

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**CENTRO NAZIONALE OMS PER L'INFLUENZA**  
**Sorveglianza virologica dell'influenza**  
**in Italia (stagione 2006-2007)**

A cura di  
Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Angela Di Martino, Maria Interisano,  
Laura Calzoletti, Concetta Fabiani, Marzia Facchini,  
Maria Laura Pasqua e Tiziana Grisetti

*Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate*

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN**

**07/24**

Istituto Superiore di Sanità

**Centro Nazionale OMS per l'Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2006-2007).**

A cura di Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Angela Di Martino, Maria Interisano, Laura Calzoletti, Concetta Fabiani, Marzia Facchini, Maria Laura Pasqua e Tiziana Grisetti  
2007, v, 29 p. Rapporti ISTISAN 07/24

I virus influenzali sono responsabili di una malattia respiratoria acuta e altamente contagiosa, tipicamente associata all'insorgenza di epidemie. La vaccinazione rimane l'arma più efficace per prevenire e combattere l'influenza. Il sistema di sorveglianza dell'influenza si avvale di una rete costituita da 110 Centri Nazionali, che collaborano con i 4 Centri di Riferimento OMS (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo). Il continuo monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in tutte le Regioni del mondo permette di identificare le varianti virali emergenti e di valutare, dal punto di vista sia antigenico che molecolare, il grado di variazione acquisita dai virus influenzali circolanti nella popolazione, con l'obiettivo principale di aggiornare l'annuale composizione vaccinale. Nel seguente rapporto sono riassunti i dati della sorveglianza virologica per la stagione influenzale 2006-2007.

*Parole chiave:* Virus influenzale, vaccinazione, Italia, OMS

Istituto Superiore di Sanità

**National Influenza WHO Centre. Virological influenza surveillance in Italy (2006-2007 season).**

Edited by Isabella Donatelli, Simona Puzelli, Angela Di Martino, Maria Interisano, Laura Calzoletti, Concetta Fabiani, Marzia Facchini, Maria Laura Pasqua and Tiziana Grisetti  
2007, v, 29 p. Rapporti ISTISAN 07/24 (in Italian)

Influenza viruses are responsible for a highly contagious respiratory disease, which typically results in seasonal epidemics. Vaccination is one of the main influenza prevention methods. The influenza network surveillance consists of 110 National Influenza Centres collaborating with the WHO Reference Centres for Influenza of Atlanta, London, Melbourne and Tokyo. This network helps to monitor influenza activity all over the world, it allows the timely identification of variant emerging in the interpandemic period and provides an antigenic and molecular evaluation of the variability degree of the influenza viruses circulating world-wide. This report is a summary of the influenza 2006-2007 season data.

*Key words:* Influenza virus, vaccination, Italy, WHO

Per informazioni su questo documento scrivere a: [isabella.donatelli@iss.it](mailto:isabella.donatelli@iss.it)

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Donatelli I, Puzelli S, Di Martino A, Interisano M, Calzoletti L, Fabiani C, Facchini M, Pasqua ML, Grisetti T (Ed.). *Centro Nazionale OMS per l'Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2006-2007)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. (Rapporti ISTISAN 07/24).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2007

**La sorveglianza virologica dell'influenza si è avvalsa della collaborazione di:**

**a) Laboratori periferici (Rete Influnet)**

Università di Genova

Dipartimento di Scienze della Salute: *Pietro Crovari, Filippo Analdi*

Università di Milano

Dipartimento di Sanità Pubblica Microbiologia Virologia, Sezione di Virologia applicata alla Sanità Pubblica: *Fabrizio Pregliasco*

Università di Trieste

UCO Igiene e Medicina Preventiva, Dipartimento Scienze di Medicina Pubblica: *Cesare Campello, Pierlanfranco D'Agaro*

Università di Padova

Dipartimento Microbiologia, Virologia e Biotecnologie Mediche: *Giorgio Palù*

Università di Parma

Dipartimento di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene: *Marialuisa Tanzi*

Università di Firenze

Dipartimento di Sanità Pubblica: *Alberta Azzi*

Università di Siena

Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e Sanità Pubblica: *Emanuele Montomoli*

Università di Perugia

Dipartimento Specialità Medico Chirurgiche e Sanità Pubblica, Laboratorio di Virologia: *A. Maria Iorio*

Università Cattolica "S. Cuore" di Roma

Istituto di Microbiologia: *Paola Cattani*

Università di Napoli

Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Sezione di Igiene: *Maria Triassi, Gabriella Ribera*

Università di Lecce

Dipartimento di Scienze e Tecnologia Biologiche ed Ambientali (DiSTeBA): *Antonella De Donno, Manuela Quattrocchi*

Università di Sassari

Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Microbiologia Sperimentale e Clinica: *Antonina Dolei*

Università di Palermo

Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Sezione di Igiene: *Francesco Vitale*

Azienda Sanitaria ASL Centro Sud Bolzano, Laboratorio Interaziendale di Microbiologia e Virologia: *Clara Larcher*

Ospedale Amedeo di Savoia, Torino: *Pietro Giorgio Pistono*

Oltre ai sopraelencati 15 laboratori della Rete Influnet hanno anche collaborato i seguenti laboratori:

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Servizio di Virologia, Pavia  
*Giuseppe Gerna, Fausto Baldanti*

AOU Policlinico, Laboratorio di Biologia Molecolare, UOC Igiene, Bari  
*Michele Quarto, Cinzia Germinario, Maria Chironna*

Le regioni Lazio e Campania sono state monitorate oltre che dai Laboratori periferici regionali, anche presso l'Istituto Superiore di Sanità (Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, MIPI) da:

Centro Nazionale Influenza (*National Influenza Centre, NIC*)

Reparto di Epidemiologia

*Giovanni Rezza, Catia Valdarchi, Francesca Farchi*

L'attività dei Laboratori sopraelencati rientra nell'ambito del seguente programma:

- Accordo di collaborazione tra Ministero della Salute e Istituto Superiore di Sanità: "Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e di alcuni laboratori del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali".

Il coordinamento e il ritorno delle informazioni sull'andamento nazionale dell'influenza sono stati curati da:

Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

Ufficio V Malattie Infettive e Profilassi Internazionale

*Maria Grazia Pompa, Olivia Callipari*

Hanno collaborato inoltre Marina Sbattella del Servizio Cucina e Armando Cesolini del Servizio Stabulario del Dipartimento MIPI.

## **b) Medici sentinella**

Medici di medicina generale e pediatri di libera scelta che hanno partecipato alla sorveglianza virologica dell'influenza, suddivisi per regione di appartenenza.

### **Campania**

*Amabile Rocco, Amoroso Riccardo, Auricchio Giuseppe, Baracchini Paolo, Bello Lorenzo, Beluso Giuseppe, Bernardi Giuseppe, Boncompagni Salvatore, Bove Filippo, Bovenzi Arcangelo, Bufano Carmine, Buonuomo Giuseppe, Califano Giancarlo, Carannante Maria, Carpentieri Rodolfo, Carpino Antonio, Caruso Vincenzo, Casani Antonella, Caso Corrado, Castaldo Gennaro, Castaldo Luigi, Causa Pasquale, Cecere Aniello, Ciampa Paola Maria Cinzia, Ciccarelli Mario, Ciotola Pietro, Ciuffi Luigi, Citro Amodio, Colucciello Gerardo, Constantino Angelo, Crescenzo Antonio, Crocamo Arnaldo, Cutillo Giovanni Antonio, D'Alvano Luigi, De Chiara Simone, De Fazio Edoardo, De Giovanni Maria, De Marca Ermenegildo, De Pascale Augusto, De Prosperis Antonio, Di Feo Antonio, Di Girolamo Pietro, Di Leva Gioacchino, Di Lorenzo Raffaele, Di Maria Giavanni, Di Mezza Giuseppe, Di Muccio Maria Josè, Di Tota Gennaro, Ercolini Paola, Ercolino Luigi, Fardello Ciro, Fasano Antonietta, Fasolino Antonio, Faticati Domenico, Fischetti Antonio, Gallo Patrizia, Genua Saverio, Gianpaolo Carlo, Grande Celestino, Graziano Liberatore, Iannolillo Antonio, Iannone Agnese, Izzo Anna Maria, Izzo Antonio, Kurtam Shafik, Lardo Gerardo, Lavorgna Filomeno, Lepore Mario, Limauro Raffaele, Losco Raffaele, Maione Biancamaria, Marigliano Assunta Edna, Martini Domenico Antonio, Mastrolia Giulio, Meola Pietro, Montefusco Alfredo, Morcaldi Luigi, Mosca Luigi, Napodamo Bartolomeo, Napoletano Antonio, Nardi Andrea, Occhinegro Aurelio, Paludi Giuseppe, Pascarella Giuseppe, Peluso Angelo, Pergamo Basilio, Pezzullo Vincenzo, Polistina Claudio, Pulcino Lupo Giacomo, Renna Alessandro, Rizzo Maria, Rizzolo Giovanni, Romano Salvatore, Rosa Federico, Rubano Carmelo, Ruggiero Giuseppe, Salvati Piera, Sannino Antonio, Santoro Luigi, Sassi Roberto, Sasso Sara, Savignano Lucia Carla, Scilla Alfonso, Scimia Giuseppe, Scovotto Maria Antonietta, Sellitto Raffaele, Serio Rosa, Servodidio*

*Carmela, Simeone Claudio, Simeone Domenico, Simoniello Rosangela, Smaldone Giovanna, Sorice Nunziata, Soverina Patrizio, Tarallo Nicola, Vecchio Enrico, Vicinanza Pio, Vitello Giuseppe, Volpe Augusto, Volpe Giuseppina.*

**Emilia Romagna**

*Acerbi Maria Angela, Artusi Cristiano, Azzolini Luigi, Bacchi Riccardo, Balducci Alessandra, Bassi Beatrice, Bettuzzi Davide, Bordoni Pierangelo, Cadoni Fulvio, Caroli Eugenio, Centenaro Giovanni Maria, Contini Maurizio, Dall'Agata Liviana, Dall'osso Darfo, Faccani Gino, Frisoni Ilaria, Galloni Claudio, Giovannini Anna, Gregari Giuseppe, Guerra Andrea, Masini Milena, Mazza Tullio Valerio, Mazzetti Gaito Piero, Miserotti Giuseppe, Monari Gian Luigi, Montanari Giuseppe, Montori Claudio, Morini Massimo, Mussati Pier Paolo, Paltrinieri Amelia, Parodi Corrado Antonio, Patierno Marco, Randi Alberto, Reboli Pietro, Ripa Maria, Sacchetti Roberto, Salera Marcello, Scagliarini Alessandra, Simoni Marco, Tancredi Massimo, Tondi Lidia Erminia, Treve Maddalena, Turchetti Maria Elisabetta, Vallicelli Roberto, Valpiani Armando, Vescovi Maurizio, Viaroli Mario, Vicini Maurizio, Zingoni Stefano.*

