



Venezia, 11 Novembre 2009  
Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed  
Arti



Palazzo Franchetti

# H1N1 2009: una nuova pandemia

Cristina Parolin

Dipartimento di Biologia  
Università degli Studi di Padova

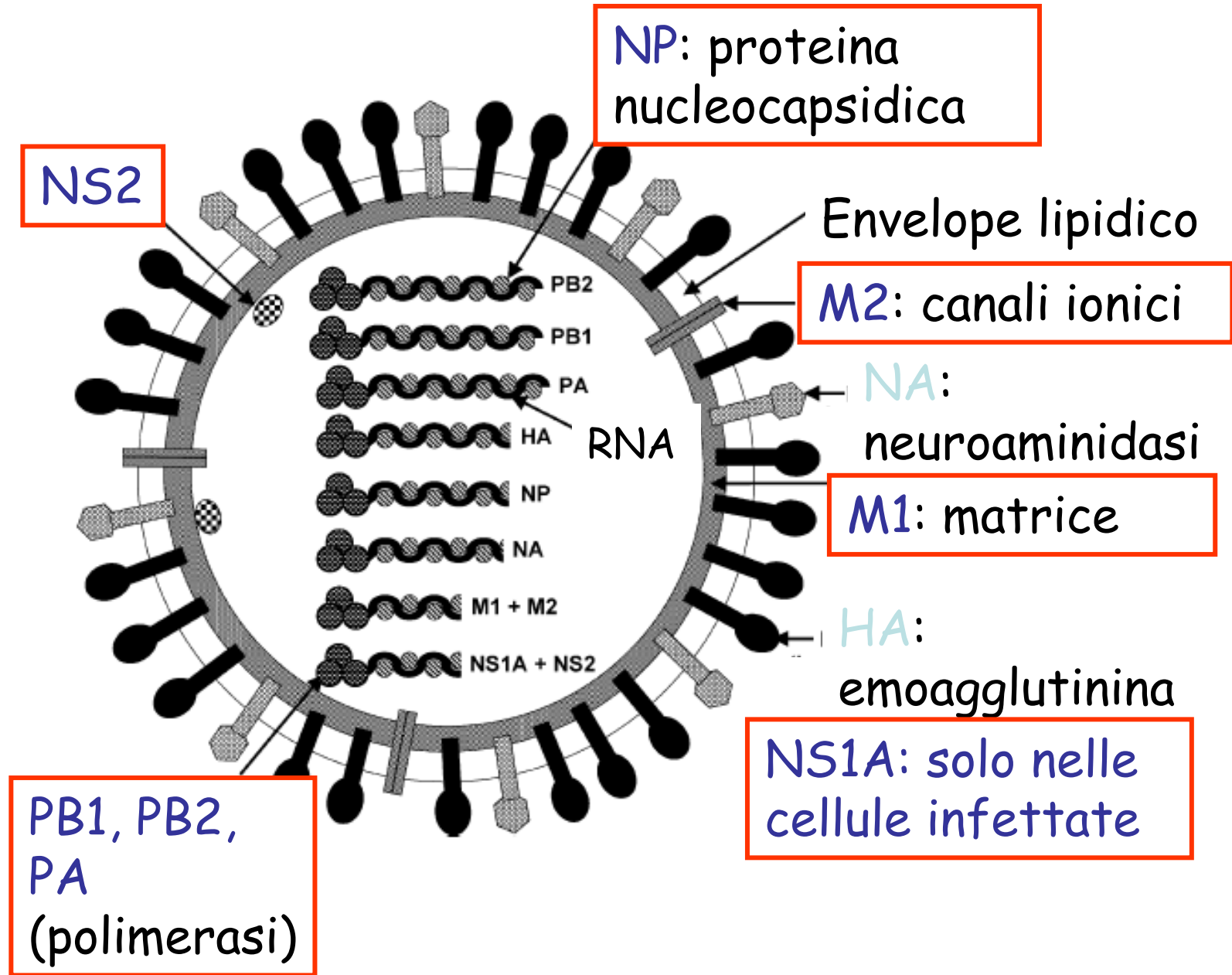
# Le pandemie

- Il termine *pandemia* si applica **SOLO** a malattie o condizioni patologiche *contagiose*.
- L'OMS individua in tre le condizioni essenziali perché si possa parlare di pandemia:
  - la comparsa di un **"nuovo" agente patogeno**;
  - la **capacità** di tale agente **di colpire gli uomini**, creando patologie apprezzabili;
  - la capacità di tale agente di **diffondersi rapidamente ed efficientemente da uomo ad uomo**

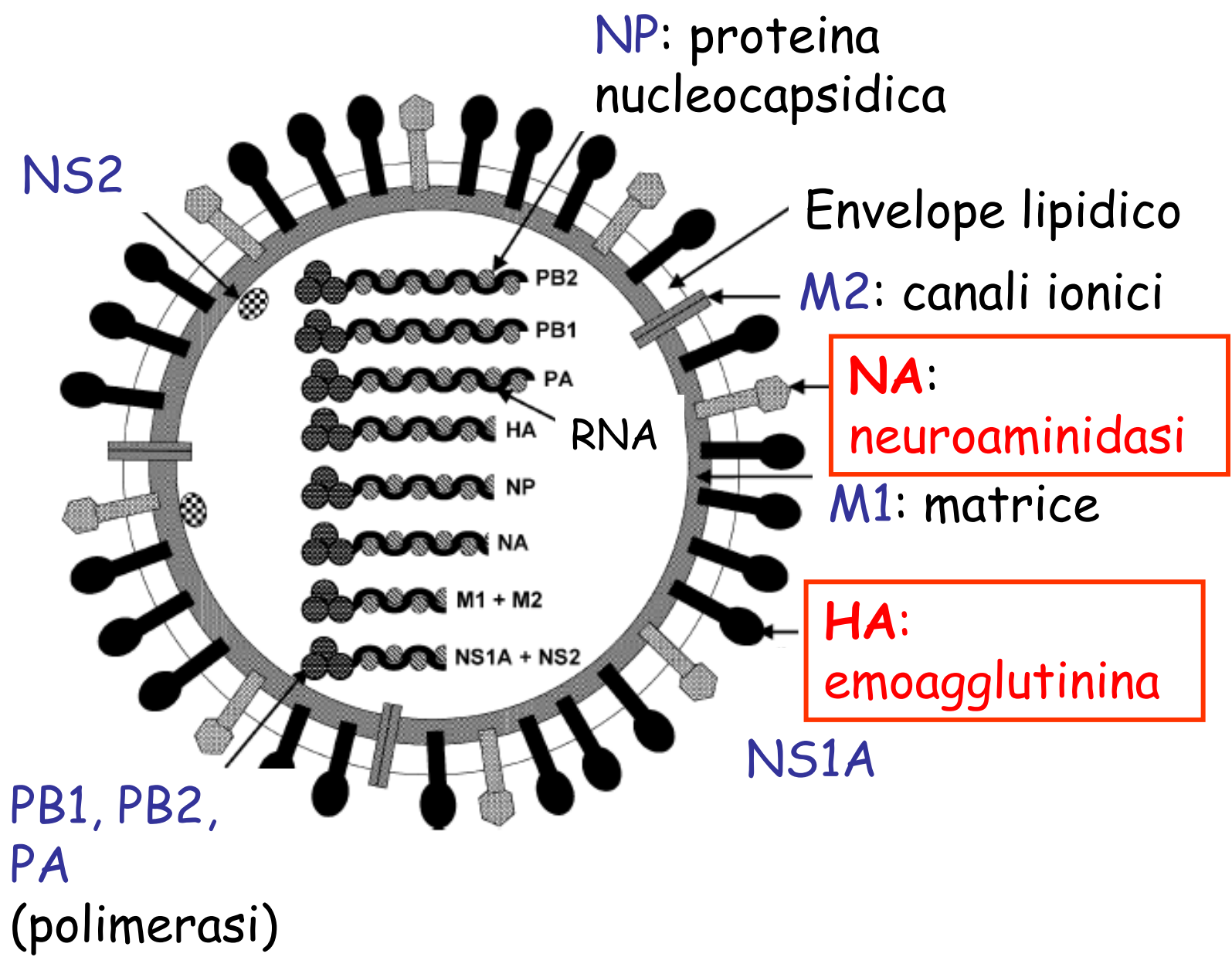
## Qual è l'origine delle pandemie influenzali?

