

Virus influenzale ed influenza

L'influenza è un'infezione virale trasmessa da un virus appartenente al genere Influenzavirus (Famiglia Orthomyxoviridae = virus che hanno affinità per le mucoproteine).

Tale infezione interessa le vie respiratorie e può provocare complicazioni anche serie alle basse vie respiratorie, ed altri distretti.

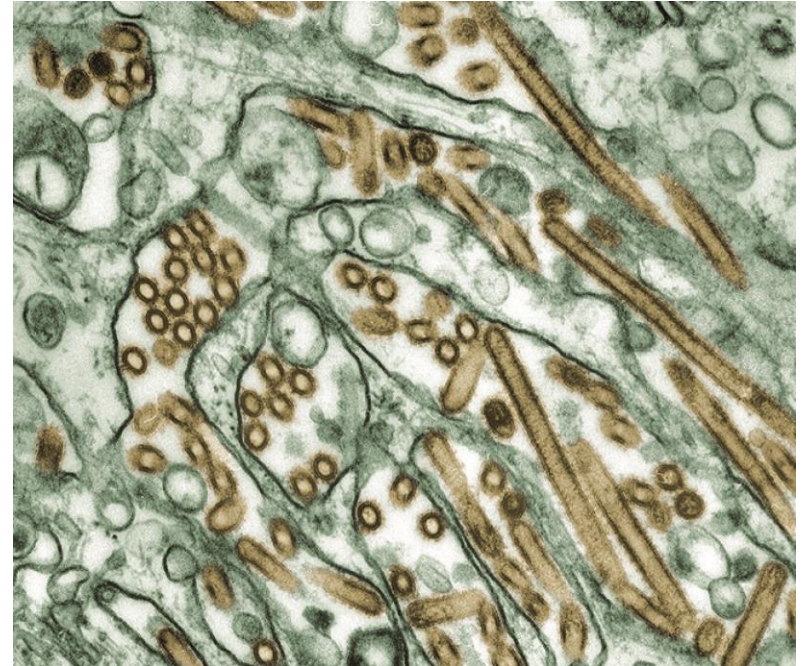


Figura 48.4 Virus dell'influenza aviaria (H5N1) in una coltura cellulare. Fotografia al microscopio elettronico (le particelle virali sono colorate in marrone).

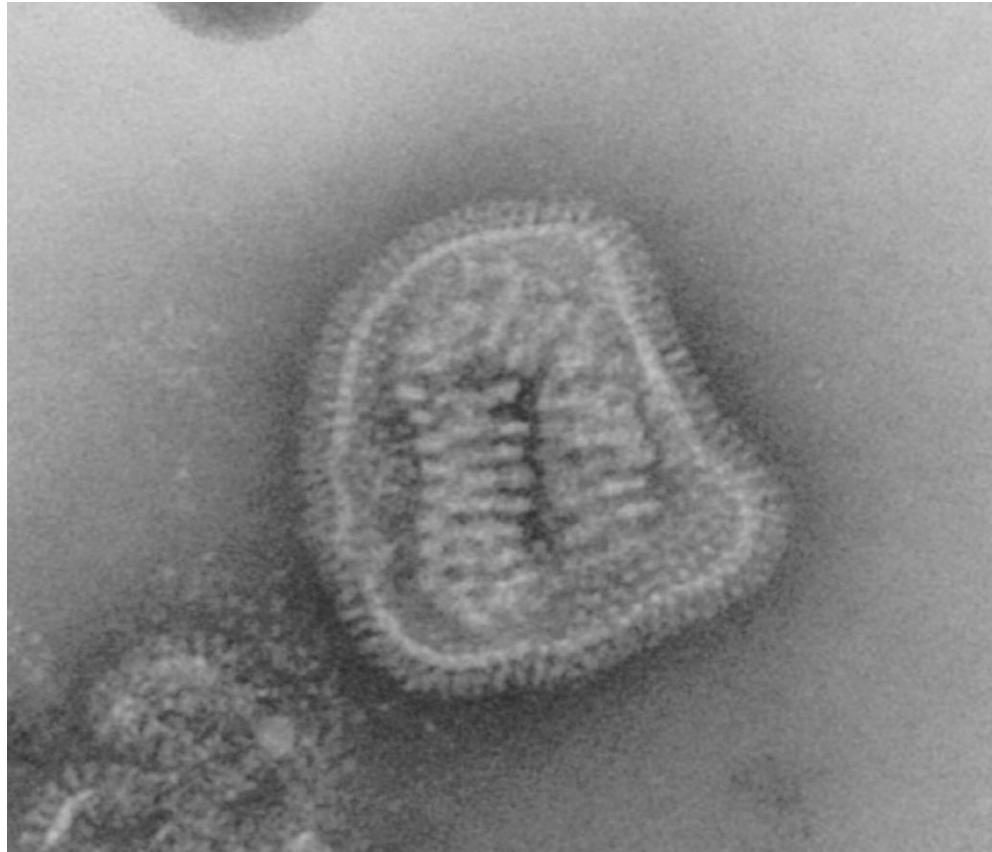


Figura 48.2 Particelle di virus influenzale. Fotografia al microscopio elettronico.

SCHEMA SULLE DIMENSIONI E SULLA MORFOLOGIA DI ALCUNI VIRUS



Orthomyxovirus



Coronavirus



Togavirus



Adenovirus



Reovirus



Papovavirus



Picornavirus

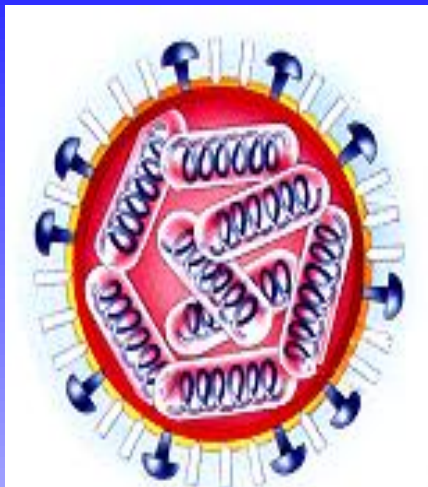


Parvovirus



100 nm

Classificazione del virus influenzale



Virus a RNA

Famiglia:

ORTHOMYXOVIRIDAE

Genere:

Influenza virus

Influenza C virus

Tipo:

Tipo A

Tipo B

Tipo C

Specie:

**Uomo
Animale**

Uomo

Uomo

Tabella 48.1 Caratteristiche dei virus dell'influenza A, B e C.

	TIPO DI VIRUS INFLUENZALE		
	A	B	C
Severità della malattia	+++	+	-
Serbatoi animali	Sì	No	No
Pandemie	Sì	No	No
Epidemie	Sì	Sì	No (solo sporadica)
Variabilità antigenica	Shift, drift	Drift	Drift (raro)
Numero di segmenti genomici	8	8	7
Glicoproteine di superficie	2	2	1
Sensibilità a:			
• amantadina	Sì	No	No
• rimantadina	Sì	No	No
• inibitori della neuraminidasi	Sì	Sì	?

Clinically Relevant Influenza Viruses

Type A	Potentially severe illness Epidemics and pandemics Rapidly changing
Type B	Usually less severe illness Epidemics More uniform
Type C	Usually mild or asymptomatic illness Minimal public health impact

Tabella 48.2 Le pandemie da virus influenzale.

Tipo di pandemia	Anno	Sottotipo di virus	Tipo di trasmissione
Influenza “spagnola”	1918	H1N1	Passaggio diretto dall’uccello all’uomo
Influenza “asiatica”	1957	H2N2	Riassortimento tra ceppo aviario e ceppo umano (3 segmenti del virus aviario e 5 di quello umano)
Influenza di “Hong Kong”	1968	H3N2	Riassortimento tra ceppo aviario e ceppo umano (2 segmenti del virus aviario e 6 di quello umano)
Influenza “messicana”, “suina”	2009	H1N1	Riassortimento tra un ceppo aviario, un ceppo umano e due ceppi suini [2 segmenti del virus aviario, 1 del virus umano, 3 del virus suino americano e 2 del virus suino euroasiatico (simil-aviario)]

