



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E  
DELL'AMBIENTE

Corso di laurea in Scienze Biologiche

# **LA MALATTIA DA VIRUS EBOLA EBOLA VIRUS DISEASE**

Sessione autunnale

Anno accademico 2019-2020

Tesi di laurea di Francesca Rizzitelli

Docente Referente

Chiar.ma Prof.ssa Carla Vignaroli

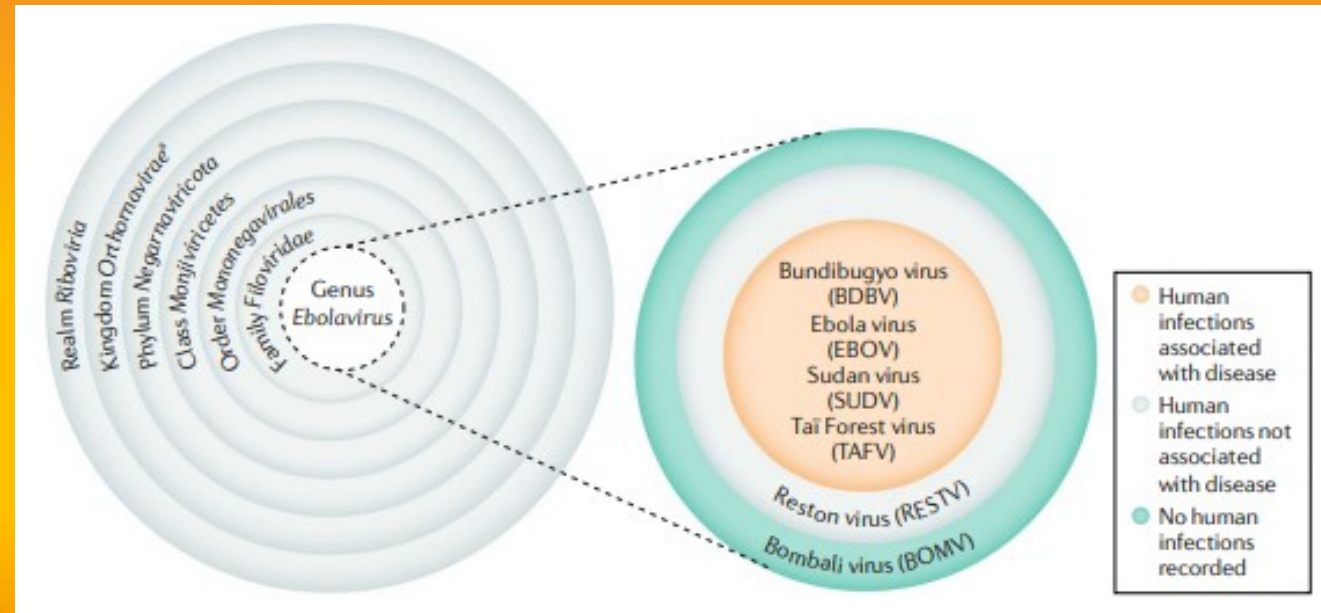
## ARTICOLO DI RIFERIMENTO: EBOLA VIRUS DISEASE

Shevin T. Jacob, Ian Crozier, William A. Fischer II, Angela Hewlett, Colleen S. Kraft, Marc-Antoine de La Vega, Moses J. Soka, Victoria Wahl, Anthony Griffiths, Laura Bollinger e Jens H. Kuhn

