

5. Marzo

E' già iniziato lo spillover H5N1?

Tutto passa. E, purtroppo, talvolta ritorna.

Alcuni giorni fa durante il talk Ballarò **Ilaria Capua** virologa "giuliva" ha dichiarato con toni inquietanti e preoccupati che

"L'influenza aviaria sta diventando un problema serio è necessario vaccinare in massa gli animali. tuttavia per come lo conosciamo adesso H5N1 non è in grado di trasmettersi da uomo a uomo, quindi il focolaio rimane circoscritto, ma più circola più cresce il rischio che si crei questo virus ibrido"



Nell'ottica invitando a rivedere da Baedeker:

28. Aprile A volte "potrebbero" ritornare: H5N1 highly pathogenic avian influenza (HPAI)

ritengo utile fare il punto su quello che sta accadendo .

Il **virus dell'influenza sottotipo H5** è il virus dell'influenza aviaria più ampiamente rilevato e ha causato numerosi focolai di malattie nel pollame domestico e negli uccelli selvatici in tutto il mondo. Dopo una circolazione a lungo termine in natura, **i virus H5** hanno subito un'ampia evoluzione accumulando mutazioni e riassortimento con altri sottotipi di virus dell'influenza.

Il **gene dell'emoagglutinina (HA)** dei **virus H5** rilevato negli ultimi due decenni è stato classificato in diversi cladi filogenetici (da clade 0 a clade 9) e diversi livelli di subclade. I **virus H5 portatori del gene HA** della maggior parte dei cladi sono stati rilevati in aree geografiche limitate e sono stati sradicati mediante strategie di controllo attivo applicate nel pollame domestico, inclusi l'abbattimento e la vaccinazione.

Solo i ceppi portatori del gene del **clade 2.2 HA**, del gene del clade **2.3.2 HA** o del gene del clade **2.3.4.4 HA** sono stati infettati e sono stati mantenuti negli uccelli selvatici, il che ha portato alla loro diffusione in più paesi e continenti.

I virus H5 che portano il gene del clade **2.3.4.4 HA** sono stati rilevati in molti paesi in diversi continenti dal 2014 Il **clade 2.3.4.4 HA** dei virus H5 è stato ulteriormente suddiviso in **otto sottocladi**, .

Negli ultimi tre anni, **i virus H5** portatori del **gene HA** del **clade 2.3.4.4b** hanno attirato grande attenzione.

All'inizio del 2020, i virus **H5N8** portatori del gene HA del **clade 2.3.4.4b** hanno infettato il pollame domestico e gli uccelli selvatici, portando alla perdita di oltre 33 milioni di uccelli domestici in Europa, Africa e Asia.

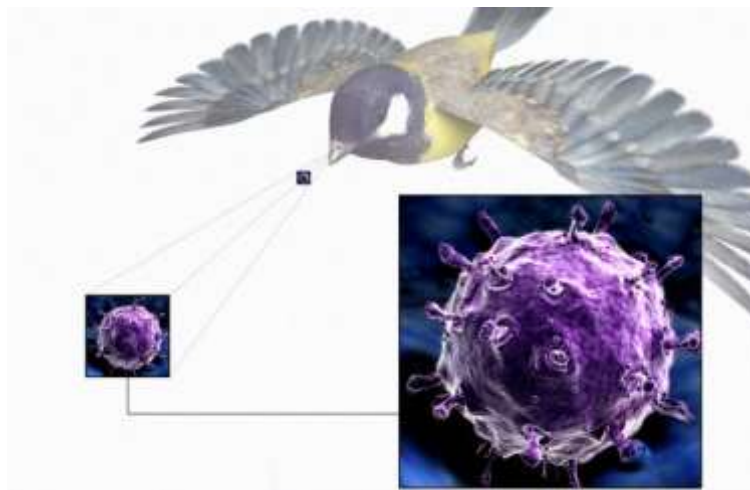
Inoltre, questi virus **H5N8** si sono riassortiti con altri virus dell'influenza aviaria e hanno formato i virus **H5N1, H5N2, H5N3, H5N4, H5N5 e H5N6**.