Diagramma schematico del virione del virus dell'influenza A

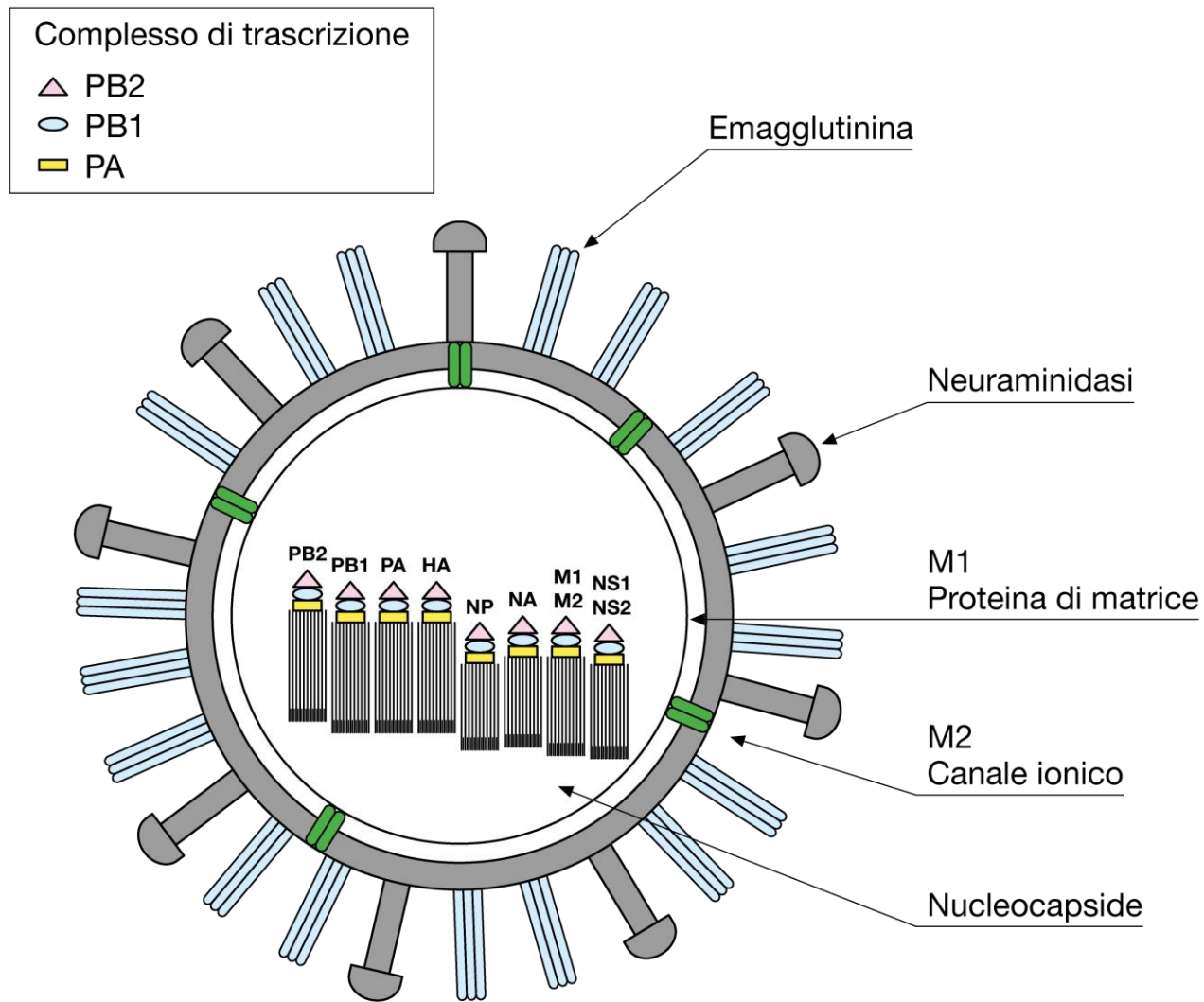
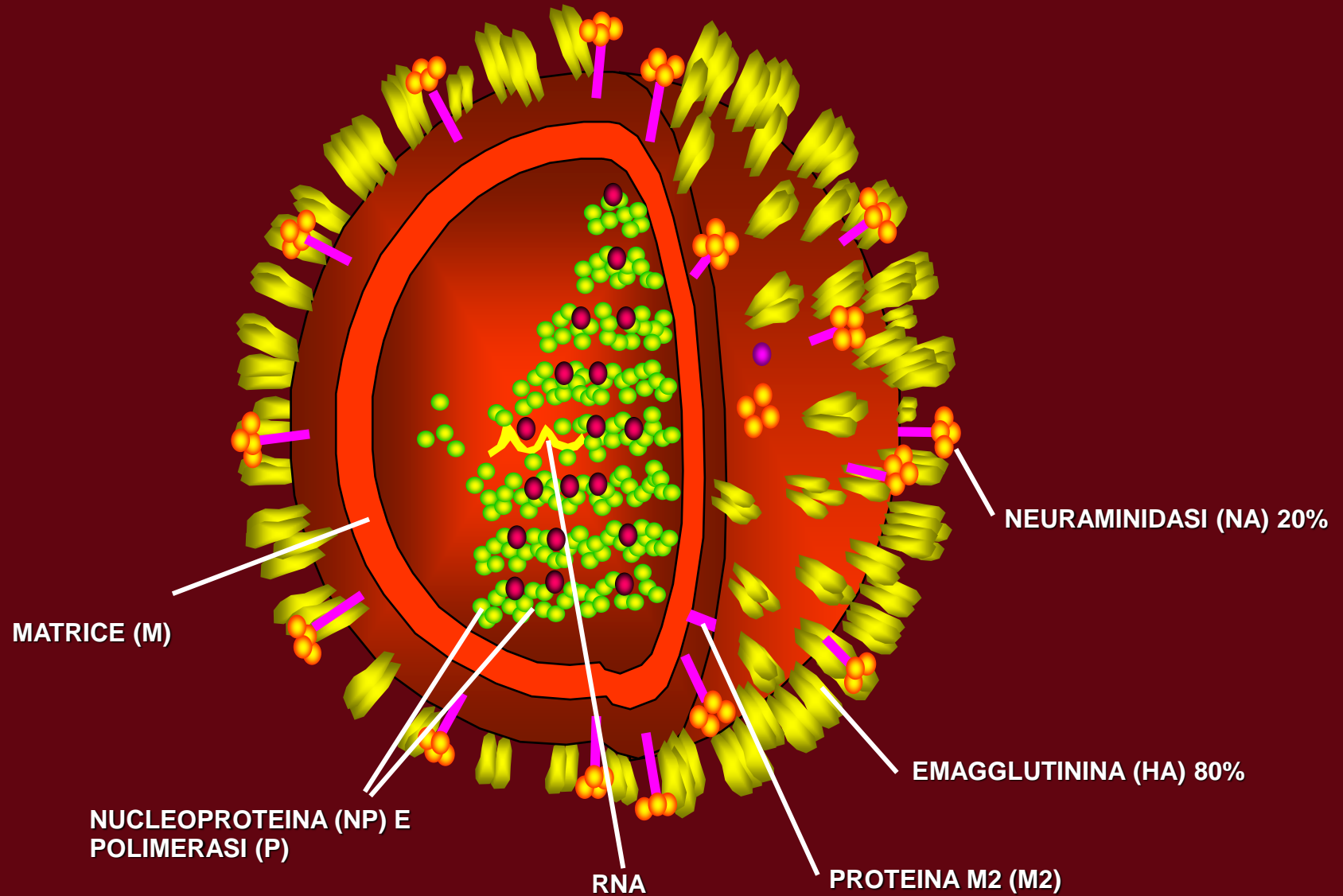


Figura 48.1 Composizione del virione dell'influenza.

Virus dell'influenza



Influenza virus

Detail of RNA Segment

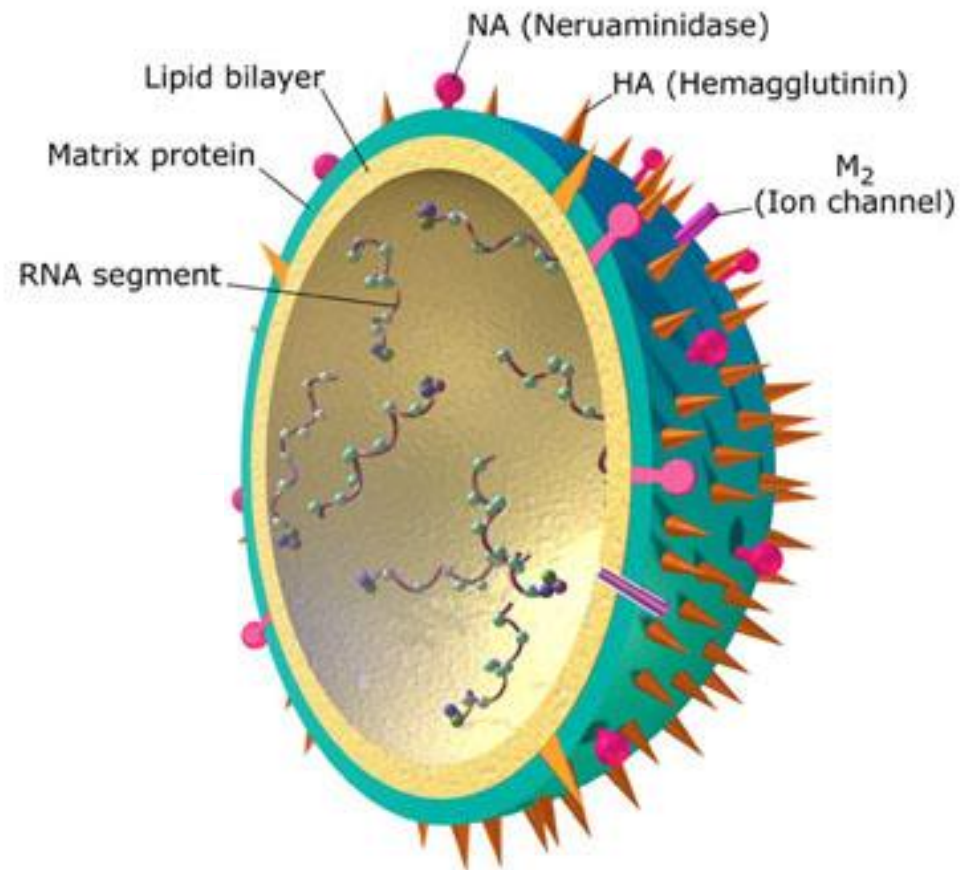
Showing RNP structure
(transcriptase complex)

Polymerase PB1

Polymerase PB2

Polymerase PA

Nucleoprotein NP



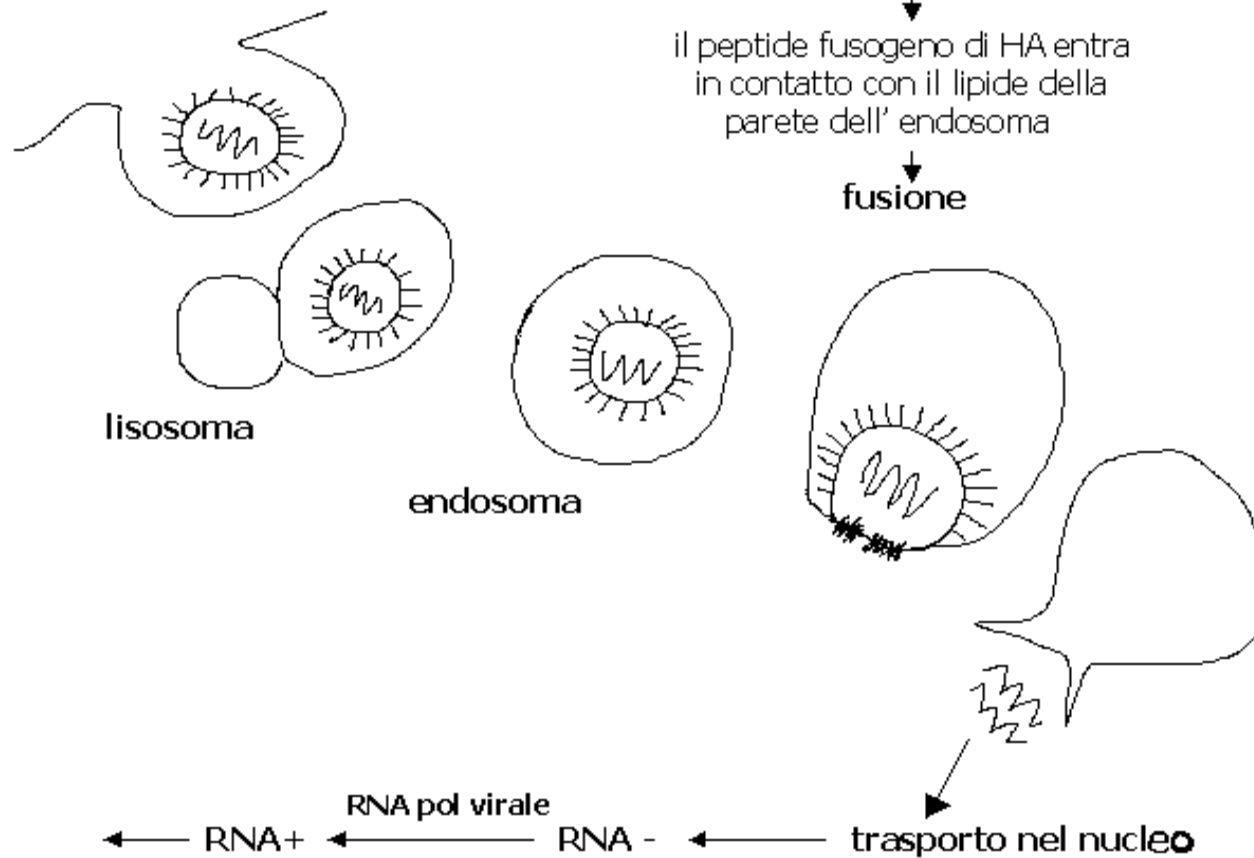
Orthomixovirus

Recettore: acido neuroaminico

Entrata: endocitosi → endosomi (pH acido → **modifica HA**)

