



# Convegno ASIC

Villa Bolasco, Castelfranco Veneto  
14 settembre 2022

800  
ANNI



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

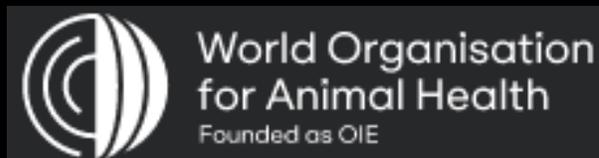
**DAFNAE**  
Dipartimento di Agricoltura, Animali,  
Alimenti, Foreste, Pesca e Ambiente  
Università degli Studi di Padova



## Pathology and Hygiene

### Viral Haemorrhagic disease: RHDV type 2 ten years later (the essential)

Lorenzo Capucci, Patrizia Cavadini, Antonio Lavazza  
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia ed Emilia Romagna  
OIE World Reference Laboratory for RHD



Istituto Zooprofilattico Sperimentale della  
Lombardia e dell'Emilia-Romagna  
"B. Ubertini"

## Per noi la storia dell'RHDV2 inizia con questo articolo...



Le Gall-Recule, G., Zwingelstein, F. - ANSES  
Boucher, S. Le Normand, B. Plassiart, G.  
Portejoie, Y.  
Bertagnoli, S., Guerin, J.L. - INRA  
Marchandea S., Decors, A. - ONCFS



1) **Mortalità elevata per RHD** in popolazioni di conigli selvatici e di allevamento dalla fine dell' estate del **2010** .... Nel nord, nord-ovest della **Francia**

2) La mortalità si registra anche in:

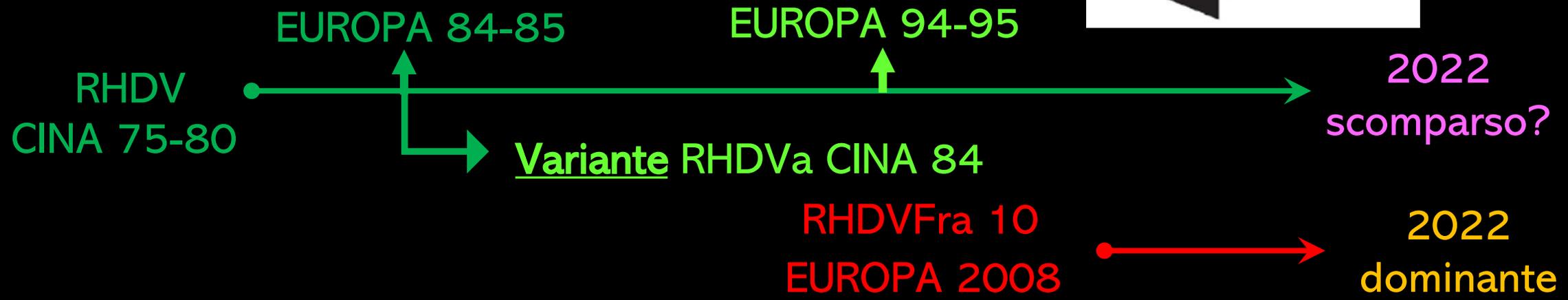
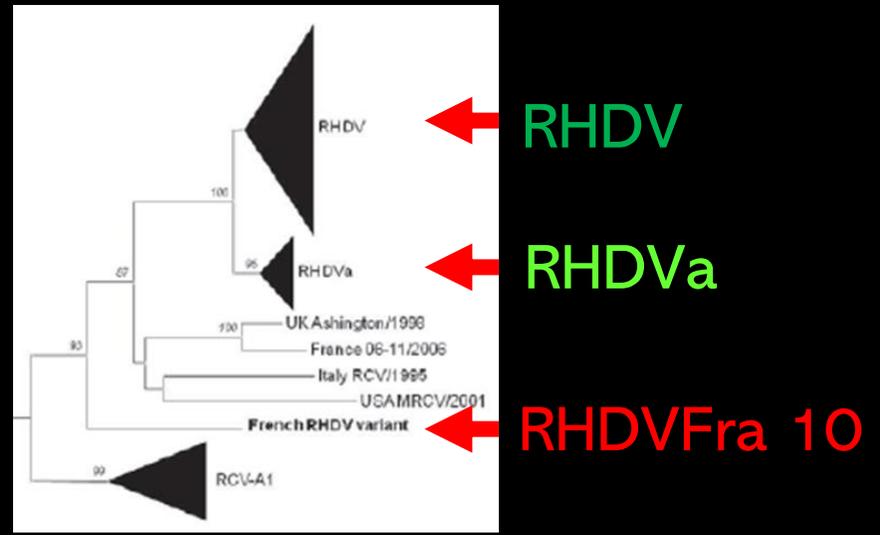
- **conigli vaccinati per RHDV**
- **conigli all'ingrasso di poche settimane di età**

