



Società Italiana di  
Medicina Veterinaria  
Preventiva

## **Implicazioni di sanità pubblica del virus di influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI) H5N1**

Maurizio Ferri

Il 14-15 giugno 2024 il Dott. Maurizio Ferri ha partecipato presso la sede EFSA a Parma al consueto meeting semestrale del Gruppo di discussione degli stakeholders sui rischi emergenti ed ho relazionato sul tema 'Implicazioni di sanità pubblica del virus di influenza aviaria ad alta patogenicità H5N1'. Di seguito la relazione.

### **Riassunto**

- Il virus di influenza aviaria A H5N1 clade 2.3.4.4b con la loro ampia portata geografica e la gamma diversificata di ospiti rappresenta una sfida multiforme per la sanità pubblica e animale
- il clade 2.3.4.4b mostra un elevato potenziale di deriva antigenica e data la circolazione e la distribuzione globali dei virus di influenza aviaria sono altamente probabili ulteriori eventi di riassortimento
- la capacità di adattamento del virus ai mammiferi segnala l'importanza di una collaborazione intersettoriale proattiva e un approccio multidisciplinare per mitigarne l'impatto e salvaguardare la salute tra le specie
- il clade 2.3.4.4b H5N1 richiede vigilanza continua, ricerca, cooperazione internazionale, essenziali per preparare e rispondere efficacemente alle future epidemie animali e umane.

I virus dell'influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI) sono virus a RNA a singolo filamento a polarità negativa appartenenti alla famiglia *Orthomyxoviridae* tipo A. Il genoma segmentato codifica per almeno 12 proteine virali tra cui le glicoproteine di superficie neuraminidasi (NA) ed emoagglutinina (HA). Le emoagglutinine sono fondamentali per il legame a specifici recettori di acido sialico presenti sulla superficie della cellula ospite e per la penetrazione dei virus. I virus dell'influenza aviaria sono ulteriormente divisi in sottotipi in base alle differenze tra le HA e NA verso le quali si indirizza la risposta immunitaria ed infettano un'ampia gamma di specie aviarie domestiche e selvatiche, ma anche mammiferi e gli uccelli domestici sono l'anello intermedio tra quelli selvatici e gli altri animali domestici. Sono classificati in due gruppi a seconda della loro capacità di provocare malattie negli uccelli: possono essere ad alta patogenicità (HPAI) o a bassa patogenicità (LPAI). Le infezioni sono solitamente più lievi negli uccelli selvatici rispetto al pollame domestico, in cui causano epidemie su larga scala e si distinguono per l'elevata contagiosità, morbilità e mortalità con perdite economiche significative. Gli uccelli selvatici, in particolare le specie

acquatiche, come anatre ed oche, sono i serbatoi naturali (reservoir) per la maggior parte dei sottotipi virali mentre quelle migratorie trasportano il virus in tutte le parti del mondo. Come tutti i virus influenzali, quelli aviari per il caratteristico genoma segmentato, possiedono un elevato tasso di mutazione che procede secondo due meccanismi: di sostituzione antigenica o *shift* (ricombinazione) e deriva antigenica o *drift* (mutazioni). Gli otto segmenti indipendenti di RNA possono essere scambiati con altri virus (ricombinazione) quando replicano assieme in una stessa cellula (co-infezione) e ciò può portare alla creazione di un nuovo ceppo virale ibrido che può esibire nuove combinazioni H e N assieme ad altre proteine esterne o interne. La deriva antigenica invece, produce mutazioni che possono verificarsi in un periodo di tempo più lungo e consentono ad un virus di tipo A di adattarsi alla cellula ospite e/o superare le risposte immunitarie. Questi meccanismi hanno causato le passate pandemie influenzali caratterizzate da trasmissione da uomo a uomo, come la spagnola (H1N1) nel 1918, l'asiatica (H2N2) nel 1957 e Hong Kong H3N2 nel 1968. Quest'ultima emerse da un evento di ricombinazione del virus dell'anatra (H3 e PB1) con il ceppo umano H2N2 circolante a quel tempo. A partire dal 2020 il virus dell'influenza aviaria A (H5N1) ha avuto una diffusione globale e causato estesi focolai nel pollame domestico. In particolare, il clade 2.3.4.4b ha mostrato una espansione dell'ospite con il rilevamento in diverse specie di mammiferi, estesa diffusione geografica e riassortimento con altri virus dell'influenza aviaria circolanti negli uccelli.