**Lazio**

*Amatucci Stanislao, Amoruso Giuseppe, Azzolini Micheline, Bernardini Betti Luca, Bevilacqua Stefano, Borelli Massimo, Bosco Roberto, Candiloro Enrico, Carnevale Flora Rita, Caroselli, Antonio, Ciracò Maria del Carmen, Cirelli A. Vittoria, Colantonio Roberto, Colistra Claudio, Corongiu Maria, Costantini Anna Maria, D'Annibale Francesco, Di Mauro Caterina, Donato Giuseppe, D'Uva Mario, Finzi Massimo, Fiorillo Alfonso, Frittaion Fabio, Galieti Luigi, Lanni Roberta, Mangoni Angelo, Mangullo Angelo, Marchionne Maurizio, Maretto Giancarlo, Marri Gallieno, Milani Luigi, Morano Donatella, Moricone Antonio Luigi, Muzzioli, Giovanni Luigi, Natili Tommaso, Nobile Antonio, Nuccetelli Danilo, Pace Marina, Palma Fabrizio, Parrotta Rosa Maria, Piazzai Loredana, Pietricola Elio, Pizzutelli Caterina, Pontone Gravaldi Serafino, Procopio Caterina, Ranucci Alessandro Alberto, Reali Laura, Santodonato Claudio, Scholl Maurizio, Scolamiero Liliana, Scorletti Antonio, Serafini Maria Angela, Sisti Tiziana, Valente Michele, Verginelli Antonio, Vignolini Sandro, Zito Calogero, Zoino Fernando.*

**Provincia autonoma di Bolzano**

*Clementi Walther, Hopfgartner Albert, Iseppi Rosanna, Mair Ewald, Riva Roberto, Widmann Klaus, Wieser Konrad.*

**Sardegna**

*Argiolas Lino, Atzeni Luigi, Boccone Nicolfranco, Caliandro Rosa Maria, Cera Melania, Cuccu Angelo, Lisci Luigi, Lixia Giuseppe, Mannironi D. Alberto, Masala Paola, Monni Piero Domenico, Pais Antonio, Petti Stefano, Pinna Antonio, Senes Antonio, Serra Anna Rita, Vardeu M. Francesca, Zara Pierangelo.*

**Toscana**

*Bellotti Anna, Bussotti Alessandro, Ermini Anna Maria, Guarducci Massimo, Miniati Stefano, Pattarino Eugenio, Pescitelli Alessandro, Rafanelli Paola, Vitali Rosati Giovanni.*



# INDICE

<b>Introduzione</b> .....	1
<b>Dati del Centro Nazionale Influenza in Italia</b> .....	3
Sorveglianza virologica .....	3
Organizzazione e strutture coinvolte .....	3
Metodi impiegati nella diagnosi virologica.....	4
Analisi di sequenziamento nucleotidico e filogenesi.....	4
Risultati delle indagini virologiche in Italia .....	5
Caratterizzazione sierologica e molecolare degli isolati virali.....	9
Sottotipo A/H1N1 .....	9
Sottotipo A/H3N2 .....	11
Tipo B.....	11
<b>Circolazione dei virus influenzali in Europa e nel mondo</b> .....	13
Isolamenti virali in Europa .....	13
Isolamenti virali nel mondo .....	15
Sottotipo A/H3N2 .....	15
Sottotipo A/H1N1 .....	16
Tipo B.....	16
<b>Raccomandazioni dell'OMS per la vaccinazione antinfluenzale 2007-2008</b> .....	17
Composizione del vaccino per la stagione 2007-2008 .....	17
<b>Bibliografia</b> .....	18
<b>Appendice</b>	
Protocollo operativo (stagione 2006-2007) del sistema di sorveglianza FLU-ISS: estratto della parte virologica .....	23





## INTRODUZIONE

L'influenza è una malattia infettiva acuta, che interessa prevalentemente l'apparato respiratorio, provocata da virus appartenenti alla famiglia degli Orthomyxovirus.

È altamente contagiosa e trasmissibile per via aerea e rappresenta, pertanto, una delle malattie infettive più diffuse su scala mondiale costituendo un serio problema sia in termini di mortalità che di morbilità.

In genere, l'influenza si presenta principalmente con sintomi a carico del sistema respiratorio superiore, anche se sintomi di tipo generalizzato, come febbre elevata, cefalea, mialgia e malessere, fanno comunemente parte del quadro clinico.

L'infezione del virus influenzale avviene inizialmente a carico di alcune cellule del tratto respiratorio (faringe, laringe, trachea, bronchi), dove il virus si riproduce in 4-6 ore. Dopo questo breve periodo, l'infezione si diffonde più ampiamente durante il successivo periodo di "incubazione", che può essere compreso tra 18 e 72 ore, in relazione alla quantità di virus infettante e alla capacità di difesa dell'organismo (reazioni anticorpali del sistema immunitario). All'influenza sono associate serie complicanze, qualora si verificano superinfezioni batteriche. Essa, inoltre, è responsabile di un eccesso di mortalità nelle categorie di soggetti maggiormente a rischio, come ad esempio negli anziani o nei soggetti in cui erano già preesistenti condizioni patologiche predisponenti.

L'influenza si distingue dalle altre infezioni respiratorie acute per il suo andamento tipicamente stagionale. I virus influenzali A e B, responsabili di malattia nell'uomo, vanno incontro a frequenti e permanenti cambiamenti del loro assetto genetico, determinando la comparsa di nuove varianti virali dal punto di vista antigenico verso le quali la maggior parte della popolazione risulta immunologicamente non protetta. I cambiamenti antigenici cui vanno incontro i virus influenzali possono essere di minore entità (*drift* antigenico); tali cambiamenti sono frequentissimi e portano costantemente alla comparsa di ceppi responsabili delle epidemie influenzali che si susseguono di anno in anno.

Essendo l'influenza una malattia di origine virale, l'uso degli antibiotici risulta inefficace nel combatterla (1-18); ma tali farmaci sono tuttavia necessari se si presentano complicazioni batteriche. Attualmente sono disponibili farmaci antivirali che, se assunti tempestivamente, bloccano la diffusione del virus da una cellula all'altra dell'organismo e attenuano i sintomi rendendo più breve il decorso della malattia.

Vaccinarsi resta in ogni caso il modo migliore, in termini di costo-efficacia e costo-beneficio, per prevenire e combattere l'influenza. Sia perché aumentano così le probabilità di non contrarre la malattia sia perché, in caso di sviluppo di sintomi influenzali, questi sono molto meno gravi e, generalmente, non seguiti da ulteriori complicanze. La vaccinazione è particolarmente raccomandata nei soggetti di ogni età con malattie respiratorie, cardiache o metaboliche e negli anziani con più di 65 anni (19).

L'aggiornamento annuale della composizione vaccinale antinfluenzale, costituisce lo scopo principale del Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza coordinato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attraverso i suoi 4 Centri internazionali di riferimento (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo) che collaborano con 110 Centri Nazionali che costituiscono la rete del sistema di sorveglianza dell'influenza. L'OMS ha, infatti, predisposto, fin dal 1948, questa rete di Centri di osservazione e di rilevamento per l'influenza, il cui obiettivo principale è identificare precocemente le nuove varianti virali circolanti al fine di intraprendere misure appropriate e tempestive in risposta ad epidemie influenzali di una certa entità.

A Ginevra, ogni anno, nel mese di febbraio, si svolge un incontro internazionale organizzato dall'OMS, nel quale viene fissata, sulla base delle informazioni epidemiologiche, virologiche e sierologiche raccolte dai Centri nazionali, la composizione del vaccino antinfluenzale.

In Italia, la rete di sorveglianza virologica ed epidemiologica, è costituita dal Ministero della Salute, dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il Centro Nazionale Influenza (*National Influenza Centre*, NIC), dal Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza (CIRI), dai Medici di base e dai Pediatri di libera scelta. Principale obiettivo è quello di fornire dati utili a ridurre l'incidenza dell'influenza, a monitorare l'andamento dell'epidemia e a verificare l'efficacia della campagna vaccinale.

Specifiche campagne di vaccinazione per l'immunoprofilassi vaccinale vengono promosse annualmente dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Sono di seguito riportati i principali risultati della attività di sorveglianza virologica della stagione 2006-2007 e le conseguenti raccomandazioni relative alla nuova composizione vaccinale per la stagione 2007-2008 nell'emisfero settentrionale.

## DATI DEL CENTRO NAZIONALE INFLUENZA IN ITALIA

In questa sezione sono riassunti i dati relativi al monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in Italia durante il periodo compreso tra la 46<sup>a</sup> settimana del 2006 (13-19 novembre) e la 17<sup>a</sup> settimana del 2007 (23-29 aprile).

Questa attività viene svolta nell'ambito del sistema integrato di sorveglianza virologica e clinico-epidemiologica, attivo in Italia dal 1997. Le modalità di svolgimento della sorveglianza sancite dalla Conferenza Stato-Regioni (seduta del 28 settembre 2000) vengono aggiornate annualmente. In Appendice viene fornito l'estratto del Protocollo operativo riguardante la parte virologica del sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e coordinato dall'ISS (FLU-ISS).

### Sorveglianza virologica

#### Organizzazione e strutture coinvolte

Anche quest'anno il programma di sorveglianza virologica dell'influenza in Italia, si è avvalso della collaborazione di alcuni Laboratori periferici sia universitari che ospedalieri (Rete Influnet). La rete Influnet che collabora con l'ISS e partecipa alla sorveglianza virologica dell'influenza è così composta:

1. Università di Genova: Dipartimento di Scienze della Salute;
2. Università di Milano: Istituto di Virologia;
3. Università di Trieste: Istituto di Igiene e Medicina Preventiva;
4. Università di Parma: Dipartimento di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene;
5. Università di Firenze: Dipartimento di Sanità Pubblica;
6. Università di Siena: Istituto di Igiene, Laboratorio di Epidemiologia molecolare e Virologia;
7. Università di Perugia: Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Laboratorio Virologia;
8. Università Cattolica "S. Cuore", Roma: Istituto di Microbiologia;
9. Università di Napoli "Federico II": Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Sezione di Igiene;
10. Università di Lecce: Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali;
11. Università di Sassari: Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Microbiologia Sperimentale e Clinica;
12. Università di Padova: Dipartimento di Microbiologia, Virologia e Biotecnologie Mediche;
13. Università degli Studi di Palermo: Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Sezione di Igiene.
14. Azienda Sanitaria ASL Centro Sud, Bolzano: Laboratorio di Microbiologia e Virologia;
15. Ospedale Amedeo di Savoia di Torino: Dipartimento di Diagnostica di Laboratorio, Laboratorio Virologia;
16. NIC-ISS in collaborazione con il Reparto di Epidemiologia (entrambi del Dipartimento MIPI) (per l'ulteriore monitoraggio delle regioni Lazio e Campania).

Rilevante è stato anche il contributo di alcuni laboratori non ancora afferenti al sistema di sorveglianza virologica, quali:

- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia: Servizio di Virologia;
- AOU Policlinico di Bari: Laboratorio di Biologia Molecolare, UOC Igiene.

## Metodi impiegati nella diagnosi virologica

I campioni clinici utilizzati per la ricerca del virus influenzale sono rappresentati da tamponi faringei prelevati durante la fase acuta dell'infezione, generalmente caratterizzata da presenza di febbre elevata.

La raccolta dei tamponi faringei è stata eseguita utilizzando un apposito kit diagnostico fornito dall'ISS.

La presenza del virus influenzale nei campioni biologici è stata evidenziata attraverso l'isolamento virale e/o l'identificazione di componenti virali.

