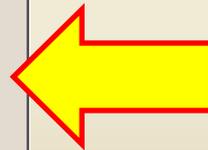
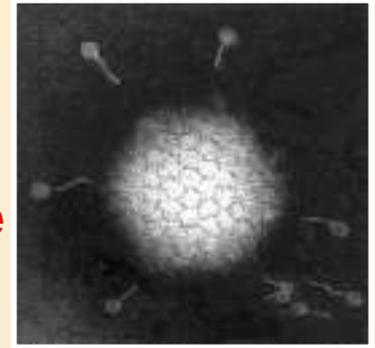


**Virus a DNA  
senza envelope**



**ADENOVIRUS**

# ADENOVIRUS



**Isolati per la prima volta nel 1953, da adenoidi e tonsille**

- 1953 identificazione di un virus come causa del processo degenerativo di colture cellulari derivate da adenoidi umane
- 1954 dimostrazione di effetto citopatico in colture di tessuto infettate con secrezioni dell'apparato respiratorio
- 1956 studi epidemiologici confermano l'origine virale dell'agente eziologico delle malattie acute dell'apparato respiratorio.

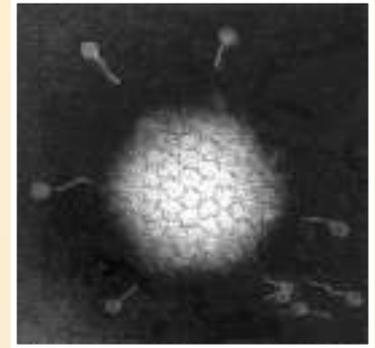
**Storicamente importanti perché il loro studio ha permesso di scoprire per la prima volta importanti fenomeni:**

**1962: adenovirus tipo 12 tumorigeno in criceti**

**1977: scoperta dei meccanismi di splice**

**1988: proteine di Adenovirus interagiscono con proteine oncosoppressori.**

# ADENOVIRUS



Possono infettare il tratto respiratorio, l'occhio, il tratto gastrointestinale e la vescica. Spesso si tratta di infezioni subcliniche.

**Strettamente specie-specifici.**

**Dati USA:**

5% di **malattie respiratorie** acute pediatriche (sotto i 5 anni) e 10% delle polmoniti sono causate da Adenovirus.

Difficile distinguere clinicamente l'infezione da influenza, parainfluenza, virus respiratorio sinciziale.

# ADENOVIRUS: STRUTTURA

Capside **icosaedrico nudo** ( $\varnothing$  70-90 nm).

Formato da:

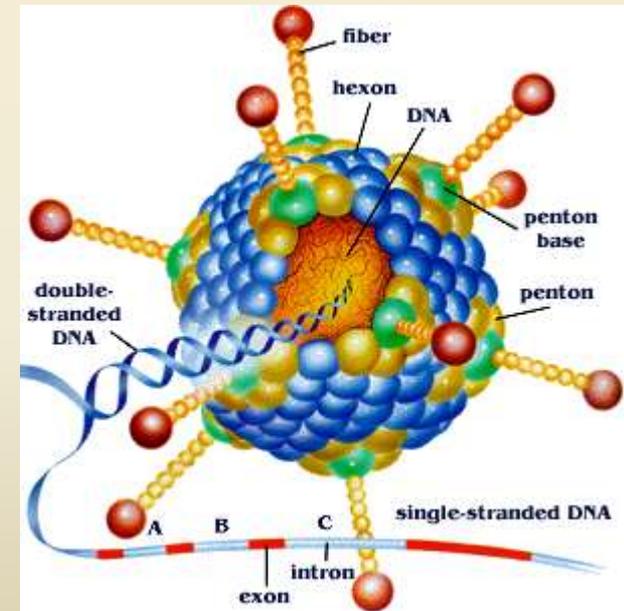
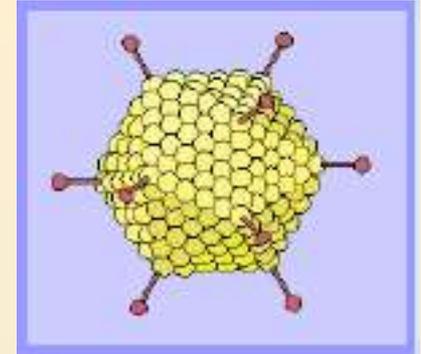
**ESONI:** Ag comuni a tutti gli Adenovirus

**PENTONI:** con attività tossica (arrotondamento e distacco delle cellule infettate)

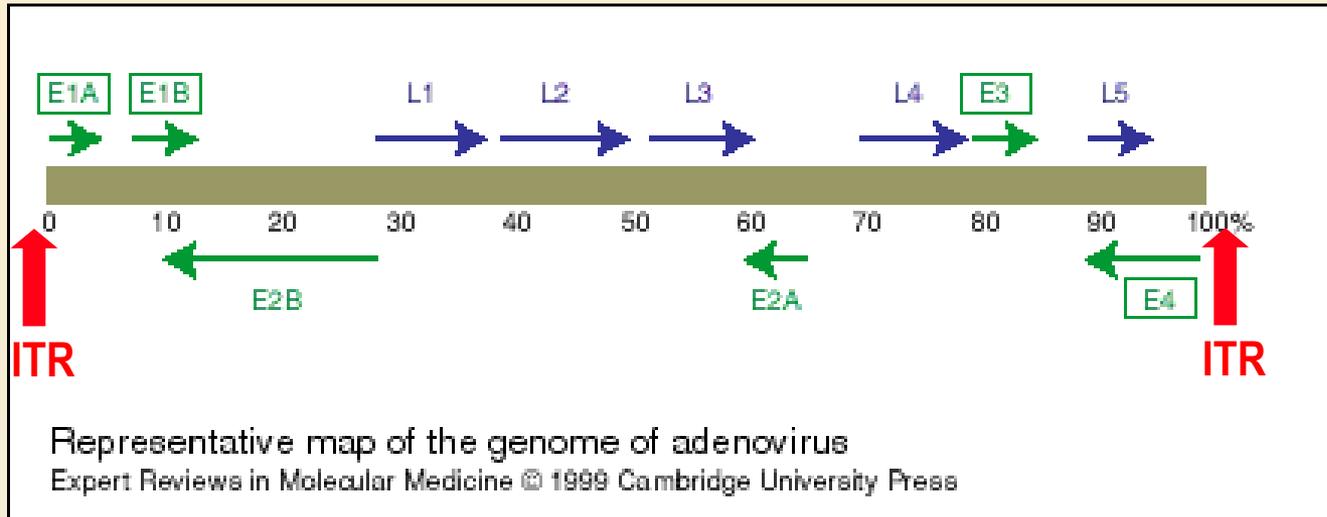
**FIBRE:** originano ai vertici dei pentoni; sono le VAP che si legano al R cellulare (tipi diversi usano R diversi); Ag tipo-specifico. Sono citotossiche, arrestano la divisione cellulare, sono emoagglutinine.