Una pandemia influenzale si verifica quando **emerge** nella popolazione umana e si **trasmette efficientemente da uomo a uomo** un virus dell'influenza nei confronti del quale c'è **poca o assolutamente nessuna immunità**

# Proteine interne



# Proteine esterne



NP: proteina nucleocapsidica

NS2

Envelope lipidico

M2: canali ionici

NA: neuroaminidasi

M1: matrice

HA: emoagglutinina

NS1A

PB1, PB2, PA (polimerasi)



# Proteine interne

- **M1** ed **NP** consentono di classificare i virus influenzali in 3 diversi tipi:
  - Virus influenzale **A** (uomo e numerose specie animali, inclusi gli uccelli)
  - Virus influenzale **B** (uomo)
  - Virus influenzale **C** (uomo, maiali, cani)

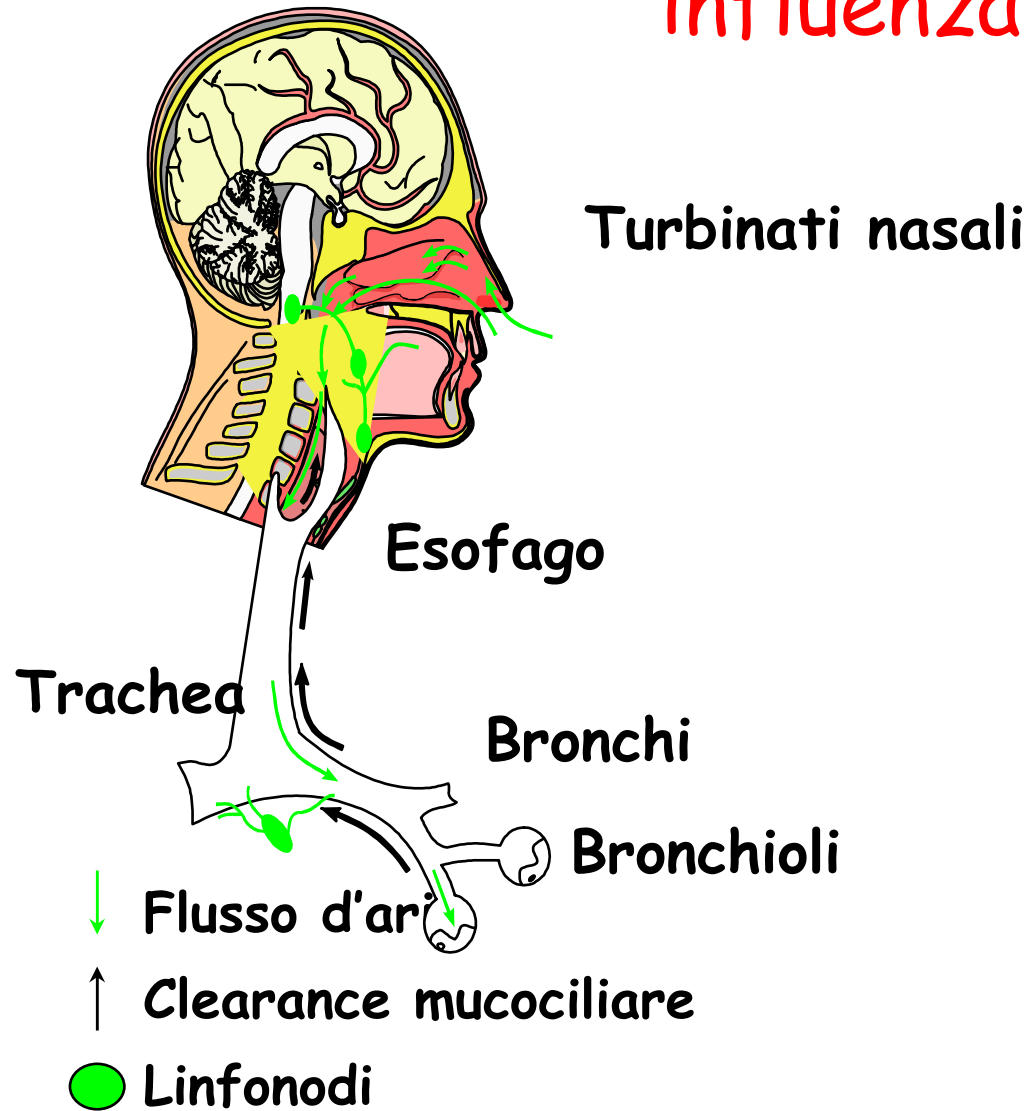
# Proteine esterne

Nelle proteine esterne (**HA** e **NA**) si manifestano le **principali differenze** fra i vari ceppi influenzali

Sono quindi utilizzate per indicare un **PARTICOLARE CEPPO** DI INFLUENZA, secondo la caratteristica denominazione "**HxNy**" (**16 HA** e **9 NA**)

Sono le proteine che stimolano il sistema immunitario  Ab specifici  
 protezione

# Trasmissione inter-umana del virus influenzale



Il virus viene trasmesso tramite **goccioline di saliva starnutando, tossendo o semplicemente parlando**

La trasmissione è facilitata dal **contatto stretto**

È **altamente contagioso e trasmissibile**

I soggetti infetti sono contagiosi da pochi giorni prima e per i 5-7 giorni successivi alla comparsa dei sintomi



# EPIDEMIE STAGIONALI

- Ogni anno nel periodo invernale si presentano **epidemie influenzali**
- Ogni anno le popolazioni a rischio devono essere vaccinate
- Ogni anno si presenta un **NUOVO CEPPO** influenzale in grado di causare **EPIDEMIE**

SOLO L'INFLUENZA DI TIPO A PUO'  
CAUSARE PANDEMIE

I VIRUS INFLUENZALI DI TIPO A  
INFETTANO NON SOLO L'UOMO  
MA NUMEROSE SPECIE ANIMALI

- Come e perché si originano i ceppi epidemici?
- Come e perché si originano i ceppi pandemici?