### **Il virus A(H5N1) clade 2.3.4.4b nei volatili**

I virus A(H5N1) ad alta patogenicità, originati dal ceppo oca/Guangdong del 1996 in Cina (frutto di ricombinazioni avvenute in oche, anatre e quaglie), sono emersi nel 2013 e si sono diffusi dall'Asia all'Europa, Africa e America con successive evoluzioni e riassortimenti genetici diventando endemici nelle popolazioni di pollame in alcuni paesi e causando epidemie con un impatto economico sulle produzioni dell'intera filiera avicola e sui consumi dovuto all'abbattimento di oltre 130 milioni di volatili nel mondo e 46 milioni in Europa. In particolare, il clade 2.3.4.4b si è imposto in Asia, Europa e Africa e attraverso le rotte degli uccelli migratori ha raggiunto gli Stati Uniti e il Canada, dove attualmente vengono notificati l'80% di tutte le epidemie H5N1 a livello globale. Un fattore chiave per la patogenicità virale è la sub-unità polimerase base 2 (PB2) protein del complesso RNA polimerasi. Dalle analisi molecolari dei virus A(H5N1) circolanti nei volatili in Europa nel periodo 2023-2024 risulta che circa il 17% presentano nella PB2 mutazioni di adattamento ai mammiferi, come la mutazione E627 (un cambiamento da acido glutammico a lisina) ma mantengono il legame preferenziale per i recettori simili a quelli aviari. La mutazione E627K è stata individuata nel virus H5N1 isolato dai tre casi umani notificati negli USA associati ai focolai infettivi nei bovini da latte, ma già stata rilevata nell'uomo ed in altri mammiferi infettati dai virus HPAI A(H5N1) e da altri sottotipi del virus dell'influenza aviaria A, tra cui A(H7N9) e A(H9N2). La presenza dei marcatori di adattamento ai mammiferi nei virus circolanti tra i volatili selvatici, lo spillover ai mammiferi e la capacità di trasmissione mammifero-mammifero, uniti al rischio potenziale di trasmissione ai suini e riassortimento con i virus endemici dell'influenza suina, costituiscono motivo di preoccupazione per una potenziale pandemia. Altre mutazioni associate al potenziale zoonotico riguardano l'aumento della virulenza e resistenza ai farmaci antivirali, l'aumento *in vitro* del legame ai recettori dell'acido sialico alfa<sub>2,6</sub> di tipo umano e la diminuzione della risposta antivirale nei furetti, che attualmente costituiscono il gold standard per lo studio dei virus influenzali umani. Sono necessari ulteriori studi per conoscere l'effetto reale di queste mutazioni sulle caratteristiche biologiche dei virus e sulla la trasmissione da mammifero a mammifero.

