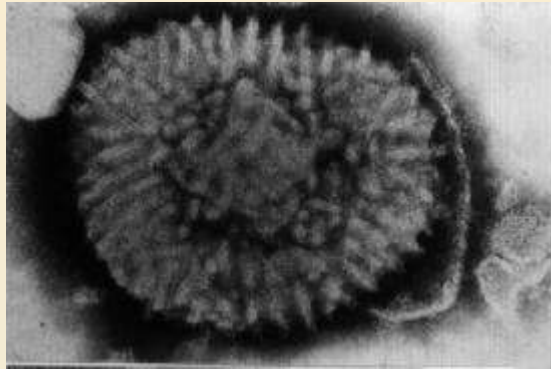
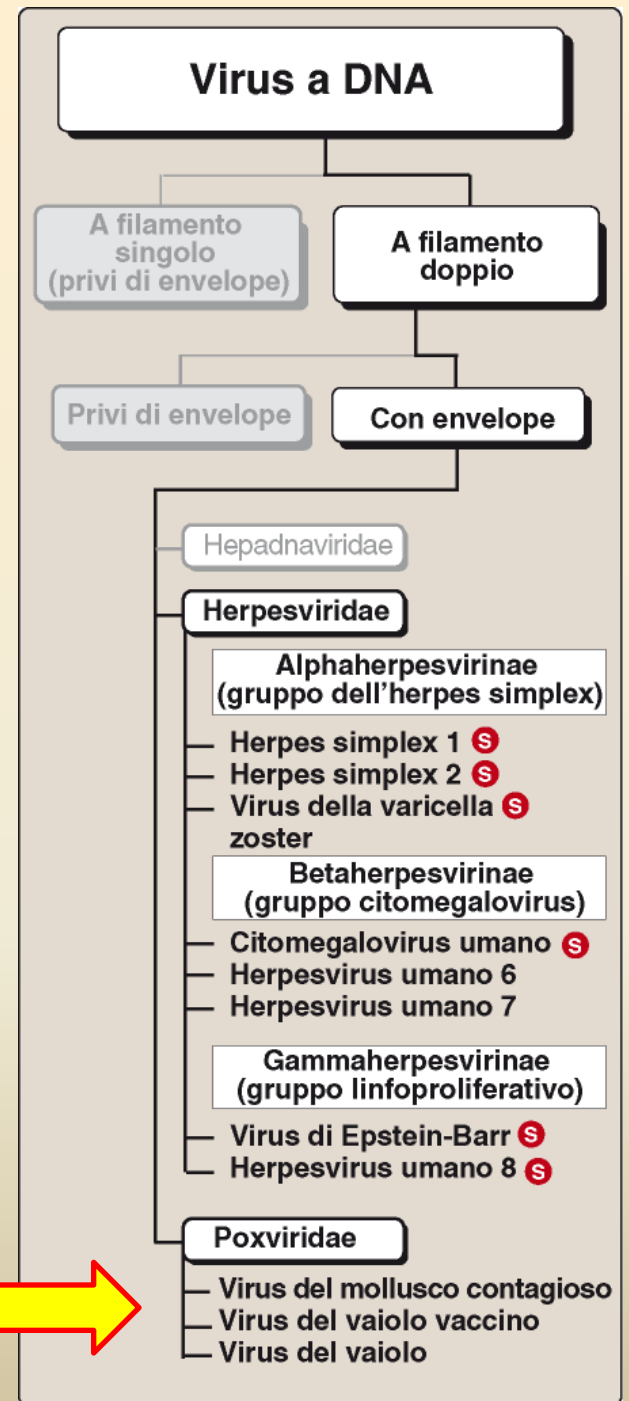
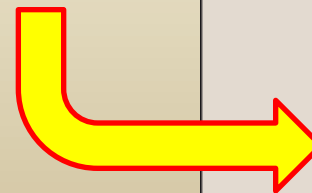