**RIASSUNTO:** La malattia da virus Ebola (EVD) è una malattia grave e spesso letale, causata dal virus Ebola (EBOV). Le epidemie di EVD iniziano grazie a una trasmissione di origine zoonotica, seguita da trasmissione da uomo a uomo tramite contatto diretto, contatto con fluidi corporei infetti o oggetti contaminati. L'EVD ha un alto tasso di mortalità; è caratterizzata da febbre, problemi gastrointestinali e sindrome da disfunzione multiorgano. La diagnosi richiede una combinazione di definizione del caso e test di laboratorio, tipicamente real time RT-PCR per rilevare l'RNA virale o test diagnostici rapidi basati su test immunologici per rilevare gli antigeni EBOV. I recenti progressi nella ricerca sulle contromisure mediche hanno portato all'approvazione di un vaccino mirato contro l'EBOV da parte delle agenzie di regolamentazione europee e statunitensi. I risultati di uno studio clinico randomizzato di terapie sperimentali per EVD hanno dimostrato benefici in termini di sopravvivenza da due prodotti di anticorpi monoclonali mirati alla glicoproteina di membrana EBOV. Nuove osservazioni che emergono dall'epidemia di EVD senza precedenti del 2013-2016 in Africa occidentale (la più grande nella storia) e dall'epidemia di EVD in corso nella Repubblica Democratica del Congo hanno sostanzialmente migliorato la comprensione dell'EVD e della persistenza virale nei sopravvissuti all'EVD, determinando nuove strategie per la prevenzione delle infezioni, l'ottimizzazione della gestione clinica, e l'assistenza clinica dei pazienti.

# TASSONOMIA

Con il termine Ebola virus ci si riferisce comunemente allo Zaire ebolavirus (EBOV), appartenente al genere Ebolavirus (famiglia Filoviridae), a cui appartengono altre 4 specie responsabili della malattia da virus Ebola nell'uomo.

