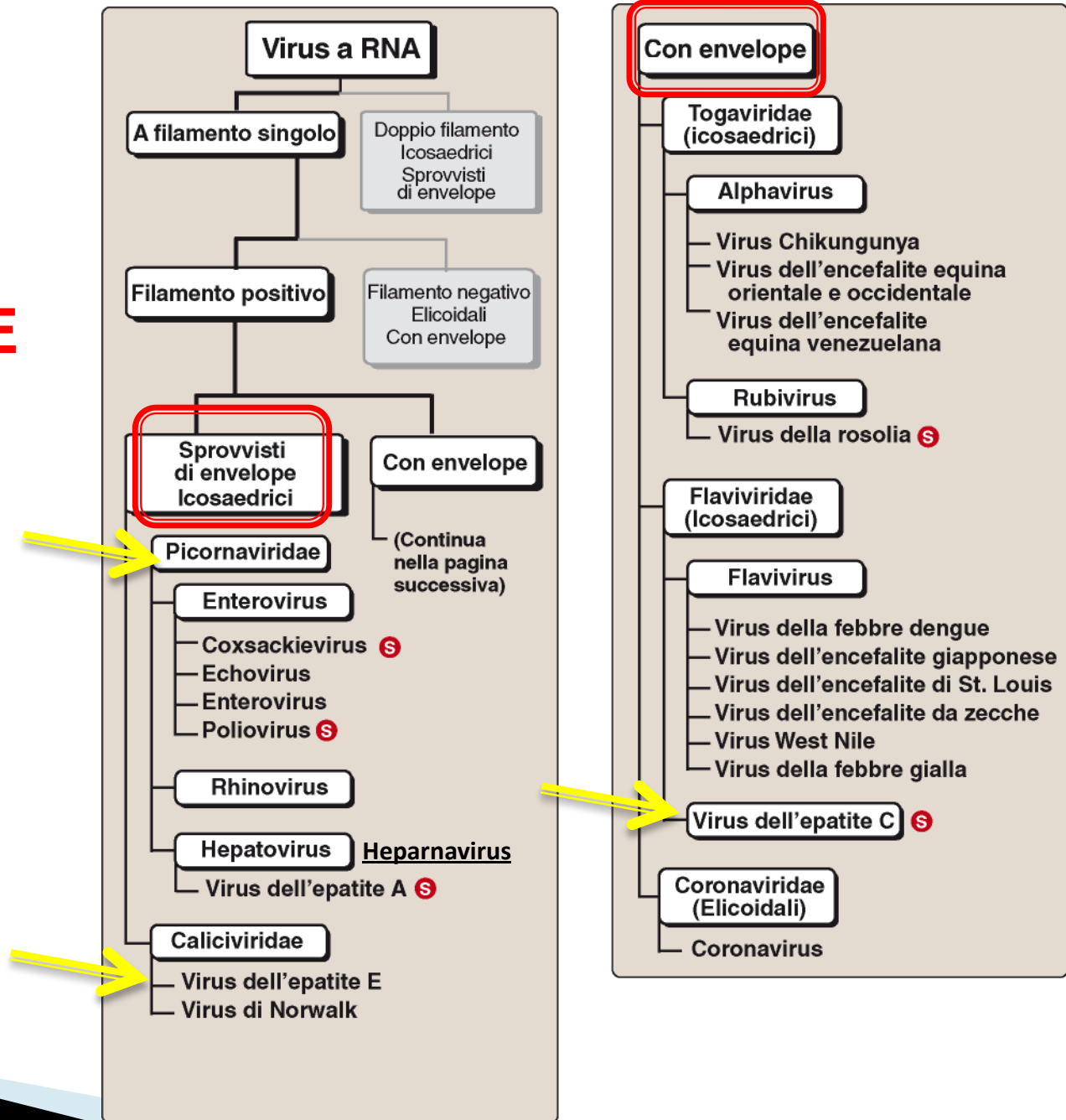


VIRUS A RNA(+) DI INTERESSE CLINICO



Tutti i virus con ssRNA(+), pur causando malattie molto diverse, condividono i seguenti aspetti:

1. La loro replicazione si svolge nel **CITOPLASMA** della cellula ospite
2. RNA genomico funziona da **RNA messaggero** ed è infettante
3. RNA genomico **non è segmentato**
4. I virioni **non contengono alcun enzima**
5. Le proteine virali sono sintetizzate come **poliproteine** che vengono poi “tagliate” da proteasi virali e cellulari formando le singole proteine enzimatiche e strutturali dei virus (possono essere prodotte in un'unica fase oppure in 2 fasi successive, E e L).

PICORNAVIRIDAE

Piccoli virus.

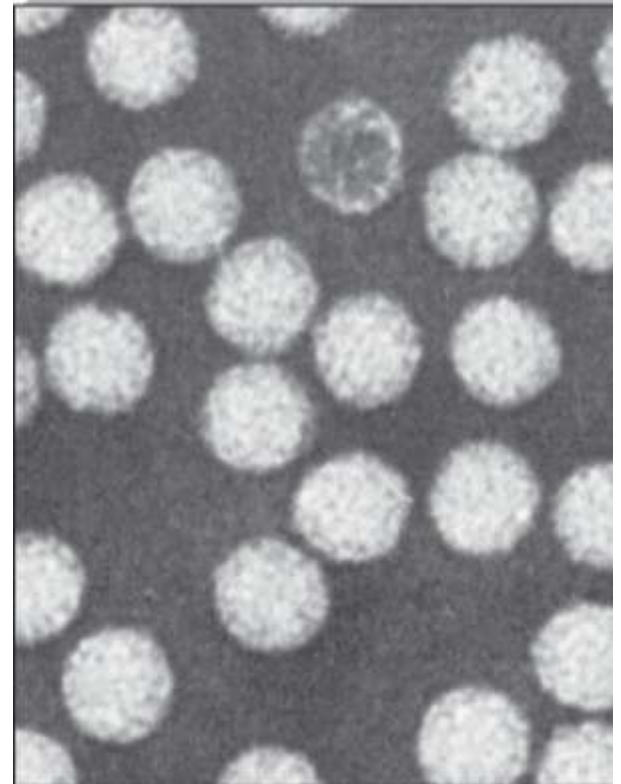
Capside **icosaedrico nudo**.

Genoma **ssRNA+** non segmentato.

Solo **4 proteine** strutturali.

Comprendono 5 generi:

1. **Enterovirus**
2. **Rhinovirus**
3. **Cardiovirus** (topi)
4. **Aphthovirus** (ruminanti)
5. **Heparnavirus**



3 generi patogeni per l'uomo:

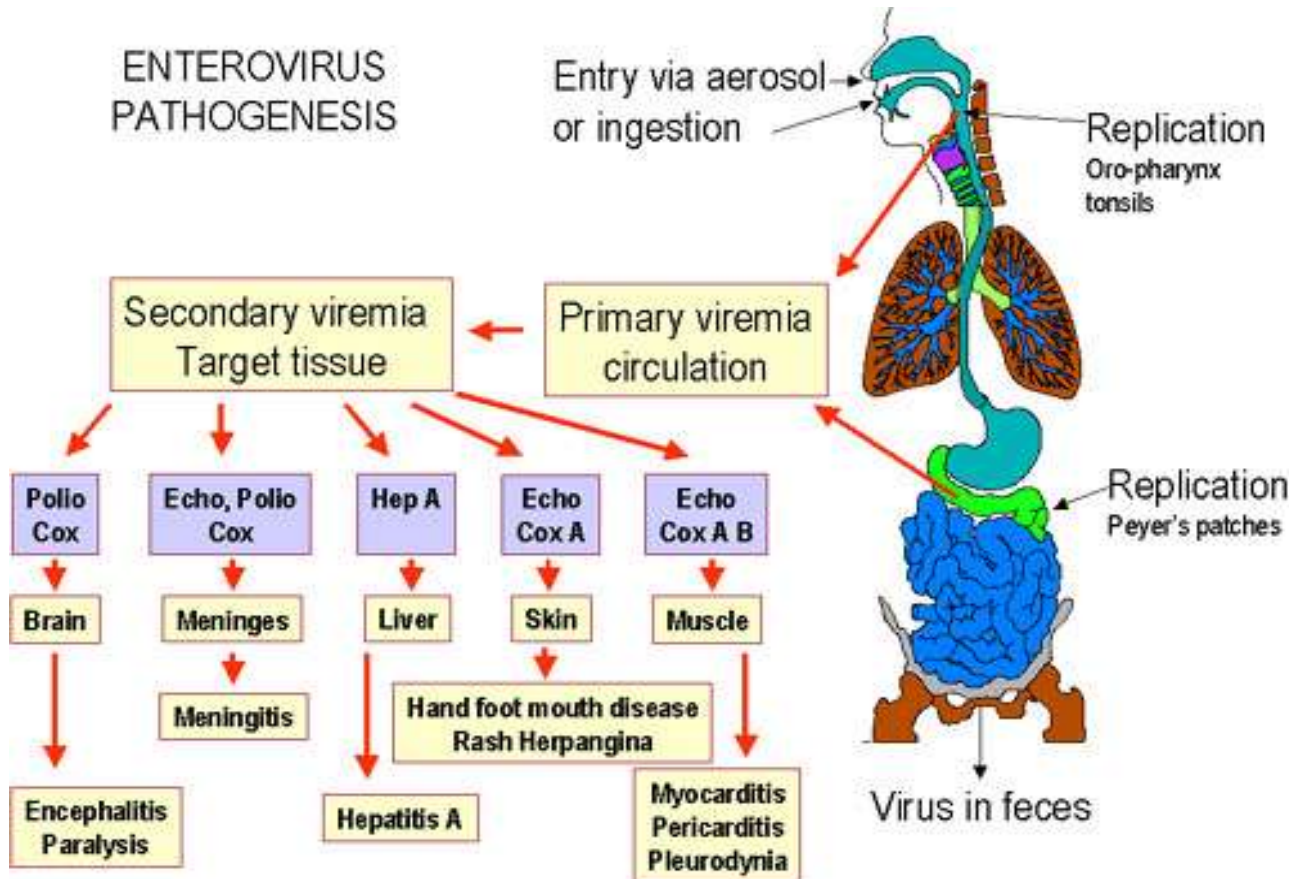
- **ENTEROVIRUS:** Replicano a 37°C, stabili a pH3
 1. Poliovirus ⇒ Poliomielite
 2. Coxsackievirus ⇒ Infez. tratto respiratorio sup., meningite asettica
 3. Echovirus ⇒ Meningite asettica
- **RHINOVIRUS:** Replicano a 33°C, labili a pH acido
oltre 100 sierotipi ⇒ Raffreddore
- **HEPARNAVIRUS:** caratteristiche come Enterovirus
Epatite A ⇒ Epatite infettiva

ENTEROVIRUS

- ❖ Replicano principalmente nell'intestino e a differenza dei Rhinovirus, sono **stabili a pH acido (=3)**
- ❖ Isolati almeno **71 sierotipi**, divisi in **5 gruppi**:
 - Poliovirus
 - Coxsackie A virus
 - Coxsackie B virus
 - Echovirus
 - Enterovirus (i nuovi virus identificati non vengono inseriti nei gruppi precedenti ma siglati con un numero: Enterovirus 68, 69, 70, 71, ecc)

ENTEROVIRUS

ENTEROVIRUS PATHOGENESIS



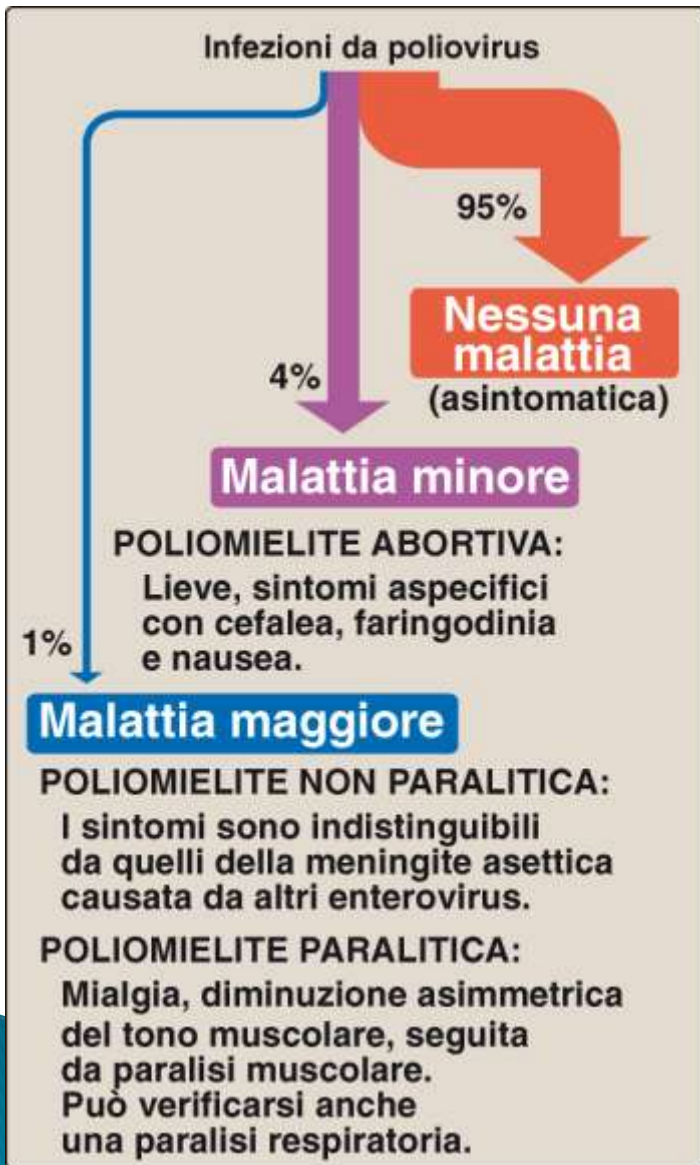
TRASMISSIONE: ORO-FECALE o **RESPIRATORIA** (solo alcuni).

Resistenti a pH acido stomaco, si replicano nel tratto intestinale e sono eliminati con le feci.

Dopo la replicazione nelle vie di ingresso, si riversano nel torrente circolatorio (**viremia**) e raggiungono gli organi bersaglio.

MALATTIE: oltre i sintomi **DIVERSI** causati dai vari enterovirus, caratteristica degli enterovirus è il tropismo per **SNC** → possono causare malattie a carico dell'**SNC**.

POLIOVIRUS



Importanza clinica: tropismo per **SNC**, può dare la **MENINGITE VIRALE** (75000 casi/anno USA).

Infezione: **ingestione** → replicazione in faringe e mucosa intestinale → drenaggio nei linfonodi → **viremia** transitoria.

Di solito l'infezione si ferma → **inapparente** o **malattia minore** (sintomi respiratori, intestinali).

In **<1%** dei casi → **disseminazione** → viremia persistente → diffusione al **SNC** → **distruzione neuroni motori** (corna anteriori del midollo) → **paralisi flaccida** dei muscoli innervati (con infezione bulbare spesso morte per crisi respiratoria).

In alcuni casi si ha entro breve tempo una guarigione totale o parziale, ma spesso rimangono menomazioni di diversa gravità.

POLIOVIRUS - VACCINO

**3 tipi sierologici del virus (1, 2, 3):
necessaria immunità a tutti e 3 i tipi!**

Disponibili 2 vaccini, entrambi efficaci:

SALK

**Vaccino inattivato
(1957)**

SABIN

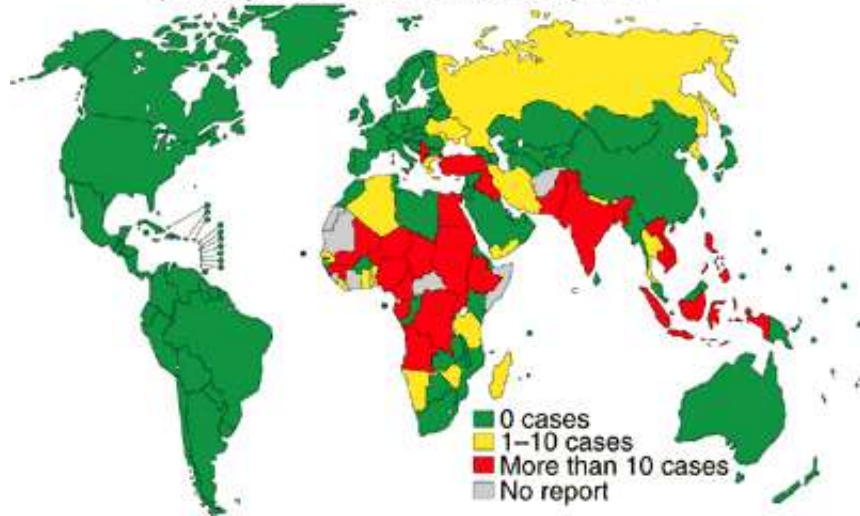
**Virus vivo attenuato non
virulento (1964)**

**attecchisce nella mucosa
intestinale provocando
un'intensa produzione di Ab e
produzione di IgA. Non infetta
il SNC.**

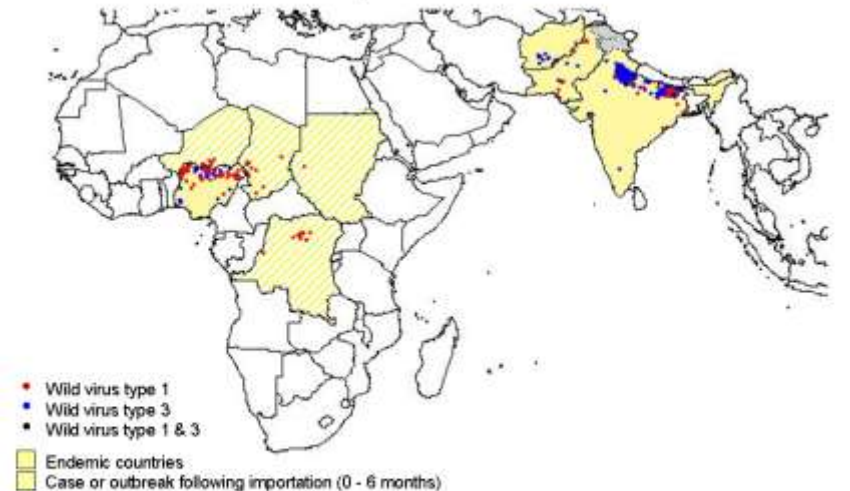
(in Italia obbligatorio dal 1966)

POLIOVIRUS

Global reported incidence of indigenous poliomyelitis 1996: 3755 cases reported



Wild Poliovirus*, 09 Jul 2007 – 08 Jan 2008



*Excludes viruses detected from environmental surveillance and vaccine derived polio viruses.
Date in WHO HQ as of 08 Jan 2008.