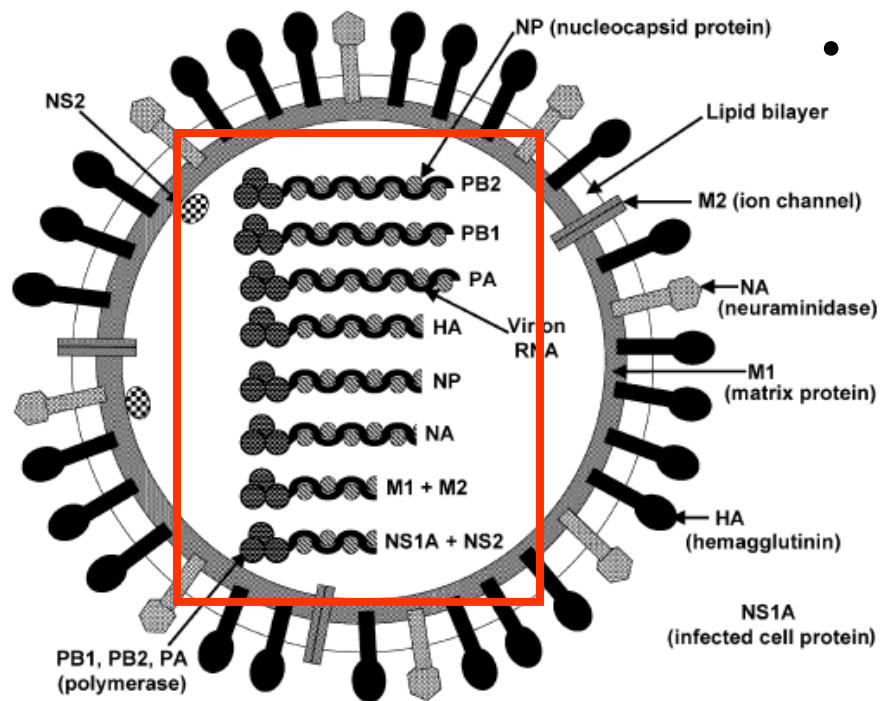
# VARIAZIONE ANTIGENE

Il virus influenzale A è soggetto a 2 forme distinte di variazioni che riguardano le sue proteine superficiali:

- "antigenic drift" ("drift" antigenico): riflette cambiamenti minori sia dell'HA che della NA, o di entrambe
- "major antigenic shift" (cambiamento maggiore): avviene raramente e riflette la comparsa di ceppi virali con proteine di superficie solo lontanamente correlati a quelli dei ceppi precedenti. Generalmente riguarda l'HA

Quali sono i meccanismi molecolari  
alla base dell'antigenic shift?

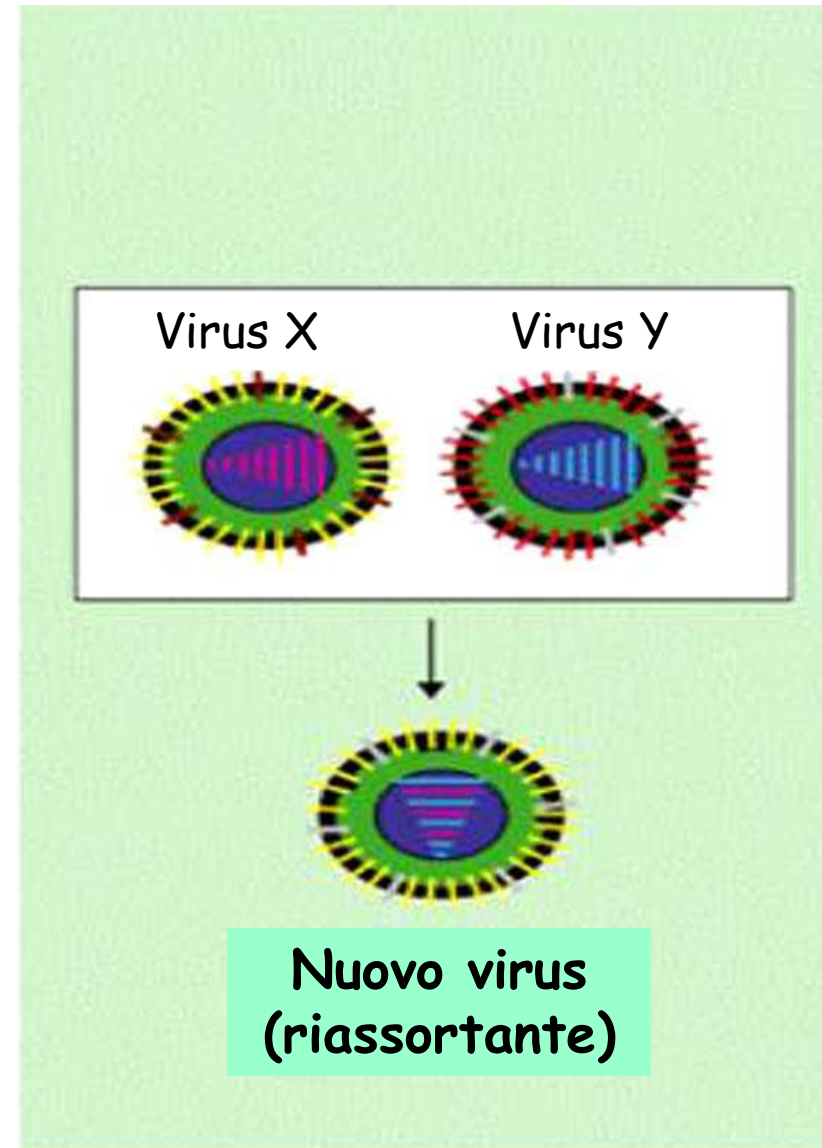
# Genoma virale



- Genoma costituito da molecole di RNA **SEGMENTATO**
  - 8 segmenti diversi codificano proteine diverse
  - Tutti gli 8 frammenti sono necessari perché la particella sia infettiva

# Come avviene l'antigenic shift

- 2 virus influenzali con diverse caratteristiche infettano la **STESSA** cellula
- Il genoma del virus prodotto può essere una **COMBINAZIONE** dei segmenti dei 2 virus parentali (**riassortante**)



# Come avviene l'antigenic shift

- 2 virus influenzali con diverse caratteristiche infettano la **STESSA** cellula

- Il genoma prodotto è **COMBINATO** dai segmenti parentali

Le variazioni maggiori e più significative sono quelle a carico dei segmenti genici che codificano l'**HA**

Il riassortante può essere **un virus in tutto identico a X**, ma con il segmento genico codificante **la HA di Y**

