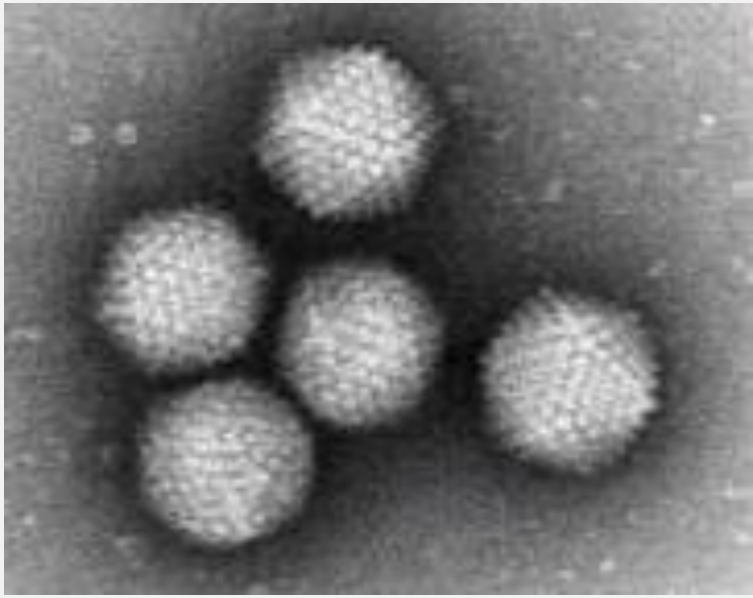
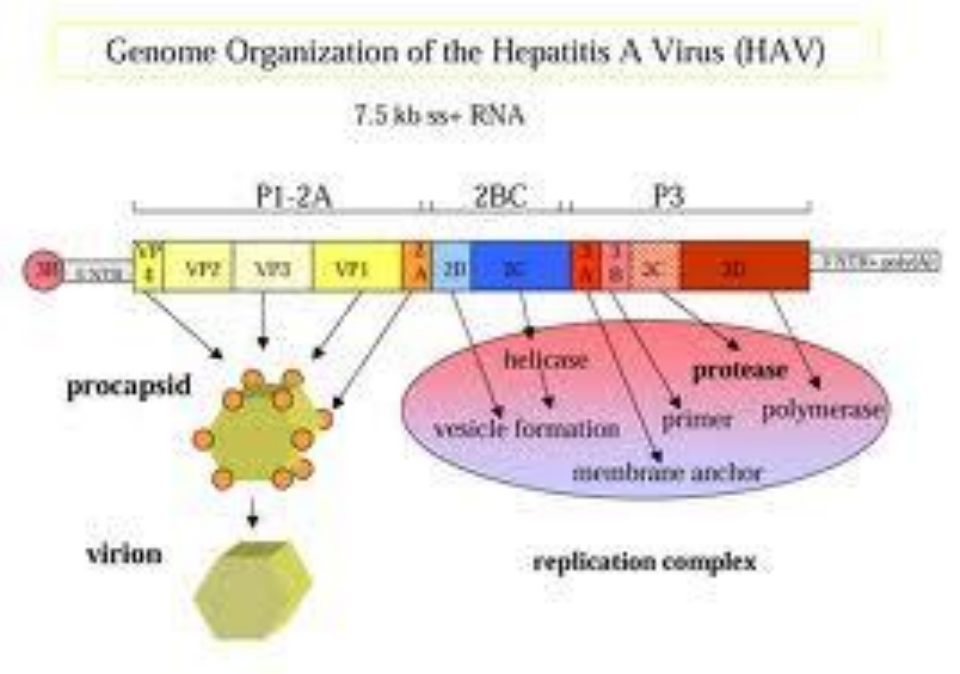
Epatiti virali

- Epatite A
- Epatite B
- Epatite C
- Epatite D
- Epatite E
- ALTRE

HAV

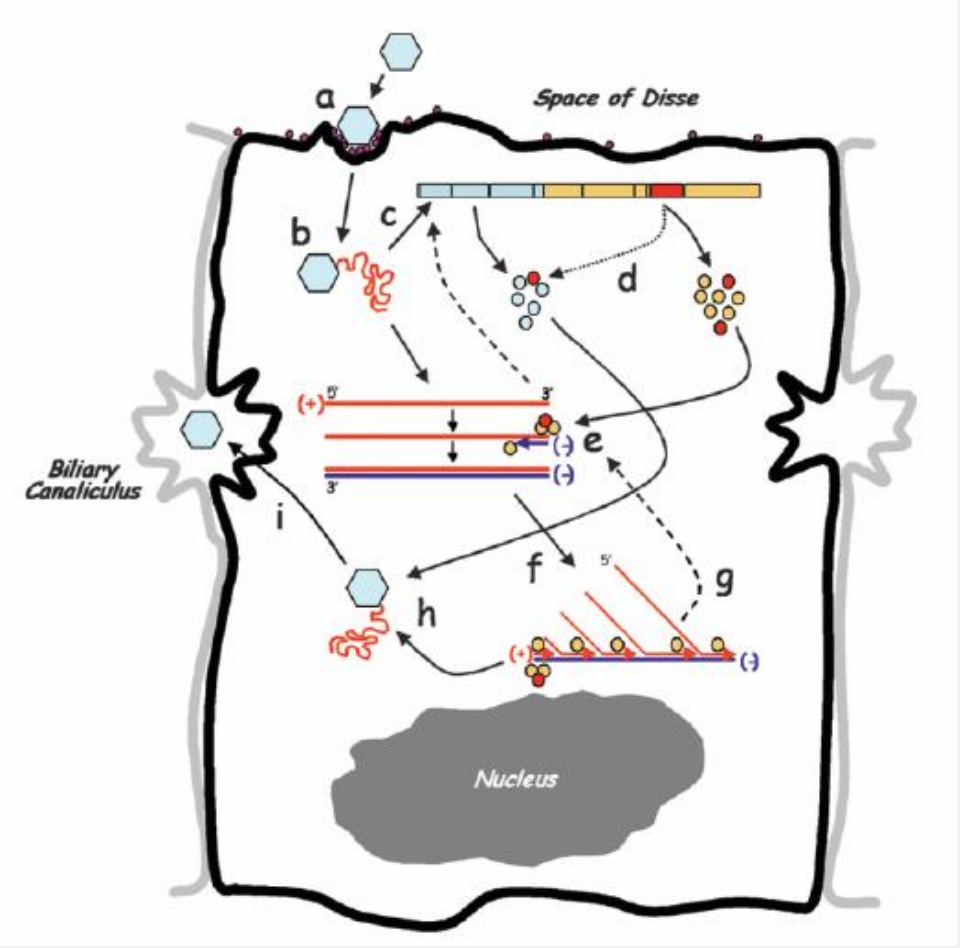
- Picornavirus
  - Heparnavirus 27nm
  - SS RNA
- Trasmissione fecale orale
- Incubazione 15-45 gg
- Stabile a pH 3 x 3h a RT
  - 56°C x 30’
- Inattivato a:
  - 70°C x 4’
  - Ipoclorito, 1.5-2.5 mg/l x 15’
  - Glutaraldeide 2%
- Resistente ai solventi organici



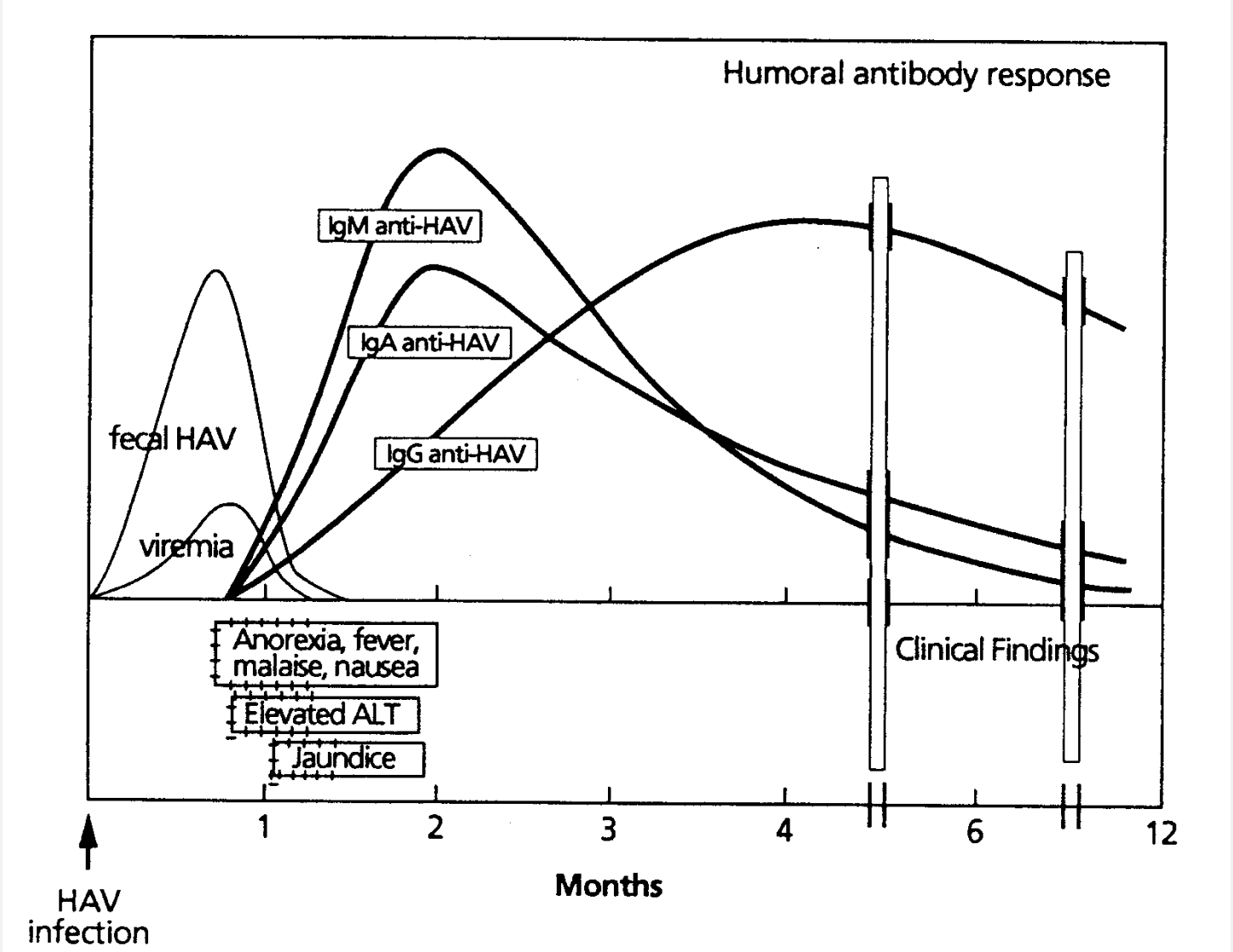


Ciclo del virus

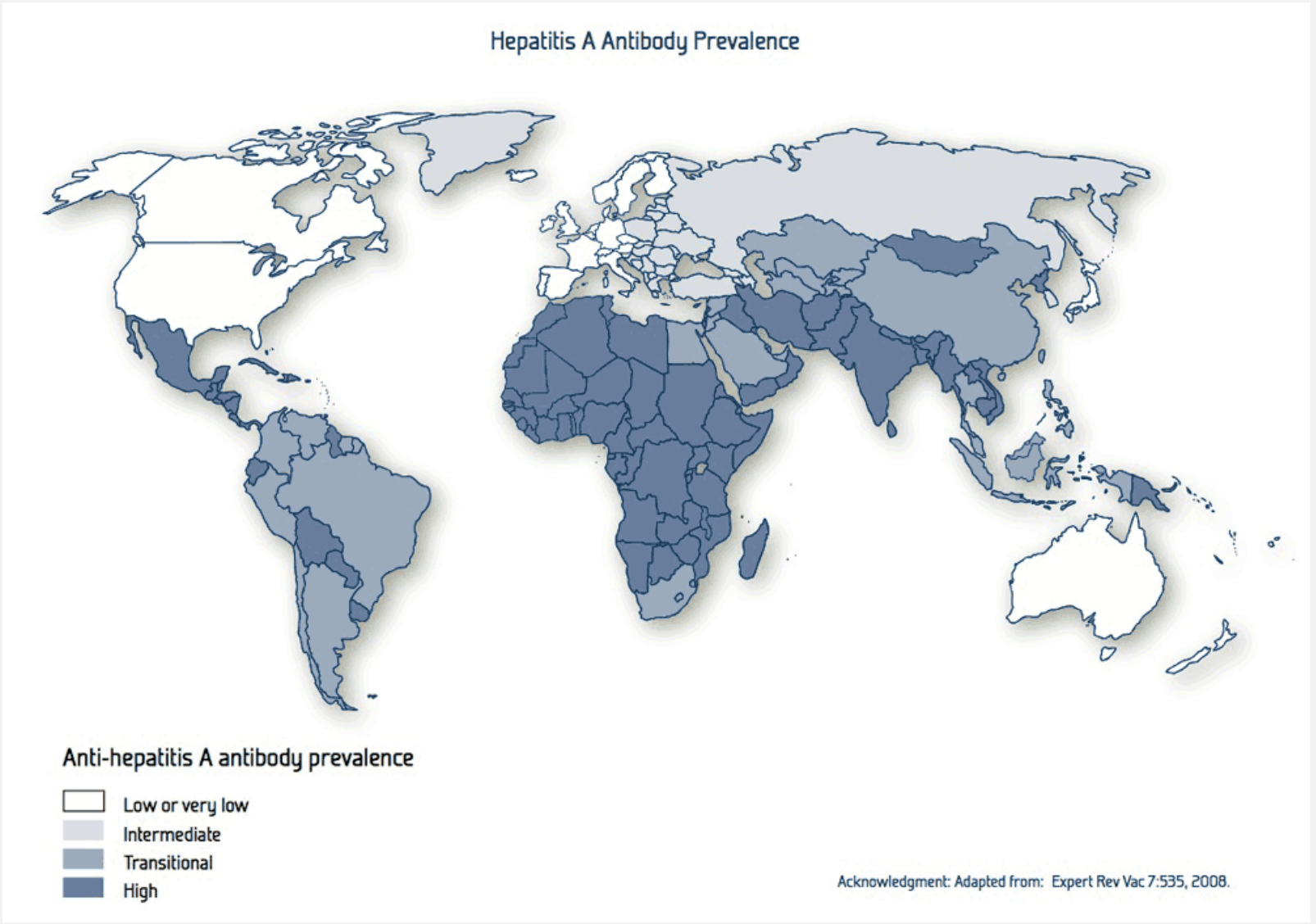
a) Recettore probabile TIM1 (T cell immunoglobulin and mucin-containing domain protein 1) - HAVCR1
b) Uncoating e liberazione del RNA
c) Traduzione della poliproteina via IRES
d) Processamento post traduzionale da proteasi virali ($3C^{pro}$)
e) Le proteine non strutturali si assemblano e inizia sintesi di RNA-
f) Questo viene utilizzato come templato per la sintesi di RNA genomico e
g) ulteriore messaggero
h) L'RNA genomico viene impaccato nei nuovi capsidi formati dalle proteine strutturali seguito dal clivaggio dei precursori (VP1-2A e VP4-VP2)
i) Le nuove particelle virali vengono liberate dall'epatocita nel canalicolo biliare



HAV

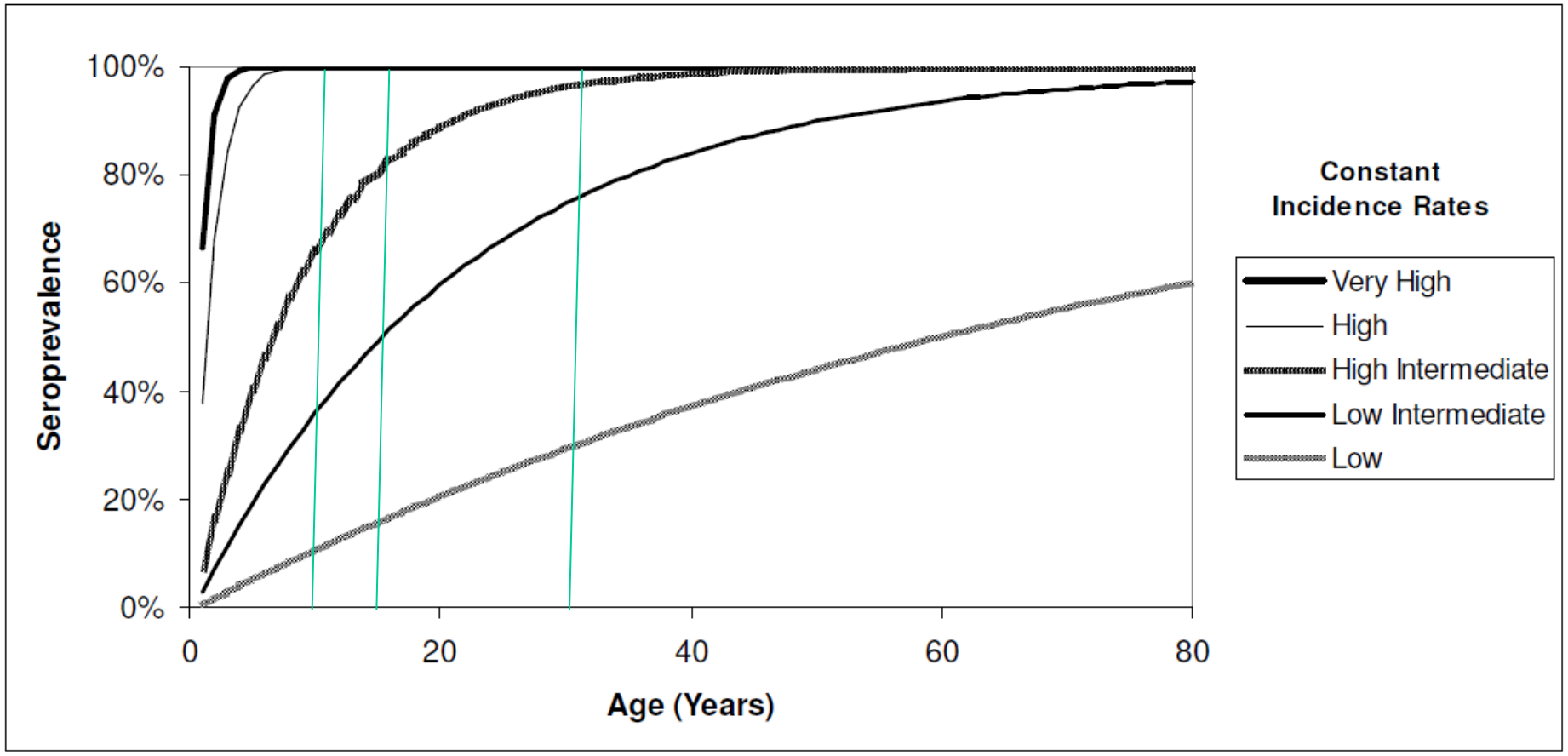

Humoral antibody response
IgM anti-HAV
IgA anti-HAV
IgG anti-HAV
fecal HAV
viremia
Anorexia, fever, malaise, nausea
Elevated ALT
Jaundice
Clinical Findings
1
2
3
4
6
12
Months
HAV infection

HAV


Hepatitis A Antibody Prevalence
Anti-hepatitis A antibody prevalence
Low or very low
Intermediate
Transitional
High
Acknowledgment: Adapted from: Expert Rev Vac 7:535, 2008.

Sieroepidemiologia dell'HAV

Figure 4. Age-Seroprevalence Curves: Constant Infection Rate Over Time.