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
©WHO 2008. All rights reserved.

Casi mondiali di polio

2000	713
2001	483
2002	1118
2003	794
2004	1255
2005	1979
2006	1997
2007	1315
2008	1473

Il caso della Nigeria

Nel 2002 nello stato di Kano, politici e religiosi hanno accusato la campagna vaccinale di essere dannosa. Il programma è stato sospeso per 11 mesi, con il risultato di un notevole incremento di casi: nel 2001 in Nigeria c'erano stati solo 56 casi di polio, nel 2004 792, nel 2006 1122.

RHINOVIRUS

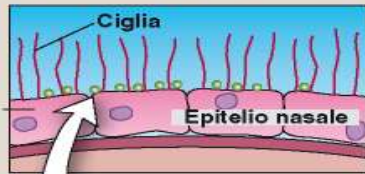
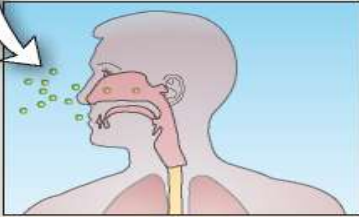
Sono la causa del **raffreddore** comune.

Differiscono dagli Enterovirus per 2 importanti aspetti:

1. **NON** acido resistenti
2. si moltiplicano nella mucosa nasale, e hanno una **temperatura** ottimale di replicazione inferiore a quella degli enterovirus

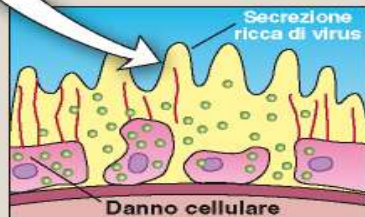
I sintomi simil-influenzali del raffreddore sono molto più lievi di quelli dell'influenza perchè i rhinovirus inducono molto meno IFN dei virus influenzali.

1 Durante l'infezione, il rhinovirus invade la mucosa nasale.

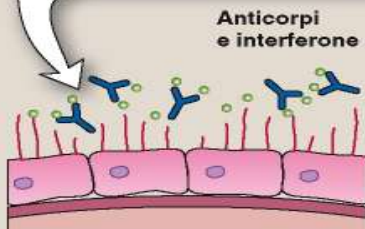


2 I virus si fissano all'epitelio nasale.

3 I virus si replicano e vengono eliminati, così da diffondere l'infezione.

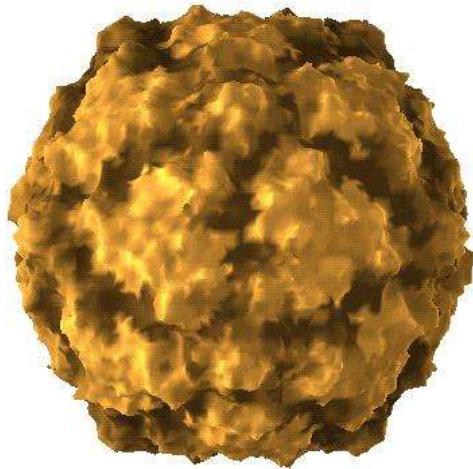


4 Gli anticorpi e l'interferone favoriscono la guarigione. L'infezione si arresta e l'epitelio inizia a rigenerarsi.



COXSACKIEVIRUS

Il nome deriva dal villaggio vicino a New York dove sono stati isolati per la prima volta nel 1948.



Classificati in **gruppi A e B** e sierotipi numerati:

- Alcuni sierotipi **A (A4, A5, A9 e A16)** causano la **malattia della mano, del piede e della bocca**
- Altri sierotipi **A (A2, A4, A5 e A8)** causano l'**erpingina**

Malattia della mano, del piede e della bocca



Si manifesta con **piccoli focolai epidemici** e coinvolge le aree del corpo descritte.

In genere infettati i bambini, ma anche gli adulti possono essere infettati (specie in ospedale).

INCUBAZIONE: 5-7 giorni (emicrania, mal di gola)

SINTOMI: è la **bocca** ad essere interessata, con comparsa di **ulcere dolorose rosso brillante** (particolarmente vicino al dotto parotideo). Le lesioni possono anche manifestarsi nelle mani e nei piedi (macchie rosse dolorose).

DECORSO: autolimitante, di solito guarisce senza complicazioni

DIAGNOSI: clinica, perché la sierologia è inefficace per la presenza di antigeni comuni con altri enterovirus

TERAPIA: di solito non necessaria perché guarisce spontaneamente

Erpangina



Relativamente comune nei bambini, spesso non viene diagnosticata.

Trasmissione per via aerea (goccioline saliva) e per via oro-fecale.

INCUBAZIONE: 2-3 giorni

SINTOMI: subito dopo la breve incubazione la parte posteriore della **bocca** risulta **infiammata, lesioni papulari** molto dolorose nell'oro-faringe, persistono circa 3 gg prima di sparire spontaneamente. Può essere presente febbre elevata e malessere fisico.

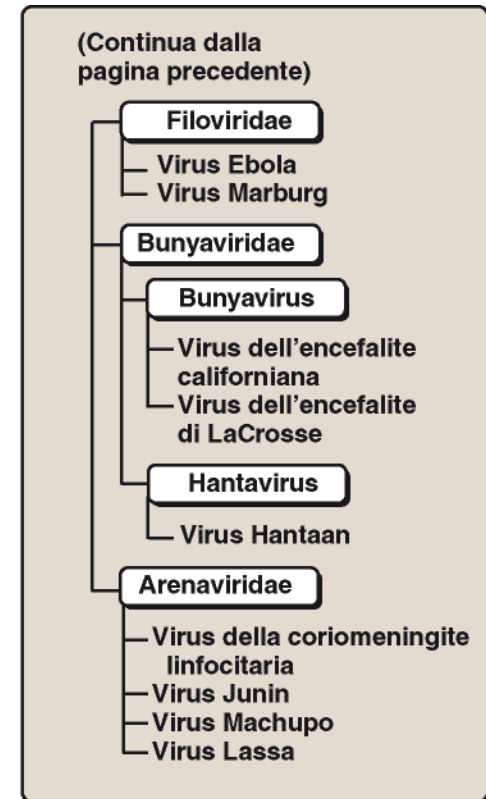
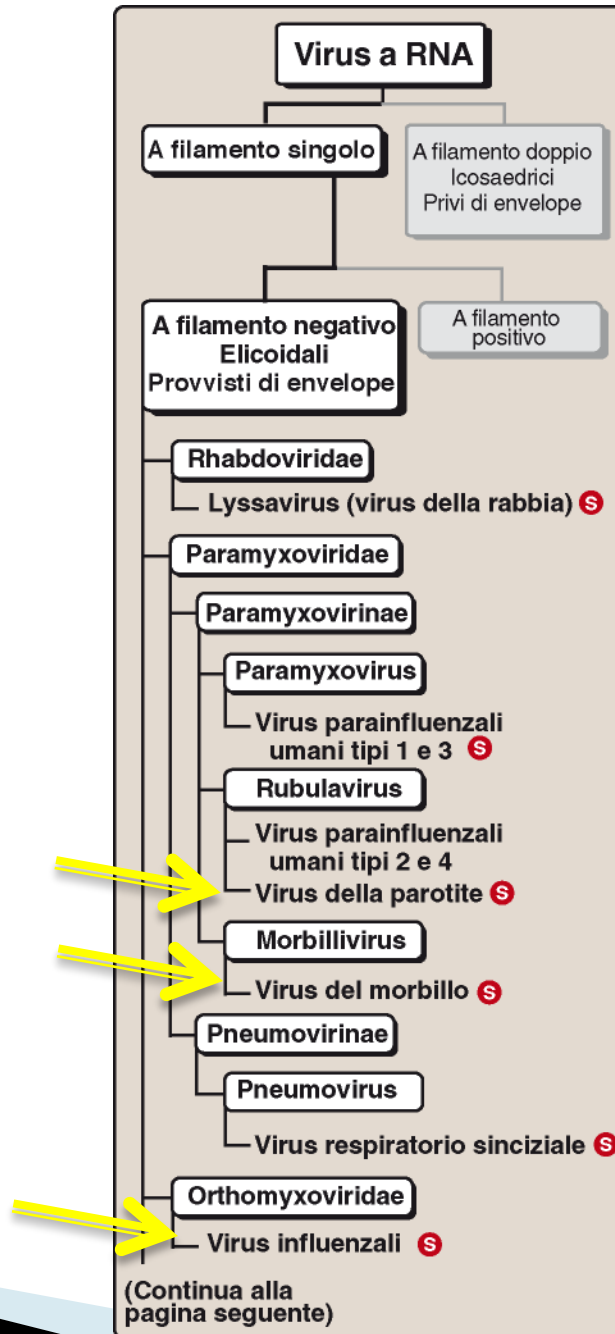
DECORSO: autolimitante, di solito guarisce senza complicazioni

DIAGNOSI: clinica, perché la sierologia è inefficace per la presenza di antigeni comuni con altri enterovirus

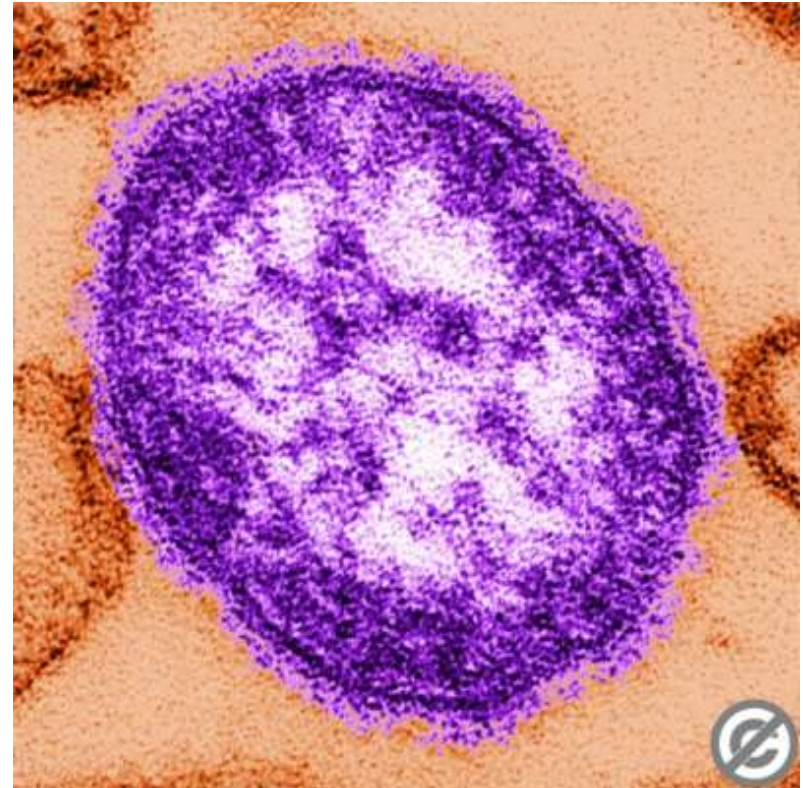
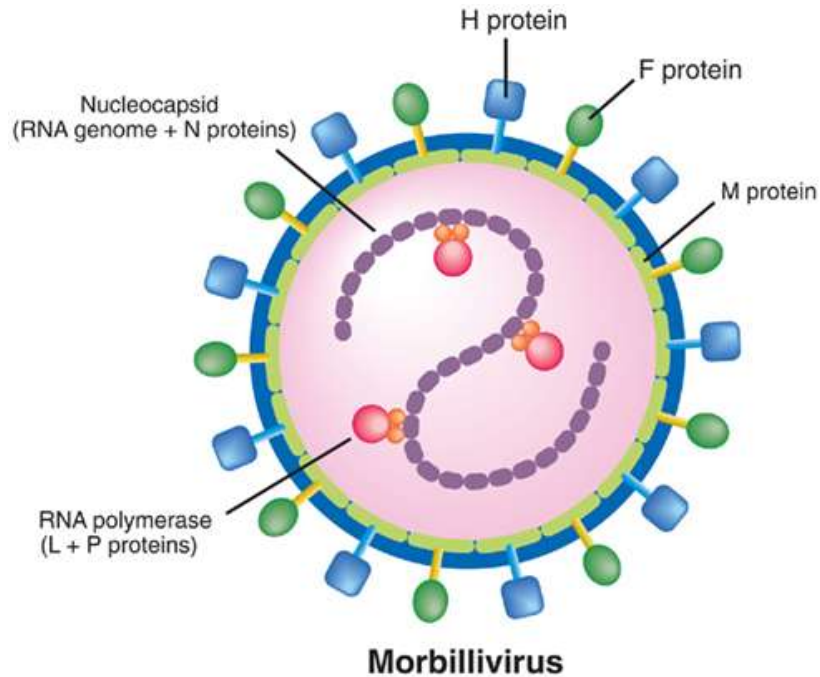
TERAPIA: di solito non necessaria perché guarisce spontaneamente

VIRUS A RNA(-) DI INTERESSE CLINICO

Elicoidali
Con envelope



PARAMYOVIRIDAE: Virus del Morbillo



- Genere **Morbillivirus**.
- Capside **elicoidale**
- **Envelope**
- Genoma RNA(-) **non segmentato**, 17-20 Kb

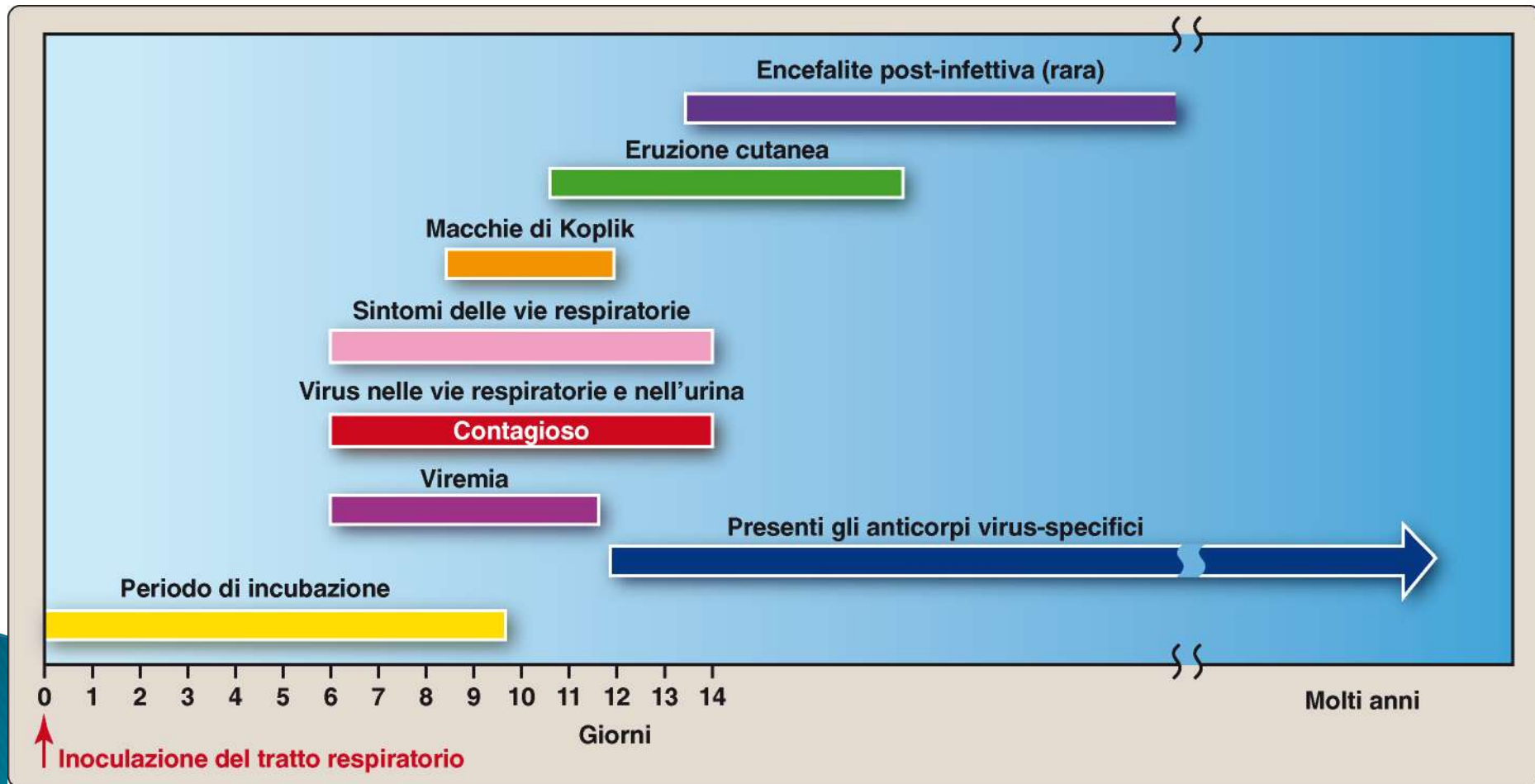
Virus del Morbillo

- Causa il **MORBILLO**: Malattia infettiva virale altamente contagiosa
- L'uomo è l'unico serbatoio naturale di infezione
- Trasmissione mediante **aerosol**
- Replicazione primaria seguita da disseminazione (**rash** cutaneo)