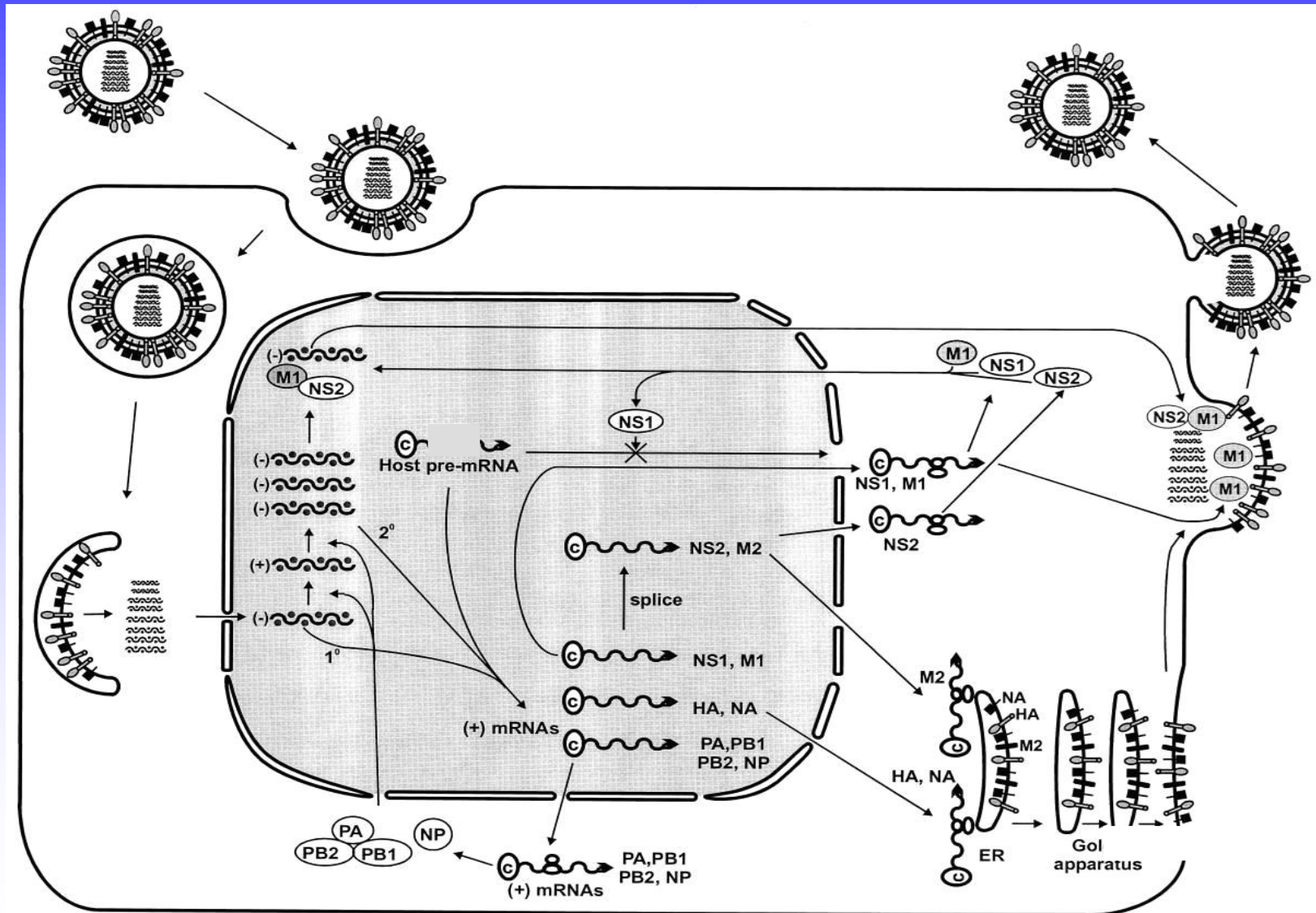
il peptide fusogeno di HA entra
in contatto con il lipide della
parete dell' endosoma

fusione



Assemblaggio citoplasmatico → liberazione per gemmazione

Diagramma schematico del ciclo di replicazione del virus dell'influenza



Patogenesi dell'infezione da virus influenzale

Dopo l'ingresso nell'organismo, che avviene attraverso contatto diretto o inalazione di secrezioni respiratorie infette, il virus si impianta sulla mucosa del tratto respiratorio superiore.

Il virus riesce a superare l'ostacolo rappresentato dal muco delle secrezioni respiratorie grazie all'azione della proteina NA, che è in grado di rimuovere l'acido sialico presente in grande quantità nel muco.

Il virus si replica quindi nella mucosa respiratoria, causando una rapida necrosi delle cellule delle vie respiratorie superiori, della trachea e dei bronchi.

Patogenesi dell'infezione da virus influenzale

3. Eliminazione

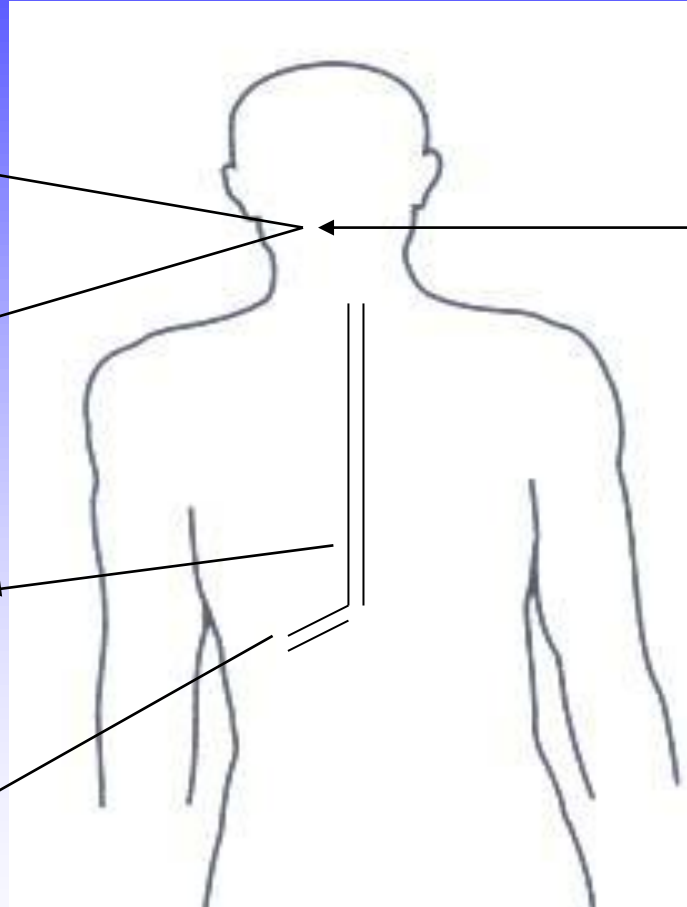
1. Ingresso

2. Malattia

*Nasofaringite
laringite*

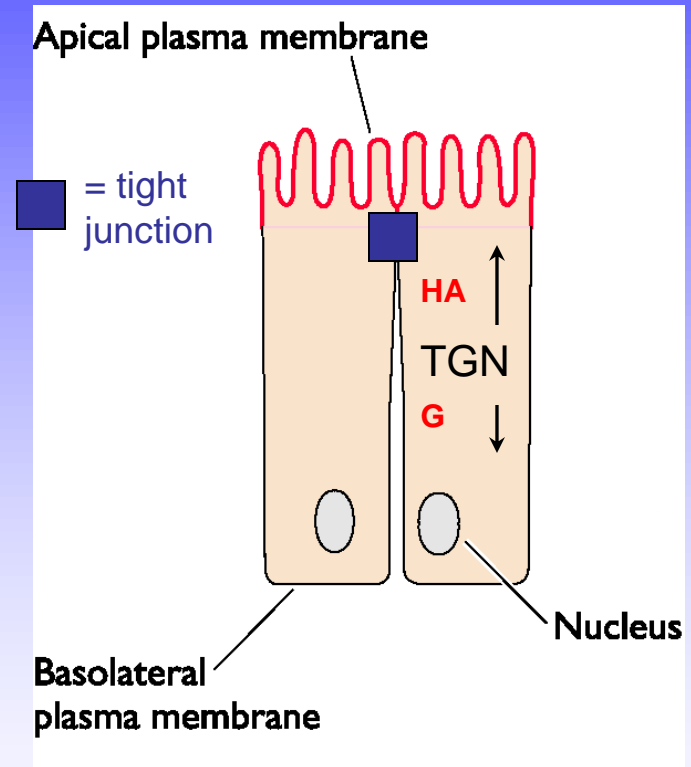
*Tracheobronchite
bronchite*

Polmonite



Polarized cells and virus spread

- At a cellular level directional release is very important for virus spread
 - **Apical** release is back to where it all started
 - **Basolateral** release is inwards away from luminal defences
 - Apical / basolateral targeting is mediated by virus glycoproteins that determine the site of budding ;
 - **classic e.g. -**
 - **Influenza HA (apical)**
 - **Sendai virus (basolateral)**



Modified from Flint et al Principles of Virology ASM Press

Patogenesi dell'infezione da virus influenzale

La sintomatologia, che soprattutto negli adulti, è autolimitante, e sistemica, nonostante l'infezione sia localizzata solo all'apparato respiratorio (rilascio in circolo dalla sede dell'infezione di importanti mediatori dell'infiammazione)

Esiste una significativa variabilità di manifestazioni cliniche associate all'infezione: raffreddore, faringite, "croup", tracheobronchite, bronchiolite e polmonite.

Il virus a seconda dell'ospite e della variante virale può dar luogo a un'infezione sostanzialmente asintomatica, o causare una grave infezione dell'apparato respiratorio con importanti complicazioni.

Patogenesi dell'infezione da virus influenzale

Il periodo di incubazione è breve (1-3 giorni, con un massimo di 5 giorni), e generalmente non si osservano fasi viremiche significative.

L'infezione è accompagnata comunemente da sintomi tipici, (febbre, mialgia, faringodinia, tosse, cefalea, fotofobia, anoressia) che durano da 1 a 5 giorni dall'esordio.

