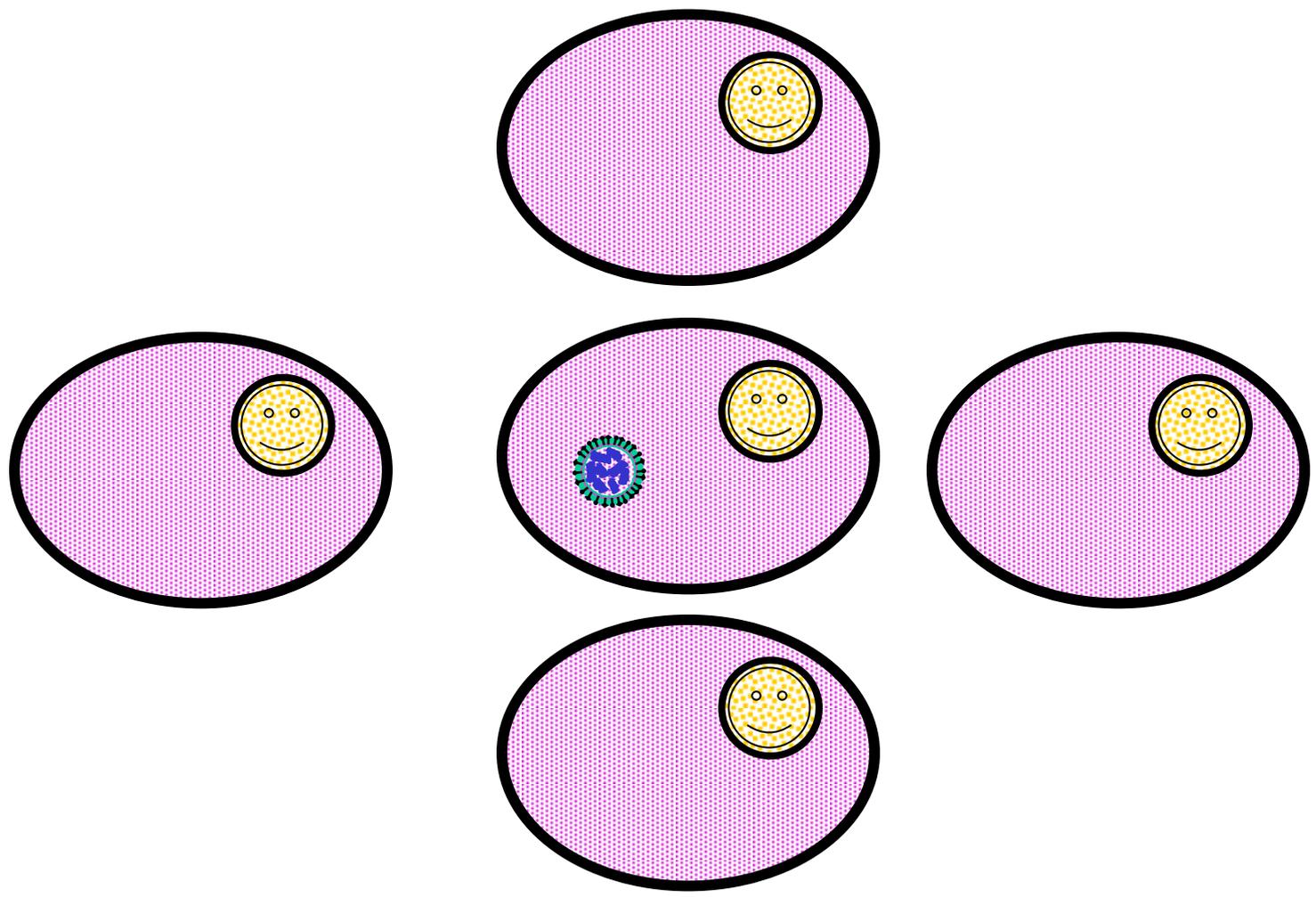
Interferon

Funzioni specifiche:

- *inibire la replicazione dei virus all'interno delle cellule infette;*
- *impedire la diffusione virale ad altre cellule;*
- *rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie, come i linfociti T e i macrofagi;*

Ma come funziona?

