PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI

Globalizzazione, Migrazione, Salute e Vaccini

Le nuove patologie della Globalizzazione

Martedì 24 Novembre 2009, ore 09.00 – 16.30

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini - Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

SALTO DI SPECIE: IPOTESI FANTASIOSA O MERA REALTÀ?

Riccardo Orusa
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Struttura complessa Valle d'Aosta con annesso Ce.R.M.A.S.

Nuovi patogeni emergono continuamente nelle popolazioni di animali domestici e selvatici e nell'uomo. L'emergenza di patologie avviene quando un agente infettivo adattato ad una determinata specie animale si trasferisce ad un nuovo ospite, riuscendo a stabilirvisi.

Ad esempio, virus tipici della fauna selvatica hanno causato malattie ad alto impatto nell'uomo, come la SARS e la febbre Ebola. Il virus dell'influenza trova continuamente nuove vie per trasmettersi dalle specie aviarie all'uomo. I "nuovi" paramyxovirus, Hendra e Nipah, sottolineano l'accresciuta tendenza di alcuni agenti virali animali ad infettare popolazioni umane, con risultati devastanti. L'encefalopatia spongiforme bovina è emersa in Europa nel bestiame e si è diffusa all'uomo e ad altre specie animali.

Molteplici variabili influenzano la probabilità di emergenza dei patogeni: il tipo e l'intensità dei contatti tra *reservoir* e nuovo ospite, le barriere dell'ospite a livello tissutale e cellulare, la capacità infettante del patogeno, la possibilità di trasmissione di quest'ultimo tra gli individui. Le interazioni tra donatori e riceventi, determinate da aspetti geografici, ecologici e comportamentali, rappresentano una condizione essenziale per il trasferimento del patogeno.

L'agente patogeno deve essere in grado di infettare efficacemente l'ospite e tale processo può essere limitato a diversi livelli: presenza di barriere fisiche dell'organismo (cute, mucose), riconoscimento e legame stabile con recettori cellulari (patogeni generalisti – patogeni specialisti), azione del sistema immunitario (immunità umorale e cellulo-mediata).

Le diverse linee di difesa di cui dispongono le specie di vertebrati possono essere eluse, ad esempio per un deficit immunitario dell'organismo ospite o a seguito di processi molecolari di adattamento del patogeno. Nel caso dei virus, la ricombinazione permette l'acquisizione di molteplici cambiamenti genetici e può combinare l'informazione genetica in modo da produrre genotipi vantaggiosi, in grado di colonizzare con successo nuovi "habitat".

La ricombinazione e il riassortimento genico possono incrementare l'adattamento all'ospite anche dopo che è avvenuto il superamento della barriera di specie.
Il "salto" di specie non può essere previsto né nel tempo, né nello spazio e non è possibile stabilire a priori patogeni e ospiti coinvolti; tuttavia la ricerca in tale ambito deve mirare a stabilire meccanismi d'azione universali per definire strategie preventive.

Associazione Culturale “Giuseppe Dossetti”

Patologie emergenti e riemergenti: Globalizzazione, migrazione, salute e vaccini

CAMERA DEI DEPUTATI - ROMA

Roma, 24 novembre 2009

Salto di specie: ipotesi fantasiosa o mera realtà

Riccardo Orusa

STRUTTURA COMPLESSA VALLE D’AOSTA CON ANNESSO

Ce.R.M.A.S

Salto di specie

Processo piuttosto raro per la complessità del processo adattativo necessario alla trasmissione del virus ad una nuova specie



Molti salti di specie causano singoli casi di infezione o focolai temporanei

Salto di specie

Per un virus è raro causare epidemie in una nuova specie



Il salto di specie per molti virus richiede molti mesi o anche anni

Malattie infettive emergenti

La maggior parte delle malattie infettive emergenti che colpiscono l'uomo hanno il *reservoir* nelle specie animali selvatiche



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

Roma, 24 novembre 2009

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Stadi di emergenza di patologie virali

1. Singola infezione in un nuovo ospite
2. Diffusione dell'infezione mediante un processo di trasmissione locale (focolaio)
3. Epidemia o trasmissione endemica intraspecifica della malattia nella nuova popolazione ospite



Salto di specie

- Sufficiente contatto tra specie donatrice e ricevente
- Sufficiente compatibilità tra virus e nuovo ospite
- Grado di interazioni all'interno della specie ricevente



Barriera di specie

- virus endemico in una nuova specie ospite

Interazione di tre processi



Interazioni interspecfiche tra specie donatrice e ricevente

Interazioni individuali ospite/virus

Interazioni intraspecifiche nella popolazione ricevente

Interazioni virus/ospite

- Superamento delle barriere di difesa naturali dell'organismo: mucose, epitelio, macrofagi alveolari…
- Mancanza di immunità nella popolazione verso il nuovo virus
- Penetrazione nell'organismo ospite per raggiungere il tessuto adatto alla replicazione del virus



Interazioni virus/ospite

Necessità di molte mutazioni

- Penetrazione nelle cellule influenzata dalla specificità dei recettori cellulari



- Capacità di replicazione del virus nella nuova cellula ospite
- Capacità di diffusione del virus con infezione di altre cellule

Interazioni virus/ospite

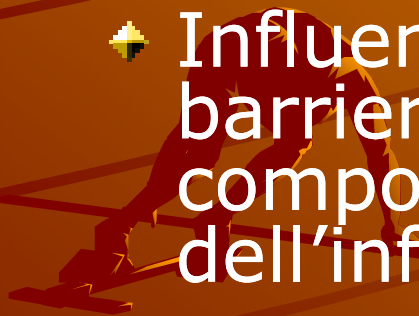
- Nuove strategie del virus per superare l'immunità innata dell'ospite (Interferoni - limitazione della replicazione virale)
- Tipo di infezione virale (sistemica-tissutale)
- Modalità di trasmissione del virus (vettori)



Interazioni ospite/ospite

Contatti interspecifici

- Minori barriere geografiche, ambientali e comportamentali (commerci e viaggi internazionali)
- Influenza dell'uso dell'habitat, delle barriere ambientali e di attitudini comportamentali nella diffusione dell'infezione
- Vicinanza filogenetica delle specie ospiti donatrici e riceventi