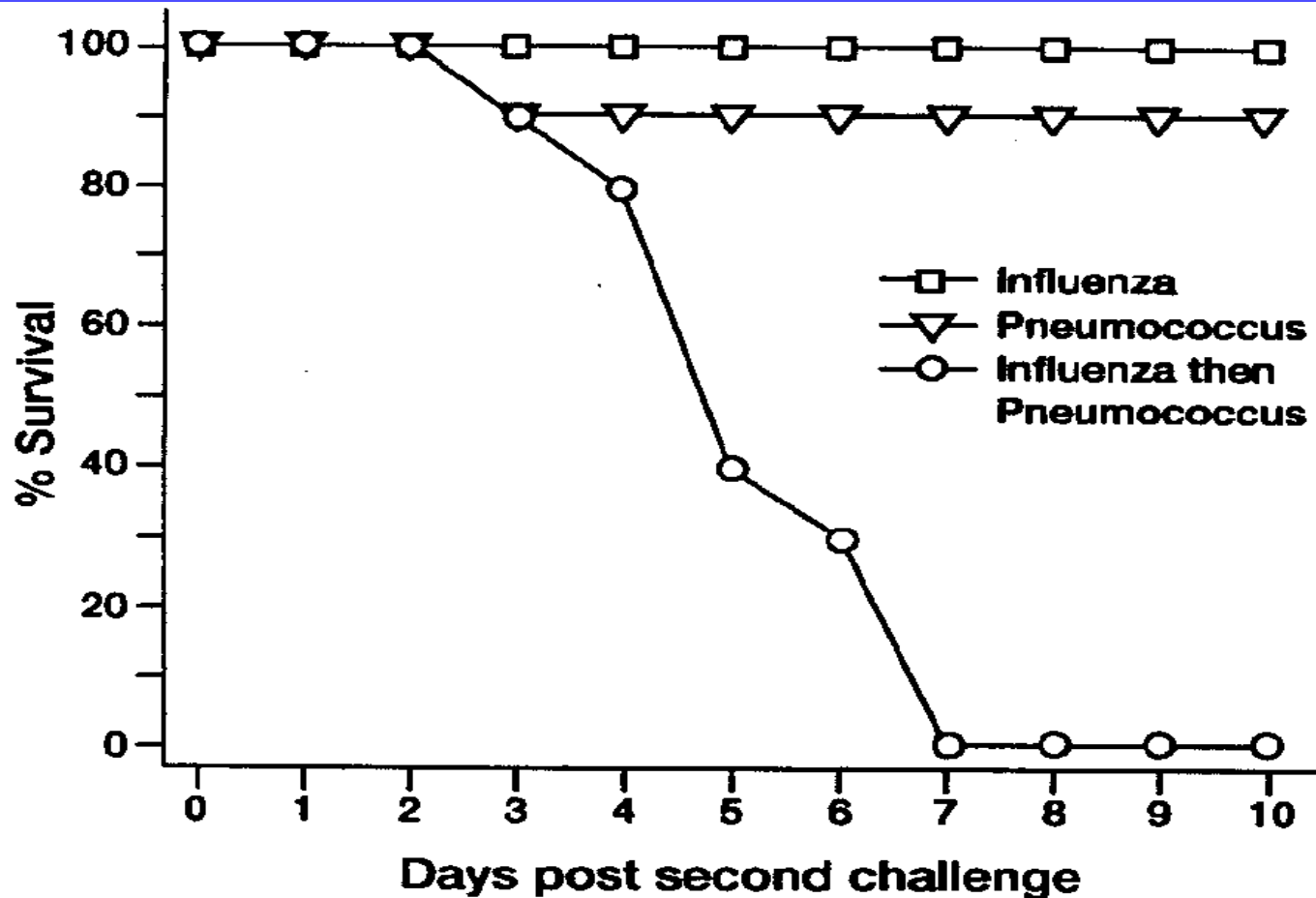
Il virus viene eliminato rapidamente (entro 4-6 giorni dall'infezione) ma il danno ai tessuti associato alla risposta immunitaria persiste molto più a lungo (soprattutto negli anziani).

Patogenesi dell'infezione da virus influenzale

Le caratteristiche peculiari che permettono di distinguere i virus influenzali dagli altri virus respiratori sono il carattere sempre **epidemico** dell'infezione e il numero relativamente alto di **decessi** a cui essa si associa.

In particolari condizioni o in particolari categorie di soggetti (anziani, pazienti con cardiopatie o affezioni polmonari croniche, immunodepressi, donne in gravidanza) ci possono essere complicazioni importanti, quali polmonite batterica (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*) o virale o (più raramente) miosite, miocardite, mioglobulinuria, insufficienza renale e sindromi neurologiche varie (sindrome di Reye, encefalopatia necrotizzante acuta, encefalite ecc.).

INFLUENZA VIRAL INFECTION LEAD TO BACTERIAL SUPERINFECTIONS



DIAGNOSI D' INFEZIONE DA VIRUS INFLUENZALE

- Isolamento virale da secrezioni respiratorie e successiva sierotipizzazione
- Ricerca di anticorpi specifici contro antigeni del virus Influenzale nel siero dei pazienti
- Ricerca ed identificazione diretta di antigeni virali o RNA virale nelle secrezioni del tratto respiratorio

Diagnosi dell'infezione da virus dell'influenza

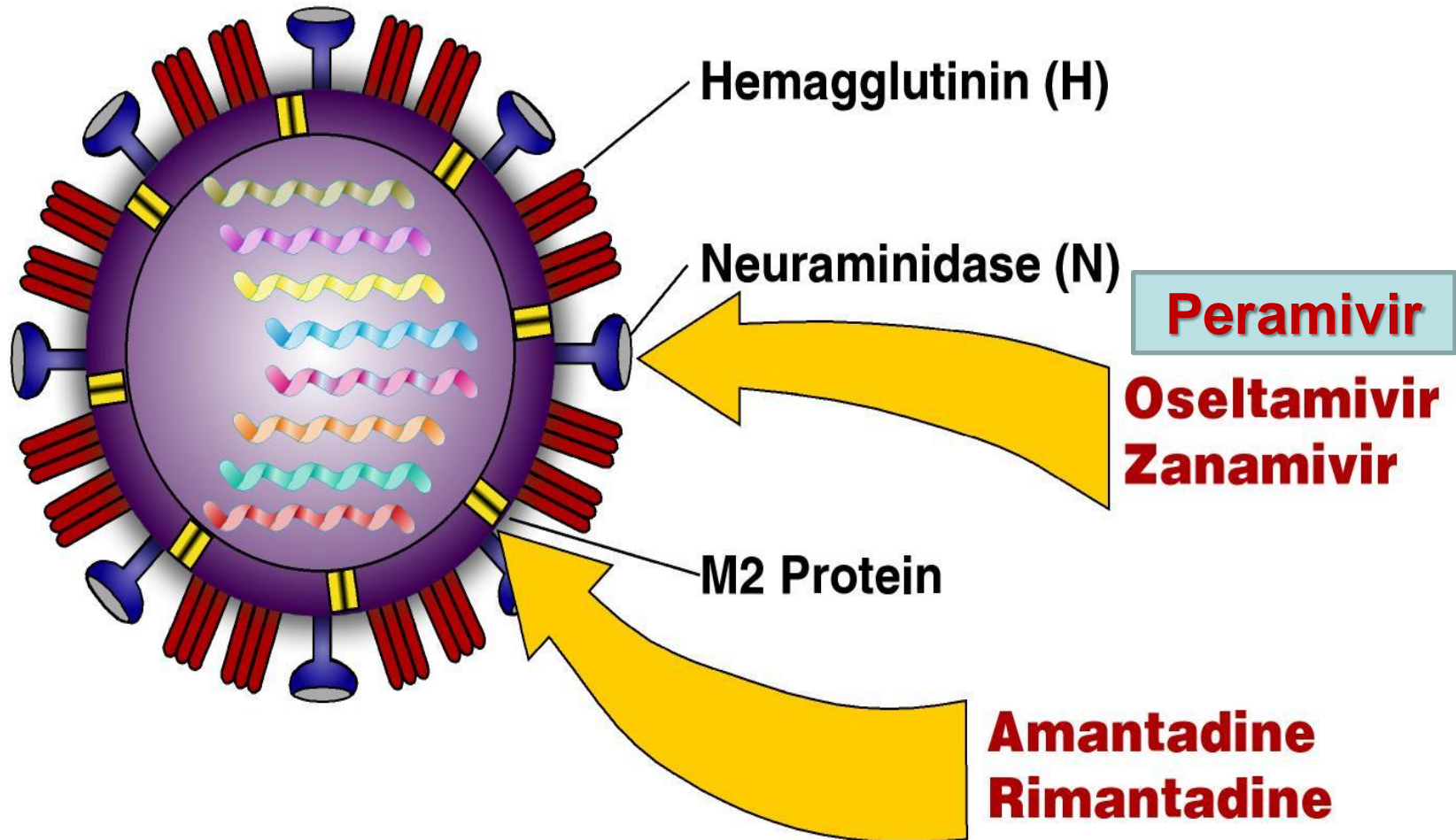
Si impone una corretta diagnosi differenziale che escluda altri agenti infettanti più comuni:

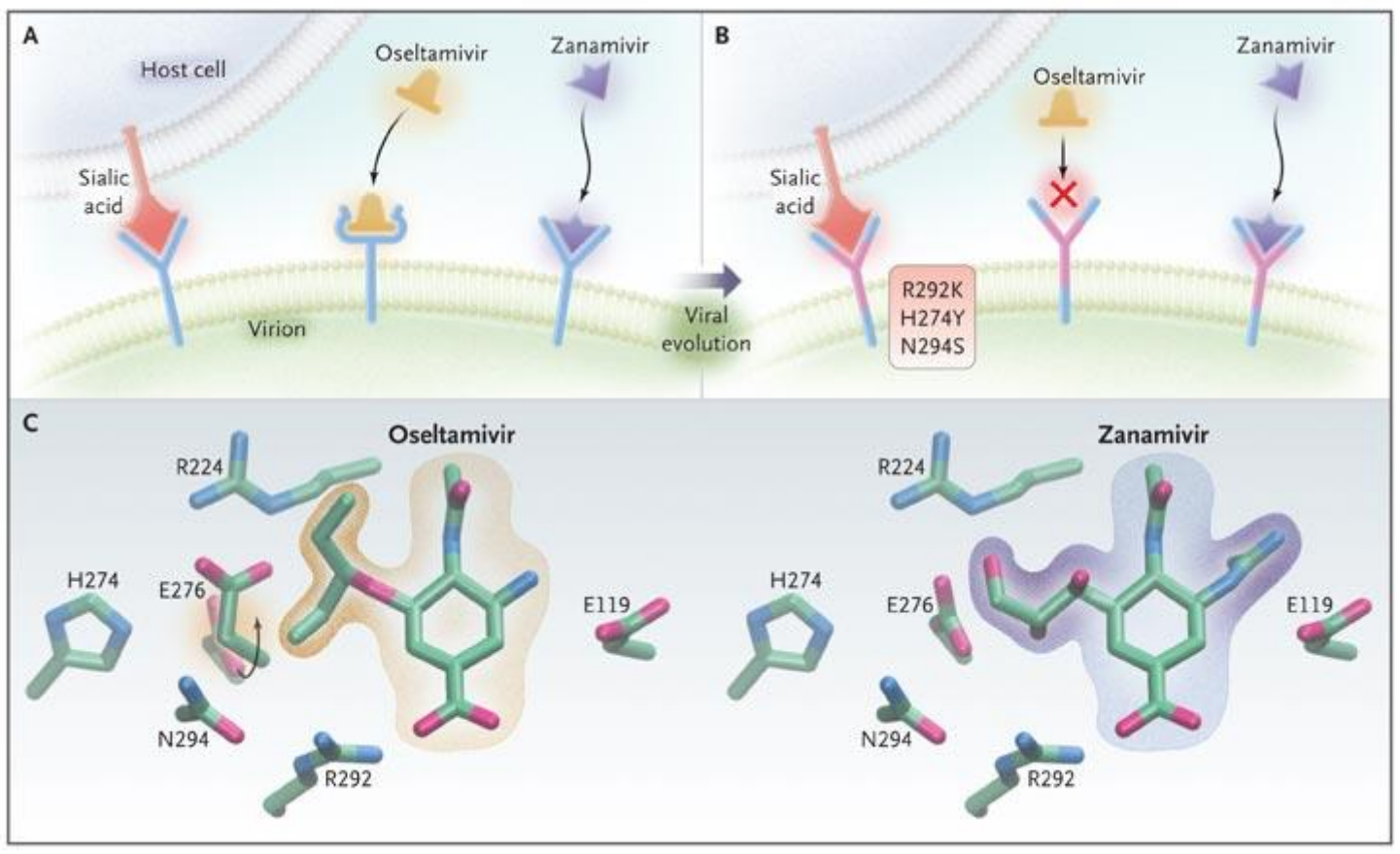
- **Batteri**
- **Miceti**
- **Virus respiratori diversi**

Respiratory viruses: How many?