INTERFERON

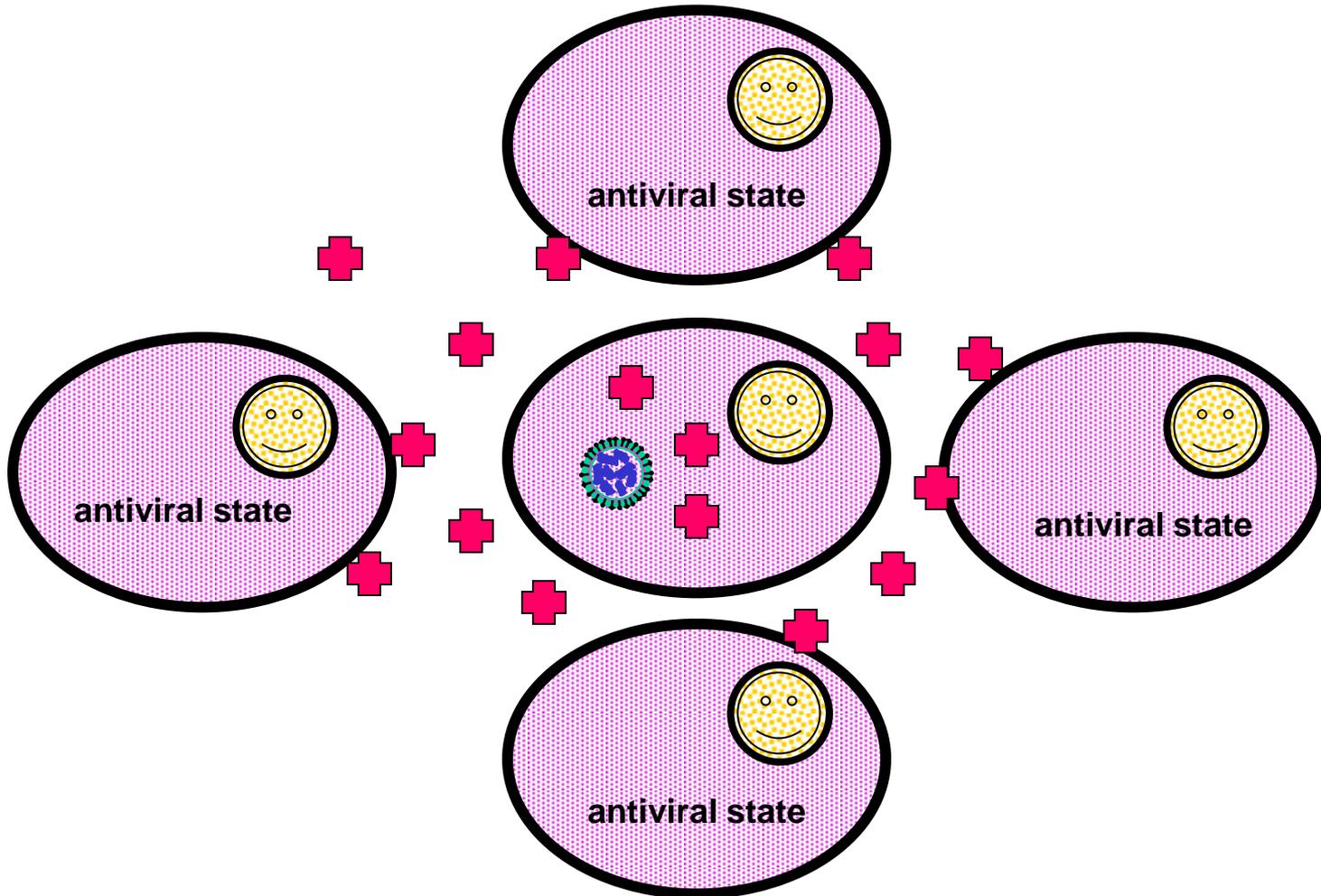




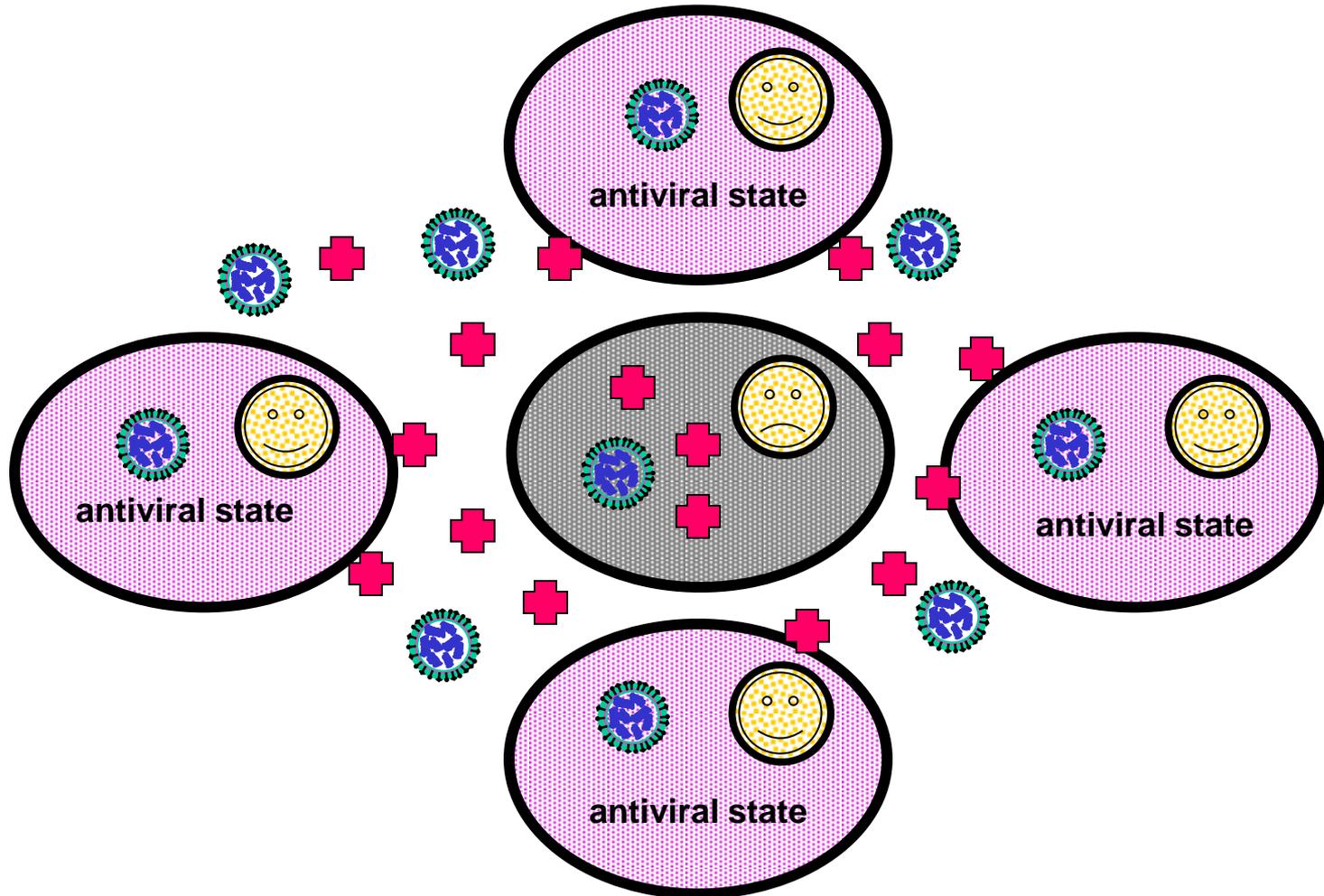
INTERFERON



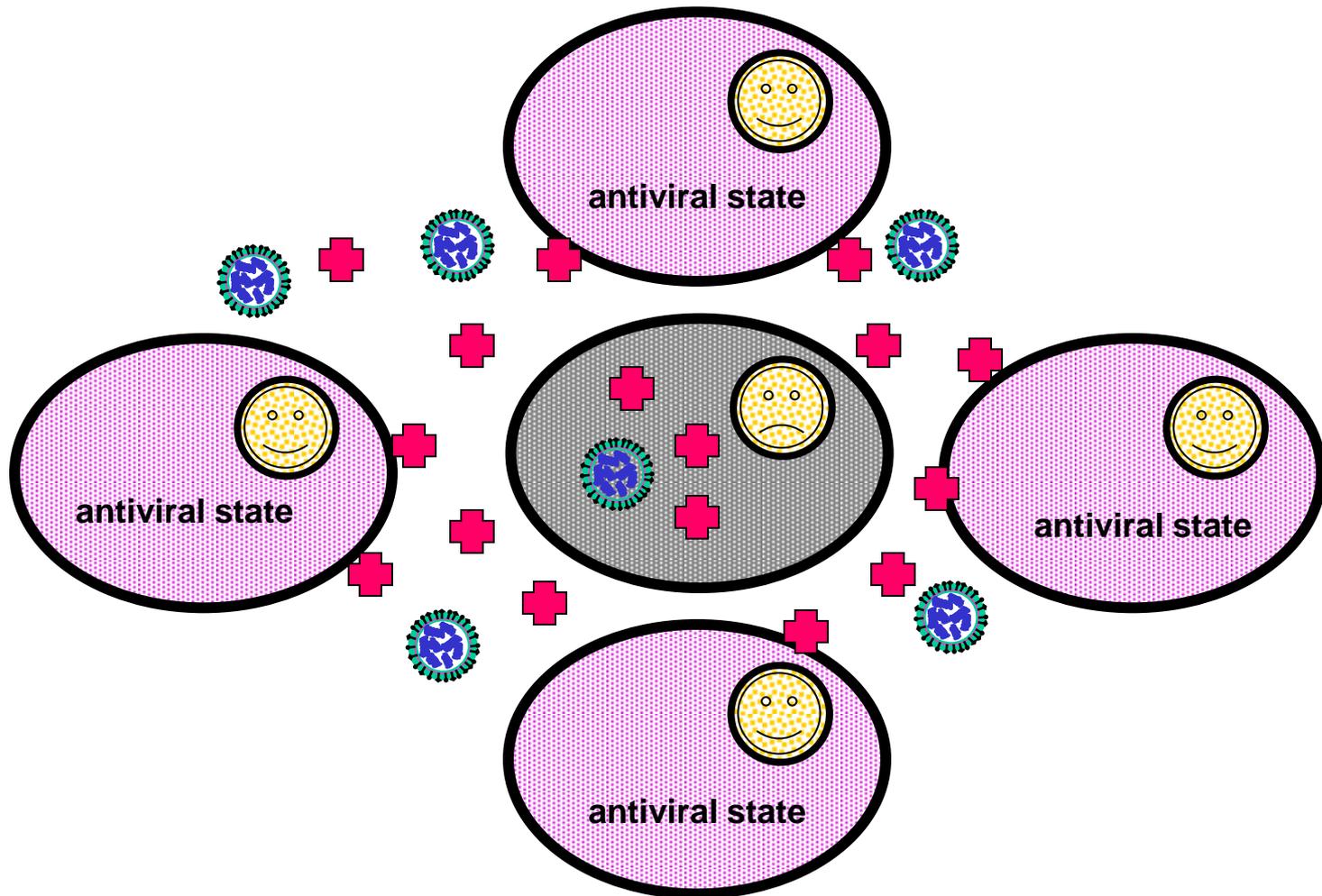
Stato antivirale: produzione intracellulare di enzimi che inibiscono sintesi proteica virale



INTERFERON



INTERFERON



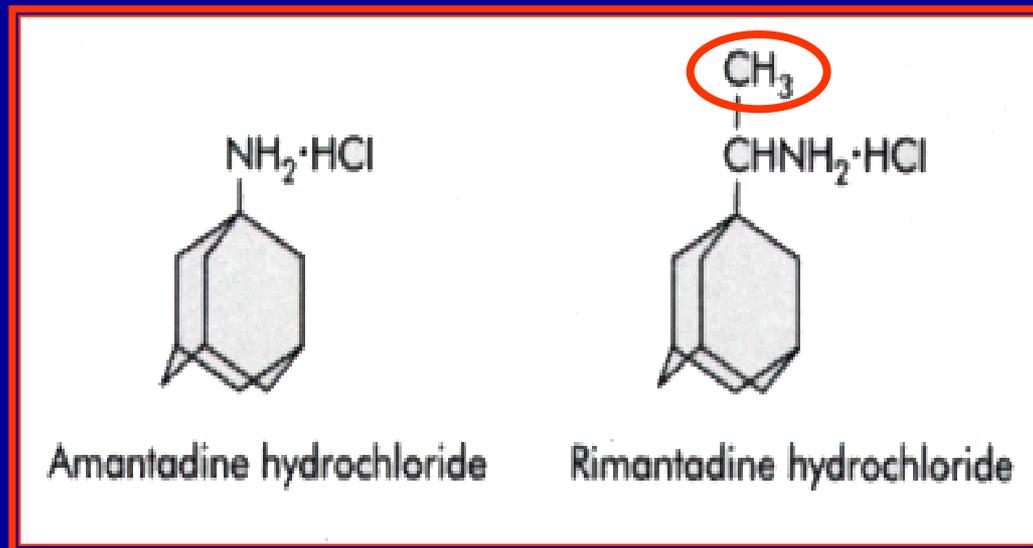
Terapia

- Farmaci antivirali

Lista di farmaci antivirali approvati dalla FDA (Food and Drug Administration)

FARMACO	Meccanismo d'azione	Spettro d'azione
AMANTADINA	Blocca il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula	Influenza A
RIMANTADINA	Blocca il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula	Influenza A
OSELTAMIVIR	Inibitore della neuroaminidasi virale	Influenza A e B
ZANAMIVIR	Inibitore della neuroaminidasi virale	Influenza A e B