Per l'*isolamento* del virus sono state utilizzate colture cellulari di rene di cane (*Madin-Darby Canine Kidney Cells*, MDCK) (20-22), particolarmente sensibili alla crescita del virus influenzale, e uova embrionate di pollo (23-24), sistema essenziale per avere a disposizione virus vivo per la preparazione del vaccino.

La presenza di virus è stata evidenziata mediante la ricerca di attività emagglutinante nel liquido colturale soprannatante o nel liquido allantoideo delle uova embrionate.

Per la tipizzazione e/o sottotipizzazione dell'agente emagglutinante isolato sono stati utilizzati metodi di identificazione sierologica, come il test di inibizione dell'emagglutinazione (*Haemagglutination Inhibition*, HI) (25-27), utilizzando antisieri policlonali prodotti in pollo e/o furetto presso l'ISS, qui di seguito elencati:

- antisiero A/California/7/04 e A/Wisconsin/67/05;
- antisiero A/New Caledonia/20/99 e A/Solomon Islands/3/06;
- antisiero B/Malaysia/2506/04 e B/Jiangsu/10/03.

Per l'*identificazione* di componenti virali (nucleoproteina NP e proteina di superficie emagglutinina HA) direttamente nei campioni clinici, si è fatto ricorso a metodi di diagnosi rapida, quali:

- *RT-PCR* (reazioni polimerasiche a catena di tipo "multiplex", precedute da trascrizione inversa) (28-36).  
La RT-PCR è stata condotta mediante l'utilizzo di coppie di *primer* dirette verso regioni altamente conservate delle proteine virali interne tipo-specifiche (es. la nucleoproteina-NP dei virus influenzali) e di superficie sottotipo-specifiche (es. l'emagglutinina-HA dei virus influenzali), permettendo in tal modo, oltre alla diagnosi di influenza, anche la tipizzazione e/o sottotipizzazione del virus identificato.
- *Directigen FLU A+B* (saggio immunoenzimatico su membrana per la ricerca qualitativa e rapida dell'antigene virale NP dell'influenza A e B direttamente nei campioni clinici) (37-39).

## Analisi di sequenziamento nucleotidico e filogenesi

Gli amplificati ottenuti mediante la reazione di RT-PCR sono stati purificati e utilizzati nella successiva fase di sequenziamento in cui si è fatto uso del kit "Big Dye Terminator Cycle Sequencing" (Applied Biosystems).

Le analisi e l'allineamento delle sequenze sono state eseguite mediante il programma BIOEDIT 7.0.3. (40-41).

Le analisi filogenetiche relative al dominio HA1 della HA sono state effettuate utilizzando il pacchetto software MEGA2, versione 2.1 e confrontando le sequenze dei virus isolati con quelle già presenti nelle banche dati specifiche (GenBank).

La costruzione dell'albero filogenetico è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining (42-46).

## Risultati delle indagini virologiche in Italia

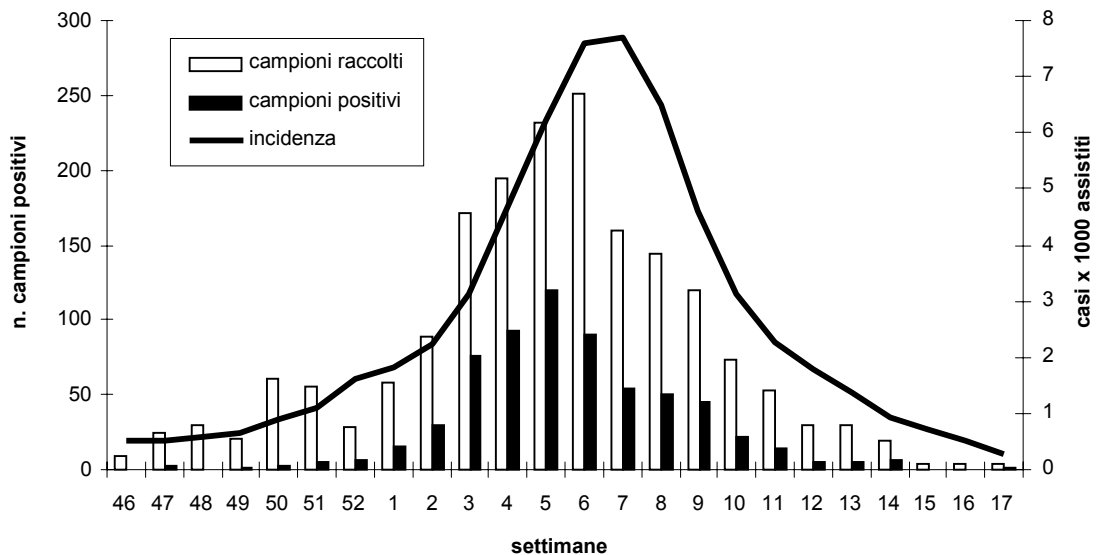
Il monitoraggio virologico è stato eseguito nel periodo compreso tra la 46<sup>a</sup> settimana del 2006 e la 17<sup>a</sup> settimana del 2007. Complessivamente sono stati analizzati 1869 campioni, di cui 643 sono risultati positivi (Tabella 1).

**Tabella 1. Virus influenzali isolati e/o identificati in Italia nella stagione 2006-2007, su un totale di 1869 campioni clinici raccolti (dati aggiornati al 20 giugno 2007)**

Tipizzati	Non sottotipizzati	Sottotipizzati	Varianti antigeniche prevalenti
<b>A</b> 607 (94%)	113 (19%)	<b>H3N2</b> 339 (56%)	A/Wisconsin/67/05 A/Hiroshima/52/05
		<b>H1N1</b> 155 (25%)	A/New Caledonia/20/99 A/Solomon Islands/3/06
<b>B</b> 36 (6%)			B/Malaysia/2506/04 (B/Victoria/2/87-like) B/Egypt/144/05 (B/Yamagata/16/88-like)

Il 34% dei campioni clinici raccolti e analizzati dall'ISS e dal CIRI, sono risultati positivi per influenza. Il periodo di massima raccolta dei campioni è stato registrato tra la 5<sup>a</sup> e la 6<sup>a</sup> settimana 2007. La stagione è stata contraddistinta dalla contemporanea circolazione di ceppi A/H1, A/H3 e B, sebbene i virus di tipo A (94%) siano risultati nettamente predominanti rispetto ai virus di tipo B. Nell'ambito del tipo A, sono stati prevalentemente isolati e/o identificati virus appartenenti al sottotipo A/H3 (56%), rispetto ai ceppi A/H1 (25%). Per il 19% dei ceppi di tipo A, il dato di sottotipizzazione non è disponibile.

Nelle Figure 1 e 2 sono riportati il numero di campioni analizzati e i virus risultati positivi alle indagini di laboratorio.



**Figura 1. Andamento settimanale dei campioni clinici raccolti, dei campioni positivi e dell'incidenza della sindrome influenzale nella stagione 2006-2007**

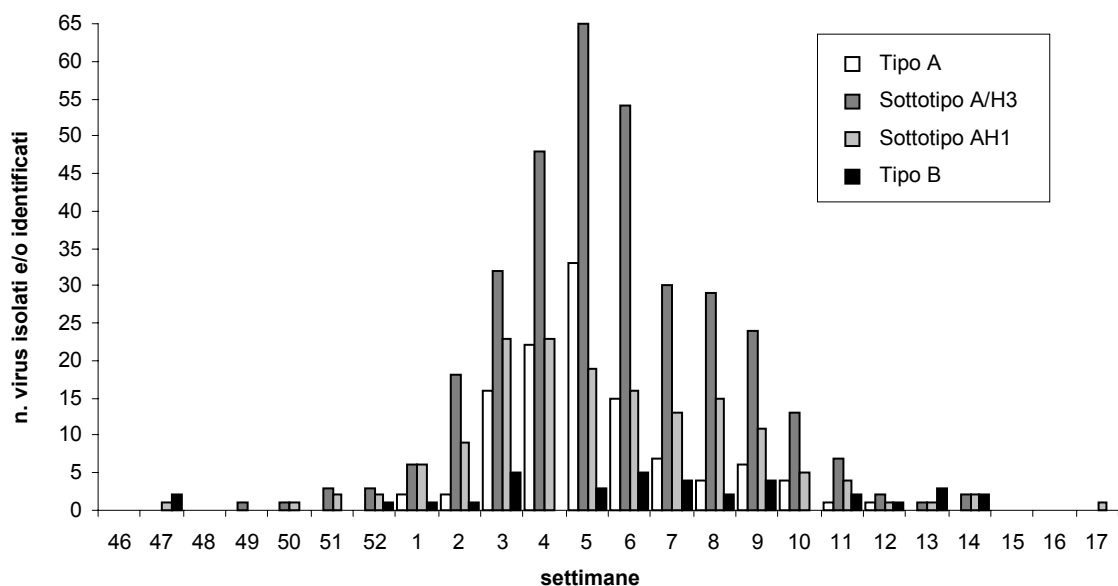


Figura 2. Andamento settimanale dei campioni positivi nella stagione 2006-2007

La distribuzione settimanale dei campioni positivi durante la stagione influenzale 2006-2007 e la distribuzione geografica della totalità dei virus identificati vengono mostrate, rispettivamente, nelle Figure 3 e 4.

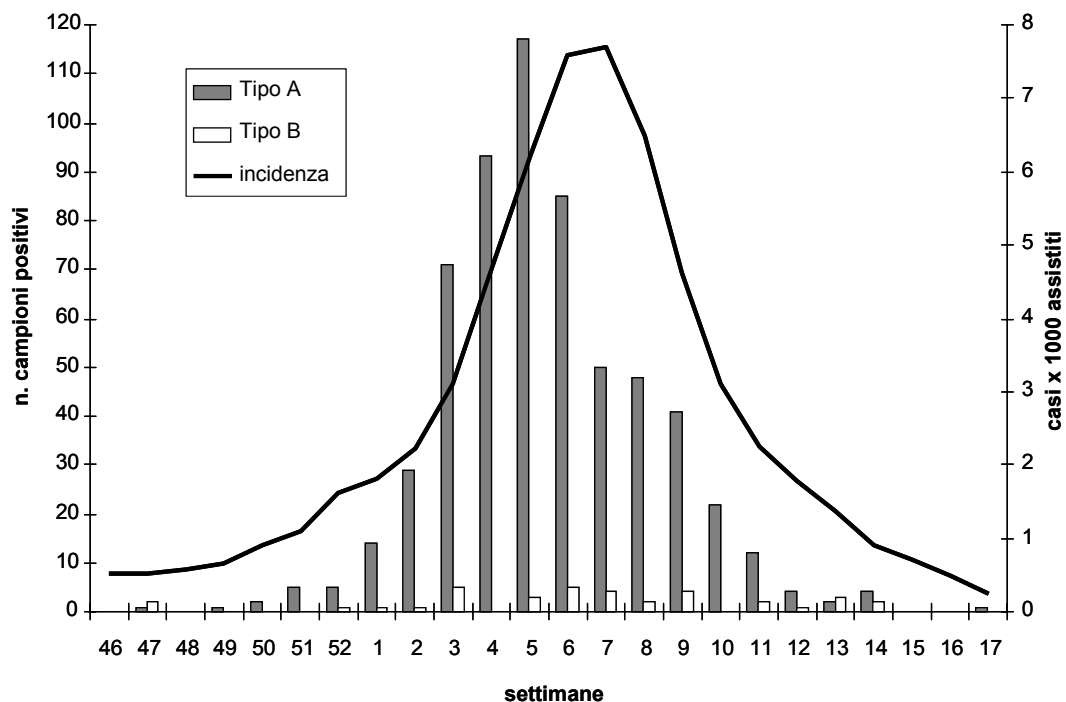


Figura 3. Distribuzione settimanale dei campioni positivi durante la stagione influenzale 2006-2007 (dati aggiornati alla 17<sup>a</sup> settimana di sorveglianza)



## Gruppi di età

In Figura 5 è mostrata la distribuzione per classi di età dei pazienti risultati positivi alla diagnosi di laboratorio.