Sieroepidemiologia di HAV a Milano

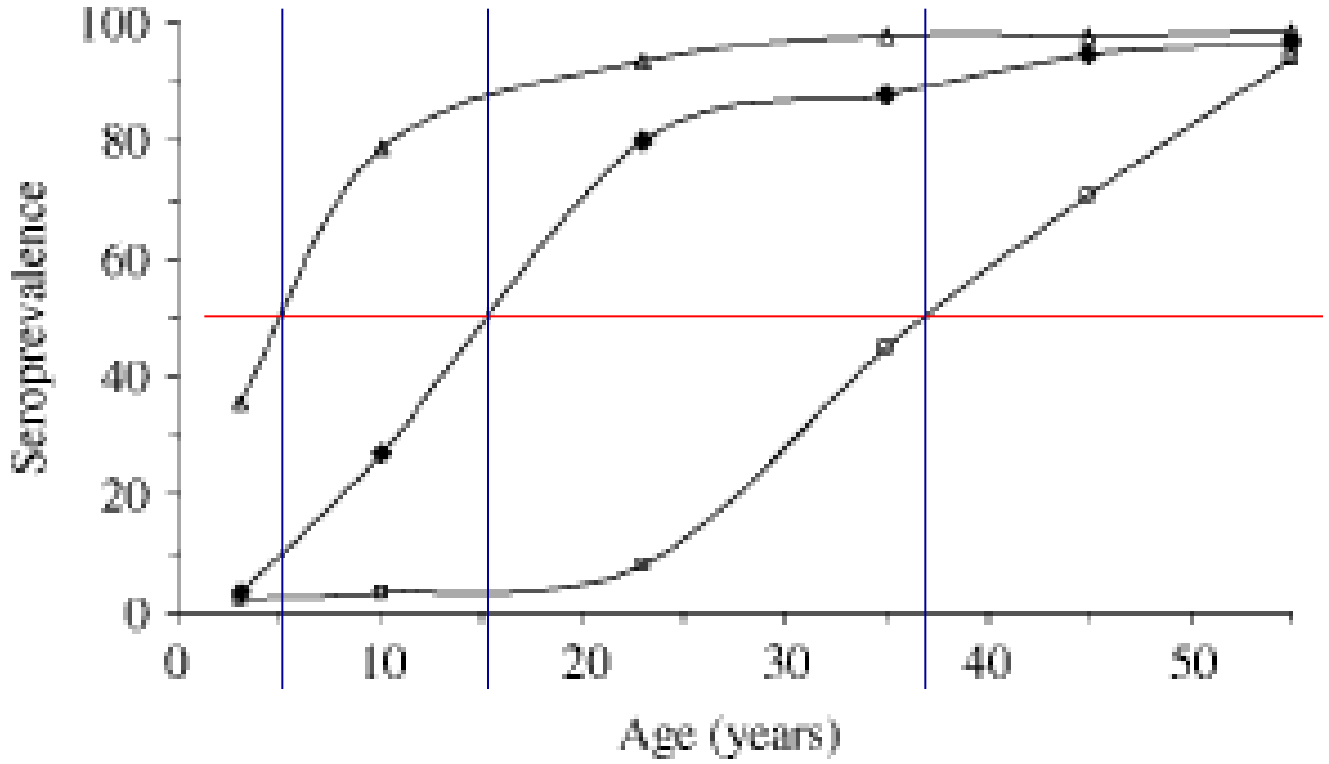
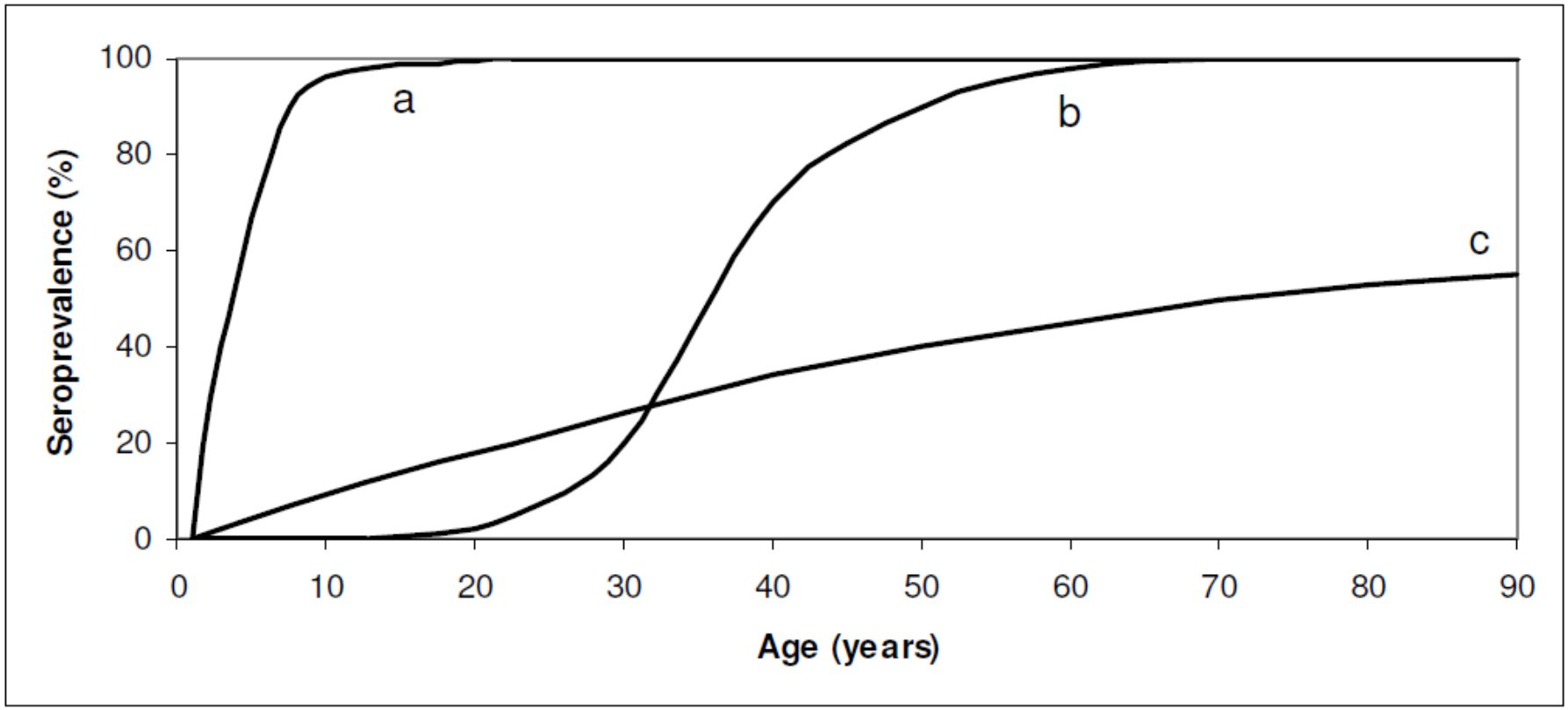


Fig. 3. Changing seroprevalence rates in Milan [189, 190]. –△–, 1958; –◆–, 1977; –□–, 1992.

Profili di acquisizione ab anti - HAV

Figure 3. Sample Age-Seroprevalence Curves: Trends Over Time.



a. Popolazione con alta endemia per HAV
b. Popolazione passata 30 anni fa da alta a bassa endemia
c. Popolazione a bassa endemia

HAV in Europa

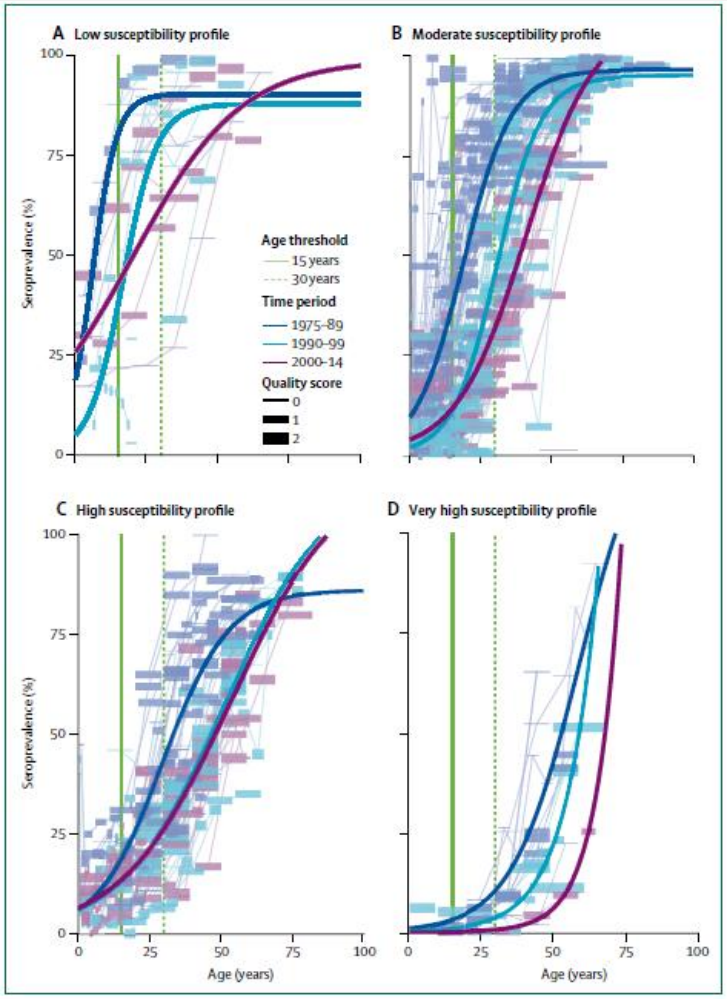


Figure 1: **Hepatitis A virus seroprevalence in countries of the European Union and European Economic Area by susceptibility profile and curve of best fit**

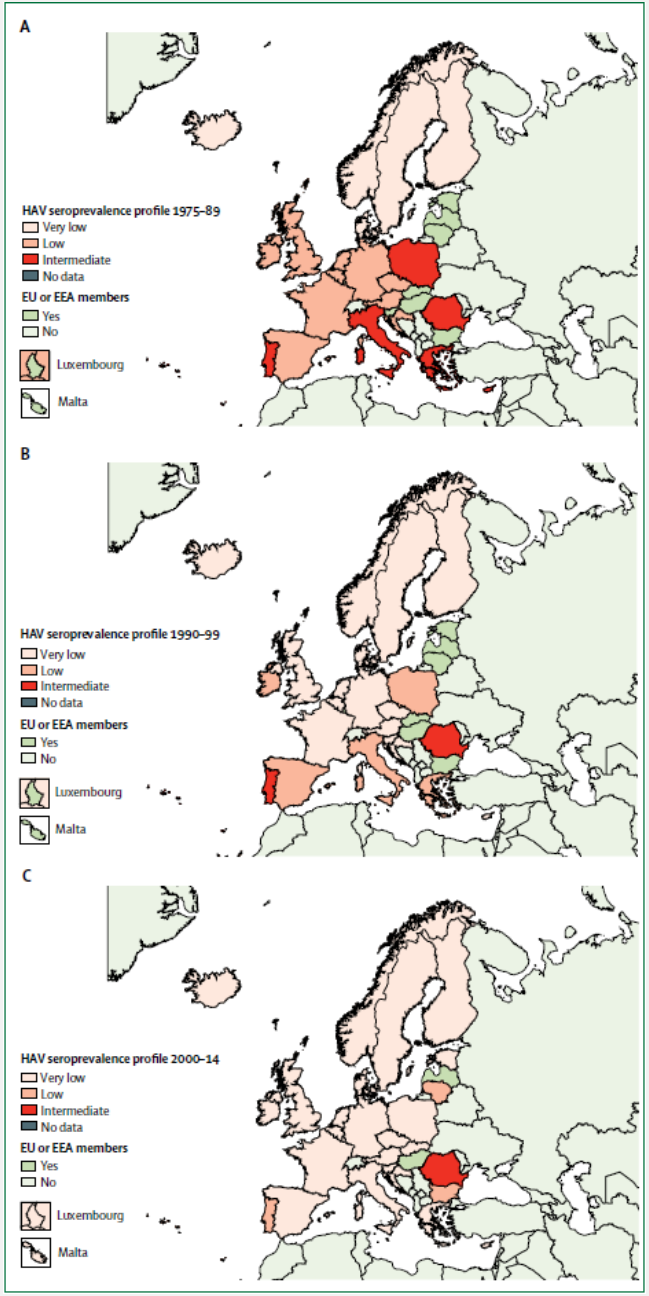


Figure 3: **Geographical distribution of the HAV seroprevalence profiles of EU and EEA countries between 1975 and 2014**

Lancet Infect Dis 2017; 17: e306–19

L'epatite A non è eliminata

Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway

B Guzman-Herrador (BernardoRafael.Guzman.Herrador@fhi.no)[1], L Jensvoll[2], M Einöder-Moreno[1,3], H Lange[1,3], S Myking[1,4], K Nygård[1], K Stene-Johansen[4], L Vold[1]
1. Department of Infectious Disease Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway
2. Norwegian Food Safety Authority, Head Office, Ås, Norway
3. European Program for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
4. Department of Virology, Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Citation style for this article:
Guzman-Herrador B, Jensvoll L, Einöder-Moreno M, Lange H, Myking S, Nygård K, Stene-Johansen K, Vold L. Ongoing hepatitis A outbreak in Europe 2013 to 2014: imported berry mix cake suspected to be the source of infection in Norway . Euro Surveill. 2014;19(15):pii=20775. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20775

Article submitted on 14 April 2014 / published on 17 April 2014

Cases of hepatitis A infection by week of symptom onset, Norway, November 2013–April 2014 (n=25)

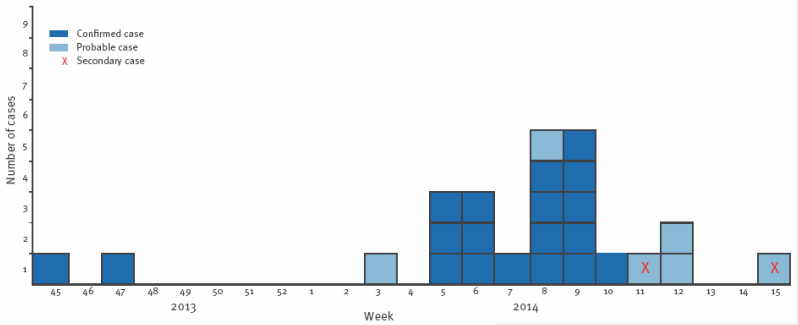
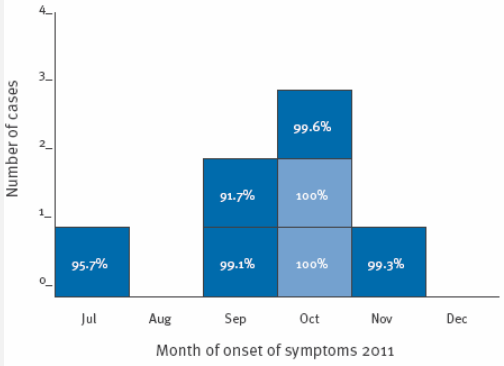


FIGURE 2

Cases of hepatitis A meeting the case definition, by month of onset of symptoms, and respective homology percentage to the Hu/Netherlands/RIVM-006/2010 strain, England July– December 2011 (n=7)



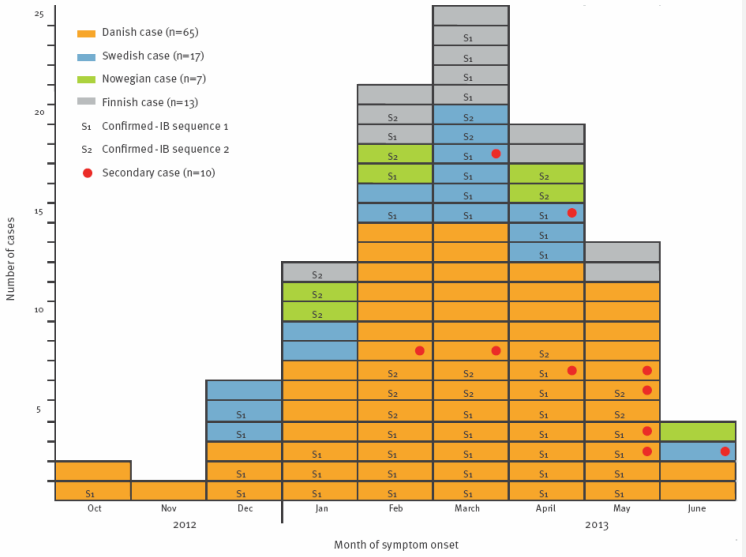
Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: frozen strawberries suspected

Nordic outbreak investigation team[1]
1. The members of the group are listed at the end of the article

Citation style for this article:
Nordic outbreak investigation team. Joint analysis by the Nordic countries of a hepatitis A outbreak, October 2012 to June 2013: frozen strawberries suspected. Euro Surveill. 2013;18(27):pii=20520. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20520

Article submitted on 24 June 2013 / published on 04 July 2013

Distribution of hepatitis A cases over time, Denmark, Finland, Norway and Sweden, October 2012–June 2013 (n=103)



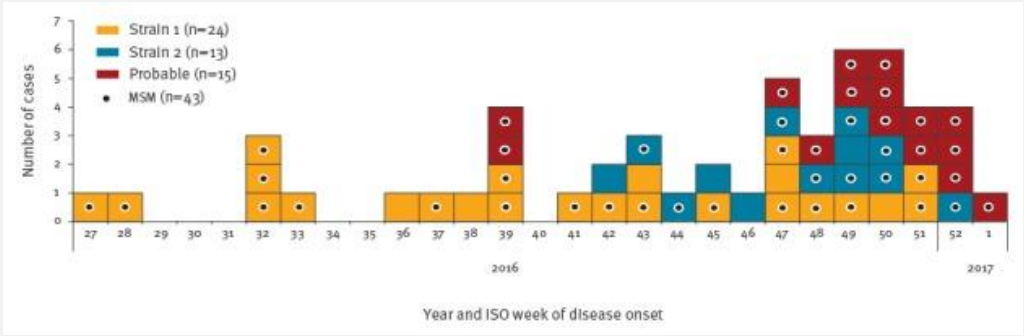
A possible outbreak of hepatitis A associated with semi-dried tomatoes, England, July–November 2011

C Carvalho (carlos.carvalho@hpa.org.uk)[1,2], H L Thomas[1,2,3], K Balogun[1], R Tedder[4], R Pebody[1], M Ramsay[1], S L Ngui[4]
1. Health Protection Agency, Health Protection Services Colindale, London, United Kingdom
2. European Programme for Intervention Epidemiology Training (EPIET), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden
3. Field Epidemiology Training Programme (FETP), Health Protection Agency, United Kingdom
4. Health Protection Agency, Microbiology Services Colindale, London, United Kingdom

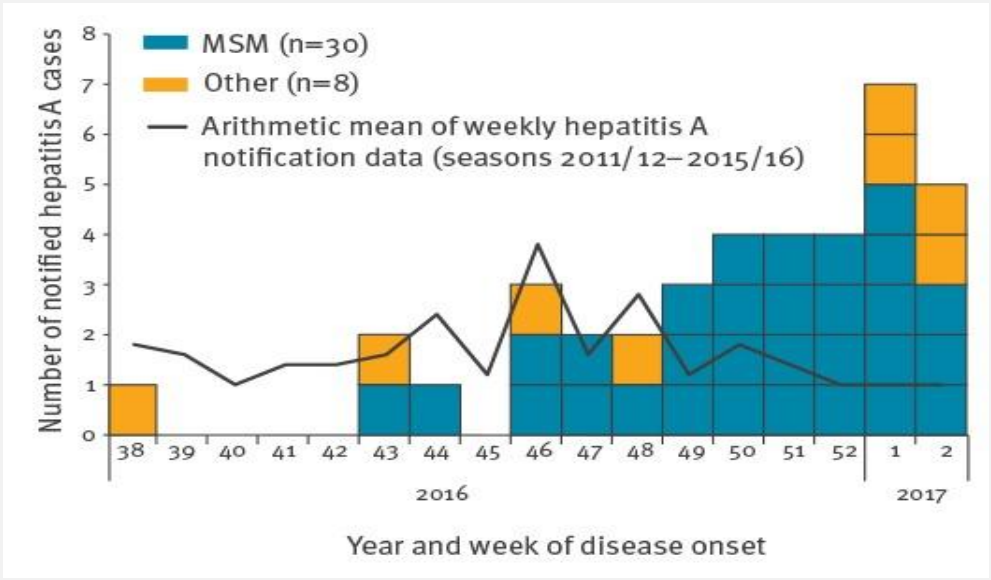
Citation style for this article:
Carvalho C, Thomas HL, Balogun K, Tedder R, Pebody R, Ramsay M, Ngui SL. A possible outbreak of hepatitis A associated with semi-dried tomatoes, England, July–November 2011.
Euro Surveill. 2012;17(6):pii=20083. Available online: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20083