Interazioni ospite/ospite

Contatti intraspecifici

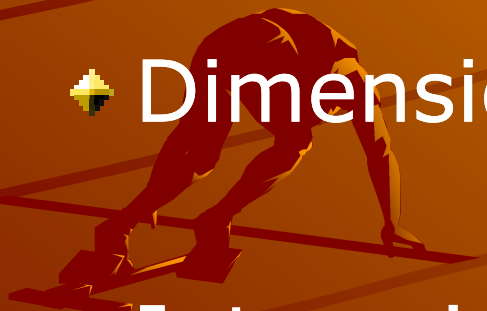
- Persistenza virale (capacità di diffusione tra gli organismi ospiti)
- Successo di invasione (presenza di individui infetti)
- Presenza di "superdiffusori"



Interazioni ospite/ospite

Contatti intraspecifici

- Distribuzione spaziale della popolazione ospite
- Dimensioni della popolazione ospite
- Interazioni all'interno della specie ospite



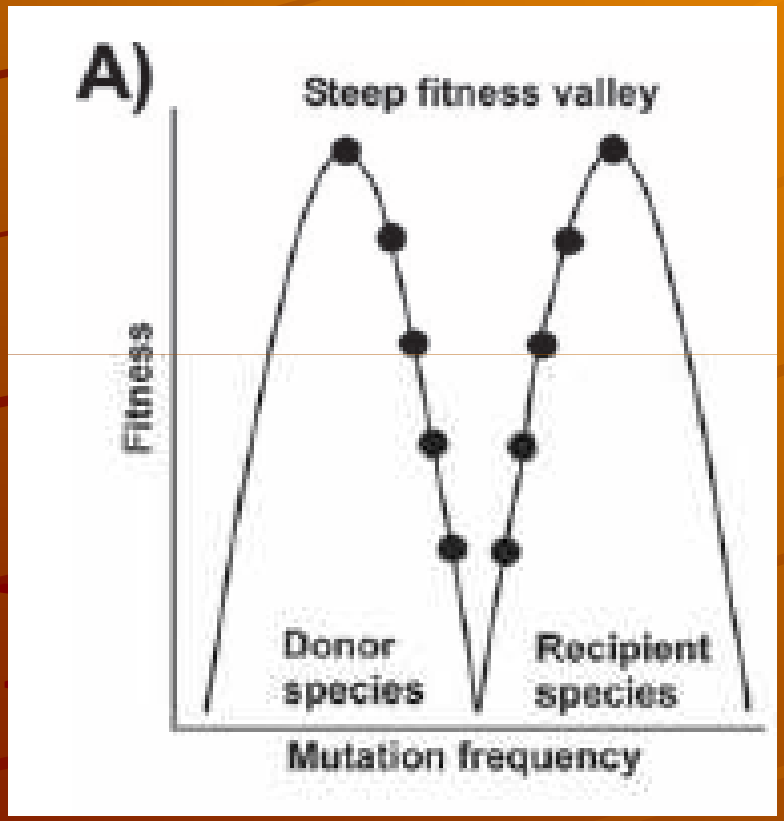
Evoluzionisticamente parlando..

E’ come se il virus si trovasse in una valle incassato tra due montagne:



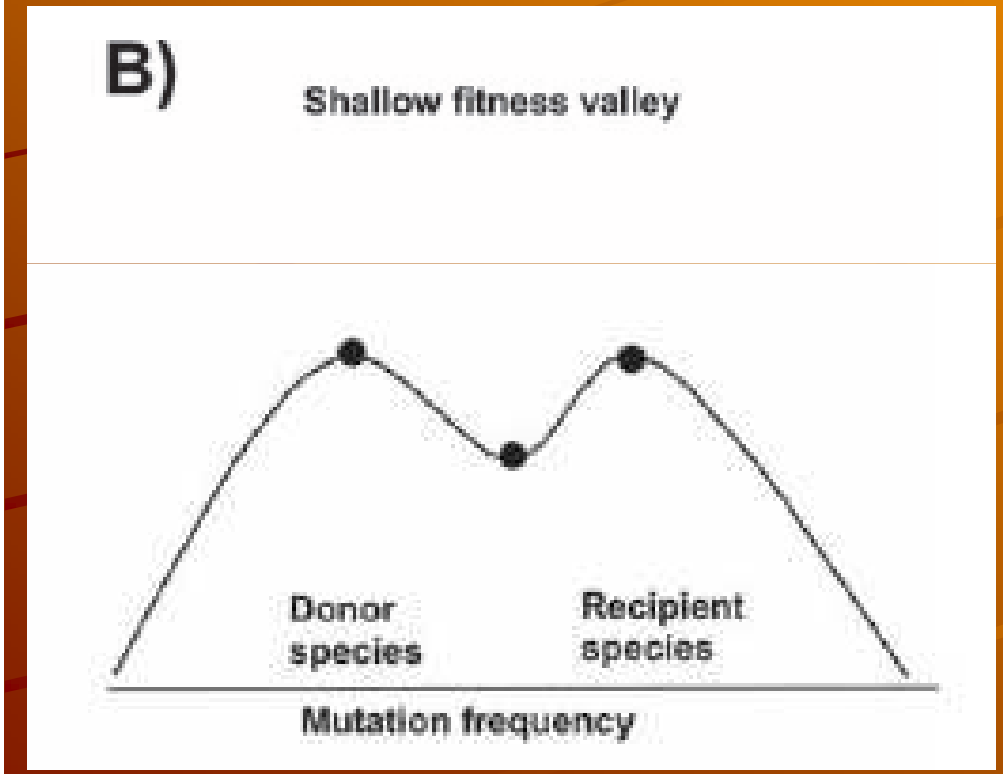
- L’una rappresenta la fitness della specie donatrice
- L’altra la fitness della specie ricevente

“Steep fitness valley”



Mutazioni adattative multiple (●) sono necessarie al virus per riprodursi e instaurarsi nella nuova popolazione

“Shallow fitness valley”



E’ necessario solo un piccolo numero di mutazioni vantaggiose (●) per un proficuo salto di specie

Come emergere?

Grazie all'adattamento

- Alto tasso di mutazione virale + Fitness delle mutazioni (proporzione delle mutazioni favorevoli in molte specie)
- Tempo per ottimizzare la fitness virale nella nuova specie ospite
- Probabilità di trasmissione di nuovi ceppi virali mutati con caratteristiche utili all'infezione nella specie ricevente



Come emergere?

Grazie all'adattamento

Il salto di specie può avvenire in assenza di cambiamenti evolutivi



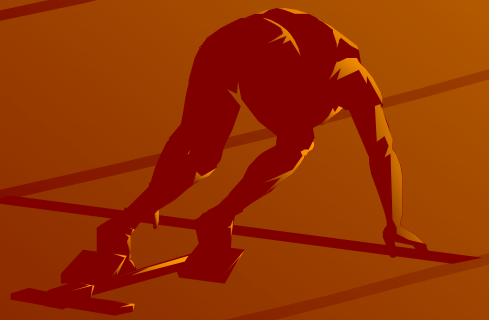
Es:

Cimurro e rabbia ⇨ emergenza in nuove specie per contatto

Come emergere?