POXVIRUS



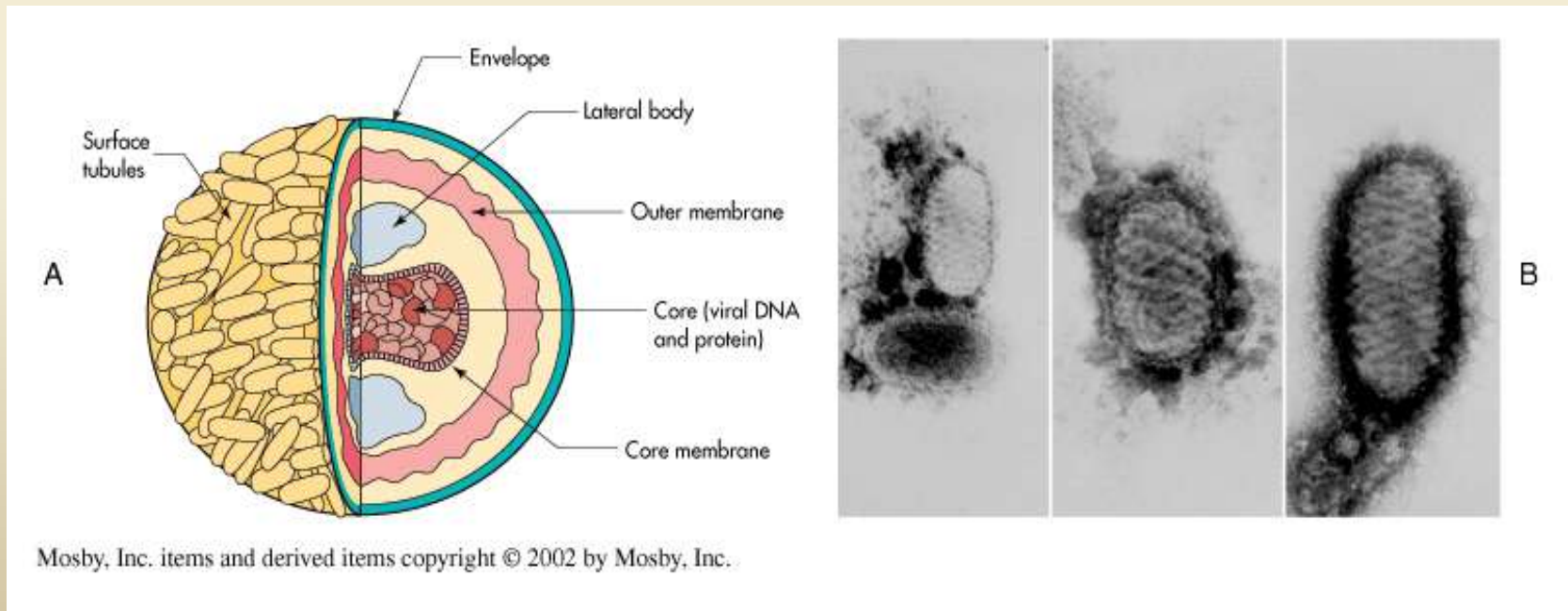
**VIRUS a DNA con
ENVELOPE**



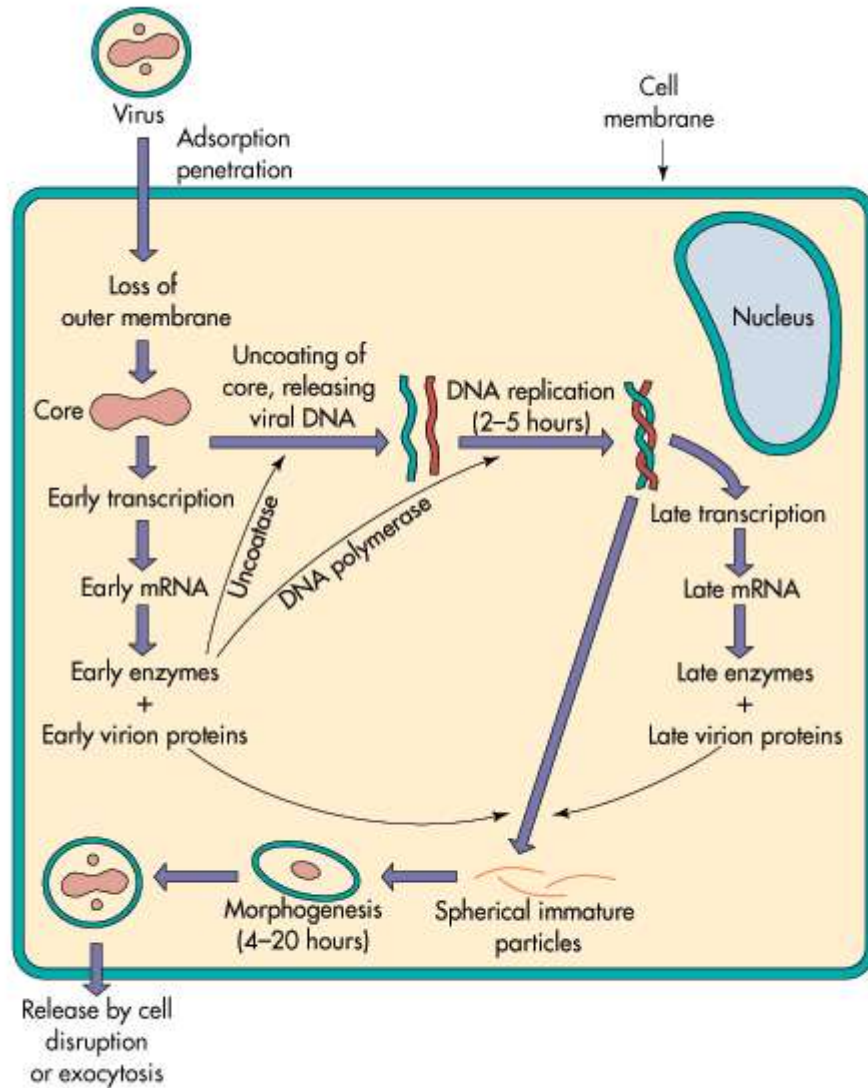
POXVIRUS

Caratteristiche:

- Virus molto **grande** e **COMPLESSO**
- Con involucro (**2 membrane**), 200-400 nm \emptyset
- Forma ovoidale o a parallelepipedo
- Genoma **dsDNA lineare**, 130-300 Kbp
- Unico virus a DNA che replica nel **CITOPLASMA**
- Virione contiene >100 proteine, inclusi almeno 10 enzimi, coinvolti in metabolismo di acidi nucleici e replicazione del DNA (inclusa la RNA polimerasi DNA dipendente).



Poxvirus - Ciclo



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

Recettore Poxvirus:
probabilmente sono
GAGs (glicosaminoglicani);
per Vaccinia forse **EGF-R**
(McFadden, Nat Rev Microbiol, 2005)

La replicazione avviene
nel **CITOPLASMA** della
cellula infettata.

La maggior parte dei virus usa la
RNA pol DNA dip della cellula,
presente nel nucleo, per
sintetizzare mRNA.

Poichè il Poxvirus non entra nel
nucleo **DEVE trasportare con sè**
il proprio enzima.

Poxvirus - Classificazione

Divisi in **5 sottogruppi**, basati sulla specie animale infettata e su relazioni immunologiche.