Distinti in **sottogruppi** (A-G) e **>100 sierotipi** per omologia di sequenza e tropismo cellulare.

Il sierotipo è dovuto a differenze pentoni e fibra (che determinano anche tropismo e natura della malattia).



# ADENOVIRUS: GENOMA



ds DNA: **30-36** Kb  
Sequenze ITR (circa 100 bp)

geni precoci  
geni tardivi } **50** proteine

**PRECOCI:** trans-attivatori trascrizionali di geni virali e cellulari, incluse la propria DNAPol (alterano la proliferazione cellulare, apoptosi, bloccano sintesi proteine cellulari e favoriscono quelle virali, inibiscono JNK-STAT, ecc)

**TARDIVI:** proteine strutturali, proteine scaffold, proteasi

# ADENOVIRUS: REPLICAZIONE

Legame VAP (fibre) a R cellulare (**CAR+integrine**)

→ penetrazione per endocitosi → acidificazione

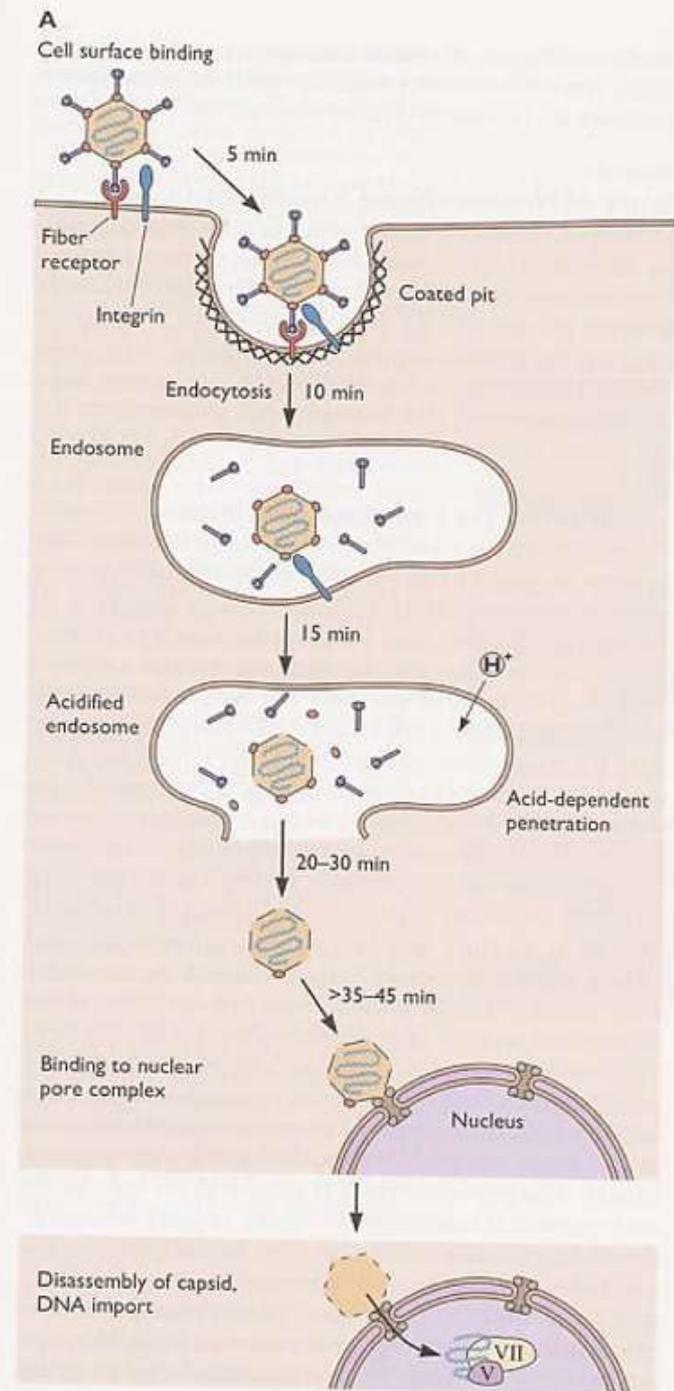
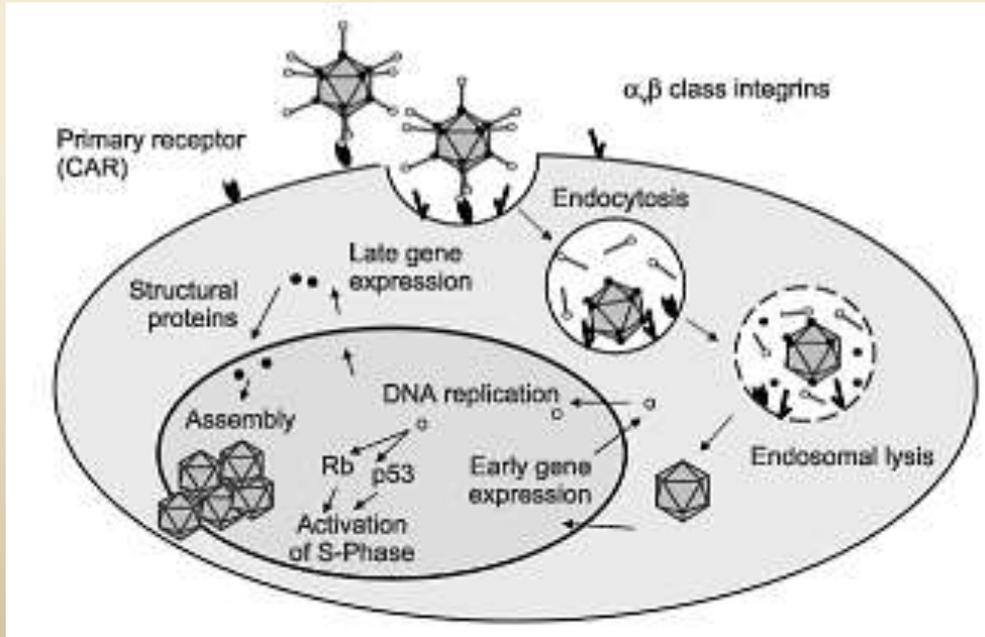
endosoma porta al rilascio del capside

parzialmente degradato → trasporto ai pori

nucleari → uncoating e rilascio del DNA nel

**nucleo**. Replicazione tipica Classe I (nucleo).

CAR=Coxsackievirus and adenovirus receptor (type I membrane protein, molecola di adesione che interagisce con gp della mtrice extracellulare: fibronectina, laminin-1, ecc



# ADENOVIRUS: PATOGENESI

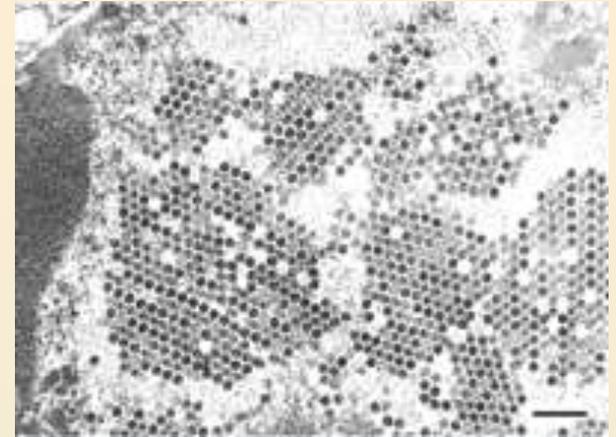
Il virus causa infezioni **litiche**, **persistenti** e **latenti** nell'uomo, e alcuni ceppi immortalizzano certe cellule animali.

