

## I SUINI E L'INFLUENZA PANDEMICA: MITI CONTRO FATTI

VAN REETH K., VAN POUCKE S., DE VLEESCHAUWER A.

*Laboratory of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Gent, Belgium*

### **Introduzione: la natura dei virus influenzali**

I virus influenzali tipo A sono virus con envelope, a RNA a singola elica appartenenti alla famiglia *Orthomyxoviridae*. Sono ulteriormente classificati in sottotipi sulla base delle proprietà antigeniche delle glicoproteine esterne: emoagglutinina (HA) e neuraminidasi (NA). Fino ad ora sono state identificate 16 HA antigenicamente differenti (H1-H16) e 9 diverse NA (N1-N9), ed è la loro combinazione che designa il sottotipo del virus. L'influenza è il classico esempio di virus geneticamente instabile e subisce "drift" e "shift" antigenici. Il drift antigenico comporta il graduale accumulo di piccole mutazioni nel genoma virale, in particolare nei geni che codificano per HA e/o NA. Questo può esitare in piccole variazioni antigeniche, che portano a un diminuito riconoscimento del virus da parte del sistema immunitario e quindi a maggiori probabilità di un'epidemia influenzale. Lo shift antigenico è un cambiamento molto più drammatico e si riferisce alla comparsa di un nuovo ceppo virale con HA e/o NA appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti. Gli shift antigenici avvengono principalmente attraverso due meccanismi: la trasmissione diretta di un nuovo virus da un serbatoio animale, o il "riassortimento" genetico. Quest'ultimo si può verificare quando due diversi virus influenzali infettano contemporaneamente le cellule dell'ospite. Il genoma di un virus influenzale è "segmentato" – comprende 8 segmenti di RNA a singolo filamento e senso negativo - e gli 8 segmenti genetici di un virus possono poi mescolarsi e combinarsi con quelli di un altro virus, formandone uno nuovo. Ma sono 254 le possibili combinazioni di geni e uno shift è efficiente solamente se il riassortimento implica un cambiamento nella HA e/o nella NA. Quando un virus influenzale con queste caratteristiche entra nella popolazione umana, può superare l'immunità esistente e diffondersi in tutto il mondo causando una pandemia.

I virus dell'influenza tipo A infettano gli esseri umani e diversi animali come suini, cavalli, foche, furetti e una varietà di specie di uccelli selvatici e domestici. Gli uccelli selvatici acquatici sono considerati la fonte di tutti i virus influenzali nelle altre specie. Gli uccelli differiscono dai mammiferi in quanto sono sensibili ai virus influenzali appartenenti a qualsiasi sottotipo H o N e in quanto il virus influenzale si può replicare sia a livello del loro apparato respiratorio che nel tratto intestinale. Periodicamente, i virus influenzali vengono introdotti dagli uccelli selvatici in specie domestiche (polli, tacchini, quaglie), nelle quali si conoscono due fenotipi influenzali: a bassa patogenicità e ad alta patogenicità. A differenza dei virus a bassa patogenicità, i virus altamente patogeni causano un'infezione generalizzata che coinvolge tutti gli organi vitali fino a provocare una mortalità del 100%. I virus altamente patogeni sono stati limitati ai sottotipi H5 e H7, ma non tutti i virus H5 e H7 sono ad alta patogenicità. I virus dell'influenza aviaria altamente patogena sembrano aver origine nel pollame come risultato di mutazioni nella HA virale dopo l'introduzione di sottotipi H5 o H7 a bassa patogenicità da uccelli selvatici.

La patogenesi e i sintomi clinici di influenza sono molto simili nell'uomo e nei suini. Infatti in entrambi il virus replica nelle cellule epiteliali di tutto il tratto respiratorio, in particolare a livello di mucosa nasale, trachea e polmoni. L'infezione e la malattia sono alquanto transitorie, e l'escrezione del virus rilevata nei tamponi nasali e la replicazione del virus nei