## **Le infezioni H5N1 nei mammiferi**

Le organizzazioni sanitarie internazionali sono in allerta per gli episodi di trasmissione del virus di influenza aviaria H5N1 clade 2.3.4.4b ad un'ampia gamma di mammiferi terrestri e marini, in cui l'infezione si manifesta con lesioni neurologiche e morte conseguenti all'elevato neurotropismo. Tra i mammiferi terrestri le specie sensibili includono gatti, volpi rosse, furetti, visoni, lince, puzzola, procione, leone di montagna, orso bruno e orso polare americano. I carnivori selvatici (scavengers) si infettano generalmente con il consumo di volatili infetti o loro carcasse. Tra i mammiferi marini sono state segnalati focolai infettivi di leoni marini un aumento di mortalità in Perù, Cile e Argentina e di foche in Brasile e Uruguay. È probabile che questi focolai siano coincidenti con focolai simili di infezioni aviarie nelle rispettive regioni e che si sia verificata una trasmissione mammifero-mammifero. Le epidemie di virus H5N1 altamente patogeni del clade 2.3.4.4b nei visoni e nelle foche, combinate con le infezioni umane isolate, suggeriscono che questi virus potrebbero costituire una minaccia pandemica. Il virus influenzale aviario H5N1 ad alta patogenicità (HPAI) ha causato anche focolai infettivi in allevamenti di visoni da pelliccia in Spagna e Finlandia con aumento improvviso della mortalità. Considerate le mortalità riscontrate nei volatili selvatici nelle settimane precedenti in Spagna causate dal virus H5N1/HPAI, si ipotizza che il virus sia stato introdotto dagli uccelli selvatici. Nei visoni c'è inoltre la possibilità di co-infezione con i virus dell'influenza aviaria ed umana e la creazione di vasi di miscelazione altamente permissivi per il riassortimento di entrambi i virus circolanti, così come è stato descritto nella specie suina che, in virtù della presenza di recettori aviari e umani, può svolgere un ruolo di incubatore evolutivo e di anello di trasmissione interspecifica. Per valutare il rischio di trasmissione ai mammiferi i ricercatori del CDC di Atlanta hanno esposto il furetto ad un ceppo H5N1 isolato da un paziente in Cile nel 2023 strettamente correlato con l'epidemia multistato del virus A(H5N1) nelle vacche da latte e nell'uomo degli Stati Uniti. L'inoculazione per via intra-nasale dei furetti ha causato malattia grave con febbre e perdita di peso e trasmissione del virus per contatto diretto a quelli sani. È stata rilevata la presenza di virus nei campioni nasali, tratto intestinale, sistema nervoso centrale e occhi. Questi risultati segnalano il potenziale pandemico del clade 2.3.4.4b e la capacità di causare infezioni all'uomo tramite esposizione respiratoria o oculare. Uno studio precedente pubblicato sulla rivista *Nature* ha dimostrato che nei furetti il clade 2.3.4.4b isolato dai visoni può trasmettersi per contatto diretto (75%) ed esposizione aerea dei contatti (37,5%) ed il virus rimane virulento anche con una bassa dose infettiva. Dello stesso tenore i risultati di uno studio citato nel rapporto scientifico ECDC del 2024: il clade 2.3.3.4b A(H5N1) contenente la mutazione E627K inoculato nella cavità nasali di suinetti è stato in grado di replicare e trasmettersi ai suinetti a contatto con quelli inoculati. Questi dati indicano un maggiore potenziale pandemico dei virus panzootici H5N1 e sottolineano la necessità di sforzi continui per controllare le epidemie e monitorare l'evoluzione virale. È motivo di preoccupazione anche lo spiccato neurotropismo e la neuropatogenicità del virus dell'influenza A(H5N1) nei pinnipedi e cetacei: il virus A(H5N1) è stato isolato in un delfino negli Stati Uniti con infiammazione cerebrale e la mutazione S246N (sostituzione della neuraminidasi) associata ad una ridotta inibizione da parte della neuraminidasi contenuto nel farmaco umano Oseltamivir. Per quanto riguarda l'Europa i virus HPAI H5N1 isolati nelle specie mesocarnivore si distinguono per strutture genetiche simili a quelli circolanti nelle specie aviarie nelle stesse aree geografiche. La bassa prevalenza virale nei carnivori, desunto dall'ultimo periodo di sorveglianza epidemiologica si spiega con una altrettanta bassa prevalenza negli uccelli selvatici e nell'ambiente. Uno studio recente

ha stimato che un'alta percentuale (43%) di sequenze genomiche complete di circa 250 virus HPAI A(H5) del clade 2.3.4.4b raccolti da 18 specie di mammiferi, contiene almeno uno dei marcatori di adattamento ai mammiferi nella proteina PB2 associati ad una maggiore virulenza e replicazione. È probabile che queste mutazioni con potenziale zoonotico, raramente identificate nel clade 2.3.4.4b isolato nei volatili in Europa a partire da ottobre 2020, siano emerse a seguito della trasmissione da mammifero a mammifero. Tuttavia, mancano le mutazioni associate allo *shift* di preferenza di legame del virus ai recettori di umano. Il virus HPAI H5N1 si è diffuso anche tra i gatti in Polonia verso la metà del 2023 con diversi focolai probabilmente associati al consumo di carne di pollame contaminata. L'infezione è stata fatale e i gatti hanno mostrato segni respiratori e neurologici acuti. Dall'analisi dei genotipi sono emerse due mutazioni di adattamento ai mammiferi: K526R presente nel virus influenzale umano (H5N1 e H7N9) e nella maggior parte dei virus influenzali stagionali A(H3N2), e E627K rilevata anche nella cicogna bianca. L'infezione nei gatti domestici, con i segni clinici di depressione, atassia, cecità e secrezione oculare e nasale è stata documentata anche nei focolai A (H5N1) delle vacche da latte negli USA, verosimilmente collegata al consumo di colostro crudo e latte infetto. In Italia nel corso di focolai epidemici di H5N1 del pollame, alcuni cani e un gatto hanno avuto una sierconversione dopo l'esposizione al virus. L'infezione da H5N1 è stata segnalata nei gatti anche in Canada.