1°) Comprende: **virus vaccinico** (derivato prob. dal virus del vaiolo bovino e usato per allestire vaccini contro il vaiolo umano, che provoca nell'uomo la tipica lesione localizzata); virus del **vaiolo umano**, agente eziologico della malattia omonima; virus del **vaiolo bovino**, che colpisce la cute dei bovini, in particolare quella della mammella, contagiando frequentemente i mungitori; virus del **vaiolo del coniglio**, responsabile di epidemie spesso gravi; virus del **vaiolo del topo**; virus del **vaiolo della scimmia**, responsabile di una malattia epidemica delle scimmie allevate in cattività.

2°) Comprende diversi agenti eziologici del **vaiolo aviare**, non nettamente distinguibili tra loro in quanto alcuni ceppi virali sono specifici, mentre altri colpiscono indistintamente diverse famiglie di volatili (vaiolo di pollo, piccione, tacchino, canarino).

3°) Comprende il virus del **mixoma del coniglio**, responsabile di una delle più gravi malattie di questa specie animale (mixomatosi); il virus del **fibroma del coniglio** e dello **scoiattolo**.

4°) Comprende gli agenti della dermatite pustolare contagiosa e della dermatosi ulcerativa della **pecora**, dei noduli dei **mungitori** e della stomatite papulare del **bovino**.

5°) Comprende i rimanenti Poxvirus non ancora classificati, tra cui gli agenti che provocano il **mollusco contagioso dell'uomo** e della scimmia e il *lumpy skin disease* del bovino.

Poxvirus che infettano l'uomo

L'uomo è ospite naturale solo di:

- Virus del **Vaiolo**
- Virus del **mollusco Contagioso**

Raramente, l'uomo può essere infettato da poxvirus di animali

PATOGENESI CELLULARE:

Le cellule infettate da Poxvirus sviluppano tipiche inclusioni citoplasmatiche (*corpi del Guarnieri*). Induce proliferazione cellulare, che causa la lesione nodulare o pustolosa (“**pox**”), ed in seguito la lisi delle cellule infettate.

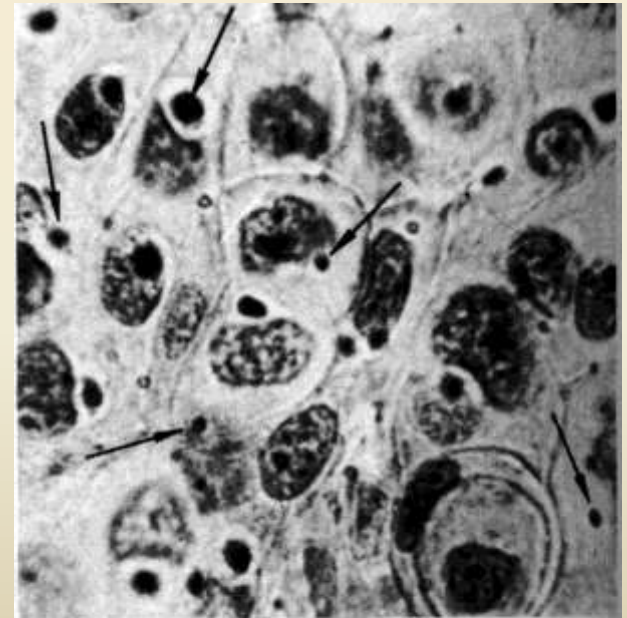


Figura 54.4 Inclusioni eosinofile intracitoplasmatiche (corpi del Guarnieri) in cellule dell'epitelio della cornea di un coniglio, infettato con virus vaccinico. (Ingrandimento 900 X; Coriell L. L. et al.: J. Invest. Dermatol. 11:313, 1948).