- **Influenza virus type A (Flu A)**
 - H1N1, H3N2, H1N1pdm09 (H5N1, H3N2v, H7N9)
- **Influenza virus type B (Flu B)**
 - Yamagata-lineage and Victoria-lineage
- **Human Respiratory syncytial virus (hRSV)**
 - type A, type B
- **human metapneumovirus (hMPV)**
 - type A, type B
- **Human parainfluenza viruses (hPIVs)**
 - hPIV1, hPIV2, hPIV3, hPIV4a/b
- **Human coronaviruses (hCoV)**
 - OC43, 229E, HKU1, NL63, MERS, **SARS-CoV-2**
- **Rhinoviruses (HRVs)**
 - 100 (A+B) and 60 types (C) in the last 15 years
- **Enteroviruses (EVs)**
 - more than 120 types (20 in the last 15 years)
- **Adenoviruses (AdV)** more than 55 types

Antiviral Therapies for Influenza





Moscona A, NEJM 2005

Prevention

- Inactivated split/subunit vaccines are available against influenza A and B.
- The vaccine is normally trivalent, consisting of one A H3N2 strain, one A H1N1 strain, and one B strain.
- The strains used are reviewed by the WHO each year.
- The vaccine should be given to debilitated and elderly individuals who are at risk of severe influenza infection.
- Amantidine can be used as a prophylaxis for those who are allergic to the vaccine or during the period before the vaccine takes effect.
- A quadrivalent influenza vaccine is designed to protect against four different influenza viruses; two influenza A viruses and two influenza B viruses.

VARIABILITA' DEL VIRUS INFLUENZALE

RNA genomico : 8 frammenti distinti che funzionano come singoli geni

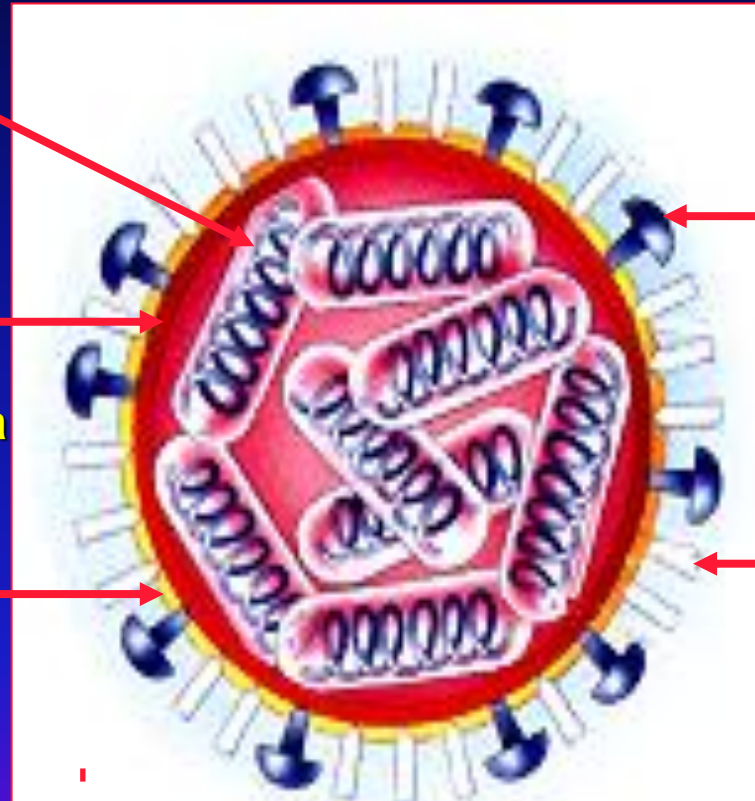
**Nucleocapside:
Nucleoproteina (NP) -RNA (7 o 8 segmenti)**

**Matrice proteica
(M)**

Strato lipidico

Neuraminidase (NA)

Haemagglutinina (HA)



80 - 120 nm

Antigeni interni

Antigeni di superficie

DENOMINAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI

I virus influenzali di tipo A vengono indicati con il nome della località in cui sono stati isolati per la prima volta, con un numero identificativo di isolamento del ceppo, l'anno di identificazione ed infine il tipo di HA e NA

*Es. A/Fujian/411/02(H3N3) oppure
A/New Caledonia/20/99 (H1N1).*

I ceppi B vengono indicati con il nome della località del primo isolamento, con un numero identificativo del ceppo e l'anno di isolamento.

Es. B/Shanghai/361/02.

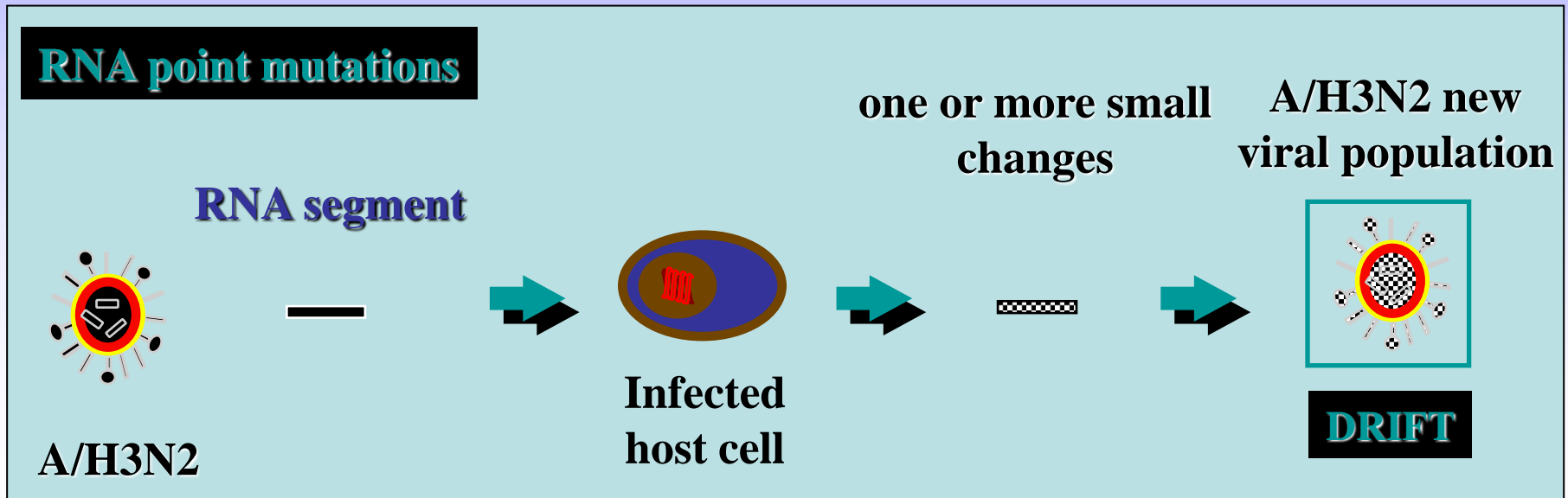
Variazione antigenica

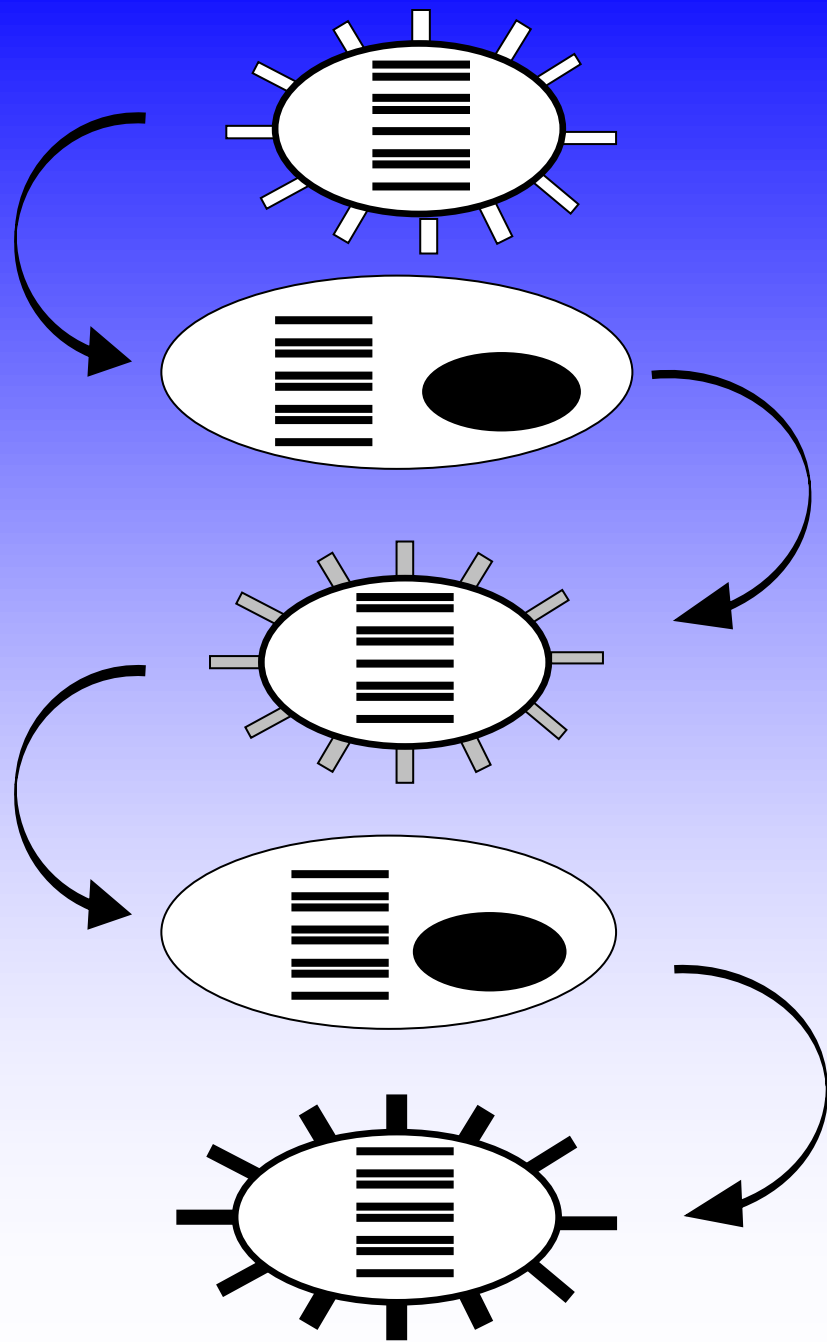
- Frequente nella Influenza A, meno frequente per il tipo B, non esiste per il tipo C
- Lo rende resistente alla immunità della popolazione
- Coinvolge gli antigeni di superficie: HA e NA
- Si hanno due tipi di mutazioni:
 - **Drift Antigenico**
 - **Shift Antigenico**