Article published on 9 February 2012

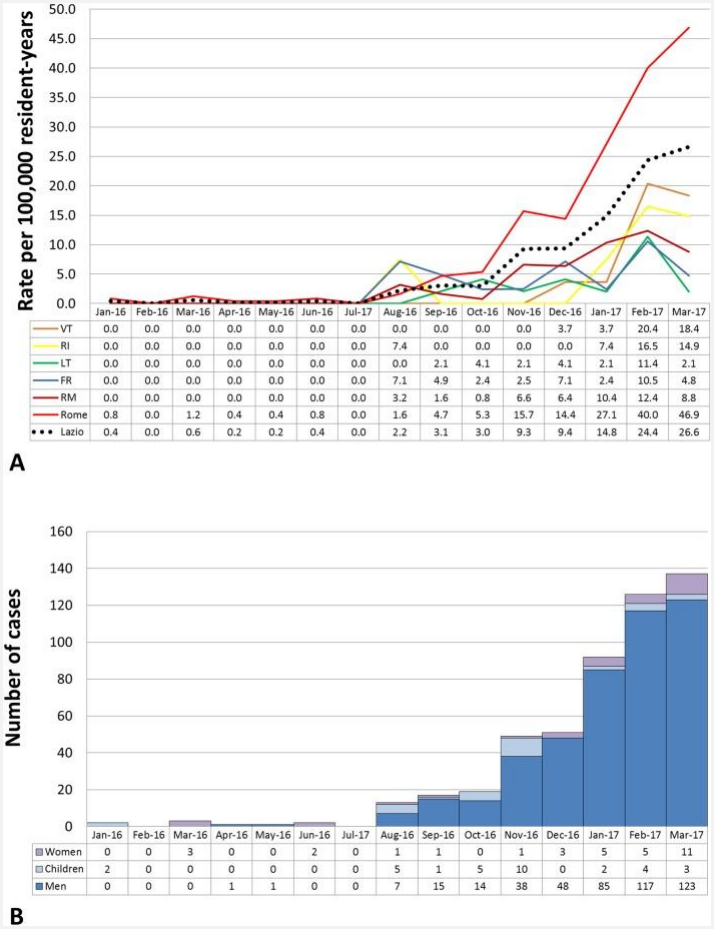
Epidemia di HAV in omosessuali maschi



Inghilterra; Euro surveill. 2017 Feb 2; 22(5): 30454



Germania; Euro surveill. 2017 Feb 2; 22(5): 30457

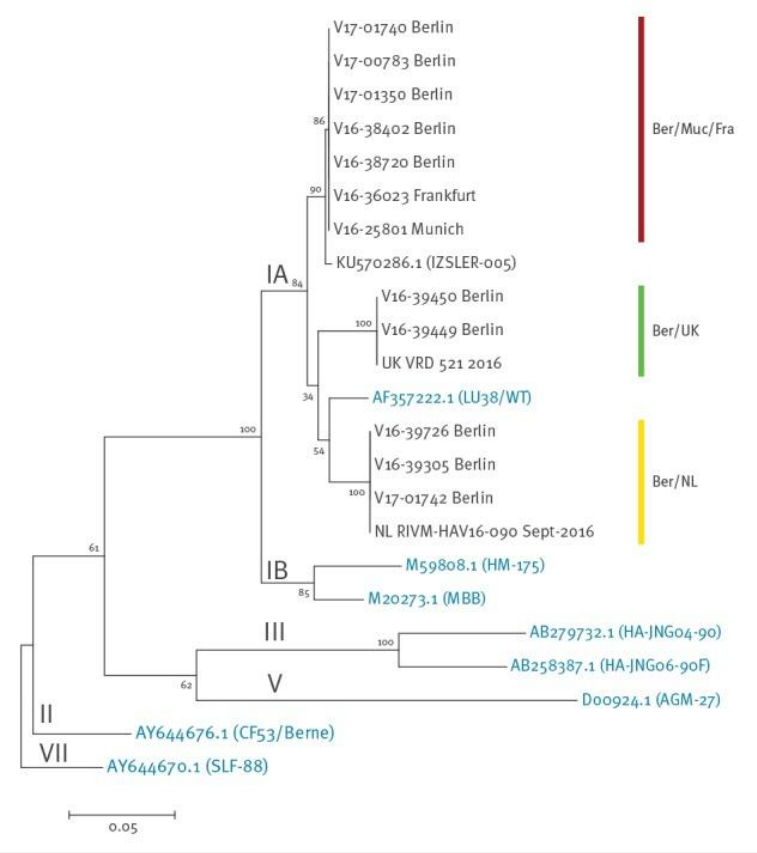


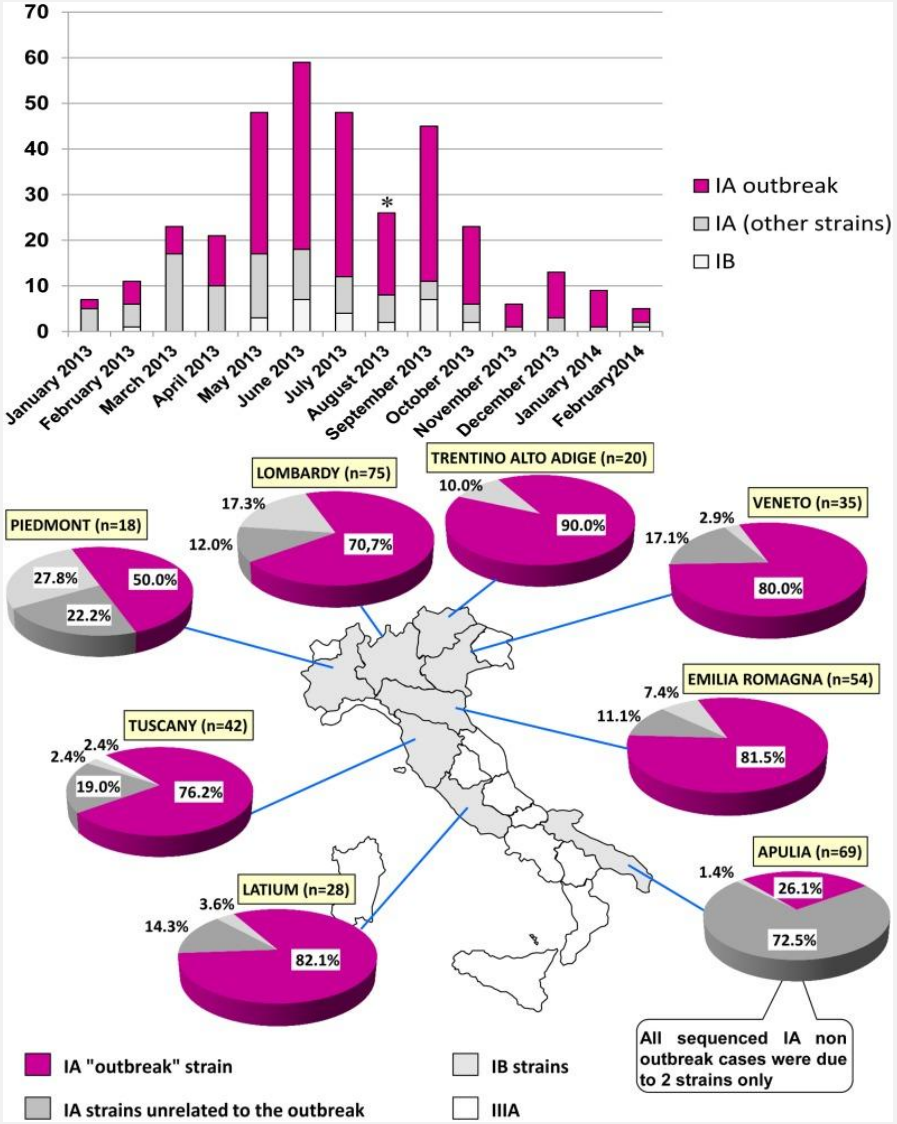
	Jan-16	Feb-16	Mar-16	Apr-16	May-16	Jun-16	Jul-17	Aug-16	Sep-16	Oct-16	Nov-16	Dec-16	Jan-17	Feb-17	Mar-17
VT	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7	3.7	20.4	18.4
RI	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.4	0.0	0.0	0.0	0.0	7.4	16.5	14.9
LT	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	4.1	2.1	4.1	2.1	11.4	2.1
FR	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.1	4.9	2.4	2.5	7.1	2.4	10.5	4.8
RM	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2	1.6	0.8	6.6	6.4	10.4	12.4	8.8
Rome	0.8	0.0	1.2	0.4	0.4	0.8	0.0	1.6	4.7	5.3	15.7	14.4	27.1	40.0	46.9
Lazio	0.4	0.0	0.6	0.2	0.2	0.4	0.0	2.2	3.1	3.0	9.3	9.4	14.8	24.4	26.6

	Jan-16	Feb-16	Mar-16	Apr-16	May-16	Jun-16	Jul-17	Aug-16	Sep-16	Oct-16	Nov-16	Dec-16	Jan-17	Feb-17	Mar-17
Women	0	0	3	0	0	2	0	1	1	0	1	3	5	5	11
Children	2	0	0	0	0	0	0	5	1	5	10	0	2	4	3
Men	0	0	0	1	1	0	0	7	15	14	38	48	85	117	123

Italia, PLoS One. 2017 Nov 10;12(11):e0185428

Epidemiologia molecolare



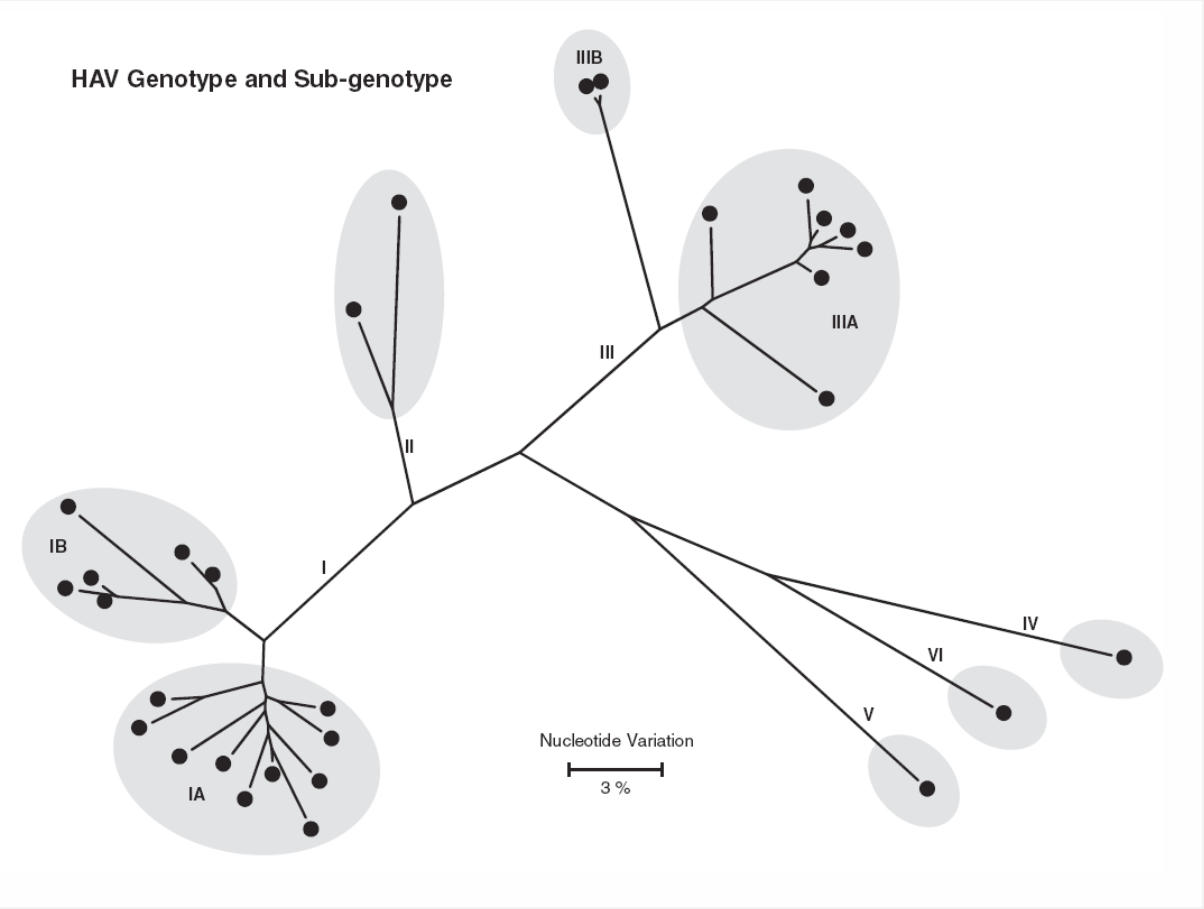


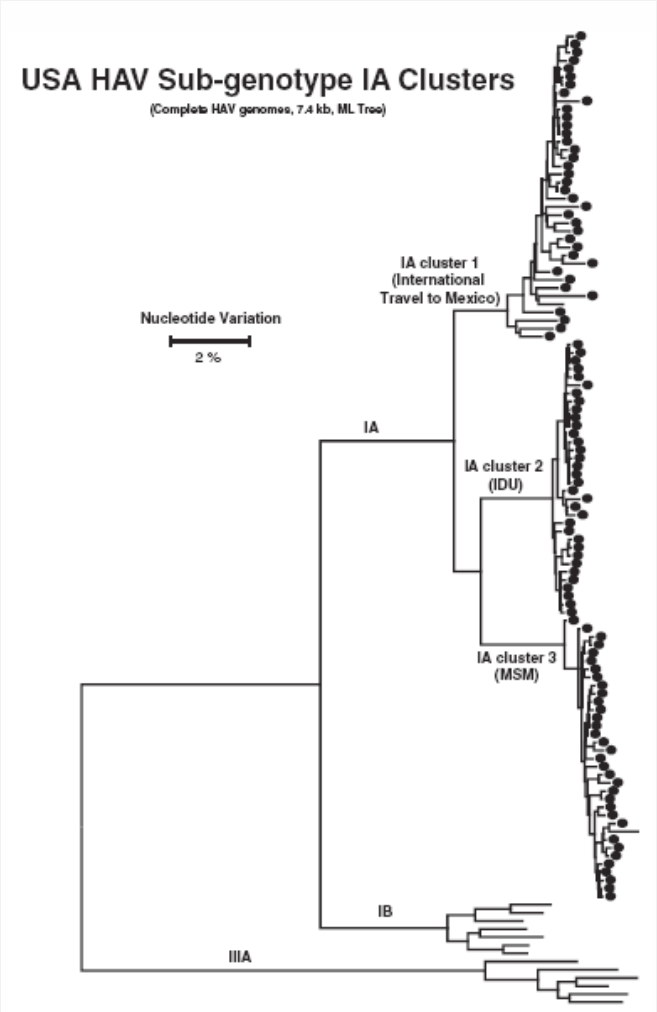
Epidemia da frutti di bosco in Italia, (n = 1,202)

Germania; Euro surveill. 2017 Feb 2; 22(5): 30457

PloS One, 2016; 11(2): e0149642

Epidemiologia molecolare





G. Vaughan et al./Infection, Genetics and Evolution 21 (2014) 227–243

Prevenzione

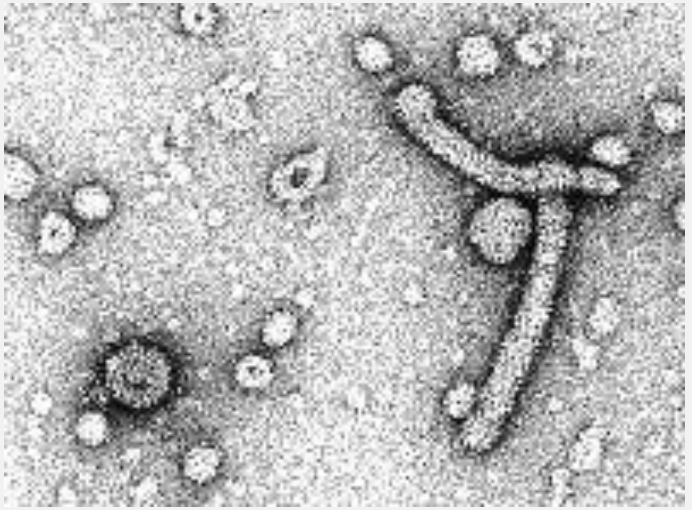
- Igiene ambientale
  - Smaltimento dei liquami
  - Approvvigionamento idrico
- Vaccino, virus inattivato
  - Due dosi: T_0 e dopo 6/12 mesi
  - Efficace nel 100% dei casi
  - Protezione >10 anni

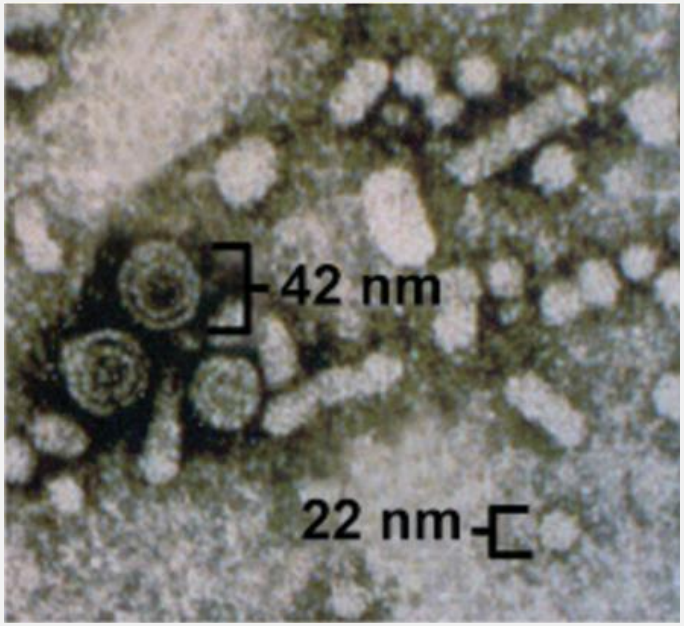
HBV

Virus dell’Epatite B

HBV

- Famiglia H*epadnaviridae*
- Virione o particella di Dane ∅ 42 nm
- Core ∅ 28 nm
- Particelle sferiche e tubulari dal ∅ 22 nm
- Genoma DNA





Genoma virale

- Genoma a DNA parzialmente a doppia catena di ca. 3200 basi
- Si replica con un RNA intermedio antigenomico utilizzando sia una RT che una DNA Polimerasi
- Sovrapposizione di ORFs, 67% del genoma codifica per più proteine (Core, Polimerasi, Antigene di Superficie)
- Le regioni non codificanti possono essere coinvolte in strutture secondarie necessarie per la circolarizzazione e la trascrizione.

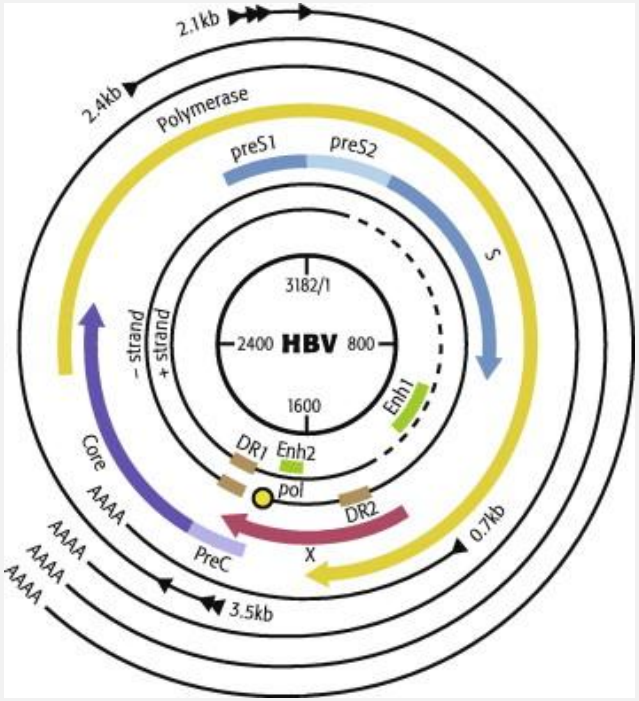


Fig. 1. HBV genome organization. The genome consists of a circular, partially double-stranded DNA molecule 3.2 kb in length.

Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities

Antiviral Research, Volume 121, 2015, 47–58

- Recettore: polipeptide di cotrasporto del taurocolato di sodio (NTCP) e pre S
- Uncoating e passaggio nel nucleo
- Completamento del gap e circolarizzazione del genoma (cccDNA)
- Trascrizione di RNA genomici (pgRNA e pre-Core) e sub-genomici (HBsAg e HBxAG)
- Traduzione delle proteine virali
- Encapsidamento del pgRNA
- Retrotrascrizione del pgRNA nella catena DNA(-)
- Gemmazione dei nuovi virioni

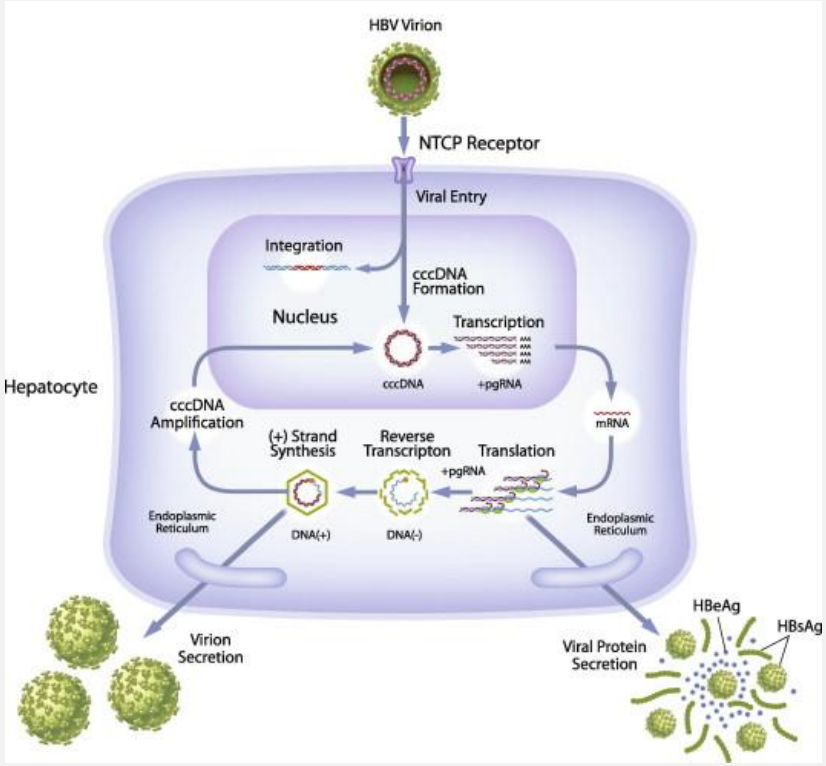


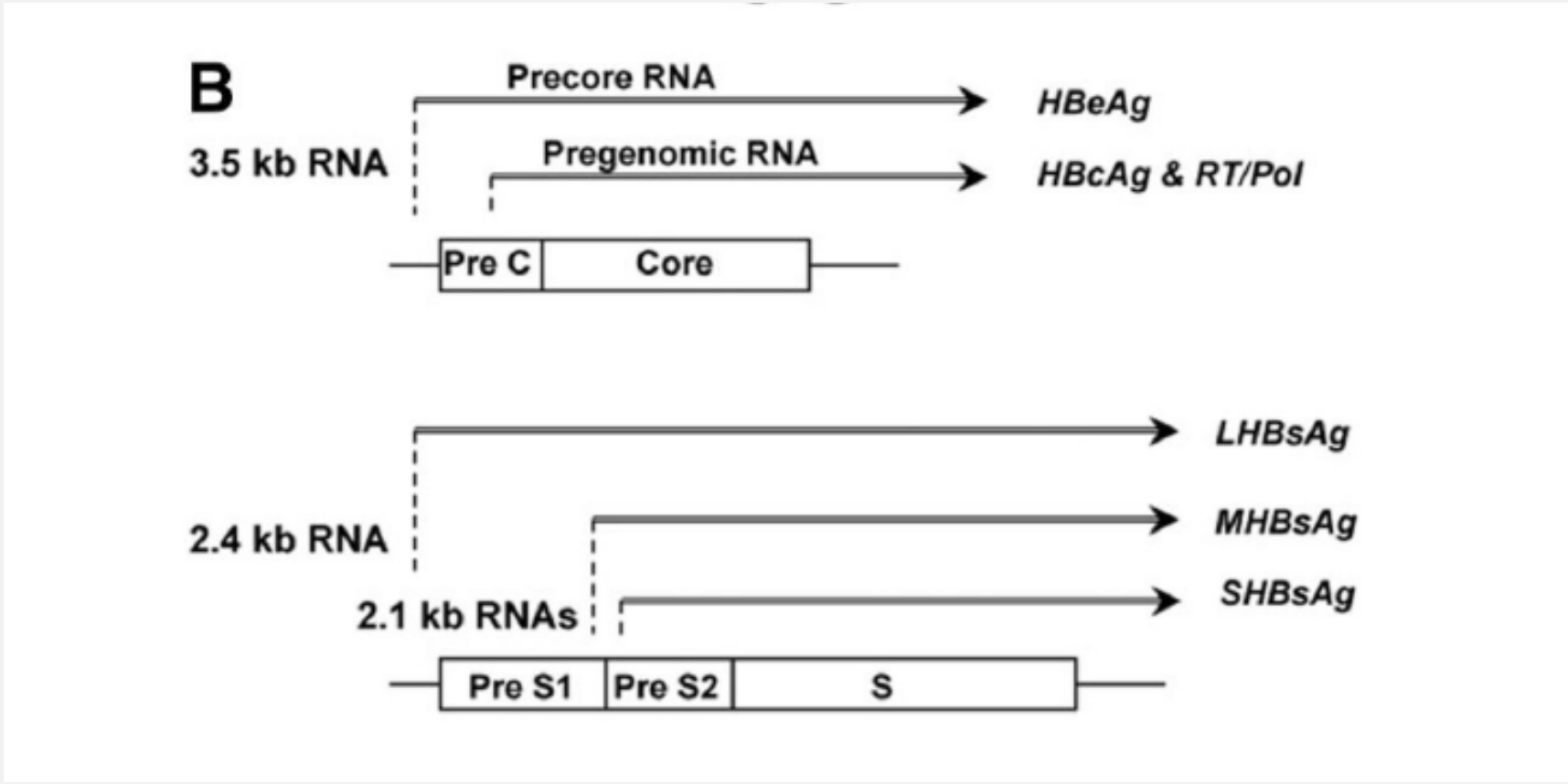
Fig. 2. Schematic of the HBV life cycle. HBV enters the hepatocyte through the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) receptor and is uncoated in the cytoplasm. Core particles are transported to the nucleus, where their genomes are converted to a covalently closed circular (cccDNA) form which serves as the transcriptional template for host RNA polymerase II. This enzyme generates six genomic and subgenomic RNA transcripts. In the cytoplasm, the pregenomic RNA (pgRNA) is translated into the core protein and the viral polymerase; the subgenomic RNA is translated into the 3 envelope proteins and the X protein. Next, nucleocapsids are assembled in the cytosol, and during this process a single molecule of genomic RNA as well as viral polymerase are incorporated into the assembling viral core. Once the viral RNA is encapsidated, reverse transcription begins. Synthesis of the two viral DNA strands is sequential. The first DNA strand is made from the encapsidated RNA template which is degraded by the RNAse function of the viral polymerase; the second DNA strand is then synthesized, using the newly made first strand as a template. The core particle that contains the genome can either be reimported into the nucleus to form additional cccDNA or be enveloped with L, M, and S surface antigens and secreted from the cell.