#### *Le infezioni da H5N1 nei ruminanti*

Nel mese di marzo 2024 negli Stati Uniti è stata segnalata l'infezione da virus A(H5N1) nei bovini in 82 allevamenti di vacche da latte in 9 stati. L'analisi genomica e l'indagine epidemiologica hanno collegato i focolai ad un singolo evento di spillover del virus HPAI A(H5N1) clade 2.3.4.4b (genotipo B3.13) da uccelli selvatici a Dicembre 2023/inizio Gennaio 2024, seguito poi dalla diffusione in altri allevamenti attraverso la movimentazione di bovini asintomatici. L'infezione nei bovini si è manifestata con forme paucisintomatiche con diminuzione della lattazione, scarso appetito, secrezione nasale, letargia, febbre e disidratazione. Il carattere dell'infezione crea difficoltà per la sorveglianza della malattia nella popolazione bovina con il rischio di una sottostima dei casi effettivi. Sebbene non siano chiare le modalità di diffusione, sono stati rilevati eventi di trasmissione da bovini a pollame e uccelli selvatici che accrescono il rischio di spostamento del virus verso nuove località tramite eventi di ritorno nelle popolazioni aviarie. Alte concentrazioni di materiale genetico virale sono state riscontrate nel latte non pastorizzato. Sono recenti i risultati di uno studio che ha rilevato nel tessuto della ghiandola mammaria bovina una elevata espressione dei recettori di acido sialico per i virus dell'influenza aviaria e umana: questo fa del bovino un potenziale contenitore di miscelazione con il riassortimento/ricombinazione genetica tra virus influenzali provenienti da diverse specie animali, come è avvenuto per il suino con la pandemia di influenza suina del 2009-2010. Le sequenze dei virus A(H5N1) clade 2.3.4.4b isolati dai bovini da latte e dai casi umani associati ai focolai non hanno evidenziato marcatori di completo adattamento ai mammiferi o modifiche nel gene HA con cambiamenti nel tropismo del virus per i recettori di acido sialico  $\alpha$ 2-6 localizzati principalmente nel tratto respiratorio superiore umano necessari per sostenere la trasmissione persona-persona. Sono emersi rari marcatori associati a ridotta suscettibilità agli inibitori della neuraminidasi o endonucleasi.

#### **Le infezioni umane da H5N1**

Dal 2003 ad oggi sono state segnalate in 23 paesi nel mondo 900 casi di infezioni umane sporadiche da virus HPAI A (H5N1) con una percentuale di mortalità superiore al 50%. La prima segnalazione

è avvenuta in Cina e Hong Kong nel 1997, prima non erano mai stati descritti e dimostrati casi di trasmissione diretta da uccelli all'uomo. Solo un piccolo numero di casi H5N1 è stato segnalato nell'uomo dal 2022. Quasi tutti i casi umani sono legati al contatto con il pollame infetto, carcasse contaminate e alle scarsissime condizioni igieniche. Non è stata osservata alcuna preferenza per il legame con recettori simili a quelli umani e fenomeni di trasmissione uomo-uomo. A partire dal 2021 i casi umani con il ceppo H5N1 notificati all'OMS sono stati 28, di cui 13 causati dal clade 2.3.4.4b in Cina, Ecuador, Spagna, Regno Unito e Irlanda del Nord.