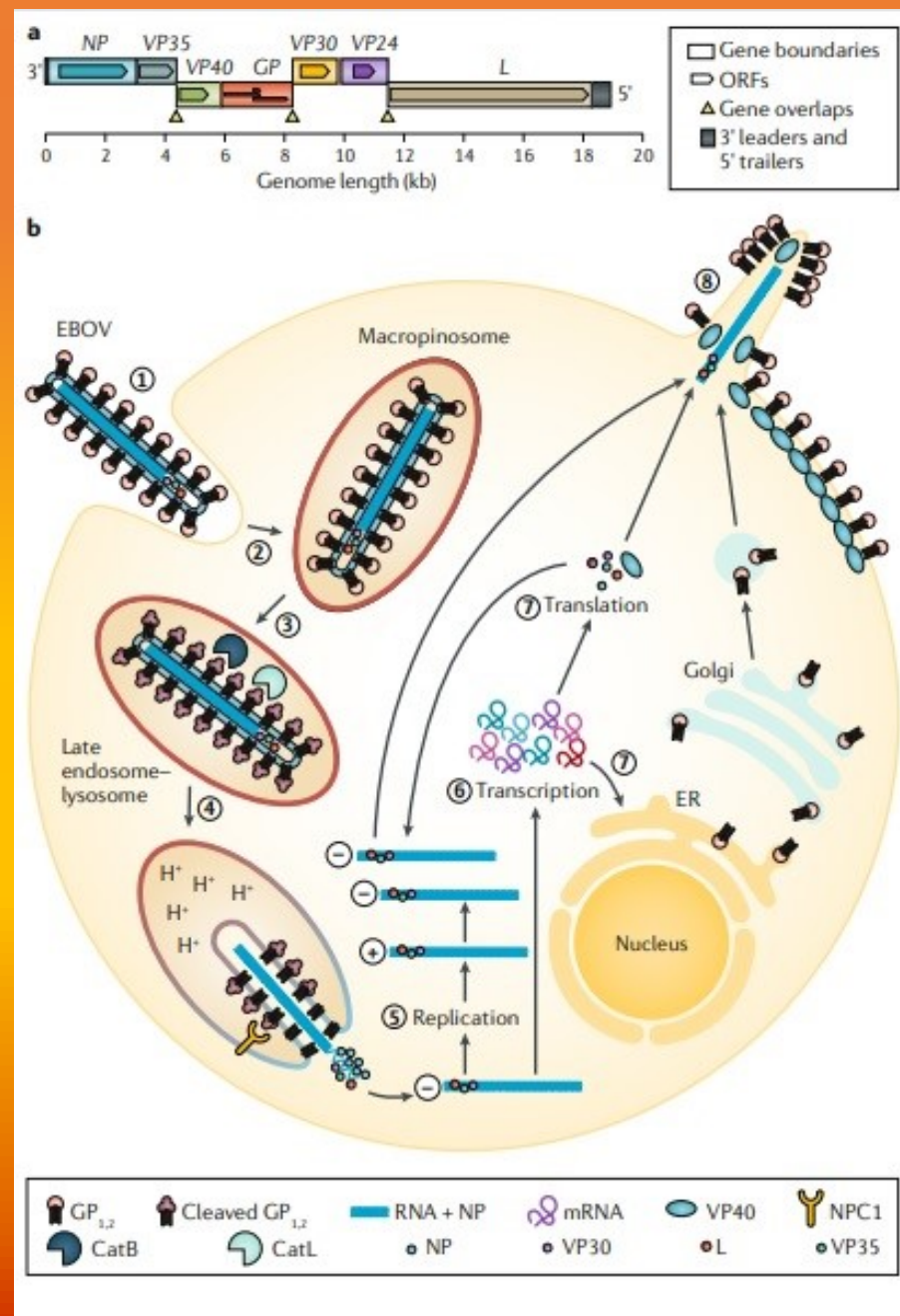


# GENOMA E CICLO VITALE

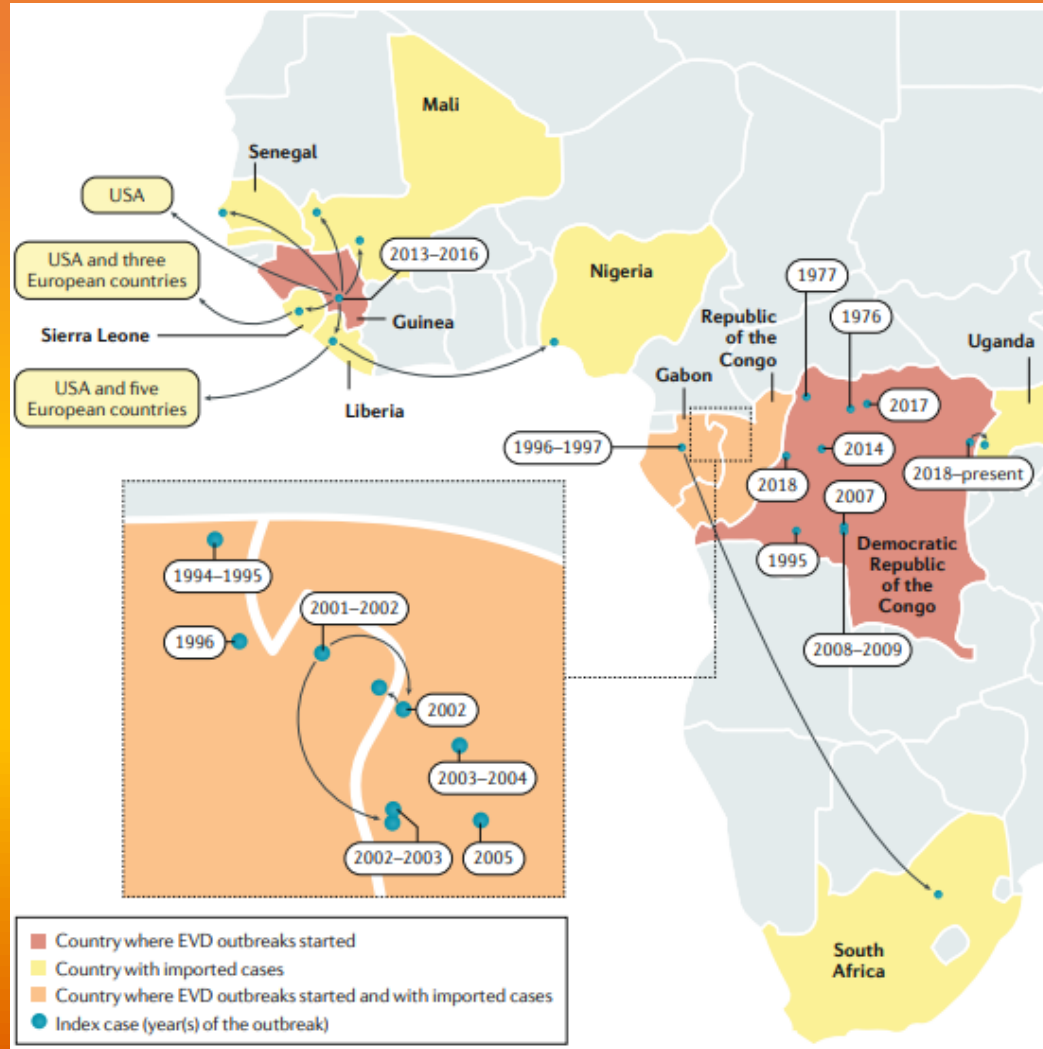
Il virus Ebola ha un genoma a RNA a singolo filamento con polarità negativa, e codifica per 7 proteine