Decorso dell'infezione

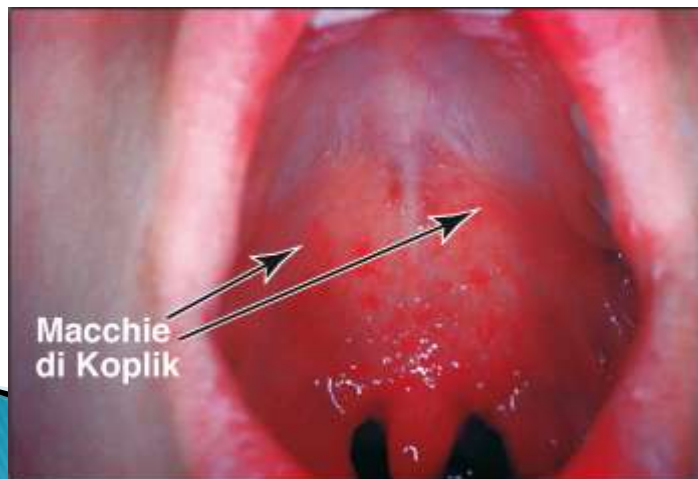
Trasmissione **respiratoria** e **congiuntivale**. Sorgente di infezione: malato, elimina il virus nella fase prodromica e nelle prime 24-48 ore del periodo esantematico. Incubazione circa 10 gg. Replicazione nel **rinofaringe** e nei linfonodi regionali → **Viremia primaria** 2-3 giorni dopo l'esposizione → **Viremia secondaria** dopo 5-7 giorni con diffusione nei tessuti → **rash** cutaneo (complicanze SNC).



SINTOMI: prodromi con febbre elevata e comparsa di piccole **lesioni nella bocca (macchie di Koplick)**, simili a “grani di sale su fondo bagnato” circondate da alone rosso, restano 24-48ore; poi si sviluppa il classico **esantema del morbillo**, con febbre elevata (circa 12 gg dopo esposizione, 3-4 gg dopo prodromi).

DIAGNOSI: clinica perché il quadro è caratteristico

TERAPIA: di solito non effettuata perché guarisce spontaneamente, anche se ci possono essere complicanze (vedi succ.)



COMPLICANZE

- **Otite media** (7-9%)
- **Polmonite** (1-6%). Responsabile del 60% delle morti. Polmonite virale primaria o superinfezione batterica (Stafilococco, Pneumococco, H. influenzae)
- **Encefalite acuta** (1/1000).
- **PESS** (Panencefalite Sclerosante Subacuta)(1/300.000)
- **Morte** (1-3/1000 nei paesi industrializzati; 5-15% nei paesi poveri)
- **Altre complicanze:** trombocitopenia, laringo-tracheo-bronchite, stomatite, epatite, appendicite, pericardite, miocardite, glomerulonefrite, ecc.

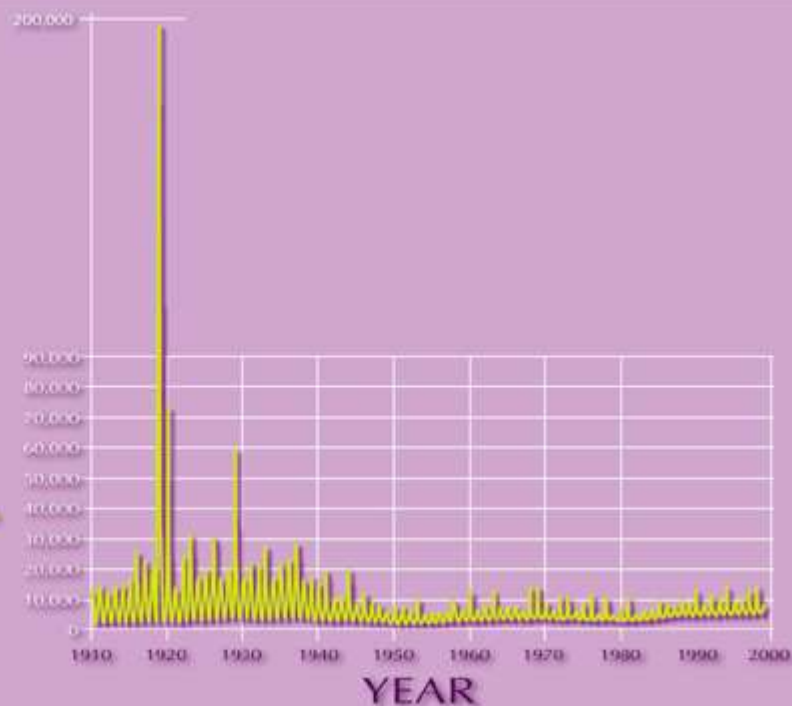
NB – La **PESS** è una affezione rara ma fatale, si verifica in bambini diversi anni dopo l'infezione primaria → malattia neurodegenerativa causata dall'infezione **cronica** virale.

VACCINO: vivo attenuato, ottenuto in uova embrionate o colture cellulari. Protegge anche dalla PESS.

Attualmente, in Italia la copertura vaccinale dei bambini è $>80\%$, (vaccino entro 24 mesi) ed i casi di morbillo e sue complicanze sono diminuiti sensibilmente.



DEATHS
(Monthly deaths from
measles &
influenza in the
United States)



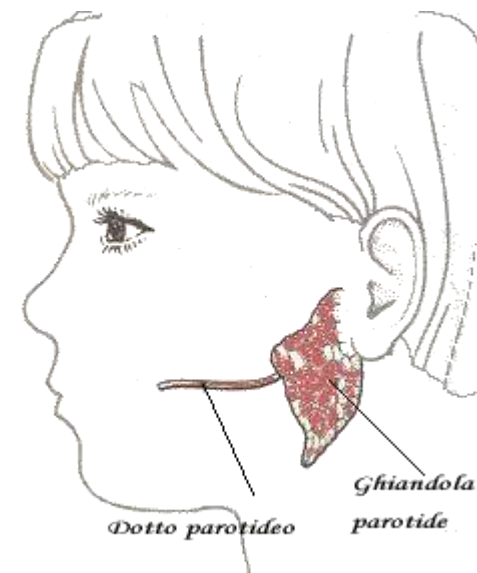
PARAMYOVIRIDAE: Virus Parotite

Genere Rubulavirus

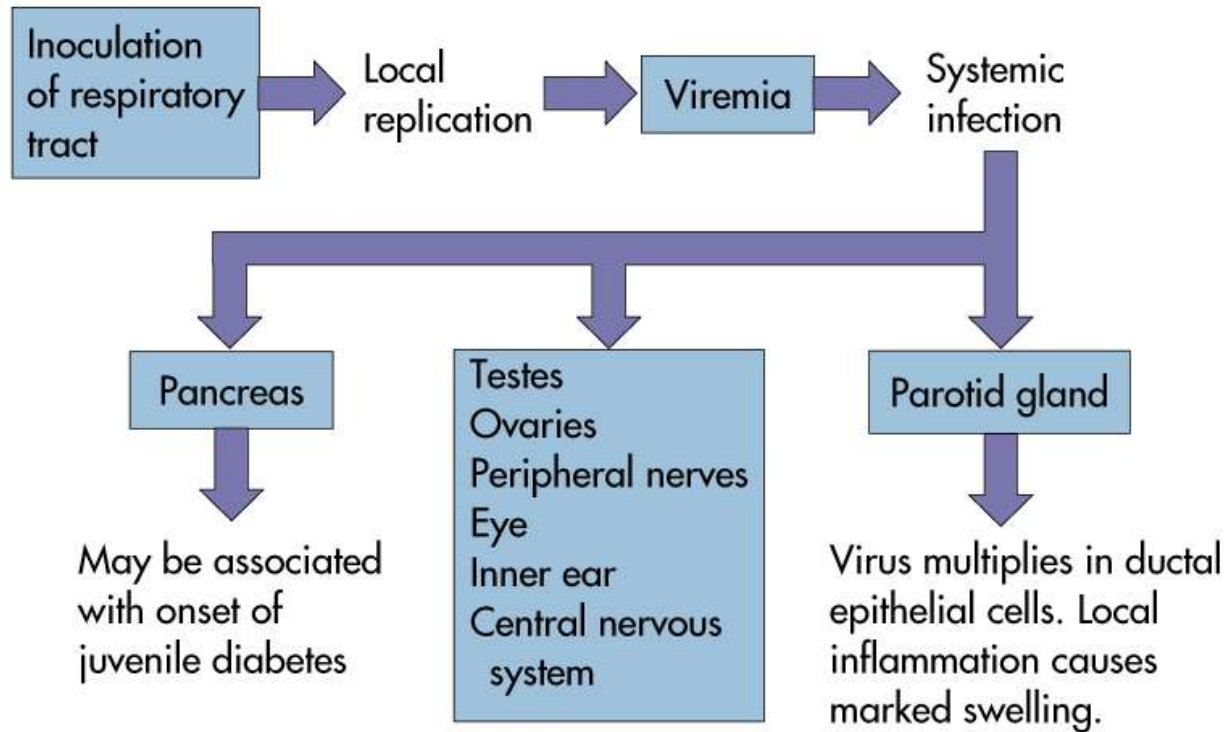
Malattia tipica dell'infanzia, **ingrossamento delle parotidi**. Incubazione 2-3 settimane. Affezione moderatamente febbrile, guarigione spontanea. Varie complicanze; nei maschi in età post-puberale può causare **orchite** dolente che raramente causa atrofia testicolare.

Trasmissione: Contagio interumano, attraverso la saliva.

Vaccino (virus attenuato).



Diffusione nell'organismo del Virus della Parotite



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Parotite in Italia

Dopo il 2001 (vaccino) si è avuta una notevole riduzione dell'incidenza con poco più di 1000 casi nel 2005.

I casi letali sono rari: 1 decesso ogni 10 mila casi di parotite

Complicazioni: encefaliti (0,02-0,3%), meningiti (0,5-15%), pancreatite (4%) e danni all'udito (in 5 casi ogni 100.000 di malattia, la parotite causa perdita dell'udito): principale causa di **sordità neurosensoriale** infantile acquisita. L'encefalite è raramente mortale, ma si possono avere conseguenze permanenti come paralisi, epilessia, paralisi dei nervi facciali, idrocefalia.

Negli adulti le complicanze sono più frequenti (orchiti nel maschio).

Il contagio durante le prime 12 settimane di gravidanza è associato a un'alta percentuale di **aborti** spontanei (25%), ma non comporta il rischio di malformazioni del feto.



RIQUADRO 55-4. Vaccino MMR

Composizione: virus vivo attenuato.

Morbillo: sottoceppi Schwartz o Moraten del ceppo B di Edmonston.

Parotite: ceppo Jeryl Lynn.

Rosolia: ceppo RA/27-3.

Scheda di vaccinazione: a 15-24 mesi e da 4 a 6 anni o prima della scuola.

Efficacia: 95% di immunizzazione che dura per tutta la vita, con una singola dose.

Dati da *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 40(RR-12), 1991.

FAMIGLIA ORTHOMIXOVIRIDAE:

Virus dell'influenza

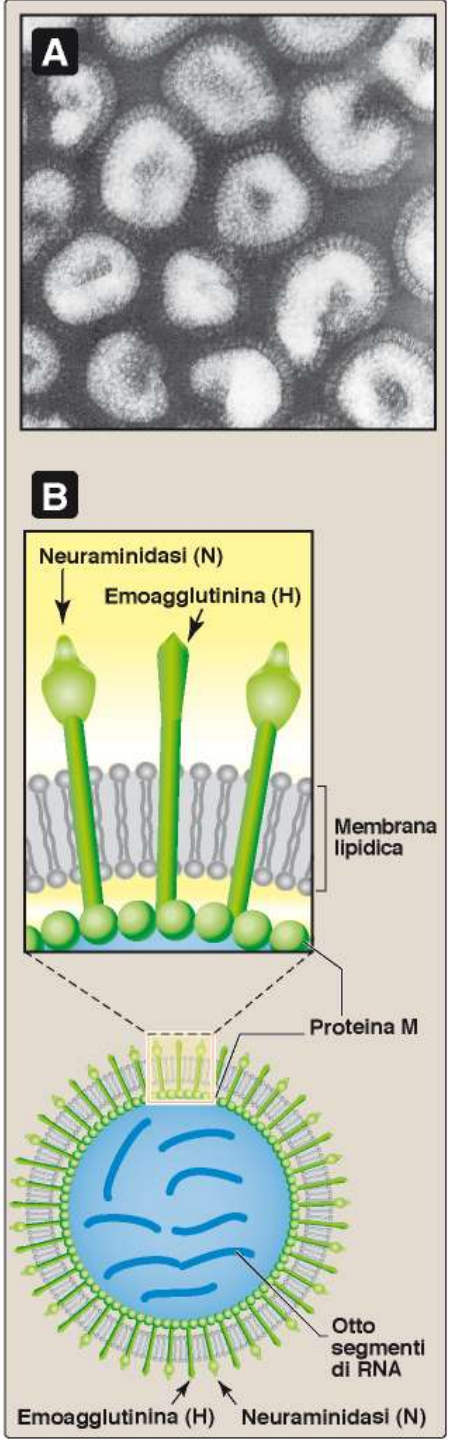
Virioni pleomorfi (spesso forma **sferica**)
Nucleocapside simmetria **elicoidale**,
con **envelope**.
Diametro 80-120 nm.

Genoma **ssRNA(-)**, SEGMENTATO (8)

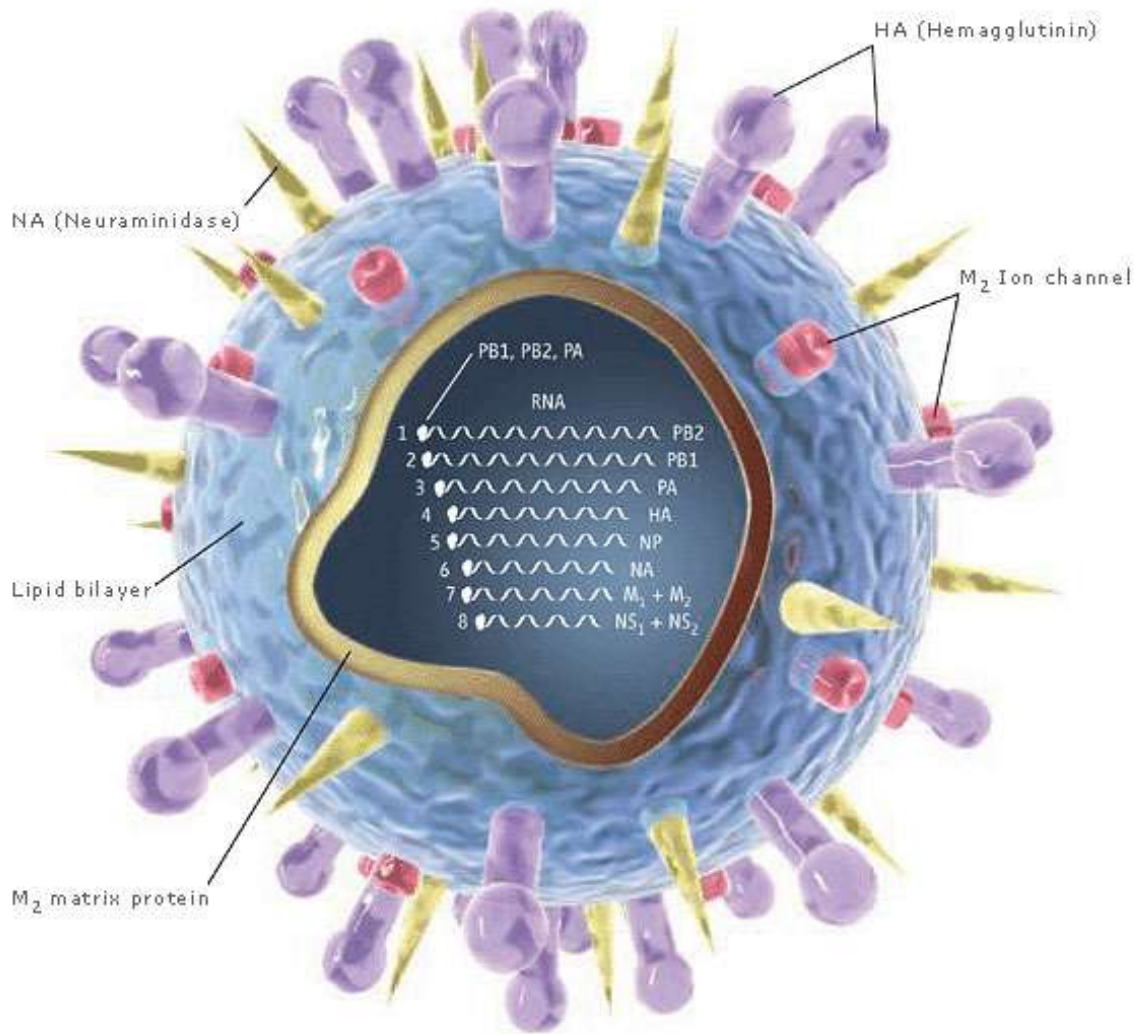
Proteine glicosilate di superficie: **emoagglutinina**
(proteina H) e **neuraminidasi** (proteina N)

3 tipi: A, B, C

- **Tipo A.** Circola sia nell'uomo che in altre specie animali (24 sottotipi isolati finora).
- **Tipo B.** Solo nell'uomo (no sottotipi).
- **Tipo C.** Generalmente non dà sintomi o solo un comune raffreddore.