3) Il virus isolato è geneticamente correlato all'RHDV, **ma il grado di omologia della VP60 è solo dell'85%.**

**RESEARCH** **Open Access**

# Emergence of a **new** lagovirus related to *rabbit haemorrhagic disease virus*

Ghislaine Le Gall-Reculé<sup>1,2\*</sup>, Antonio Lavazza<sup>3†</sup>, Stéphane Marchandeu<sup>4†</sup>, Stéphane Bertagnoli<sup>5</sup>, Françoise Zwingelstein<sup>1,2</sup>, Patrizia Cavadini<sup>3</sup>, Nicola Martinelli<sup>3</sup>, Guerino Lombardi<sup>3</sup>, Jean-Luc Guérin<sup>5</sup>, Evelyne Lemaitre<sup>1,2</sup>, Anouk Decors<sup>6</sup>, Samuel Boucher<sup>7</sup>, Bernadette Le Normand<sup>8</sup> and Lorenzo Capucci<sup>3†</sup>



**NUOVO lagovirus > RHDV2**

## Emergence of a new lagovirus related to *rabbit haemorrhagic disease virus*

Ghislaine Le Gall-Reculé<sup>1,2\*</sup>, Antonio Lavazza<sup>3†</sup>, Stéphane Marchandeu<sup>4†</sup>, Stéphane Bertagnoli<sup>5</sup>,  
Françoise Zwingelstein<sup>1,2</sup>, Patrizia Cavadini<sup>3</sup>, Nicola Martinelli<sup>3</sup>, Guerino Lombardi<sup>3</sup>, Jean-Luc Guérin<sup>5</sup>,  
Evelyne Lemaitre<sup>1,2</sup>, Anouk Decors<sup>6</sup>, Samuel Boucher<sup>7</sup>, Bernadette Le Normand<sup>8</sup> and Lorenzo Capucci<sup>3†</sup>

Infezioni sperimentali di conigli con isolati RHDV Fra10 del 2010 - 2011:  
**mortalità varia dallo 0 al 50% (media 20%).**

Osservazioni da focolai in Francia fra 2011-2012:  
**mortalità media fra 20-30%** (B. Le Normand comunicazione a convegno)