Grazie all'adattamento

Il salto di specie può avvenire in presenza di cambiamenti evolutivi



Es:

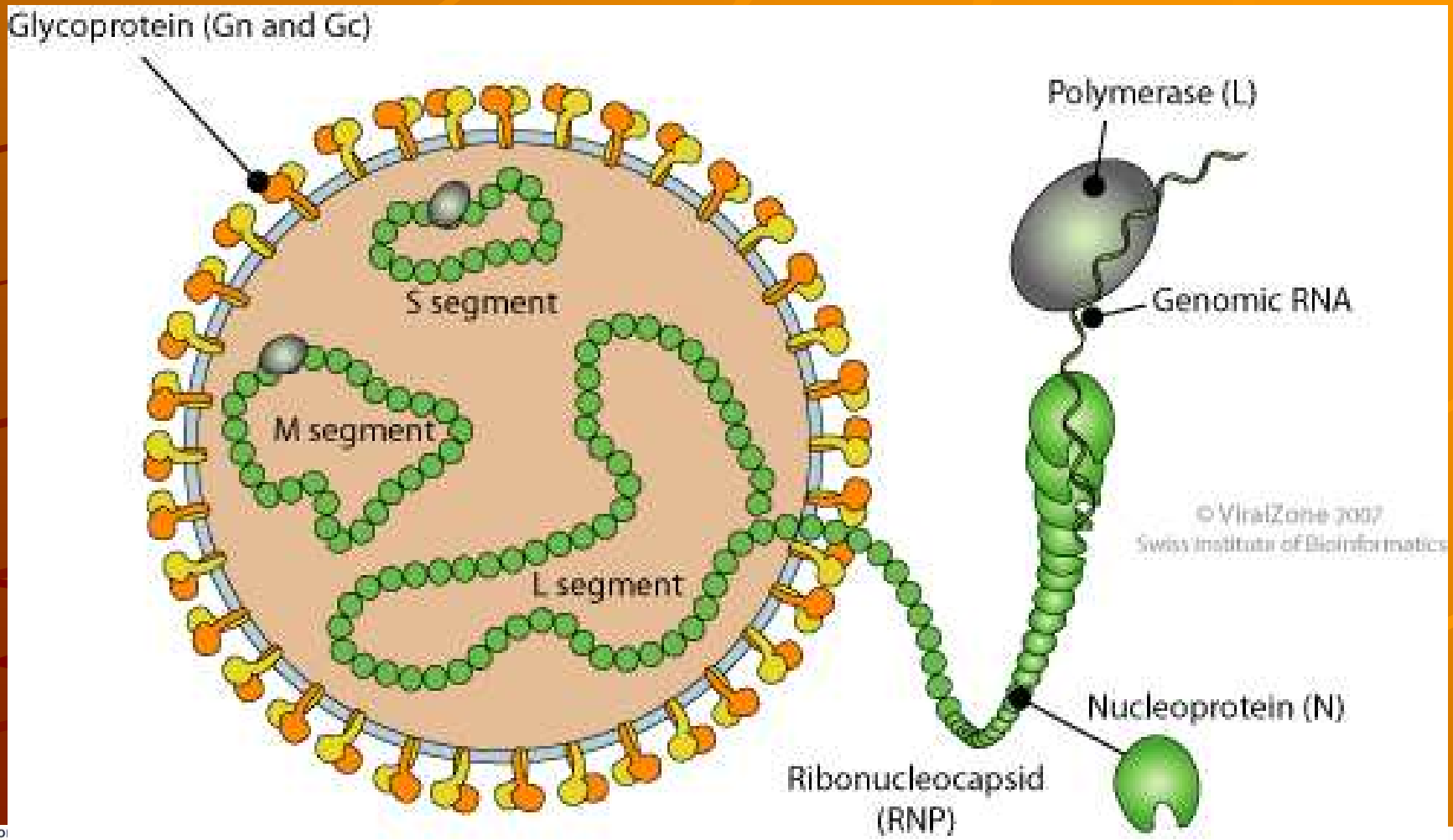
Influenza aviaria ⇨ emergenza in nuove specie per ricombinazione

Roma, 24 novembre 2009

Riassortimento

Solo una piccola percentuale dello spettro di mutazioni virali manifestano un aumento della fitness, soprattutto dopo aver superato il collo di bottiglia generato dal passaggio della barriera di specie

Hantavirus

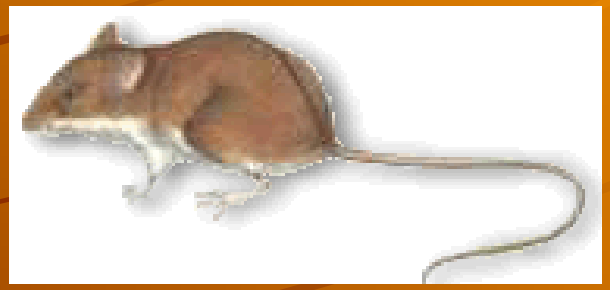

Glycoprotein (Gn and Gc)
Polymerase (L)
Genomic RNA
S segment
M segment
L segment
Nucleoprotein (N)
Ribonucleocapsid
(RNP)

Hantavirus

- Famiglia *Buinyaviridae*
- *Trasmissione:* via inalatoria (aerosol da roditori infetti)
- I roditori sono i *reservoir* selvatici: eliminano il virus per tutto l'arco della vita
- L'uomo ⇨ ospite accidentale
  - Europa e Asia: febbre emorragica con sindrome renale
  - America: sindrome polmonare



Hantavirus nei roditori



Stripped field mouse (*Apodemus agrarius*)



Bank vole (*Clethrionomys glareolus*)



Deer Mouse (*Peromyscus maniculatus*)



Ratto (*Rattus spp.*)