polmoni durano al massimo 6-7 giorni. Anche se il virus non è in grado di replicare al di fuori del tratto respiratorio, la malattia è associata ad una varietà di sintomi sistemici. I tipici focolai di influenza suina (SI) sono caratterizzati infatti da una rapida comparsa di febbre alta, apatia, perdita di appetito, respirazione addominale faticosa e tosse. I segni classici dell'influenza umana comprendono febbre, brividi, tosse, cefalea, mialgia, malessere, anoressia e mal di gola. Tuttavia, le infezioni asintomatiche sono comuni in entrambe le specie, e i suini in particolare, si infettano spesso con virus 'influenzali suini (SIV), senza mostrare alcuna sintomatologia clinica. I virus influenzali sono potenti induttori di citochine infiammatorie a livello locale nel tratto respiratorio. Tra queste citochine ci sono ad esempio interferone, tumor necrosis factor-alfa, interleuchina-1 e -6, e diverse chemochine. È ormai chiaro che queste citochine sono importanti mediatori dei sintomi simil-influenzali nei suini così come nell'uomo. Ma le stesse citochine sono probabilmente anche responsabili della risposta immunitaria estremamente rapida e solida nei confronti dei virus influenzali.

Rispetto ad altri ospiti del virus influenzale, i suini sono più simili all'uomo anche per quanto riguarda la natura e le origini dei loro virus influenzali, e gli stessi sottotipi virali - H1N1, H3N2 e H1N2 – stanno circolando sia negli esseri umani che nei suini. Ciononostante, anche se i virus influenzali di uomo e suini spesso hanno una comune origine, non sono però identici al 100% dal punto di vista antigenico e genetico. Inoltre, i SIV europei differiscono in modo significativo nella loro struttura antigenica e genetica da quelli che circolano in nord America, ed anche da altre varianti che circolano in vari paesi asiatici. I virus influenzali H1N1 predominanti in Europa, per esempio, sono interamente di origine aviaria e sono stati introdotti da anatre selvatiche nella popolazione suina nel 1979 e non sono correlati al virus H1N1 umano responsabile dell'influenza stagionale. In nord America invece stanno circolando due tipi di H1N1. I virus H1N1 cosiddetti "classici" erano presenti sin dagli inizi del ventesimo secolo e probabilmente si sono originati dal trasferimento del virus pandemico umano del 1918 ai suini. Questi virus suini H1N1 hanno quindi un'origine simile ai virus H1N1 della stagionale umana, nonostante questi ultimi abbiano mostrato un'evoluzione diversa e fondamentalmente più rapida. Il secondo tipo di virus H1N1 nord americani sono i cosiddetti riassortanti, possiedono infatti le glicoproteine di superficie del virus H1N1 "classico" e le proteine interne di virus H3N2 e H1N2 più recenti. Questi virus definiti "tripli riassortanti" sono importanti progenitori dell'attuale virus H1N1 pandemico, come sarà spiegato successivamente. Va sottolineato in questa sede che la maggior parte dei virus influenzali suini sono il risultato di un riassortimento genetico e che i loro geni sono derivati da geni di virus umani e/o aviari e/o suini.

I virus appartenenti ai sottotipi H3N2 e H1N2, hanno anch'essi una storia e una conformazione diversa in Europa e negli USA, ma discuterne in modo approfondito va oltre lo scopo di questo articolo.

Possiamo però concludere che l'epidemiologia e l'evoluzione dei virus influenzali nei suini sono estremamente complesse e che, a differenza dei virus dell'influenza umana, appaiono differenti nelle diverse regioni del mondo.

### **Pandemie influenzali del ventesimo secolo e il presunto ruolo dei suini**

In teoria, i virus dell'influenza pandemica, per essere considerati tali, devono avere: un sottotipo di HA nuovo, nei confronti del quale la popolazione umana non abbia alcuna immunità, la capacità di causare una patologia grave nell'uomo e, soprattutto, la prerogativa di trasmettersi in modo efficiente da uomo a uomo. L'introduzione di un virus influenzale nuovo nella popolazione umana di per sé non è sufficiente ad avviare una pandemia umana, perché il virus deve subire alterazioni genetiche - o da mutazioni o da riassortimento genetico

- per potersi replicare e trasmettere in modo efficiente negli esseri umani.

Nel corso del ventesimo secolo si sono verificate tre pandemie influenzali: l'influenza spagnola (H1N1) del 1918, l'influenza asiatica (H2N2) del 1957 e l'influenza di Hong Kong (H3N2) del 1968.