**Primi isolati sono moderatamente patogeni**

# Increased pathogenicity in rabbit haemorrhagic disease virus type 2 (RHDV2)

L. Capucci, P. Cavadini, M. Schiavitto, G. Lombardi, A. Lavazza  
Veterinary Record | 10.1136/vr.104132

## % mortalità

RHDV > 80%

RHDV2 > 80%

## average survival time

RHDV ~ 68 hours

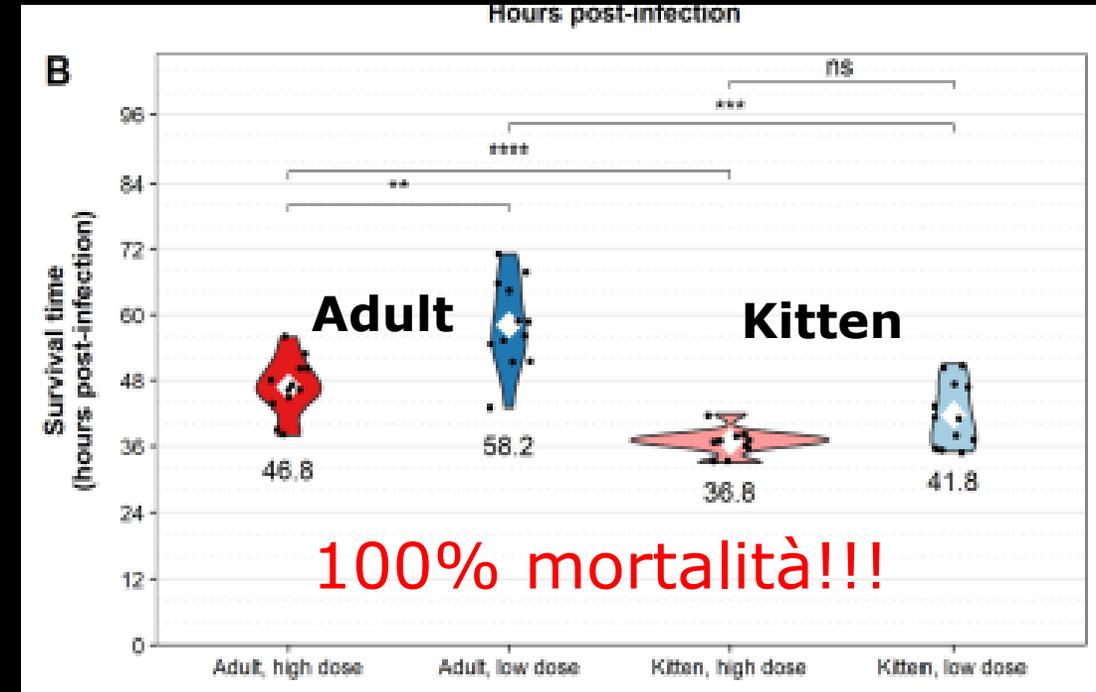
RHDV2 ~ 80 hours

Article

## Age and Infectious Dose Significantly Affect Disease Progression after RHDV2 Infection in Naïve Domestic Rabbits

Robyn N. Hall<sup>1,2,\*</sup>, Tegan King<sup>1</sup>, Tiffany O'Connor<sup>3</sup>, Andrew J. Read<sup>3</sup>, Jane Arrow<sup>4</sup>, Katherine Trought<sup>4</sup>, Janine Duckworth<sup>4</sup>, Melissa Piper<sup>5</sup> and Tanja Strive<sup>1,2</sup>

Viruses 2021, 13, 1184. <https://doi.org/10.3390/v13061184>



Fra 2013-2014 la patogenicità di RHDV2 evolve da moderata ad alta

# Nel suo rapido diffondersi RHDV2 svela un'ulteriore caratteristica distintiva dall'RHDV: RHDV2 ha un più ampio spettro d'ospite...

The new French 2010 *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus* causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*) **2013**

Giantonella Puggioni<sup>1</sup>, Patrizia Cavadini<sup>2</sup>, Caterina Maestrale<sup>1</sup>, Rosario Scivoli<sup>1</sup>, Giuliana Botti<sup>2</sup>, Ciriaco Ligios<sup>1</sup>, Ghislaine Le Gall-Reculé<sup>3,4</sup>, Antonio Lavazza<sup>2</sup> and Lorenzo Capucci<sup>2\*</sup>

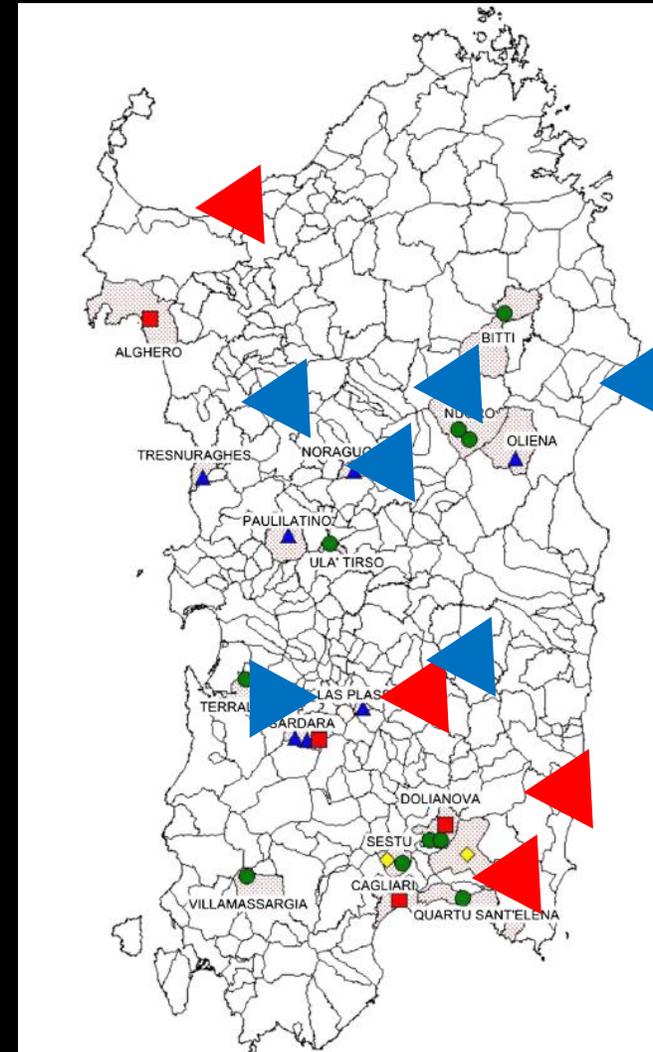
Puggioni et al. *Veterinary Research* 2013, **44**:96  
<http://www.veterinaryresearch.org/content/44/1/96>