Roma, 24 novembre 2009

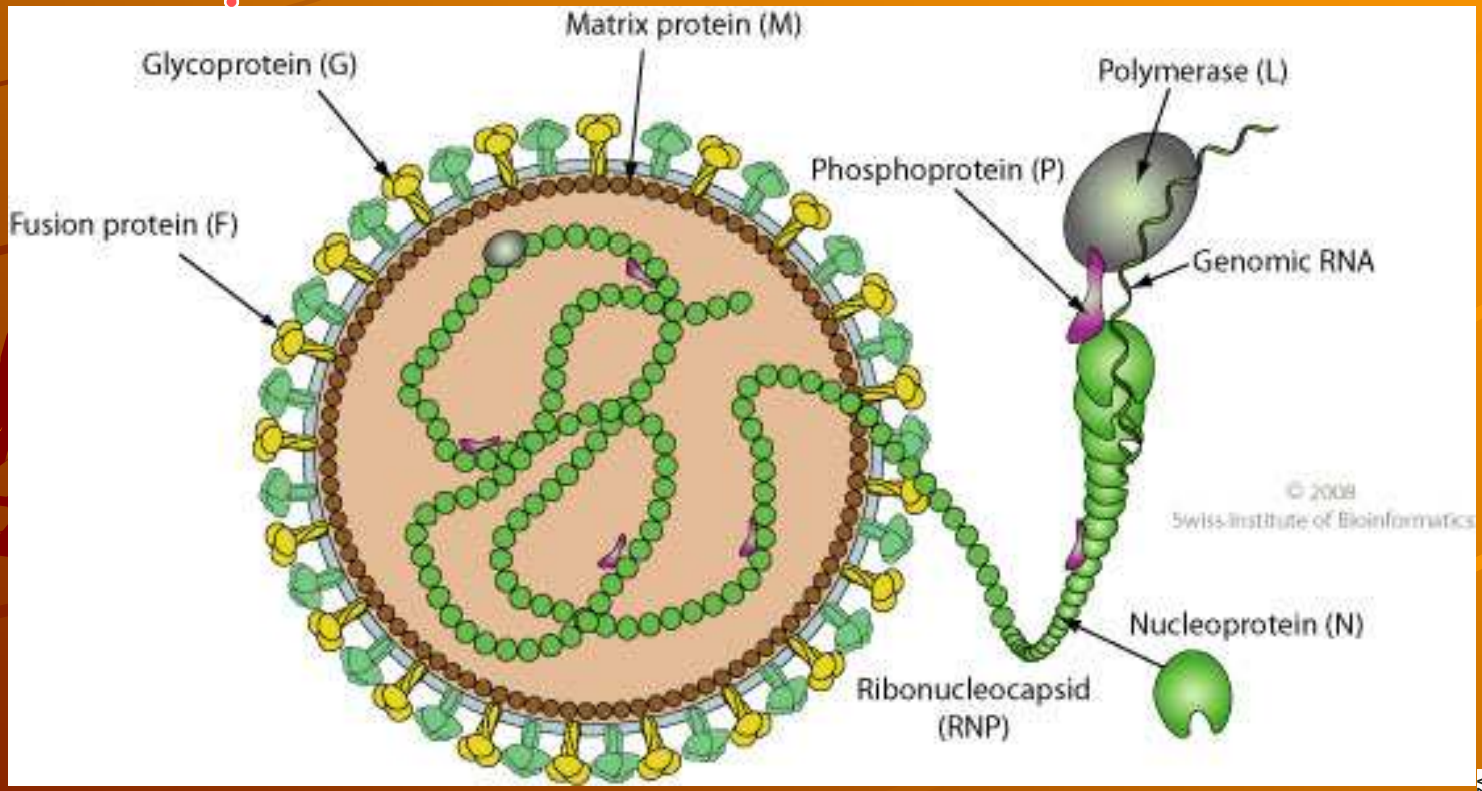
ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Paramyxoviridae

HENDRA VIRUS

NIPAH VIRUS



Roma, 24 novembre 2009

Hendra virus



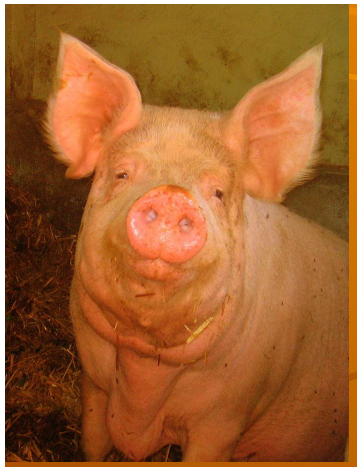
– 1994 in Australia due focolai causati da un virus precedentemente sconosciuto fatale nei cavalli e nell'uomo