Infetta **cellule epiteliali** delle mucose respiratorie, di congiuntiva e cornea, del tratto gastrointestinale.

La progenie virale si accumula nel nucleo formando **inclusioni** paracristalline che, insieme al rilascio dei virioni, porta a lisi la cellula infetta.

**Persiste in tessuto linfoide (tonsille, adenoidi, placche del Peyer): si riattiva in corso di immunosoppressione.**

Alcuni Adenovirus sono **oncogeni in animali** e trasformano colture cellulari. Coinvolti geni precoci: **E1A** immortalizza cellule primarie, **E1B** coopera nella trasformazione, E1A+E1B necessari per trasformazione completa ed oncogenicità.



**Non sono associati a tumori umani.**

# ADENOVIRUS: MALATTIE

Il capsid virale è **RESISTENTE** a inattivazione nel tratto gastro-intestinale e alla mancanza di umidità.

**TRASMISSIONE:** per **aerosol**, stretto **contatto** o via **oro-fecale**. Arriva agli occhi tramite le dita. Anche contatto con oggetti contaminati (es. asciugamani, strumenti medici contaminati), o per clorurazione insufficiente delle acque delle piscine. A rischio bambini <14 anni, militari, nuotatori.

**MALATTIE.** Il virus infetta le cellule mucoepiteliali del tratto respiratorio, gastrointestinale e della congiuntiva o cornea, causando un **danno diretto**.

La malattia dipende dal tropismo tissutale di uno specifico gruppo o sierotipo virale.

La maggior parte delle infezioni sono **asintomatiche**.

Il virus **persiste** nei tessuti linfoidi (ad esempio tonsille, adenoidi, placche del Peyer).

La risposta **anticorpale** è importante per la risoluzione.

# ADENOVIRUS: MALATTIE

## Malattie associate:

- Infez. respiratorie: febbre, tosse, faringite, adenite cervicale, tonsilliti, a volte rash cutaneo; più rare in adulti, tranne la malattia respiratoria acuta delle reclute (→ polmonite, a volte fatale, associata al sottogenere E).
- Faringite febbrile acuta: in bambini.
- Cheratocongiuntivite epidemica, anche attraverso acqua di piscina contaminata.
- Gastroenterite infantile con diarrea (15% dei casi ospedalizzati).
- Cistite emorragica acuta: in bambini, autolimitante.
- Infez. sistemiche in immunocompromessi.

**IMMUNITÀ** duratura, ma per l'alto n° di tipi virali, possibili reinfezioni con altri sottotipi.

**VACCINO** solo per militari USA.

# ADENOVIRUS UMANI

## SPECIFICITA' d'ospite

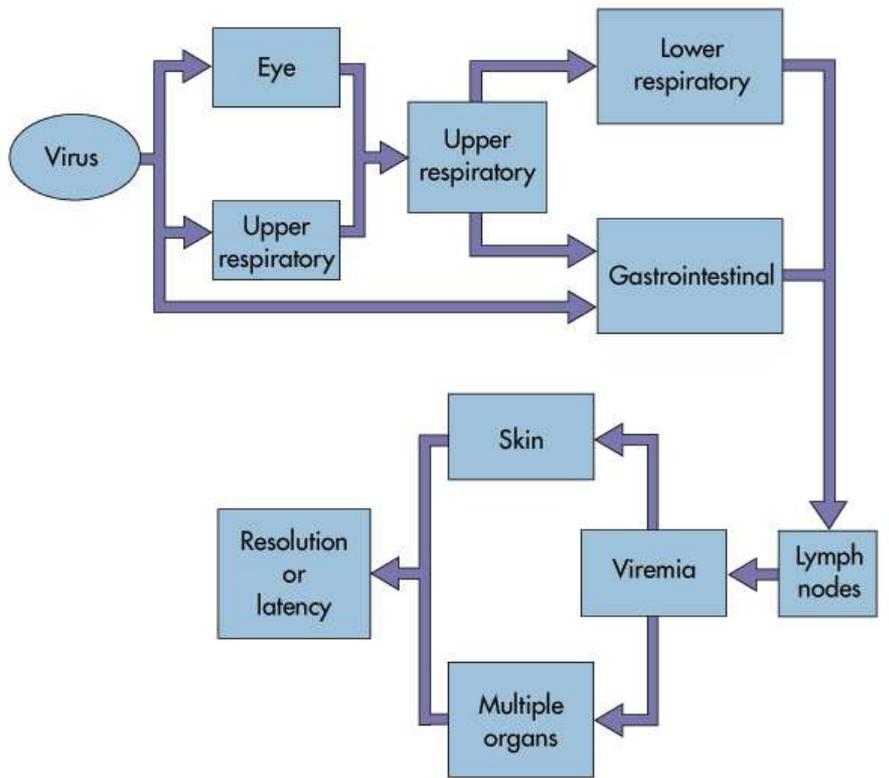
Adenovirus umani infettano solo l'uomo e crescono "in vitro" solo in cellule umane.

Interagiscono con altri virus: i virus Adeno-associati (parvovirus) sono incapaci di moltiplicarsi senza Adenovirus.

Tab. 32-3. Malattie associate ad adenovirus umani.