Il virus dell'influenza aviaria A(H5N1) del clade 2.3.4.4b altamente patogeno è stato isolato da un paziente umano in Cile nel 2023. Più di recente nel 2024 Australia è stato segnalato il primo caso umano di infezione da influenza aviaria A(H5N1) in un bambino con una storia di viaggio in India, mentre in Cambogia cinque casi con un decesso sono stati attribuiti a contatti con pollame infetto. In Europa, non ci sono segnalazioni di infezioni umane sintomatiche, ad eccezione delle Spagna dove nel 2022 due lavoratori impegnati in attività di abbattimento e pulizia di un focolaio di infezione in allevamenti di visone sono risultati positivi al virus A(H5N1). Negli Stati Uniti, a marzo del 2024, sono stati notificati tre casi umani di HPAI A(H5N1) associati ai focolai di infezione H5N1 in allevamenti di bovini da latte in Texas e Michigan. I pazienti tutti guariti hanno avuto solo una congiuntivite. Dall'indagine sono emersi un'esposizione diretta e stretta con bovini sia infetti che sani e l'assenza di contatto con uccelli selvatici e pollame. Tutti i segmenti genici sono risultati strettamente correlati ai ceppi isolati nei bovini da latte e altri genotipi B3.13 rilevati nei volatili selvatici e peridomestici, con la presenza della mutazione E627K associata all'adattamento ai mammiferi. Il rischio di cambiamenti nel tropismo del virus per i recettori di acido sialico  $\alpha$ 2-6 umani però esiste: uno studio FAO/OMS/WOHA del 2024 ha dimostrato la capacità dei virus A(H5N1) circolanti in Nord America di replicare in modo efficiente in alcuni tipi di cellule del tratto respiratorio umano. L'OMS ed autorevoli virologi ed epidemiologi ritengono che il virus aviario H5N1, nel caso dovesse acquisire la capacità di replicarsi efficacemente nell'uomo è il miglior candidato per una eventuale nuova pandemia influenzale entro i prossimi 3-5 anni

### **Rischi potenziali per la sicurezza alimentare**

Per valutare il rischio di sicurezza alimentare, il servizio FSIS dell'USDA americano ha esaminato più di 100 campioni di muscolo di vacche da latte inviate alla macellazione: solo un campione è risultato positivo per la presenza di H5N1. In un'altra indagine americana la Food and Drug Administration (FDA) ha esaminato 297 prodotti lattiero-caseari venduti al dettaglio provenienti e da 132 luoghi di lavorazione in 38 stati: tutti i campioni sono risultati negativi per il virus vitale. Sebbene la FDA rassicuri sull'efficacia della pastorizzazione per inattivare i virus A(H5N1) e sulla sicurezza del latte pastorizzato per il consumo, uno studio pubblicato sul New England Journal ha dimostrato che l'inattivazione termica dei campioni di latte infetto richiede temperature più elevate o tempi di incubazione più lunghi (o entrambi) e la pastorizzazione a 72°C per 15 o 20 minuti riduce e non eliminata completamente la carica virale. Inoltre, il latte crudo può rimanere infetto da H5N1 anche se conservato a 4°C per cinque settimane. Nello stesso studio, topi alimentati con campioni di latte crudo provenienti da mucche infette con H5N1 hanno manifestato segni di malattia a partire dal primo giorno con livelli elevati di virus negli organi respiratori e livelli più bassi in altri organi vitali, elementi che suggeriscono un'infezione sistemica. Queste osservazioni coerenti con le infezioni da H5N1 riscontrate in altri mammiferi. Sulla base di questi studi animali, il CDC ritiene che il consumo (o esposizione) di latte vaccino crudo proveniente da vacche infette o altri prodotti ottenuti da latte

vaccino crudo contaminato rappresenti un rischio di infezione da H5N1 e ciò naturalmente solleva dubbi sul potenziale rischio per l'uomo.

### **La sorveglianza delle acque reflue**

La sorveglianza delle acque reflue (water-based surveillance), integrata con altri metodi di sorveglianza, rappresenta uno strumento fondamentale per sequenziare i virus ed identificare e monitorare i picchi virali H5 in una determinata area geografica. Le analisi non consentono però di risalire alle fonti potenzialmente legate ai focolai (es. bovini, uccelli, pollame, scarti di lavorazione latticini o altre fonti ambientali). Utilizzando questo approccio in uno studio retrospettivo, il virus A(H5N1) è stato individuato tre settimane prima che l'USDA confermasse il primo focolaio nei bovini da latte in Texas. In Texas e Carolina del Nord ad aprile 2024 sono stati trovati in 59 campioni prelevati da impianti di trattamento delle acque livelli di H5N1 simili all'influenza stagionale e coincidenti con la circolazione di questo sottotipo nei bovini da latte. L'analisi genomica non ha però evidenziato mutazioni di adattamento umano e non è stato possibile individuare la fonte animale.