– Trasmissione all'uomo: esposizione a fluidi corporei ed escrezioni

– Il serbatoio selvatico sembra essere il pipistrello



Roma, 24 novembre 2009

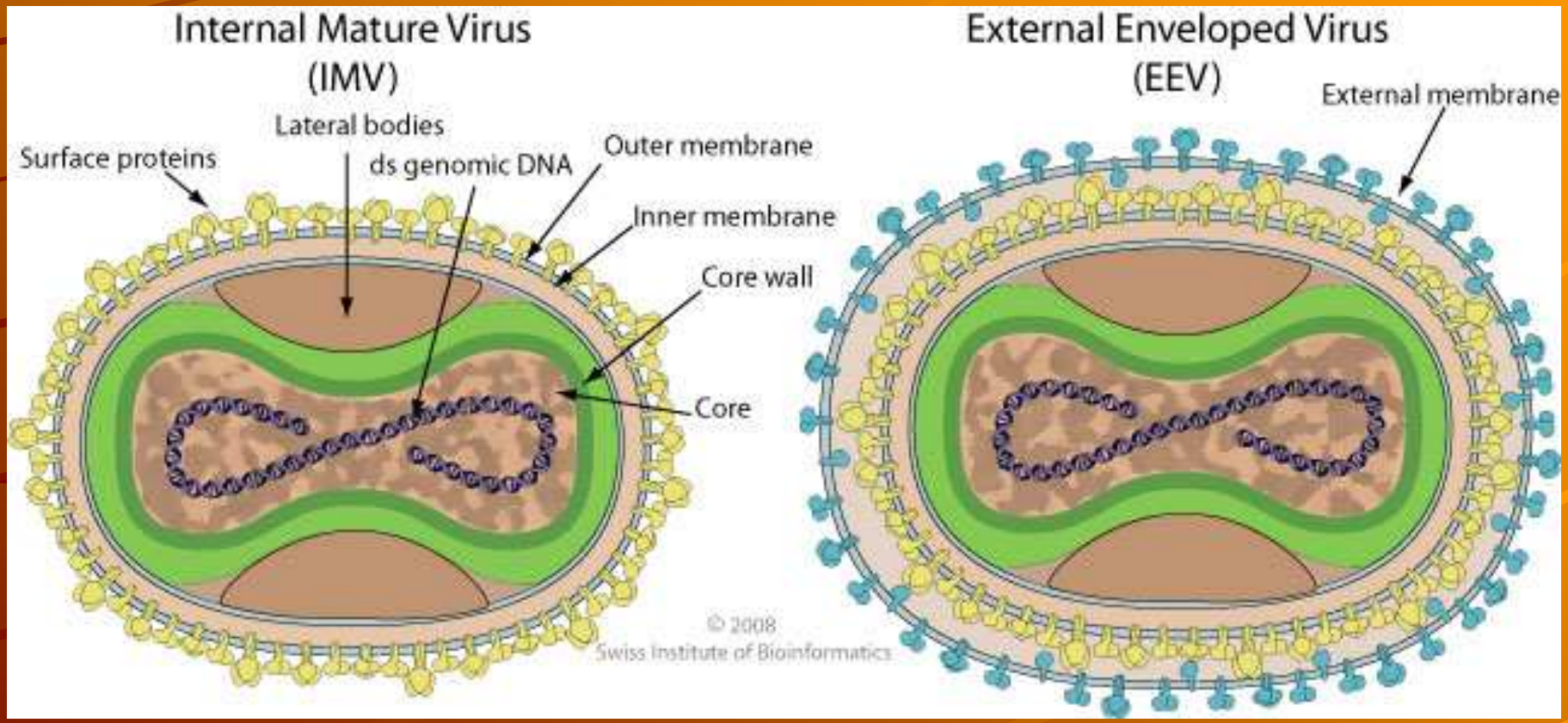


Nipah virus



- 1998-1999 nuova sindrome respiratoria e neurologica altamente contagiosa fra i maiali nella penisola malaysiana.
- Simultanea epidemia di encefalite virale tra i lavoratori delle aziende colpite.
- Trasmissione all'uomo: stretto contatto con maiali infetti
- Ospiti naturali e reservoir sono i pipistrelli.

Monkeypoxvirus



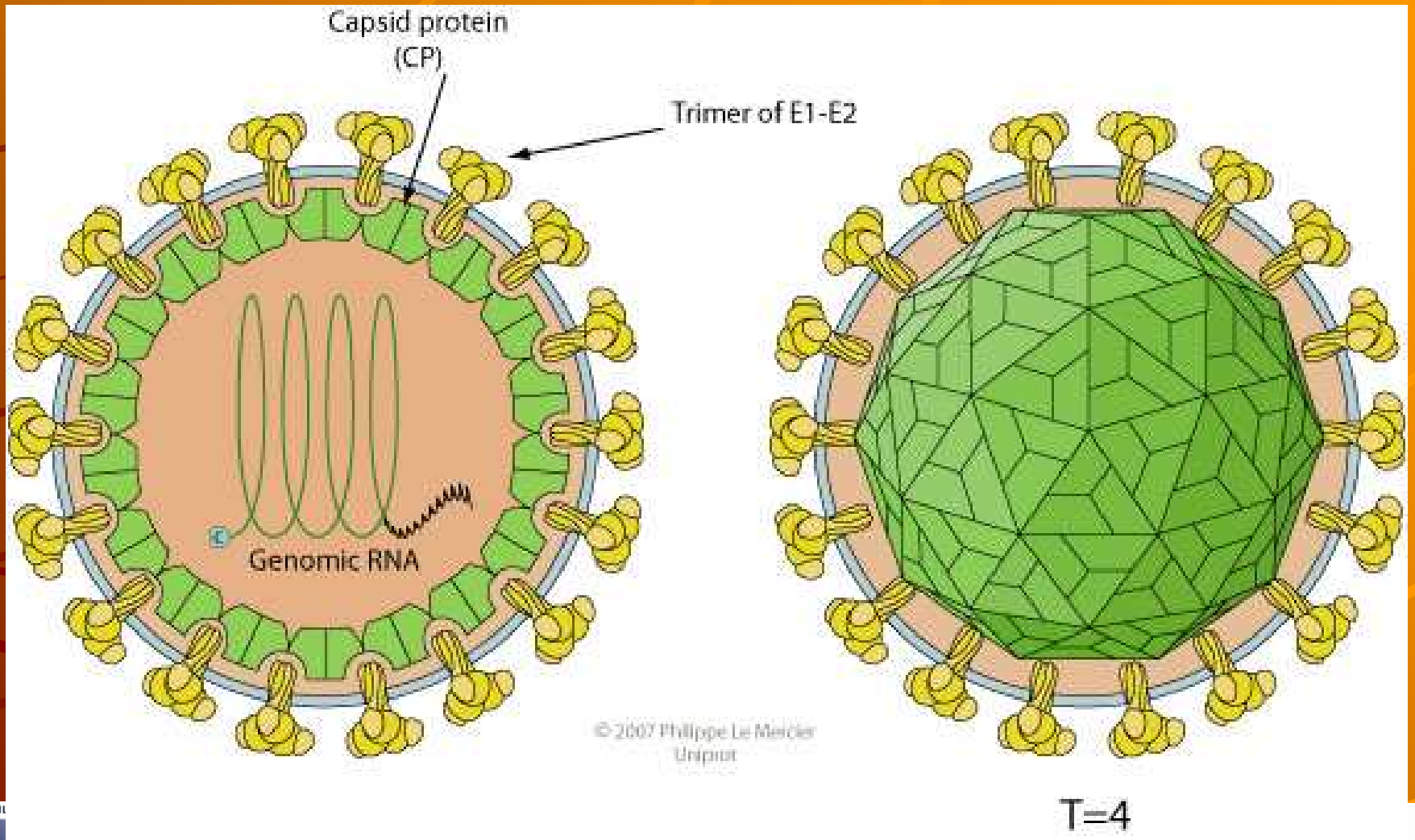
Monkeypoxvirus



- Famiglia: *Poxviridae*
- Serbatoio rappresentato dallo scoiattolo e da altri roditori
- L'uomo si infetta cacciando e manipolando questi animali.
- In Africa l'incidenza è cresciuta in conseguenza di molti anni di guerre:
  - la sussistenza si è basata sulla caccia
  - la vaccinazione è diventata discontinua.