ORTOMYXOVIRUS: struttura



Nucleocapside **elicoidale**.

Genoma: **8 frammenti**,
ognuno codifica 1 proteina,
eccetto i frammenti 7 e 8
(codificanti rispettivamente
per M1-M2 e NS1-NS2).

Complesso trascrittasi
associato al genoma (PB1,
PB2, PA).

Matrice costituita dalle
proteine M1 e M2 (canale
ionico).

Envelope: Ag di superficie
NA e HA.

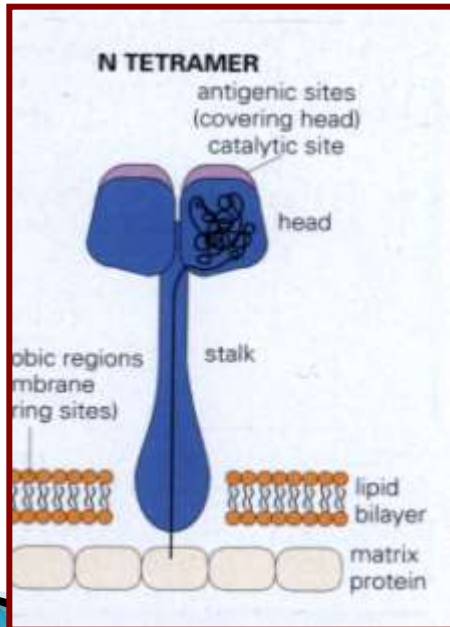
ORTOMYXOVIRUS: Ag superficie

NEUROAMINIDASI (NA):

Fase di ingresso: **degrada il muco** → Il virus può raggiungere le cellule sensibili.

Fase di egresso: taglia i residui di acido sialico a cui sono attaccate le particelle virali neoformate, consentendo il **rilascio del virus**.

9 diversi tipi antigenici, ma solo **N1 e N2** sembrano circolare nell'uomo

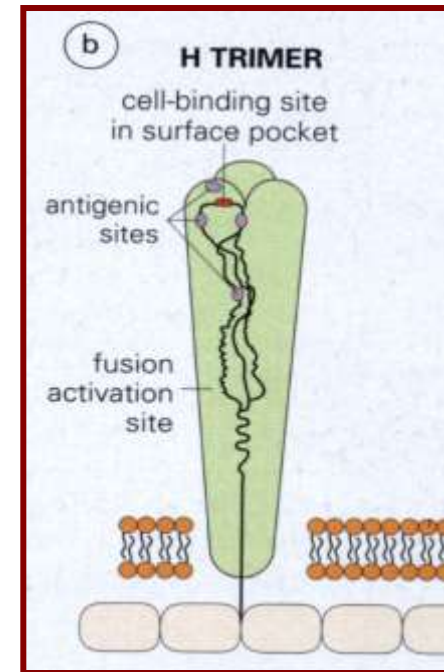


EMOAGGLUTININA (HA):

Fase di ingresso: **lega il R**, l'acido sialico della membrana cellulare.

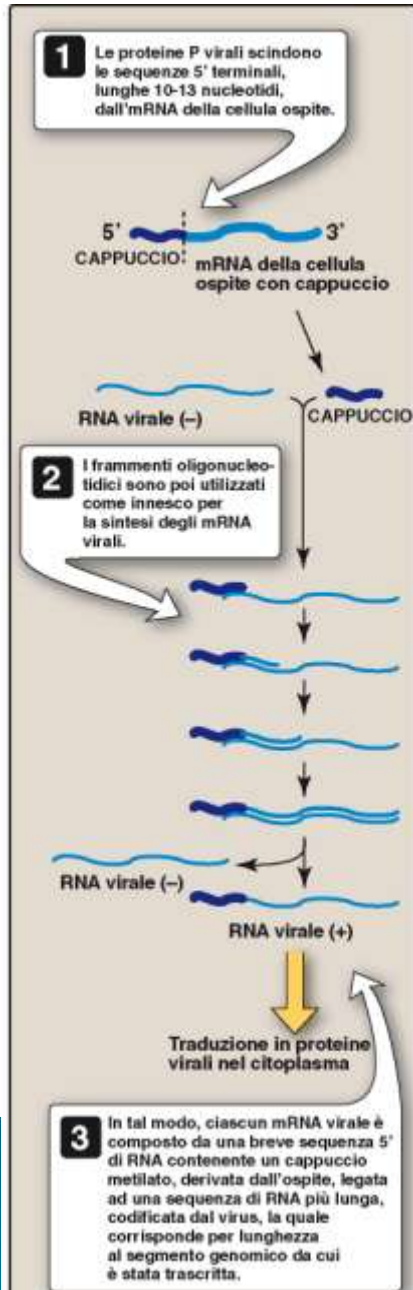
15 diversi tipi antigenici, ma solo **H1, H2 e H3 e H5**, sembrano circolare nell'uomo.

Ab contro HA proteggono dall'infezione.



Entrambi questi Ag possono variare con alta frequenza!!

ORTOMYXOVIRUS: replicazione



Adsorbimento: HA si lega a acido sialico → ingresso mediante **endosoma** → pH acido → fusione con lisosoma → **Uncoating**.

Trasporto del genoma nel **NUCLEO** per **trascrizione** a RNA(+) ad opera di **RpRd** trasportata nel virione. **La replicazione avviene nel nucleo**, in quanto la **RpRd** del virus ha bisogno di usare le **sequenze cap degli mRNA cellulari come innesco**.

Gli mRNA virali forniti di “cap” vengono tradotti in proteine nel citoplasma (**cap stealing**).

Assemblaggio nel nucleo, acquisizione dell’envelope per gemmazione attraverso membrana plasmatica.

La NA taglia i residui di acido sialico, liberando i virioni neoformati (circa 8 h dopo infezione).

NB – L’inserimento è spesso errato (11 segmenti per virione), perciò si forma un piccolo numero di particelle complete (8 segmenti) e numerose particelle difettive.

ORTOMYXOVIRUS: infezione

TRASMISSIONE: goccioline aerosol, 10^5 - 10^6 virioni per gocciolina. Il virus predilige clima fresco (inverno). Virus con envelope, quindi facilmente inattivato da detergenti, essiccamento e ambiente acido.

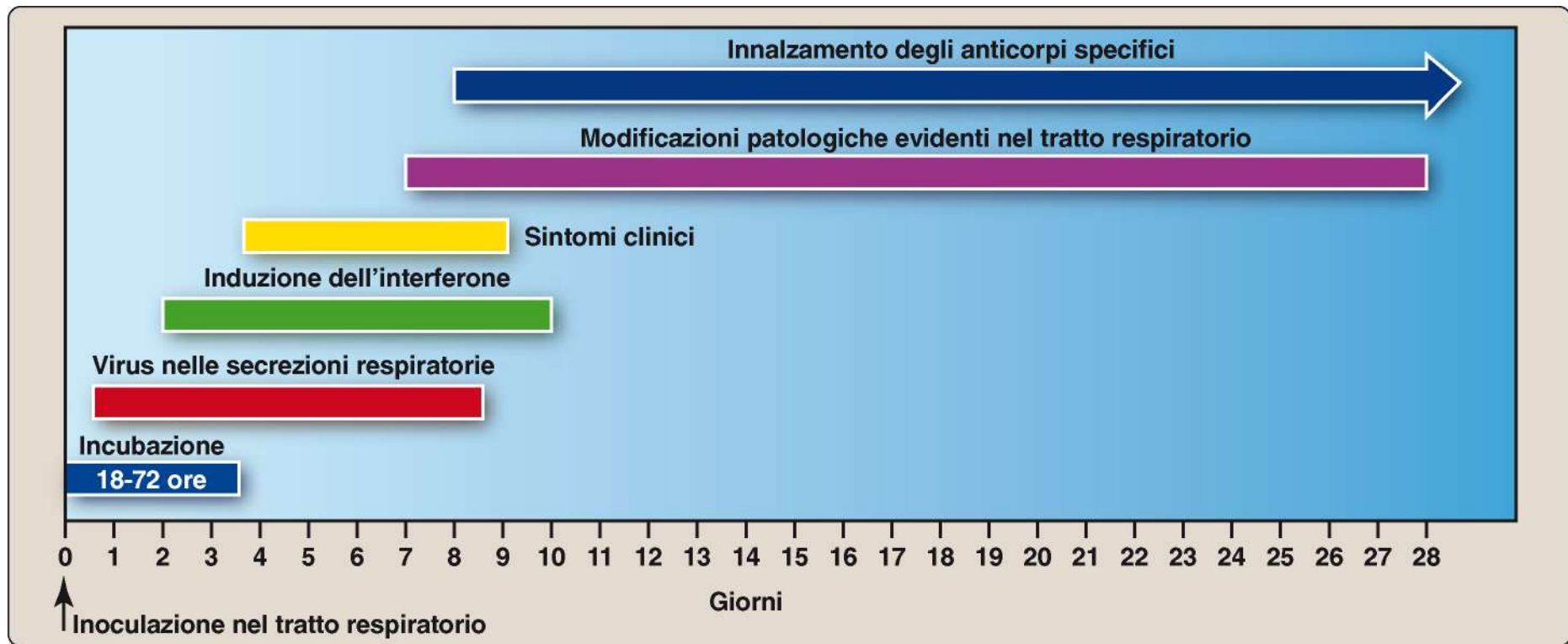
Incubazione 18-72 h. **Replicazione nel tratto respiratorio** (desquamazione epiteli respiratori: facilita adesione batteri)

MALATTIA: attacchi febbrili, malessere, mialgia, mal di gola, tosse non produttiva.

Guarigione associate alla produzione di **IFN** e **risposta cellulo-mediata**. Sintomi legati all'**IFN**.

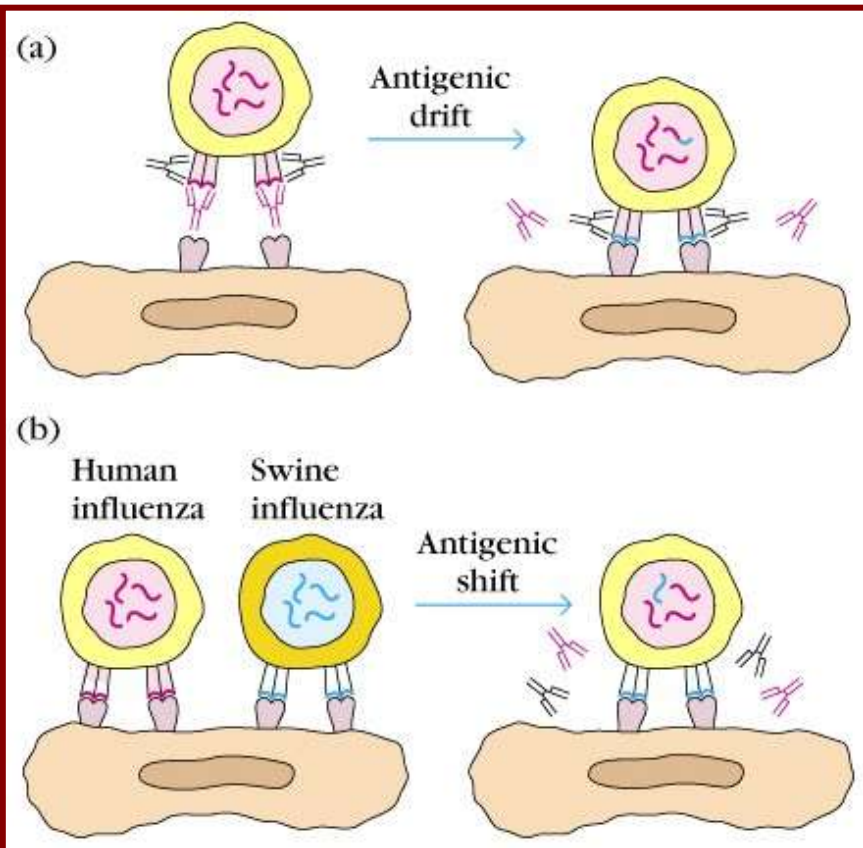


Decorso clinico dell'infezione da Virus Influenza



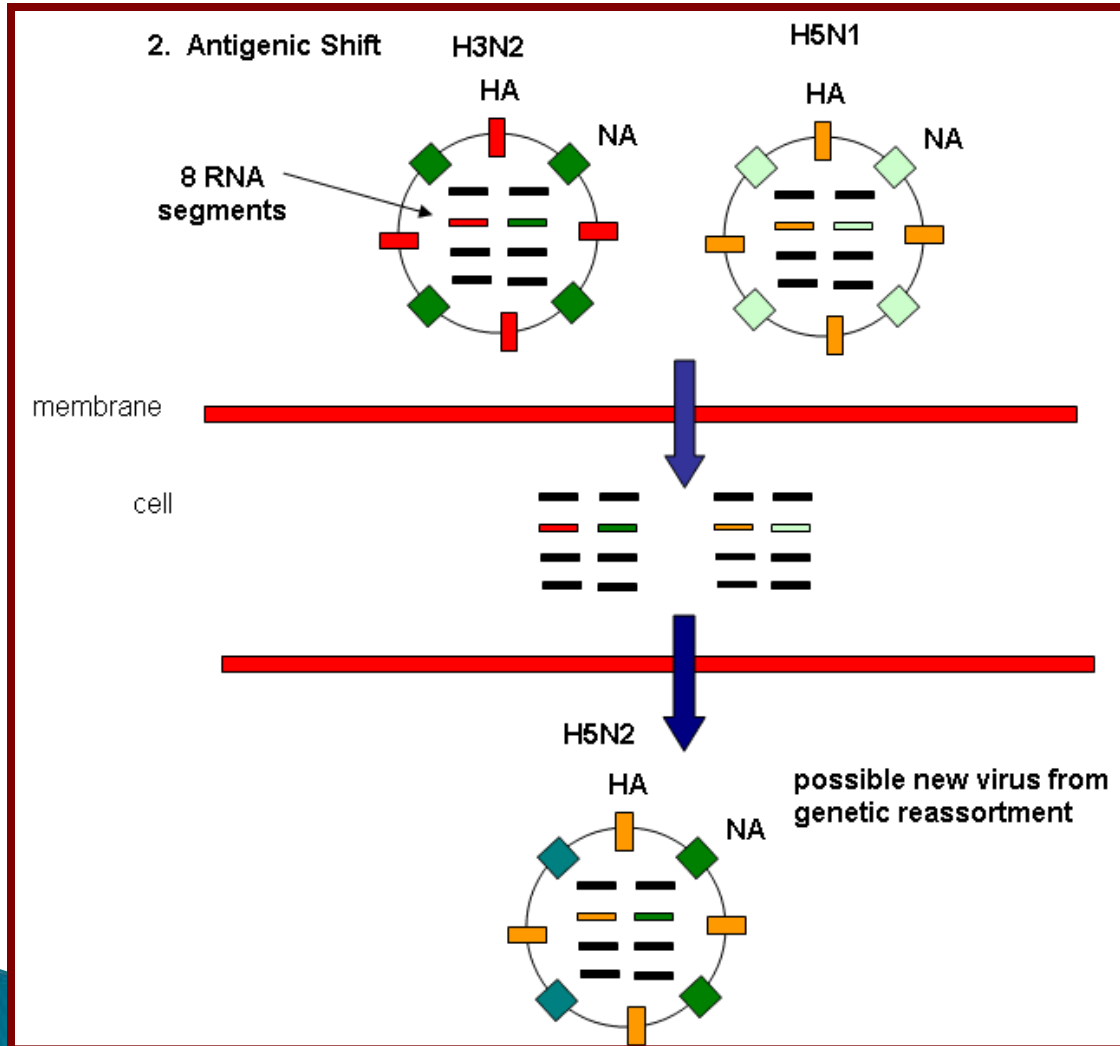
Importante: i virus influenzali mostrano una marcata **variabilità antigenica**.

(a) Deriva antigenica (**antigenic drift**): GRADUALE modifica della sequenza degli aa che compongono le proteine di superficie N e H. Dovuto a **mutazioni puntiformi**, avviene sia nei virus A che B, responsabile epidemie stagionali.