Robert G. Gish, Bruce D. Given, Ching-Lung Lai, Stephen A. Locarnini, Johnson Y.N. Lau, David L. Lewis, Thomas Schluep

Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities

Antiviral Research, Volume 121, 2015, 47–58

Trascritti


B
Precore RNA
HBeAg
3.5 kb RNA
Pregenomic RNA
HBcAg & RT/Pol
Pre C
Core
LHBsAg
2.4 kb RNA
MHBsAg
2.1 kb RNAs
SHBsAg
Pre S1
Pre S2
S

HBsAg

- Induce formazione anticorpi neutralizzanti
- SHBs (S), 226 aa
  - Non glicosilato, p24
  - Glicosilato, gp29
- MHBs (S+preS$_2$), 281 aa, penetrazione del virus
  - Non glicosilato, p33
  - Glicosilato, gp36
- LHBs (S+preS$_2$ +preS$_1$), 345 aa, legame con epatociti, presente nelle forme filamentose
  - Non glicosilato, p39
  - Glicosilato, gp42
- Sierotipi: *a* + *d/y* + *w/r* = *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*
  - Protezione conferita da anticorpi anti determinante ***a***
- MHBs e LHBs stimolano la risposta T helper per la produzione di anticorpi

HBcAg/HBeAg

- HBcAg: principale proteina del Core, 180 molecole si assemblano spontaneamente a formare particelle di 27 nm
  - Fortemente immunogena, induce la precoce comparsa di HBcAb (IgM → IgG)
- HBeAg: proteina solubile, correla con la viremia, il gene HBe è co-terminale con HBc e contiene 29 codoni in più (pre-core)
  - E' una proteina non strutturale e la sua funzione non è nota

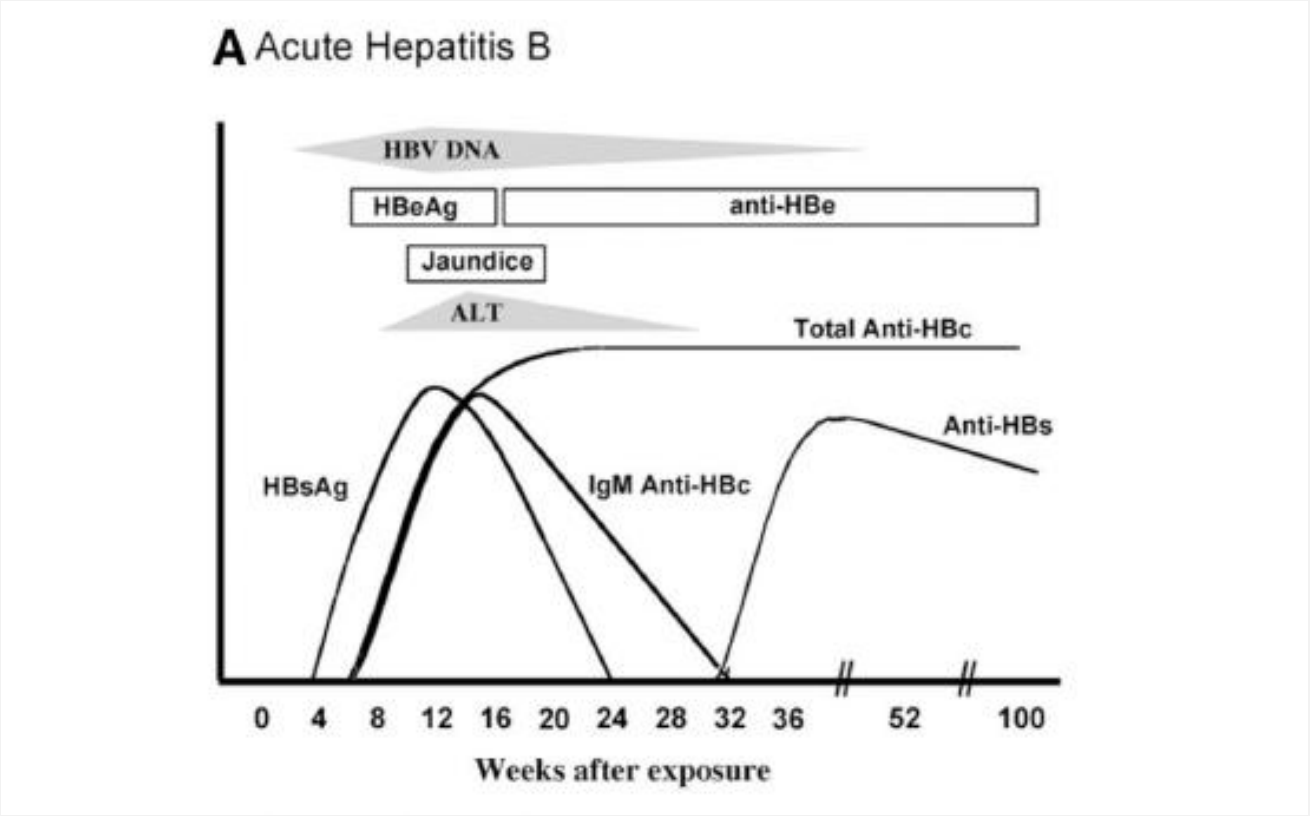
HBxAg

- Codifica per proteina di 154 aa
- Attivatore di trascrizione
- Riparazione del DNA
- Inibizione della degradazione delle proteine virali
- Associato all'oncogenicità di HBV

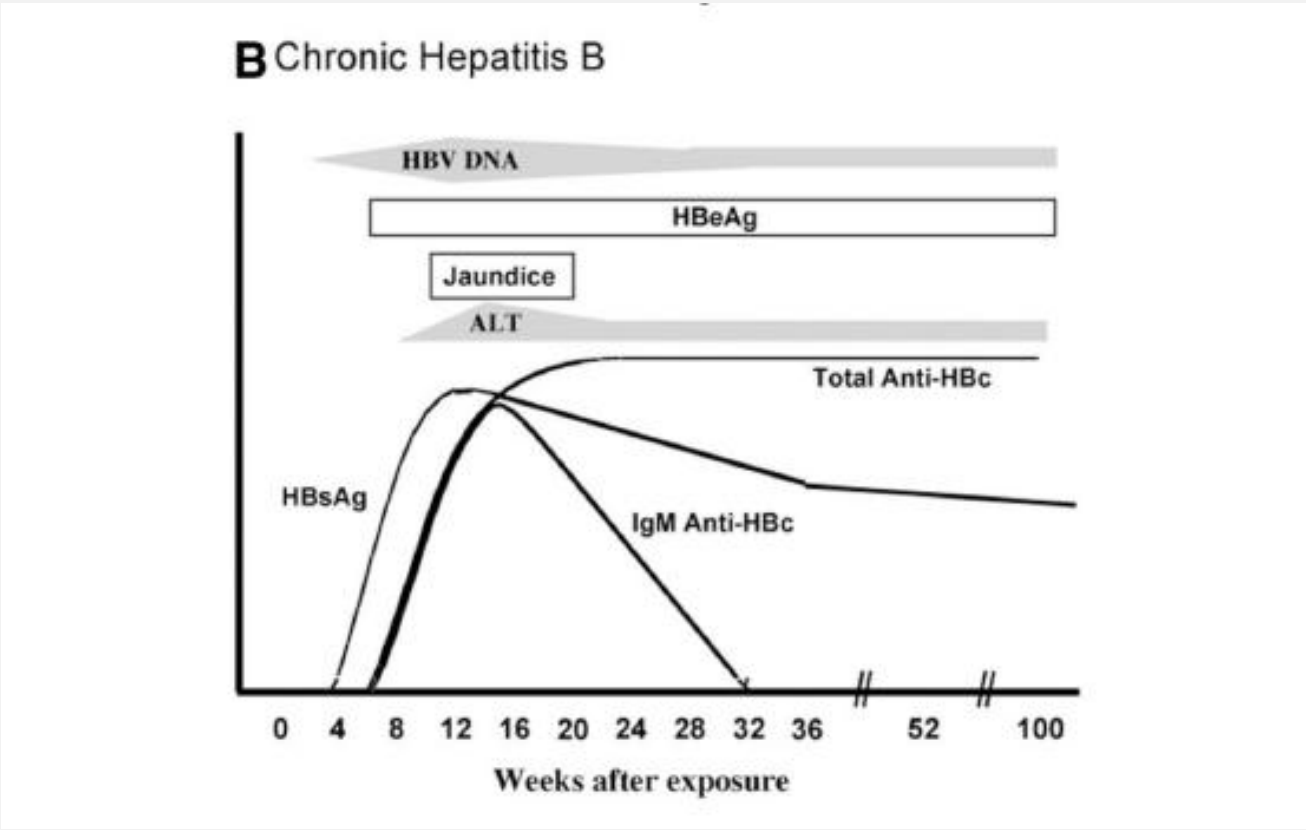
Marcatori sierologici di HBV

- HBsAg infezione acuta/cronica da HBV
- HBeAg replicazione attiva di HBV, elevata infettività, marker virologico di risposta al trattamento
- HBV DNA livello di replicazione di HBV; marker virologico primario di risposta al trattamento
- Anti HBc (IgM) Infezione acuta
- Anti HBc (IgG) Pregressa Infezione
- Anti HBs marker di guarigione da infezione HBV o vaccinazione
- Anti HBe bassa replicazione di HBV, bassa infettività, marker sierologico di risposta al trattamento

Epatite acuta



Epatite cronica



HBV – VARIABILITA’

- Tasso di mutazione di 2.1 x 10^{-5} x anno (HBeAg+)
- 8 genotipi (A-H)
- Distanza nucleotidica tra i genotipi: 10-13%
- Distribuzione geografica
  - A e D: distribuzione globale
  - B e C: Estremo oriente e Sud-Est asiatico
  - E: Africa Occidentale
  - F e H: popolazioni indigene dell’America Centrale e del Sud-America
  - G: USA e Francia (in associazione al genotipo A)
- F è il genotipo più divergente

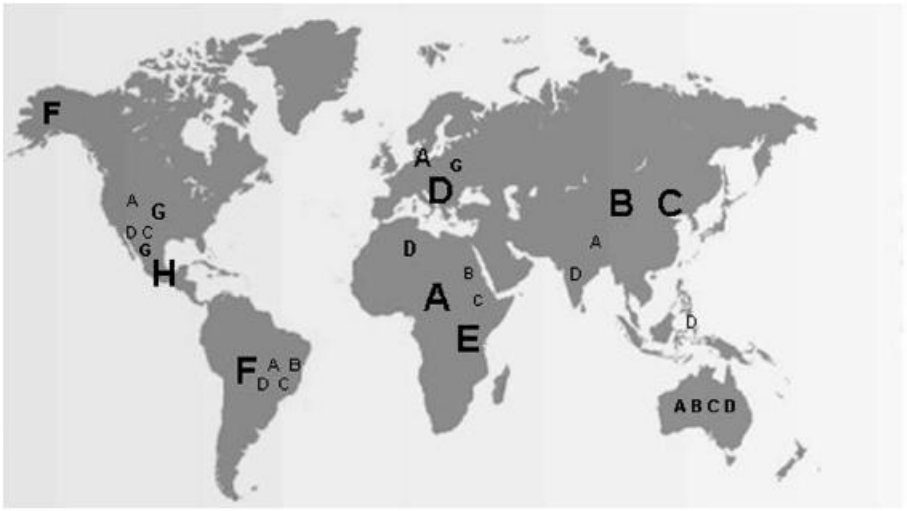
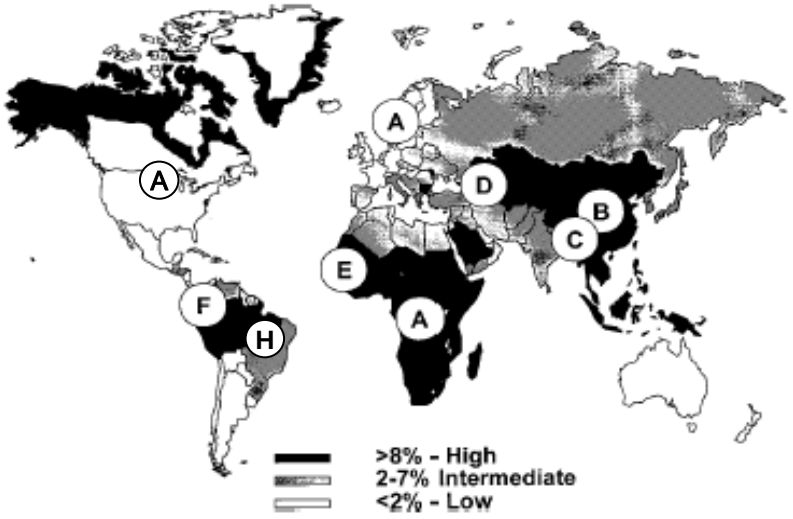


Fig. 3. Geographic distribution of hepatitis B virus genotypes. The bigger size of letter corresponds to the prevalent genotype in each region.



Variabilità genetica di HBV e clinica

- Le mutazioni nelle regioni promoter di core/precore sono le più comuni (D).
  - Mutazioni nel precore sono associate a forme gravi, HBeAg negative
  - Mutazioni nel core promoter sono associate a rapida progressione della malattia e ad aumentato rischio di HCC
- Mutanti nella regione RT della polimerasi sono un limite per trattamento con analoghi nucleosidici/nucleotidici
- Mutazioni nella regione X sono associate ad HCC
- Mutazioni nel determinante *a* dell'AgS sono associate a vaccine escape mutants

Patogenesi (1)

- HBV non è citopatico (?)
  - Danno epatico associato alla risposta immunitaria (CTL)
  - Alcune proteine di HBV, come HBx, possono indurre apoptosi
- Eliminazione virale:
  - Citochine prodotte da epatocita infetto: TNF-α, IFN-α e IFN-γ
  - Macrofagi, NK
  - Linfociti T8
  - Linfociti B

Patogenesi (2)

- Incubazione: 2-6 mesi (media 90 giorni)
- Guarigione: 90% dei casi
- Decorso fulminante: 0.1-1% dei casi.
- Patogenicità e probabilità di cronicizzazione dipendono dall'età del paziente.
- Dal 15 al 40% dei pazienti con HB cronica sviluppano complicanze tardive gravi come cirrosi e carcinoma epatocellulare

Epatite cronica

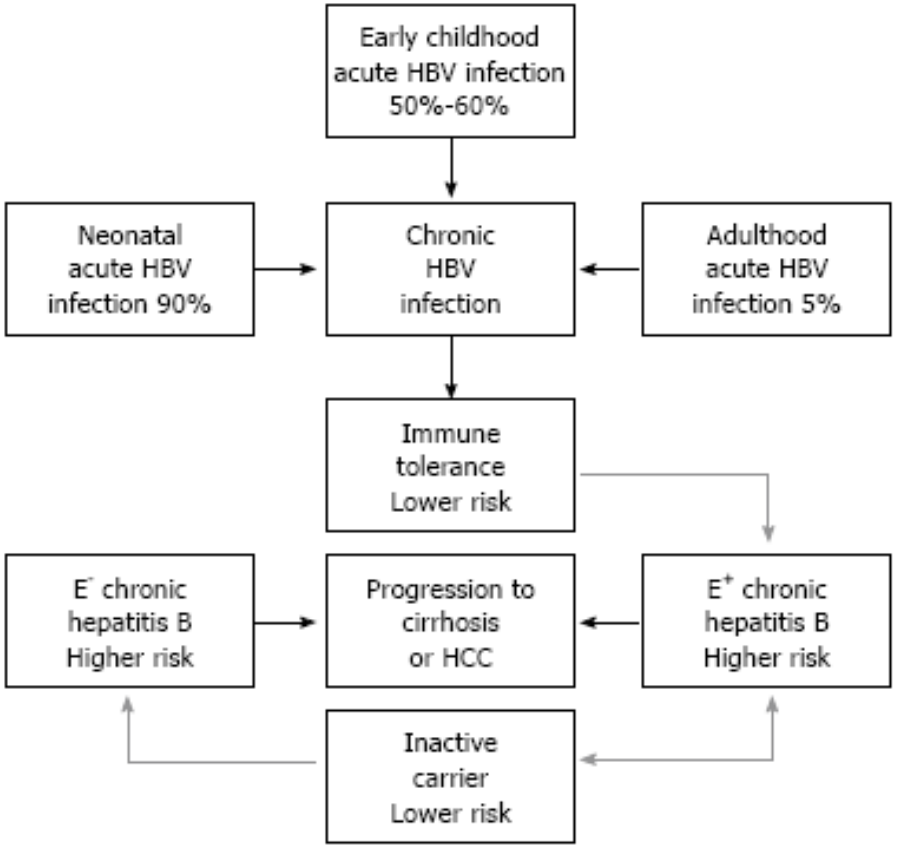


Figure 1 Phases of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Thick arrows indicate HBV infection rates in different age groups, dotted arrows indicate changes in histology, grey arrows indicate changes at risk of progressing to cirrhosis or HCC (E^+: HBeAg positive; E^-: HBeAg negative).

World J Gastroenterol 2009; 15(25): 3099-3105

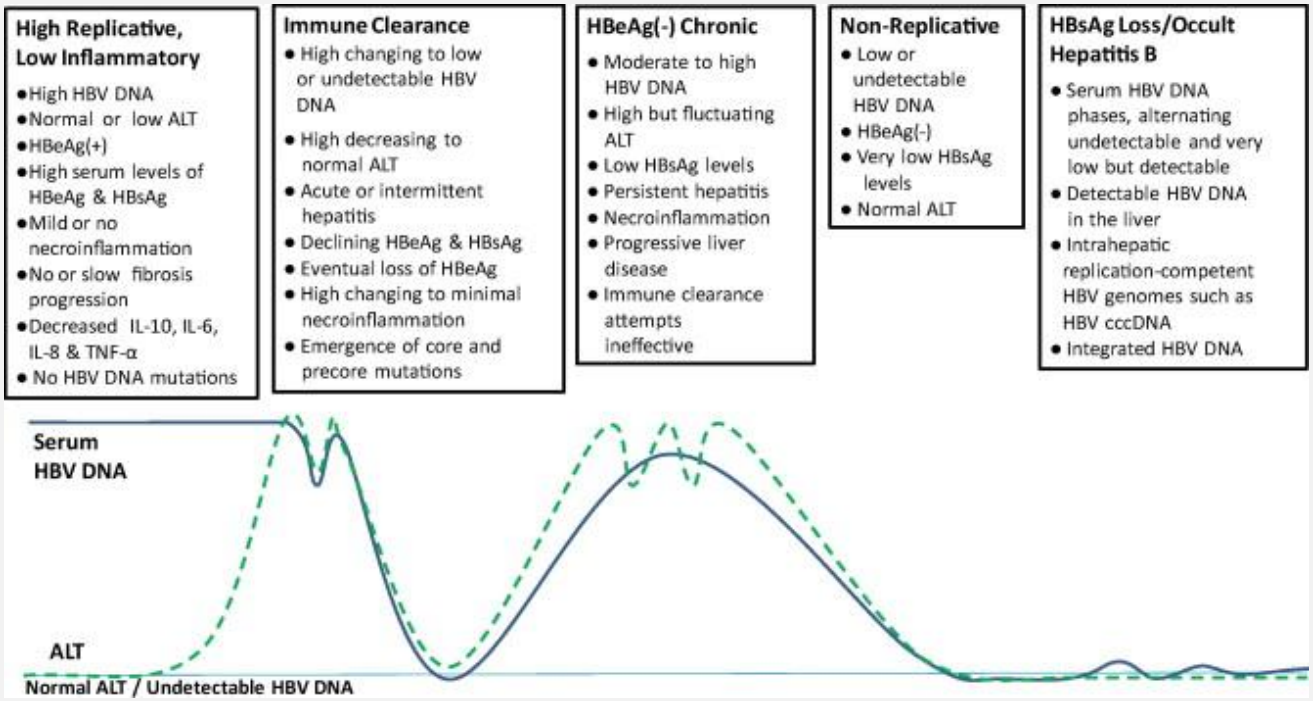


Fig. 4. Major phases of chronic hepatitis B virus infection. The natural history of CHB can be divided into 5 major phases: high replicative, low inflammatory; immune clearance; HBeAg(−) chronic hepatitis; non-replicative; and HBsAg loss/occult hepatitis. Thes...