A differenza dei **virus H5N2, H5N3, H5N4, H5N5 e H5N6**, ciascuno dei quali è stato rilevato solo in paesi di uno o due continenti, i virus H5N1 portatori del gene HA del **clade 2.3.4.4b** si sono diffusi in molti paesi in Europa, Africa, Asia e America da quando sono emersi nell'ottobre 2020 nei Paesi Bassi.

Durante la sorveglianza di routine del pollame in Cina, i virus H5N1 recanti l'HA del **clade 2.3.4.4b** sono stati rilevati negli uccelli selvatici e nel pollame domestico tra settembre 2021 e marzo 2022, indicando che, come i virus H5N8 i virus H5N1 sono stati introdotti in Cina.

I virus dell'influenza scambiano facilmente segmenti genici quando diversi ceppi co-infettano lo stesso ospite, e i ceppi risultanti con diverse costellazioni geniche possono avere diverse proprietà biologiche.

Sebbene i virus H5N1 portatori del gene HA del **clade 2.3.4.4b** siano ampiamente rilevati in diversi continenti, la relazione genetica dei ceppi rilevati in diversi paesi è in gran parte sconosciuta e le loro proprietà biologiche vengono raramente valutate. **In questo studio**, abbiamo eseguito un'analisi genetica dettagliata di 233 virus rappresentativi dell'H5N1 rilevati in diversi paesi dall'ottobre 2020 e abbiamo scoperto che questi virus hanno formato 16 diversi genotipi scambiando il loro NA e i geni interni con altri virus circolanti negli uccelli selvatici.



*In particolare è stata condotta una accurata Analisi molecolare dei virus H5N1. Tutti questi nuovi virus H5N1 contengono il motivo dell'amminoacido polibasico di -RRKR/G- nel loro sito di clivaggio dell'HA, suggerendo che tutti questi ceppi sono altamente patogeni o potenzialmente altamente patogeni per i polli. In tutti questi ceppi è stata rilevata una serie di residui di aminoacidi che sono stati segnalati per aumentare la virulenza dei virus dell'influenza aviaria nei mammiferi, inclusi 225G in HA, 3V e 622G in PB1, 383D in PA, 437T in NP, 30D, 43M e 215A in M1 e 106M in NS1. Diversi altri residui di aminoacidi responsabili dell'aumento della virulenza nei topi sono stati rilevati anche in alcuni dei ceppi, in particolare 292V in PB2 in 11 ceppi, 627K in PB2 in un ceppo, 389R in PB2 in 219 ceppi, 482R in PB2 in sette ceppi, 598T in PB2 in 232 ceppi, 37A in PA in 232 ceppi, 63I in PA in tre ceppi, 286A in NP in 186 ceppi, 319K in NP in sette ceppi e 42S in NS1 in 220 ceppi (Tabella S3). **Queste analisi suggeriscono che i virus H5N1 potrebbero essere in grado di infettare e causare malattie nei mammiferi.***

BREAKING NEWS

La Cina ha segnalato un nuovo caso umano di influenza aviaria **H5N1**, segnando il secondo caso negli ultimi mesi, ha confermato oggi un funzionario dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS).

Daniel Epstein, con il team dei media dell'OMS, ha affermato che la Cina ha informato l'OMS del caso il 24 febbraio. La paziente è una donna di 53 anni della provincia di Jiangsu che ha una storia di contatto con il pollame. I sintomi della donna sono iniziati il 31 gennaio ed è stata ricoverata in ospedale il 4 febbraio.

Il sequenziamento genetico suggerisce che sia stata infettata dal clade **2.3.4.4b H5N1**, che attualmente circola ampiamente negli uccelli, ha detto Epstein. "Dal 2020, è stato segnalato un aumento del numero di focolai di influenza aviaria negli uccelli selvatici e nel pollame a livello globale, e possiamo aspettarci ulteriori sporadici casi umani".