Ogni anno questa evoluzione può creare un virus differente

Antigenic drift: minor changes in HA or NA

- Minor modifications of the genome (RNA mutations) which lead to small changes in the surface antigens
- Affects Influenza A and B viruses
- Occurs every year or every few years within an influenza subtype
- Does not result in new subtype but can result in significant epidemics





DRIFT ANTIGENICO

Antigenic shift:

emergence of a "new" virus worldwide

- Affects only Influenza A virus
- Major and sudden genetic variations which lead to replacement of a whole piece of HA and/or NA
- No immunity in population → results in pandemics

RNA recombination

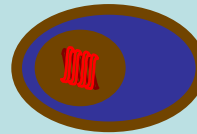
human strain
RNA



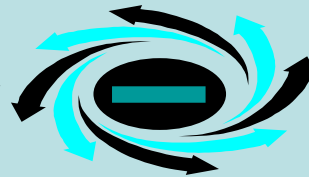
avian
strain
RNA



Infected
host cell



Genetic reassortment
hybrid strain RNA



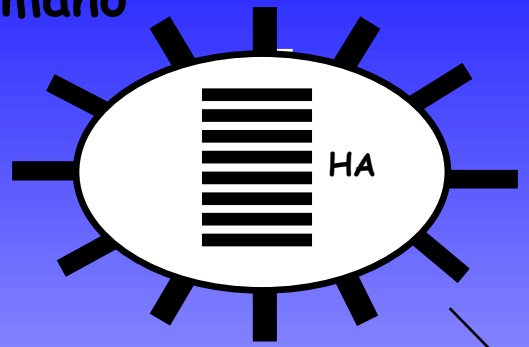
"New" virus



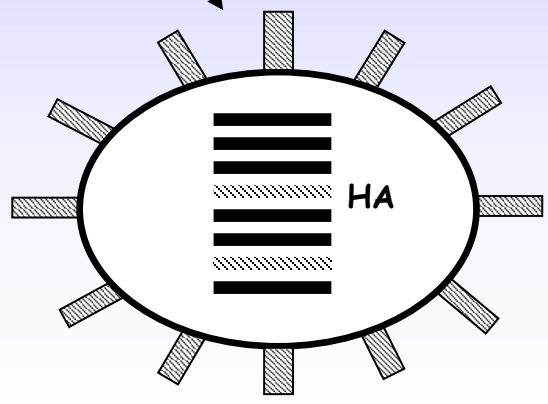
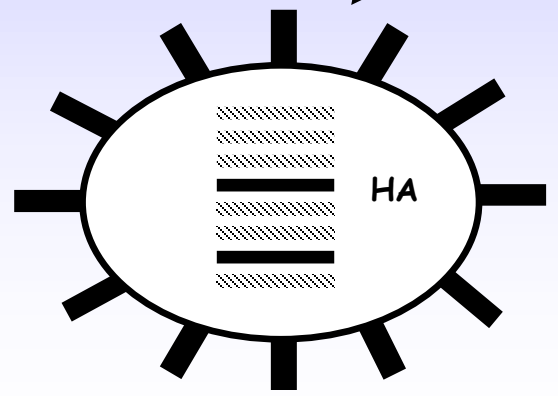
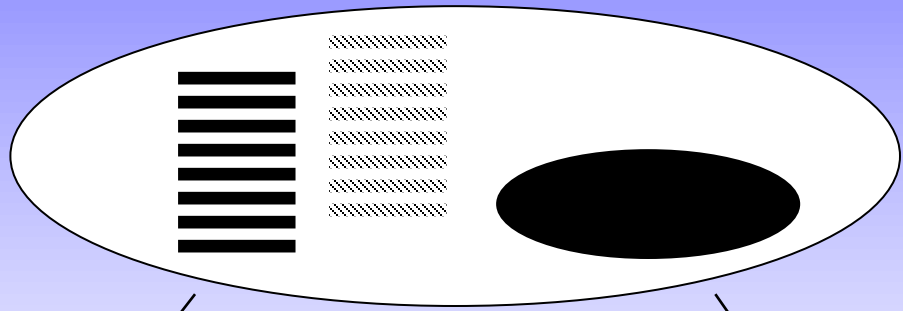
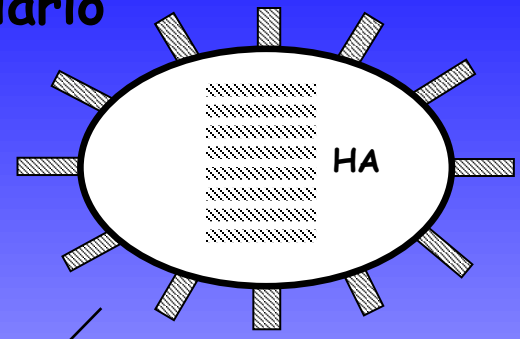
SHIFT

SHIFT ANTIGENICO

umano



aviario



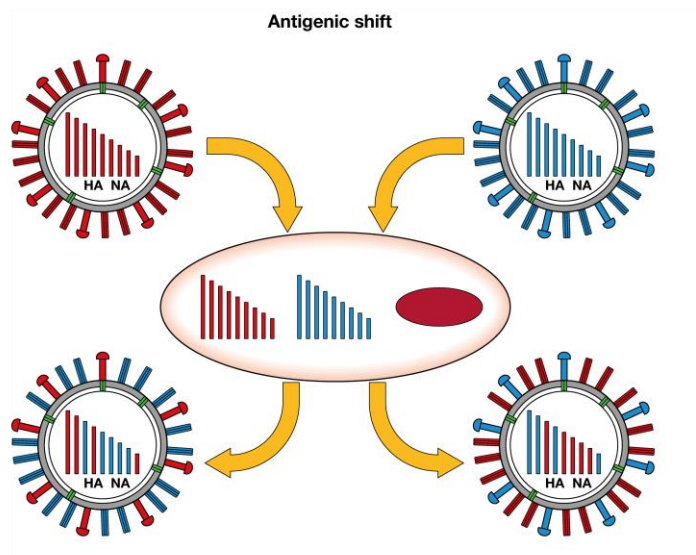
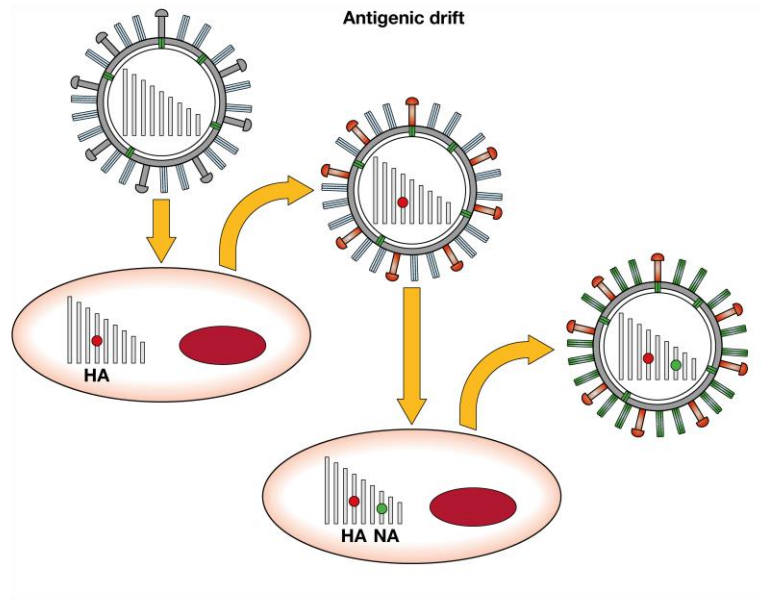
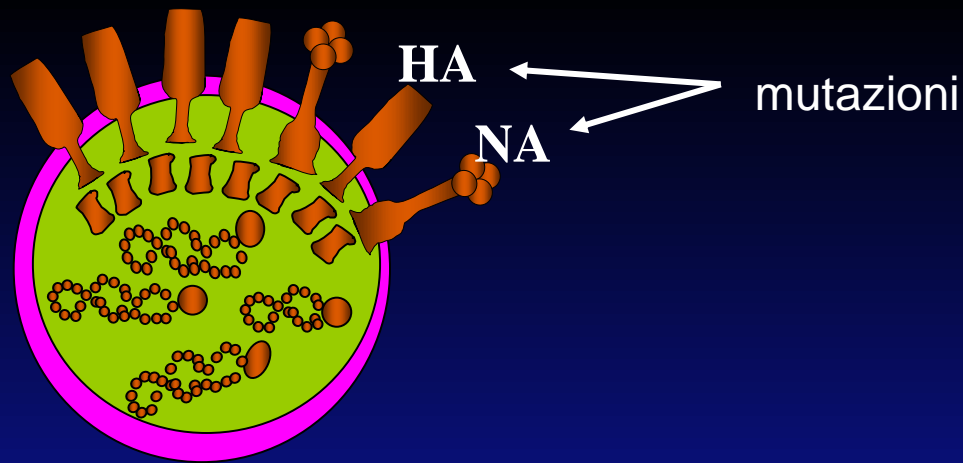


Figura 48.3 Variabilità del virus influenzale: antigenic drift e antigenic shift.

Influenza Antigenic Changes

- Structure of hemagglutinin (H) and neuraminidase (N) periodically change
- **Drift:** **Minor change, same subtype**
Point mutations in gene
May result in epidemic
- **Shift:** **Major change, new subtype**
Exchange of gene segment
May result in pandemic
































































Varianti epidemiche:

- Sono conseguenze di mutazioni puntiformi, drift antigenico
- Pressione immunologica selettiva presente nella popolazione

Varianti pandemiche:

- Sono conseguenza della comparsa di nuovi sottotipi di HA e NA per shift antigenico
- Trasmissione all'uomo di virus che colpiscono altre specie animali (uccelli, maiali, cavalli ecc.)