VAIOLO – Malattia

Unica malattia infettiva eradicata (anni '80):

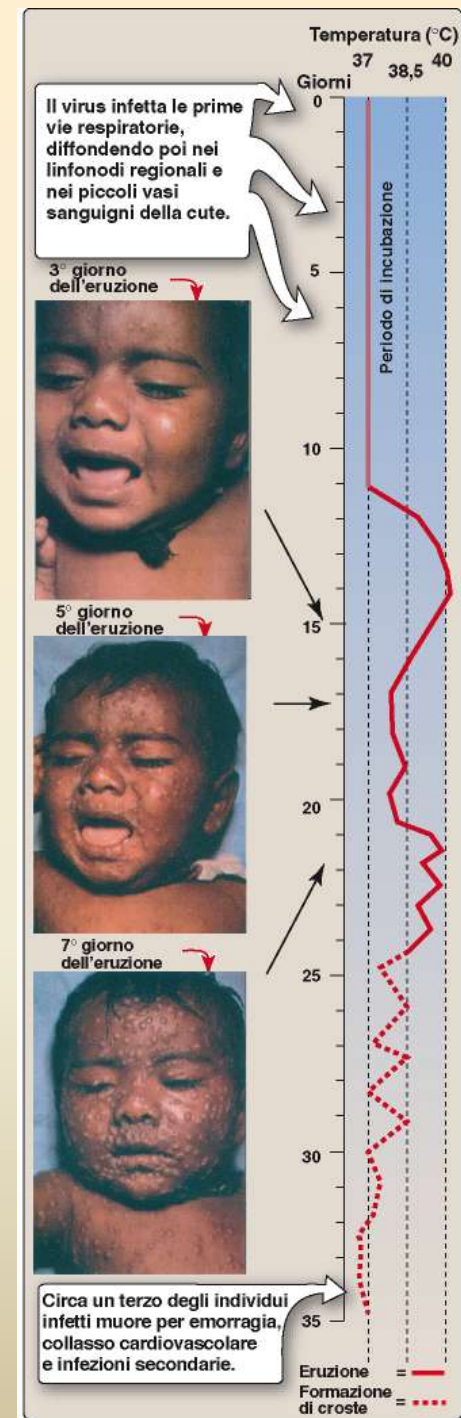
2 varietà: **Variola Maior** (mortalità del 25-50%) e **Variola Minor** (mortalità < 1%)

TRASMISSIONE. Aerosol respiratorio o contatto diretto.
Elevata trasmissibilità.

Decorso malattia: Incubazione ~2 settimane → diffusione ai linfonodi regionali ⇒ circolo, breve viremia ⇒ virus captato da macrofagi e cellule reticolo endoteliali di milza e fegato ⇒ attiva moltiplicazione, focolai di necrosi ⇒ seconda massiccia viremia ⇒ localizzazione cutanea.

Sintomi: febbre, malessere (con la viremia secondaria). 3-4 giorni dopo comparsa di **lesioni cutanee** in viso e in tutto il corpo.

Progressione delle lesioni: papule ⇒ vescicole ⇒ rottura ⇒ crosta e cicatrice permanente. Le lesioni, a volte anche confluenti ed emorragiche, interessano anche le mucose ⇒ ulcerazioni.