La pandemia di influenza spagnola è stata la più grave e ha ucciso più persone, almeno 20 milioni, della Prima Guerra Mondiale. Le prime osservazioni cliniche di influenza suina sono state riferite anche a quel tempo e i ricercatori sono stati colpiti dalle somiglianze cliniche e patologiche dell'influenza umana e di quella suina nel 1918. Anni dopo, le analisi filogenetiche hanno indicato che i virus influenzali suini e umani del 1918/1919 erano geneticamente simili e probabilmente hanno avuto origine da un antenato comune. L'ipotesi più diffusa è che il virus abbia fatto un salto di specie, dai volatili all'uomo, poco prima dell'inizio della pandemia. Ma alcuni ricercatori hanno recentemente messo in discussione questa ipotesi. Essi sostengono infatti che il virus si sia evoluto nelle persone o nei suini per un periodo di tempo indeterminato prima dell'inizio della epidemia e che molto probabilmente si trattava di un riassortante e non di un virus di origine solamente aviaria. A causa della mancanza di sequenze di virus influenzali suini e di altri virus influenzali di quel periodo, l'esatta origine del virus del 1918 resterà probabilmente controversa e forse non sapremo mai se il primo virus ebbe origine nell'uomo o nei suini.

Entrambe le epidemie del 1957 e del 1968 sono state invece causate da virus originati del riassortimento tra il virus dell'influenza umana circolante in quel periodo e un virus aviario che ha fornito una nuova HA e un altro, forse altri due, geni. Per molti anni si è creduto che il riassortimento non avvenisse direttamente nell'uomo, ma nei suini, che servivano da ospite intermedio per trasferire poi il virus agli esseri umani. I libri di testo continuano a citare questa ipotesi, ma non c'è in realtà nessuna prova diretta del ruolo dei suini nella genesi delle pandemie del 1957 e del 1968. Perché, allora, sono stati accusati i suini così a lungo? Gran parte dell'ipotesi si è basata su studi sperimentali degli anni '80 e '90 e su dati epidemiologici a partire da quel periodo. Una scoperta fondamentale fu quella che i riassortanti tra virus influenzali umani e aviari hanno spesso origine nel suino. La nozione che il suino fosse un mixing vessel unico nel suo genere, per questi virus fu ulteriormente avvalorata dalla scoperta, nel 1998, che le cellule epiteliali della trachea del suino contengono sia recettori per i virus umani sia per quelli aviari. Fu anche dimostrato che la continua replicazione di un virus aviario nei suini in natura può portare alla formazione di varianti che, preferenzialmente, riconoscono i recettori di tipo umano e che sono quindi più facilmente adattabili alla replicazione nell'uomo. Inoltre, in passato l'infezione umana da virus influenzali provenienti da specie aviari sembrava essere estremamente rara, con solo 3 casi segnalati dal 1959 al 1996. D'altra parte, a partire dagli anni '50, era invece stata dimostrata la trasmissione dei virus influenzali suini agli esseri umani in diverse occasioni. Tutto questo ha così portato al dogma che i suini siano gli unici sensibili a entrambi i virus aviari e umani e che fungano da mixing vessel e da ospiti intermedi per la trasmissione del virus dell'influenza aviaria all'uomo. Il paragrafo successivo chiarirà perché molte di queste vecchie teorie siano ormai da considerarsi superate.

### **Focolai di influenza aviaria H5N1 ad alta patogenicità: un allarme pandemia**

Dal 2003, i focolai di influenza aviaria H5N1 sono stati segnalati nel pollame in molti paesi in vari continenti, tra cui Asia, Africa ed Europa. Questi sono i focolai più grandi e più devastanti da virus influenzali aviari ad alta patogenicità nella storia, e milioni di

polli e anatre sono stati abbattuti con un costo economico elevato. In totale 467 infezioni umane da virus H5N1 sono state segnalate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità a partire dall'inizio dei focolai nel 2003 fino a dicembre 2009, e 282 di questi sono stati mortali. Questo tasso di mortalità eccezionalmente alto è probabilmente dovuto a una massiccia replicazione del virus H5N1 nei polmoni degli esseri umani, che si traduce in una "tempesta di citochine" e in una sindrome da distress respiratorio acuto. Tuttavia, il numero totale delle infezioni umane rimane basso rispetto al numero di capi di pollame infettati. La maggior parte, se non tutti, i casi umani si sono verificati in persone a stretto contatto con pollame infetto e direttamente esposte a grandi quantità di virus H5N1, mettendo così in discussione l'ipotesi così popolare che vede nel suino un ospite intermedio necessario. Fortunatamente, il virus non si è adattato alla trasmissione interumana e questo è uno dei principali motivi grazie al quale non ha causato alcuna pandemia.