Roma, 24 novembre 2009

Chikungunya Virus



Chikungunya Virus





- Famiglia: *Togaviridae*
- Endemica o epidemica in Africa e Asia
- *Trasmissione*:



- Zanzare come vettori
- Pipistrelli e roditori: animali serbatoio
- Nell'uomo sintomatologia benigna, simil influenzale e articolare (in alcuni casi protratta)

Prevenzione sanitaria

Il contesto

- Numerosi progressi per identificare i fattori determinanti il salto di specie
- Impossibile identificare quale virus di animali domestici o selvatici effettuerà il salto
- Impossibile definire quando e dove emergeranno nuovi patogeni



Prevenzione sanitaria

Le soluzioni

- Limitare il contatto tra i *reservoir* selvatici e domestici con la popolazione ricevente
- Controllo dei vettori per l'insorgere di nuove patologie da arbovirus
- Campagne di vaccinazione in programmi di controllo



Prevenzione sanitaria

Le soluzioni

- Monitoraggio e sorveglianza a scala regionale delle emergenze sanitarie
- Monitoraggio e sorveglianza dei patogeni nei *reservoir* e analisi dei primi focolai epidemici
- Integrazione della sorveglianza sanitaria umana, veterinaria e della sorveglianza delle infezioni degli animali selvatici



WAHID Interface

Animal Health Information
Information zoosanitaire
Información Zoosanitaria

Accesso a tutti i dati raccolti dall'OIE's World Animal Health Information System (WAHIS)

INFORMAZIONI DISPONIBILI:

- **notifiche immediate di focolai epidemici**
- **reports successivi inviati dai Paesi comunitari in seguito ad eventi patologici eccezionali**
- **reports semestrali descriventi la situazione delle malattie in ogni nazione**
- **reports annuali per ulteriori informazioni riguardanti i laboratori e i vaccini**
- **approfondimenti sulle misure di controllo e sulla possibilità di confrontare situazioni sanitarie tra diverse nazioni**

Roma, 24 novembre 2009

Attività Ce.R.M.A.S.

Ambiente ed animali selvatici: studio di alcune patologie emergenti nella fauna selvatica tramite il supporto di scienze applicate, come biotecnologie, epidemiologia, meteorologia e l'ausilio di strumenti biostatistici ed informatici

Obiettivi

L'obiettivo generale è quello di verificare la presenza dei seguenti patogeni: Bluetongue virus, West Nile virus, Rickettsia spp [trasmissibili da vettori] ed il virus Visna Maedi [non trasmesso da vettore]. Le specie saranno ricercate in animali selvatici (ungulati, volatili, carnivori) ai fini sia della valutazione del potenziale zoonosico che del rischio di contagio nei riguardi degli animali domestici. Obiettivi specifici della ricerca:

- identificare e tipizzare le specie patogene attraverso tecniche biomolecolari;
- effettuare analisi biostatistiche per confrontare le prevalenze nelle varie specie animali, nelle aree indagate ed eventualmente nell'uomo e sviluppare modelli predittivi;
- creare mappe con l'ausilio di metodi GIS;
- indagare sulla diffusione dei patogeni in aree poco considerate in studi antecedenti al presente lavoro, attraverso lo studio degli effetti dei cambiamenti climatici attualmente in corso e di quelli previsti.

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

Roma, 24 novembre 2009

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Attività Ce.R.M.A.S.

Attività epidemiologica

- Acquisizione ed elaborazione dei dati prodotti dal Ce.R.M.A.S.
- Raccolta, elaborazione ed organizzazione dei dati riguardanti le malattie degli animali selvatici, registrati nelle regioni italiane



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

Roma, 24 novembre 2009

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Aggiornamenti: Rabbia

Decreto Ministeriale 15.12.1990

menziona **la rabbia** fra le malattie per le quali si chiede la segnalazione immediata, perché soggette al regolamento internazionale ovvero perché rivestono particolare interesse.



ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

Roma, 24 novembre 2009

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

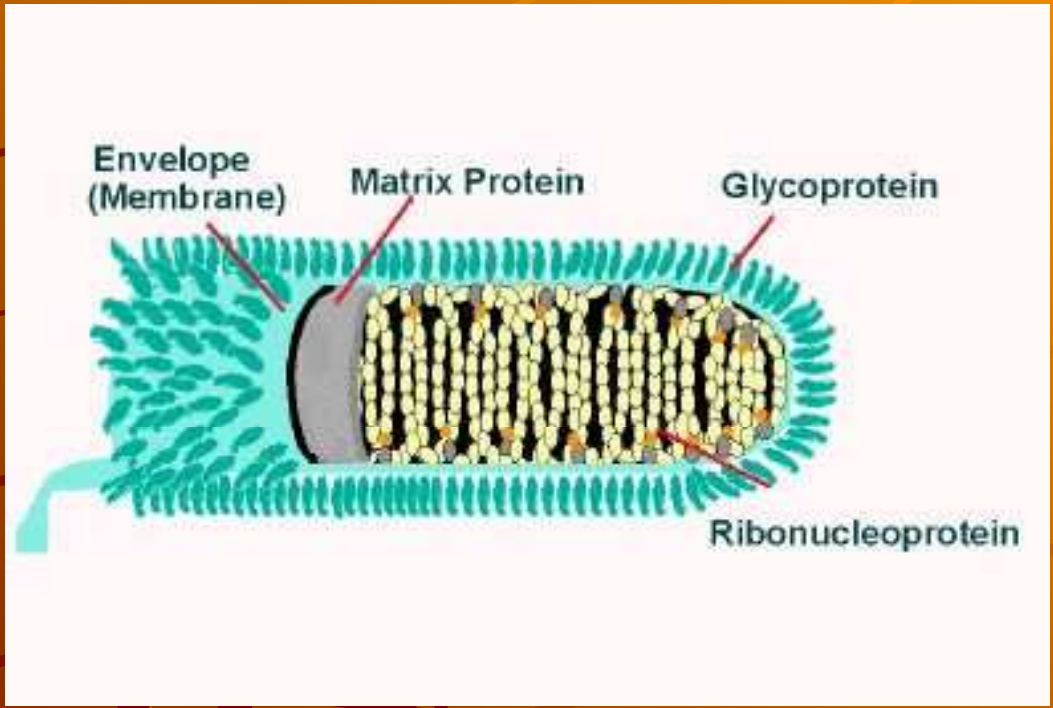
Rabbia

Circolare del Ministero della Sanità n. 36 del 10.9.1993

- Fornisce un aggiornamento dei protocolli operativi dei trattamenti umani. Afferma che la decisione di avviare un trattamento antirabbico post-esposizione deve comunque essere presa dopo aver attentamente valutato, oltre al tipo di esposizione, altre possibili variabili quali:

1. epizoologia locale della rabbia;
2. specie dell'animale responsabile della lesione;
3. anamnesi;
4. stato clinico e vaccinale dell'animale e disponibilità per l'osservazione;
5. circostanze nelle quali è avvenuta la possibile esposizione;
6. natura del contatto o della lesione;
7. eventuali esami di laboratorio eseguiti sull'animale