Campioni dalla Sardegna **dell'autunno 2011**.

▶ Rabbits RHDV2 positive

▶ Cape hares RHDV2 positive

- European brown hares (*Lepus europaeus*)
- Italian hare (*Lepus corsicanus*)
- Irish hare (*Lepus timidus hibernicus*)
- mountain hares (*Lepus timidus*)
- Iberian hare (*Lepus granatensis*)



# RHDV2 colonizza le Americhe

## A pandemic strain of calicivirus threatens rabbit industries in the Americas

Michael T McIntosh\*<sup>1</sup>, Shawn C Behan<sup>1</sup>, Fawzi M Mohamed<sup>1</sup>, Zhiqiang Lu<sup>2</sup>, Karen E Moran<sup>1</sup>, Thomas G Burrage<sup>2</sup>, John G Neilan<sup>2</sup>, Gordon B Ward<sup>1</sup>, Giuliana Botti<sup>3</sup>, Lorenzo Capucci<sup>3</sup> and Samia A Metwally<sup>1</sup>

*Virology Journal* 2007, 4:96

Dal 2000 rari focolai di **RHDVa**...probabili reintroduzioni

## Early circulation of rabbit haemorrhagic disease virus type 2 in domestic and wild lagomorphs in southern California, USA (2020–2021)

Javier Asin<sup>1</sup> | Daniel Rejmanek<sup>2</sup> | Deana L. Clifford<sup>3</sup> | Andrea B. Mikolon<sup>4</sup> | Eileen E. Henderson<sup>1</sup> | Akinyi C. Nyaoke<sup>1</sup> | Melissa Macías-Rioseco<sup>5</sup> | Nicolas Streitenberger<sup>1</sup> | Juliann Beingesser<sup>1</sup> | Leslie W. Woods<sup>2</sup> | Antonio Lavazza<sup>6</sup> | Lorenzo Capucci<sup>6</sup> | Beate Crossley<sup>2</sup> | Francisco A. Uzal<sup>1</sup>

*Transbound Emerg Dis.* 2021;1-12.

**RHDV2** è oggi **endemico** nel Nord e Centro America.

Antelope jackrabbit  
*Lepus alleni*



black-tailed jackrabbit  
(*Lepus californicus*)



desert cottontail  
(*Sylvilagus audubonii*)



mountain cottontail  
(*Sylvilagus nuttallii*)



eastern cottontail  
(*Sylvilagus floridanus*)



From Wikipedia, the free encyclopedia

Conclusione: lo spettro d'ospite di RHDV2 è molto più ampio rispetto all'RHDV (e EBHSV) ma **il coniglio europeo rimane il principale.**



## RHD e i vaccini

Per prevenire l'infezione da RHDVs va tenuto elevato al massimo il livello di biosicurezza dell'allevamento.

Per prevenire in maniera specifica l'RHD (malattia) è necessario usare con attenzione il vaccino.

### Filavac VHD KC+V

- Filavie – France RHDV & RHDV2
- Adjuvante idrossido alluminio

### Nobivac Myxo-RHD PLUS

- Intervet – MSD RHDV & RHDV2 & MyxV
- **Myxovirus ricombinante** (no adjuvante)

### Eravac RHDV 2

- Hipra – Spain RHDV2
- Adjuvante olio minerale

In arrivo sul mercato...

### Fatrovax RHD

- Fatro S.p.A – Italy RHDV & RHDV2
- **VLPs recombinant baculoviruses**
- Adjuvante idrossido alluminio

## Prima considerazione...protezione nei giovani



	Infezione con	
	RHDV	RHDV2
Anticorpi materni:	YES	YES
Resistenza naturale RHD:	YES	NO

La presenza di anticorpi materni dipende dal titolo anticorpale della madre che dipende dal programma vaccinale utilizzato.