In particolare, per la corretta attività del virus sono fondamentali GP e VP35.

- La glicoproteina GP è infatti responsabile dell'adsorbimento del virus nella cellula bersaglio
- VP35 è responsabile dell'inibizione del sistema immunitario dell'ospite, uno dei principali meccanismi che permette al virus un'efficiente replicazione nelle cellule ospiti così da accelerare la sua diffusione

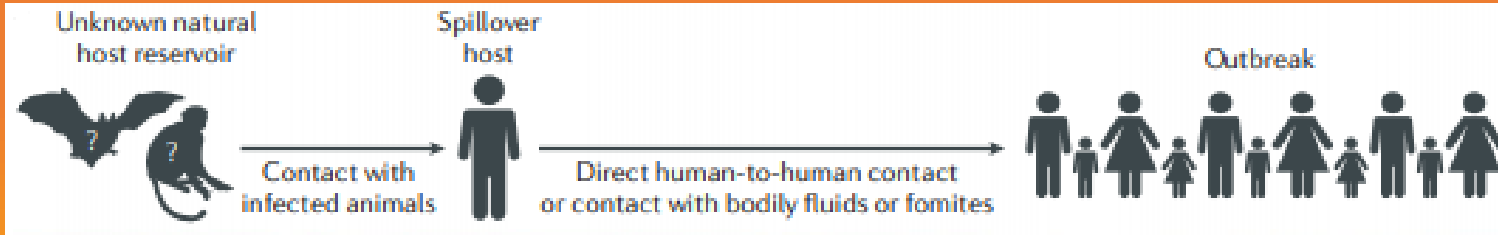


# EPIDEMIOLOGIA E TASSO DI MORTALITÀ



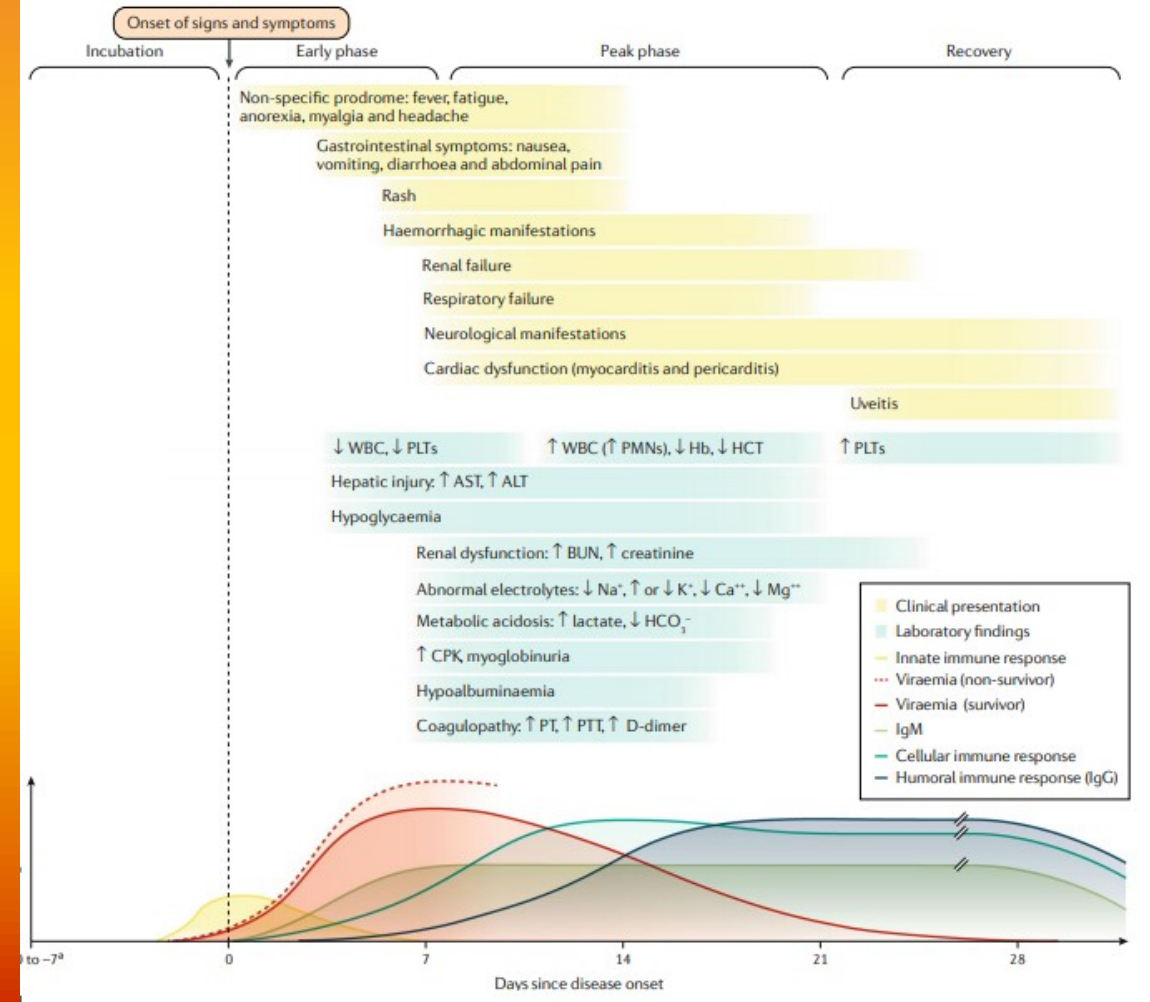
| Country (year)   | Case-fatality rate (%) | Number of cases |
|--|------------------------|-----------------|
| COD (then Zaire) (1976)  | 88.1                   | 318             |
| COD (then Zaire) (1977)  | 100.0                  | 1               |
| Gabon (1994-1995)  | 61.5                   | 52              |
| COD (then Zaire) (1995)  | 77.3                   | 317             |
| Russia* (1996)   | 100.0                  | 1               |
| Gabon (1996)   | 67.7                   | 31              |
| Gabon, also exported to South Africa (1996-1997)   | 74.2                   | 62              |
| Gabon, COG (2001-2002)   | 78.2                   | 124             |
| COG, also exported to Gabon (2002)   | 90.9                   | 11              |
| COG (2002-2003)  | 89.5                   | 143             |
| COG (2003-2004)  | 82.9                   | 35              |
| Russia* (2004)   | 100.0                  | 1               |
| COG (2005)   | 81.8                   | 11              |
| COD (2007)   | 70.5                   | 264             |
| COD (2008-2009)  | 46.9                   | 32              |
| Guinea, also exported to Liberia, Mali, Senegal, Sierra Leone and USA; from Liberia, cases were exported to France, Germany, Netherlands, Nigeria, Norway, Spain and USA and, from Sierra Leone, to Italy, UK, Switzerland and USA (2013-2016) | 39.5                   | 28,652          |
| COD (2014)   | 71.0                   | 69              |
| COD (2017)   | 50.0                   | 8               |
| COD (2018)   | 61.1                   | 54              |
| COD, also exported to Uganda (2018 to present)   | 66.3                   | 3,324           |