Amantadina: 1966 Rimantadina: 1993



ATTIVI SUL VIRUS INFLUENZALE DI TIPO A

ADSORBIMENTO

PENETRAZIONE

DENUDAMENTO

DUPLICAZIONE
ACIDO NUCLEICO (RNA)

SINTESI PROTEINE VIRALI

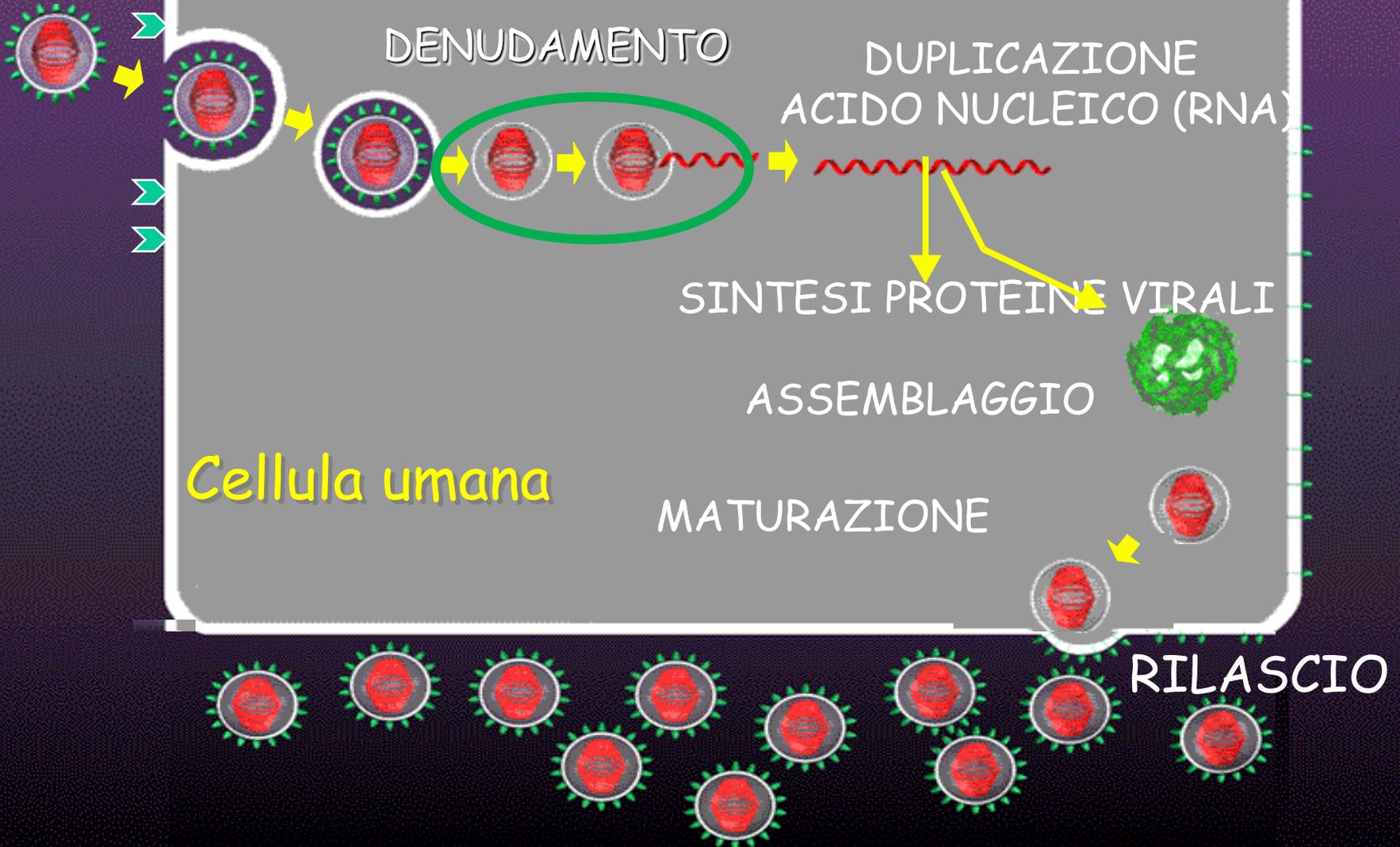
ASSEMBLAGGIO

MATURAZIONE

RILASCIO

Cellula umana

Ciclo di REPLICAZIONE del VIRUS INFLUENZALE



ADSORBIMENTO

Amantadina e Rimantadina

PENETRAZIONE

DENUDAMENTO

DUPLICAZIONE
ACIDO NUCLEICO (RNA)

SINTESE PROTEINE VIRALI

ASSEMBLAGGIO

MATURAZIONE

RILASCIO

Cellula umana

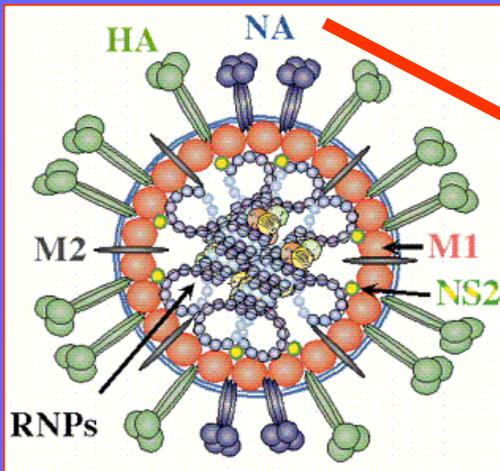
Ciclo di REPLICAZIONE del VIRUS INFLUENZALE



Lista di farmaci antivirali approvati dalla FDA (Food and Drug Administration)

FARMACO	Meccanismo d'azione	Spettro d'azione
AMANTADINA	Blocca il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula	Influenza A
RIMANTADINA	Blocca il rilascio dell'RNA virale all'interno della cellula	Influenza A
OSELTAMIVIR	Inibitore della neuroaminidasi virale	Influenza A e B
ZANAMIVIR	Inibitore della neuroaminidasi virale	Influenza A e B