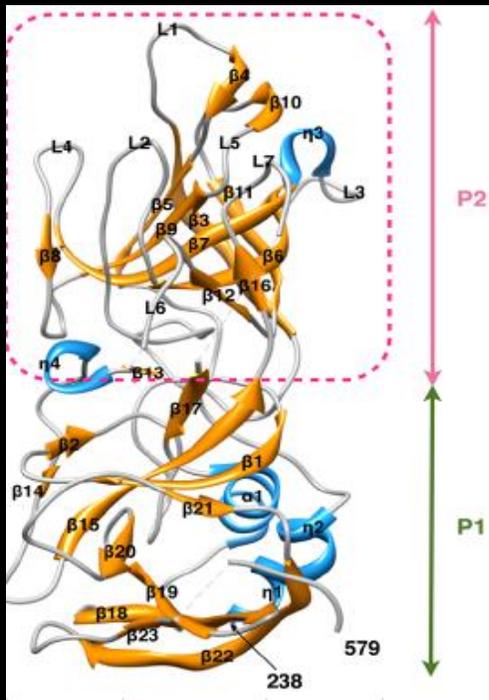
Tuttavia, gli anticorpi materni possono interferire con la vaccinazione dei giovani riducendone l'efficacia.

Nel caso di Nobivax Plus vanno considerati anche gli anticorpi verso il Myxv

## Seconda considerazione...varianti RHDV2?

Dal 2010 si è registrata una evoluzione antigenica RHDV2 con comparsa di **più varianti** sul territorio

Superficie virus



Struttura VP60

	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7
RHDV - BS89	R S P S N A T Q F N V V N G P G I A A N S N V V G L N T A V T A N P A A N I D T T V T T						
RHDVa - PV97	. . A N . S . . . . I . . S . N V T G . N A A . N . . I . . N . . T . S V . . . . .						
RHDV2 - Ud11	D N . . S S S E L S A I S . T T V T G D N F . M S P T I G A I N A A . S S . N N A I E A						

La "faccia" del virus è costituita da circa 44 aminoacidi

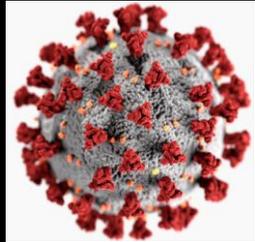
- in RHDVa (a **variant** of RHDV) **40%** aa modificati: un **sottotipo**
- in RHDV2 **84%** cambiato: un nuovo **sierotipo**

All'oggi sono state identificate più varianti ma nessuna a livello di sottotipo

E' però necessaria mantenere elevata la sorveglianza finalizzata ad un eventuale necessità di aggiornamento dei ceppi vaccinali.

# Ultima considerazione...»nascita» di nuovi (pericolosi) virus?

Come è "nato" l'RHDV2, da dove è arrivato?



SS RNA  
S protein

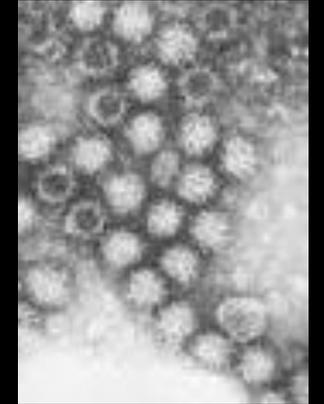
## Coronavirus Umani patogeni

- 2002 COVID Cina
- MERS – CoV 2012 asia-sud Ar.
- 2019 COVID 2 Cina

Dall'evoluzione di un lagovirus sconosciuto...

## Lagovirus patogeni

- 1980 EBHSV (lepri)
- 1980 RHDV (conigli)
- 2010 RHDV2 (conigli & altri lagomorfi)



SS RNA  
1 capsid VP60



Full genomic analysis of new variant rabbit hemorrhagic disease virus revealed multiple recombination events