### **Valutazione del rischio di sanità pubblica di H5N1**

FAO/WHO/WOAH hanno di recente valutato sia il rischio di trasmissione bovino-uomo e uomo-uomo del virus dell'influenza A(H5N1). Per il primo, le vacche in lattazione potrebbero costituire una fonte di esposizione per le persone a stretto contatto così come il consumo e la manipolazione di latte e di prodotti lattiero-caseari contaminati. Riguardo alla probabilità di trasmissione (sostenuta) uomo-uomo, dal 2007 non ci sono segnalazioni relative e le evidenze di adattamento ai mammiferi e uomo sono limitate anche quando se ne sospetta la trasmissione. Le tre organizzazioni raccomandano di: - intensificare la sorveglianza nei volatili e nelle specie non aviarie, incluso i bovini; - rafforzare le misure di biosicurezza e di protezione delle persone a contatto con animali sospetti/infetti; - mantenere la vigilanza sulle infezioni zoonotiche (valutare il rischio tra le persone esposte per motivi professionali); - rafforzare la sorveglianza epidemiologica e virologica; - promuovere nell'ottica One Health la condivisione rapida e trasparente dei dati di sequenza virale provenienti sia dal settore umano che animale per una rapida valutazione del rischio; - rafforzare il coordinamento dei Paesi, in particolare attraverso i National Influenza Centres (NIC) e altri laboratori per l'influenza associati al GISR (Global Influenza Surveillance and Response System). I medici devono inoltre essere allertati sulle infezioni zoonotiche potenziali in pazienti con una storia di esposizione a volatili o altri animali nelle aree in cui è nota la circolazione del virus dell'influenza aviaria ed attuare la sorveglianza epidemiologica e virologica e il follow-up dei casi umani sospetti e confermati.

In Europa, l'ECDC nel rapporto aggiornato di valutazione del rischio A(H5N1) esclude sia la segnalazione di casi di infezione sintomatica che le evidenze di una maggiore trasmissibilità all'uomo attraverso cambiamenti nel legame del virus con i recettori del tratto respiratorio superiore umano. Finora i virus in circolazione nelle popolazioni degli uccelli in Europa sono considerati virus adattati alle specie aviarie e non presentano mutazioni per l'adattamento e la trasmissibilità all'uomo. Inoltre, il genotipo B3.13 non è stato rilevato al di fuori degli Stati Uniti. In conclusione, il rischio di infezione con i virus dell'influenza aviaria H5 in Europa rimane basso per la popolazione generale e basso-moderato per le persone esposte per motivi professionali o in altro modo ad animali infetti. È considerata molto bassa la probabilità di importazione di casi umani di influenza aviaria correlata ai viaggi da paesi in cui i virus vengono rilevati nel pollame o negli uccelli selvatici.

### **Minaccia pandemica da virus A(H5N1)? I drivers**

Gli eventi di ricombinazione /riassortimento globale del virus dell'influenza aviaria rappresentano una sfida per la valutazione generale del rischio che deve includere le seguenti condizioni epidemiologiche che segnalano un progressivo processo di adattamento del virus H5N1 ai mammiferi:

- il sottoclade 2.3.4.4b H5N1 isolato e ben adattato a visoni e foche allevati può combinarsi con infezioni umane isolate
- l'uomo è continuamente esposto alla trasmissione zoonotica da uccelli e mammiferi e non disponendo di anticorpi neutralizzanti anti A(H5) diventa vulnerabile nel caso di acquisizione della capacità del virus di trasmettersi in modo efficiente
- la circolazione negli uccelli domestici di virus con marcatori di adattamento ai mammiferi può aumentare il rischio di trasmissione del virus ai suini e di riassortimento dell'A(H5N1) con virus endemici dell'influenza suina
- sono state identificate risposte sierologiche al clade 2.3.4.4b dell'HPAI in suini asintomatici in Francia ed in Italia durante un'epidemia di influenza aviaria ad alta patogenicità (HPAI) H5N1 in un allevamento avicolo misto rurale.