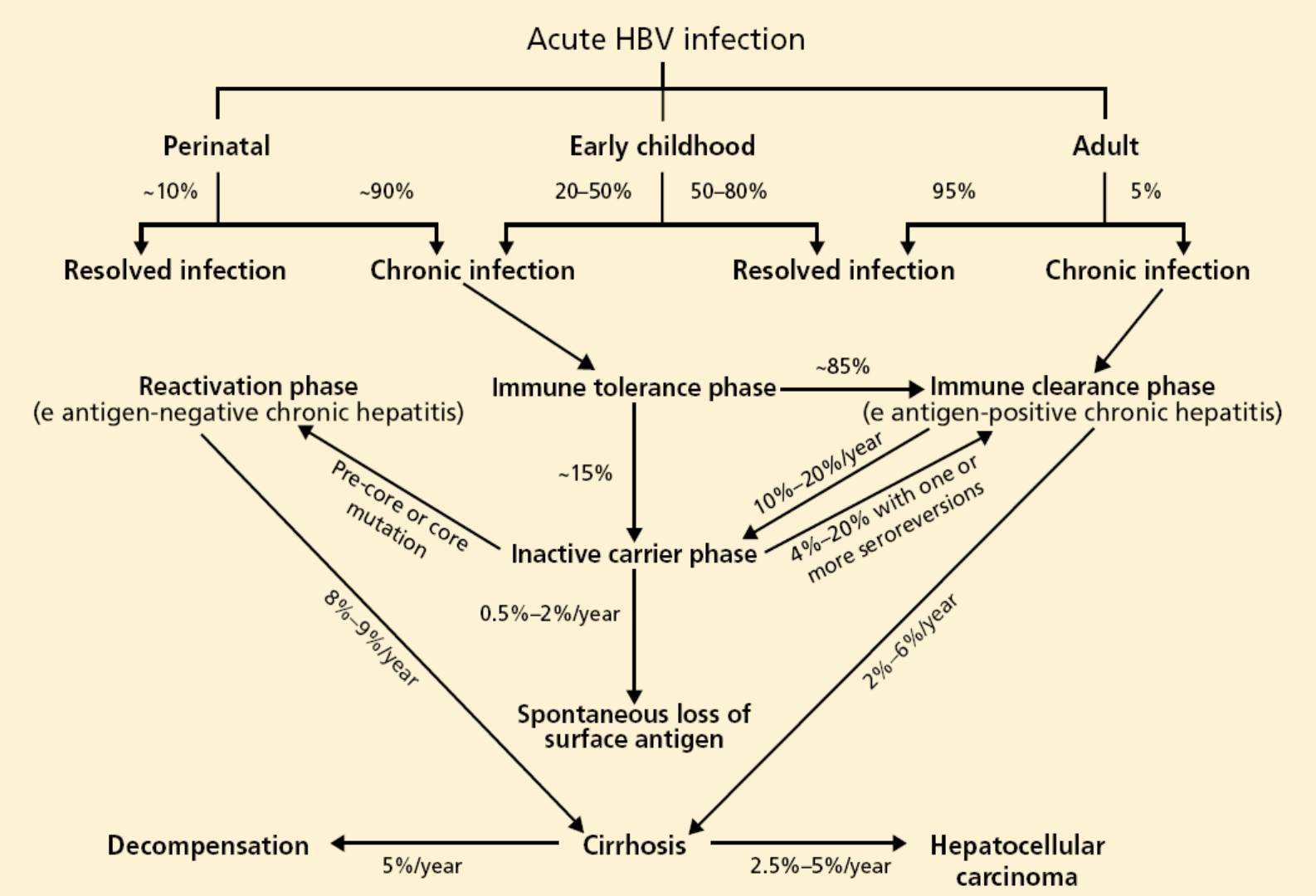
Robert G. Gish, Bruce D. Given, Ching-Lung Lai, Stephen A. Locarnini, Johnson Y.N. Lau, David L. Lewis, Thomas Schluep

Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities

Antiviral Research, Volume 121, 2015, 47–58

http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.06.008

Epatite cronica



Infezioni occulte da HBV

- Le infezioni occulte da HBV (OBI) sono caratterizzate dalla presenza di HBV DNA nel fegato di soggetti che sono negativi per HBsAg con i test correnti indipendentemente dalla dimostrazione di HBV DNA nel siero.
- Quando dimostrabile, il livello sierico di HBV DNA è molto basso (<200 IU/mL)
- Gli anticorpi possono essere presenti (anti-HBc e/o anti-HBs) o no (> 20 %)
- Se il livello di HBV DNA nel siero è simile alle infezioni "normali" da HBV non si tratta di OBI ma di negatività ai markers dovuta a mutazioni nel gene S non riconosciute dai test commerciali

Genesi dell'infezione occulta/1

- Le varianti del gene S non sono una causa maggiore di infezione occulta.
- La grande maggioranza dei casi di OBI consegue a una drastica soppressione della replicazione e dell'espressione virale, con virus competente.

Genesi dell'infezione occulta/2

- Le basi molecolari delle OBI è legata alla persistenza di forme circolari di DNA virale chiuse covalentemente e alla forte inibizione dell'attività replicativa e dell'espressione genica del virus
- Modulazione dell'espressione con meccanismi epigenetici

Meccanismi epigenetici

- cccDNA (minicromosoma virale) è soggetto a
  - Meccanismi enzimatici (deacetilasi, DNA metiltransferasi DNMT),
  - Fattori di trascrizione,
  - Interazioni metaboliche
  - Modifiche post-trascrizionali che concorrono a modificarne l'espressione
- Modifiche spesso reversibili
- Inducibili da patogeni, agenti chimici, citochine, alimenti

Rilevanza delle OBI

Table 1 Scenarios in which occult hepatitis B virus infection is of clinical importance

After acute hepatitis B
Blood donation
Organ transplantation
Immunosuppression
Cryptogenic chronic liver disease
Hepatocellular carcinoma development

World J Gastroenterol 2011; 17(12): 1563-1568

Rischio residuo attuale in Italia da trasfusioni

	Incidenza / milione di donazioni	
HCV	0.2	1: 5 milioni
HIV	0.4	1: 2.5 milioni
HBV	2.9	1: 282-357.000*

HBV – sorgente dell'infezione

- Il virus è presente in:
  - Sangue
  - Saliva
  - Sperma
  - Secreti genitali
  - Liquidi biologici
- Il virus può sopravvivere nell'ambiente esterno per circa una settimana

HBV – TRASMISSIONE

- Trasmissione perinatale
- Trasmissione sessuale
- Trasmissione parenterale

Trasmissione perinatale

- Trasmissione al momento del parto
  - Olanda: 1.1% (Vaccine 1997;15: 1624)
  - Australia: 2,99% (Med J Aust, 2009 ;190: 489)
  - Iran: 3.83% (J Clin Virol 2010;49: 283)
  - Cina: 7.29% (Vaccine 2012; 30: 7118)
- Il parto cesareo riduce il rischio
  - ECS (1.4%) vs VD (3.4%)

HBV – soggetti a rischio

- Soggetti a rischio di infezione
  - Partner (etero- omo-) sessuali di portatori
  - Tossicodipendenti endovena
  - Conviventi di portatori
  - Pazienti in emodialisi
  - Viaggiatori in aree ad alta endemia
  - Personale sanitario

Prevalenza di HBsAg nel mondo

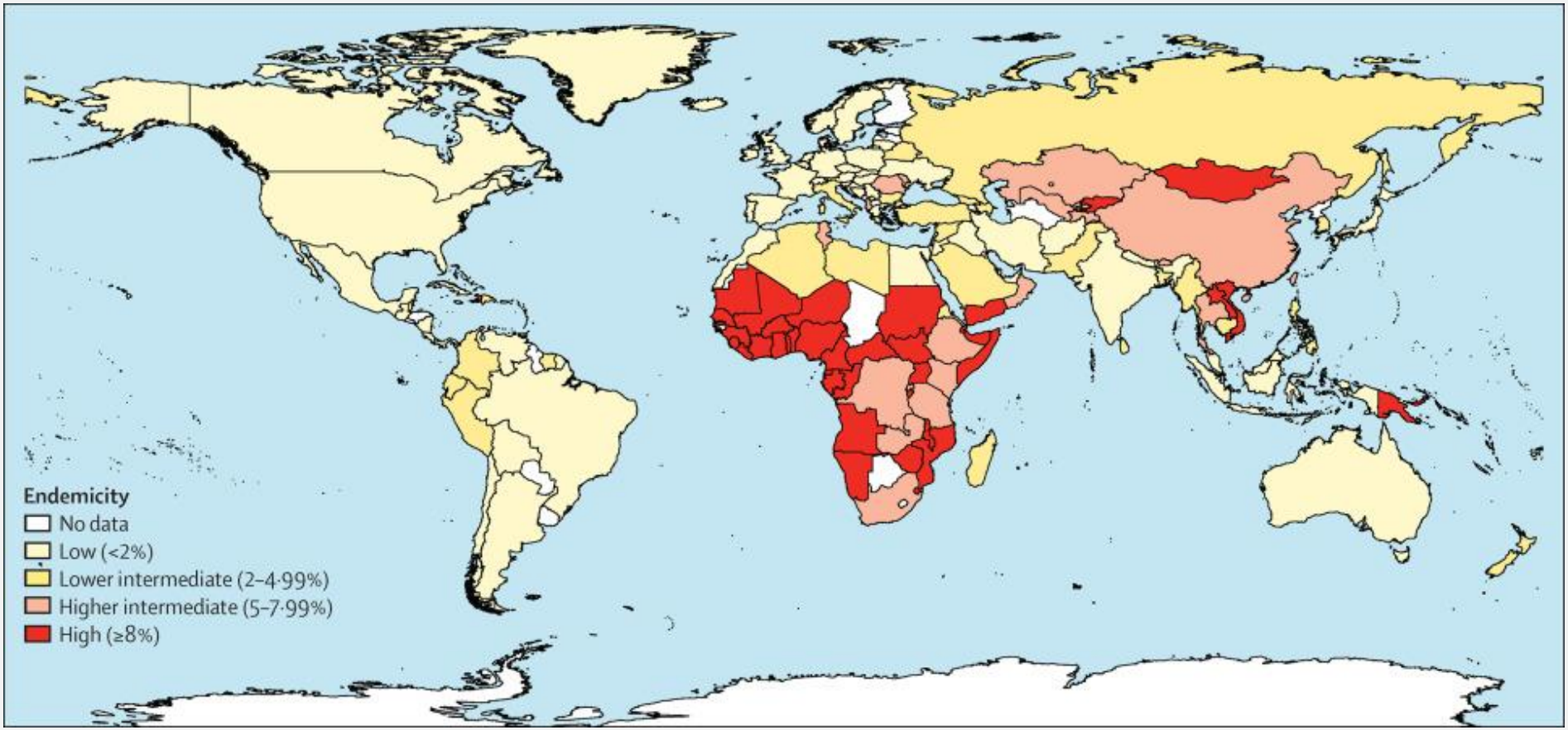


Figure 2. Global HBsAg endemicity (1957–2013)

Lancetl, Volume 386, Issue 10003, 2015, 1546–1555

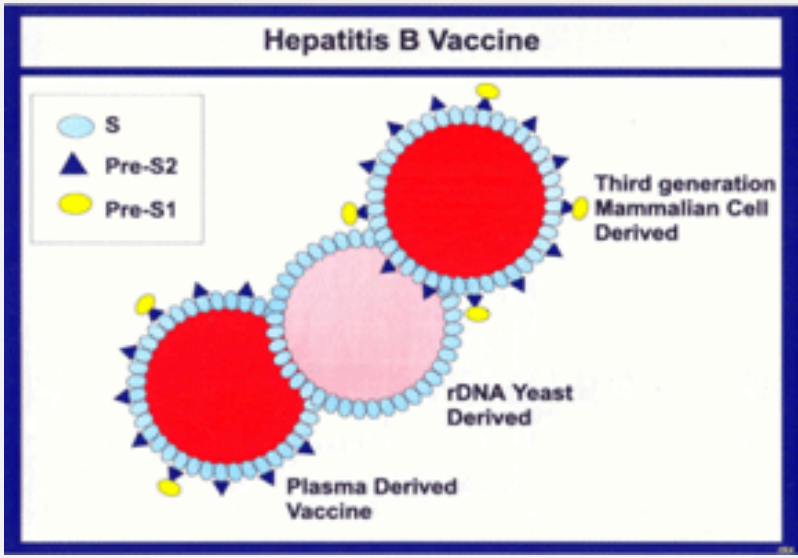
Trasmissione professionale

- Il rischio di trasmissione da singola puntura d'ago infetto è di:
  - 1-6% se il paziente fonte è HBeAg-
  - 22-40% se il paziente fonte è HBeAg+
- Il rischio di infezione da HBV nei dentisti è 3-10 volte superiore a quello della popolazione generale
- Alcuni casi di trasmissione di HBV da personale infetto a pazienti sono stati segnalati nel recente passato

Vaccini

- 1980 – prima generazione, HBsAg da plasma-derivato da portatori, purificato e inattivato
- 1984 – seconda generazione, HBsAg, prodotto con tecnologia DNA ricombinante, prodotto in lieviti (non glicosilato)
- 1990 – terza generazione:
  - » Particelle PreS2/S prodotte in lievito
  - » Particelle PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO
  - » Particelle PreS1/PreS2/S prodotte in cellule di mammifero CHO

I vaccini di terza generazione prodotti in cellule di mammifero sono più immunogeni, con tassi di sieroconversione di 88-98% dopo la prima e la seconda dose e con buone risposte anche in pazienti con insufficienza renale (94% vs 76% con vaccino plasmaderivato)

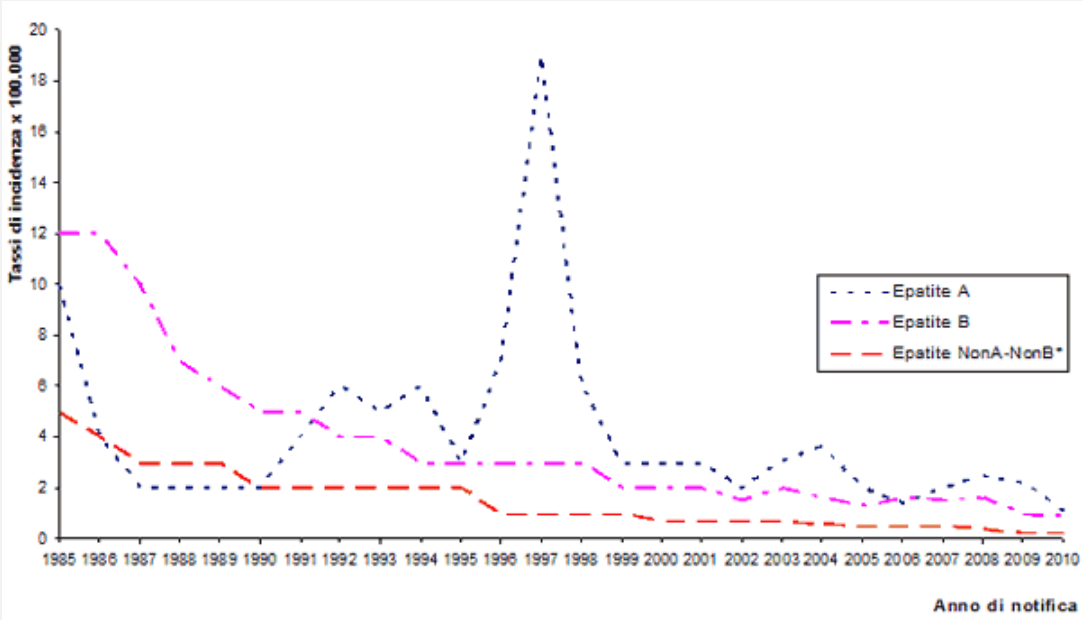


Vaccinazione in Italia

- 1983 – programma di vaccinazione mirata a gruppi a rischio, compresi il personale sanitario, i conviventi di HBsAg+, i nati da madre HBsAg+
- 1991 – vaccinazione obbligatoria per tutti i nuovi nati e per gli adolescenti a 12 anni
- La copertura vaccinale negli adolescenti a livello nazionale era del 94% nel 1994 (95% nel 2003)
  - 98% Italia Settentrionale
  - 97% Italia Centrale
  - 70% Italia Meridionale

Vaccinazione in Italia

- Questa strategia ha portato a:
  - saldatura delle due coorti nel 2003 con immunizzazione di tutti i soggetti fino all'età di 24 anni
  - diminuzione dell'incidenza di epatite acuta di tipo B dal 11/100,000 del 1987 al 1.6/100,000 in 2006



Vaccinazione

- Tre somministrazioni: tre dosi al tempo 0, 1 e 6 mesi
- Titolo protettivo ≥ 10 mIU/ml
  - Tra 2.1 e 10 mIU/ml, risposta insufficiente
  - Tra 10 e 100 mIU/ml, scarsa risposta
  - Sopra a 100 mIU/ml, buona risposta
  - Una diminuzione del titolo al di sotto di 10 mIU/ml dopo una iniziale buona risposta non pregiudica la copertura.

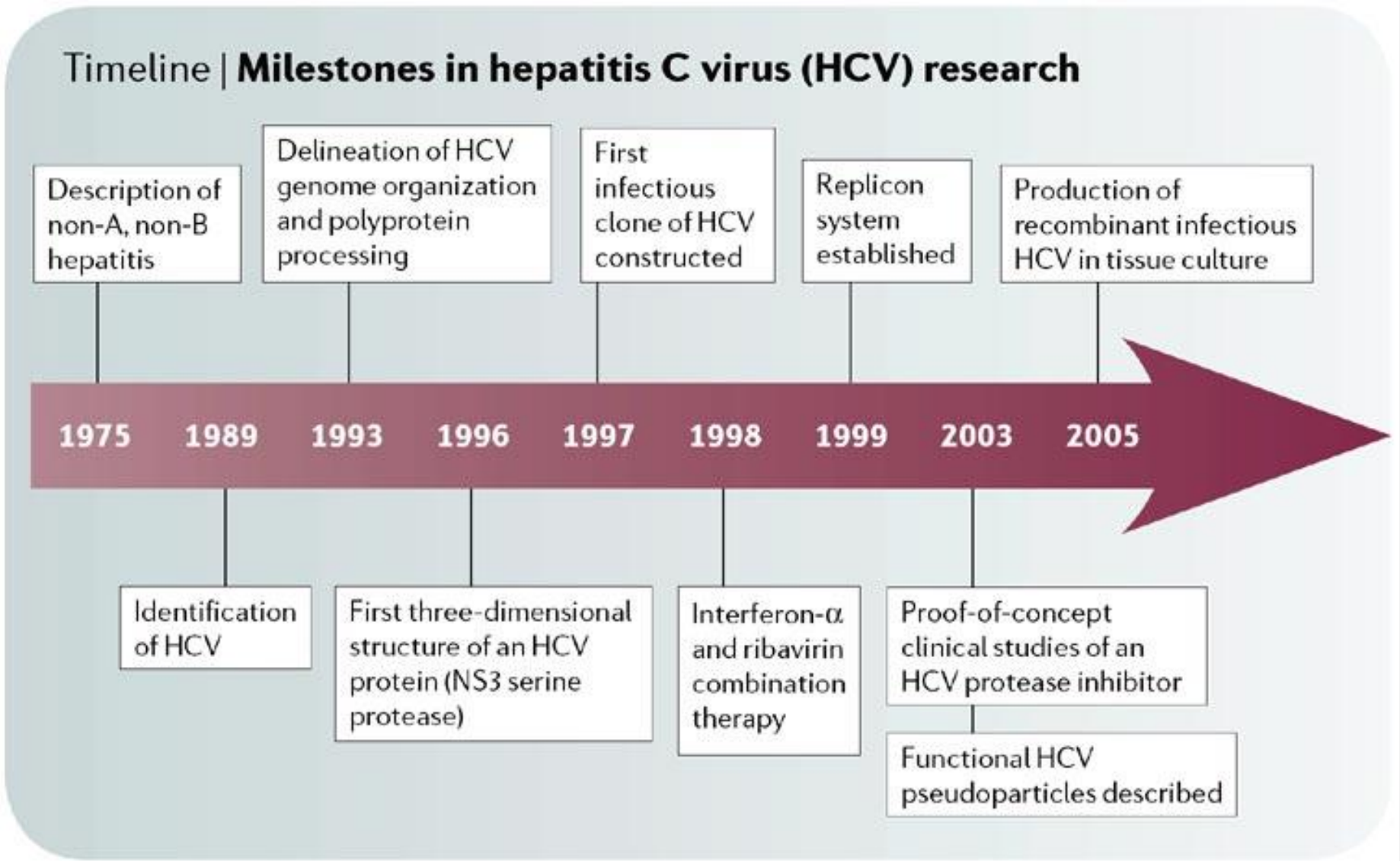
Vaccinazione consigliata

- Conviventi di soggetti HBsAg+
- Pazienti emofilici, politrasfusi, emodializzati
- Persone che operano nell'ambito sanitario: operatori sanitari, studenti, volontari, religiosi.
- Soggetti con esposizione parenterale accidentale
- Soggetti che si recano in aree ad elevata endemia
- Detenuti
- Soggetti con comportamenti a rischio (tossicodipendenti, omossessuali, prostitute/i)
- Personale della Polizia di Stato, ecc.
- Addetti ai servizi di raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti
- Personale addetto alla lavorazione di emoderivati
- Personale ed ospiti di Istituti per ritardati mentali

Profilassi post-esposizione

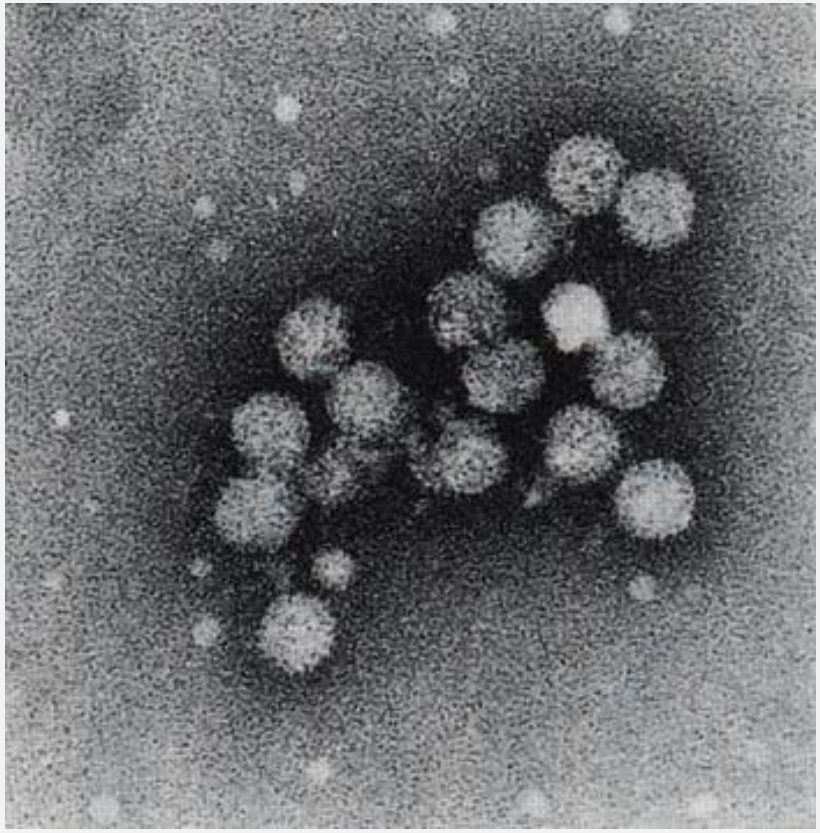
- Immunoglobuline specifiche (HBIG) entro le 24 ore
- Vaccinazione

HCV


Timeline | Milestones in hepatitis C virus (HCV) research
Description of non-A, non-B hepatitis
Delineation of HCV genome organization and polyprotein processing
First infectious clone of HCV constructed
Replicon system established
Production of recombinant infectious HCV in tissue culture
1975
1989
1993
1996
1997
1998
1999
2003
2005
Identification of HCV
First three-dimensional structure of an HCV protein (NS3 serine protease)
Interferon-α and ribavirin combination therapy
Proof-of-concept clinical studies of an HCV protease inhibitor
Functional HCV pseudoparticles described