**nuovo virus  
(riassortante)**



# Passate pandemie influenzali

1918 **H1N1** "Spagnola" 20-40 milioni di morti

1957 **H2N2** "Asiatica" 1-2 milioni di morti

1968 **H3N2** "Hong Kong" 700,000 morti

H1N1, H2N2, H3N2 sono i ceppi ancora in circolazione

## Dove sono le rimanenti 13 HA ?

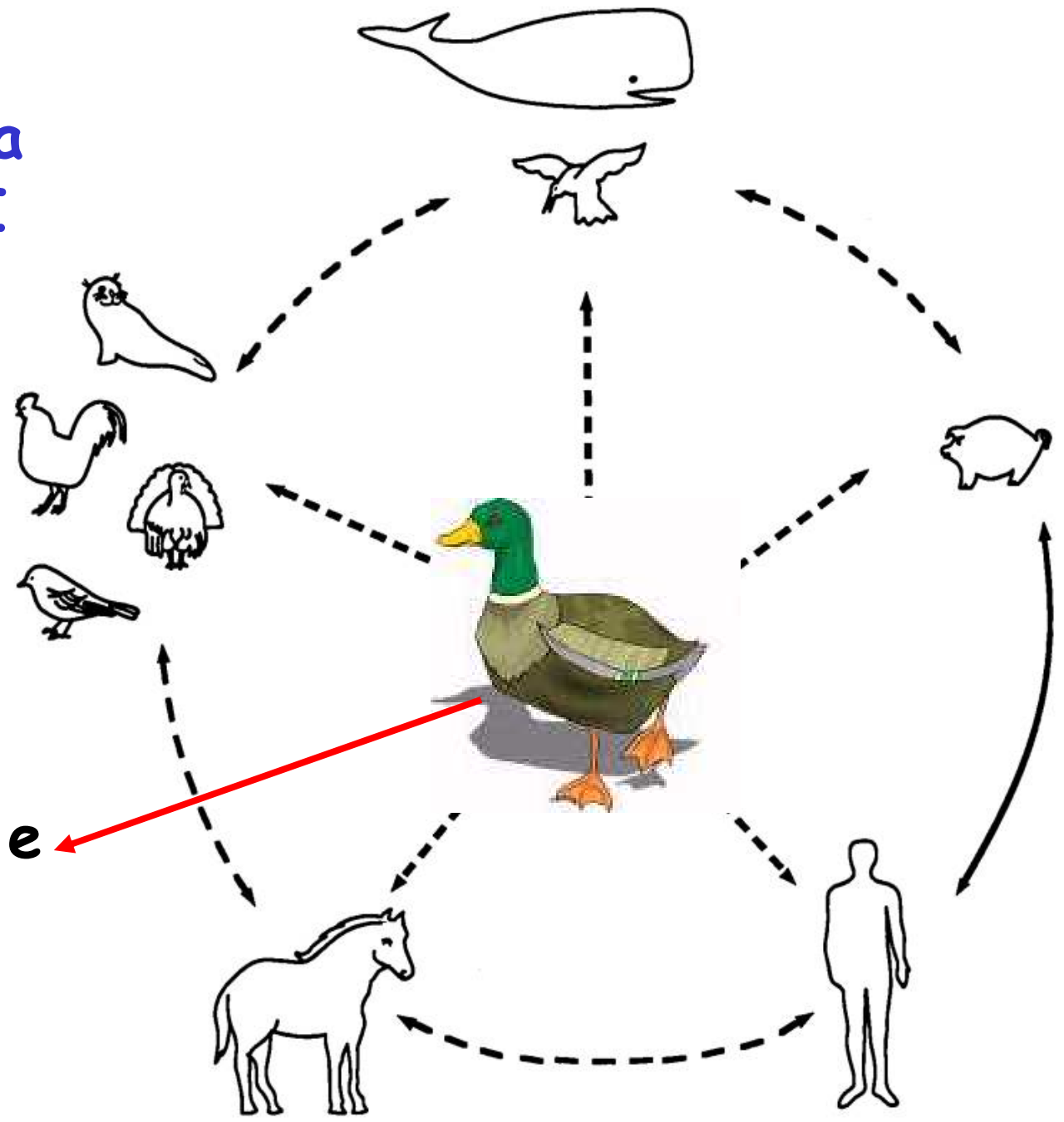
I 16 tipi di HA e i 9 tipi di NA sono **TUTTI** presenti negli uccelli acquatici e selvatici