I suini possono infettarsi e vengono infettati con il virus H5N1 in condizioni naturali e sperimentali, ma tutti i dati indicano che i virus H5N1 attualmente in circolazione non sono ben adattati alla replicazione nei suini. L'incidenza di infezione da virus H5N1 nei suini in Asia è rimasta molto bassa, anche in zone dove il virus rimane endemico nel pollame. I pochi studi disponibili di infezioni sperimentali indicano che il virus H5N1 replica nel tratto respiratorio dei suini, ma in misura molto inferiore rispetto ai SIV tipici e principalmente nei polmoni. Incredibilmente, i suini hanno mostrato solo lievi o assenti sintomi clinici, mentre i virus sono risultati estremamente virulenti per il pollame. Inoltre, i suini infettati non hanno trasmesso il virus agli altri suini di nidiata non infette. Purtroppo, tutti questi studi hanno coinvolto un numero molto esiguo di suini e un numero limitato di esami, situazioni tipiche di infezioni sperimentali di suini in condizioni di un livello di biosicurezza-3.

Nel nostro laboratorio, abbiamo effettuato uno studio approfondito della patogenesi nei suini con un virus influenzale aviare H5N2 a bassa patogenicità. Questo virus è strutturalmente molto simile al virus H5N1 menzionato precedentemente, ma non è pericoloso per il pollame o per l'uomo. Abbiamo confrontato l'estensione e i siti di replicazione del virus aviare H5N2 all'interno dell'organismo, con quelli di un virus suino H1N1 enzootico in Europa. Entrambi i virus hanno mostrato un simile tropismo d'organo e una simile durata d'infezione: sono stati rilevati nelle cellule epiteliali lungo l'intero tratto respiratorio del suino, e soprattutto nei polmoni, per 6 giorni consecutivi dopo l'inoculazione intranasale. Il virus aviare, tuttavia, ha infettato proporzionalmente meno cellule rispetto al virus suino a tutti i livelli del tratto respiratorio. Come risultato di ciò, la cavità nasale, che è un grande portale d'ingresso per i virus influenzali, è apparsa estremamente difficile da infettare da parte del virus influenzale aviare. Questa scoperta potrebbe spiegare sia perché i suini necessitano apparentemente di un'esposizione a dosi elevate di virus aviare per essere infettati, sia perché abbiano una quantità inferiore di virus nelle secrezioni nasali dopo infezione sperimentale, ed anche perché sia così difficile per il virus dell'influenza aviare diffondere tra i suini.

Abbiamo inoltre confrontato la capacità di replicazione di vari virus influenzali suini e aviari in vitro, utilizzando colture di organi respiratori di suino. A questo sono stati affiancati studi dettagliati sull'espressione dei recettori per il virus influenzale lungo le intere vie respiratorie sia alte che basse. Come nelle infezioni sperimentali dei suini, i virus aviari sono stati fortemente ostacolati nella loro replicazione, in particolare nel naso e trachea, ma hanno iniziato a replicare meglio nei bronchioli e nei polmoni. La preferenza dei virus aviari per i polmoni corrisponde all'espressione dei recettori per il virus influenzale. Il recettore "umano", che viene anche utilizzato da SIV, è stato trovato nelle vie aeree

superiori e inferiori, il recettore “aviare” è stato quasi esclusivamente rilevato nei polmoni. In netto contrasto con le convinzioni precedenti, si è ora d'accordo sul fatto che anche le vie respiratorie umane contengano entrambi i tipi di recettori. Il recettore aviare, tuttavia, è stato trovato solo in profondità nei polmoni, il sito preferenziale di replicazione per i virus dell'influenza aviare nell'uomo, come nei suini. Tutto questo coincide con la recente scoperta che il riassortimento genetico possa verificarsi anche negli esseri umani, e non solo nei suini. In poche parole: il suino può essere meno diverso e molto più simile all'uomo di quanto si pensi. Complessivamente i virus dell'influenza aviaria sono chiaramente ostacolati nella loro replicazione sia nell'uomo che nel suino. Le mutazioni genetiche che sono necessarie per l'adattamento ai mammiferi possono ancora verificarsi nel suino, ma potrebbero anche avvenire nell'uomo o anche in alcune specie di uccelli.