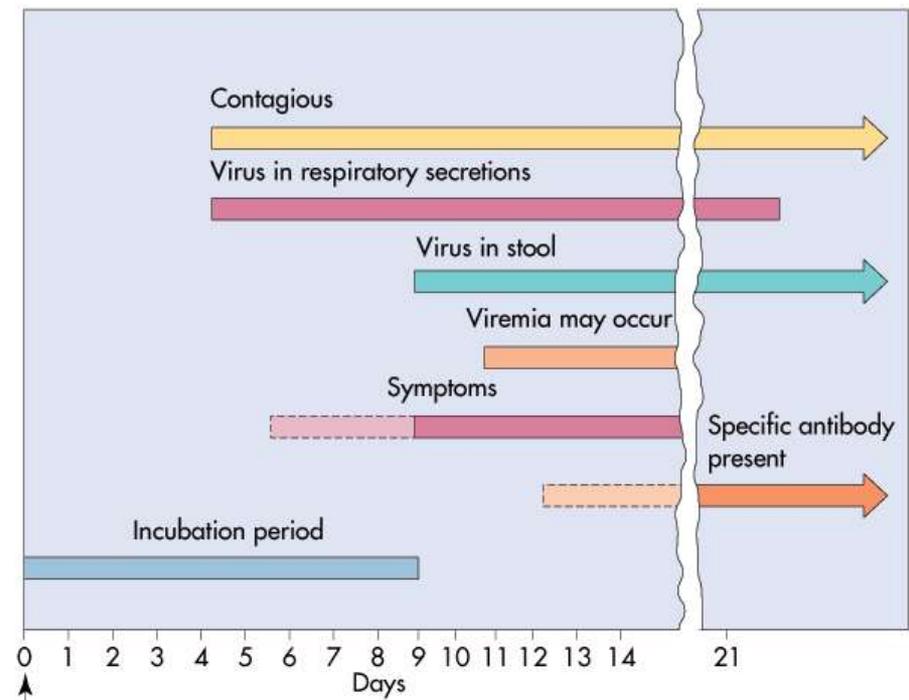
Gruppo	Tipi principali	Malattia
B	3, 7, 14	Febbre faringo-congiuntivale
	3, 7, 14, 21	Malattia respiratoria acuta
	3, 7	Polmonite, faringite acuta febbrile nei bambini più piccoli
	11, 21 34, 35	Cistite emorragica acuta Polmonite con disseminazione; persistenza nelle vie urinarie
C	1, 2, 5, 6	Faringite acuta febbrile nei bambini più piccoli; infezione latente nel tessuto linfatico
	1, 2, 5	Epatite nei bambini con trapianto di fegato
D	8, 19, 37	Cheratocongiuntivite epidemica
E	4	Malattia respiratoria acuta con febbre; polmonite
F	40, 41	Gastroenterite

# Diffusione dell'infezione nel corpo



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

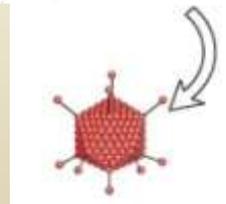
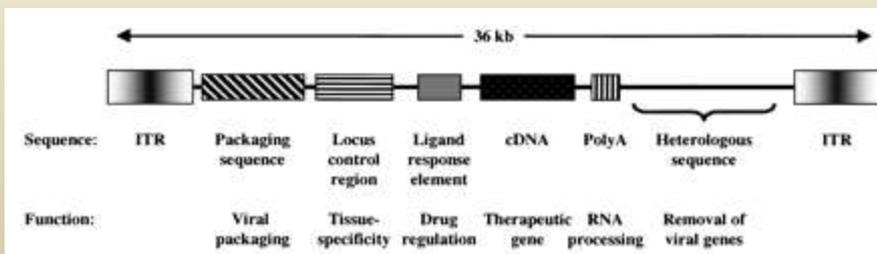
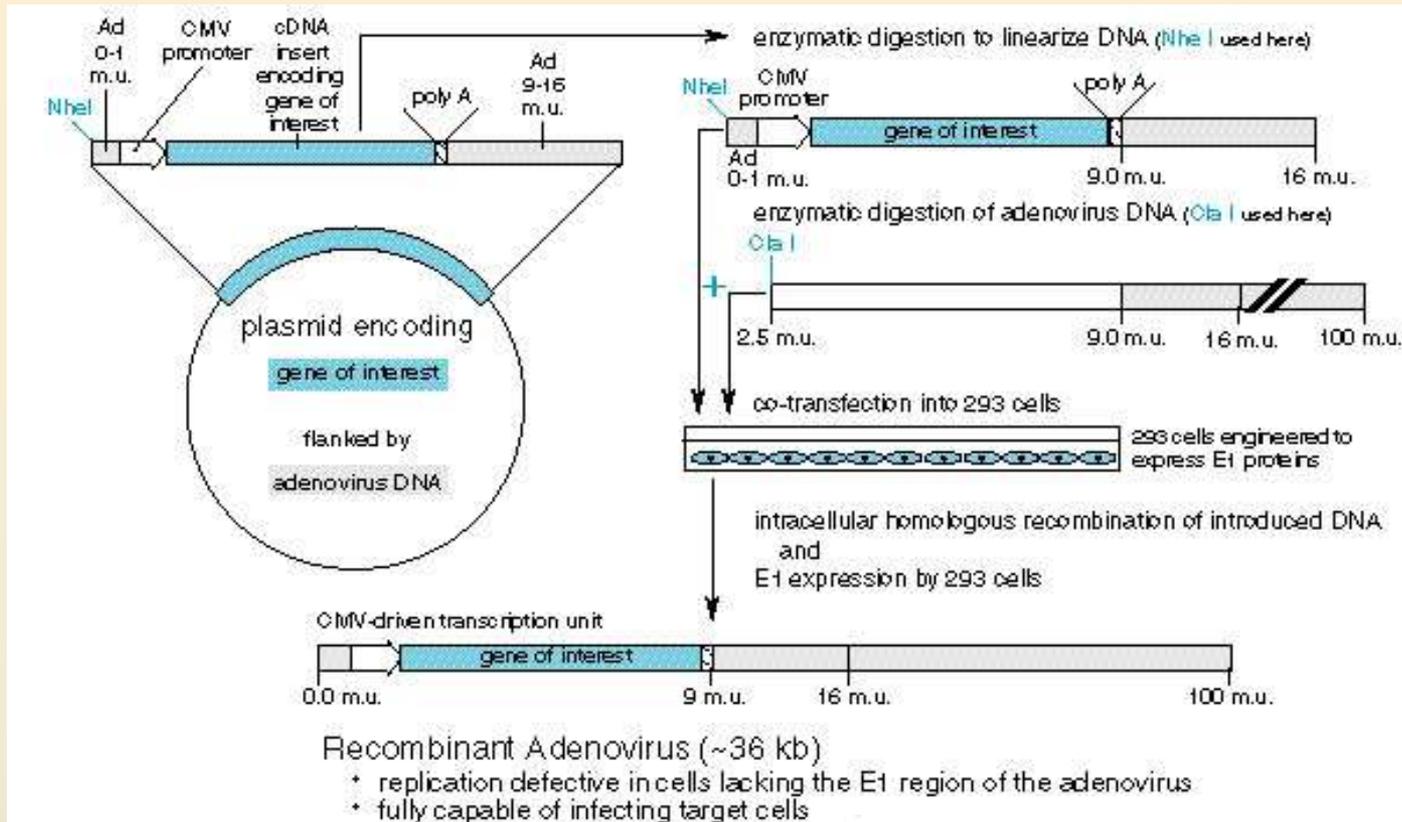
# Decorso dell'infezione respiratoria da Adenovirus



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

**DIAGNOSI:** isolamento su cellule umane; ricerca di anticorpi in 2 campioni di siero (aumento titolo di 4 volte); ibridazione del DNA.