Questi sono il **SERBATOIO** naturale di **TUTTI** i virus influenzali

**Coevoluzione** VIRUS-OSPITE



Gli uccelli  
acquatici sono la  
fonte di TUTTI  
i ceppi  
influenzali



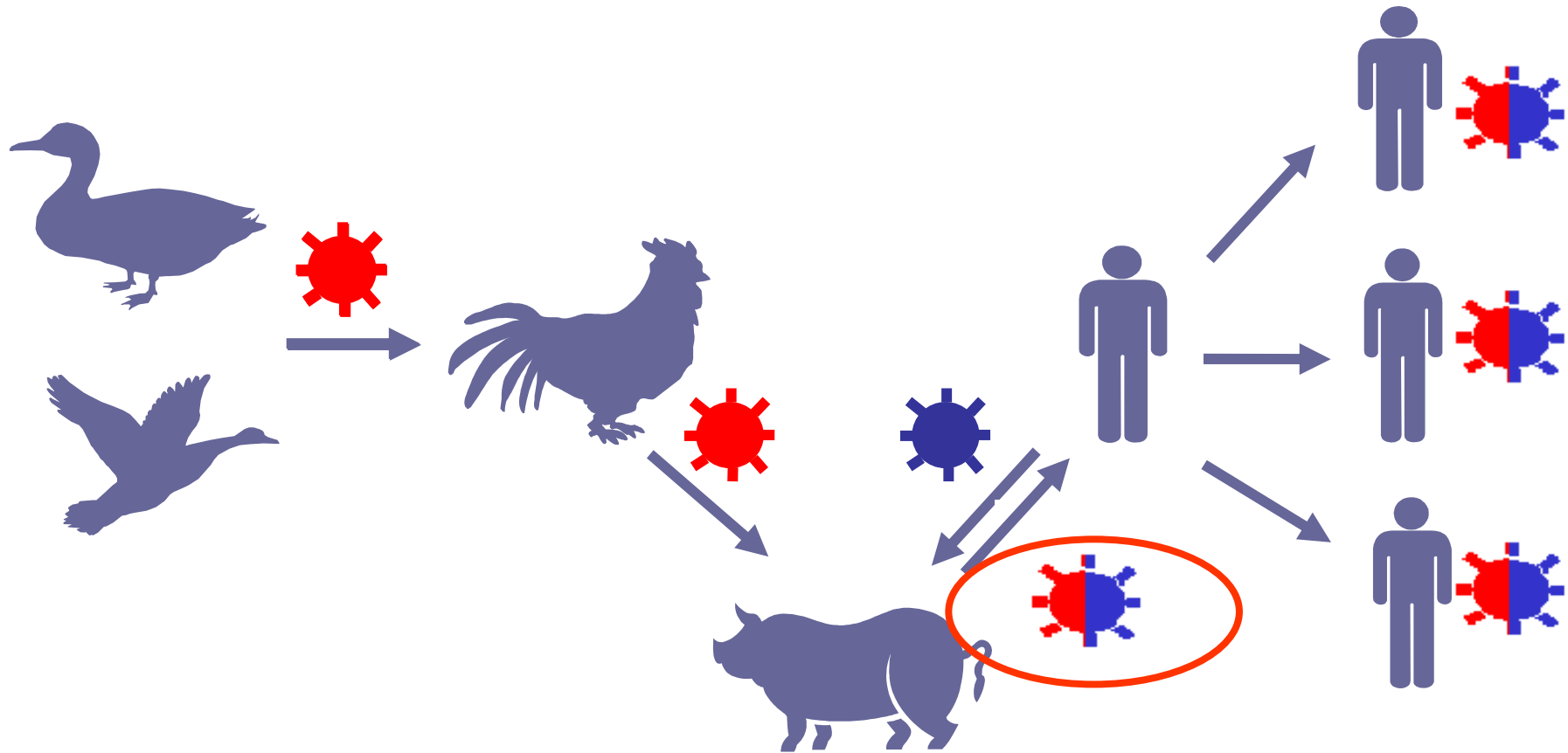
Tutte le **16** HA e  
le **9** NA

# Come si origina un ceppo pandemico umano

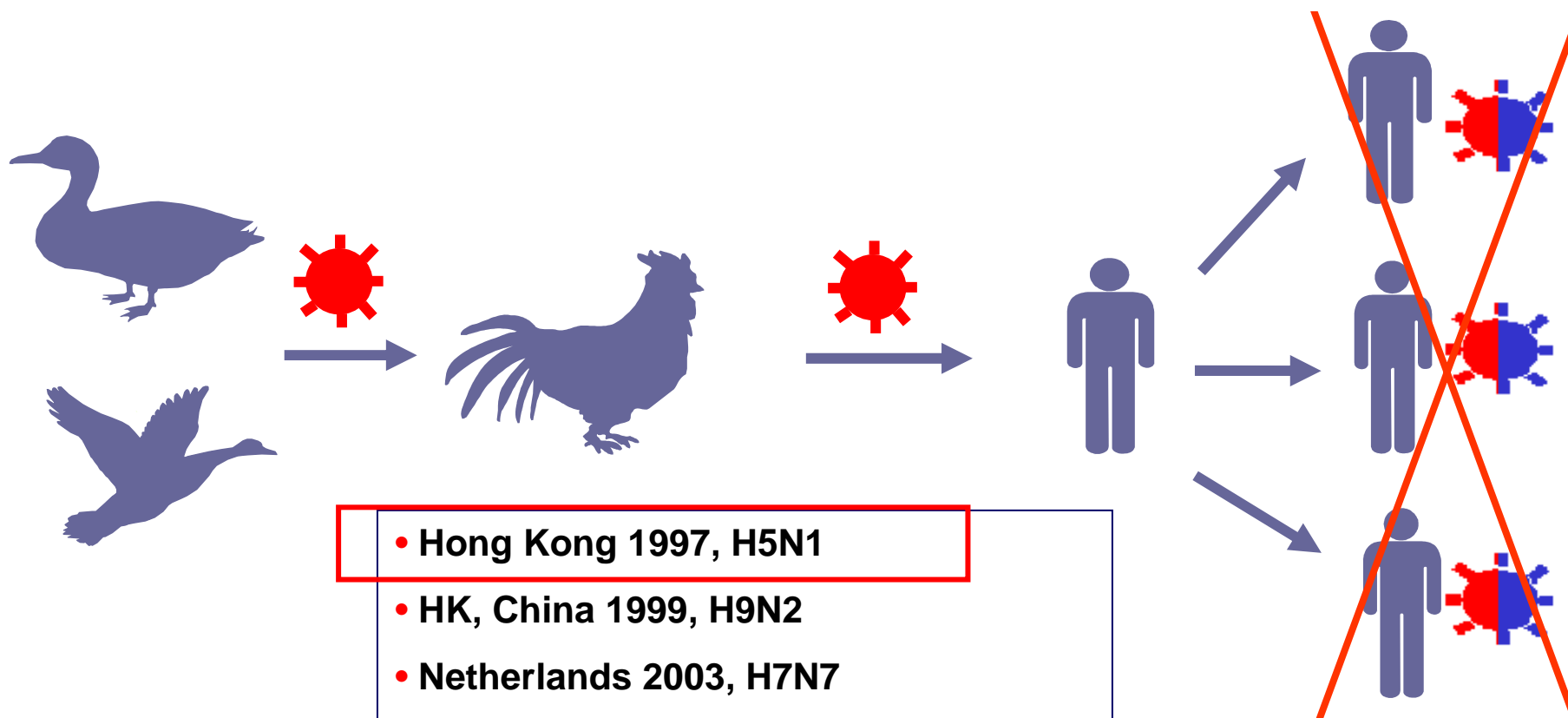
## IPOSTESI:

1. **Antigenic shift** dove X è un virus aviario e Y è un virus umano. Il riassortante ha un HA e possibilmente altre proteine aviarie che si adattano al nuovo ospite
2. **Antigenic drift**: un virus aviario infetta l'uomo e si adatta al nuovo ospite per accumulo di specifiche mutazioni

# Il suino come serbatoio di riassortimento



# Passaggio da uccelli ad uomo



- Hong Kong 1997, H5N1
- HK, China 1999, H9N2
- Netherlands 2003, H7N7
- Hong Kong 2003, H5N1
- Viet Nam and Thailand, 2004 H5N1

# 11 giugno 2009: è pandemia

Collegamenti HotMail gratuita Personalizzazione collegamenti Windows WindowsMedia

Google cdc Effettua la ricerca Segnalibri Controllo Traduci

## H1N1 Flu

- General Info
- Info for Specific Groups
- Guidance
- Situation Update
- Past Situation Updates
- Reports & Publications
- Press Updates
- Travel
- Emergency Use Authorization
- Audio & Video
- Images
- Social Media
- What's New

### H1N1 Flu (Swine Flu)

Site last updated July 6, 2009, 6:00 PM ET

**A Pandemic Is Declared**

On June 11, 2009, the [World Health Organization](#) (WHO) raised the worldwide pandemic alert level to **Phase 6** in response to the ongoing global spread of the novel influenza A (H1N1) virus. A Phase 6 designation indicates that a global pandemic is underway.


More than 70 countries are now reporting cases of human infection with novel H1N1 flu. This number has been increasing over the past few weeks, but many of the cases reportedly had links to travel or were localized outbreaks without community spread. The WHO designation of a pandemic alert Phase 6 reflects the fact that there are now ongoing community level outbreaks in multiple parts of world.

WHO's decision to raise the pandemic alert level to Phase 6 is a reflection of the spread of the virus, not the severity of illness caused by the virus.

[Learn More >>](#)

**H1N1 Flu Situation Update**

Map of Weekly Flu Activity Estimates (Including Novel H1N1):



See also [FluView Weekly Surveillance Report](#)

[Full update with state case counts >>](#)  
(updated each Friday)

**H1N1 Flu Info**

- U.S. Info >
- Things You Can Do >
- Plan & Prepare >
- International Info >

[HHS.gov](#) [CDC.gov](#)

[Add This To Your Web Site!](#)

**WHO Declares H1N1 Flu Pandemic**

- Statement from HHS Secretary Sebelius

**More on the Situation**

- Guidance

Text size: S M L XL

- Email page
- Print page
- Bookmark and share
- Subscribe to RSS
- Get email updates
- Follow on Twitter
- Watch Video/Podcast

**View page in**


[Español \(Spanish\)](#)

**Get email updates**

To receive daily email updates about this site, enter your email address:

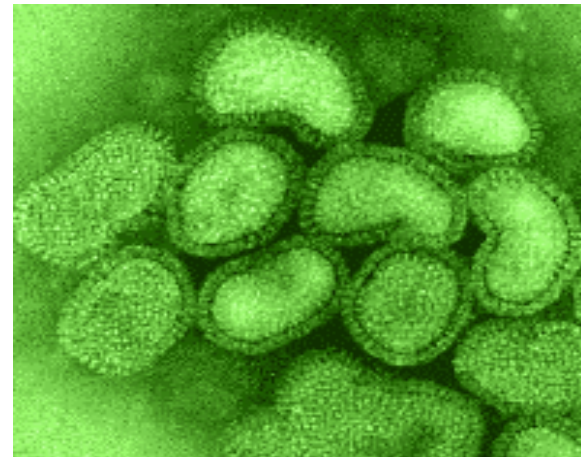
[What's this?](#)

**Contact Us:**

 Centers for Disease Control and Prevention  
1600 Clifton Rd  
Internet

# H1N1v Marzo 2009: i fatti

- Viene descritto un nuovo sottotipo virale A/H1N1 che si diffonde da uomo a uomo
- Il sequenziamento dei primi isolati rivela che questo virus contiene segmenti genomici provenienti da 4 diversi virus influenzali:
  - North American swine
  - North American avian
  - North American human
  - Eurasian swine