### **Una nuova pandemia che non è influenza aviaria: il nuovo virus influenzale di origine suina**

Mentre molti temevano una pandemia di influenza aviaria H5N1 con origine in Asia, la prima pandemia dopo 41 anni è stata causata da un virus influenzale di origine suina, ed ha avuto inizio in Nord America. Contro tutte le aspettative, questo nuovo virus H1N1 appartiene a un sottotipo che ha circolato nella popolazione umana dal 1918 al 1957 e ancora dal 1977 fino ad oggi. Inoltre il nuovo virus H1N1 differisce radicalmente dal virus H1N1 dell'influenza stagionale umana, ed è un riassortante di almeno due SIV circolanti. Sei segmenti genetici sono simili a quelli riscontrati precedentemente in SIV tripli-riassortanti circolanti nei suini in Nord America, dai quali il virus pandemico ha acquisito la HA dell'H1 classico. Questi virus suini avevano già un mix di geni di origine aviaria, umana e suina. Il secondo virus, dal quale sono derivati i geni che codificano per la N1 e per la matrice, sta circolando nella popolazione suina in Europa e in Asia.

È noto da tempo che i virus dell'influenza suina sporadicamente passano all'uomo. Ci sono circa 70 casi documentati di influenza suina negli esseri umani dal 1958. Quasi tutti i genotipi di SIV nordamericani o europei conosciuti sono stati occasionalmente isolati dagli esseri umani. La maggior parte di queste persone aveva stretti contatti con suini e la malattia nell'uomo era di solito clinicamente simile alla malattia causata da infezioni dai virus influenzali umani. Alcuni casi sono stati mortali, ma sono avvenuti principalmente in persone con patologie preesistenti. È importante sottolineare invece che, fino ad ora, a tutti i SIV mancava la capacità fondamentale di diffondere nella popolazione umana, ed è stata questa la grande differenza rispetto al nuovo virus pandemico H1N1 del 2009. Deve anche essere chiaro che il numero totale di casi di comprovata SIV negli esseri umani rimane inferiore al numero totale di persone con esposizione professionale ai suini. Studi sierologici, d'altra parte, suggeriscono che questi pochi casi documentati siano solo la punta di un iceberg. Questi studi hanno rilevato costantemente tassi di sieroprevalenza superiori e titoli anticorpali superiori nei confronti dei SIV in coloro che lavorano con i suini rispetto ai gruppi di controlli di non esposti ai suini. Purtroppo, l'interpretazione di tali studi, resta molto difficile: i titoli elevati di anticorpi non sono necessariamente il risultato di un'infezione da SIV, data la possibilità di una parziale cross-reattività sierologica tra virus influenzali umani e suini dello stesso sottotipo nei test sierologici utilizzati. Una certezza, quindi, rimane solo che la reale incidenza della influenza suina nell'uomo non è nota.

Anche se il virus pandemico H1N1 del 2009 quasi sicuramente proviene dai suini, rimane ancora un mistero come, quando e dove abbia avuto origine. Prima della sua identificazione negli