# Molti studi sulla possibilità di usare Adenovirus defettivi come vettori in **TERAPIA GENICA**.



# PARVOVIRUS

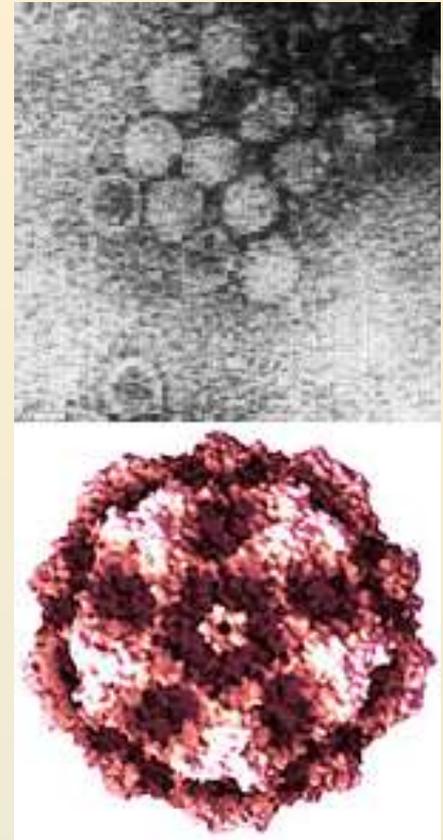
Scoperti nel 1975 in sangue di donatori.

I più piccoli virus a DNA ( $\varnothing$  20 nm).

Capside icosaedrico nudo.

Genoma ssDNA ~ 5kb (soprattutto -, ma anche +).

Per replicarsi necessitano di cellule in attiva crescita (B19) o di un virus helper (dependovirus).



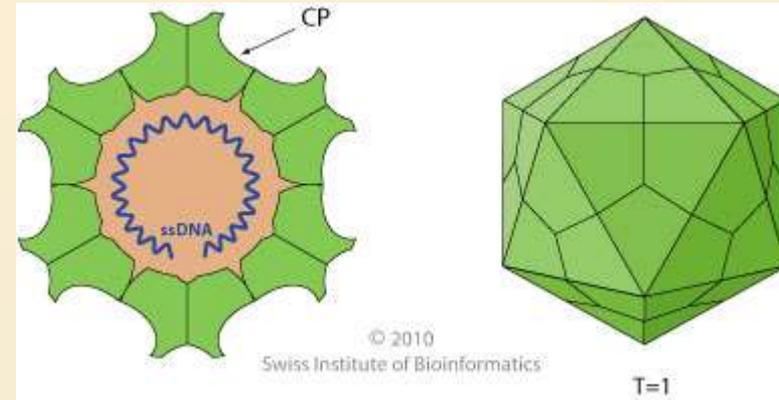
**Due gruppi:**

**PV autonomi** (= capaci di replicarsi)

**PV defettivi** (= necessitano di virus helper)

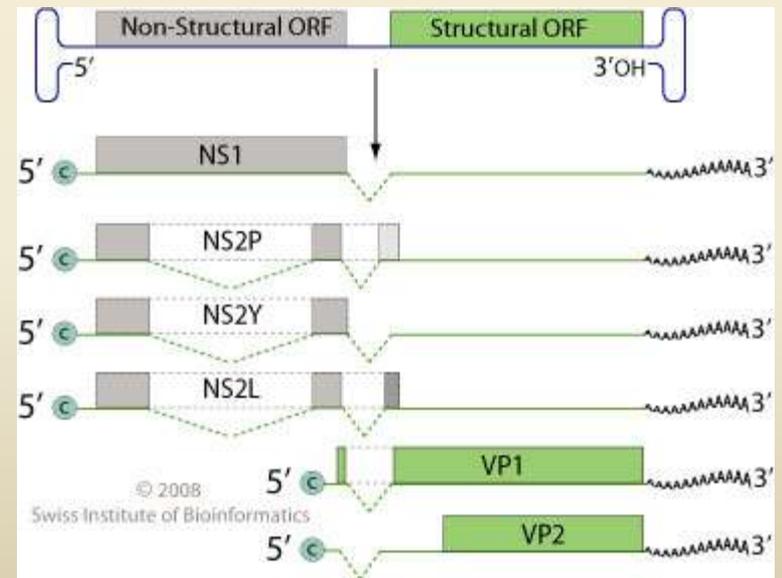
# PARVOVIRUS: STRUTTURA

**CAPSIDE** **icosaedrico NUDO**, formato da **3 proteine**: VP1, VP2, VP3.



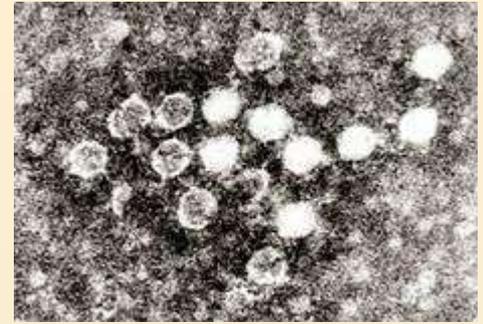
**GENOMA**: il DNA codifica solo **2 proteine strutturali** (VP3 deriva da taglio proteasico di VP2) e **1 non strutturale** → necessità di funzioni enzimatiche cellulari → si replica solo nel nucleo di cellule in fase “S”.

Il genoma migra al nucleo dove è convertito a dsDNA, la trascrizione inizia solo quando la cellula entra in fase S. La replicazione avviene con un meccanismo a “rolling-hairpin”.



# PARVOVIRUS B19

Parvovirus autonomo (*genere Erythrovirus*)



**Trasmissione:** Il virus diffonde mediante **aerosol** o via **parenterale**.  
Molto resistente: 56°C per diverse ore.

**Prevalenza:** ~ **70%** della popolazione adulta ha anticorpi.

**Recettore:** un **fosfolipide** presente sulla membrana degli eritrociti e dei precursori eritrocitari.

**Infezione:** infetta cellule precursori della **linea eritroide** mitoticamente attive nel midollo e instaura infezione litica. Provoca viremia e può attraversare la placenta.

# PARVOVIRUS B19: MALATTIE

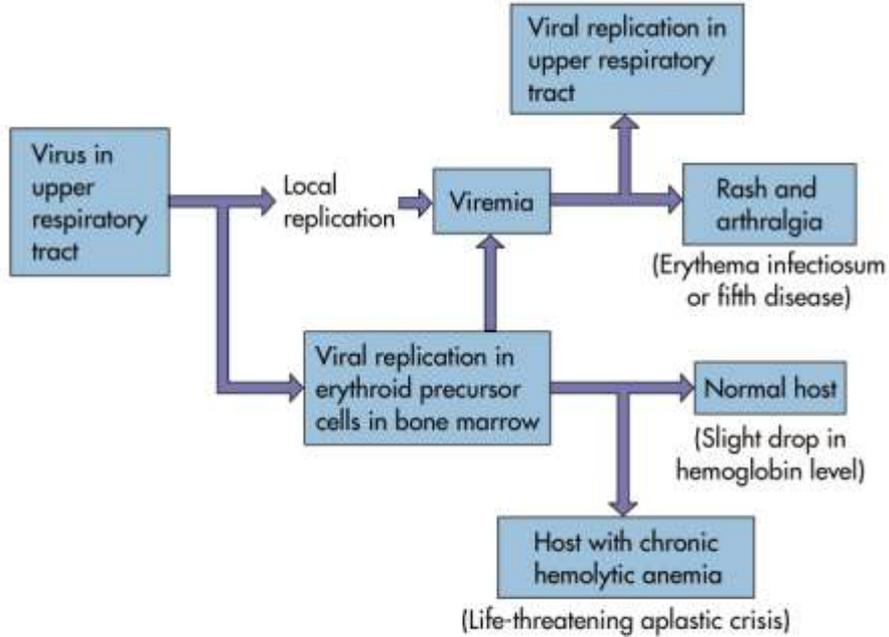
Spesso infezione **asintomatica**.