# L'origine di H1N1v

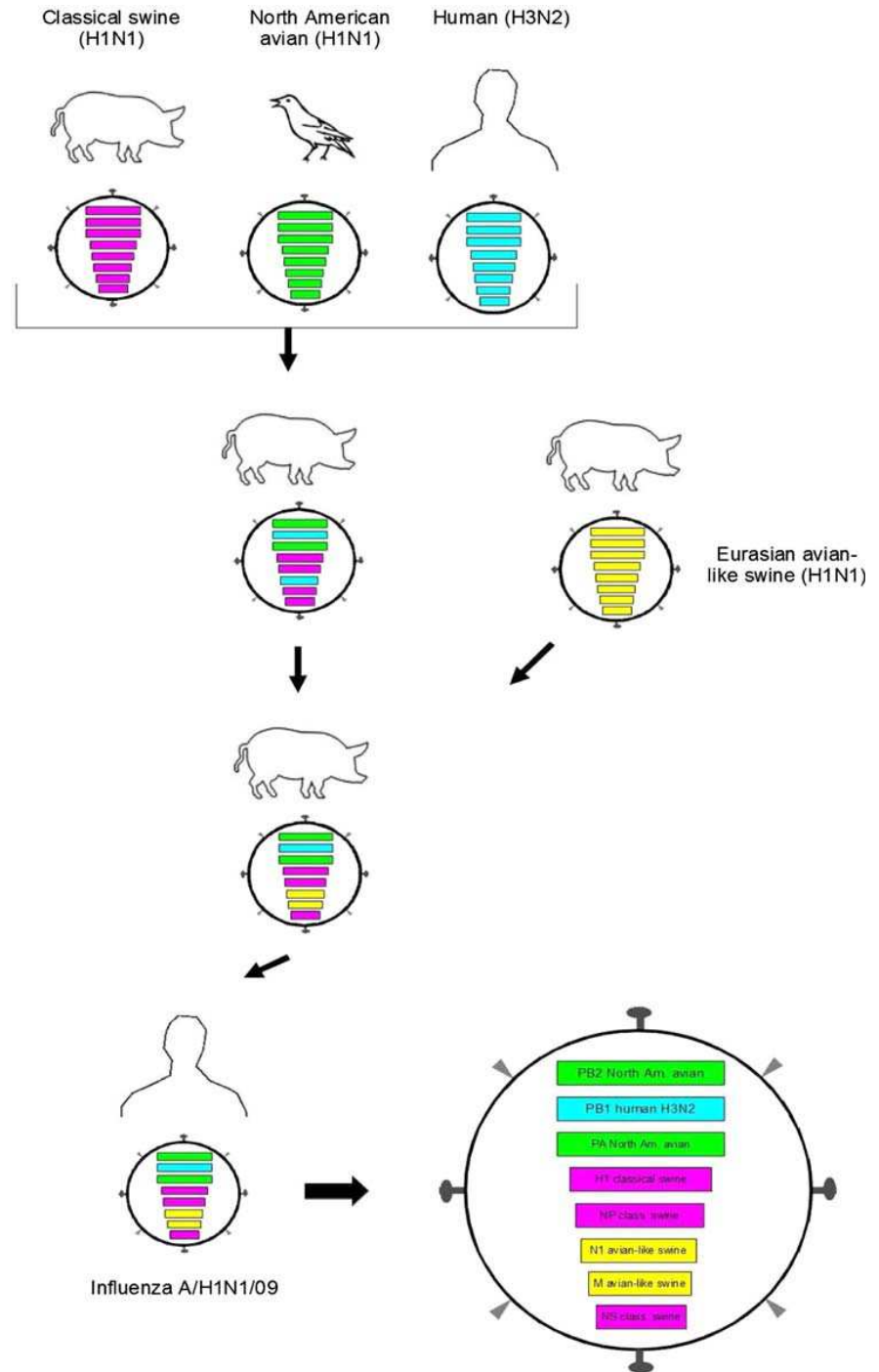
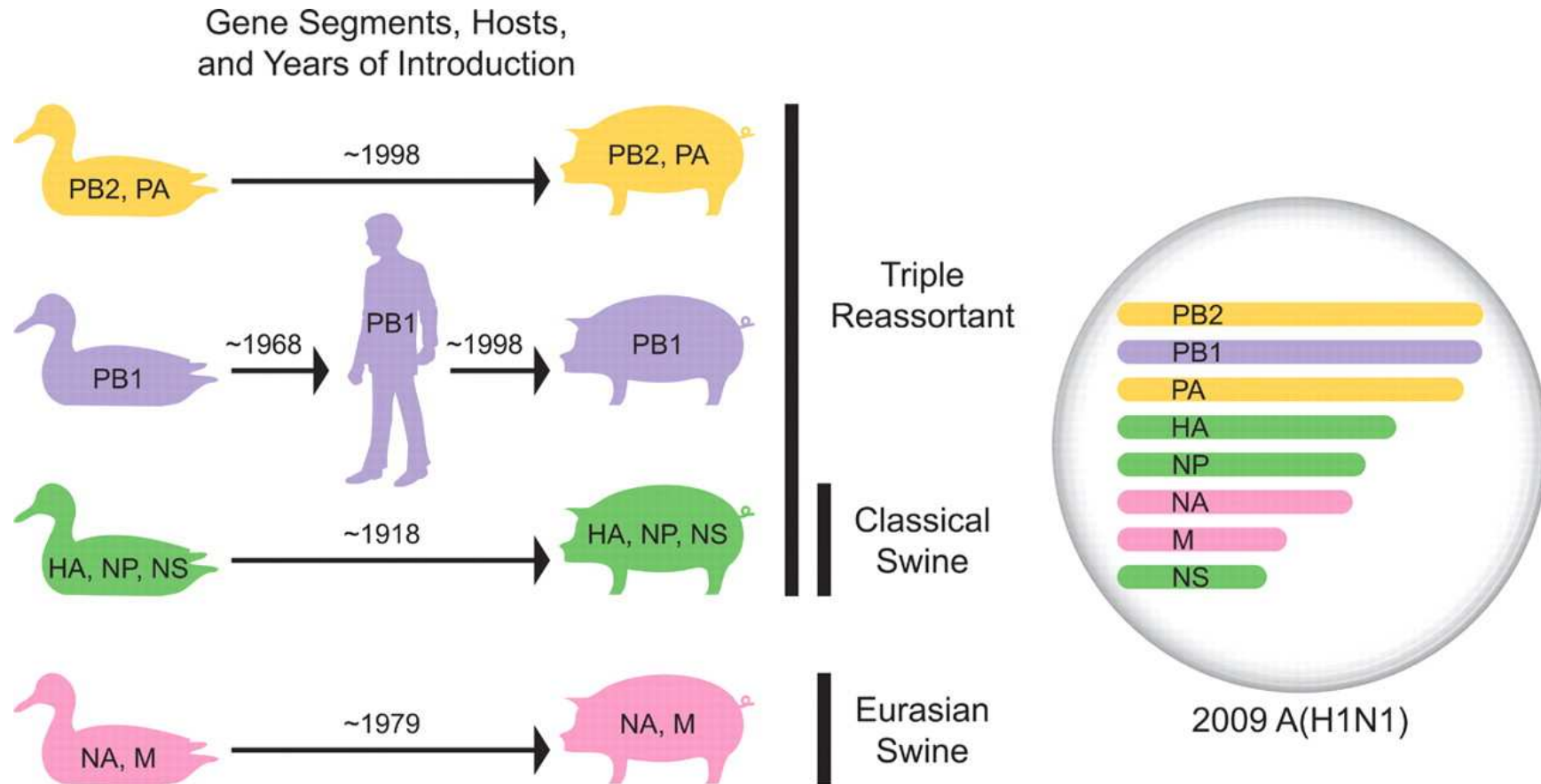