(b) Sostituzione antigenica (**antigenic shift**): comparsa di un nuovo sottotipo, si verifica più di rado (ogni 10-20 anni), solo nei virus A, per **riassortimento** dei segmenti di RNA virale tra virus umani e animali (aviari o suini) o per trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo (H5N1 a Hong Kong, 1997). Può essere responsabile di pandemie, che accadono però solo se il nuovo virus è capace di trasmettersi efficacemente da uomo a uomo (salto di specie).

Riassortimento genico



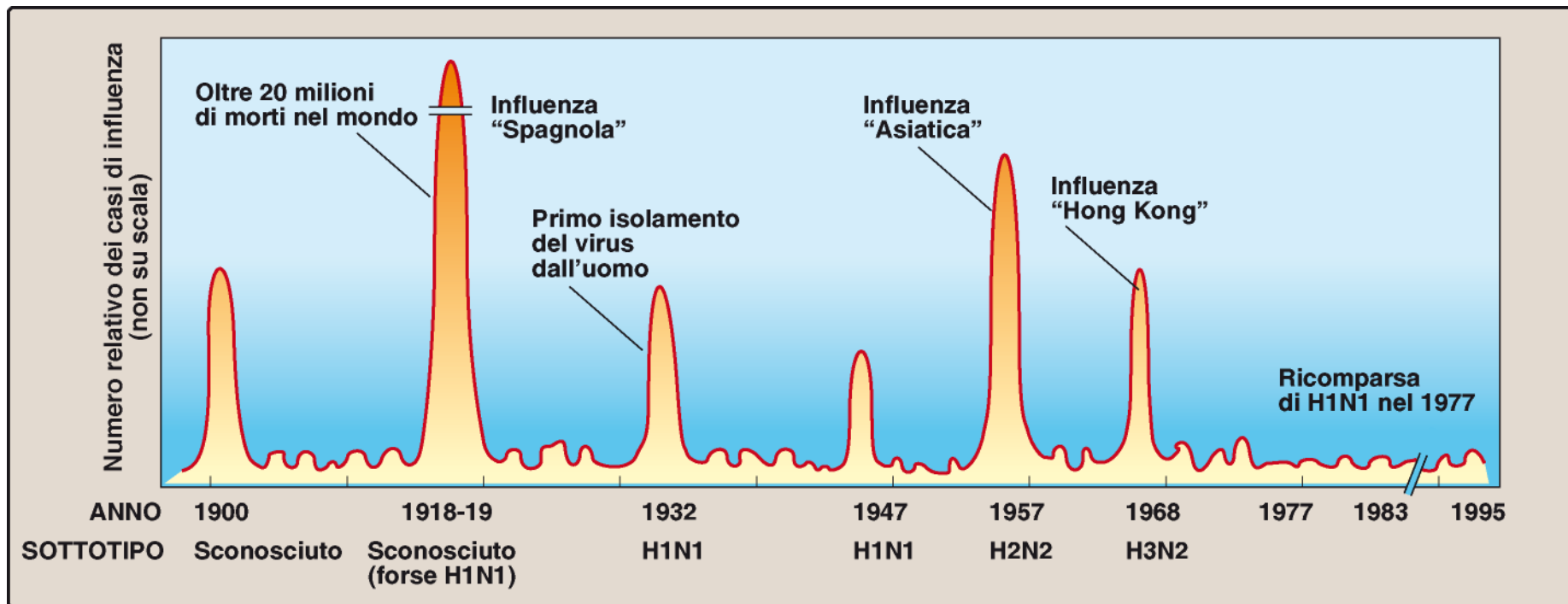
“Genetic Shift”

E’ il fenomeno alla base della pandemia.

Quando virus diversi infettano la stessa cellula, la progenie può incapsidare frammenti genomici di entrambi i virus, originando un virus con diverso assetto antigenico e diverso potenziale patogenetico.

Avviene con Ortomixovirus di tipo A, che possono infettare uomo e animali.

PANDEMIA = quando la popolazione viene infettata da un virus nuovo, per il quale non abbiamo difese immunitarie → epidemia diffusa a tutta la popolazione mondiale.



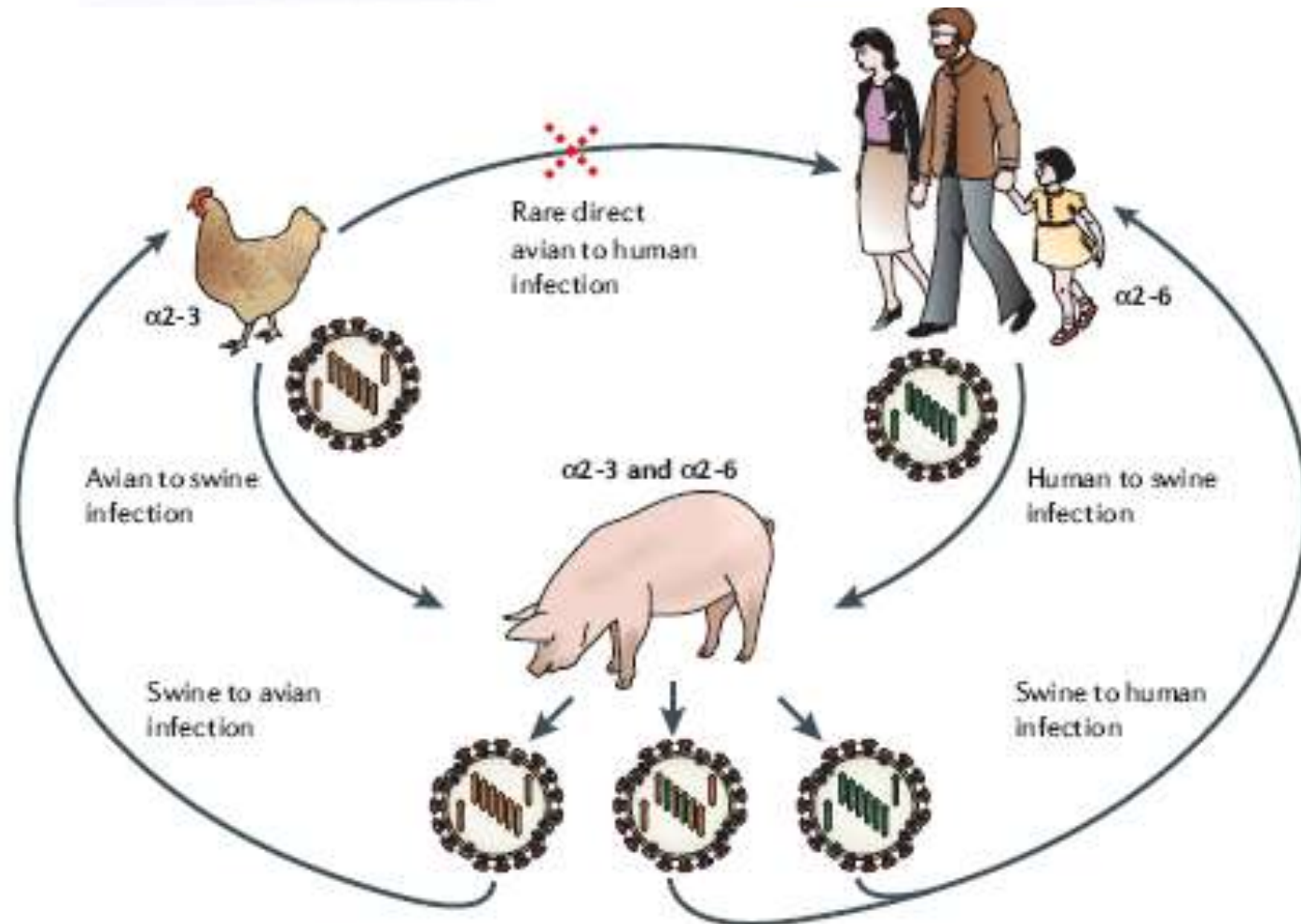
1918: Spagnola - 20-40% della popolazione mondiale ammalata, oltre 40.000.000 morti



Probabilmente ibrido fra virus animali ed umani

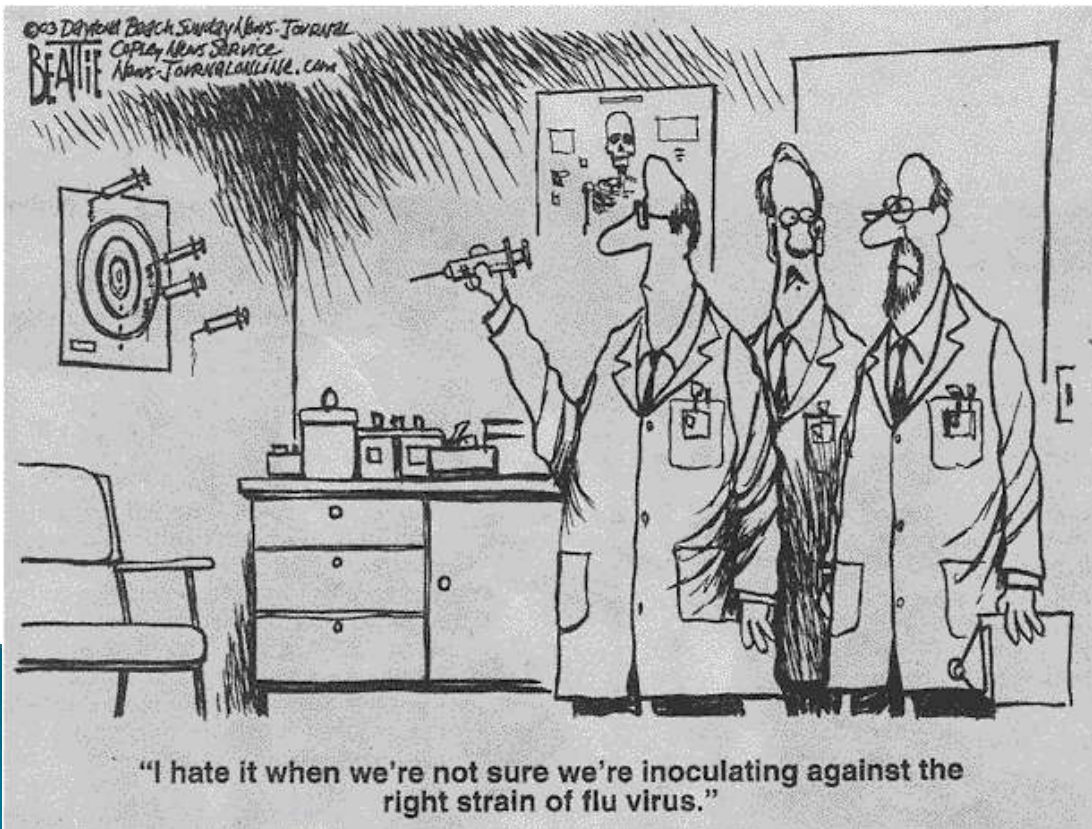
Molecular Basis for the Generation in Pigs of Influenza A Viruses with Pandemic Potential

TOSHIHIRO ITO,^{1†} J. NELSON S. S. COUCEIRO,² SØRGE KELM,³ LINDA G. BAUM,⁴ SCOTT KRAUSS,⁵
MARIA R. CASTRUCCI,⁶ ISABELLA DONATELLI,⁶ HIROSHI KIDA,¹ JAMES C. PAULSON,⁷
ROBERT G. WEBSTER,^{2,8} AND YOSHIHIRO KAWAOKA^{5,9*}



TERAPIA E PREVENZIONE

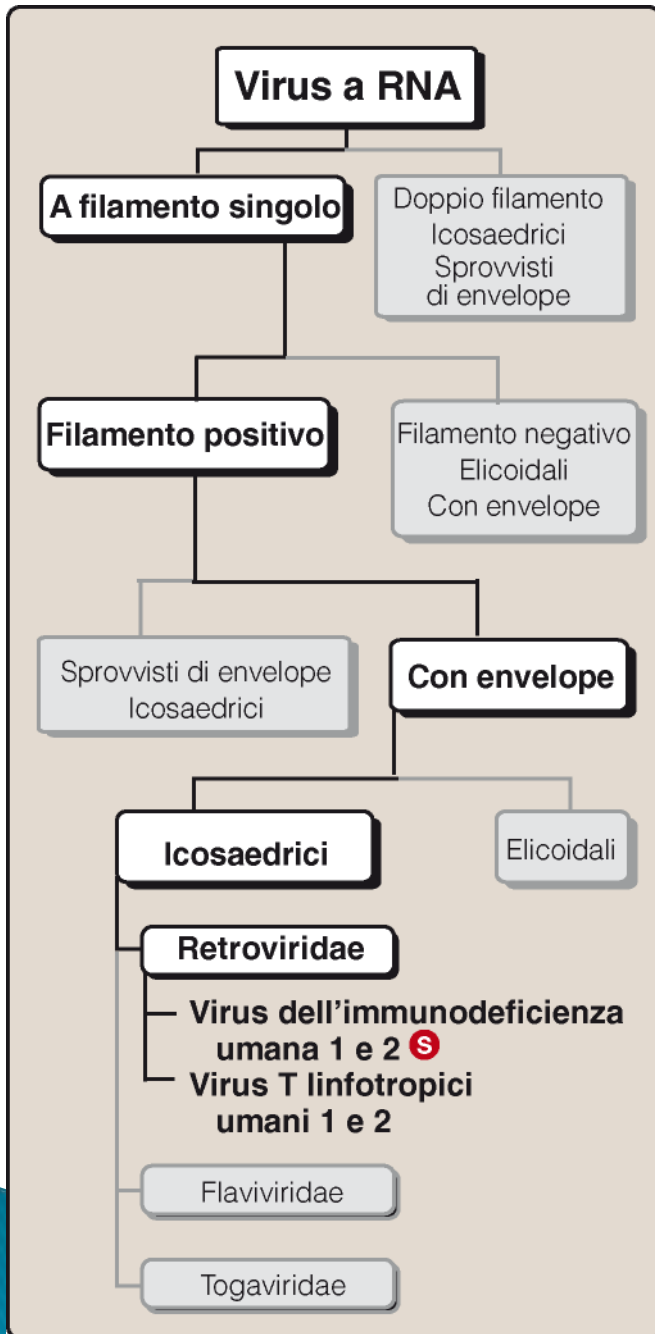
Trattamento con antivirali che inibiscono la scapsidazione (amantadina, rimantadina) o la neuraminidasi nella fase di rilascio (zanamivir, oseltamivir).



Vaccino: contiene Ag dei ceppi che prevarranno nella stagione invernale che sta per iniziare (trivalente). Ogni anno è disponibile un vaccino a **virus ucciso** (inattivato con formalina) preparato in uova embrionate, o **vaccino a subunità** costituite da HA e NA.

RETROVIRUS

- Virus con **envelope**
- Genoma **ssRNA(+)** **diploide**
- Modalità di replicazione unica (RT)



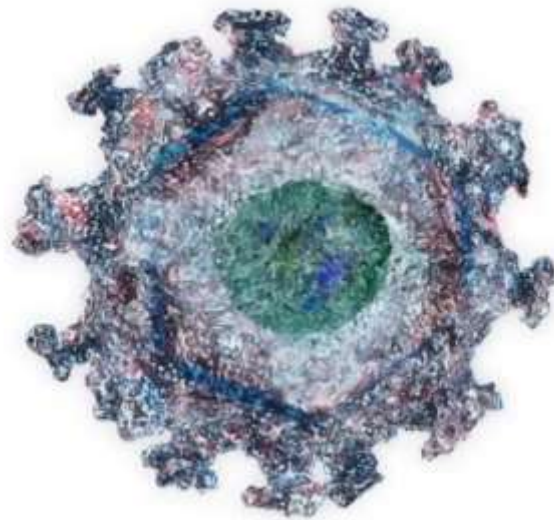
I Retrovirus sono classificati in base alla malattia che causano, tropismo tissutale, spettro d'ospite, morfologia e struttura virione, complessità genetica.

Suddivisi in 7 generi:

- **Oncovirus A**
- **B**
- **C** (Rous, HTLV-1 e 2)
- **D**
- **Lentivirus** (HIV-1 e HIV-2)
- **Spumavirus**
- **Virus endogeni**

LENTIVIRUS

Human Immunodeficiency Virus (HIV-1)



HIV-1

Agente eziologico dell'**AIDS** (Acquired Immuno Deficiency Syndrome).

Storia:

1981 - primi casi di una grave sindrome da immunodeficienza (159 casi negli USA fra Giugno e Novembre 1981), con linfadenopatia e sviluppo di polmonite da *Pneumocystis carinii* e di Sarcoma di Kaposi.

All'inizio colpiti soprattutto maschi omosessuali e bisessuali, in seguito anche emofilici e politrasfusi, tossicodipendenti per endovena: **trasmissione per via sessuale ed ematica**. Interessati anche i partners di individui infetti ed i bambini nati da madri affette dalla malattia.

1984 - due gruppi (R. Gallo, NIH Bethesda e L. Montagnier, Pasteur Parigi) annunciano contemporaneamente la scoperta dell'agente patogeno, chiamato HIV.