Inibitori della neuraminidasi : Oseltamivir e Zanamivir



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

Oseltamivir e Zanamivir

ADSORBIMENTO

PENETRAZIONE

DENUDAMENTO

DUPLICAZIONE
ACIDO NUCLEICO (RNA)

SINTESI PROTEINE VIRALI

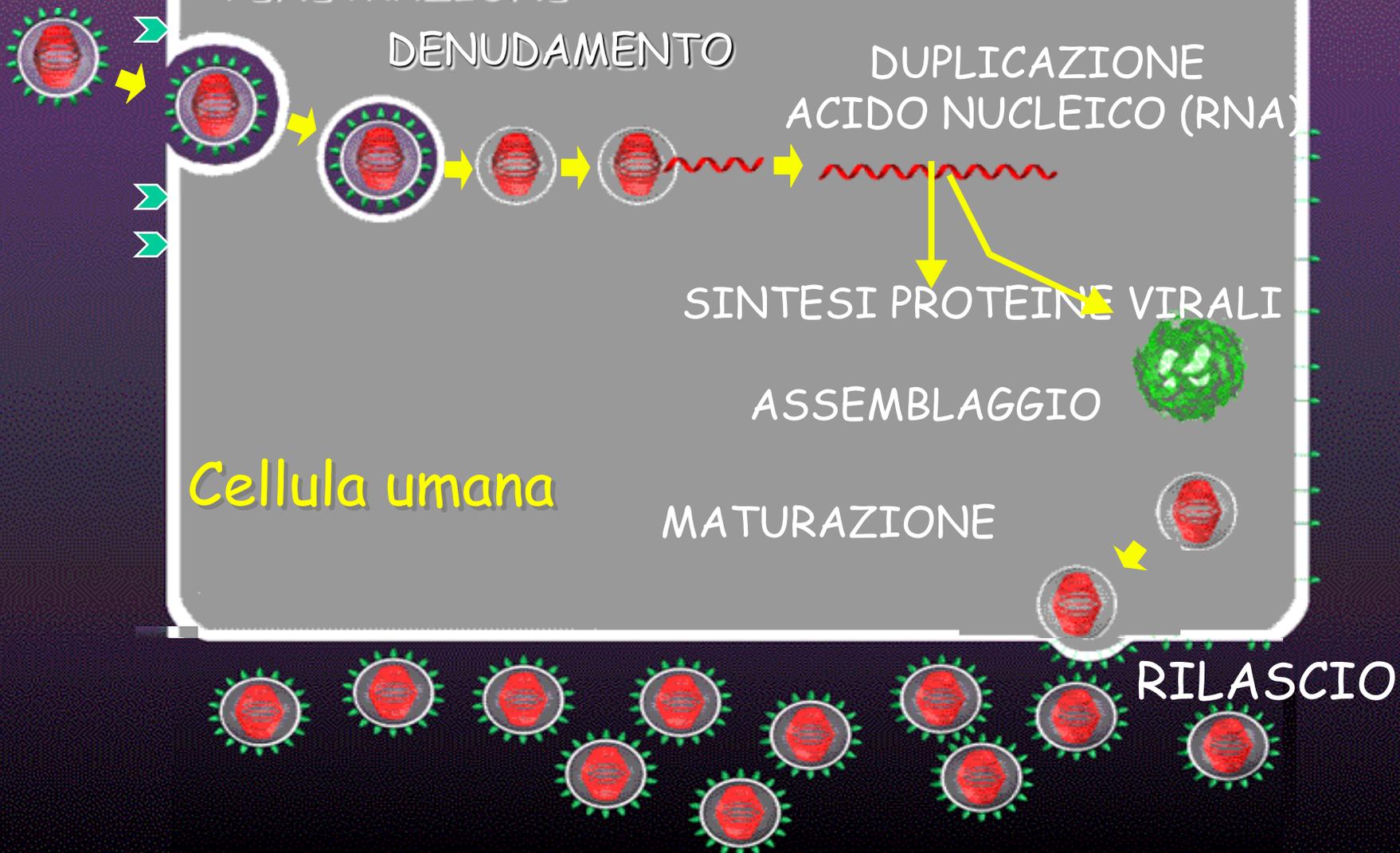
ASSEMBLAGGIO

MATURAZIONE

RILASCIO

Cellula umana

Ciclo di REPLICAZIONE del VIRUS INFLUENZALE



Oseltamivir e Zanamivir

ADSORBIMENTO

PENETRAZIONE

DENUDAMENTO

DUPLICAZIONE
ACIDO NUCLEICO (RNA)

SINTESI PROTEINE VIRALI

ASSEMBLAGGIO

MATURAZIONE

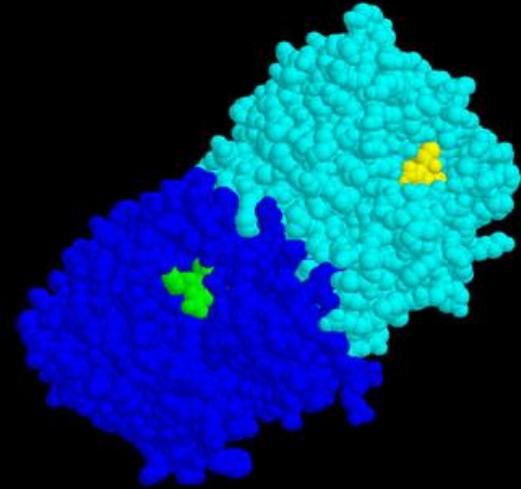
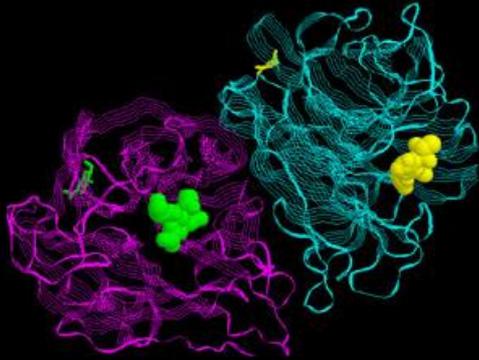
Cellula umana