# TRASMISSIONE E DECORSO CLINICO



In generale gli individui che presentano EVD hanno un decorso clinico prevedibile:

- Prima fase (1-3 giorni dopo la comparsa della malattia)
- L'insorgenza di ulteriori sintomi avviene tra i 6 e i 10 giorni dopo l'esposizione
- Fase terminale (7-12 giorni dopo la comparsa della malattia)



# DIAGNOSI

Inizialmente la diagnosi veniva effettuata tramite test di real time PCR, tuttavia, sebbene i risultati fossero accurati, fattori come costo e richiesta di personale medico esperto sottolineano la necessità di test rapidi più adatti da utilizzare in campo.

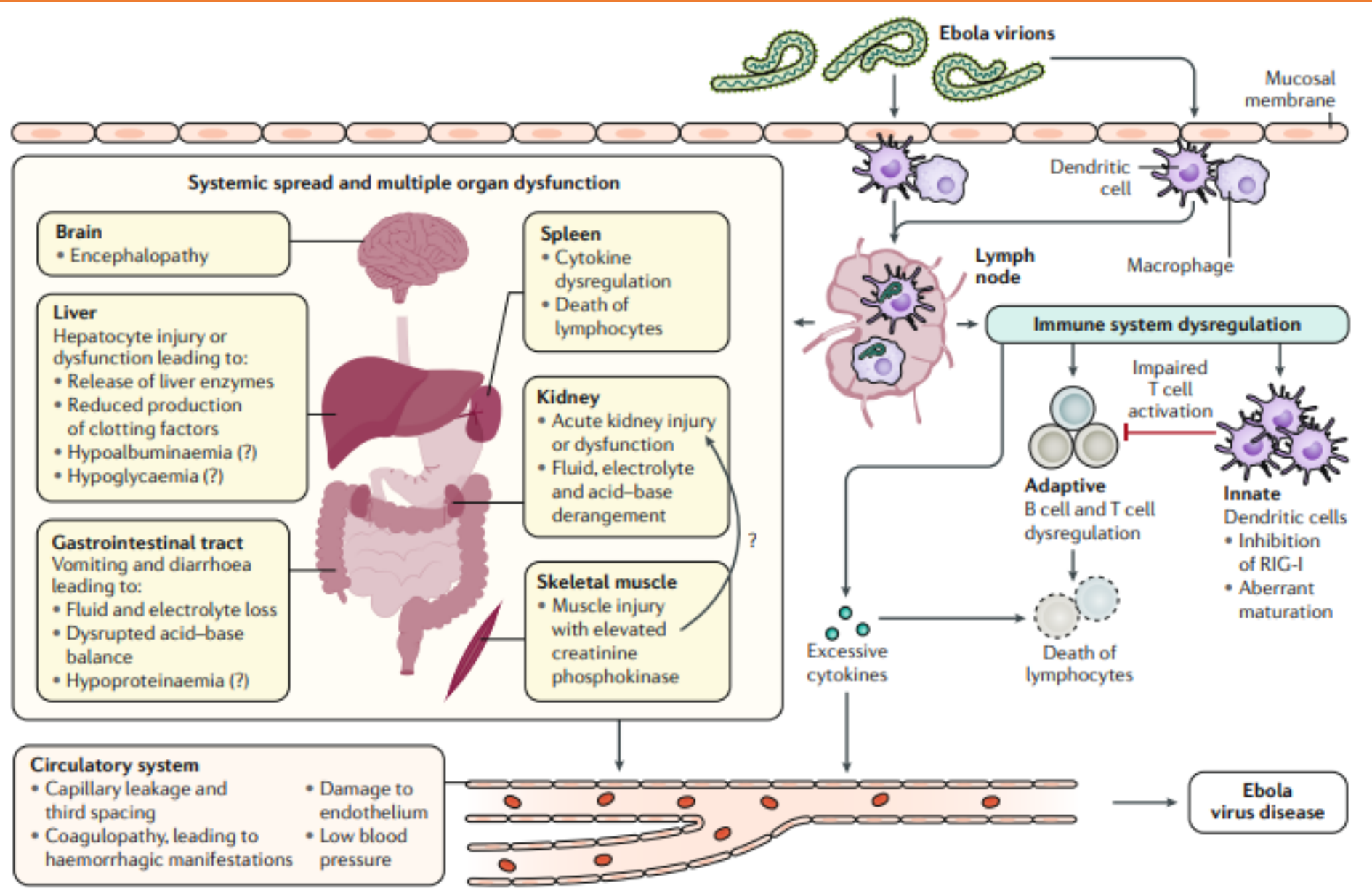
Nel novembre 2014 l'OMS ha avviato un progetto di ricerca per test diagnostici rapidi, semplici e sicuri per EBOV.