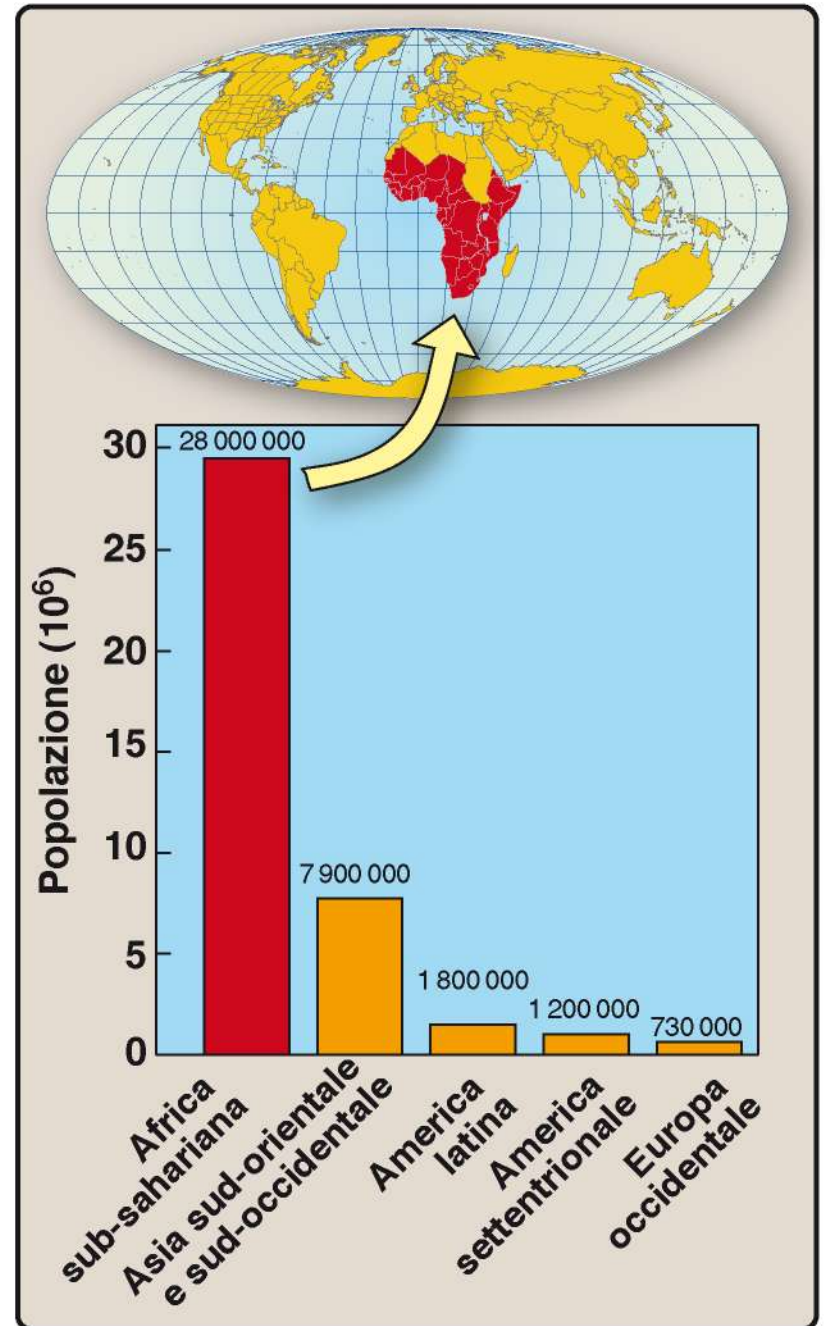
Nel decennio successivo alla scoperta, l'AIDS ha colpito milioni di persone (effetto pandemico):

2000: segnalati oltre **43 milioni** di persone infettate nel mondo

2005: **5 milioni** nuovi casi, **3 milioni** morti

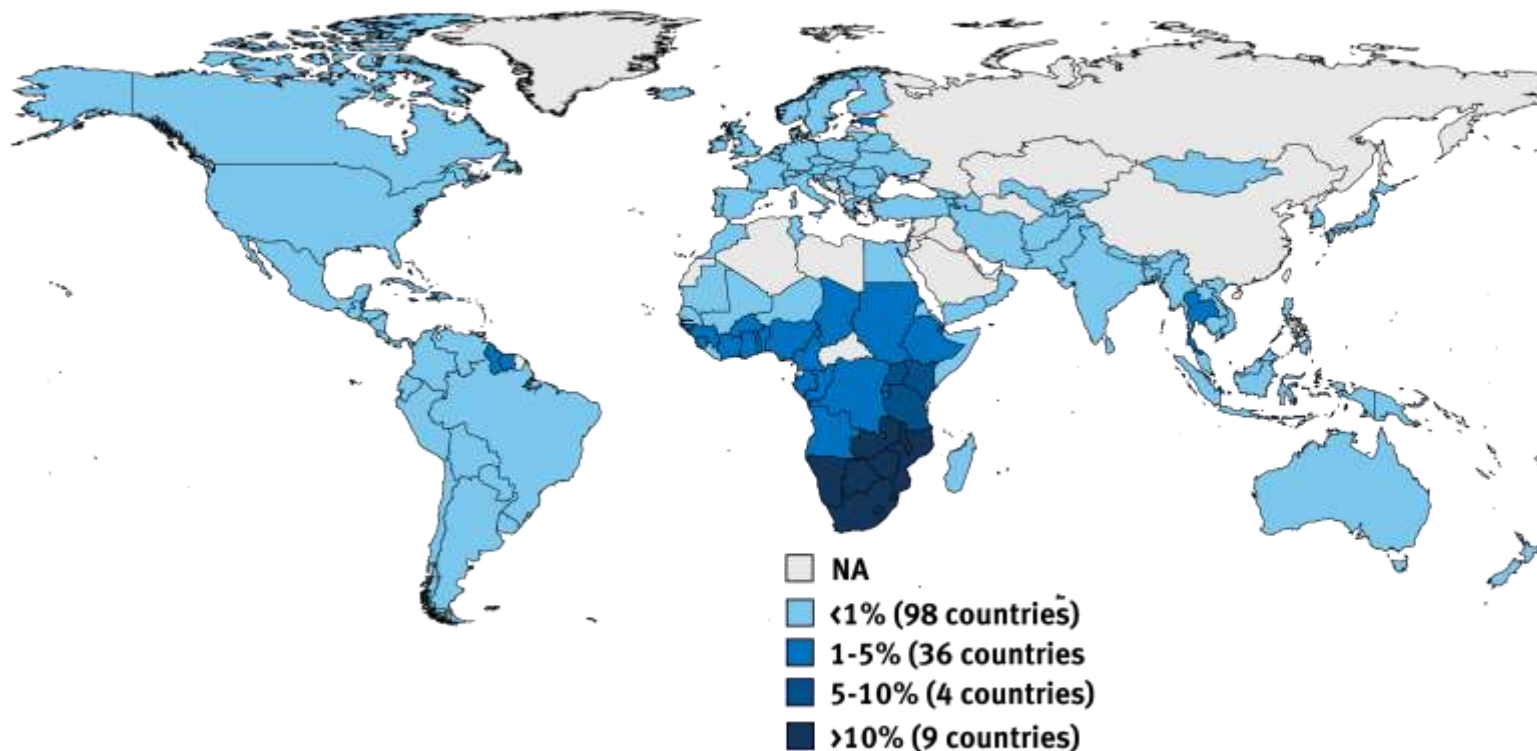
Nuove infezioni distribuite uniformemente tra uomini e donne (contagio eterosessuale).

95% individui HIV+ vive in paesi sottosviluppati, dove i farmaci sono inaccessibili.



Adult HIV Prevalence Rate, 2012

Global HIV/AIDS Prevalence Rate = 0.8%



NOTES: Data are estimates. Prevalence rates include adults ages 15-49. The estimate for Sudan represents data for South Sudan. An estimate was not provided for Sudan.

SOURCE: Kaiser Family Foundation, www.GlobalHealthFacts.org, based on UNAIDS, Report on the Global AIDS Epidemic; 2013.



Total: 33.4 million (22.5 million in Africa)

ORIGINE? correlazione con SIV


Forse per mutazione di un retrovirus della scimmia, che nel XX secolo fu trasmesso alla popolazione umana (Africa) originando poi una epidemia globale (Gao et al., 1999).

1° caso documentato:

un africano nel 1954; infezioni iniziali sporadiche rimaste isolate fino a che le mutazioni hanno prodotto un ceppo più virulento che è stato rapidamente trasmesso da uomo a uomo (salto di specie).

La malattia si è diffusa con **carattere epidemico**.

Caratteristiche che hanno permesso a HIV una diffusione epidemica:

- 1) In Africa: **inurbamento** di grandi masse; utilizzo di **pratiche sanitarie non sicure** (aghi non sterili, ecc.)
 - 2) commercio del **sangue** e ricorso eccessivo a **trasfusioni**
 - 3) diffondersi di **tossicodipendenza**
 - 4) elevata **promiscuità sessuale** fra omosessuali (specialmente USA).
- 

AIDS - QUALCHE CIFRA IN ITALIA

1991: 10,000 casi totali di AIDS

2005: più di 55.000 casi totali di AIDS
(40% eterosessuali, tossicodipendenti 32%,
omosessuali 20%)

Malattia conclamata letale:

4580 morti nel 1995

427 nel 2003 (effetto HAART)

Attualmente in Italia si stimano ~ 140.000 soggetti contagiati (~0.24% della popolazione).

NB - In alcune zone dell'Africa il 30% delle persone sessualmente attive sono infettate.

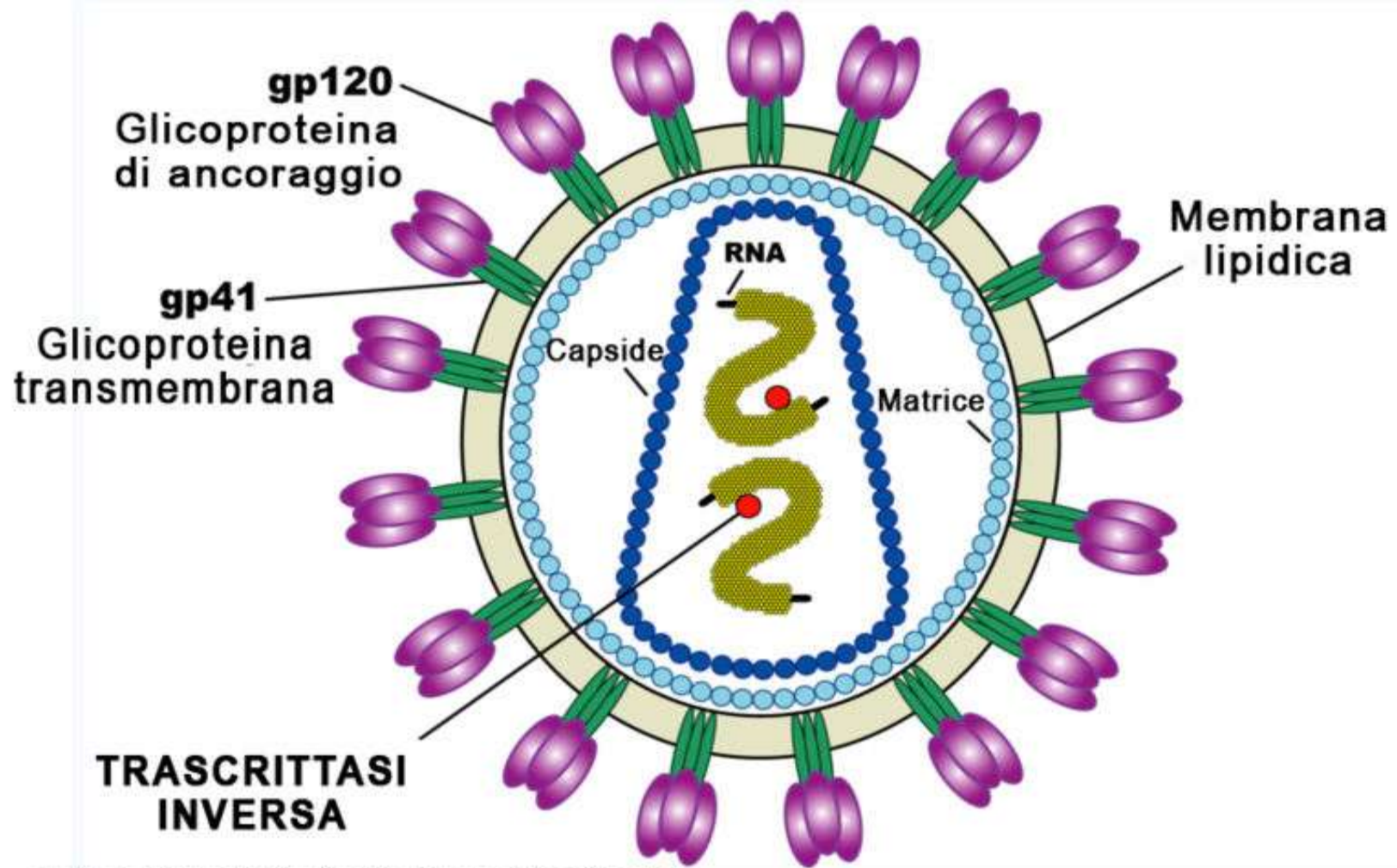
In Italia il virus colpisce **maggiormente gli uomini** delle donne e i giovani tra i **25 e i 29 anni**. E l'Hiv non accenna ad arretrare. Il numero di nuove infezioni è cristallizzato da circa 3 anni, come pure quello dei casi di **Aids**.

Nel **2014** sono **3.695** le persone che hanno scoperto di essere Hiv-positive, un'incidenza pari a 6,1 nuovi casi di sieropositività ogni 100 mila abitanti. E' quanto emerge dalla fotografia scattata dal **Centro operativo Aids** (Coa) dell'Istituto superiore di sanità, diffusa in vista della **Giornata mondiale** del 1 dicembre.

Dall'inizio dell'epidemia nel 1982 a oggi sono stati segnalati nella Penisola oltre **67 mila casi di Aids**, con circa 43 mila pazienti ormai deceduti.

Le modalità di trasmissione sono rappresentate **nell'84%** dei casi da **rapporti sessuali** non protetti, sia etero che omosessuali.