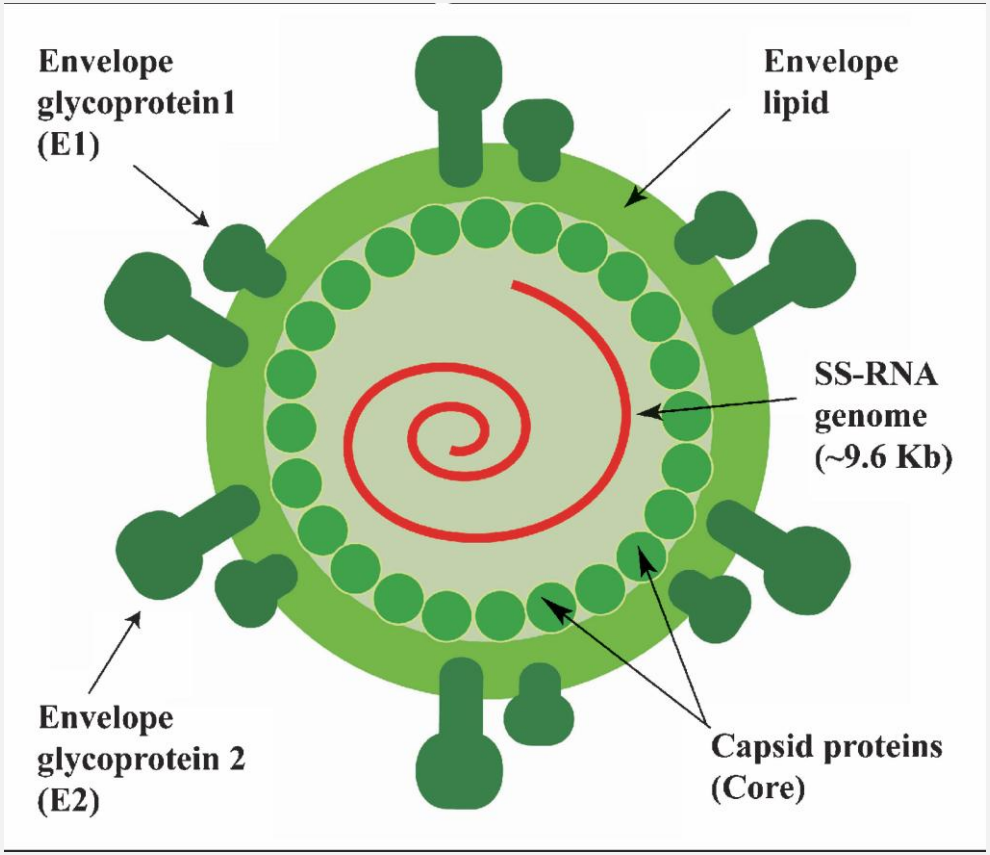
HCV

- Famiglia Flaviviridae
- 3 generi:
  - *pestiviruses* (animali)
  - *flaviviruses* (dengue, febbre gialla),
  - *hepaciviruses* (HCV)
    - 6 clade principali
    - >100 differenti sottotipi
    - Quasispecie



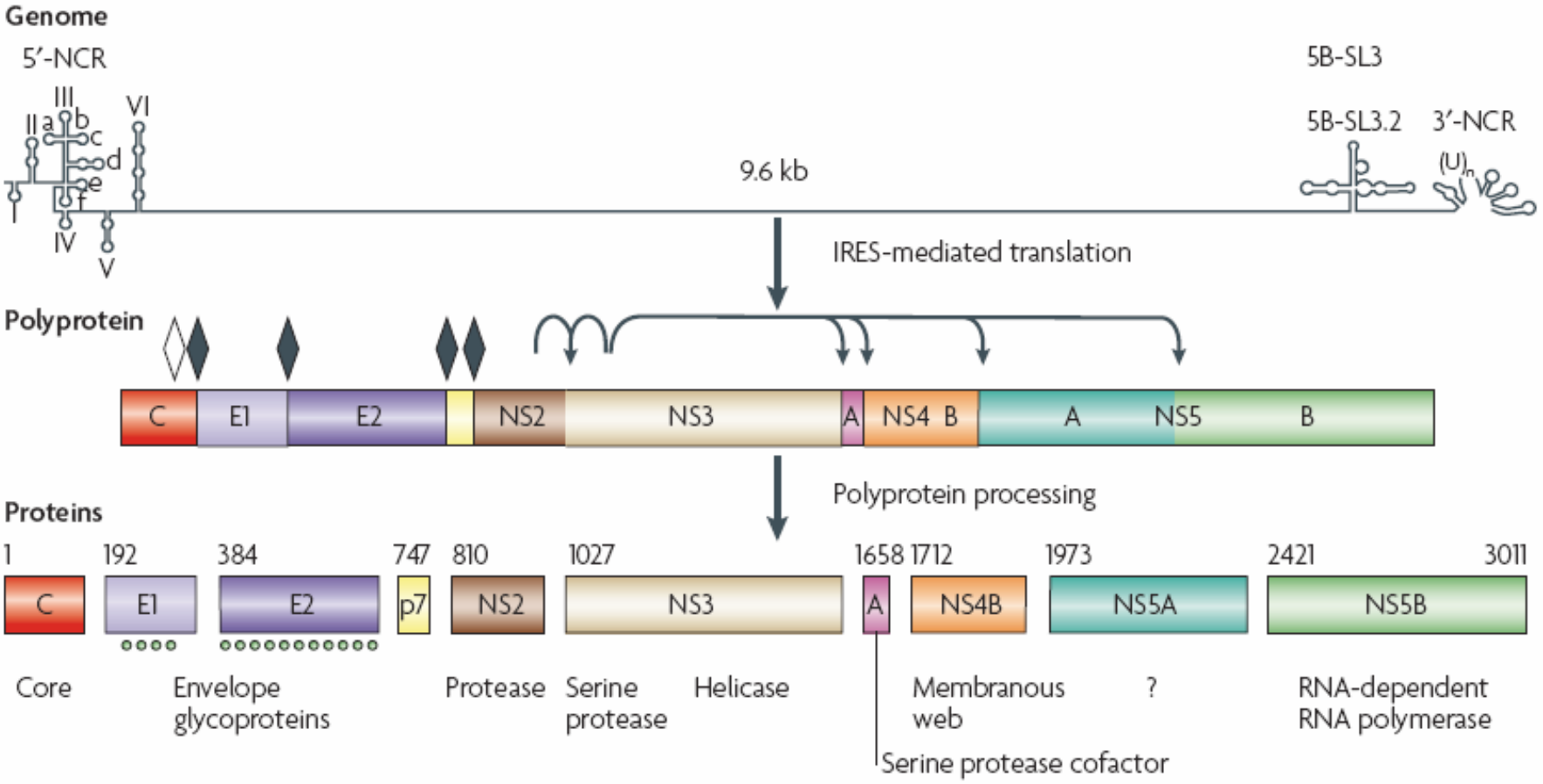
Pazienti con genotipi 2 & 3 rispondono alla terapia tre volte più di quelli con genotipo 1

HCV - Struttura del virus



- Genoma RNA
  - Singola catena
  - Polarità Positiva
  - 9400 nucleotidi
- Virione:
  - Con mantello
  - Capside Icosaedrico
  - 40-60 nm in diametro

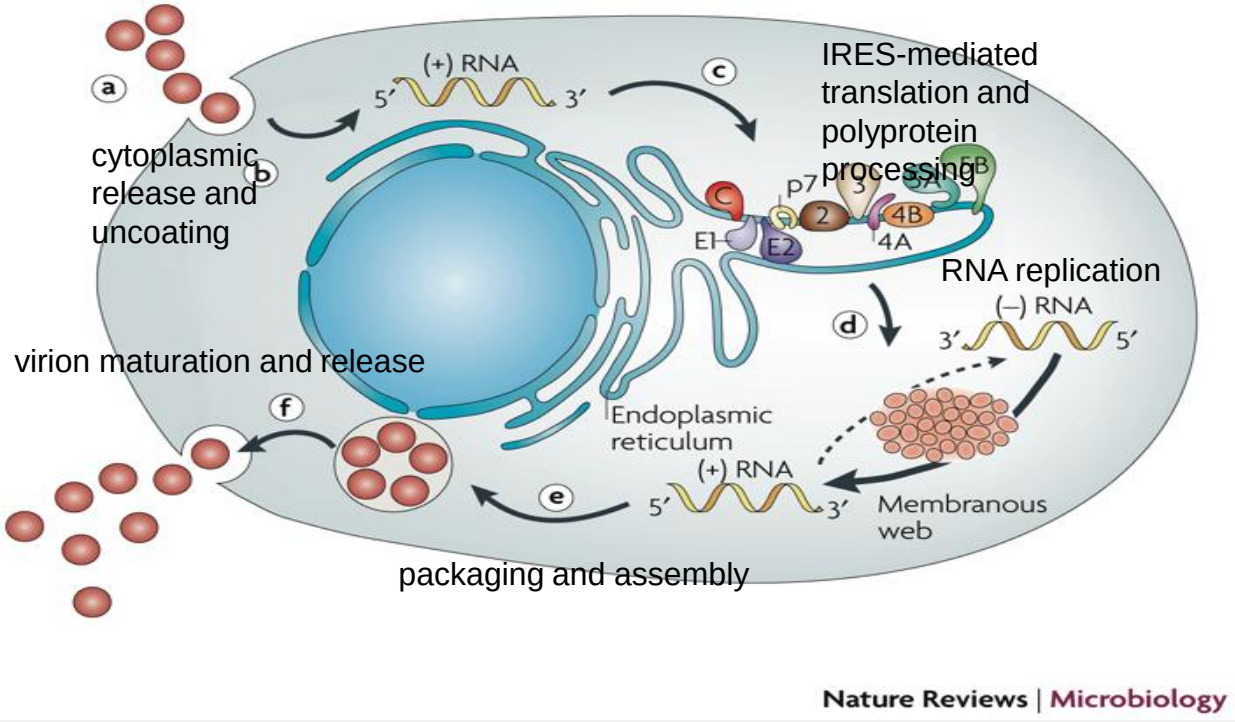
HCV



NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY, 2007, 5: 453-463

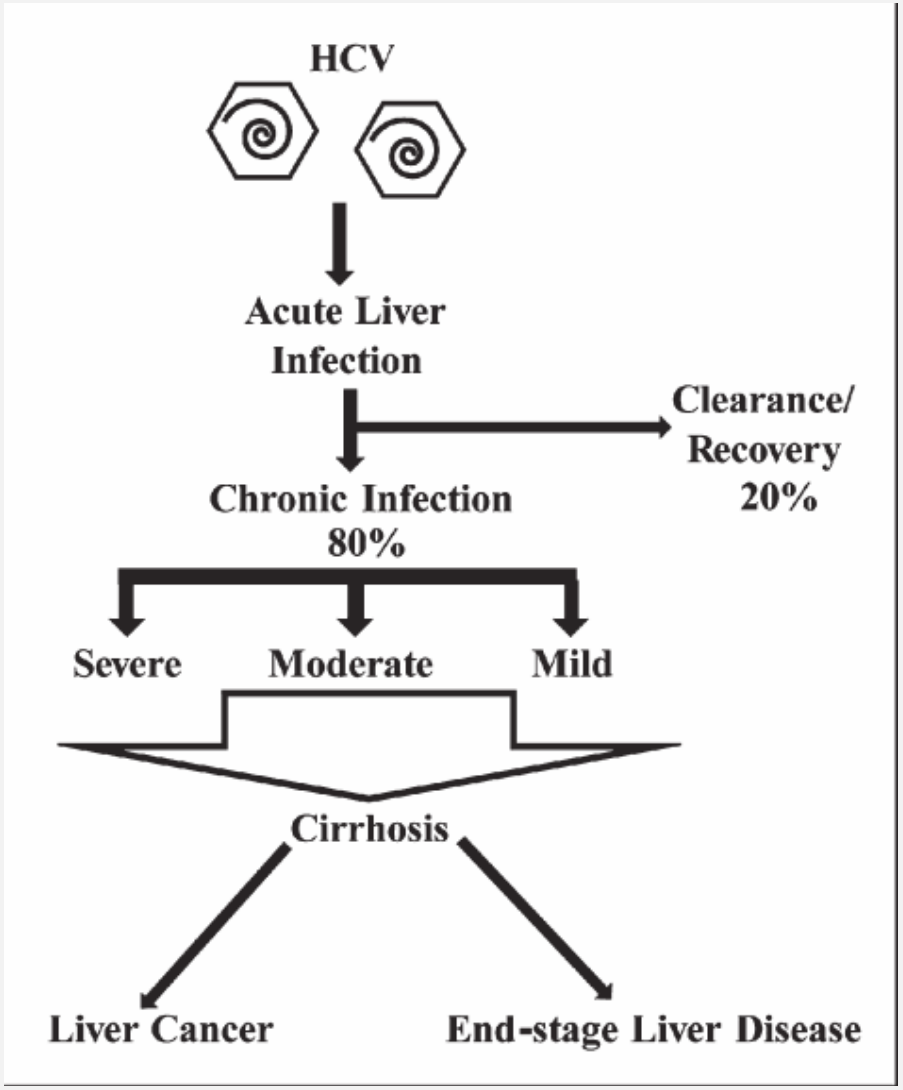
Replicazione virale

- HCV circola nel sangue associato alle LDL e alle VLDL
- I recettori cellulari per HCV sarebbero CD81 e/o i recettori per VLDL



HCV

- Infezioni croniche da HCV si sviluppano nel 70%–85% delle persone infette;
- 60%–70% delle infezioni croniche presentano segni di malattia epatica.
- 10-20% delle infezioni croniche sviluppa cirrosi entro 10 anni (Alter, 1998)



Trasmissione

- Parenterale
  - L’incidenza di infezione in personale esposto è del 1.8% (range 0-7%)
- Sangue
- Meno frequenti:
  - Trasmissione verticale (2-8%)
  - Trasmissione sessuale (0.07% a/p)

Fattori di rischio

TABLE 1

Risk factors for hepatitis C virus (HCV) infection

Injection drug use (past or present)

Receipt of clotting factor concentrates before 1987

Receipt of blood or blood components (red cells, platelets, fresh-frozen plasma)

Receipt of blood from an HCV-positive donor

Repeatedly elevated (or unexplained intermittently elevated) serum alanine aminotransferase levels

Long-term hemodialysis

Specific high-risk exposure to known HCV-positive blood in health care workers (needlestick, mucosal exposure via "splash accident")

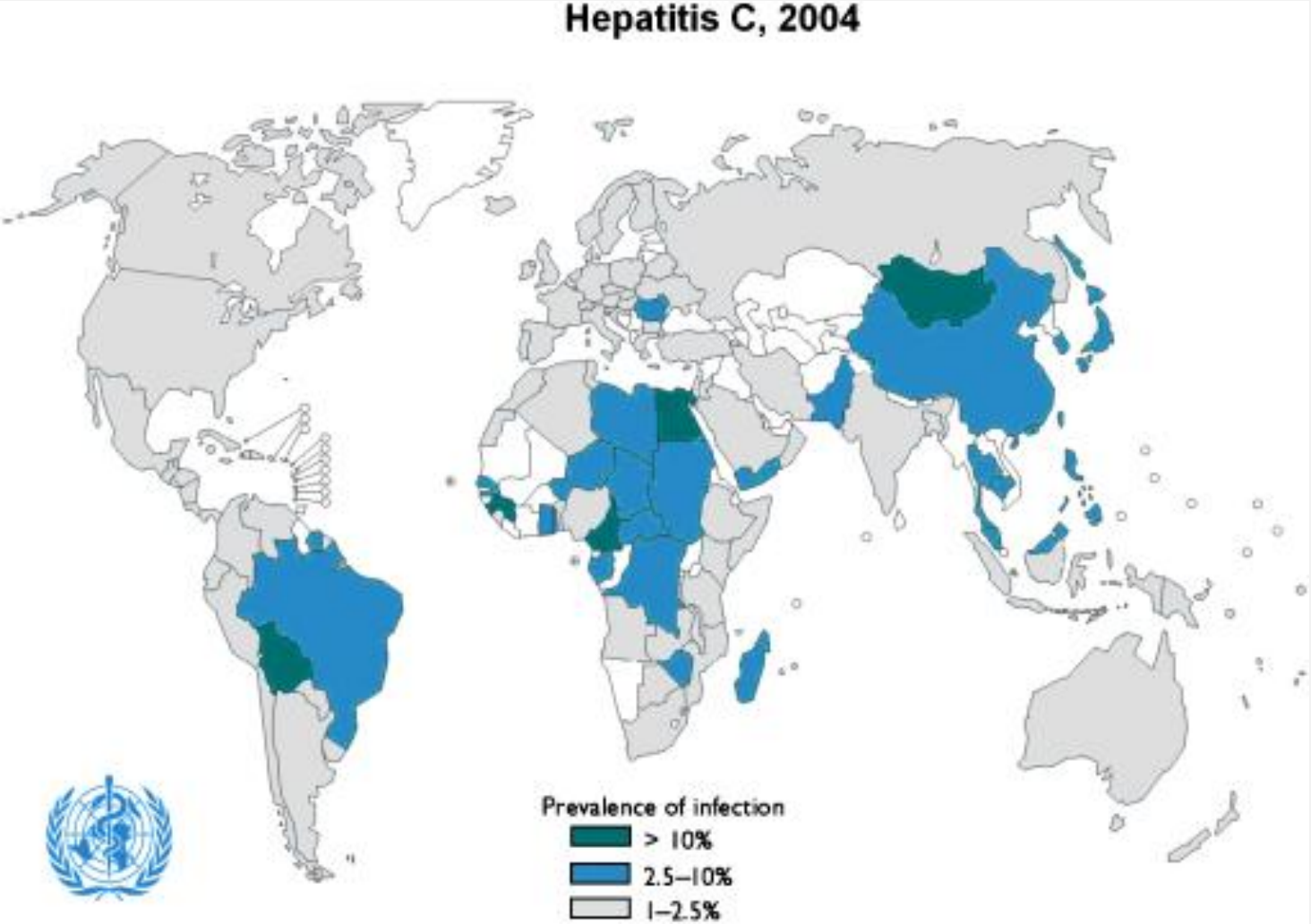
Human immunodeficiency virus infection

Being the child of an HCV-positive woman

History of multiple sex partners or sexually transmitted infections

Il bollitore di siringhe!

Prevalenza di HCV



Inattivazione

- A 37°C sopravvive per due giorni e a TA (25 ± 2°C) per 16 giorni, è relativamente stabile a 4°C senza perdita di infettività dopo 6 settimane.
- Viene inattivato a 60°C in 8’ e a 65°C in 4’ ma a 56°C sono necessari 40’
- Raggi UV inattivano HCV in 2 min.
- Formaldeide, glutaraldeide, detergenti ionici inattivano rapidamente il virus

Nuovi farmaci

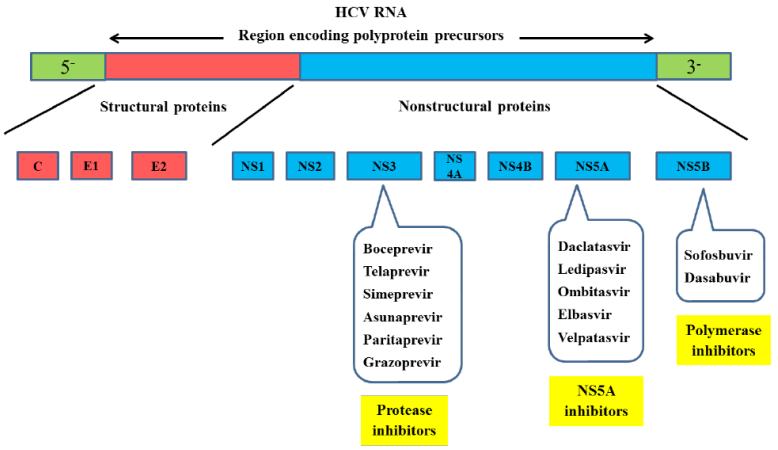


Figure 1: Proteins encoded by the hepatitis C virus genome as targets for direct acting antiviral agents.

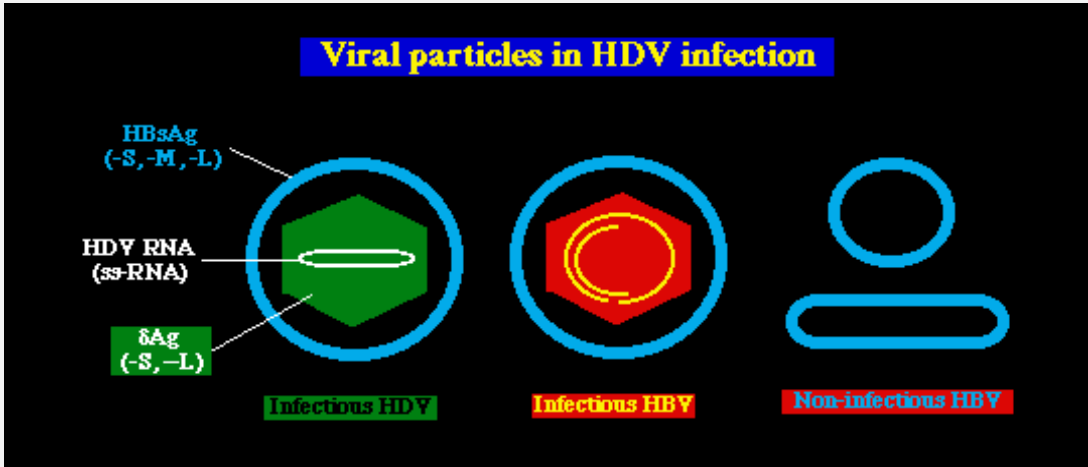
Table 1
Directly acting antiviral agents (DAAs) for the treatment of hepatitis C.