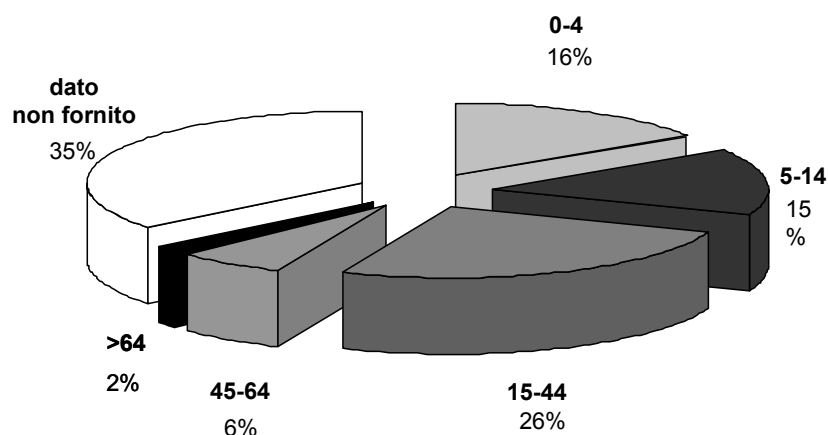


Figura 5. Distribuzione per classi di età dei soggetti positivi alla diagnosi di laboratorio

Prevalentemente colpiti sono risultati i soggetti di età compresa tra 15 e 44 anni (percentuale totale pari al 26%), mentre nei campioni provenienti da pazienti appartenenti alla classe di età 0-4 e 5-14 è stata registrata una positività del 16% e 15% rispettivamente. Solo il 6% e il 2% di positività ha invece interessato, rispettivamente, la classe di età 45-64 e i pazienti con più di 64 anni. Nel 35% dei casi il dato relativo all'età non è stato fornito.

La Figura 6 riporta la distribuzione per classi di età dei campioni positivi.

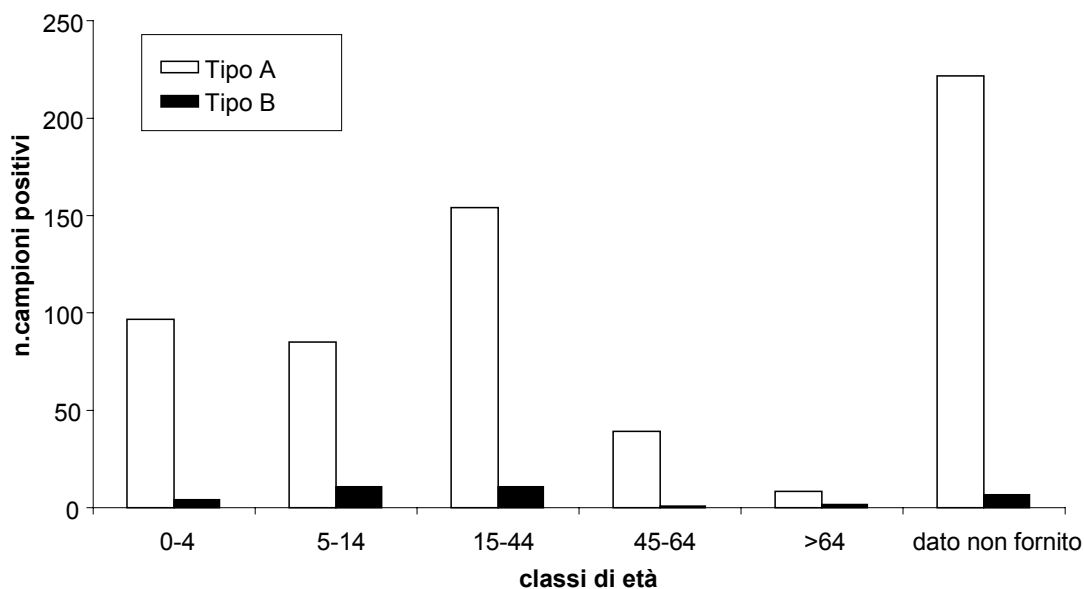


Figura 6. Distribuzione per classi di età dei campioni positivi



## Caratterizzazione sierologica e molecolare degli isolati virali

Le Tabelle 2-5 riportano i risultati dell'analisi sierologica eseguita, mediante il test classico HI, su alcuni ceppi virali isolati durante la stagione 2006-2007.

Gli isolati che riportano la sigla "ISS" sono stati ottenuti da campioni clinici raccolti da medici non sentinella e sono stati direttamente isolati e analizzati nei laboratori del NIC-ISS.

### Sottotipo A/H1N1

L'analisi antigenica condotta su alcuni ceppi A/H1N1 (Tabella 2), circolanti in Italia, ha evidenziato una sostanziale omologia con la nuova variante A/Solomon Islands/3/06, inclusa nella composizione del vaccino per la prossima stagione influenzale 2007/08, che sostituirà il ceppo A/New Caledonia/20/99, contenuto nel vaccino della presente stagione.

**Tabella 2. A/H1N1: caratterizzazione antigenica di virus influenzali isolati in Italia mediante test HI**

Virus	Antisieri prodotti in furetto						Data prelievo	Età (anni)
	A/NC 20/99	A/The 24/05	A/Eg 39/05	A/HK 2652/06	A/SI 3/06	A/Fuk 141/06		
<b>Data analisi: 28/03/07</b>								
A/NewCaledonia/20/99 <sup>a</sup>	320	640	1280	80	80	160		
A/Thessaloniki/24/05 <sup>b</sup>	640	2560	2560	160	160	160		
A/Egypt/39/05 <sup>c</sup>	160	640	1280	40	160	160		
A/Hong Kong/2652/06 <sup>d</sup>	<	<	160	320	640	640		
A/Solomon Islands/3/06 <sup>e</sup>	80	160	160	320	640	320		
A/Fukushima/141/06 <sup>f</sup>	40	80	320	320	1280	640		
A/Napoli-ISS/1/2007	<	<	80	160	320	320	gen.07	3
A/Napoli-ISS/2/2007	40	80	80	160	160	160	gen.07	5
A/Napoli-ISS/3/2007	40	160	160	160	320	160	feb.07	15
A/Napoli-ISS/4/2007	80	160	160	320	320	320	feb.07	6
A/Napoli-ISS/5/2007	<	<	80	320	640	160	feb.07	13
<b>Data analisi: 18/04/07</b>								
A/NewCaledonia/20/99 <sup>a</sup>	320	320	640	40	80	80		
A/Thessaloniki/24/05 <sup>b</sup>	320	2560	1280	80	80	80		
A/Egypt/39/05 <sup>c</sup>	80	320	640	40	80	80		
A/Hong Kong/2652/06 <sup>d</sup>	<	<	80	640	640	320		
A/Solomon Islands/3/06 <sup>e</sup>	40	160	160	320	640	320		
A/Fukushima/141/06 <sup>f</sup>	40	40	320	160	640	320		
A/Perugia/4/2007	<	40	80	640	640	320	gen.07	5
A/Perugia/5/2007	<	40	80	320	640	160	feb.07	6
A/Firenze/16/2007	<	80	40	80	160	80	feb.07	25
A/Roma-ISS/12/2007	40	160	80	160	320	160	gen.07	62
A/Roma-ISS/13/2007	<	<	40	320	320	160	gen.07	7
A/Roma-ISS/15/2007	<	40	40	320	320	160	gen.07	43
A/Roma-ISS/16/2007	<	<	<	160	160	160	mar.07	5

<sup>a</sup> A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2006-2007)

<sup>b</sup> A/Thessaloniki/24/05 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

<sup>c</sup> A/Egypt/39/05 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

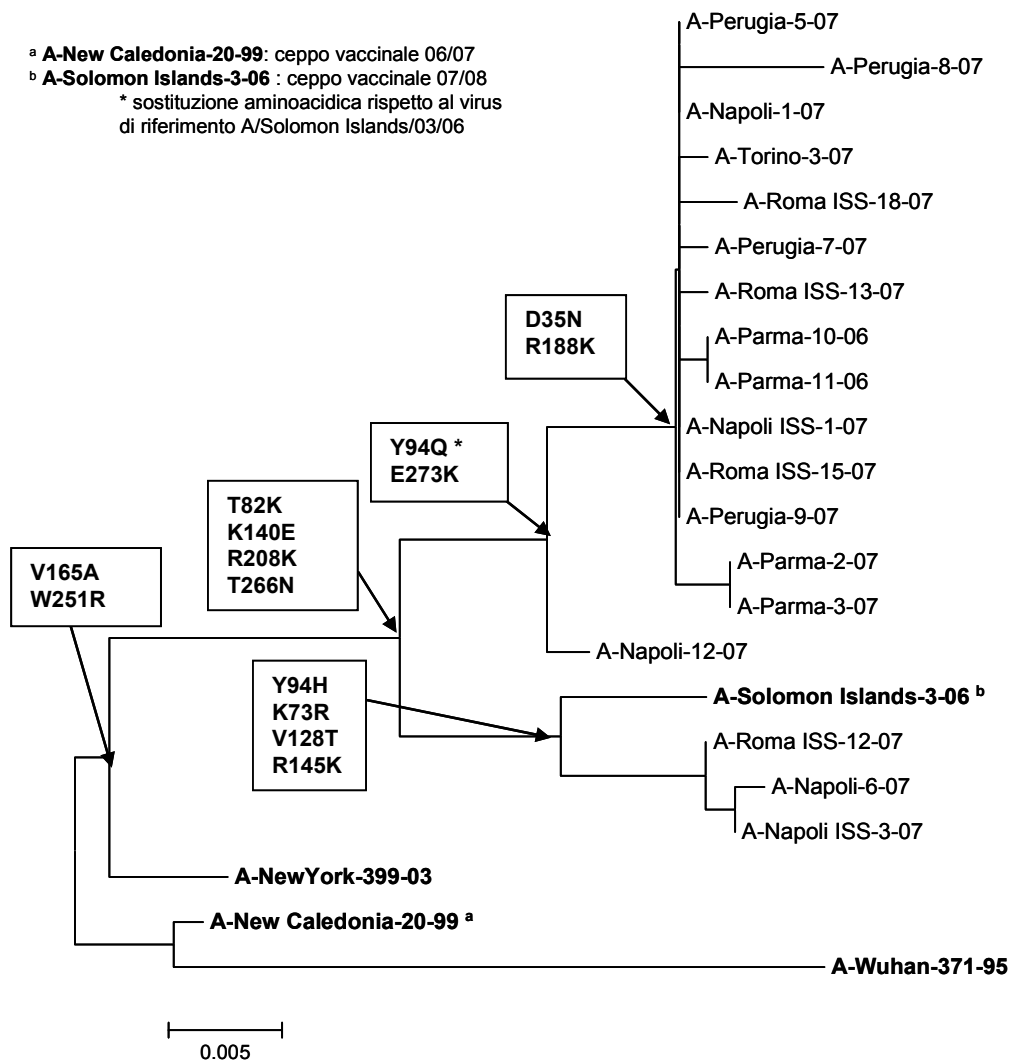
<sup>d</sup> A/Hong Kong/2652/06 (ceppo A/New Caledonia/20/99-like)