Il nuovo caso dalla Cina è stato segnalato per la prima volta ieri da BNO News. Pertanto possiamo aspettarci ulteriori casi umani sporadici.

L'ultimo caso di H5N1 in Cina ha coinvolto una donna della provincia di Guangxi che si è ammalata a novembre ed è morta a causa della sua infezione. In una valutazione del rischio di fine dicembre, l'OMS ha affermato che il virus di quel paziente cinese, così come un recente caso in Vietnam, coinvolgeva anche il clade **2.3.4.4b H5N1**.

Nelle notizie correlate, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) ieri hanno dettagliato la loro analisi genetica della sequenza completa del virus dell'influenza aviaria H5N1, condivisa dal ministero della salute della Cambogia, da una ragazza recentemente morta a causa della sua infezione.

Il CDC ha affermato che il virus appartiene al **clade 2.3.2.1c** ed è diverso dal clade 2.3.4.4b che attualmente circola negli uccelli selvatici e nel pollame degli Stati Uniti e negli uccelli domestici e selvatici in tutto il mondo.

Ha aggiunto che il clade trovato nel paziente cambogiano è simile ai virus H5N1 del clade 2.3.2.1c che sono circolati nel sud-est asiatico negli ultimi anni.

Il sequenziamento del CDC suggerisce anche che un virus vaccino candidato al clade 2.3.2.1c esistente offrirebbe protezione contro il virus. Inoltre, il CDC non ha riscontrato cambiamenti genetici noti per essere collegati a una maggiore capacità di diffondersi alle persone o a una ridotta suscettibilità ai farmaci antivirali.

Il CDC ha affermato che sta supportando la Cambogia con le sue indagini e che le prove suggeriscono che il caso della ragazza, e quello di suo padre, **rappresentano due casi di diffusione da uccello a uomo, non da uomo a uomo**. Ha aggiunto di aver richiesto campioni di virus da entrambi i pazienti per confermare le caratteristiche del virus e fornire una valutazione del rischio più dettagliata.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 5 Marzo 2022

Il Baricitinib riduce il rischio di morte nei pazienti COVID-19 ospedalizzati

Oggi i ricercatori del Recovery il più grande studio al mondo di trattamenti contro il coronavirus hanno annunciato che il **Baricitinib**, un farmaco orale che smorza un sistema immunitario iperattivo ed è comunemente usato da persone con artrite reumatoide, ha ridotto del 13% il rischio di morte dei pazienti ospedalizzati COVID-19. I pazienti nello studio hanno anche assunto altri farmaci, come lo steroide desametasone, che agiscono sul sistema immunitario e hanno già dimostrato la loro utilità contro COVID-19. L'aggiunta di Baricitinib in aggiunta a qualsiasi altra cosa i medici si sta attualmente prescrivendo è decisamente vantaggioso. Scienziati e medici hanno accolto con favore l'aggiunta della pillola ai pochi trattamenti utilizzati per aiutare a curare il COVID-19 grave. "La pandemia è tutt'altro che finita e probabilmente dovremo fare i conti con ulteriori picchi di casi in futuro. È pertanto "incoraggiante" avere più opzioni terapeutiche per la riduzione della mortalità, peraltro il **Baricitinib è disponibile in versioni generiche che possono permettersi anche i paesi a basso e medio reddito. Baricitinib inibisce gli enzimi della famiglia delle Janus chinasi (JAK), che svolgono un ruolo importante nella regolazione delle risposte immunitarie.** Diversi studi randomizzati più piccoli hanno concluso che Baricitinib ha aiutato contro COVID-19 ed è già utilizzato in alcuni paesi per il trattamento di casi gravi. Ma alcuni di questi studi includevano solo pazienti che non avevano ricevuto altri farmaci mirati al sistema immunitario . **I ricercatori hanno confrontato 4148 pazienti ricoverati che hanno ricevuto le solite cure COVID-19 più Baricitinib con 4008 pazienti ricoverati che hanno ricevuto solo le solite cure.** Dei pazienti che hanno assunto baricitinib, 513 persone (12%) sono morte entro 28 giorni dalla randomizzazione rispetto a 546 decessi (14%) nel gruppo di controllo. Tale effetto protettivo è inferiore a quello riscontrato nelle precedenti prove del farmaco. Il nuovo risultato "è probabilmente un riflesso migliore dell'effetto effettivo del trattamento", **Una meta-analisi di Recovery e degli altri otto studi completati che hanno studiato il baricitinib o un altro inibitore della JAK suggerisce una riduzione del 20% dei decessi.**Il panorama del trattamento del COVID-19 è cambiato radicalmente da quando lo studio Recovery ha annunciato la prima terapia dimostrata efficace, nel giugno 2020: ha scoperto che il desametasone, uno steroide ampiamente disponibile, ha ridotto di un terzo i decessi nei pazienti ospedalizzati