esseri umani, nella primavera del 2009, questo specifico virus non era mai stato rilevato nei suini. Tuttavia la sorveglianza per l'influenza nei suini è limitata, e il virus ha probabilmente circolato inosservato. In ogni caso, il nuovo virus H1N1 è stato quasi certamente assente nelle popolazioni europee di suini in passato, dato che la "European Surveillance Network for Influenza in Pigs" che è stata operativa dal 2001-2008 non lo ha mai riportato. Diversi gruppi di ricerca nel campo dell'influenza suina sono stati scelti per condurre infezioni sperimentali di suini con il nuovo virus H1N1, subito dopo che la sua origine suina è diventata una certezza. Questi studi hanno dimostrato all'unanimità che il virus è infettivo per i suini e si diffonde rapidamente nella popolazione suina utilizzata per la sperimentazione. Il virus sembra comportarsi quasi esattamente come i SIV enzootici. Da metà maggio 2009 fino ad ora, sono stati riportati casi sporadici del nuovo virus H1N1 negli allevamenti suini in un totale di 20 paesi, tra cui Irlanda del Nord, Regno Unito, Norvegia, Islanda, Finlandia, Italia, Germania e Danimarca. I suini sembrano essere stati infettati da esseri umani infetti, e non vi è alcuna prova finora che il suino stia avendo un ruolo nella epidemiologia o nella diffusione a livello mondiale del virus nella popolazione umana. Resta da vedere se il nuovo virus H1N1 diventerà comune nelle popolazioni di suini. Una questione cruciale è se l'immunità per i virus influenzali suini enzootici possa proteggerli contro questo nuovo virus.

Per valutare in modo preliminare se popolazione suina europea sia completamente sensibile al nuovo virus H1N1, sono stati esaminati sieri di suini, che erano stati infettati o vaccinati con SIV europei. I sieri sono stati testati per gli anticorpi nei confronti del nuovo virus H1N1, così come dei SIV che sono circolati in Nord America negli ultimi dieci anni. Tutti questi virus hanno la HA degli H1 classici che mostra un'identità di sequenza molto bassa (solo il 75% o meno) con la H1 dei SIV europei. I suini che avevano subito una singola infezione con un ceppo europeo H1N1 o H1N2 non avevano anticorpi per il nuovo virus H1N1 e per i virus nord americani. Al contrario, una cross-reattività sierologica è stata comunemente rilevata dopo infezioni consecutive con due diversi sottotipi europei o dopo vaccinazione con vaccini commerciali. Questi dati sierologici suggeriscono sia che i suini europei possono avere un'immunità parziale nei confronti del nuovo virus H1N1, sia che le probabilità che siano coinvolti in futuro nella diffusione del virus agli esseri umani possono essere inferiori a quello che generalmente si crede. Il passo successivo sarà quello di testare questa ipotesi in ben controllati studi sperimentali di challenge nei suini.

Nessuno può prevedere l'evoluzione del nuovo virus H1N1 e l'eventuale impatto della pandemia per gli esseri umani. Finora, il virus non è risultato essere per l'uomo più virulento dei virus responsabili dell'influenza stagionale e il tasso di mortalità è rimasto basso. Un altro fatto importante è che ci può essere un certo grado di immunità al virus pandemico nella popolazione umana. Il nuovo virus H1N1 è antigenicamente molto diverso da quelli dell'attuale influenza stagionale, ma è relativamente simile a virus H1N1 che hanno circolato nella popolazione umana fino agli anni '50. Ciò concorda con il riscontro che una parte consistente di persone oltre i 60 anni sembra avere anticorpi cross-reattivi per il nuovo virus H1N1, e ciò spiega probabilmente perché il virus abbia colpito più duramente i giovani rispetto agli anziani. Questo è solo uno dei motivi per cui la pandemia è rimasta relativamente poco grave. Oltre al fatto che, vaccini specifici contro questo nuovo virus sono stati sviluppati in un tempo molto breve e sono stati ampiamente utilizzati in diversi paesi europei.

## **Conclusioni**

Diverse nuove scoperte riguardo la formazione di virus influenzali pandemici sono dovute ai focolai di H5N1 e alla comparsa del virus pandemico H1N1 del 2009. Entrambi i virus