Fig. 1 Genesis of the swine origin influenza virus A/H1N1 (adapted from Neumann et al. Nature 459, 2009)

# L'origine di H1N1v

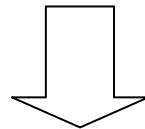


Da Garten RJ and al., *Science* 10 July 2009: Vol. 325. no. 5937, pp. 197 - 201

Quali eventi di riassortimento abbiano portato alla genesi dell'attuale H1N1v e dove sia avvenuto tale riassortimento è al momento ancora da chiarire


# In conclusione

- I meccanismi molecolari che portano alla nascita di un ceppo pandemico **sono complessi**
- Bilancio tra caratteristiche che rendono il virus
  - in grado di **infettare** e **replicarsi** nel nuovo ospite (caratteristiche di **HA**, in **PB1** e **PB2**, **NS1**)
  - ne **attenuano man mano la patogenicità** per il nuovo ospite (minore **clivabilità HA**, capacità di infettare **specifici** tipi cellulari, **compatibilità** tra **HA** e **NA**)



Infezione  Permanenza  Adattamento

# Conclusioni

- H1N1v possiede una **HA antigenicamente e geneticamente** diversa da quella dei ceppi di influenza stagionale
- H1N1v presenta una **composizione genetica** mai descritta in precedenza
- H1N1v si trasmette **efficientemente** da uomo a uomo
- **Allo stato attuale** manca di determinanti di patogenicità tipici dei virus delle passate pandemie  sintomi blandi
- Il **monitoraggio costante** delle proprietà antigeniche e genetiche di H1N1v **è mandatorio** al fine di rilevare ogni cambiamento che possa avere un impatto sulla patogenesi, sulla resistenza ai farmaci e sulla validità del vaccino



**AZIENDA OSPEDALIERA -  
UNIVERSITA' di PADOVA**

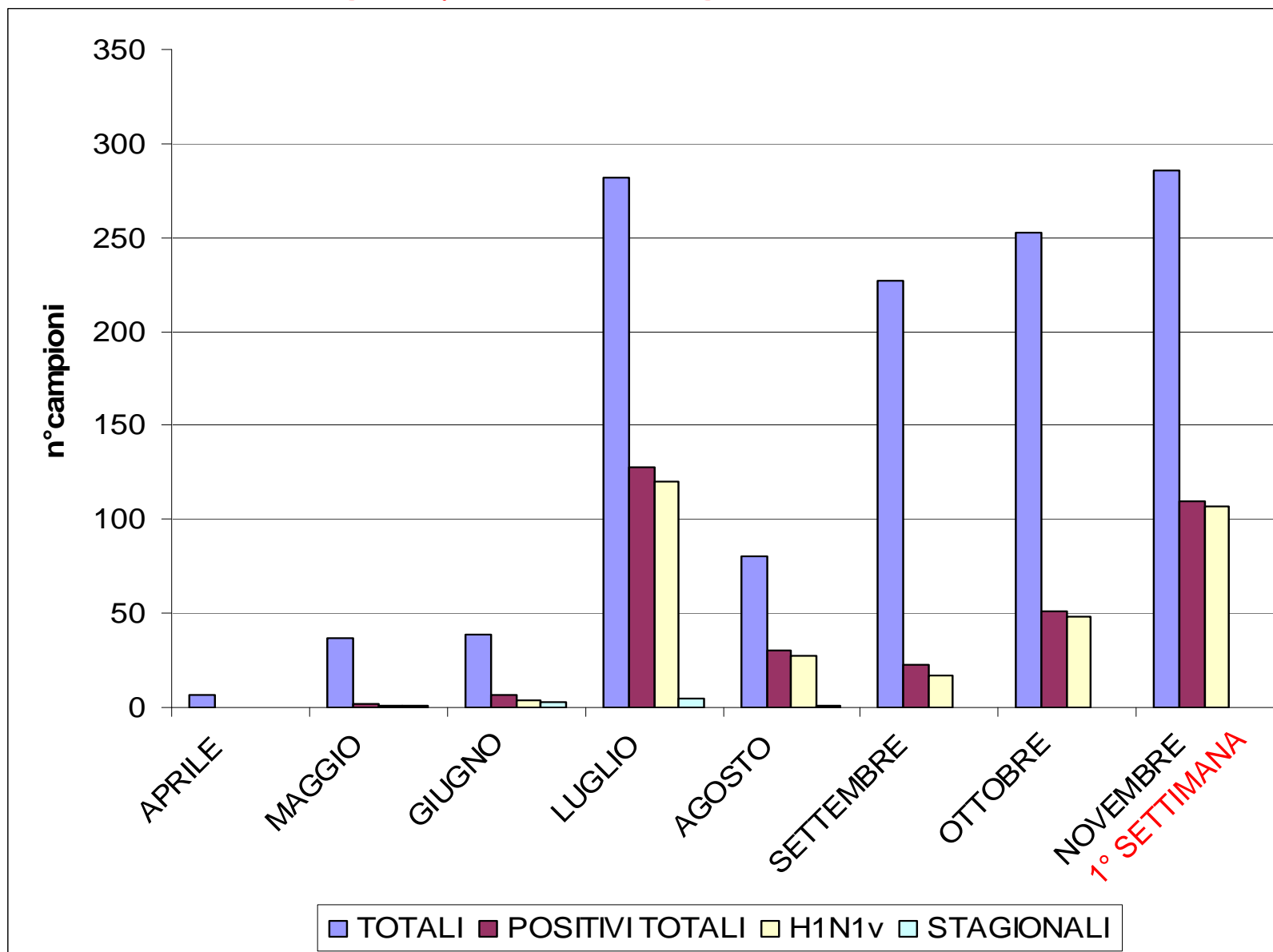
Dipartimento di Istologia, Microbiologia e  
Biotecnologie Mediche