<sup>e</sup> A/Solomon Islands/3/06 (ceppo vaccinale 2007-2008)

<sup>f</sup> A/Fukushima/141/06 (ceppo A/Solomon Islands/3/06-like)

< = <40

Al fine di approfondire ulteriormente l'analisi delle caratteristiche dei virus A/H1N1 circolanti in Italia, è stato effettuato, presso il Centro Nazionale Influenza (NIC), il sequenziamento del dominio HA1 dell'emagglutinina. Il relativo albero filogenetico e le sostituzioni aminoacidiche presenti nei virus isolati rispetto al virus di riferimento A/New Caledonia/20/99 sono riportati in Figura 7. Da tale figura si rileva come i recenti isolati mostrino una maggiore omologia molecolare nei confronti del ceppo A/Solomon Islands/3/06, rispetto al ceppo A/New Caledonia/20/99, riportando le sostituzioni aminoacidiche V165A, W251R, T82K, K140E, R208K, T266N. All'interno dei virus correlati al ceppo A/Solomon Islands/3/06 si distinguono due differenti sottogruppi filogenetici, in cui la maggior parte degli isolati è caratterizzata dai seguenti cambiamenti aminoacidici rispetto al ceppo A/Solomon Islands/3/06: H94Q, D35N, R188K.



Le sequenze nucleotidiche ottenute sono state confrontate con altre sequenze di riferimento (in neretto), messe a disposizione dal centro OMS di Londra o direttamente disponibili in GenBank. Nei riquadri vengono evidenziati i cambiamenti aminoacidici dei virus isolati rispetto al ceppo A/New Caledonia/20/99

**Figura 7. Relazioni filogenetiche relative al dominio HA1 della HA di recenti isolati umani A/H1N1 in Italia**

## Sottotipo A/H3N2

La caratterizzazione antigenica ha evidenziato una sostanziale omologia dei ceppi A/H3N2 circolanti con il ceppo vaccinale A/Wisconsin/67/05 e con isolati virali recenti, quali A/Hiroshima/52/05, antigenicamente indistinguibili dal ceppo A/Wisconsin/67/05 (Tabella 3).

Tabella 3. A/H3N2: caratterizzazione antigenica di virus influenzali isolati in Italia mediante test HI

Virus	A/Cal 7/04	A/HK 4443/05	A/Hiro 52/05	A/Wis 67/05	A/Slov 134/06	A/Bay 4/06	A/Ber 2/06	Data prelievo	Età (anni)
<b>Data analisi: 27/02/07</b>									
A/California/7/04 <sup>a</sup>	<b>2560</b>	640	320	640	160	2560	640		
A/HongKong/4443/05 <sup>b</sup>	640	<b>640</b>	640	640	160	640	160		
A/Hiroshima/52/05 <sup>c</sup>	640	1280	<b>2560</b>	1280	320	1280	80		
A/Wisconsin/67/05 <sup>d</sup>	1280	2560	2560	<b>2560</b>	640	2560	80		
A/Slovakia/134/06 <sup>e</sup>	320	1280	320	640	<b>320</b>	1280	160		
A/Bayern/4/06 <sup>f</sup>	1280	640	320	640	160	<b>1280</b>	320		
A/Berlin/2/06 <sup>g</sup>	320	320	320	320	80	320	<b>160</b>		
A/Parma/4/07	80	160	160	320	40	10	20	gen.07	10
A/Parma/7/07	320	640	640	320	320	320	40	gen.07	4
A/Parma/9/07	80	160	160	160	80	40	10	gen.07	27
A/Pavia/2/07	640	320	320	640	160	640	20	gen.07	3
A/Pavia/3/07	160	160	160	160	80	40	20	gen.07	1
<b>Data analisi: 28/03/07</b>									
A/California/7/04 <sup>a</sup>	<b>2560</b>	640	320	640	160	1280	320		
A/HongKong/4443/05 <sup>b</sup>	640	<b>640</b>	640	640	160	640	160		
A/Hiroshima/52/05 <sup>c</sup>	1280	1280	<b>2560</b>	2560	320	640	80		
A/Wisconsin/67/05 <sup>d</sup>	1280	2560	2560	<b>5120</b>	320	1280	80		
A/Slovakia/134/06 <sup>e</sup>	1280	1280	640	1280	<b>320</b>	1280	160		
A/Bayern/4/06 <sup>f</sup>	640	320	640	320	160	<b>1280</b>	320		
A/Berlin/2/06 <sup>g</sup>	320	320	320	160	80	320	<b>80</b>		
A/Firenze/1/07	160	160	320	80	40	80	40	gen.07	24
A/Firenze/2/07	160	160	320	160	40	80	20	gen.07	23
A/Firenze/3/07	80	80	160	80	10	20	10	gen.07	31
A/Firenze/4/07	80	80	160	80	20	40	20	feb.07	16

<sup>a</sup> A/California/7/04 (ceppo vaccinale 2005-2006)

<sup>b</sup> A/HongKong/4443/05 (ceppo A/Wisconsin/67/05 -like)

<sup>c</sup> A/Hiroshima/52/05 (ceppo A/Wisconsin/67/05 -like)

<sup>d</sup> A/Wisconsin/67/05 (ceppo vaccinale 2006-2007)

<sup>e</sup> A/Slovakia/134/06 (ceppo A/Wisconsin/67/05 -like)

<sup>f</sup> A/Bayern/4/06 (ceppo A/California/7/04 -like)

<sup>g</sup> A/Berlin/2/06 (ceppo A/California/7/04 -like)

## Tipo B

Virus influenzali di tipo B appartenenti ai due diversi lineaggi, Victoria- e Yamagata-like hanno co-circolato anche durante l'ultima stagione influenzale, sebbene a livelli molto bassi. La maggior parte degli isolati B/Victoria-like è risultata antigenicamente e geneticamente correlata ai ceppi B/Hong Kong/45/05, al ceppo vaccinale B/Malaysia/2506/04 e al recente ceppo di riferimento B/Victoria/304/06, mentre i virus appartenenti al lineaggio B/Yamagata sono risultati correlati al ceppo B/Egypt/144/05 (Tabelle 4 e 5).

**Tabella 4. Tipo B: caratterizzazione antigenica di virus influenzali (lineaggio B/Victoria/2/87) isolati in Italia mediante test HI (data analisi: 18/04/07)**

Virus	Antisieri prodotti in furetto						Data prelievo	Età (anni)
	B/Shan 7/97 <sup>a</sup>	B/Shan 7/97	B/Bris 32/02	B/HK 45/05	B/Mal 2506/04	B/Vic 304/06		
<b>B/Shandong/7/97</b>	<b>2560</b>	<b>640</b>	160	160	320	320		
<b>B/Brisbane/32/02</b>	1280	160	<b>80</b>	160	160	80		
<b>B/Hong Kong/45/05</b>	1280	320	80	<b>160</b>	320	160		
<b>B/Malaysia/2506/04</b>	1280	320	160	160	<b>320</b>	160		
<b>B/Victoria/304/06</b>	640	160	80	160	160	<b>160</b>		
B/Roma-ISS/2/2007	1280	320	40	160	80	160	mar.07	43
B/Roma-ISS/3/2007	640	160	40	160	80	160	feb.07	1

<sup>a</sup> B/Shandong/7/97 (hyperimmune sheep serum)

**Tabella 5. Tipo B: caratterizzazione antigenica di virus influenzali (lineaggio B/ Yamagata/16/88) isolati in Italia mediante test HI (data analisi: 18/04/07)**

Virus	Antisieri prodotti in furetto					Data prelievo	Età (anni)
	B/Sich 379/99	B/Shai 361/03	B/Jiang 10/03	B/Eg 144/05	B/Fl 7/05		
<b>B/Sichuan/379/99</b>	<b>160</b>	160	40	320	320		
<b>B/Shanghai/361/02</b>	320	<b>320</b>	320	1280	1280		
<b>B/Jiangsu/10/03</b>	<	<	<b>320</b>	80	40		
<b>B/Egypt/144/05</b>	160	160	40	<b>640</b>	640		
<b>B/Florida/7/05</b>	160	80	80	640	<b>640</b>		
B/Roma-ISS/4/2007	80	80	80	160	160	feb.07	11
B/Roma-ISS/5/2007	160	80	40	320	320	feb.07	18

< = <10

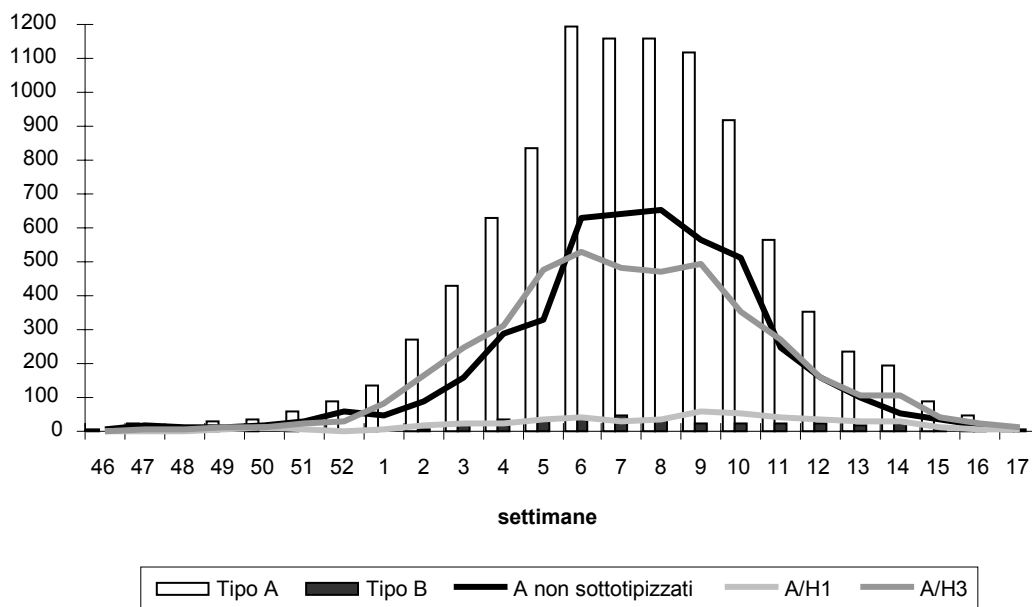
## CIRCOLAZIONE DEI VIRUS INFLUENZALI IN EUROPA E NEL MONDO

### Isolamenti virali in Europa

I dati relativi all'attività di sorveglianza virologica condotta in Italia, raccolti dai Centri Nazionali, sono stati analizzati e discussi in un apposito meeting che si tiene annualmente, nel mese di febbraio, presso l'OMS di Ginevra e a cui partecipano tutti i Paesi inseriti nel Programma Mondiale dell'Influenza. Scopo di tale incontro è procedere, attraverso la valutazione delle caratteristiche dei virus isolati nelle diverse parti del mondo e l'identificazione delle varianti emergenti, all'aggiornamento del vaccino antinfluenzale utilizzabile nella stagione successiva.