Substance class	Drug	Daily dose	HCV-genotype activity (in vitro and as approved)
NS5B nucleotide polymerase inhibitors	Sofosbuvir	400 mg	1a, b; 2a, b; 3a; 4a; 5; 6 Approved for genotypes 1 through 6
	MIV-802	Not specified	Pangenotypic, Under preclinical evaluation
NS5B non-nucleotide polymerase inhibitors	Dasabuvir[b]	2 × 250 mg	1a, b Approved for genotype 1
NS3/4A protease inhibitors	Simeprevir	150 mg	1a, b; 2; 4; 5; 6 Approved for genotypes 1, 4
	Paritaprevir (ritonavir-boosted)[c]	2 × 75 mg (2 × 50 mg ritonavir)	1a b; 2a; 4 all subtypes, 6 Approved for genotypes 1, 4
	Grazoprevira[a,d]	100 mg	1a, b; 4 Approved for genotypes 1, 4
	Glecaprevir[e]	300 mg	Pan-genotypic Approval pending
	Voxilaprevir[f]	100 mg	Pan-genotypic Approval pending
NS5A inhibitors	Daclatasvir	60 mg[g]	1a, b; (2a); 3a, 4a, 5, 6 Approved for genotypes 1, 3, 4
	Ledipasvir[h]	90 mg	1a, b; 2a; 3a; 4a, 4d; 5; 6 Approved for genotypes 1, (3), 4, (5, 6)
	Ombitasvir[c]	2 × 12.5 mg	1, (2a), 2b, (3a), 4 all subtypes; 5 Approved for genotypes 1, 4
	Velpatasvir[i]	100 mg	Pan-genotypic Approved for genotypes 1 through 6
	Elbasvir[d]	50 mg	1a, b; 4 Approved for genotypes 1, 4
	Pibrentasvir[e]	120 mg	Pan-genotypic Approval pending

Pharmacology and Therapeutics (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.009

HDV

- Nel 1977, Mario Rizzetto scopre un nuovo antigene in epatociti di pazienti con epatite cronica di tipo B.
- Questo antigene era parte del virus dell'Epatite D.
- HDV è un virus satellite che necessita il virus HBV come virus helper per le proteine dell'envelope.
- HDV è associato con forme più gravi di epatite virale e con una elevata incidenza di cirrosi nelle infezioni croniche.



HDV

- Famiglia: Non collocabile in nessuna famiglia.
- Genere: Deltavirus
- Specie: Virus Epatite Delta (HDV)
- Il genoma è costituito da ssRNA senso negativo, può esistere in forma circolare o lineare di 1678 nucleotidi, si avvolge in strutture simili a bastoncelli dsRNA.
- Virione sferico di 36nm - 24kDa antigene delta; l'envelope è costituito da HBsAg
- La replicazione del virus dipende dalla coinfezione con HBV

Distribuzione geografica di HDV e dei suoi genotipi

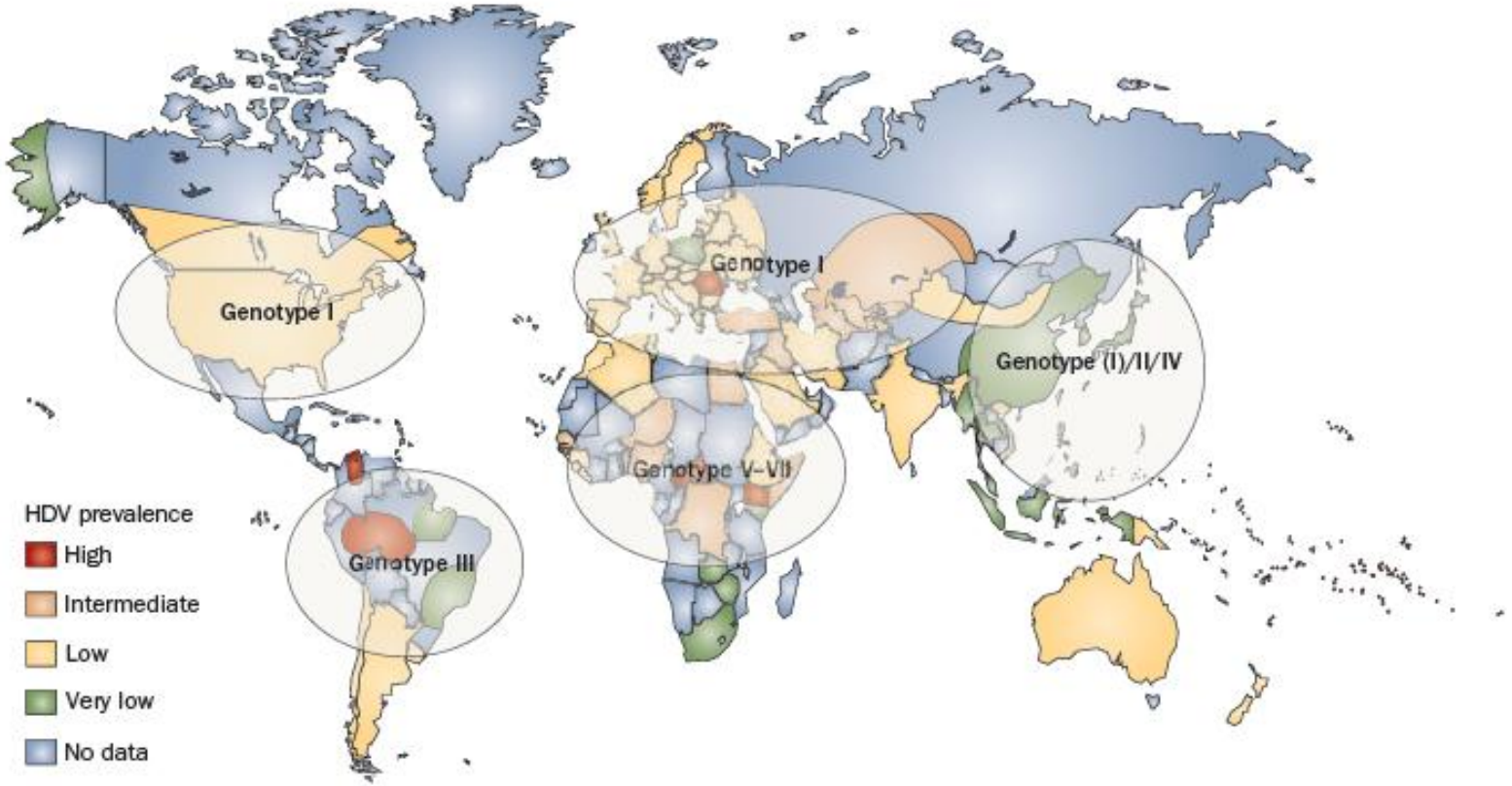
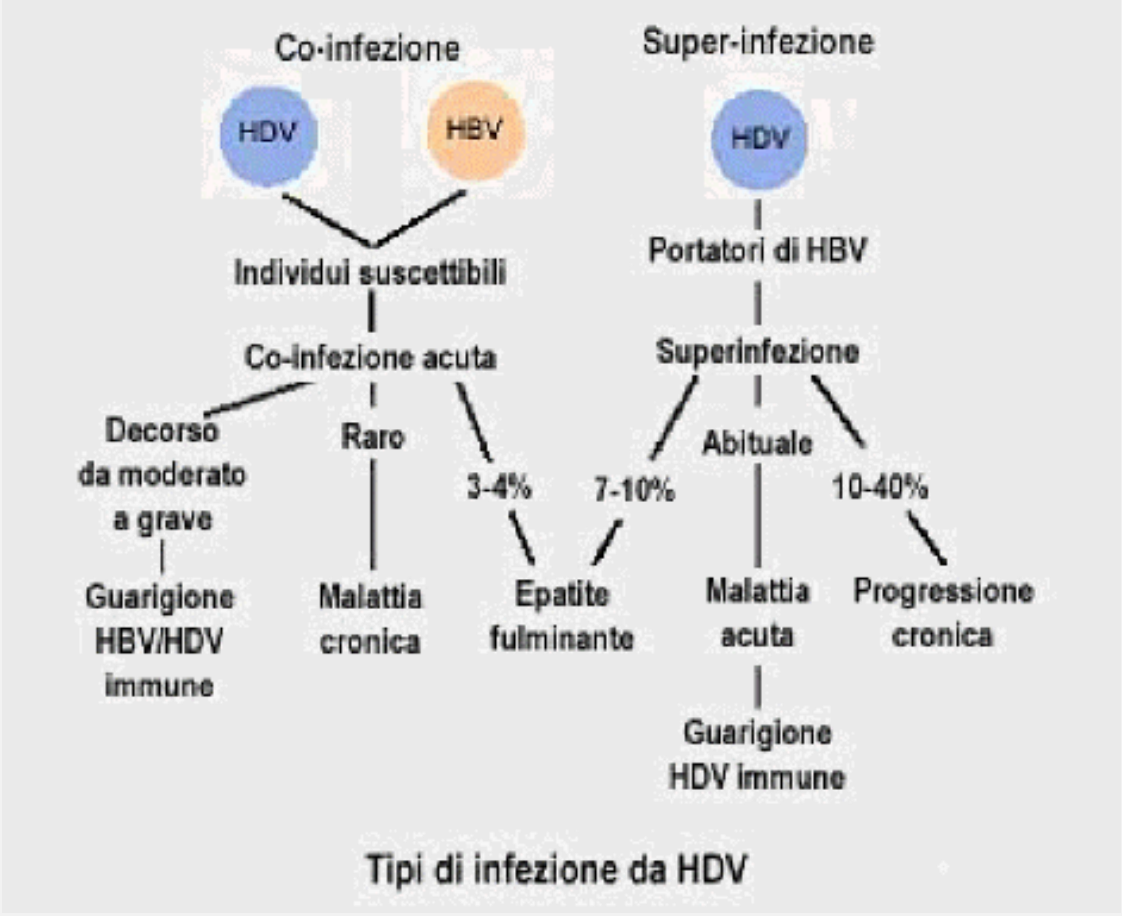


Figure 1 | Global epidemiology of HDV infection according to viral genotype. HDV genotype 1 is the most frequent genotype and is distributed throughout the world, especially in Europe, the Middle East, North America and North Africa. By contrast, HDV genotype 2 is observed in the Far East, and HDV genotype 3 is seen exclusively in the northern part of South America. Abbreviation: HDV, hepatitis D virus.

Tipi di infezione HDV



Tipi di infezione da HDV

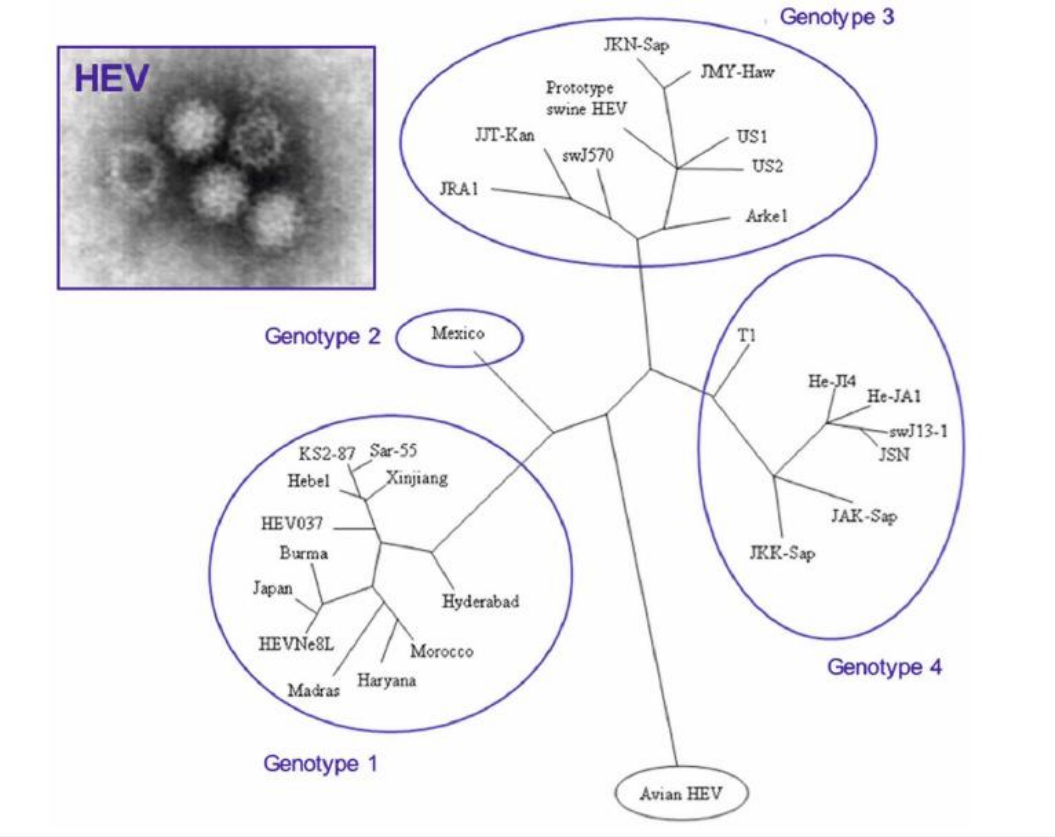
HDV

Key points

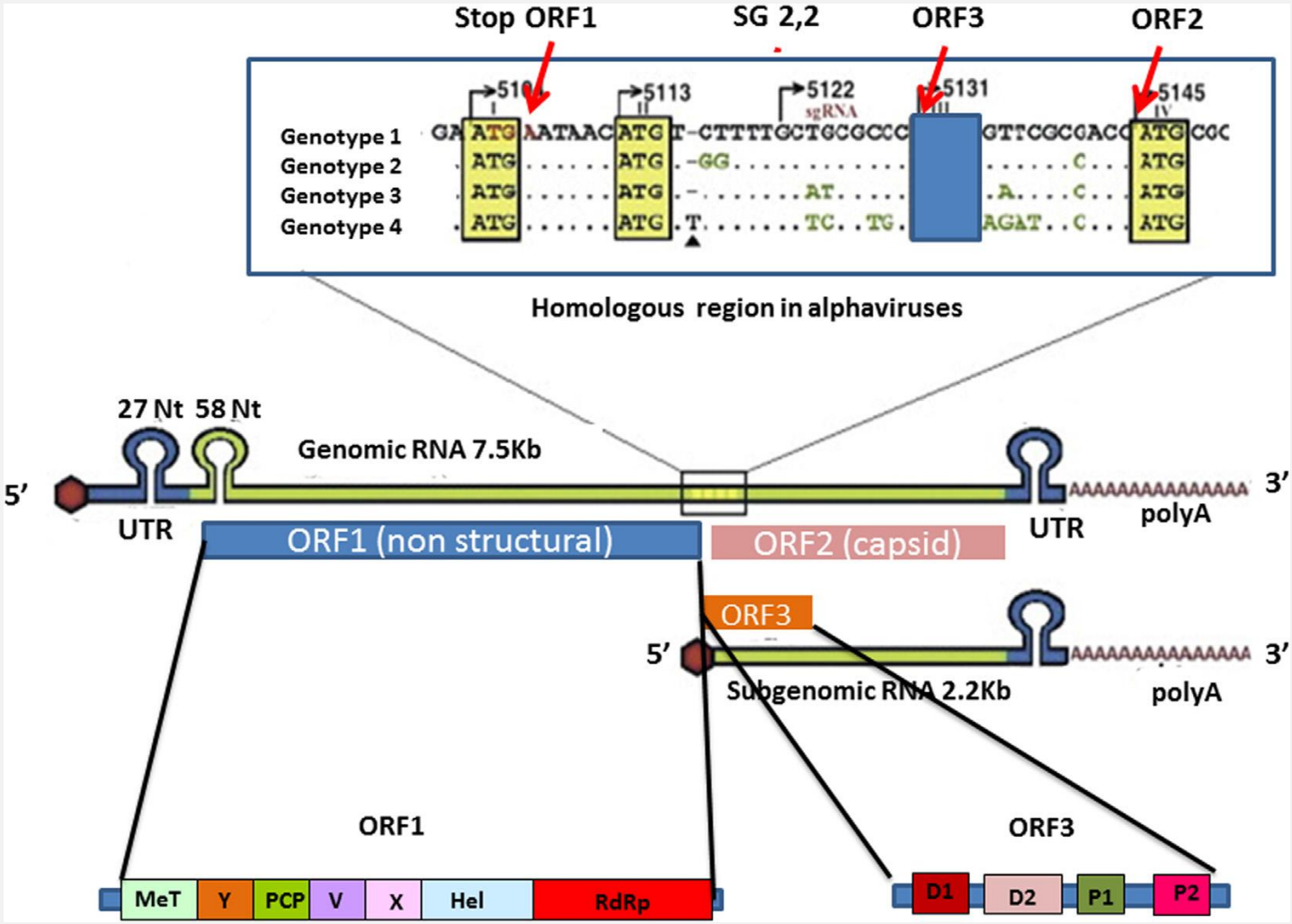
- Hepatitis D occurs only in individuals positive for the HBV surface antigen (HBsAg) as hepatitis D virus (HDV) is a defective RNA viroid that requires HBsAg for transmission
- Chronic HDV infection is associated with a severe course of hepatitis that frequently leads to rapid fibrosis progression, hepatic decompensation and the development of hepatocellular carcinoma
- HDV infection is particularly frequent among immigrant populations from regions where HDV is endemic, such as Central Africa, Eastern Turkey, Central Asia, some Eastern European countries and the Amazonian region of Brazil
- Only IFN-α has proven antiviral activity against HDV and treatment with PEG-IFN-α leads to HDV clearance in about 25% of patients

HEV

- Famiglia Hepeviridae
- 4 genotipi
- Capside sferico di 27-34 nm
- Genoma RNA monocatenario polarità positiva di ~7.2 kb.



Genoma di HEV



Infection, Genetics and Evolution 22 (2014) 40–59

Ciclo replicativo di HEV

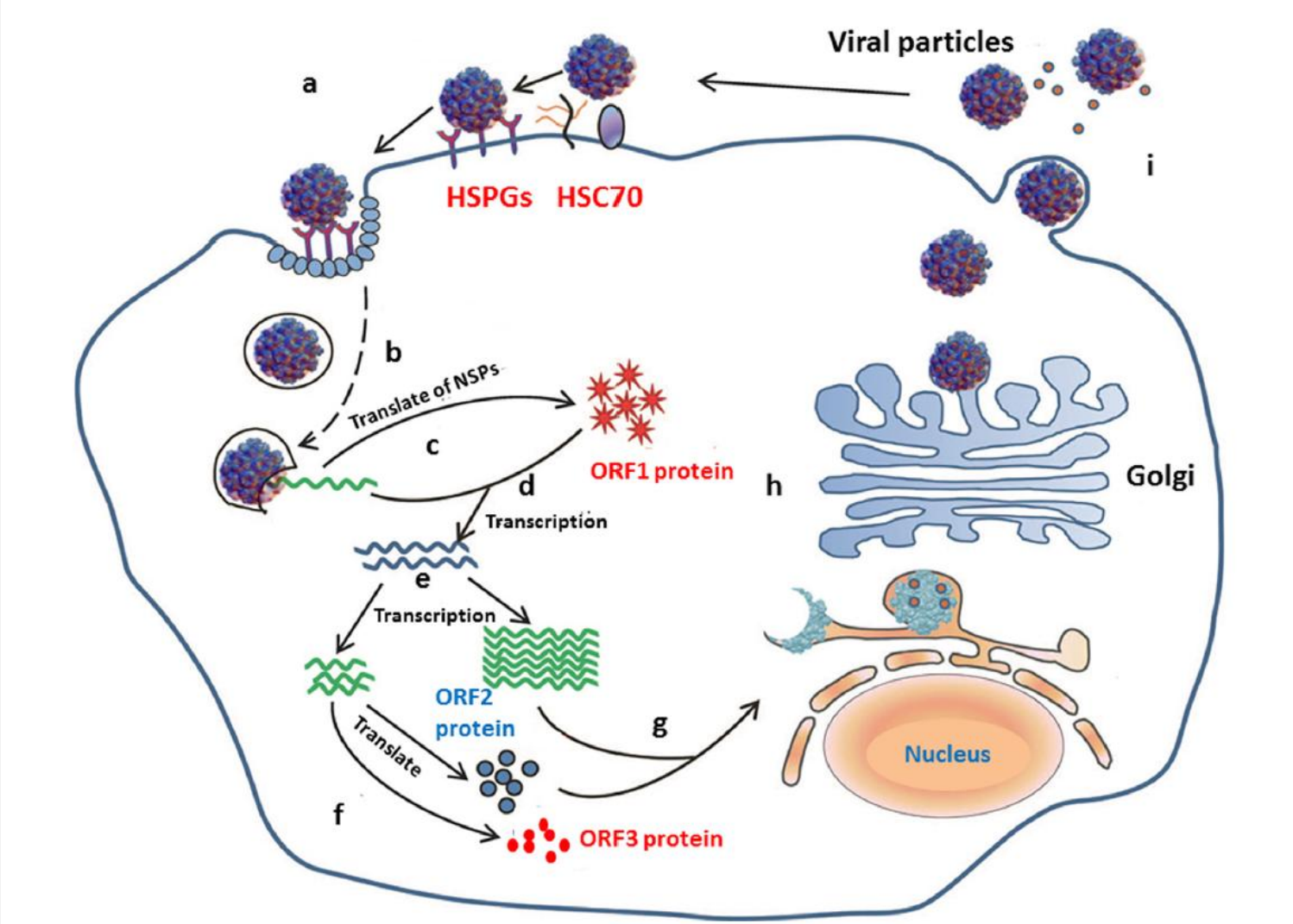


Fig. 3. Replication cycle of HEV.