Malattia **BIFASICA**:

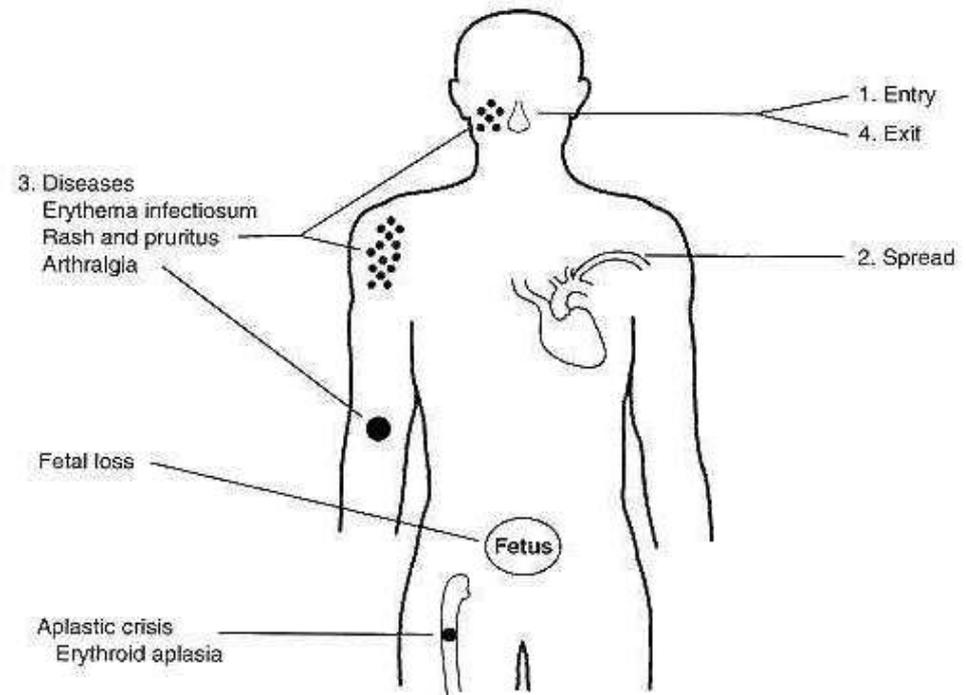
- 1) fase **iniziale** correlata alla viremia, con sintomi simil-influenzali e diffusione del virus.
- 2) fase **successiva** correlata alla risposta immunitaria: immunocomplessi circolanti di Ab e virioni → risultato: rash eritematoso maculopapulare, artralgia, artrite.

La deplezione dei precursori eritrocitari causano **crisi aplastiche** nelle persone affette da anemia emolitica cronica.

# Diffusione del Parvovirus B19 nel corpo



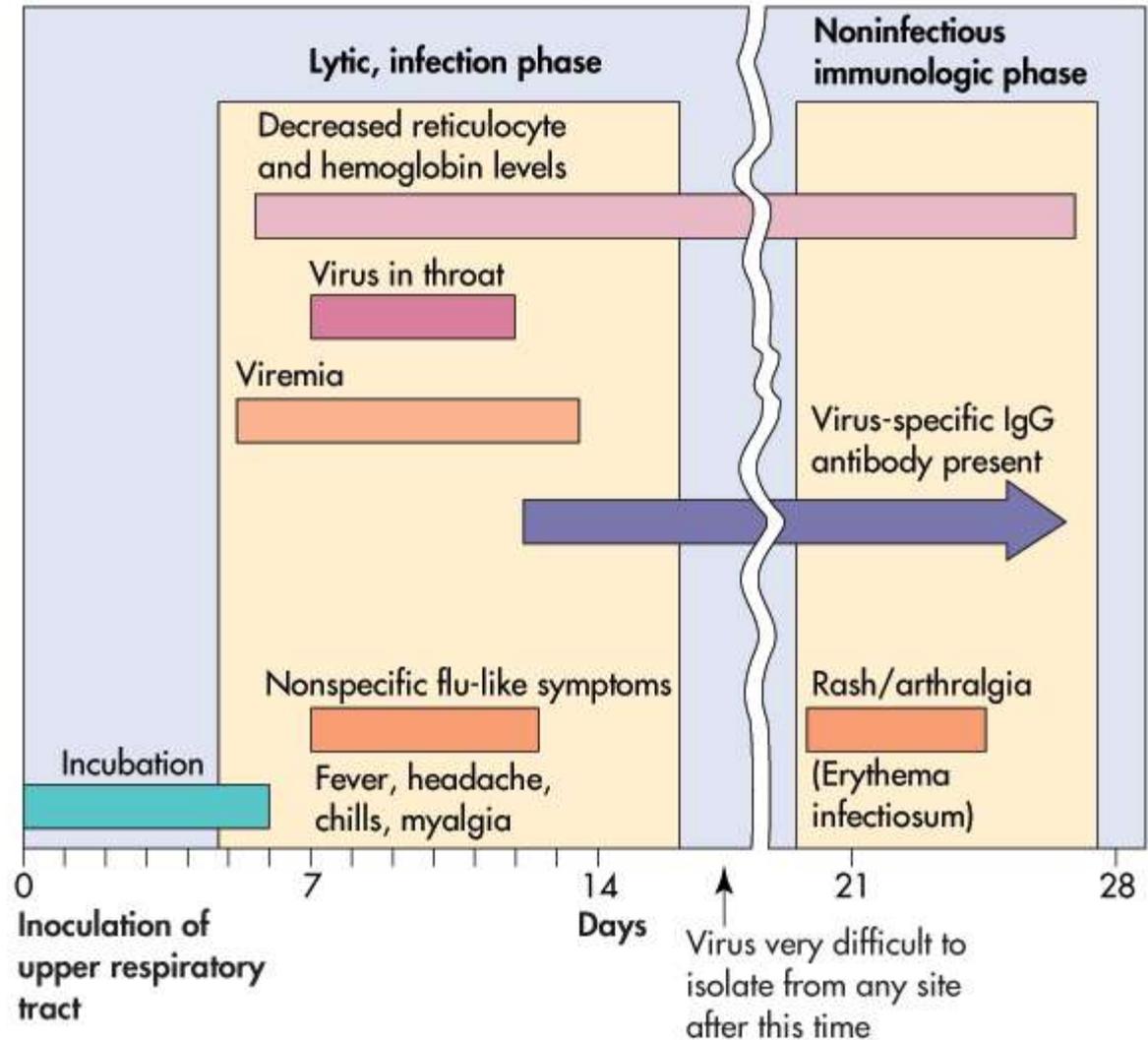
Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.