A partire dalla fine di dicembre 2006 il numero di casi di influenza è iniziato ad aumentare prima in Scozia, Grecia e Spagna, poi nei Paesi del Nordest dell'Europa (Paesi scandinavi, Paesi Baltici, Polonia) e in Paesi vicini come Germania e Paesi Bassi. Nella maggior parte dei Paesi dell'Europa il picco si è registrato intorno a fine gennaio 2007.

In linea con i nostri dati, anche in Europa nella stagione 2006-2007, è stata osservata una prevalente circolazione di virus influenzali di sottotipo A/H3 e una circolazione modesta di virus influenzali di sottotipo A/H1 e di tipo B. In generale, in questa stagione il sottotipo di virus influenzale A/H3 è stato quello dominante in Europa, ad eccezione della Romania dove il 35% dei virus sono stati di tipo B (Figura 8).



**Figura 8. Numero dei campioni identificati e/o isolati in Europa nella stagione 2006-2007**

La Tabella 6 mostra i risultati europei relativi alla stagione 2006-2007.

**Tabella 6. Virus influenzali isolati e/o identificati in Europa nella stagione 2006-2007 (dati aggiornati al 4 maggio 2007)**

	Tipizzati		Non sottotipizzati		Sottotipizzati		
	n.	%	n.	%	n.	%	
<b>A</b>	16467	98	9156	56	<b>H3</b>	6908	42
					<b>H1</b>	403	2
<b>B</b>	360	2	-				

Fonte: *Bollettino EISS* n. 225 ([www.eiss.org/cgi-files/bulletin\\_v2.cgi](http://www.eiss.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi))

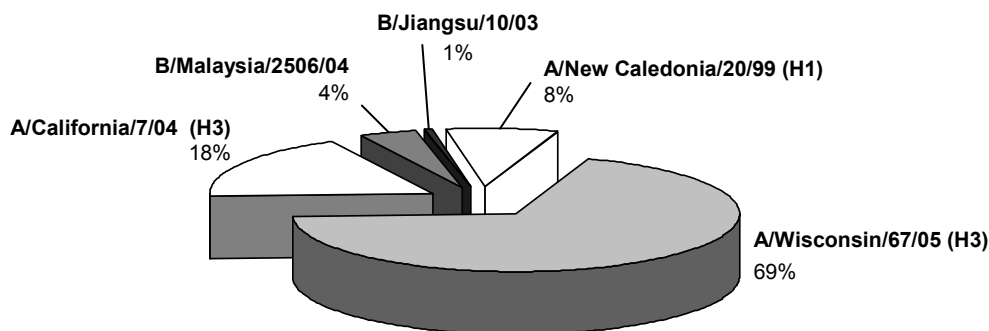
Come mostrato in Tabella 6, il 98% dei ceppi isolati e caratterizzati sono risultati di tipo A. In particolare, di questi il 56% non è stato sottotipizzato, il 42% è risultato appartenere al sottotipo H3 e solo il 2% al sottotipo H1. Soltanto il 2% dei campioni analizzati è risultato, invece, appartenere al tipo B.

Il 18% dei virus totali sono stati antigenicamente e/o geneticamente caratterizzati (Figura 9).

I dati mostrano che il 69% dei ceppi A/H3 sono risultati strettamente correlati al ceppo A/Wisconsin/67/2005 e il 18% alla variante A/California/7/2004.

L'8% degli isolati A/H1N1 è risultato antigenicamente simile al ceppo vaccinale A/New caledonia/20/1999.

Il 5% dei virus B è stato caratterizzato durante la stagione 2006-2007: il 4% ha mostrato un consistente grado di omologia antigenica verso il ceppo vaccinale B/Malaysia/2506/2004 (lineaggio B/Victoria/2/87-like), mentre l'1% è risultato correlato al ceppo B/Jiangsu/10/2003 (lineaggio B/Yamagata/16/88-like).



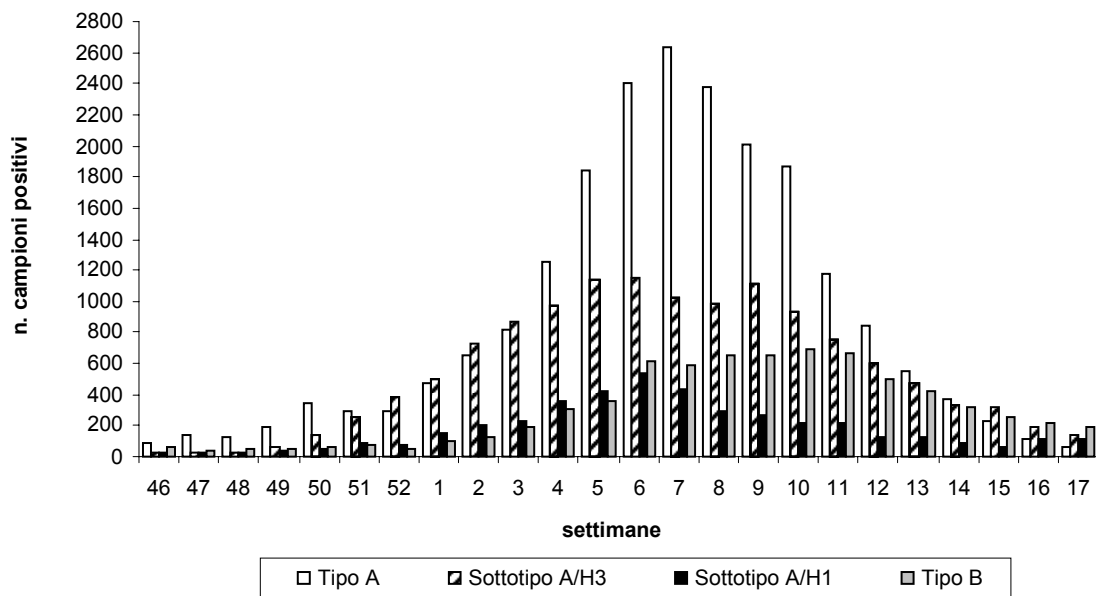
**Figura 9. Risultati di caratterizzazione antigenica dei campioni identificati e/o isolati in Europa nella stagione 2006-2007**

## Isolamenti virali nel mondo

Durante la stagione 2006/07, l'influenza ha circolato in tutti i continenti (Africa, America, Asia, Europa e Oceania). Nell'emisfero Nord, una moderata attività dei virus influenzali si è cominciata a registrare a partire dal mese di novembre 2006, in dicembre si è osservato un incremento in Nord America e in gennaio in Europa.

La circolazione dei virus influenzali A/H1N1 è stata osservata soprattutto in Nord America, provocando diversi focolai epidemici. Virus influenzali A/H3N2 sono risultati predominanti in Canada ed Europa, dove hanno provocato numerose epidemie (Repubblica Ceca, Grecia, Israele, Lussemburgo, Norvegia e Svezia).

I virus di tipo B hanno circolato con bassa frequenza durante tutta la stagione influenzale (Figura 10).



**Figura 10. Numero dei campioni identificati e/o isolati nel mondo nella stagione 2006- 2007**

### Sottotipo A/H3N2

Sebbene alcuni virus A/H3N2 isolati in quest'ultima stagione risultino geneticamente distinguibili dal ceppo vaccinale A/Wisconsin/67/05, le analisi di caratterizzazione sierologica non hanno evidenziato l'emergenza di varianti antigeniche sufficientemente diverse dal ceppo vaccinale A/Wisconsin/67/05.

## Sottotipo A/H1N1

Sulla base delle analisi antigeniche, effettuate con il test HI, molti dei ceppi influenzali appartenenti al sottotipo A/H1N1 circolanti, sono risultati antigenicamente correlati al ceppo vaccinale A/New Caledonia/20/99. Tuttavia, una percentuale via via crescente di isolati ha mostrato una maggiore omologia antigenica e molecolare con il nuovo ceppo A/Solomon Islands/3/06, come riportato anche nella Tabella 7.

**Tabella 7. A/H1N1: caratterizzazione antigenica di virus influenzali isolati nel mondo mediante test HI**

Virus	A/New Caledonia/20/99	A/Solomon Islands/3/06	A/Hong Kong/2652/06	A/Fukushima/141/06
<b>A/New Caledonia/20/99<sup>a</sup></b>	<b>640</b>	80	80	320
<b>A/Solomon Islands/3/06<sup>b</sup></b>	40	<b>320</b>	320	640
<b>A/Hong Kong/2652/06</b>	40	320	<b>640</b>	2560
<b>A/Fukushima/141/06</b>	160	320	640	<b>2560</b>
A/Canada/1204/06	640	80	80	nd <sup>c</sup>
A/Kentucky/15/06	640	80	80	nd <sup>c</sup>
A/Madagascar/2649/06	320	< 40	40	80
A/Marocco/229/06	320	40	40	80
A/Fujian-G/1387/06	20	640	320	nd <sup>c</sup>
A/Maryland/9/06	40	320	640	nd <sup>c</sup>
A/Norway/2287/06	< 40	160	320	1280
A/Parma/11/06	< 40	320	640	1280
A/Taiwan/785/06	40	160	160	nd <sup>c</sup>
A/Thailand/695/06	40	320	640	nd <sup>c</sup>

<sup>a</sup> A/New Caledonia/20/99 (ceppo vaccinale 2006-2007)

<sup>b</sup> A/Solomon Islands/3/06 (ceppo vaccinale 2007-2008)

<sup>c</sup> nd, non determinato

## Tipo B

Virus influenzali di tipo B appartenenti ai due diversi lineaggi, Victoria- e Yamagata-like, hanno continuato a co-circolare anche durante la presente stagione influenzale, in diversi Paesi. La maggior parte dei virus risulta antigenicamente e geneticamente correlata al ceppo vaccinale B/Malaysia/2506/04, appartenente al lineaggio B/Victoria, mentre molti dei virus Yamagata-like hanno mostrato una maggiore somiglianza con virus di riferimento, quali il B/Florida/7/04 e il B/Egypt/144/05.



## RACCOMANDAZIONI DELL'OMS PER LA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE 2007-2008

Le raccomandazioni che seguono sono state diramate dall'OMS e accettate e ratificate a livello europeo, nell'apposita seduta del gruppo di esperti "Ad-hoc Influenza Working Party Meeting", svoltasi a Ginevra, presso l'EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medical Products*), il 16 febbraio 2007.

### Composizione del vaccino per la stagione 2007-2008

L'insieme dei risultati ottenuti dall'analisi antigenica, molecolare e filogenetica ha suggerito un cambiamento nel vaccino antinfluenzale che, per l'emisfero settentrionale e per la stagione 2007-2008, avrà la seguente composizione:

FORMULAZIONE 2006-2007		FORMULAZIONE 2007-2008
<i>Ceppo vaccinale</i>	<i>Tipo/sottotipo</i>	<i>Ceppo vaccinale</i>
A/Wisconsin/67/05	A/(H3N2)	A/Wisconsin/67/05
<b>A/New Caledonia/20/99</b>	A/(H1N1)	<b>A/Solomon Islands/3/06</b>
B/Malaysia/2506/04	B	B/Malaysia/2506/04

Il nuovo vaccino conterrà una nuova variante antigenica (**A/Solomon Islands/3/06**) del sottotipo A/H1N1 (che sostituirà il ceppo A/New Caledonia/20/99, contenuto nel vaccino della presente stagione).