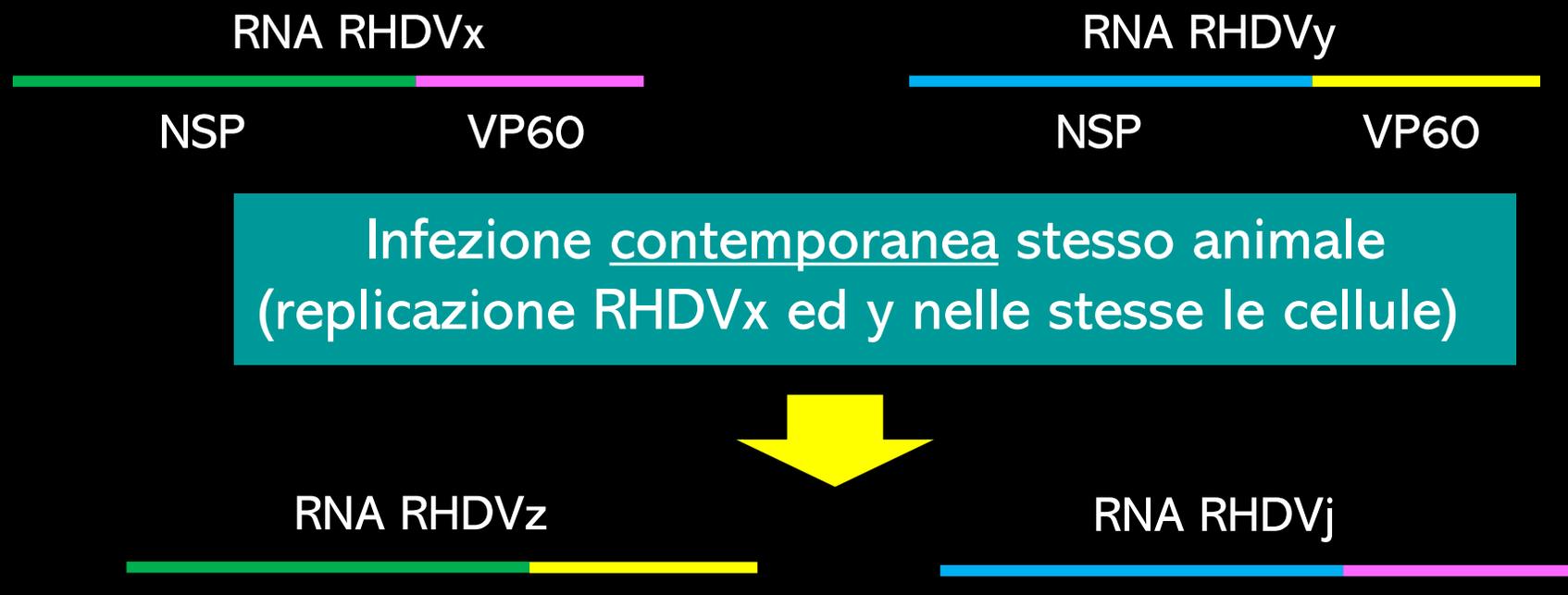
Ana M. Lopes,<sup>1,2,3</sup> Kevin P. Dalton,<sup>4</sup> Maria J. Magalhães,<sup>1</sup> Francisco Parra,<sup>4</sup> Pedro J. Esteves,<sup>1,2,5</sup> Edward C. Holmes<sup>6</sup> and Joana Abrantes<sup>1</sup>

*Journal of General Virology* (2015), 96, 1309–1319

# Ricombinazione virale

## RNA RHDVs

7 proteine NON strutturali (NSP) entrano in azione solo DENTRO la cellula  
2 Proteine strutturali (VP60) agiscono FUORI dalla cellula



Concreta possibilità di «emersione» di nuovi lagovirus

Quanti lagovirus sono stati individuati dal 1986 al 2022?



## PATOGENI

- RHDV (solo conigli)
- EBHSV (solo lepri)
- RHDV2 (conigli – lepri – silvilagus)

## NON PATOGENI

- RCVEuropa (2 in conigli)
- RCVAustralia (anche in Eu - conigli)
- HaCV più virus in lepri

Tutti si replicano a livello intestinale > ricombinazione

NSP<sub>xx</sub>    VP60 RHDV2

...e in ciò dovrebbe aiutare il progetto triennale...

*Improvement of preventive actions to emerging **LAG**viruses in the **MED**iterranean basin: development and optimisation of methodologies for pathogen detection and control*



Algeria  
France  
Italy

MINISTERO DELLA RICERCA

ASIC - Brescia 22 ottobre  
Allevamento del coniglio nei  
paesi emergenti

**LAG**  
**MED**

A simple black and white line drawing of a rabbit's head in profile, facing right.

Portugal  
Spain  
Tunisia

SAN NICOLÒ DI MANZANO



48<sup>a</sup>  
**SAGRA DEL CONIGLIO.**

DAL



1974



2022



09-10-11-12-13

GIUGNO