U.O.C. Microbiologia e Virologia  
Direttore Prof. **GIORGIO PALU'**

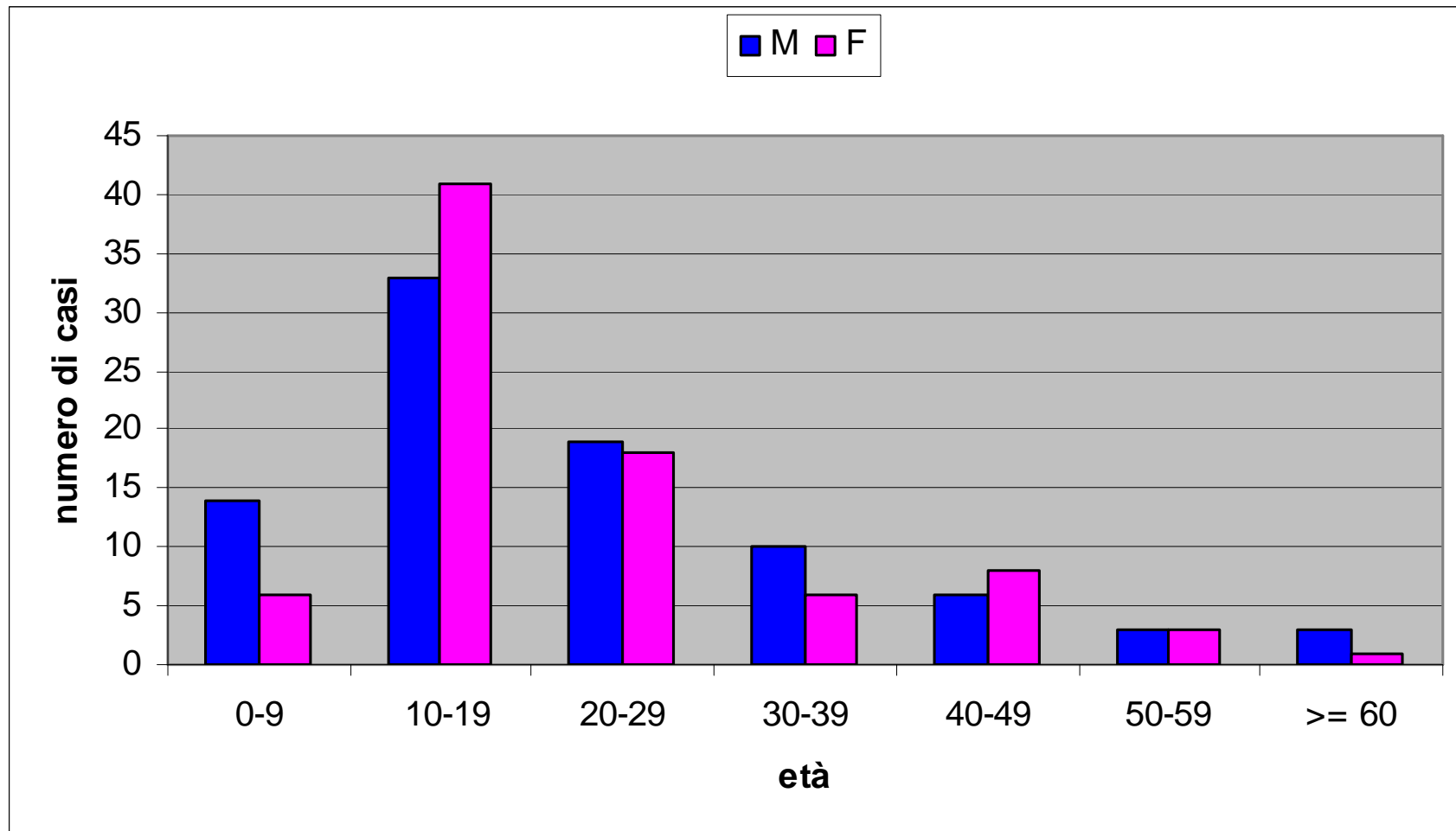


Diagnosi di laboratorio delle  
infezioni da virus dell'influenza  
**A(H1N1)v in Veneto**, Aprile -  
Novembre 2009

# Campioni inviati al Servizio di Microbiologia e Virologia per la diagnosi di H1N1v



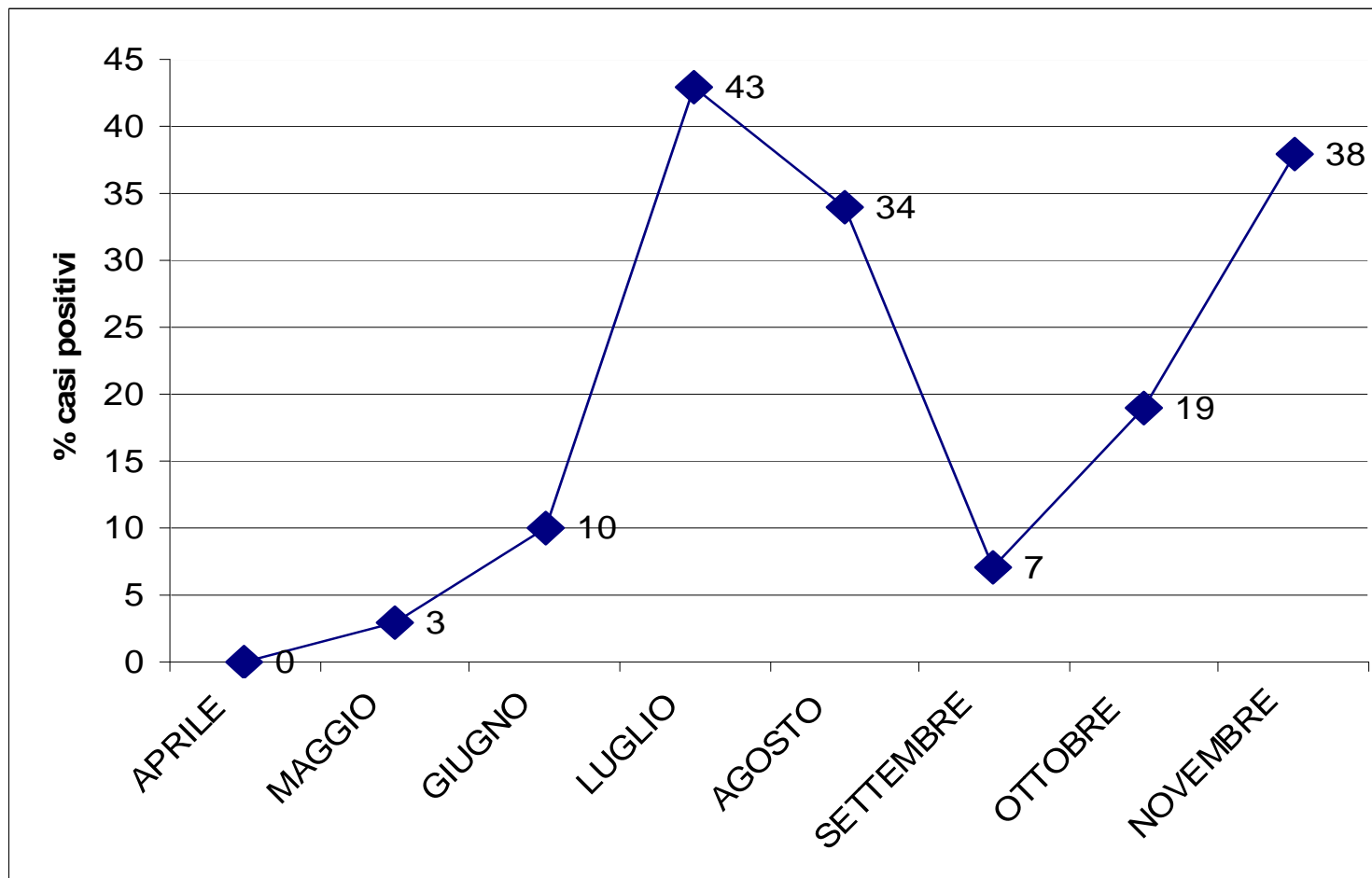
# Distribuzione dei casi di H1N1v in Veneto per gruppi di età e sesso



Aggiornamento: Ottobre 2009



# Percentuale di casi positivi per H1N1v in Veneto



# Numero di casi positivi per H1N1v in Veneto (dal 14-09-09)