RILASCIO

Ciclo di REPLICAZIONE del VIRUS INFLUENZALE

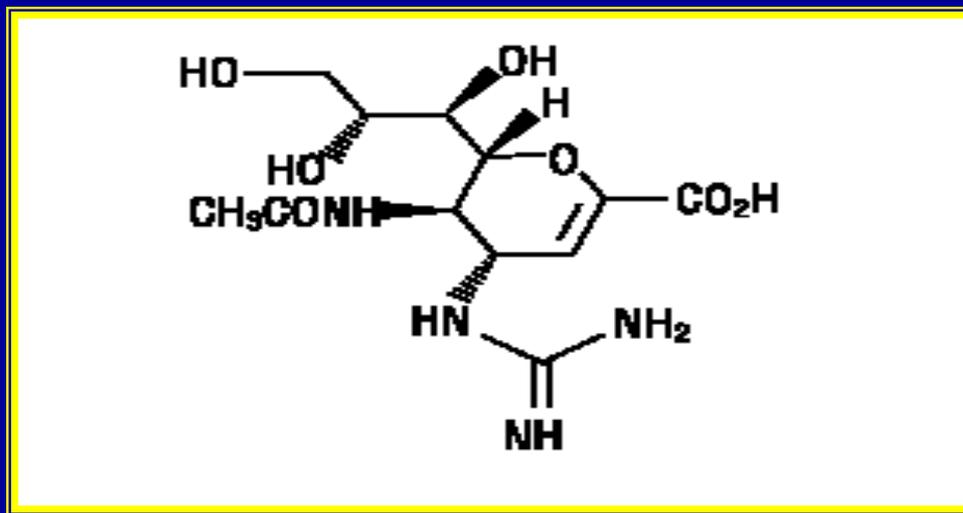


Una curiosità



Complesso fra Zanamivir ed il sito attivo dell'enzima **Neuraminidasi** del virus influenzale

Dopo la individuazione della struttura cristallina della proteina neuraminidasi del virus influenzale, e grazie all'uso razionale del *drug design*, è stato possibile sviluppare un nuovo gruppo di inibitori. Questi agiscono legandosi specificamente all'enzima, **inibendone la funzione**



Zanamivir (Relenza® ,4-guanidino-2,4-dideoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid)

farmaco di recente sintesi in grado di interferire con il rilascio dalla cellula dei virus influenzali sia di tipo A che di tipo B .



Zanamivir

Trattamento sintomatico delle sindromi influenzali negli adulti e nei bambini > 12 anni di età.

Somministrazione per via inalatoria tramite particolari dispositivi
(**Rotadisk** o **Diskhaler**)

Il trattamento deve iniziare il più presto possibile, entro 48 ore dopo l'insorgenza dei sintomi.

RX

GLAXOSMITHKLINE



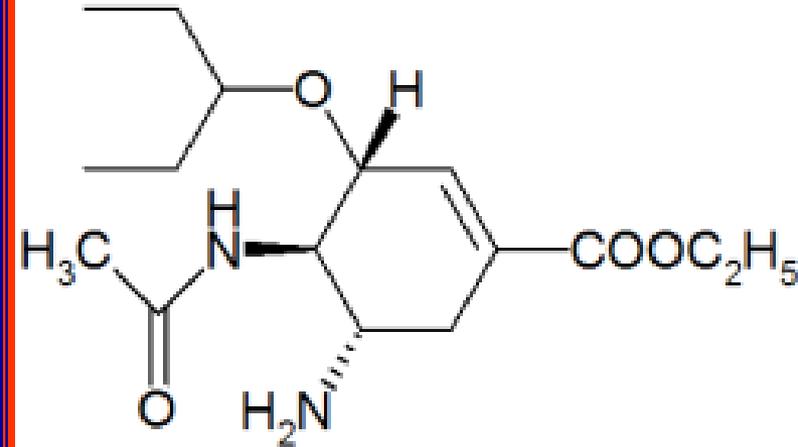
5 mg

Relenza®
(zanamivir for inhalation)

Gli studi condotti nell'uomo, hanno dimostrato che nei pazienti a rischio (> 65 anni), i sintomi scomparivano in media 2,5 giorni prima, rispetto al gruppo trattato con placebo e si osservavano il 70% in meno di complicazioni.

Oseltamivir

è un altro inibitore della neuraminidasi



Oseltamivir contrariamente allo Zanamivir, si può somministrare **per via orale**.

Tamiflu è disponibile in capsule o in sospensione

INDICAZIONI

Trattamento dell'influenza negli adulti e nei bambini di un anno di età o più, che manifestino i sintomi tipici dell'influenza, quando il virus dell'influenza sta circolando nella comunità.

Il trattamento dell'influenza deve essere iniziato al più presto possibile, entro i primi due giorni dalla comparsa dei sintomi influenzali.

Oseltamivir e Zanamivir

non sostituiscono il vaccino anti-influenzale

Virus influenzali:

Attualità nelle prospettive
terapeutiche



Infezione da Virus Influenzale

- Danni diretti ed indiretti causati dal virus

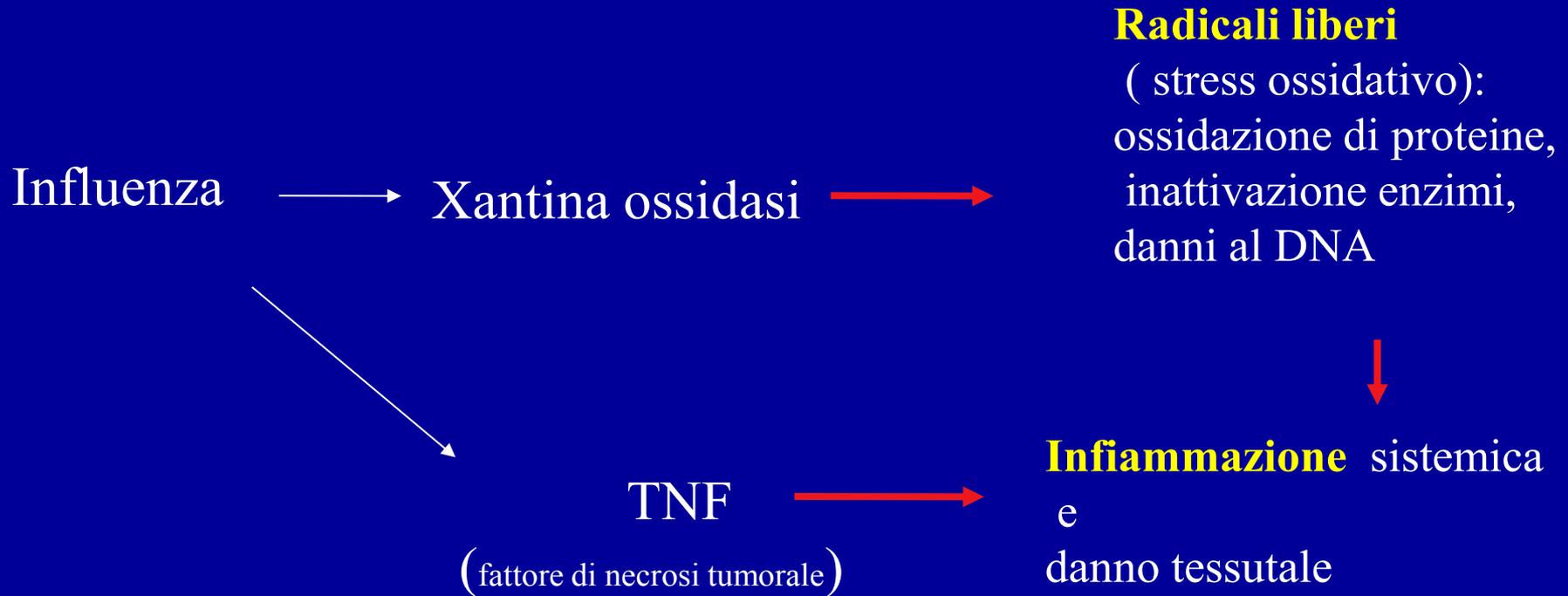
- Interazioni virus-batteri

Capire i meccanismi che stanno alla base di tali processi può essere molto importante

per poter mettere in atto
misure adeguate

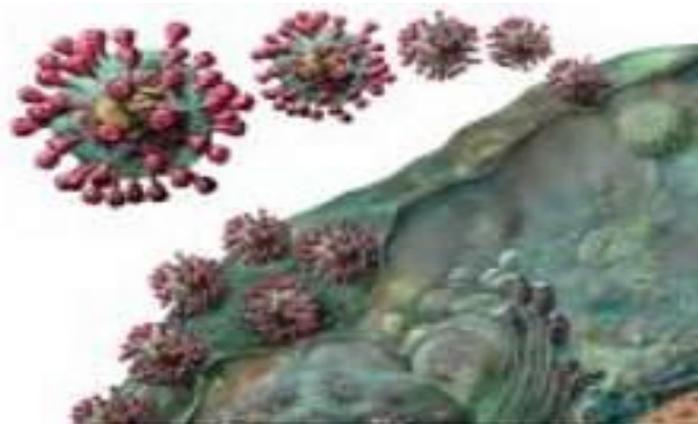
di prevenzione e di cura dell'infezione
da **virus influenzale**

Infezione da virus influenzale: Radicali liberi e infiammazione

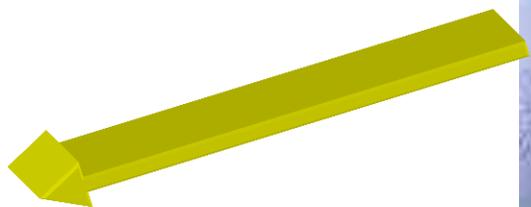
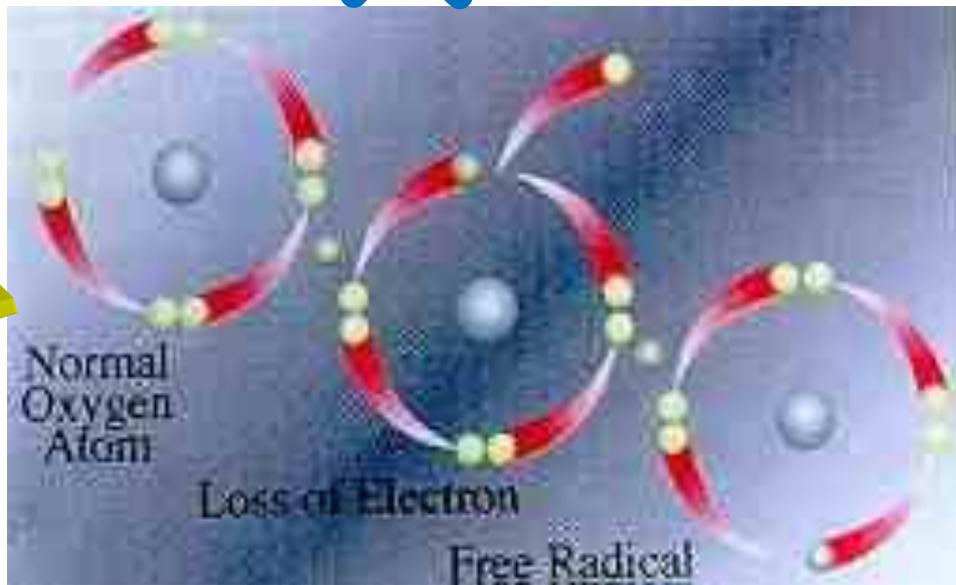


Nelle infezioni polmonari, dove un'attivazione dell'immunità naturale dovrebbe essere vista come una reazione positiva, un'incontrollata infiammazione è una componente deleteria, ed è il caso di influenza, polmonite, tubercolosi, SARS (Perlman, 2005; Ghezzi, 2010)