Infection, Genetics and Evolution 22 (2014) 40–59

Vie di trasmissione dell'epatite E

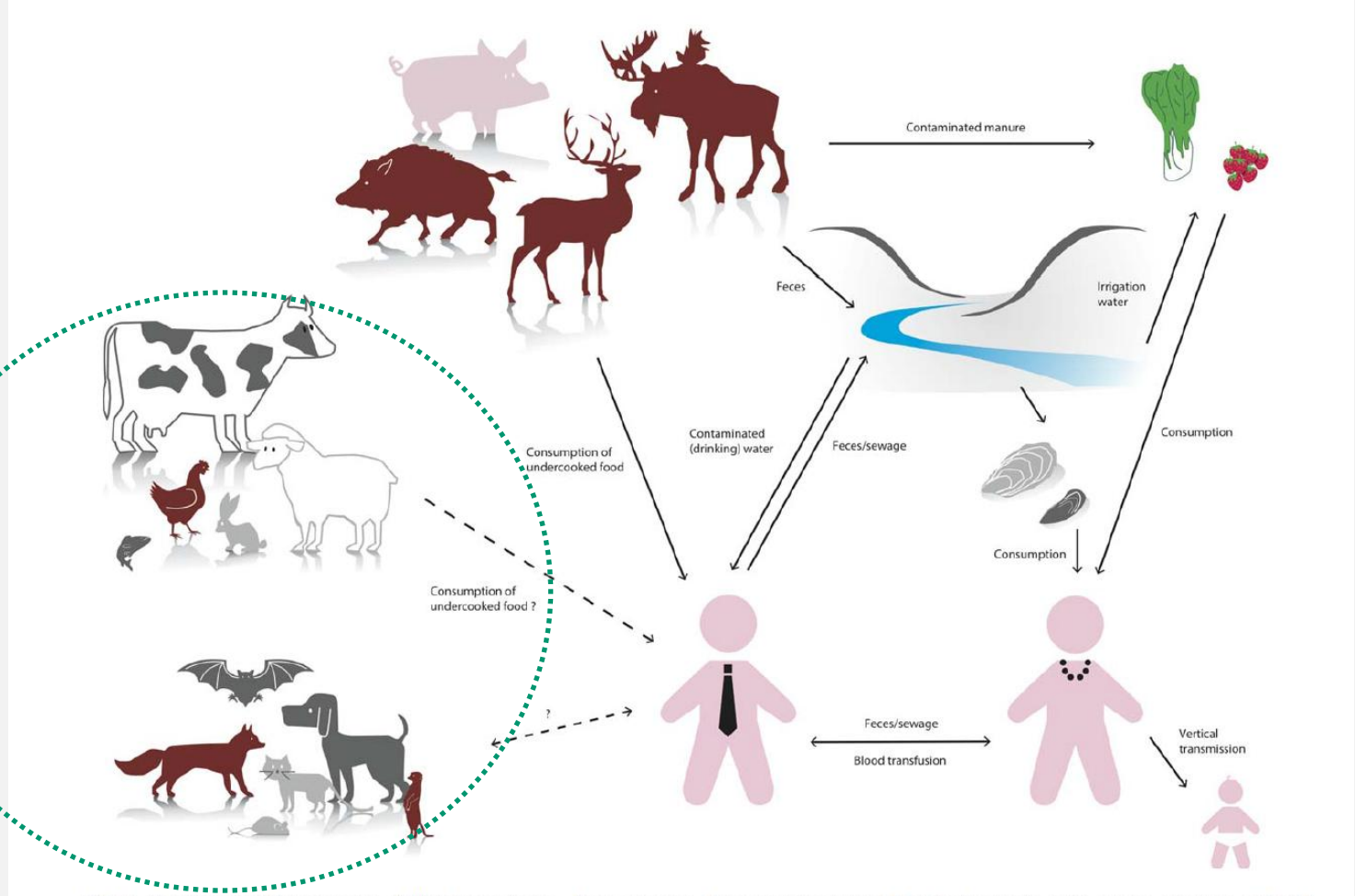


Fig. 2. Overview of different routes of HEV transmission. Proven modes of transmission/spread are indicated in solid arrows, whereas potential routes of spread are specified with dashed arrows.

Epidemiologia

- Incubazione: circa di 40 gg (2-10 settimane)
- La viremia è transitoria, nella fase preitterica e scompare alla comparsa dei sintomi (eccetto cronicizzazione)
- L'eliminazione fecale comincia pochi giorni prima dell'ittero (in media 5) e si riduce dopo 2-3 settimane
- Nei paesi ad alta endemia la trasmissione è prevalentemente di tipo fecale-orale con acqua e cibi contaminati.
- Nei paesi a bassa endemia trasmesso da animali (zoonosi)
- È descritta la trasmissione in utero dell'infezione che può verificarsi dal 23 al 50% ed è spesso associata ad aborto e/o morte neonatale
- La letalità in gravidanza è molto alta e può arrivare al 15-20%
- La cronicizzazione dell'epatite è stata recentemente descritta ma solo per il genotipo HEV Gt3. La cronicizzazione è stata osservata nei pazienti immunodepressi.

Aspetti epidemiologici in aree endemiche e non

Table 2 Differences in epidemiological and clinical features associated with hepatitis E in disease-endemic and non-endemic regions

Feature	Endemic regions	Non-endemic regions
Geographical locations	Underdeveloped countries mostly in Asia and Africa	Developed countries in Europe, North America, parts of Asia, Australia
Epidemiological patterns	Large epidemics, small outbreaks and sporadic cases	Only sporadic cases
Water-borne transmission	Well known, most common route	Unknown
Animal to human transmission	Not reported	Shown; a very likely mode of transmission
Animal reservoir	No	Yes
Virus genotype	Almost entirely genotypes 1 and 2, a few cases of genotype 4 in China	Genotype 3; occasional cases of genotype 4 in Taiwan
Age group	Young men most commonly affected	Usually elderly
Chronic infection	Not known	Reported in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs
Severity	Variable severity, including fulminant hepatic failure	Severity and poor outcome is related to coexistent disease conditions
Relationship with pregnancy	Particularly high rates of symptomatic disease and of more severe disease in pregnant women than in men and non-pregnant women	No data on pregnant women

HEV

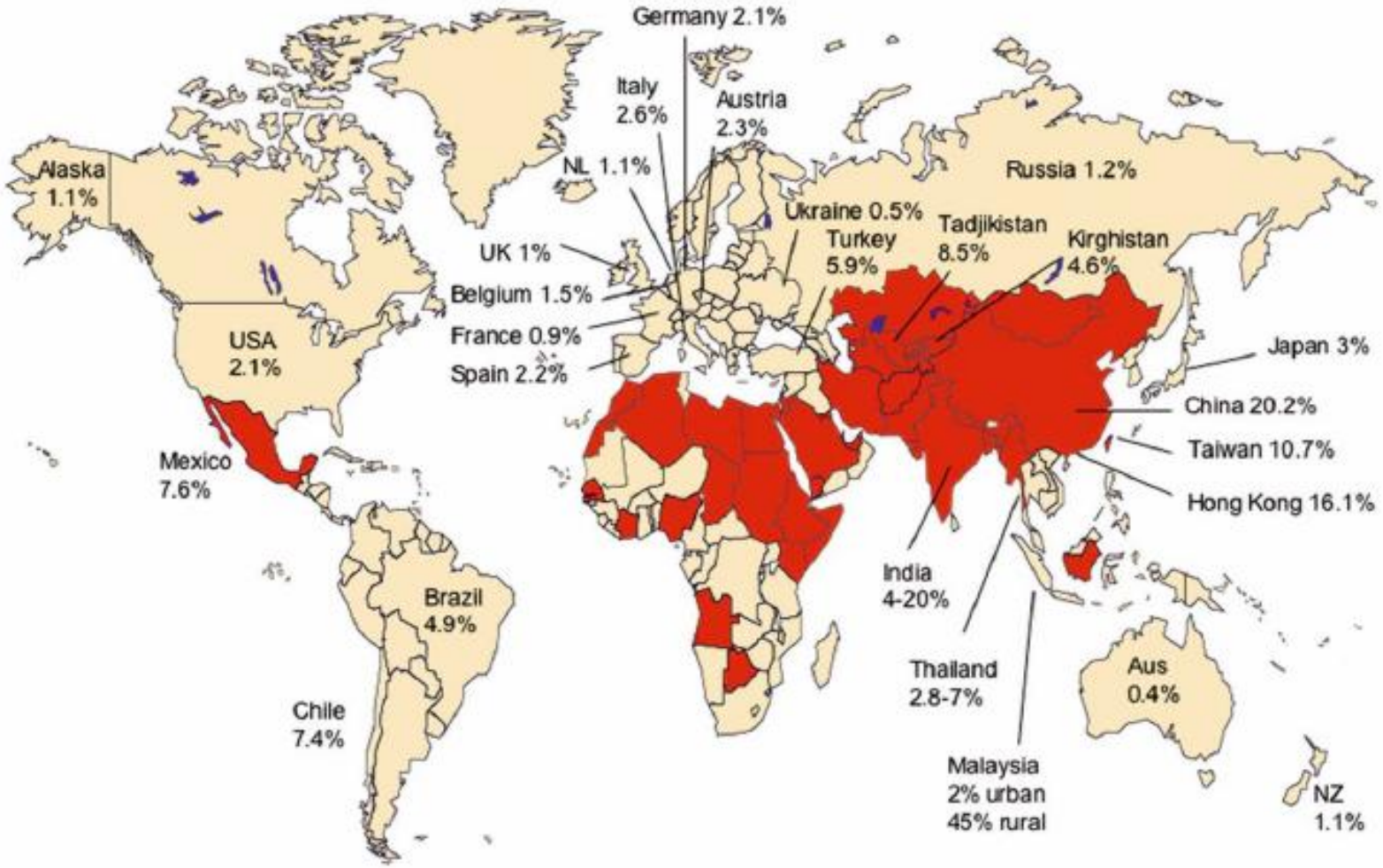


Figure 1. HEV endemic areas and global seroprevalence. Red areas on the map indicate regions of the world that are endemic for hepatitis E and where >25% of acute viral hepatitis is due to HEV. Superimposed on this map are seroprevalence rates of HEV from various countries, determined in independent studies.

Distribuzione dei genotipi HEV

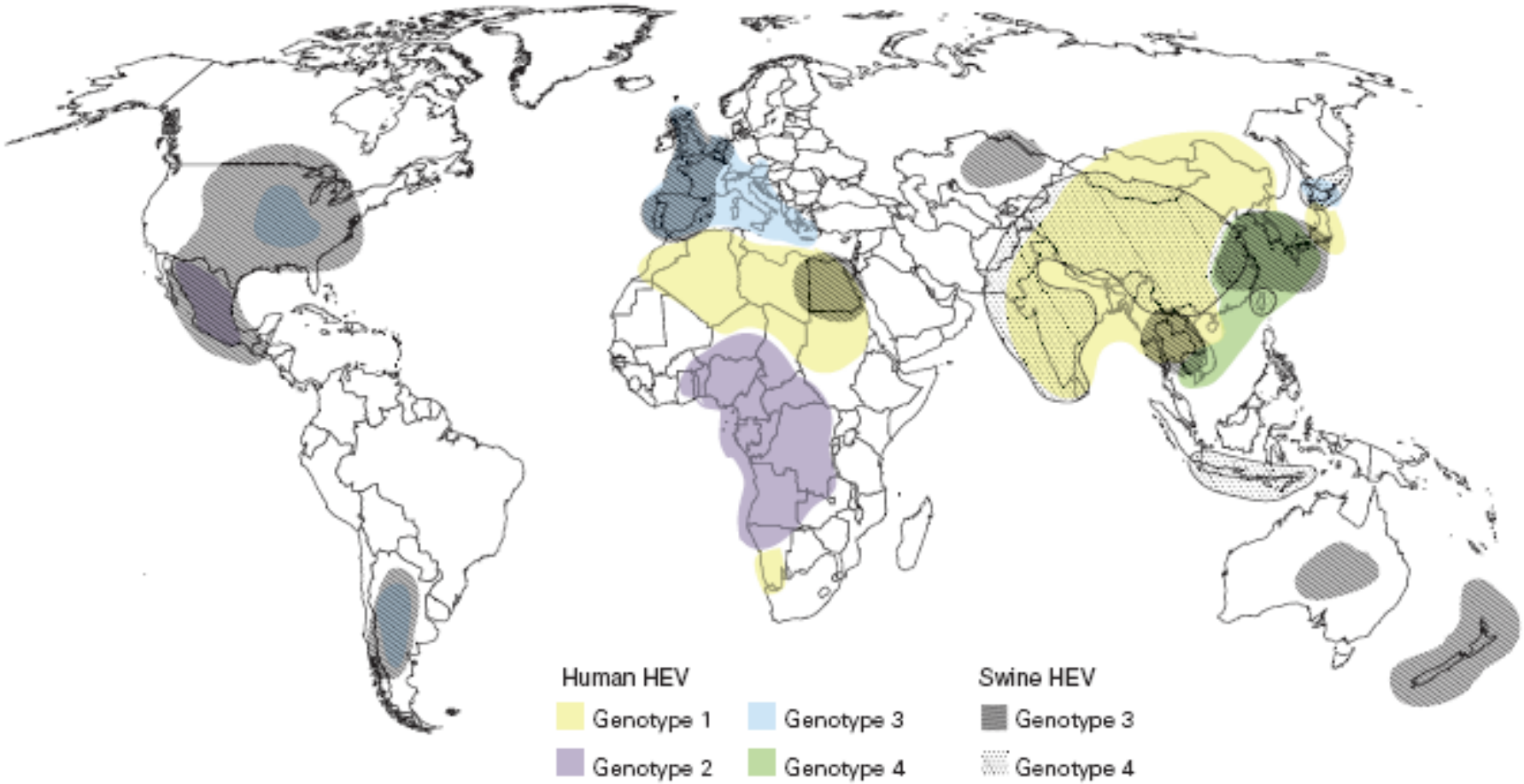


Figure 3 Map showing geographical distribution of hepatitis E virus genotypes among (a) human isolates, and (b) swine isolates. (Modified from Purcell and Emerson. *J. Hepatol.* 2008; **48**: 494–503.)

Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

GENOTYPE	SUBTYPE	ORIGIN	COUNTRY
1	a		India, Pakistan, Vietnam, Japan, Burma, Nepal, Spain
	b		China, Bangladesh, Pakistan, Haiti, Cuba
	c		China, Japan, India, Kyrgyzstan, Uzbekistan
	d		Algeria, Morocco
	e		Namibia, Egypt, Sudan, Chad, Djibouti, Algeria, Spain.
GENOTYPE	SUBTYPE	ORIGIN	COUNTRY
2	a		Mexico
	b		Nigeria, Chad, Central African Republic, Democratic Republic of Congo, Egypt, Namibia

Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

GENOTYPE	SUBTYPE	ORIGIN	COUNTRY
3	a		EEUU, Spain, Japan, Korea, China, Cuba, Netherlands, Germany, Canada, Democratic Republic of Congo
	b		Japan, China, Canada.
	c		Netherlands, France, Germany
	d		Taiwan.
	e		Greece, France, Spain, United Kingdom, Japan, Thailand
	f		Spain, Japan, Greece, France, Netherlands, United Kingdom, New Caledonia, Thailand
	g		Kyrgyzstan
	h		Italy, New Zealand, Uruguay
	i		Argentina, Austria, Bolivia, Uruguay
	j		Canada, Australia, Mexico

Distribuzione ed epidemiologia dei genotipi di HEV

GENOTYPE	SUBTYPE	ORIGIN	COUNTRY
4	a		China, Taiwan
	b		China, Japan, Indonesia, Vietnam, Taiwan, Belgium
	c		China, Japan
	d		China, Italy
	e		India
	f		Japón, Vietnam, Germany
	g		China

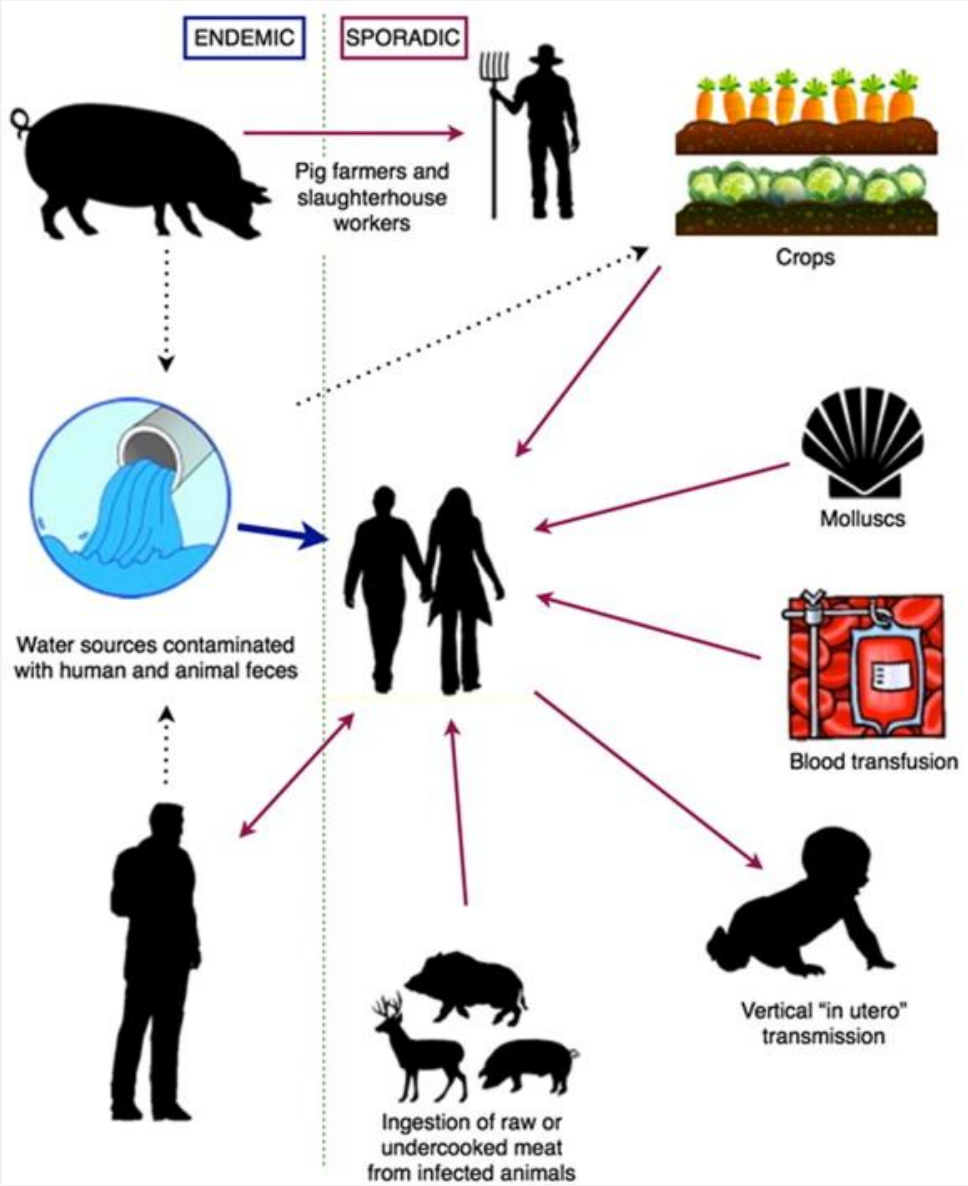


Fig. 5. Transmission routes of HEV.

Hepatitis E: An emerging disease, Infection, Genetics and Evolution, Volume 22, 2014, 40–59

Sieroprevalenza per HEV in Europa - donatori di sangue

Paese	test	Sieroprevalenza %
Svezia	Abbott	9,3
Inghilterra	Genelabs	16-25
Germania	Mikrogen	6,8-11,0
Francia	Genelabs	3,2-16,6
Svizzera	Genelabs	4,9
Spagna	DiaPro, Abbott	1,1-3,9
Portogallo	Abbott	4,0
Serbia	In house	15,0
Italia	DiaPro	1,3

Prevalenza del HEV in Europa

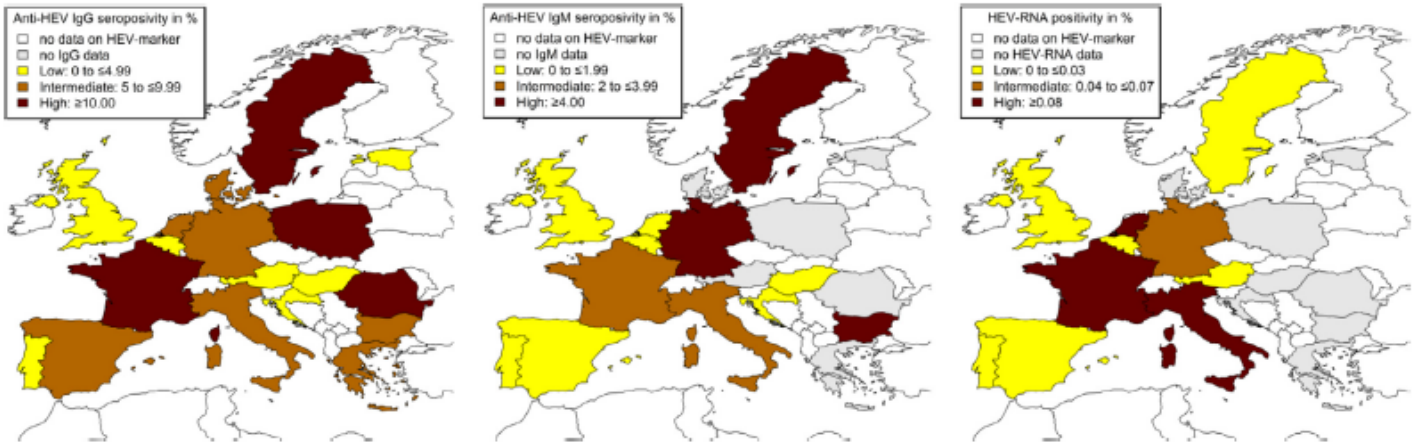


Fig. 2. Adjusted anti-HEV IgG, IgM and HEV-RNA positivity by EU/EEA country. Anti-HEV IgG and IgM estimates adjusted for applied assay, underlying study population and midpoint of age-range. HEV-RNA estimates adjusted for applied assay and underlying study population.

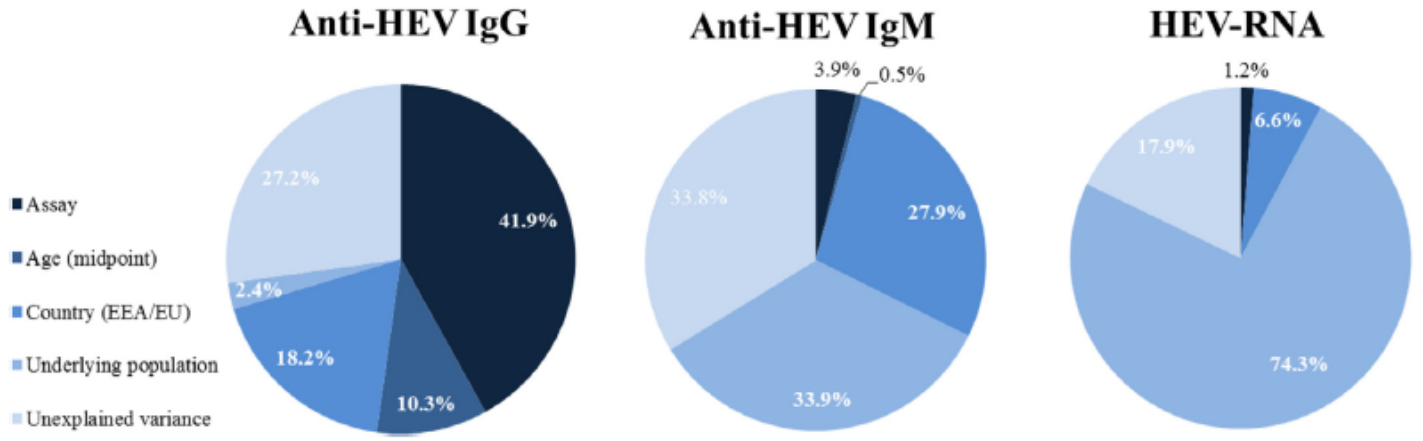


Fig. 3. Importance of variables for HEV seropositivity by infection marker. Based on deviance in multivariable regression models.

Journal of Infection 77 (2018) 544–552