## BIBLIOGRAFIA

1. Kandel R, Hartshorn KL. Novel strategies for prevention and treatment of influenza. *Expert Opin Ther Targets* 2005;9(1):1-22.
2. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *CMAJ* 2004;171(10):1213-22.
3. Steindl T, Langer T. Influenza virus neuraminidase inhibitors: generation and comparison of structure-based and common feature pharmacophore hypotheses and their application in virtual screening. *J Chem Inf Comput Sci* 2004;44(5):1849-56.
4. Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* 2004;64(18):2031-46.
5. Ebell MH. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza. *Am Fam Physician* 2004;69(12):2824.
6. Oxford JS, Mann A, Lambkin R. A designer drug against influenza: the NA inhibitor oseltamivir (Tamiflu). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2003;1(2):337-42.
7. O'Brien BJ, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health* 2003;6(2):116-25.
8. Noyola DE. Neuraminidase inhibitors in pediatric patients: potential place in influenza therapy. *Paediatr Drugs* 2003;5(2):125-31.
9. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ* 2003;168(1):49-56.
10. Masuda T, Shibuya S, Arai M, Yoshida S, Tomozawa T, Ohno A, Yamashita M, Honda T. Synthesis and anti-influenza evaluation of orally active bicyclic ether derivatives related to zanamivir. *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13(4):669-73.
11. Wetherall NT, Trivedi T, Zeller J, Hodges-Savola C, McKimm-Breschkin JL, Zambon M, Hayden FG. Evaluation of neuraminidase enzyme assays using different substrates to measure susceptibility of influenza virus clinical isolates to neuraminidase inhibitors: report of the neuraminidase inhibitor susceptibility network. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):742-50.
12. Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O, El Sawy A, Wat C, Griffiths M, Waalberg E, Ward P. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51(1):123-9.
13. Oxford JS, Novelli P, Sefton A, Lambkin R. New millennium antivirals against pandemic and epidemic influenza: the neuraminidase inhibitors. *Antivir Chem Chemother* 2002;13(4):205-17.
14. McKimm-Breschkin JL. Neuraminidase inhibitors for the treatment and prevention of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3(2):103-12.
15. Cheer SM, Wagstaff AJ. Zanamivir: an update of its use in influenza. *Drugs* 2002;62(1):71-106.
16. McGeer A. Oseltamivir was safe and effective for prophylaxis of influenza in the frail elderly. *ACP J Club* 2002;136(1):24.
17. Aoki FY, Doucette KE. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacoter* 2001;2(10):1671-83.
18. McClellan, Perry CM. Oseltamivir: a review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61 (2):263-83.
19. Sarria A, Timoner J. Determination of influenza vaccination in persons 65 years of age and older. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76(1):17-26.

20. Reina J, Fernandez-Baca V, Blanco I, Munar M. Comparison Of Madin-darby canine kidney cells (MDCK) with a green monkey continuous cell line (VERO) and human lung embryonated cells (MRC-5) in the isolation of influenza A virus from nasopharyngeal aspirates by shell vial culture. *J Clin Microbiol* 1997;35(7):1900-1.
21. Ziegler T, Hall H, Sanchez-Fauquier A, Gamble WC, Cox NJ. Type and subtype-specific detection of influenza viruses in clinical specimens by rapid culture assay. *J Clin Microbiol* 1995;33:318-21.
22. Meguro H, Bryant JD, Torrence AE, Wrigth PF. Canine Kidney Cell line for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 1979;9:175-9.
23. Murphy BR, Webster RG. Orthomyxoviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, *et al.* (Ed.). *Fields virology*. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 1397-445.
24. Monto AS, Maasaab HF, Bryan ER. Relative efficacy of embryonated eggs and cell culture for isolation of contemporary influenza viruses. *J Clin Microbiol* 1981; 13(1):233-5.
25. de Jong JC, Palache AM, Beyer WE, Rimmelzwaan GF, Boon AC, Osterhaus AD. Haemagglutination-inhibiting antibody to influenza virus. *Dev Biol (Basel)* 2003;115:63-73.
26. Ueda M, Maeda A, Nakagava N, Kase T, Kubota R, Takakura H, Ohshima A, Okuno Y. Application of subtype- specific monoclonal antibody for rapid detection and identification of influenza A and B viruses. *J Clin Microbiol* 1998;(1131 I):340-4.
27. Kendal AP, Pereira MS (Ed.). *Concepts and procedures for laboratory-based influenza surveillance*. WHO Collaborating Centers for Reference and Research on Influenza, U.S. Department of Health and Human Services; 1982.
28. Daum LT, Canas LC, Schadler CA, Ujimori VA, Huff WB, Barnes WJ, Lohman KL. A rapid, single-step multiplex reverse transcription-PCR assay for the detection of human H1N1, H3N2, and B influenza viruses. *J Clin Virol* 2002;25(3):345-50.
29. Poddar SK, Espina R, Schnurr DP. Evaluation of a single-step multiplex RT-PCR for influenza virus type and subtype detection in respiratory samples. *J Clin Lab Anal* 2002;16(3):163-6.
30. van Elden LJ, van Kraaij MG, Nijhus M, hendriksen KA, Dekker AW, Rozeneg-Arska M, van Loon AM. Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):177-83.
31. Cisterna R, Meabe E. RT-PCR for the determination of the type of influenza virus circulating in the population. *Rev Esp Quimioter* 2000;13(3):286-90.
32. Magnard C, Valette M, Aymard M, Lina B. Comparisons of two nested PCR, cell culture and antigen detection for the diagnosis of upper respiratory tract infections due to influenza viruses. *J Med Virol* 1999;2:215-20.
33. Pregliasco F, Mensi C, Camorali L, Anselmi G. Comparisons of RT-PCR with other diagnostic assays for rapid detection of influenza viruses. *J Med Virol* 1998;56:168-73.
34. Robert L, Baxter BD, Dominguez EA, Taber LH. Comparison of Reverse Transcription-PCR with tissue culture and other diagnostic assay for detection of type A influenza virus. *J Clin Microbiol* 1996;34:2604-6 (940 I).
35. Claas ECJ, Sprenger MJW, Kleter GEM, van Beek R, Quint WGV, Masurel N. Type specific identification of influenza viruses A, B and C by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods* 1992;39:1-13.
36. Yamada A, Imanishi J, Nakajima E, Nahkajima K, Nakajima S. Detection of influenza viruses in throat swab by using polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol* 1991;35:259-65.

37. Ruest A, Michaud S, Deslandes S, Frost EH. Comparison of the Directigen flu A+B test, the QuickVue Influenza test and clinical case definition to viral culture and reverse transcription – PCR for rapid diagnosis of influenza virus infection. *J Clin Microbiol* 2003;41(8):3487-93.
38. Chan KH, Maldeis N, Pope W, Yup A, Ozinskas A, Gill J, Seto WH, Shortridge KF, Peiris JS. Evaluation of the Directigen Flu A+B test for rapid diagnosis of influenza virus type A and B infections. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1675-80.
39. Reina J, Padilla E, Alonso F, Ruiz De Gopegui E, Munar M, Mari M. Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (Directigen Flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza a and B virus antigens from respiratory samples. *J Clin Microbiol* 2002;40(9):3515-7.
40. Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symposium* 1999;41:95-8.
41. Tippmann HF. Analysis for free: comparing programs for sequence analysis. *Brief Bioinform* 2004;5(1):82-7.
42. Takezaky N. Tie trees generated by distance methods of phylogenetic reconstruction. *Mol Biol Evol* 1998;15(6):727-37.
43. Tajima F. A simple graphic method for reconstructing phylogenetic trees from molecular data. *Mol Biol Evol* 1990;7(6):578-88.
44. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;152-70.
45. Saitou M, Nei M. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol Biol Evol* 1987;4:406-25.
46. Kilbourne ED. Molecular epidemiology-influenza as archetype. *Harvey Lect* 1979;73:225-58

**APPENDICE**  
**Protocollo operativo (stagione 2006-2007)**  
**del sistema di sorveglianza FLU-ISS:**  
**estratto della parte virologica**



---

Si riporta un estratto della parte virologica del Protocollo operativo del sistema di sorveglianza FLU-ISS per la stagione influenzale 2006-2007.

Per comodità si è mantenuta la numerazione dei paragrafi del documento originale e il numero relativo agli allegati.

---

## 2. SORVEGLIANZA VIROLOGICA

### 2.1. Razionale

L'epidemiologia dell'Influenza è fortemente influenzata dalla capacità dei virus influenzali di mutare rapidamente le caratteristiche antigeniche delle due proteine virali di superficie, l'emagglutinina (H) e la neuraminidasi (N).

Tali variazioni permettono al virus di superare le barriere anticorpali che si oppongono alla sua circolazione nella popolazione, vanificando l'immunità conseguente a pregressa infezione naturale o a vaccinazione.

I cambiamenti a carico di queste due proteine virali possono essere di diversa intensità; diversi sono anche i meccanismi molecolari che li determinano e la gravità delle manifestazioni morbose che ne derivano:

***Drift antigenico:***

- porta alla comparsa di varianti antigeniche minori, a seguito di mutazioni puntiformi che alterano la sequenza degli aminoacidi di cui sono composte le due proteine;
- è un fenomeno comune a tutti i tipi (A, B, e C) e sottotipi virali (A/H3N2, A/H1N1);
- è responsabile delle epidemie stagionali.

***Shift antigenico:***

- è un fenomeno esclusivo di virus di tipo A;
- consiste nella comparsa nell'uomo di nuovi sottotipi antigenici, non circolanti precedentemente nella specie umana e quindi dotati di elevato potenziale pandemico (rapida diffusione nella popolazione mondiale, indipendentemente dall'età e dalla situazione vaccinale);
- è la conseguenza di riassortimenti genetici tra virus umani e animali (aviari), che si verificano principalmente nel corso di infezioni miste, in ospiti intermedi (specie suina). Occasionalmente, tuttavia, si può avere un passaggio diretto di virus aviari all'uomo, come avvenuto nel 1997 ad Hong Kong (trasmissione di virus A/H5N1 dal pollo all'uomo) e come si sta verificando, dal dicembre 2003, nell'area del sud-est asiatico e in altri Paesi distribuiti in zone diverse dell'Europa e dell'Africa. Da tale data ad oggi, il virus dell'influenza aviaria A/H5N1 ha infettato più di 250 persone, provocando 147 decessi.

Risulta dunque evidente, che per realizzare una efficace azione di controllo della malattia attraverso l'immunoprofilassi vaccinale, occorre procedere ad un continuo aggiornamento della composizione del vaccino, in relazione alla comparsa di nuove varianti virali. Questa revisione è resa possibile grazie all'attività di sorveglianza virologica dell'influenza, che è svolta da una rete di laboratori in tutto il mondo e che rimane il punto cardine del Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza dell'OMS.