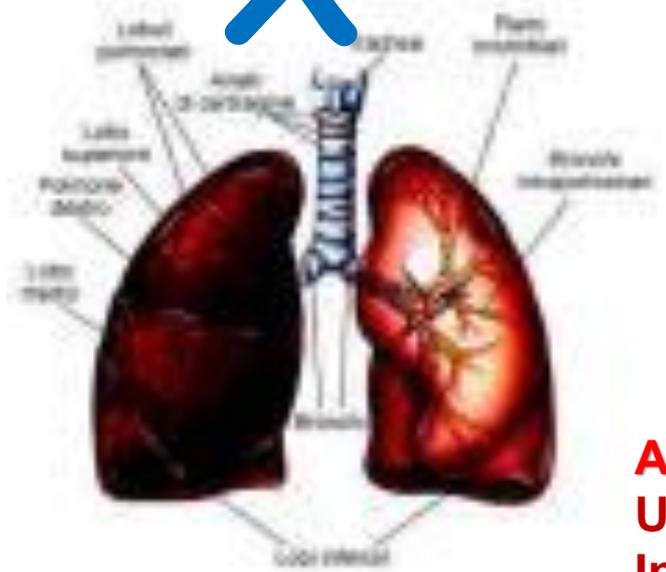
-D. Ungheri et al., *I.J. Immun. Pharm.* 2000; P. Ghezzi, *Int. J. Gen. Med.* , 2011



Accumulo ~~X~~ di radicali liberi



Inflammazione ~~X~~



**Allegra L. "L'influenza e le sue complicanze", 2002;
Ungheri D. et al., *I.J. Immun. Pharm.* 2000; P. Ghezzi,
Int. J. Gen. Med. , 2011**

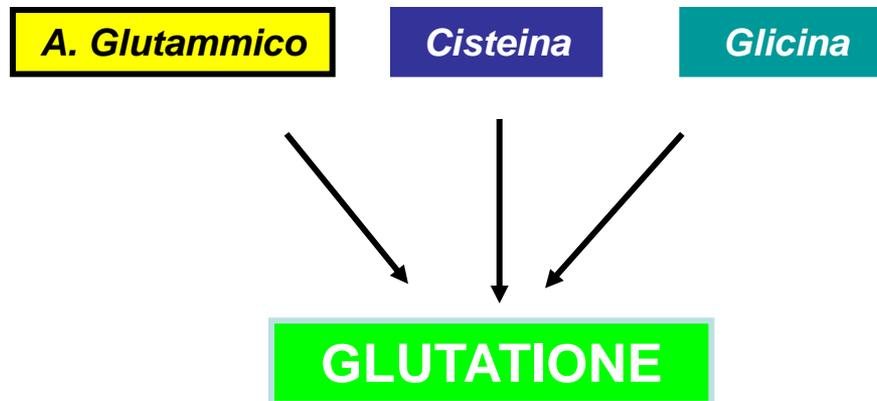
Influenza: antiossidanti con effetti protettivi nel modello murino

- Inibitori della xantina ossidasi (enzima che genera i radicali liberi)
- Quercetina
- **Glutathione (GSH)**
- N-acetilcisteina

- Ghezzi P., "Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung", *International Journal of General Medicine*, 2011

Glutazione (GSH)

- E' il più importante fra gli antiossidanti (elimina i radicali liberi) prodotti dall'organismo;
- Protezione di proteine, lipidi e DNA, la cui ossidazione potrebbe causare danni alla loro struttura e funzione. **Regolatore** di molte funzioni delle cellule del **sistema immunitario** (linfociti, macrofagi, neutrofili).
- Non può attraversare le membrane cellulari pertanto le cellule, per poterlo utilizzare, devono prima scomporlo in frammenti più piccoli (i singoli amminoacidi: glicina, cisteina, acido glutammico)



- Middleton et al (2004) *Inter J Food Sc Nutr* , 2004
- Ghezzi P., *International Journal of General Medicine*, 2011

Patologie in cui una deplezione di GSH e' associata ad aumentata suscettibilità a infezioni

	Suscettibilita' alle infezioni	Livelli di glutathione
•Alcolismo	↑	↓
•BPCO	↑	↓
•Fibrosi cistica	↑	↓
•Influenza	↑	↓
•AIDS	↑	↓

- P. Ghezzi, . . , Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung, *International Journal of General Medicine*, 2010

Attività del Glutathione nell'infezione da virus influenzale

De Flora S, Grassi C, Carati L, "Attenuation of influenza-like symptomology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment," *European Respiratory Journal*, 1997

- Ungheri D et al. Protective effect of n-acetylcysteine in a model of influenza infection in mice. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2000;

Ghezzi P, Ungheri D., Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model., *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2004

Garozzo A, et al., N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2007

Palamara T., Garaci et al. "Inibizione della replicazione del virus influenzale con nuovi composti capaci di innalzare i livelli intracellulari del GSH mediante il rilascio di gruppi tiolici.", *Congresso Società Italiana Microbiologia, Rimini 2010*

Nuovi target

- Colpire non strutture proprie del virus, ma vie metaboliche cellulari indispensabili per la replicazione virale così come per la risposta infiammatoria.
- **Vantaggi potenziali**
Queste molecole avrebbero una minore probabilità di indurre la selezione di ceppi resistenti ed un più ampio spettro d'azione.

Inibizione fase di attacco virus - cellula

DAS181,

composto ad attività enzimatica (sialidasi) che inattiva l'acido sialico sulla superficie cellulare, blocca il legame del virus alla cellula (competizione con l'emoagglutinina virale, HA).

Cianovirina-N

che ottiene lo stesso risultato legandosi all'emoagglutinina virale (HA).

Altri target

- Piccole molecole di RNA (acido ribonucleico) che impediscono la traduzione delle proteine virus-specifiche;
- Nuovi composti chimici (tiazolidi e il GSH-C4), in grado di interferire con la maturazione dell'emagglutinina (HA);
- Alcuni inibitori di processi metabolici che bloccano parzialmente la replicazione virale, ma sembrano efficaci nel ridurre la risposta infiammatoria.

Prospettive terapeutiche

Il design di molecole dotate di una
duplice efficacia

antivirale/antinfiammatoria

potrebbe rappresentare, insieme ai vaccini,
l'arma ideale per sconfiggere

il virus dell'influenza



GRAZIE
PER L'ATTENZIONE