Altri Poxvirus che infettano l'uomo

1. VACCINIA VIRUS

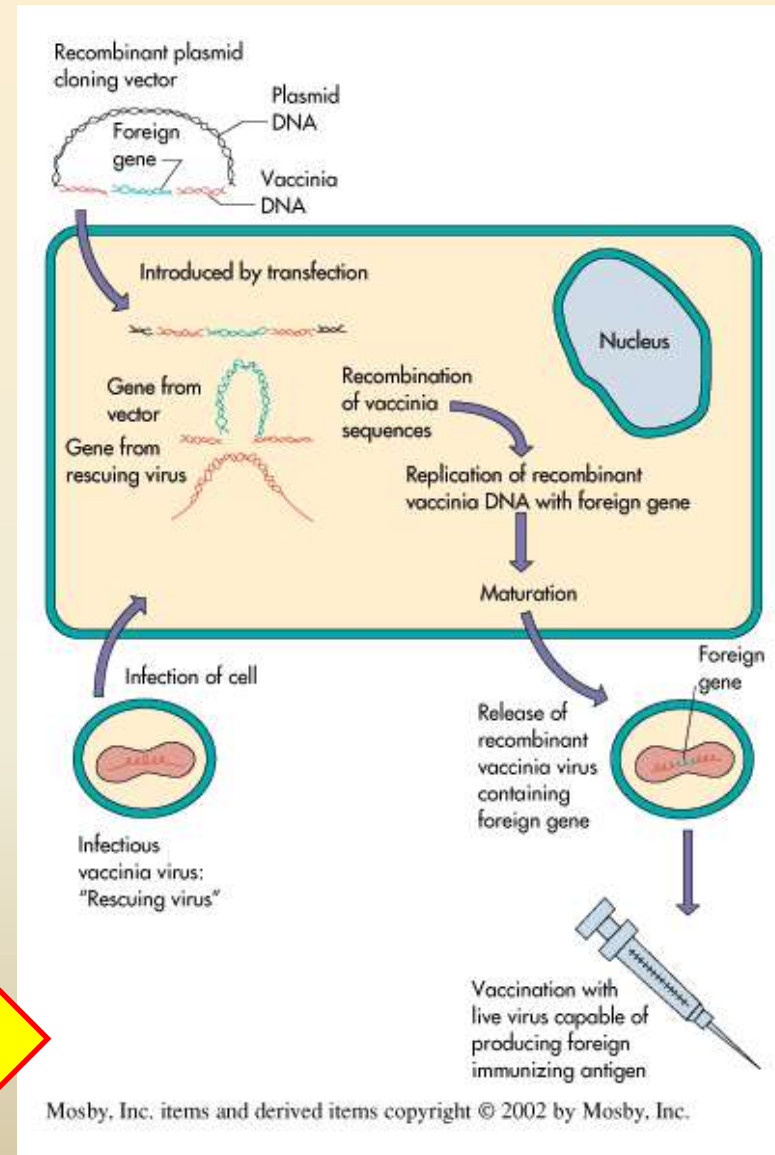
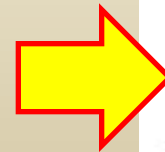
NON PATOGENO.

Virus utilizzato per il **vaccino** perché presenta immunità crociata con il Variola virus.

Probabilmente originatosi dal ceppo bovino (virus ricombinante fra diversi ceppi bovini? bovino-umano?).

Replicazione localizzata, non sistemica (EGF-R è probabilmente uno dei recettori).

NOTA: Usato a scopo di ricerca come "vettore"



Altri Poxvirus che infettano l'uomo

2. Virus del MOLLUSCO CONTAGIOSO

Infezione cutanea con noduli singoli o multipli, nessun sintomo sistemico. Trasmissione interumana, per contatto diretto o oggetti contaminati, attraverso piccole lesioni (spesso in piscina).

Regressione spesso spontanea (2 mesi-1 anno).



**Non coltivabile "in vitro".
Raddoppia la velocità di
moltiplicazione delle
cellule dello strato basale.**



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

Altri Poxvirus che infettano l'uomo

Poxvirus animali

Raramente patogeni per l'uomo, di solito danno una lesione circoscritta alla zona di penetrazione.

MonkeyPox: in realtà si tratta di un poxvirus dei roditori trasmesso anche alle scimmie.

Malattie associate: Contagio da animali infetti, o interumano → infezione sistemica, vescicole disseminate, mortalità bassa (<1%, maggiore in pazienti già debilitati). Clinicamente è spesso scambiata con la varicella.

Circa 100 casi/anno in Africa. Nel 2003 diversi casi anche negli USA.

Vaiolo: storia e vaccinazione

In passato malattia molto diffusa e grave;

- presente **nell'antico Egitto**, iniziò a dare epidemie in Europa nel 700 d.C.
- 1520: 3.5 milioni di Aztechi morirono di vaiolo in 2 anni.
- 1700: il 25% di TUTTI i bambini in Inghilterra moriva di vaiolo.
- 1950: in India più di 41.000 persone sono morte di vaiolo.