Sottotipi antigenici dell' emagglutinina (H) e della neuraminidasi (N)

H1						N1					
H2						N2					
H3						N3					
H4						N4					
H5						N5					
H6						N6					
H7						N7					
H8						N8					
H9						N9					
H10											
H11											
H12											
H13											
H14											
H15											

ALMENO 144 TIPI DI VIRUS DI VIRUS INFLUENZALE

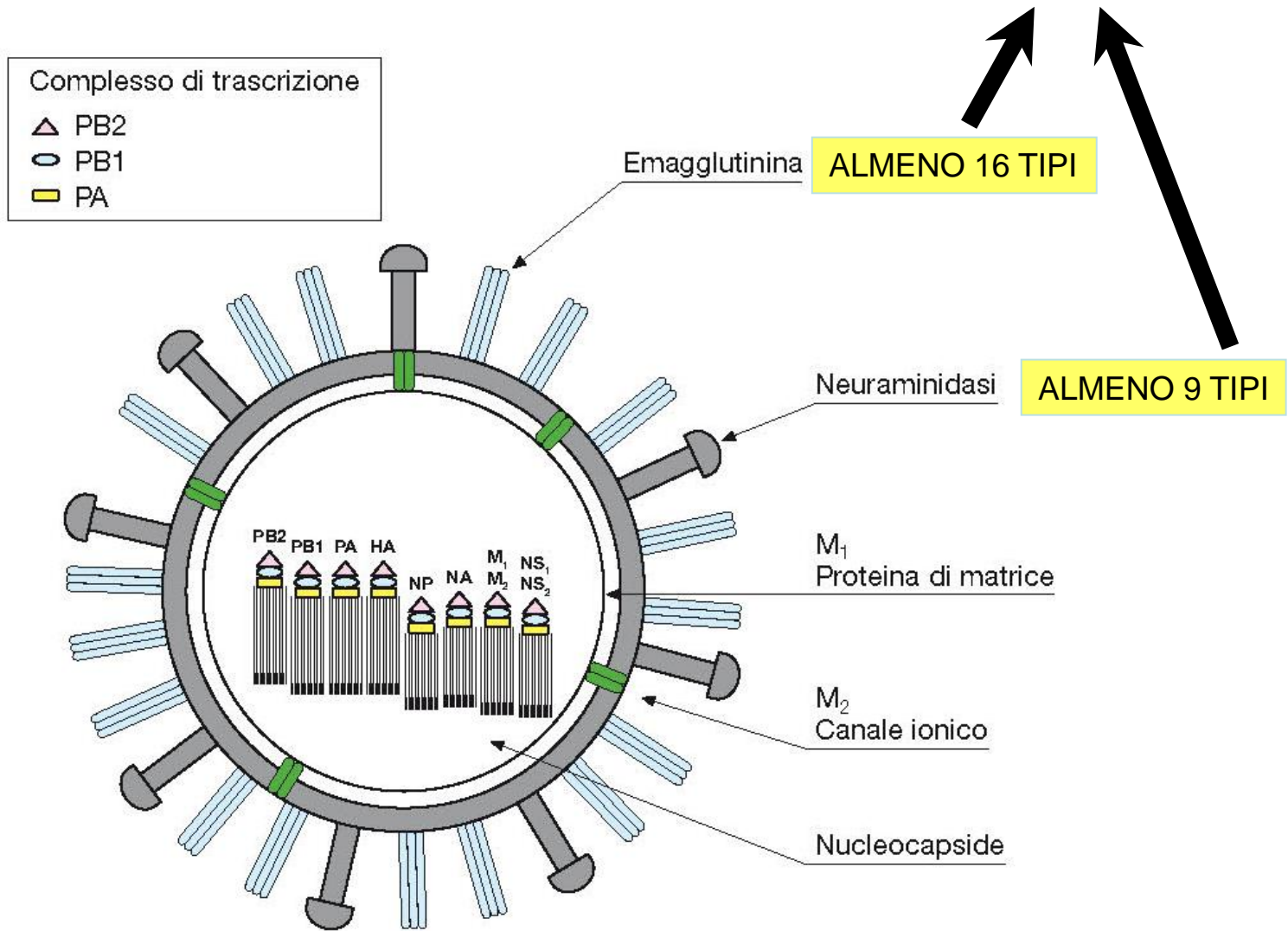


Tabella 48.1 Caratteristiche dei virus dell'influenza A, B e C.

	TIPO DI VIRUS INFLUENZALE		
	A	B	C
Severità della malattia	+++	+	-
Serbatoi animali	Sì	No	No
Pandemie	Sì	No	No
Epidemie	Sì	Sì	No (solo sporadica)
Variabilità antigenica	Shift, drift	Drift	Drift (raro)
Numero di segmenti genomici	8	8	7
Glicoproteine di superficie	2	2	1
Sensibilità a:			
• amantadina	Sì	No	No
• rimantadina	Sì	No	No
• inibitori della neuraminidasi	Sì	Sì	?

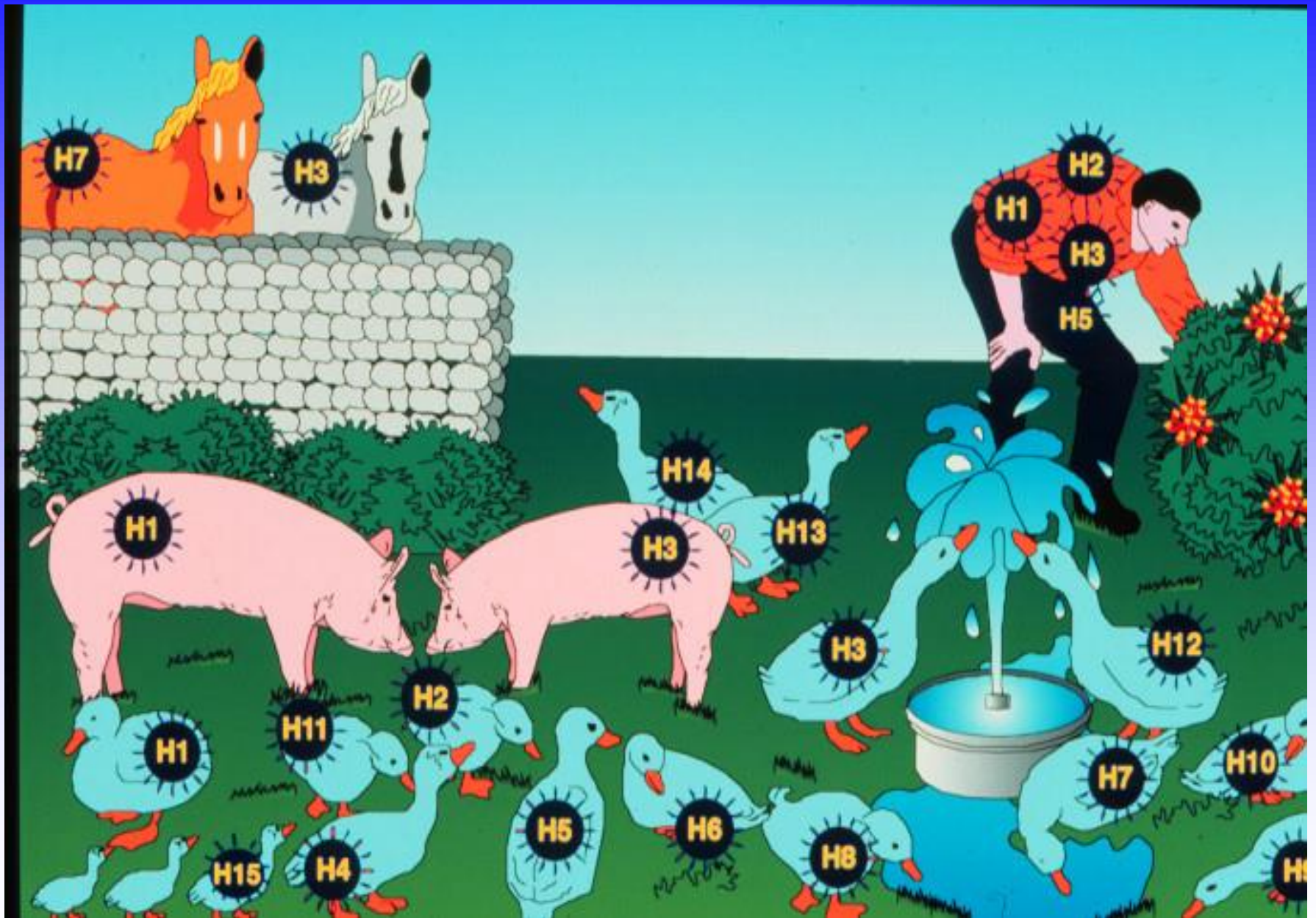
I SERBATOI DELL'INFLUENZA A

Importanti serbatoi di virus A sono rappresentati dagli uccelli acquatici che ospitano numerosi ceppi (in alcuni casi con infezioni subcliniche, ma spesso anche cliniche) di cui molti fino ad ora non hanno mai provocato infezione umana.

Dagli uccelli acquatici i virus possono talora passare a specie aviarie terrestri, selvatiche o domestiche e successivamente a grandi mammiferi, in particolare maiali, cavalli ed uomo.

Le specie aviarie maggiormente interessate sono rappresentate da: quaglie, anatre, pollame, tacchini ed oche.

Tuttavia numerosi ceppi colpiscono anche piccoli mammiferi, ma più difficilmente possono superare la barriera di specie ed interessare l'uomo.