Nel febbraio 2021, lo studio Recovery ha annunciato che il tocilizumab, , ha ulteriormente ridotto i decessi nei pazienti ospedalizzati che assumevano desametasone . Ora, baricitinib riduce ulteriormente i decessi. Anche i farmaci che prendono di mira il virus, piuttosto che la risposta dell'organismo ad esso, stanno lentamente dimostrando la loro efficacia. Infatti i trattamenti con monoclonali per via endovenosa somministrati all'inizio della malattia proteggono alcuni pazienti dal ricovero in ospedale. E più recentemente, gli antivirali orali di Merck e Pfizer hanno dimostrato che possono ridurre i decessi per COVID-19 se somministrati abbastanza presto. Questa settimana, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha aggiornato le sue linee guida per il trattamento per includere il primo farmaco di questo tipo: il molnupiravir di Merck. "Poiché si tratta di un nuovo medicinale, ci sono pochi dati sulla sicurezza", ha avvertito l'agenzia, raccomandando la prescrizione solo per le persone a più alto rischio di ricovero e il monitoraggio attivo degli effetti collaterali. **Vedi Baedeker del 10.11.21 (Il Molnupiravir generando mutazioni, riduce del 50% il rischio di ospedalizzazione e morte ma suscita ipotetiche paure) e del 25.01.22 (Molnupiravir: finalmente dei dati "rassicuranti")** Ma l'aumento della variante Omicron di SARS-CoV-2 ha anche messo in discussione i progressi nel trattamento del COVID-19. Diversi trattamenti con anticorpi sono inefficaci contro questa variante, che ora domina le infezioni in tutto il mondo. Nel suo recente aggiornamento delle linee guida, l'OMS ha raccomandato di somministrare un cocktail di anticorpi, casirivimab-imdevimab, solo quando una variante diversa ha causato un'infezione. Ci sono anche indicazioni che una terapia anticorpale chiamata sotrovimab, uno degli unici anticorpi noti per funzionare contro il sottotipo Omicron BA.1, abbia perso una certa efficacia contro il sottotipo BA.2. Lo studio Recovery, iniziato a marzo 2020, ha finora arruolato oltre 47.000 pazienti ospedalizzati. La maggior parte è stata curata nelle cliniche del Regno Unito, ma lo studio si è esteso a località in Sud Africa, Ghana, Vietnam, Indonesia e Nepal. **Oltre a identificare tre farmaci che trattano il COVID-19, lo studio ha contribuito a**

escluderne molti altri, tra cui l'aspirina, l'idrossiclorochina antimalarica, la combinazione di farmaci per l'HIV lopinavir/ritonavir e la colchicina, un farmaco antinfiammatorio. E altri trattamenti sono all'orizzonte. Ad esempio, dopo che il cocktail di anticorpi etesivimab e bamlanivimab di Eli Lilly and Company è stato ritenuto inefficace contro la variante Omicron, l'azienda ha presentato un nuovo anticorpo, bebtelovimab. A febbraio ha ricevuto l'autorizzazione per l'uso di emergenza dalla Food and Drug Administration statunitense. Decine di altri farmaci candidati in fase di test, con risultati attesi saranno analizzabili entro pochi mesi. To be continued...