Vaiolo = prima malattia eradicata mediante vaccinazione.

In Cina già 1000 anni fa si utilizzava materiale da casi di vaiolo a bassa mortalità (variola minor) per proteggere dal vaiolo (molto rischioso, con alta mortalità!!).

Jenner (medico di campagna inglese) osservò che le mungitrici della campagna spesso venivano colpite dal vaiolo vaccino, una forma molto leggera, ma erano protette nei confronti di quello umano, che invece era devastante.

Nel 1796 usò materiale di una pustola proveniente da vaiolo bovino (mungitrice) per inoculare un ragazzo: solo malattia lieve. Quindi inoculò vaiolo umano nello stesso ragazzo: nessun sintomo.



Benjamin Waterhouse (1754-1846)

La vaccinazione fu introdotta negli USA attorno al 1880, da **Watherhouse** che utilizzò il metodo di Jenner, dapprima sui suoi 4 figli.

In seguito condusse un esperimento con controllo (autorizzato dal Boston Board of Health) in cui espose al virus del vaiolo 19 bambini vaccinati e due non vaccinati. Nessuno dei vaccinati sviluppò la malattia, mentre i due bambini non vaccinati morirono.

Per la vaccinazione di Jenner si usava **virus vaccinia vivo**, purificato da lesioni di vitelli infetti. Inoculazione intra-dermica, non dà infezione sistemica ma solo una lesione localizzata (probabilmente EGF è uno dei recettori).

Rare le complicazioni (infezione generalizzata, encefalite). Gravi lesioni (→ morte) se somministrato a pazienti immunocompromessi.

Dopo due secoli di vaccinazione, ultimo caso di infezione naturale in Somalia, nel 1977. Ultimi casi: 2 infezioni accidentali in un laboratorio inglese nel 1978.

1980: Dichiarazione ufficiale di eradicazione.

*NB - Gli ultimi inoculi di virus selvatico conservati ad Atlanta (CDC) e Novosibirsk (Fed. Russa). La distruzione programmata originariamente per il 1993, è stata rinviata diverse volte, e l'OMS deciderà a riguardo (**bioterrorismo**).*

ERADICAZIONE VAIOLO

Caratteri del vaiolo che ne hanno consentito la eradicazione:

- virus stabile
- assenza casi asintomatici e portatori cronici
- assenza serbatoi animali
- contagiosità limitata alla fase finale, clinicamente evidente
- facilità di diagnosi
- dopo la malattia il virus scompare
- vaccino che conferisce immunità duratura.

***Importanza immunizzazione di massa (sono servite diverse decadi).
Per l'eradicazione completa, successo dell'immunizzazione "ad anello":
appena diagnosticato un caso di vaiolo, veniva immediatamente
vaccinata solo la popolazione della località interessata. Il virus non ha
potuto più diffondersi.***

Poxvirus della scimmia (MonkeyPox)

Poxvirus a **trasmissione animale** (soprattutto da roditori) diffuso nelle foreste tropicali dell'Africa Centrale;

Può essere trasmesso all'uomo, causa **malattia simile al vaiolo, ma più lieve** (spesso scambiato per varicella, morte in ~1% dei casi).

Ogni anno ~ 100 casi/anno in Africa.

Ultimamente (dal 1996 a oggi), aumento di casi, il 73% dei quali trasmessi per contagio interumano. Mentre negli anni precedenti, pochi casi e la maggior parte trasmessi direttamente da animali.

La vaccinazione contro il vaiolo proteggeva anche dal MonkeyPox. L'interruzione della vaccinazione antivaiolosa ha aumentato il numero di persone suscettibili e la possibilità di contagio interumano.