Specie Animali dove alberga il virus A dell'influenza

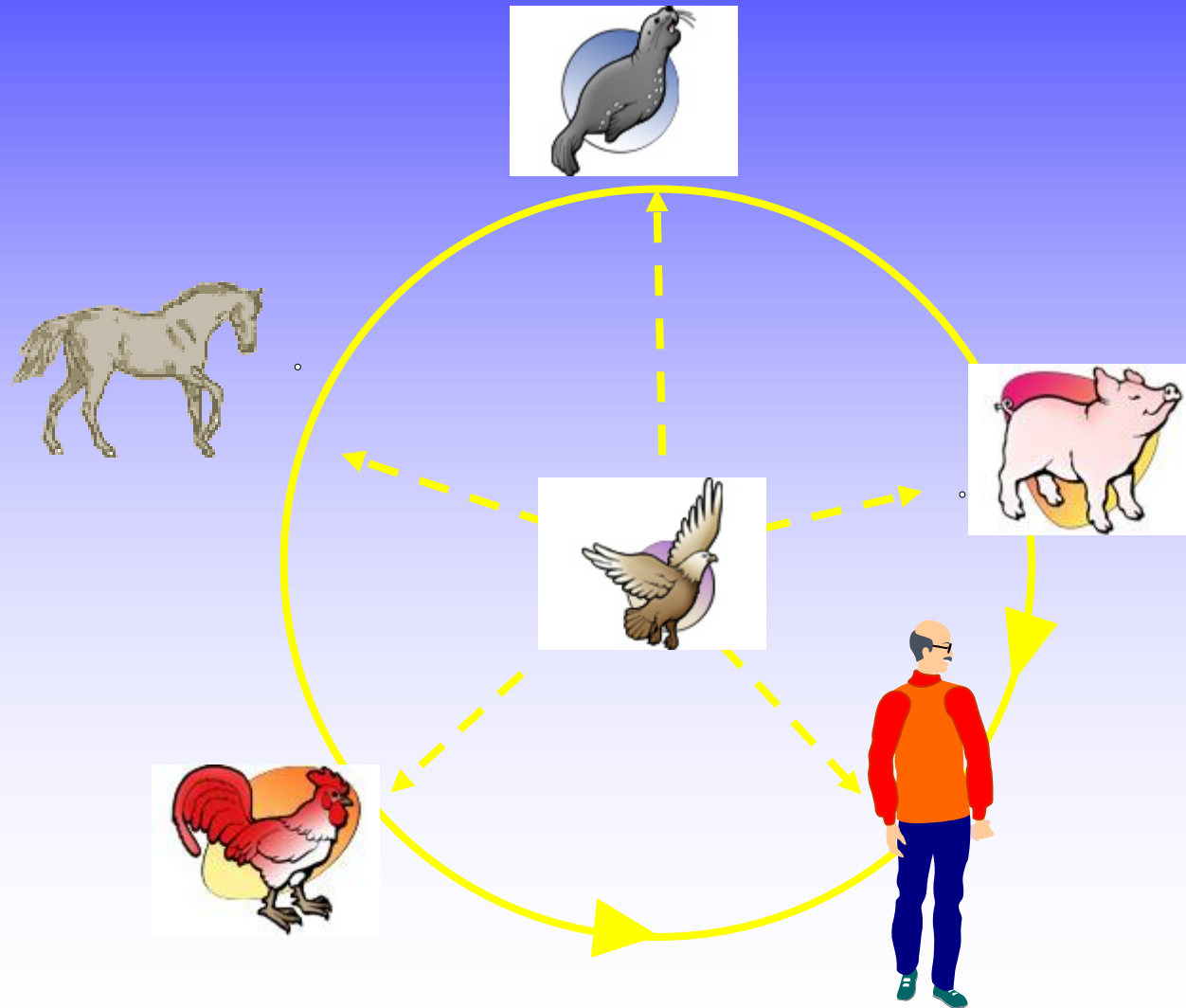
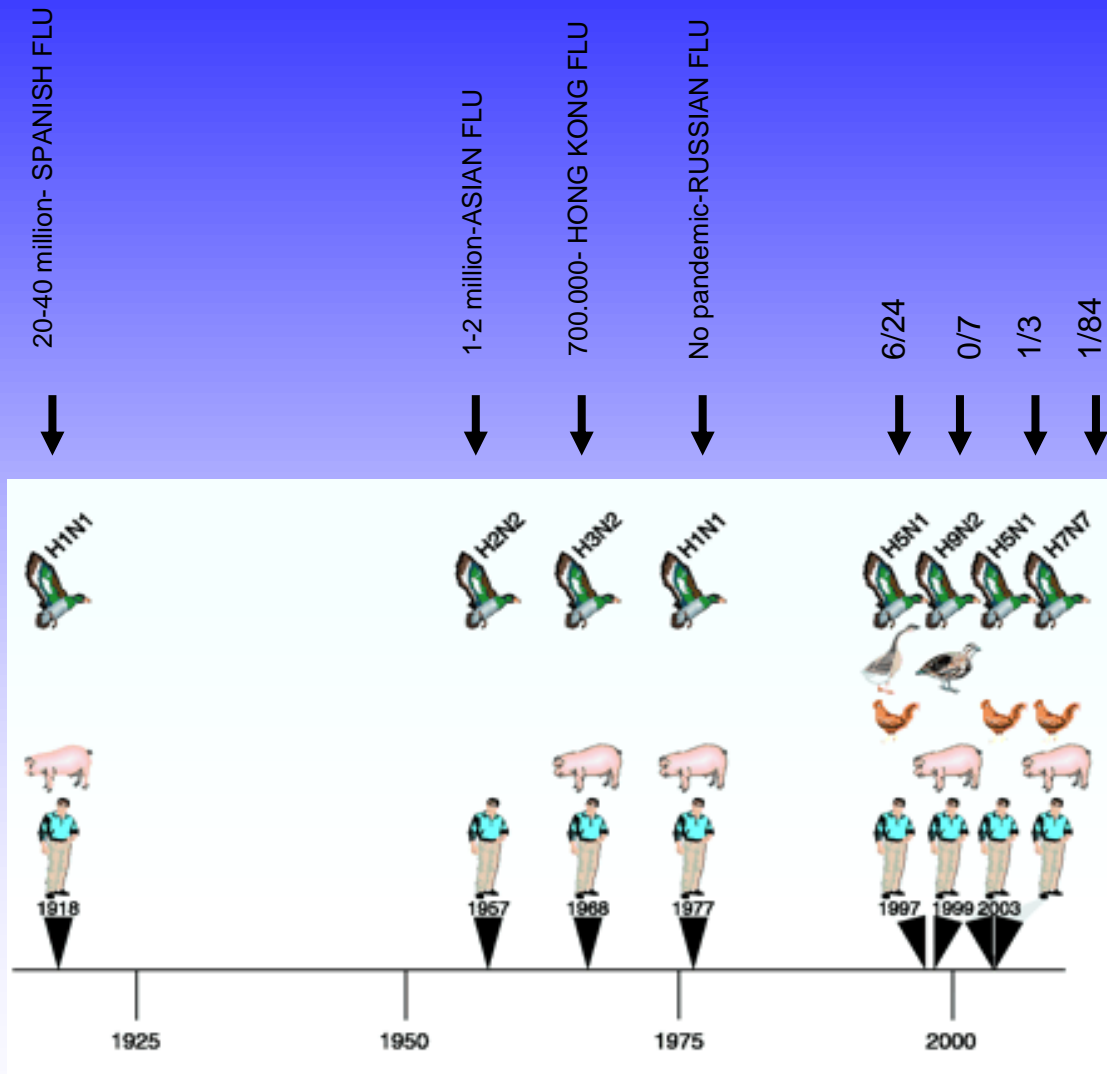
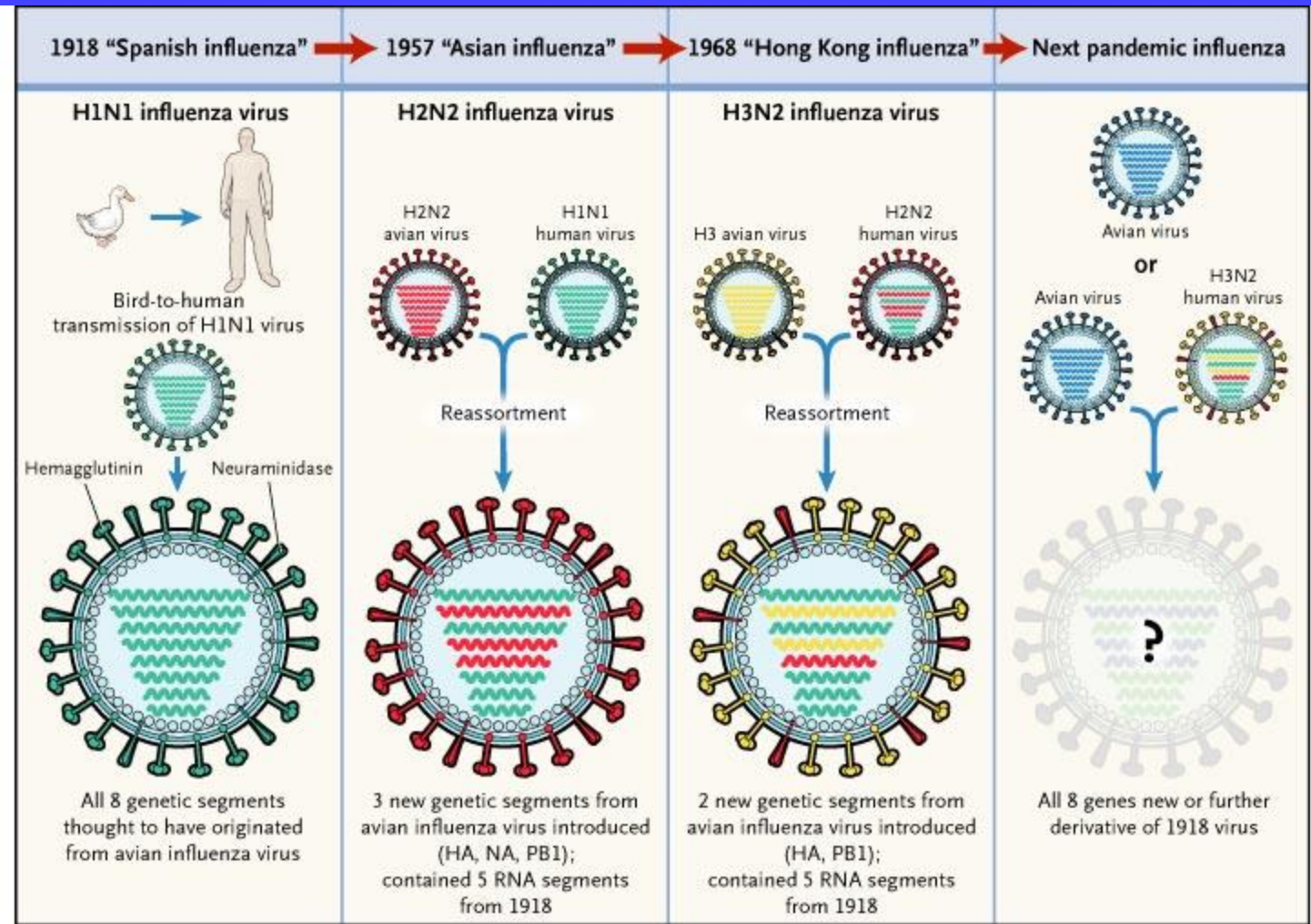


Tabella 48.2 Le pandemie da virus influenzale.

Tipo di pandemia	Anno	Sottotipo di virus	Tipo di trasmissione
Influenza “spagnola”	1918	H1N1	Passaggio diretto dall’uccello all’uomo
Influenza “asiatica”	1957	H2N2	Riassortimento tra ceppo aviario e ceppo umano (3 segmenti del virus aviario e 5 di quello umano)
Influenza di “Hong Kong”	1968	H3N2	Riassortimento tra ceppo aviario e ceppo umano (2 segmenti del virus aviario e 6 di quello umano)
Influenza “messicana”, “suina”	2009	H1N1	Riassortimento tra un ceppo aviario, un ceppo umano e due ceppi suini [2 segmenti del virus aviario, 1 del virus umano, 3 del virus suino americano e 2 del virus suino euroasiatico (simil-aviario)]

TIMELINE OF HUMAN INFLUENZA OVER THE PAST 100 YEARS (Webby RJ et al., Science 2003)





From Belshe RB, NEJM 2005

What makes a new influenza virus “pandemic”?

- It is antigenically novel (population is immunological naïve)
- It's pathogenic to humans
- It transmits easily from person to person

INFLUENZA AVIARIA

L'influenza aviaria è trasmessa da ceppi di virus influenzali originati da uccelli, presenta nell'uomo un quadro iniziale simile a quello dell'influenza classica, ma un'evoluzione molto più grave e maggior tendenza a provocare complicazioni, specie a carico delle basse vie respiratorie. Un elemento caratterizzante in alcuni casi può essere la congiuntivite (es. H7N7), ma anche le manifestazioni gastroenteriche (H5N1)