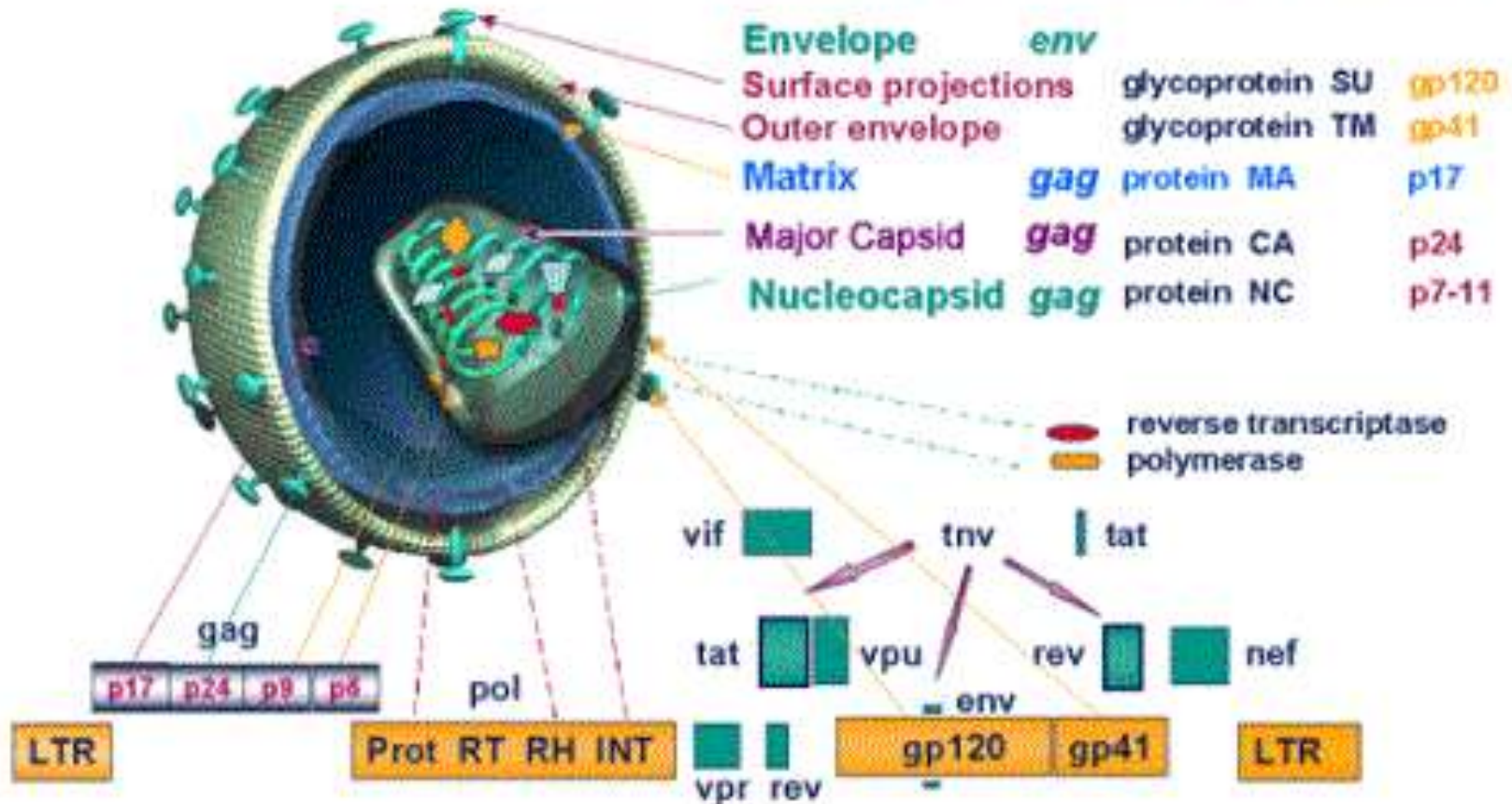
STRUTTURA HIV



Tratta da http://en.wikipedia.org/wiki/Image:HIV_Viron.png

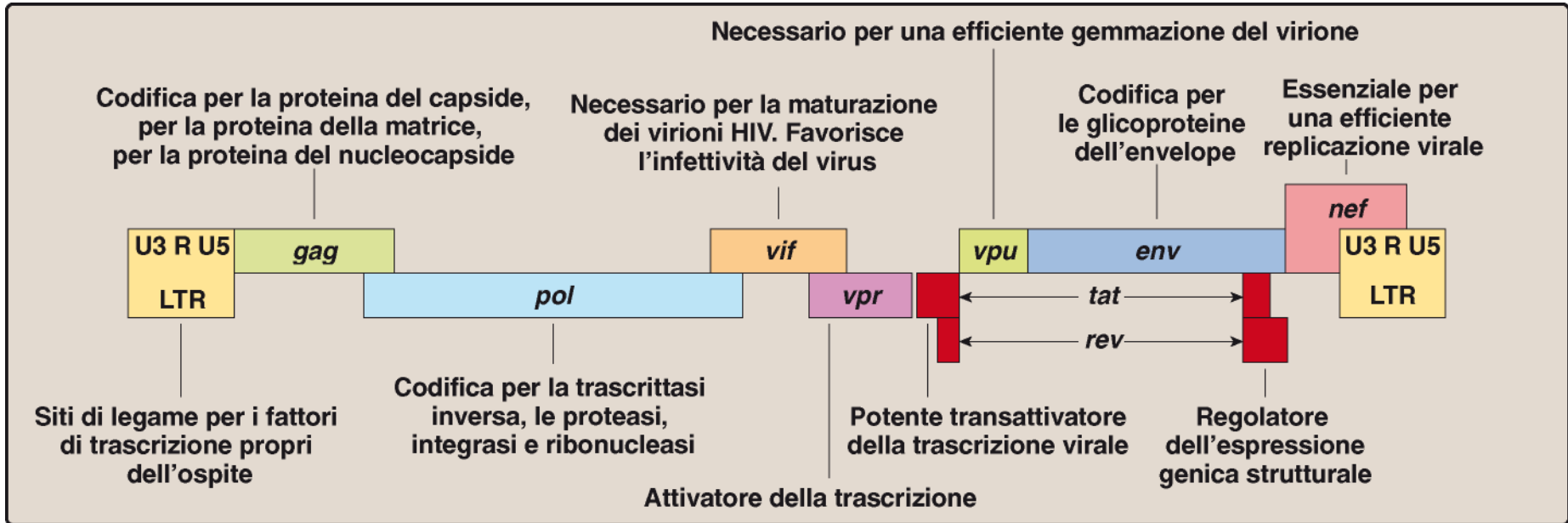
Genome map of Lentivirus

Linkage - protein, structure + function



GENOMA DI HIV

3 geni principali: *gag* (codifica per CA, MA, NC), *pol* (codifica per RT, integrasi, proteasi, ribonucleasi), e *env* (codifica per gp41 e gp 120).



Tra *pol* e *env* ci sono **geni regolatori** e accessori.

Ai lati 2 Long Terminal Repeats (*LTR*): importanti nel controllo della trascrizione del provirus, nell'integrazione e nella trascrizione inversa.

Tat e *rev* sono divisi in frammenti non contigui, uniti solo nel trascritto RNA (geni spliced).

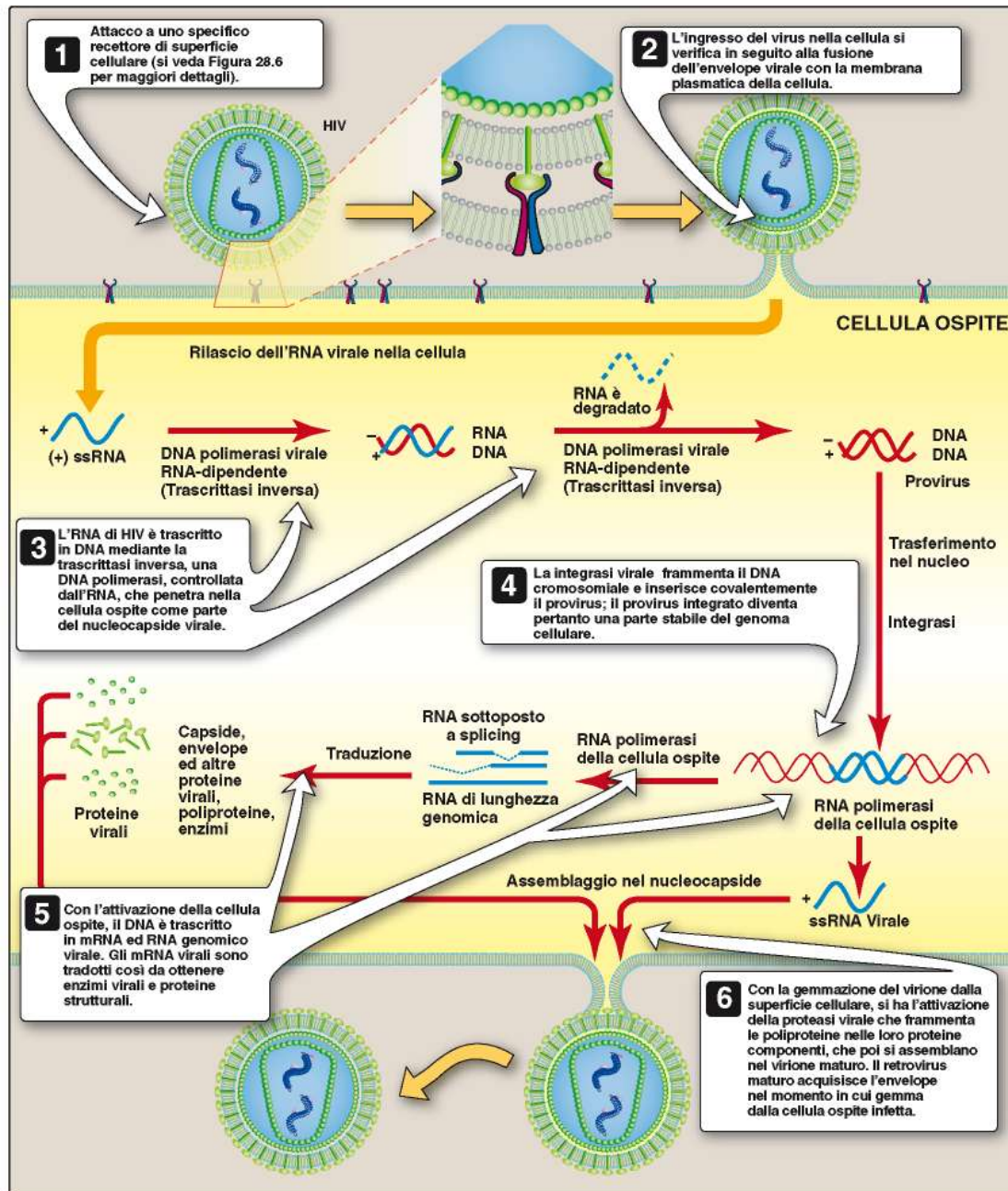
REPLICAZIONE HIV

Attacco. La gp120 si lega specificamente al recettore CD4 (linf T helper, monociti, dendritiche).

Penetrazione. Per l'ingresso è necessario il legame ad un **corecettore** (per CK): ciò attiva la proteina di fusione gp41

Il genoma viene **retrotrascritto** (DNA ds) e si **integra** stabilmente nel DNA della cellula ospite.

La trascrizione di mRNA dal DNA provirale avviene se la cellula è attivata.



TRASMISSIONE HIV

1 Rapporto sessuale



2 Trasfusione



3 Aghi contaminati



4 Trasmissione perinatale

- Transplacentare
- Durante il parto, attraverso il canale del parto infetto
- In seguito all'ingestione del latte materno contenente il virus



Attualmente la trasmissione avviene in genere con una delle **4 modalità** seguenti:

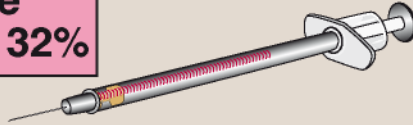
1. **Sessuale**
2. **Trasfusioni**
3. **Aghi contaminati**
4. **Verticale**

A Negli Stati Uniti

Rapporto omosessuale 51%



Uso di droghe per iniezione 32%



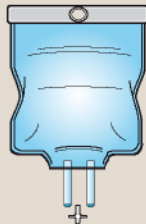
Rapporto eterosessuale 8%



Altro 8%



Trasfusioni di sangue < 1%

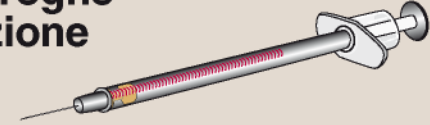


B Nel mondo

Rapporto omosessuale 5-10%



Uso di droghe per iniezione 5-10%



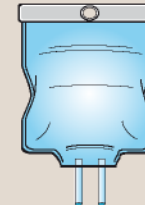
Rapporto eterosessuale 70-75%



Altro 0-17%



Trasfusioni di sangue 3-5%



Altre modalità di trasmissione: **NON** dimostrate

HIV non si trasmette con sudore, saliva, lacrime, urine.

HIV è stato raramente isolato da questi fluidi, ma non si è MAI verificato un caso certo di contagio.

Saliva: HIV a volte presente, ma la saliva ne inibisce la replicazione.

Respirazione bocca a bocca su pazienti con AIDS, nessuna infezione.
(Su 1309 dentisti, 1 infezione, ma si era punto alcune volte con aghi).

Non esistono rischi di infezione nell'ambiente familiare, scolastico, lavorativo.

Non si trasmette mediante l'uso di stoviglie, asciugamani e bagni.

HIV non viene trasmesso da punture di insetti

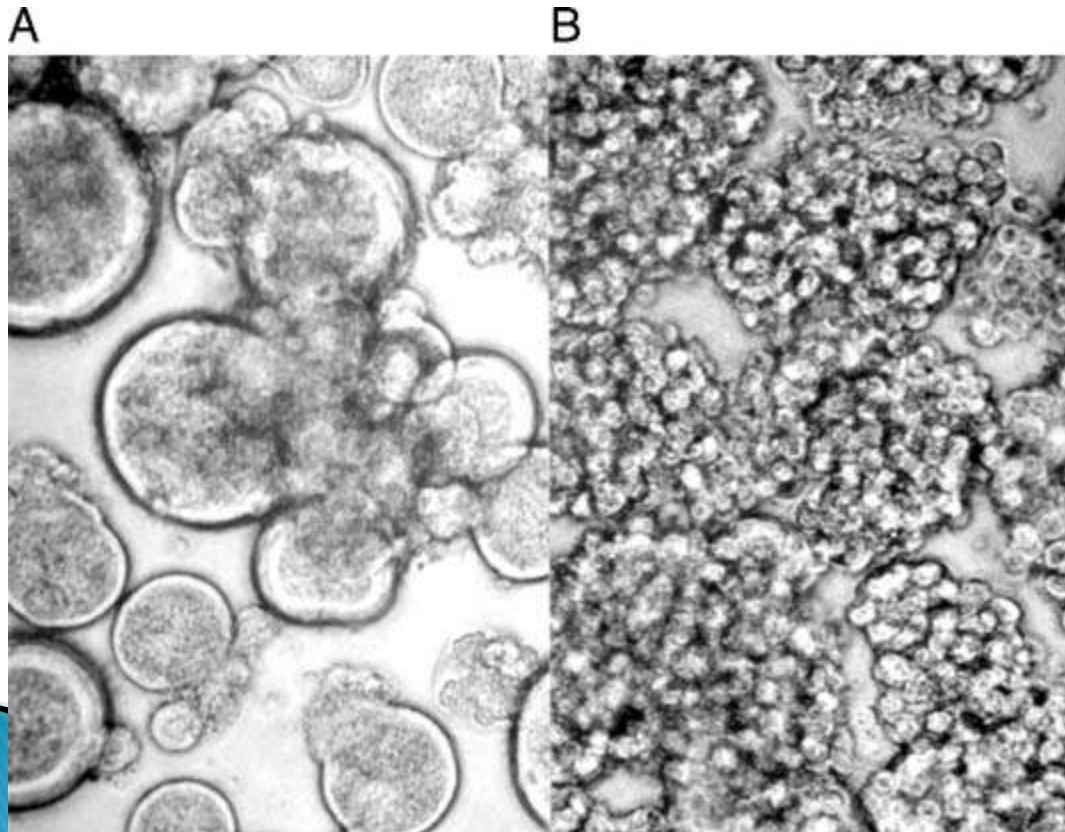
Quando un insetto punge una persona, non inietta sangue, né suo né della vittima precedente. Invece, inietta la propria saliva (ed infatti febbre gialla, malaria, ecc. sono trasmesse dalla saliva di particolari zanzare infettate).

HIV sopravvive pochissimo tempo nel corpo di un insetto.

HIV non replica negli insetti.

PATOGENESI

La patologia della malattia è provocata sia dalla **distruzione cellulare** causata direttamente dal virus (1), sia dalla **risposta immune** dell'ospite verso le cellule infettate dal virus, e infine dalla condizione di **immunodeficienza** che facilita l'insorgenza di malattie opportunistiche altrimenti rare.



A. Effetto citopatico diretto dell'infezione da HIV in linfociti T CD4+.

B: controllo non infettato

PATOGENESI

Si distinguono le seguenti fasi:

1. **INFEZIONE INIZIALE**
2. **VIREMIA DELLA FASE ACUTA**
3. **PERIODO DI LATENZA**
4. **COMPLICANZE CLINICHE DURANTE LA LATENZA**
5. **PROGRESSIONE IN AIDS**
6. **ADIS STADIO TERMINALE:** diffusione HIV, infezioni opportunistiche, neoplasie associate ad AIDS

Dal momento dell'infezione primaria allo sviluppo di AIDS non c'è una vera latenza virale, perchè il paziente è sempre infettante, HIV si replica a bassi livelli ed il n° di linfociti CD4 diminuisce progressivamente.

In media l'AIDS si sviluppa 10-12 anni dopo l'infezione.

Il periodo di incubazione è così lungo perchè

l'attivazione di HIV è associata alla stimolazione dei linfociti CD4+.

HIV si replica solo in cellule T CD4+ in fase di divisione. Le cellule T circolanti nel sangue si dividono solo quando sono stimolate dall'unico Ag che ciascuna di loro riconosce. Probabilmente molte cellule T non si dividono mai durante la nostra vita, perché non incontrano il "loro" Ag. HIV quindi rimarrà latente nella cellula T specifica per l'Ag "X" finchè essa non incontra l'Ag "X". Il linfocita T si attiva, HIV replica, la cellula muore.

La progenie virale può infettare altre cellule T ed il ciclo si ripete.

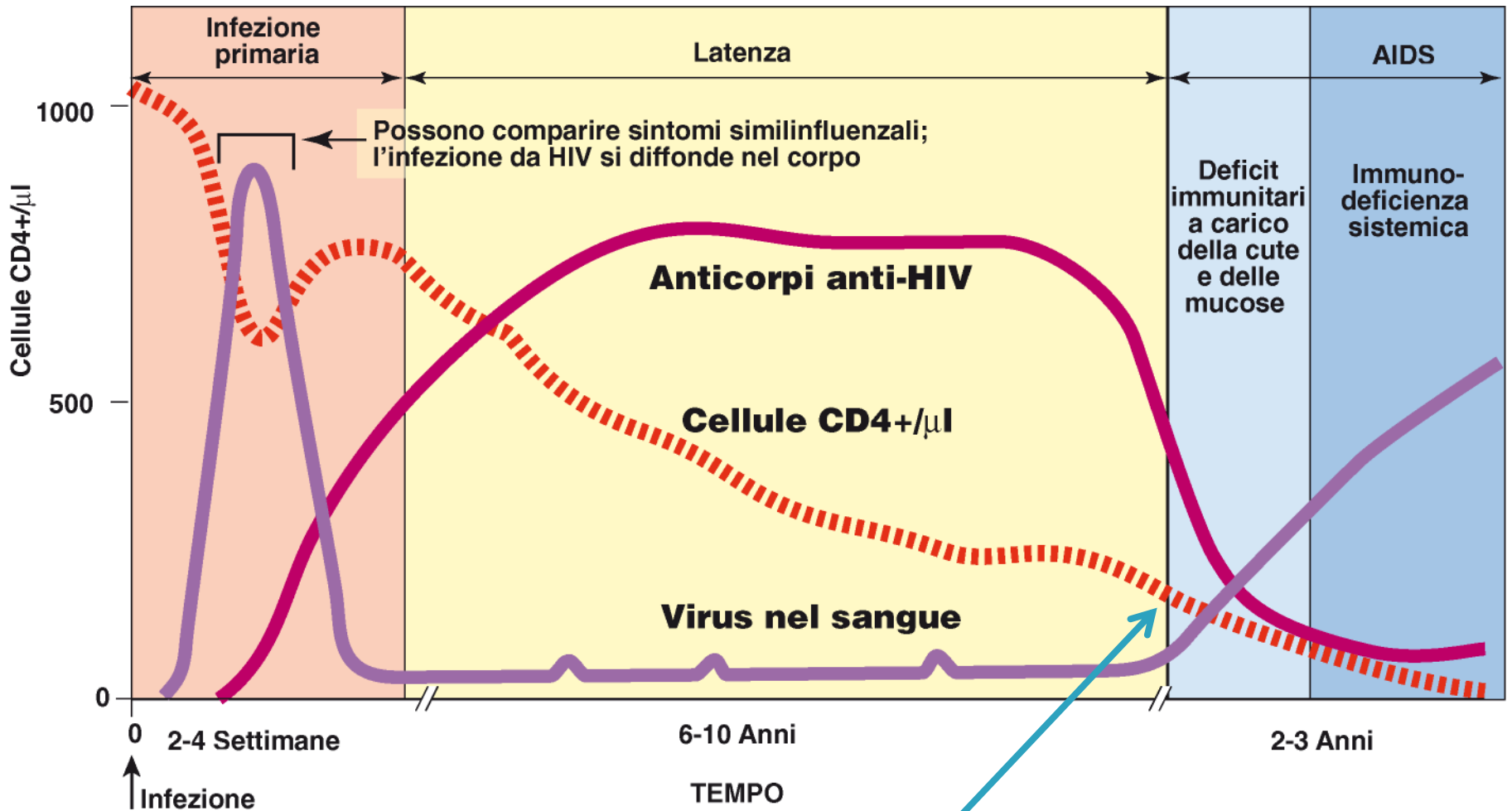
Il tempo necessario per portare il n° di CD4 entro i limiti dell'AIDS dipende quindi dal tempo che passa prima che le cellule T infettate giungano a contatto con gli antigeni specifici.