USA, 2003: 79 casi umani derivanti da animali selvatici importati

Antigenicamente i poxvirus inducono sia Ab specifici che crossreattivi (possibilità di vaccinare per una malattia utilizzando un virus diverso):

la sospensione della vaccinazione antivaiolosa ha causato un aumento di suscettibilità al Monkeypox (...)

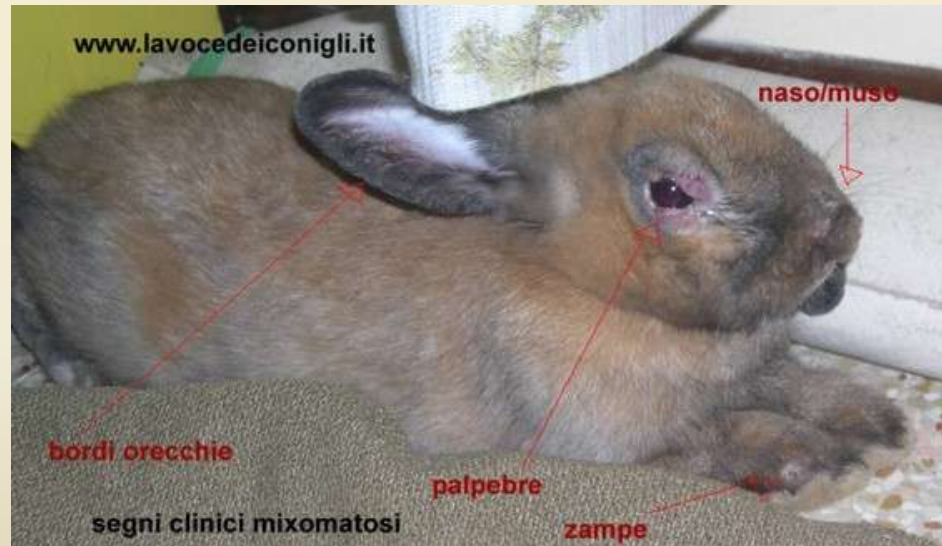
Mixomavirus:

lezione sulle tecniche di controllo biologico

Poxvirus che causa una infezione benigna nel coniglio Sud Americano (ospite naturale).

Il coniglio Europeo è più suscettibile → **mixomatosi**, spesso fatale. Formazione di noduli tumorali (mixoma) a partire dal punto di inoculazione.

La malattia si diffonde tramite zanzare.



I mixomavirus sono stati i primi Poxvirus ad essere scoperti:
Giuseppe Sanarelli (1864 -1940) La Sapienza - Roma

Mixomavirus:

lezione sulle tecniche di controllo biologico

Virus usato per controllare la popolazione di conigli importati in Australia.

1° Tentativo: (anni'50): fallito.

L'infezione non si è propagata → scarsità di zanzare, che hanno una incidenza stagionale.

2° Tentativo: efficace

in 2 anni il virus si diffuse per oltre 4500 km, fino in Tasmania.



MA sempre meno conigli morivano: malattia più lunga, maggiore % di guarigione.

Due ragioni:

1) **Evoluzione di una forma virale MENO VIRULENTA**, il mutante ci metteva più tempo a uccidere il coniglio, maggiore probabilità di essere punto da zanzare, maggiore probabilità di trasmissione ad altri conigli ⇒ forte pressione selettiva a favore dei mutanti.

2) Selezione di **conigli geneticamente resistenti** alla malattia.

Mixomavirus:

lezione sulle tecniche di controllo biologico

CONCLUSIONE: la pressione evolutiva ha stabilito un equilibrio fra virus e ospite, che ha permesso ad entrambi di sopravvivere!

MORALE:

- ❖ insorgenza di mutanti dall'effetto imprevedibile.
- ❖ selezione “innaturale” della popolazione (possibili co-selezioni dannose)?
- ❖ storia biologica: le malattie si attenuano nel tempo.

(conigli e virus hanno tempi di generazione molto inferiori all'uomo: gli effetti non sono visibili sulla popolazione umana a breve termine)