Il sistema di sorveglianza sentinella italiano si inserisce in questo contesto mondiale di attività di sorveglianza accorpando, a livello nazionale, il monitoraggio virologico a quello clinico. Il Centro Nazionale di riferimento (NIC), che ha sede presso il Dipartimento "Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate" (MIPI), Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS, è coadiuvato da una rete di laboratori periferici distribuiti sul territorio nazionale.

## 2.2. Obiettivi

### 2.2.1. In periodo interpandemico

- Verificare la circolazione di virus influenzali, mediante esami di Laboratorio su campioni clinici prelevati dai pazienti con sintomatologia influenzale, da parte di medici sentinella segnalatori.
- Caratterizzare, sia da un punto di vista antigenico che molecolare, i ceppi virali circolanti in periodo epidemico, valutando il grado di omologia antigenica tra ceppi circolanti nella popolazione e ceppi vaccinali.
- Aggiornare costantemente le metodiche avanzate di diagnostica rapida e differenziale, messe a punto per l'identificazione tempestiva di eventuali casi italiani di influenza pandemica, con lo scopo di ottenerne un ulteriore aumento in sensibilità e una riduzione dei tempi di esecuzione.
- Allestire materiali di riferimento (antigeni, antisieri e acidi nucleici e/o primer da utilizzare nei test molecolari), da distribuire ai laboratori partecipanti al programma.
- Fornire valutazioni tecniche relative a dispositivi diagnostici commerciali, da utilizzare per la diagnosi rapida di virus influenzali aviari.
- Fornire agli Organismi Internazionali (OMS, Agenzia Europea del Farmaco - EMEA) dati utili all'aggiornamento della composizione vaccinale.

### 2.2.2. In situazioni di emergenza pandemica

- Disporre di una rete di medici sentinella, distribuiti su tutto il territorio nazionale, in grado di fronteggiare la diffusione della pandemia, identificando tempestivamente e circoscrivendo i primi focolai di infezione. A questo proposito, si sottolinea che la capacità di risposta di un Paese ad una emergenza pandemica è fortemente influenzata dall'esistenza di una attività sistematica di sorveglianza clinico/virologica condotta annualmente. È quindi importante mantenere attiva ed, eventualmente, potenziare la rete dei medici sentinella in anni di circolazione epidemica o subepidemica di Influenza.
- • Proseguire la valutazione delle capacità diagnostiche della rete dei laboratori periferici mediante un programma di controllo di qualità (QCA) e perfezionarne, ove necessario, i livelli di competenza tecnica, attraverso opportuni corsi di formazione e di addestramento tecnico del personale, da svolgersi presso il NIC.

## 2.3. Metodi

### 2.3.1. Periodo di osservazione e raccolta dei campioni clinici

Il monitoraggio della circolazione dei virus influenzali sarà effettuato a partire dalla 46° settimana 2006 e si protrarrà per l'intero periodo di sorveglianza.

Il medico effettuerà il prelievo da pazienti con sintomatologia influenzale. Il prelievo deve essere eseguito durante la fase acuta della malattia (rialzo febbrile).

Per la raccolta, potrà essere utilizzato un Kit diagnostico (Virocult), seguendo semplici istruzioni (**Allegato 6**) e compilando, per ciascun campione prelevato, il "Modulo dati paziente", contenente le informazioni relative alla data del prelievo, le iniziali del paziente, il sesso, l'età e la sua situazione vaccinale (**Allegato 7**).

### 2.3.2. Analisi dei campioni e strutture laboratoristiche coinvolte

I campioni clinici raccolti dai medici sono inviati ai laboratori virologici regionali. Le Regioni sprovviste di Laboratorio di riferimento potranno far ricorso ai laboratori di altre Regioni, se disponibili o, per quanto possibile, ai Laboratori dell'ISS e del CIRI.

Tutte le identificazioni o isolamenti di virus sono segnalati al NIC presso il Dipartimento MIPI, Reparto "Malattie virali e vaccini inattivati" dell'ISS.

Le indagini di laboratorio saranno condotte con modalità e metodologie diverse, secondo quanto già concordato con i laboratori (**Allegato 8**) partecipanti al programma.



### **2.3.3. Flusso dei dati**

I risultati nazionali delle indagini virologiche saranno resi pubblici in forma aggregata e anonima, unitamente a quelli epidemiologici, attraverso l'aggiornamento settimanale del sito Internet del Ministero della Salute ([www.ministerosalute.it](http://www.ministerosalute.it)).

### **2.3.4. Comunicazione dei dati virologici a livello internazionale**

Come negli anni precedenti, i risultati della sorveglianza virologica 2006/2007 saranno comunicati settimanalmente all'OMS, nonché ai Paesi facenti parte della rete europea EUROGROG ed EISS.

I dati relativi alle caratteristiche antigeniche dei ceppi virali italiani saranno discussi a Ginevra (OMS) e a Londra (EMEA) per l'aggiornamento della composizione del vaccino utilizzabile nella successiva stagione 2007-2008.

## Allegato 5

---

### ELENCO DELLE SETTIMANE DI SORVEGLIANZA

<b>Settimana</b>	<b>dal</b>	<b>Al</b>
2006-42	16-ott-06	22-ott-06
2006-43	23-ott-06	29-ott-06
2006-44	30-ott-06	5-nov-06
2006-45	6-nov-06	12-nov-06
2006-46	13-nov-06	19-nov-06
2006-47	20-nov-06	26-nov-06
2006-48	27-nov-06	03-dic-06
2006-49	4-dic-06	10-dic-06
2006-50	11-dic-06	17-dic-06
2006-51	18-dic-06	24-dic-06
2006-52	25-dic-06	31-dic-06
2007-01	01-gen-07	07-gen-07
2007-02	08-gen-07	14-gen-07
2007-03	15-gen-07	21-gen-07
2007-04	22-gen-07	28-gen-07
2007-05	29-gen-07	4-feb-07
2007-06	5-feb-07	11-feb-07
2007-07	12-feb-07	18-feb-07
2007-08	19-feb-07	25-feb-07
2007-09	26-feb-07	4-mar-07
2007-10	5-mar-07	11-mar-07
2007-11	12-mar-07	18-mar-07
2007-12	19-mar-07	25-mar-07
2007-13	26-mar-07	1-apr-07
2007-14	2-apr-07	8-apr-07
2007-15	9-apr-07	15-apr-07
2007-16	16-apr-07	22-apr-07
2007-17	23-apr-07	29-apr-07

## Allegato 6

---

### Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia Stagione 2006/2007

#### PROTOCOLLO OPERATIVO PER LA RACCOLTA DI CAMPIONI CLINICI

Lo scopo delle indagini virologiche è quello di verificare la circolazione dei virus influenzali nella popolazione. Tale attività sarà svolta a partire dalla 46a settimana e si protrarrà per l'intero periodo dello studio.

Il campione clinico (tamponi faringeo) dovrà essere prelevato durante la fase acuta dell'infezione (presenza di febbre elevata). Per il prelievo sarà utilizzato il materiale fornito dall'ISS, secondo le modalità di seguito riportate:

**IMPORTANTE:** Conservare accuratamente il "Biotainer" (scatola di cartone) preetichettato, ricevuto dall'ISS, che dovrà essere utilizzato per la spedizione al laboratorio di riferimento.

#### Prelievo del tampone faringeo

1. Rimuovere l'involucro del Virocult contenente il tamponcino e la provetta di trasporto;
2. Portare il tampone a contatto con la parte posteriore della gola e cercare di far aderire al tampone frammenti di essudato, esercitando un'adeguata pressione e un lieve
3. movimento di raschiamento;
4. Rimuovere il tappo della provetta e inserirvi il tamponcino;
5. Richiudere la provetta e scrivere sull'etichetta posta su di essa i dati relativi al paziente;
6. Spremere delicatamente la base della provetta, affinché il tamponcino venga bagnato dal terreno;
7. Conservare a +4°C, fino al momento della consegna al corriere. \*

#### Registrazione dati

1. Riportare sull'allegato "Modulo dati paziente" le informazioni richieste.

#### Spedizione

1. Porre le provette contenenti i tamponi faringei nell'apposito tubo di plastica, accertandosi che il tappo sia ben avvitato;
2. Inserire il tubo di plastica nell'apposito "Biotainer" (scatola di cartone);
3. Porre il "Modulo dati paziente", completo dei dati richiesti, nell'apposita tasca esterna del "Biotainer", già etichettato ;
4. Inviare al Laboratorio di Riferimento (Regionale o ISS).

---

\* Nota: La diagnosi virologica è fortemente condizionata dalla rapidità di invio del campione raccolto al Laboratorio. È importante, dunque, che il medico dia tempestiva comunicazione (entro 24-48 ore) dell'avvenuto prelievo al Laboratorio di Riferimento.

## Allegato 7

---

### Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia Stagione 2006/2007

#### DATI MEDICO

COGNOME e NOME (iniziali): \_\_\_\_\_

INDIRIZZO: \_\_\_\_\_

EVENTUALE CODICE REGIONALE: \_\_\_\_\_

STRUTTURA LABORATORISTICA DI RIFERIMENTO: \_\_\_\_\_

#### DATI PAZIENTI

Iniziali paziente	Sesso	Età	Data prelievo	Vaccinato	Note
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
				Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

## **Allegato 8**

---

### **Laboratori inseriti nel sistema di sorveglianza virologica**

#### **Laboratori di 1° livello della rete per la sorveglianza virologica dell'influenza**

1. Istituto di Virologia, Università di Milano, CIRI-IV  
(Dott. F. Pregliasco)
2. Dipartimento di Scienze di Medicina Pubblica, Università di Trieste, CIRI-IV  
(Prof. C. Campello)
3. Dipartimento Diagnostica di laboratorio, Laboratorio di Virologia, Ospedale Amedeo di Savoia, Torino  
(Dott.ssa F. Piro)
4. Dipartimento di Istologia, Microbiologia e Biotecnologie Mediche, Università di Padova  
(Prof. G. Palù)
5. Dipartimento di Fisiopatologia, Medicina Sperimentale e sanità Pubblica, Università di Siena  
(Prof. E. Montomoli)
6. Dipartimento di Igiene e Microbiologia, Sezione Igiene, Università di Palermo, CIRI-IV  
(Prof. F. Vitale)
7. Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università di Lecce, CIRI-IV  
(Dott. M. Guido)
8. ASL Centro Sud, Lab. di Microbiologia e Virologia, Bolzano  
(Dott.ssa P. Rossi)
9. Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Parma  
(Prof.ssa M.L. Tanzi)
10. Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Lab. di Virologia, Università di Firenze  
(Prof.ssa A. Azzi)
11. Dipartimento Igiene e Sanità Pubblica, Università di Perugia  
(Prof.ssa A.M. Iorio)
12. Istituto di Microbiologia, Università Cattolica "S. Cuore", Roma  
(Prof.ssa A. Rossi)
13. Dipartimento di Scienze Mediche Preventive, Università di Napoli  
(Prof.ssa M. Triassi)
14. Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari  
(Prof.ssa A. Dolei)

#### **Laboratori di 2° livello della rete per la sorveglianza virologica dell'influenza**

- Centro Nazionale per l'Influenza, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità  
(Dott.ssa I. Donatelli)
- CIRI-IV, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova  
(Prof. P. Crovari)

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Litografia Chicca di Fausto Chicca  
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

*Roma, settembre 2007 (n. 3) 5° Suppl.*