# Decorso temporale dell'infezione da B19

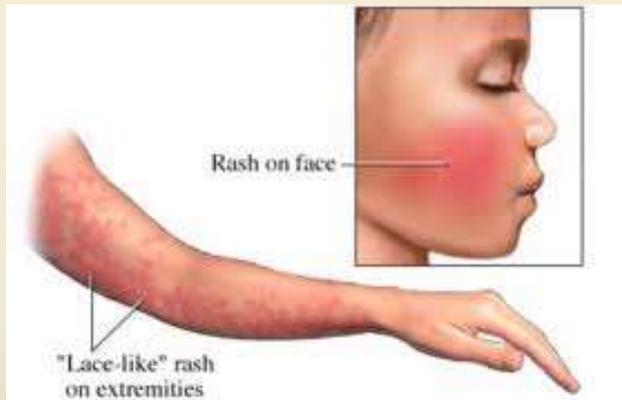
B19 causa una **malattia bifasica**: prima, una infezione litica caratterizzata da febbre e sintomi simil-influenzali; in seguito, una fase immunologica, non infettante, caratterizzata da rash ed artralgia.

**NB** – Periodo contagioso precede i sintomi.



# PARVOVIRUS B19: MALATTIE

**1) Eritema infettivo (V malattia):** malattia pediatrica, decorso benigno, comincia con rash facciale (sindrome della “slapped cheek”) → estensione a tronco ed arti. A volte difficile distinguerla dalla rosolia.



# PARVOVIRUS B19: MALATTIE

**2) Crisi aplastica:** attiva replicazione del virus nelle cellule progenitrici della serie eritroide nel midollo osseo → moltiplicazione di queste cellule particolarmente attiva in pazienti con anemia emolitica cronica → deplezione reticolociti e eritrociti circolanti → Crisi acuta: senza ricorso a trasfusioni può essere letale.

**3) Infezione attiva in gravidanza:** il virus può attraversare la placenta → replicazione nelle cellule fetali in attiva moltiplicazione → aborto (nel 10% dei casi). In UK: 12-48 aborti ogni 100,000 gravidanze.

**4) Anemia cronica** in pazienti immunodepressi.

# PARVOVIRUS B19

## Chi è a rischio?

**Bambini soprattutto in età scolare: eritema infettivo (V malattia)**

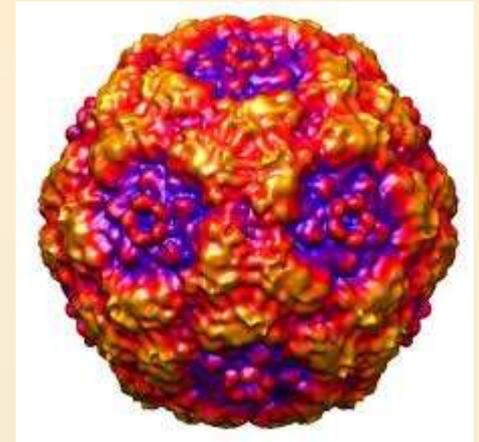
**Genitori di bambini con infezione da B19**

**Gestanti: infezione feto e malattia**

**Persone con anemia cronica: crisi aplastica**

**Diagnostica** poco sviluppata: tecniche immunologiche, ricerca Ag (RIA, ELISA), PCR o ibridazione acidi nucleici, ricerca anticorpi (IgM).

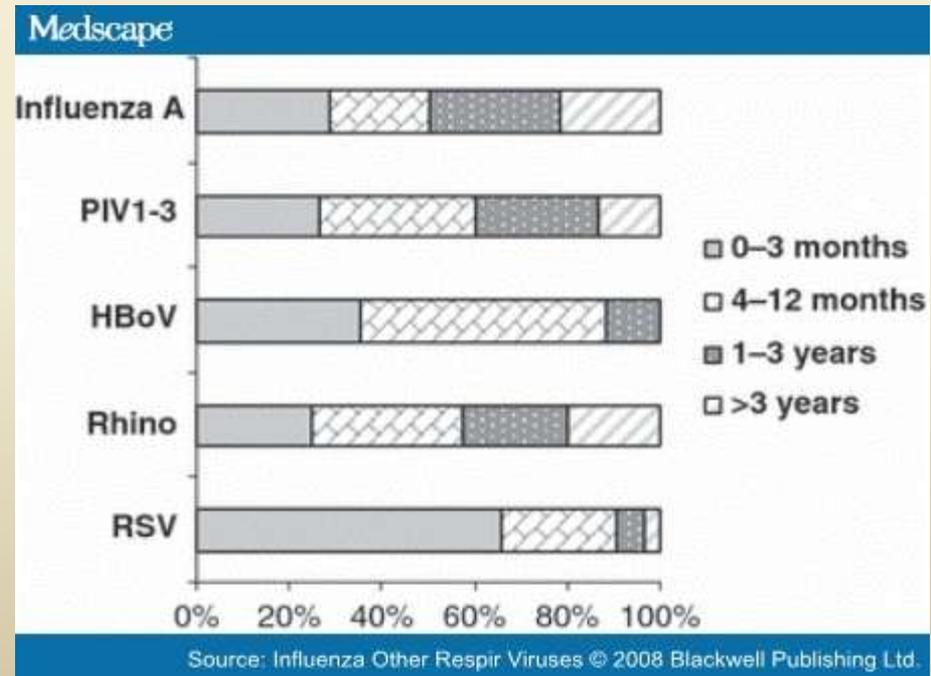
# BOCAVIRUS



Parvovirus **autonomo**, scoperto nel 2005 mediante tecniche molecolari in campioni nasali di bambini con infezioni respiratorie senza altri agenti patogeni conosciuti.