Pertanto, i principali *drivers* per una potenziale pandemia di H5N1 che necessitano di essere monitorati includono:

- espansione della gamma di ospiti virali comprendenti mammiferi terrestri e marini
- eventi globali di riassortimento virale
- circolazione negli uccelli domestici di virus con marcatori di adattamento ai mammiferi
- persone con stato immunologico *naïve* (assenza di anticorpi neutralizzanti l'A(H5)) esposte alla trasmissione da uccelli e mammiferi
- livelli di biosicurezza negli allevamenti che influenzano l'introduzione, la propagazione e la trasmissione del virus tra le specie
- l'interfaccia selvatici-domestici per il mantenimento delle catene di trasmissione
- cambiamenti climatici che influiscono sull'ecologia, demografia, biodiversità e sui modelli migratori degli uccelli selvatici. Il cambiamento climatico è all'origine di epidemie di malattie zoonotiche tra innalzamento del livello del mare e cambiamenti termici che condizionano le rotte degli uccelli migratori e li inducono ad integrarsi con altre specie.

### **L'approccio One Health per la preparazione e risposta alle infezioni da virus aviario H5N1.**

Si stima che le conseguenze di una potenziale pandemia da H5N1 nell'uomo siano superiori del 50% a quella attuale di SARS-CoV-2. Data la portata globale dell'epidemia di influenza aviaria e la vasta gamma di ospiti e settori interessati, per prevenire, prevedere e mitigare l'impatto sulla salute pubblica ed animale è fondamentale adottare un approccio One Health alle attività di sorveglianza epidemiologica di A (H5N1) nell'interfaccia uomo-animale e promuovere una risposta globale coordinata che coinvolga governi, organizzazioni sanitarie, ricercatori e agenzie internazionali. Le azioni chiave da mettere in campo per valutare il potenziale pandemico rispondere ad eventuali pandemie da virus H5N1 possono essere riassunte nelle seguenti:

- sorveglianza avanzata delle malattie da A(H5N1) nell'interfaccia uomo-animale

- collaborazione intersettoriale e approccio multidisciplinare
- condivisione del virus, caratterizzazione antigenica e sequenziamento completo del genoma: maggiori dati di sequenziamento del genoma possono aiutare a informare sul potenziale di trasmissione efficiente nell'uomo
- monitoraggio sanitario per comprendere il potenziale rischio di esposizione umana: test rapidi e quarantena dei casi e/o cluster di infezioni umane con virus influenzali zoonotici e studi sulla sieroprevalenza (i test attuali non sono specifici per i virus HPAI H5N1)
- rafforzamento delle capacità di laboratorio per le valutazioni diagnostiche e virologiche
- uso di antivirali (umani): solo pochi ceppi virali presentano mutazioni associate alla resistenza agli antivirali (es. inibitori della neuraminidasi)
- sviluppo di vaccini per l'uomo: i virus A(H5N1) in Europa non differiscono antigenicamente da quelli candidati per vaccini proposti per la preparazione alla pandemia. È allo studio un vaccino antinfluenzale universale a base di mRNA che sfrutta la stessa tecnologia dei vaccini COVID-19 di Pfizer e Moderna. Il vaccino ha come bersaglio l'emoagglutinina, che è noto dimostrare una minore deriva antigenica rispetto alla neuroaminidasi dei vaccini antinfluenzali tradizionali e potrebbe eliminare la necessità di vaccini antinfluenzali annuali per ridurre il potenziale di future pandemie influenzali (efficace anche sugli animali)
- vaccinazione degli animali (ad esempio pollame contro HPAIV) per ridurre la circolazione virale complessiva e ridurre l'esposizione umana. L'impatto della vaccinazione del pollame sul rischio di esposizione umana è ancora controverso in relazione alle restrizioni commerciali e ci sono dubbi su una copertura sufficiente che riesca a fornire una immunità di gregge
- misure efficaci di biosicurezza negli allevamenti e nell'intera filiera produttiva
- comunicazione, sensibilizzazione ed educazione pubblica sui rischi e sulla prevenzione

La bibliografia è disponibile presso l'autore.

Luglio 2024