hanno sminuito alcuni vecchi dogmi circa il ruolo dei suini nelle pandemie influenzali. È chiaramente un mito che i suini siano ospiti intermedi essenziali per la trasmissione dei virus dell'influenza aviaria all'uomo, o che siano l'unica specie animale con entrambi i recettori per i virus influenzali umani e aviari, o che il riassortimento genetico sia limitato solo al suino. D'altra parte, è vero che i suini sono spesso una piattaforma per il riassortimento e possono trasmettere i virus riassortanti all'uomo. Anche se, ovviamente, è un evento molto raro, vi è un pericolo reale che i riassortanti di origine suina inizino a diffondersi facilmente tra gli esseri umani e diano inizio ad una pandemia, e il nuovo virus H1N1 ne è la perfetta dimostrazione. Quello che ancora non sappiamo è cosa sia necessario per una replicazione efficiente nel suino ed un adattamento dei virus influenzali al suino stesso. Allo stesso modo, non si sa quali fattori scatenino la trasmissione dei virus influenzali dal suino all'uomo a livello fisiologico e molecolare, o ciò che è necessario per l'ulteriore trasmissione di tali virus tra gli esseri umani. Questi sono interrogativi complessi ma molto importanti che possono essere risolti solo attraverso la ricerca. Se combinata ad un implemento della sorveglianza per l'influenza negli animali, a vaccini ed antivirali efficaci, la comprensione di questi interrogativi è fondamentale per il controllo di future pandemie influenzali.

#### **Bibliografia selezionata** (lista completa disponibile presso l'autore)

1. Brookes SM, Irvine RM, Nunez A, Clifford D, Essen S, Brown IH, et al. Influenza A (H1N1) infection in pigs. *Vet Record*. 2009;164:760-1.
2. De Vleeschauwer A, Atanasova K, Van Borm S, van den Berg T, Rasmussen T, Uttenthal A, et al. Comparative pathogenesis of an avian H5N2 and a swine H1N1 influenza virus in pigs. *PLoS One*. 2009; <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0006662>.
3. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, Shu B, Lindstrom S, Balish A, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325:197-201.
4. Gatherer D. The 2009 H1N1 influenza outbreak in its historical context. *J Clin Virol*. 2009;45:174-8. <http://www.esnip.ugent.be>
5. Landolt GA, Olsen CW. Up to new tricks – a review of cross-species transmission of influenza A viruses. *Anim Health Res Rev*. 2007;8:1-21
6. Lange E, Kalthoff D, Blohm U, Teifke JP, Breithaupt A, Maresch C, et al. Pathogenesis and transmission of the novel swine origin influenza virus A/H1N1 after experimental infection of pigs. *J Gen Virol*. 2009. In press.
7. Lipatov AS, Kwon YK, Sarmiento LV, Lager KM, Spackman E, Suarez DL, et al. Domestic pigs have low susceptibility to H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses. *PloS Pathog*. 2008;4:e1000102.
8. Ma W, Kahn RE, Richt JA. The pig as a mixing vessel for influenza viruses: Human and veterinary implications. *J Mol Genet Med*. 2008;3:158-66.
9. Myers KP, Olsen CW, Gray GC. Cases of swine influenza in humans: a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1084-8.
10. Nicholls JM, Bourne AJ, Chen H, Guan Y, Peiris JS. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. *Respir Res*. 2007;25:8-73.
11. Nicholls JM, Peiris JS. Avian influenza: update on pathogenesis and laboratory diagnosis. *Respirology*. 2008;13 Suppl 1:S14-8.
12. Olsen CW, Brown I, Easterday BC, Van Reeth K. Swine influenza. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ, editors. *Diseases of Swine*, 9th edition.

- Ames (IA): Iowa State University Press; 2006. p. 469-82.
13. Peiris JS, Poon LL, Guan Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol.* 2009;45:169-73.
  14. Smith GJ, Bahl J, Vijaykrishna D, Zhang J, Poon LL, Chen H, et al. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:11709-12.
  15. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet Res.* 2007;38:243-60.
  16. Van Reeth K, Van Gucht S, Pensaert M. Correlations between lung proinflammatory cytokine levels, virus replication, and disease after swine influenza virus challenge of vaccination-immune pigs. *Viral Immunol.* 2002;15:583-94.
  17. Vincent AL, Ma W, Lager KM, Janke BH, Richt JA. Swine influenza viruses: a North American perspective. *Adv Virus Res.* 2008;72:127-54.
  18. Wang TT, Palese P. Unraveling the mystery of swine influenza virus. *Cell.* 2009;137:983-5.
  19. Kyriakis CS, Olsen CW, Carman S, Brown IH, Brookes SM, Van Doorselaere J, Van Reeth K. Serologic cross-reactivity with pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:96-9.