Rabbia



- Virus a RNA
- Neurotropico
- Famiglia Rhabdoviridae
- Genere Lyssavirus
- 7 genotipi noti

Rabbia

Genotipi responsabili dei casi di rabbia in Eurasia:

- genotipo 1 (Rhabdovirus)

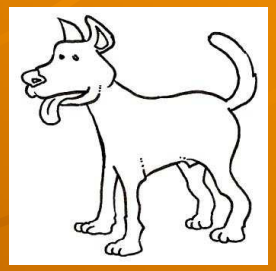


- genotipi 5 e 6 (European bat lyssaviruses tipo-1 e -2)

Rabbia

Principali diffusori

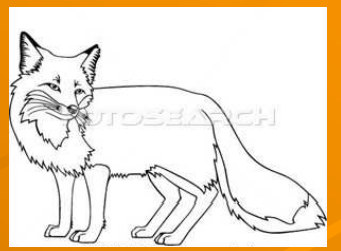
Cane (domestico e randagio)



Mangusta



Volpe







Gatto (domestico e randagio)

Chirotteri





Puzzola

Rabbia



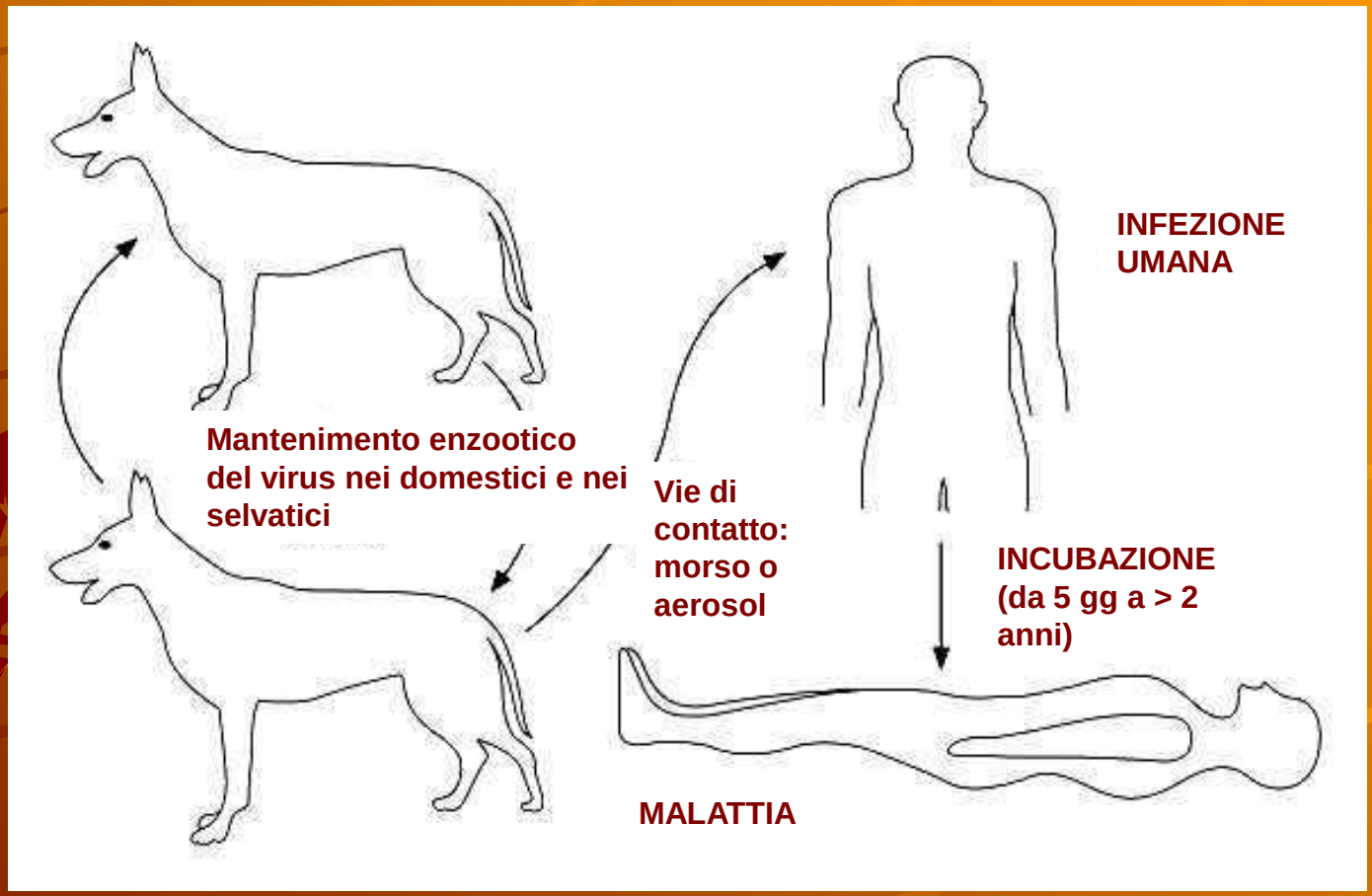
Il ruolo dei chirotteri

Una bassa proporzione dei decessi causati da rabbia nell'uomo sono dovuti a varianti del virus associate ai chirotteri

I chirotteri sono serbatoi di numerosi genotipi di Lyssavirus, diversi dal genotipo 1, alcuni dei quali possono causare nell'uomo patologie indistinguibili dalla rabbia classica, mentre altri non risultano patogeni

Rabbia

Ciclo di trasmissione



Rabbia

Epidemiologia

1. Malattia endemica nei **selvatici** (serbatoi naturali del virus)
2. Trasmissione ai **domestici** da animale selvatico infetto
3. Trasmissione all'**uomo** generalmente dai domestici, occasionalmente dai selvatici
4. Forma emergente di rabbia scoperta nei **cani** in Africa: la diffusione ai cani inselvatichiti ha creato il maggiore serbatoio endemico di rabbia e fonte di casi umani in Sudafrica.