I test rapidi devono essere dotati di ⇒ alta sensibilità  
⇒ alta specificità

Prima di scegliere un determinato test è importante prendere in considerazione la gravità della malattia e il campione da sottoporre al test:

- Pazienti in vita → sierologico o PCR
- Pazienti in fase acuta → PCR
- Asintomatici → sierologico
- Analisi post mortem → tampone orofaringeo
- Pazienti in dimissione → PCR

# PATOGENESI





## POSSIBILI CURE E TERAPIE DI SUPPORTO

- Durante l'epidemia del 2013-2016 fu condotto uno studio randomizzato in Guinea, Liberia e Sierra Leone per valutare l'efficacia di Zmapp aggiunto a cure di supporto ottimizzate (oSOC) nel trattamento di EVD
- Durante l'epidemia del 2018 è stato effettuato uno studio in 4 siti della provincia del Nord Kivu in Congo, dove ai pazienti ammessi nelle ETU è stato somministrato per via endovenosa uno dei 4 seguenti possibili farmaci: ZMapp, mAb114, REGN-EB3, remdesivir.
- Visto il successo del trial clinico 'Ebola ça suffit!' condotto in Guinea nel 2015, il candidato vaccino rVsV-ZEBOV è tuttora somministrato per aiutare il contenimento dell'epidemia scoppiata in Congo nel 2018
- Le terapie di supporto in loco variano da paziente a paziente in base alla gravità dei sintomi manifestati

# QUALITÀ DELLA VITA DOPO EVD

Da alcuni studi sono emerse una serie di sequele che rendono complicata la convalescenza e la ripresa di una vita normale da parte dei sopravvissuti a EVD

- SEQUELE CLINICHE : I trattamenti hanno come obiettivo primario quello di alleviare i sintomi tramite la gestione del dolore, quindi utilizzando FANS e analgesici
- SEQUELE FISICHE : comprendono artralgie, problemi gastrointestinali, stanchezza perenne, problemi uditivi, e problemi agli occhi
- SEQUELE PSICOLOGICHE : la ripresa dalla malattia è complicata dai sintomi dello stress post traumatico e dalla stigmatizzazione sociale