INFEZIONE INIZIALE. Quando si contrae HIV di solito le prime cellule a essere infettate sono i **macrofagi residenti** (es: del tratto genitale). Da qui HIV diffonde per via **ematica** localizzandosi nelle **cellule dendritiche** di tutto il tessuto linfatico. Da qui infetta i **linfociti CD4+**, muovendosi attraverso i centri germinali dei linfonodi (reservoir nel tessuto linfatico)

VIREMIA FASE ACUTA. Dopo qualche settimana il 30-60% dei soggetti ha un quadro clinico da malattia acuta simile alla mononucleosi infettiva: HIV replica attivamente nelle cellule CD4+, **viremia alta**. Dopo 1-10 settimane si ha **sieroconversione**.

PERIODO DI “LATENZA”. La viremia acuta si riduce per la comparsa dei linf T citotossici, seguita da risposta Ab. Questa reazione immunitaria fa sì che ci sia un periodo clinicamente asintomatico o “latente” (mesi o anni), durante il quale il 90% di HIV **provirus** è **silente**. Il 10% produce virus (piccoli picchi viremici). La riduzione dei CD4+ è molto lenta e la risposta dell'ospite è ancora capace di mantenere livelli bassi di virus. Ogni giorno vengono prodotti 10^{11} virioni e 10^9 cellule T CD4+.

Classico decorso dell'infezione da HIV



AIDS si sviluppa quando il n° di linfociti T CD4+ < 200 cell/ μ l

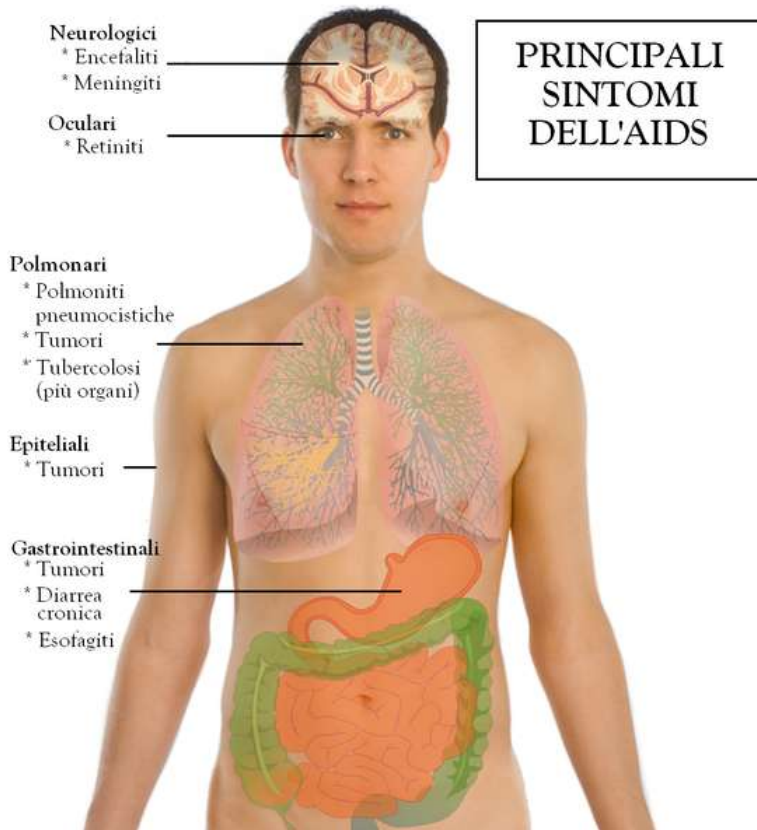
COMPLICAZIONI CLINICHE durante il periodo di LATENZA. Durante questo periodo (in media 10 anni) si osservano **linfadenopatia, diarrea, febbre persistente, sudorazione, perdita di peso.** Possono comparire infezioni **opportunistiche**, soprattutto Herpes zoster e Candidosi.

PROGRESSIONE ad AIDS. La progressione non è repentina, ma è un continuum di espressioni cliniche, e la velocità con cui si verifica dipende dai cambiamenti virali e immunologici. La replicazione può essere scatenata da qualsiasi stimolo che attivi i linfociti T CD₄⁺. Il virus nel frattempo muta e diventa più aggressivo.

AIDS nello STADIO TERMINALE. Quando **il n° di linf T CD₄⁺ scende sotto 200/μl** si parla di AIDS conclamato. Caratterizzato da: diffusione sistemica di HIV, infezioni opportunistiche, tumori.

AIDS nello STADIO TERMINALE.

a) Diffusione HIV ad altri siti corporei



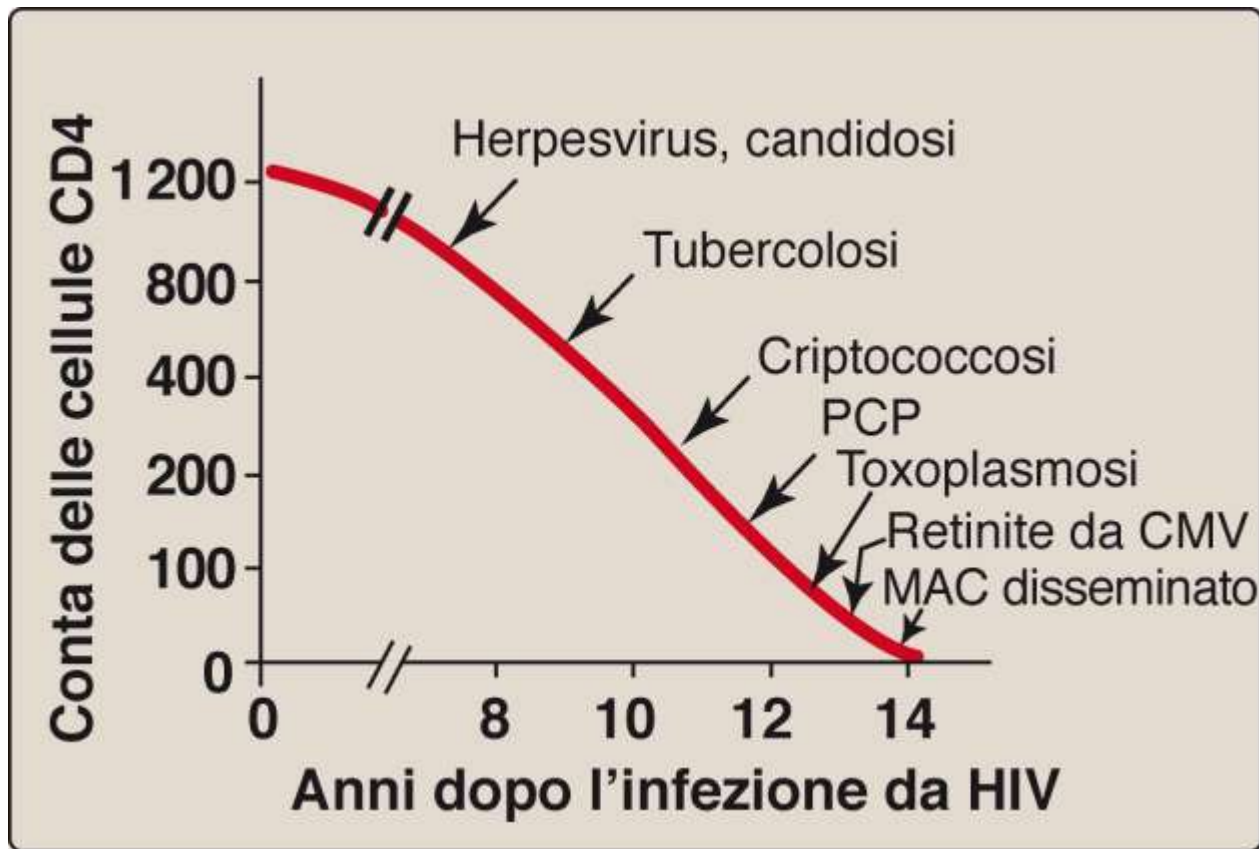
HIV può infettare anche altri tipi di cellule, diversi dalle cellule CD4+. Tra queste, principalmente i **monocito-macrofagi**, che non sono uccise così rapidamente e che possono trasportare il virus ad altri organi:

Cervello: encefalopatia associata ad AIDS.
Occhio è un altro sito: ischemia della retina.

L'infezione dei progenitori delle cellule ematiche nel midollo osseo è alla base dell'**anemia** osservata nella maggior parte dei pazienti affetti da AIDS.

AIDS nello STADIO TERMINALE

b) Infezioni opportunistiche nell'AIDS



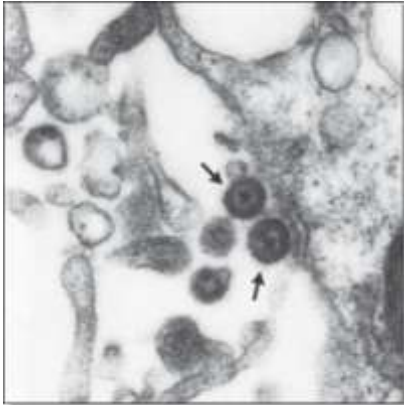
PCP = polmonite da *Pneumocystis carinii*
MAC = complesso da *Mycobacterium avium*

Quando il n° di CD4+ si riduce, iniziano a manifestarsi frequenti infezioni da **funghi, batteri e virus**. SNC può essere infettato da *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *virus JC* e *Mycobacterium*. L'occhio è infettato da HIV e *CMV*. Polmoni: molto comuni i *micobatteri* (30% muore per tubercolosi).

AIDS nello STADIO TERMINALE

c) Neoplasie associate ad AIDS

Nei pazienti AIDS si riscontrano numerose neoplasie. La più frequente è il **Sarcoma di Kaposi** (cute, mucose e visceri). Comuni anche **linfomi**, soprattutto cerebrali. Molte delle neoplasie associate ad AIDS sono associate ad HHV-8.



LESIONI ORALI associate ad AIDS

- Infezioni batteriche:**
- gengivite necrotizzante
 - parodontite necrotizzante
 - angiomatosi epitelioide bacillare
 - tubercolosi
- Infezioni virali:**
- leucoplachia villosa (EBV)
 - HSV, VZV, CMV
 - papillomi (HPV)
- Infezioni micotiche:**
- candidosi orale
 - eritema gengivale lineare
- Neoplasie:**
- sarcoma di Kaposi
 - linfomi
- Altre:**
- ulcere aspecifiche
 - xerostomia
 - tumefazioni parotidiche
 - pigmentazioni orali
 - ecc.

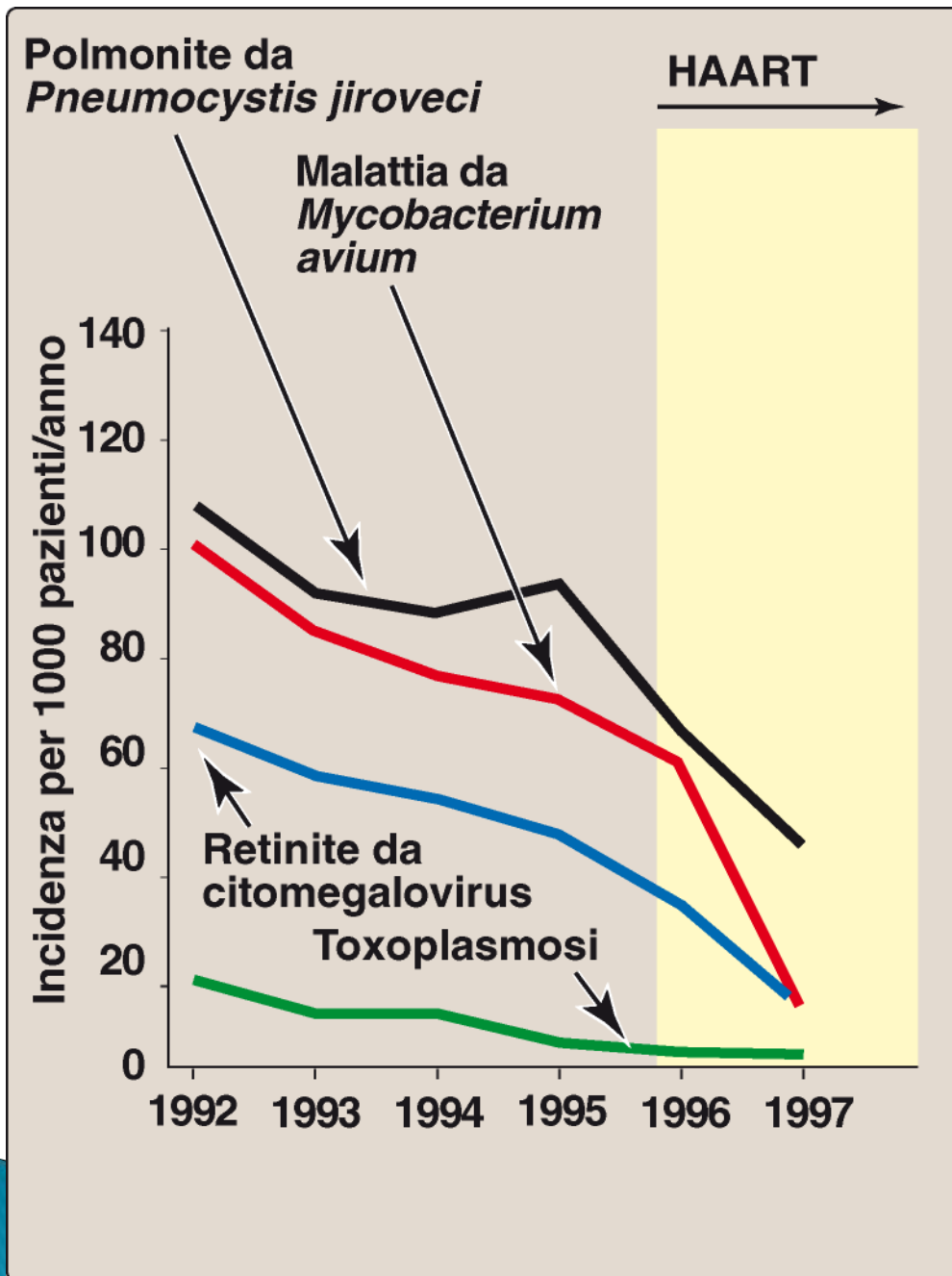
DIAGNOSI

1. Dimostrazione del virus o dei componenti virali: ricerca del RNA virale o del DNA provirale mediante **PCR**. Viene misurato il “carico virale” presente in circolo (quantità di RNA virale/ml di plasma).
2. Dimostrazione della risposta immunitaria. La procedura comprende un test **ELISA** per la ricerca degli anticorpi contro il virus (sieropositività). Di solito viene poi confermato mediante Western blot.

TERAPIA

Farmaci che inibiscono la **trascrittasi inversa**, la **proteasi** virale e la fusione dell'envelope con la membrana sono da tempo utilizzati con successo:
HAART = Highly Active Anti Retroviral Therapy

Effetto dell'HAART sull'incidenza di infezioni opportunistiche



HAART - MIX

- **Analoghi nucleosidici** inibitori della **trascrittasi inversa**, come abacavir, emtricitabine e tenofovir. Questi composti sono spesso usati in combinazione per ottenere i risultati migliori.
- Inibitori della **trascrittasi inversa non-nucleosidici** (NNRTIs), come efavirenz, etravirine, e nevirapine.
- Inibitori della **proteasi** (PIs), come atazanavir, darunavir, e ritonavir.
- Inibitori dell'**entrata** del virus, come enfuvirtide e maraviroc.
- Inibitori dell'**integrasi**, come dolutegravir and raltegravir.