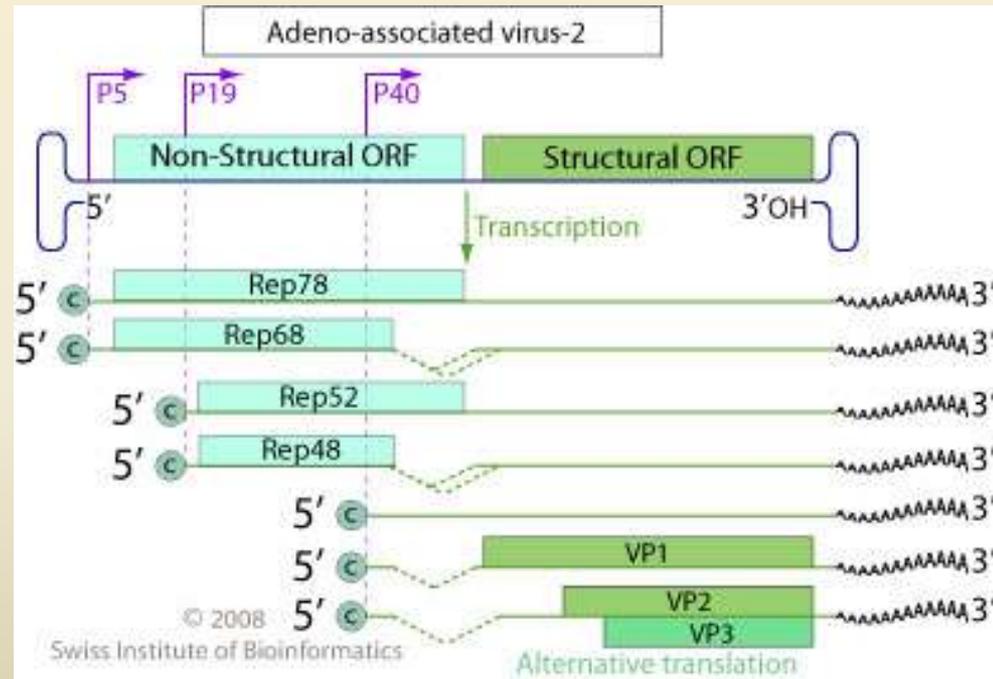
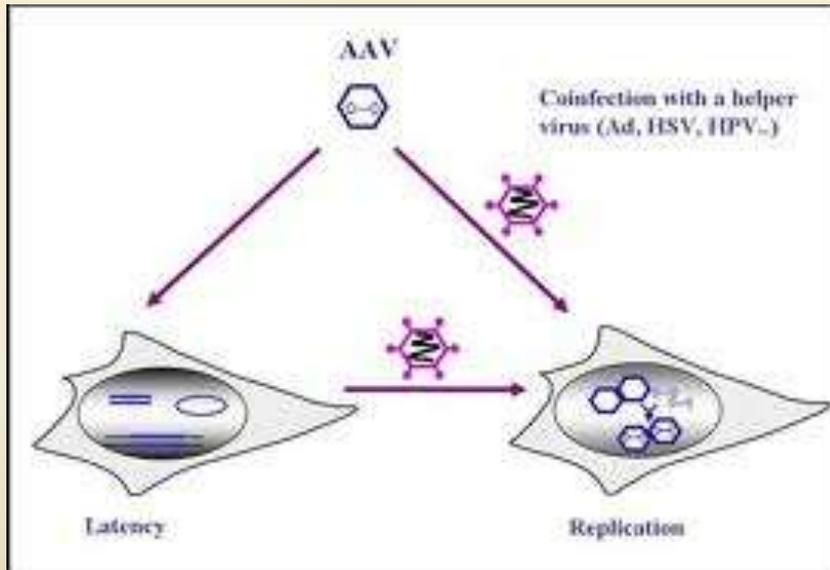
Presente in circa il 5% di bambini ricoverati con malattie respiratorie acute.

Si tratta di un virus abbastanza comune, generalmente responsabile di **malattia infantile** (infezioni respiratorie e gastroenteriti) senza evidenti gravi complicazioni.



# DEPENDOVIRUS - Parvovirus Adeno-associati

Parvovirus **NON autonomi**. Non possono replicare autonomamente ma hanno bisogno di un virus “**helper**” presente nella cellula infettata, come **Adenovirus** o **Herpesvirus** (o altri).

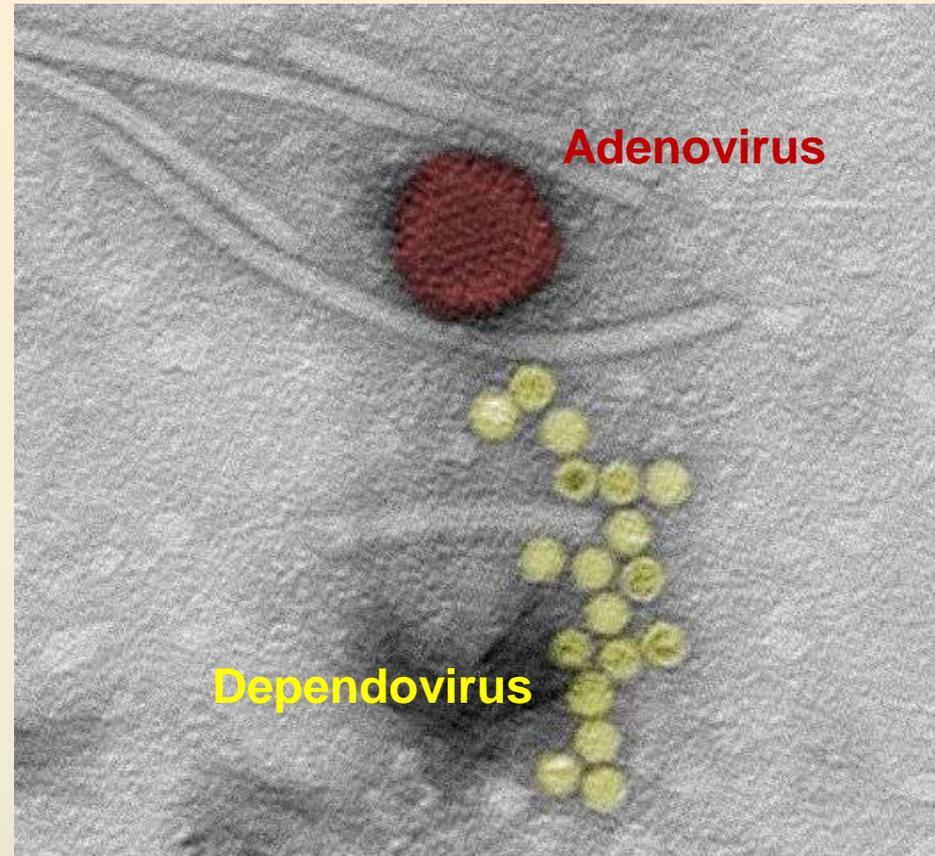


# Dependovirus: malattie

**Prevalenza:** Frequenti nella popolazione umana.

Isolati da **faringiti**, **congiuntiviti**, materiale **fecale**.

Sempre presente anche un **Adenovirus**: difficile stabilire un ruolo patogeno.



**NB - Nella cellula co-infettata inibiscono la replicazione del virus helper e la oncogenicità di altri virus. Possono replicarsi anche senza helper, se le cellule sono trattate con sostanze tossiche (UV, ecc) che danneggiano il metabolismo cellulare. Necessaria la modificazione dell'ambiente cellulare, piuttosto che specifiche proteine di altri virus.**