Rabbia

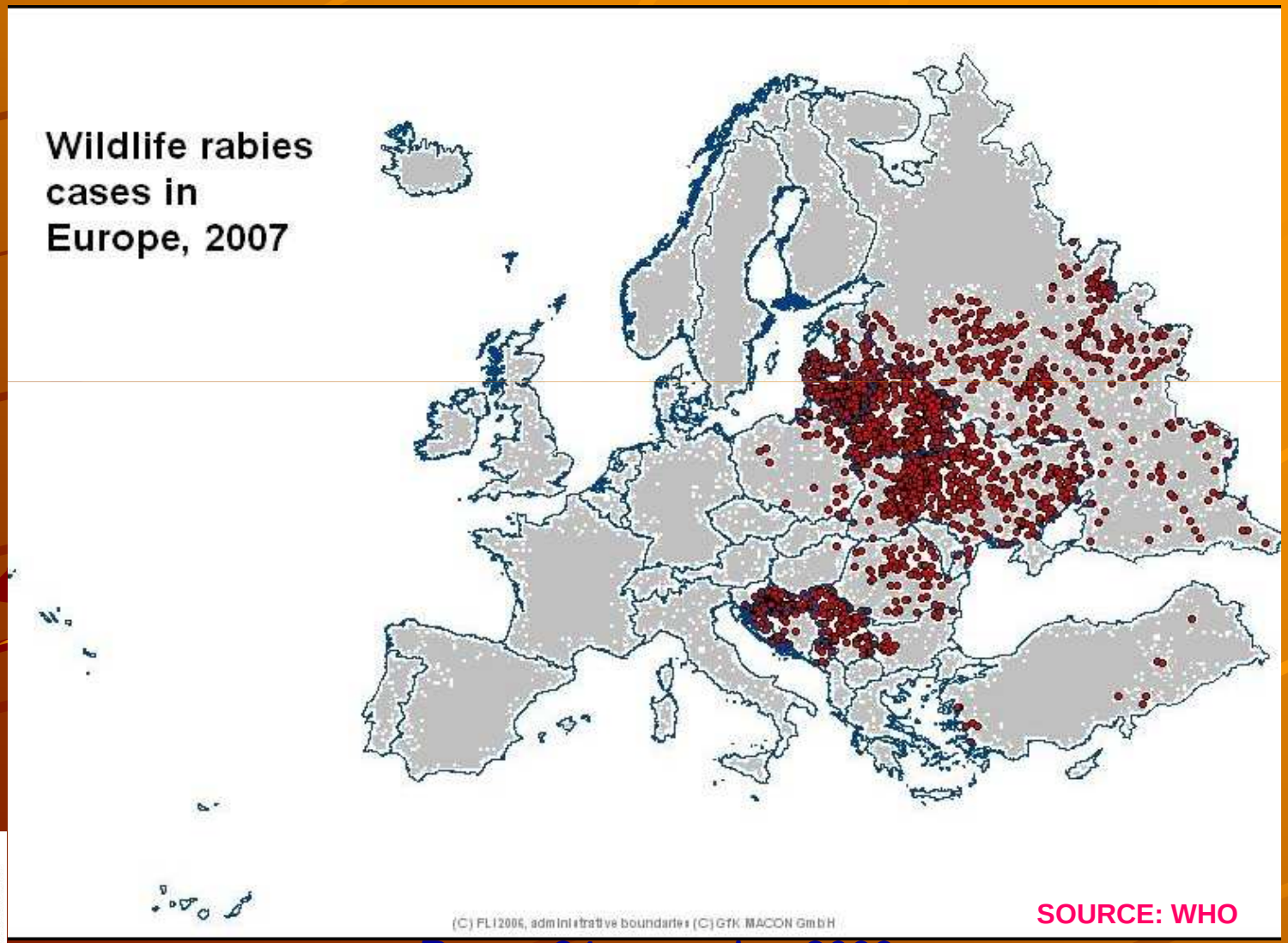
Distribuzione mondiale di specie serbatoio



Roma, 24 novembre 2009

Rabbia

Distribuzione europea dei focolai nei selvatici



SOURCE: WHO

Roma, 24 novembre 2009

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta G. Caporale

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Rabbia

Nuovo caso in Italia

Ottobre 2008: Primo caso di rabbia silvestre in Italia dopo 13 anni ⇨ l'infezione potrebbe essere stata introdotta in Italia dall'Europa dell'Est



Roma, 24 novembre 2009

Notification OIE

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Rabbia

Situazione attuale in Italia

In Friuli Venezia Giulia, a Resia (UD) una volpe ha attaccato e morso un uomo ed è stata successivamente abbattuta, mentre la persona è stata sottoposta ai trattamenti necessari.

17 novembre 2009: cane infetto a Lozzo di Cadore
19 novembre 2009: 2 volpi infette a Longarone e Forno di Zoldo



Conferma di positività per l'agente eziologico della rabbia tramite PCR

Misure di controllo applicate: controllo dei reservoirs selvatici

Notification OIE

Roma, 24 novembre 2009

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta J. Altara

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Rabbia

Situazione attuale in Italia

Da ottobre 2008 ad oggi: 40 animali positivi
40 volpi + 1 cane
Epidemia estesa anche al Veneto



Il focolaio epidemico si considera ancora in corso



Notification OIE

Roma, 24 novembre 2009

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE del Piemonte Liguria e Valle d'Aosta
J. Altara

CENTRO DI REFERENZA NAZIONALE PER LE MALATTIE DEGLI ANIMALI SELVATICI
Sezione Valle d'Aosta - IZS PVL

Bibliografia

1. Emerging pathogens: the epidemiology and evolution of species jumps, Woolhouse M.E.J. et al., trends Ecol. Evol., 2005, 20:5
2. Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases, Parrish C.R. et al.,Microbiol. Mol. Biol. Rev., 2008, 72: 457-470
3. Host species barriers to influenza virus infections, Kuiken T. et al., Science, 2006, 312: 394-397
4. Natural barriers to the spreading of diseases in wild animals, Blancou J., Origins of traditional pharmacopoeias, 2000, 96-102

Grazie per l'attenzione

ISTITUTO ZOOPROFILATTICO SPERIMENTALE DEL PIEMONTE, LIGURIA E VALLE D'AOSTA
STRUTTURA COMPLESSA VALLE D'AOSTA con annesso CERMAS – Direttore Dr. Riccardo Orusa

Località Amerique 7/G - 11020 Quart (AO) – Italy
Tel + 39 0165 238558
Fax +39 0165 236775
E-Mail: cermas@izsto.it - aosta@izsto.it - riccardo.orusa@izsto.it





Team CeRMAS
Dott. Riccardo ORUSA
Dott. Lorenzo DOMENIS
Dott.ssa Serena ROBETTO
Dott.ssa Cristina GUIDETTI
Dott.ssa Francine NAVILLOD
Capo Tecnico Raffaella SPEDICATO
Tecnico di laboratorio Erika PEPE
Tecnico di laboratorio Giulia DEMURTAS
Dott. Pierpaolo PALERMO

Roma, 24 novembre 2009