

# HERPESVIRUS

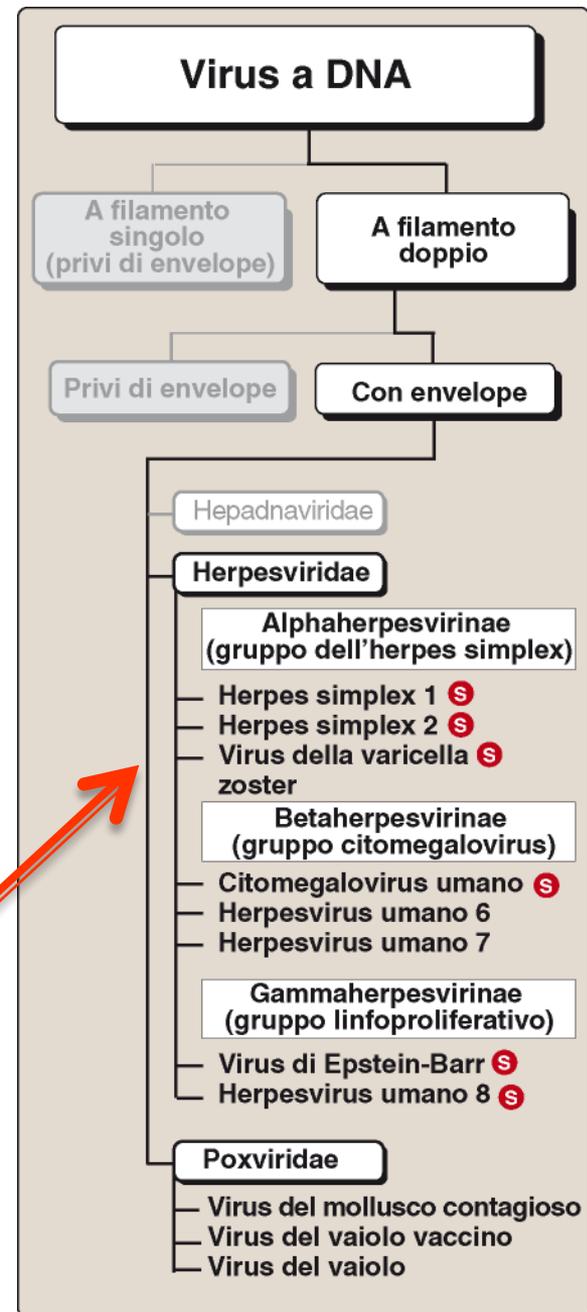
# HERPESVIRUS:

## VIRUS A dsDNA CON ENVELOPE

Il nome deriva dal greco *herpein* (essere furtivo) = infezione cronica, latente, ricorrente.

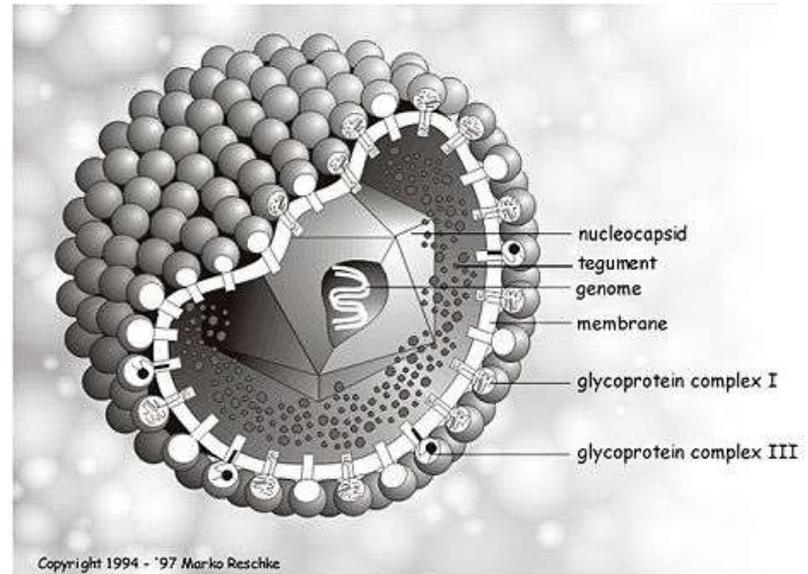
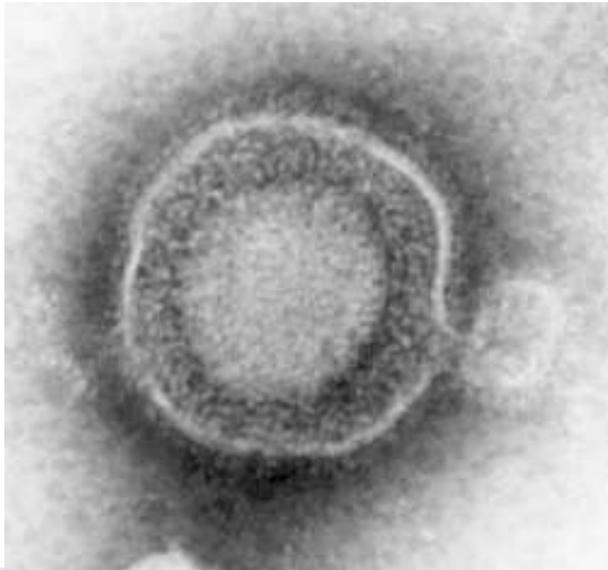
Più di **100** Herpesvirus:  
infettano tutti gli  
organismi (da molluschi a  
mammiferi).

**8** Herpesvirus umani



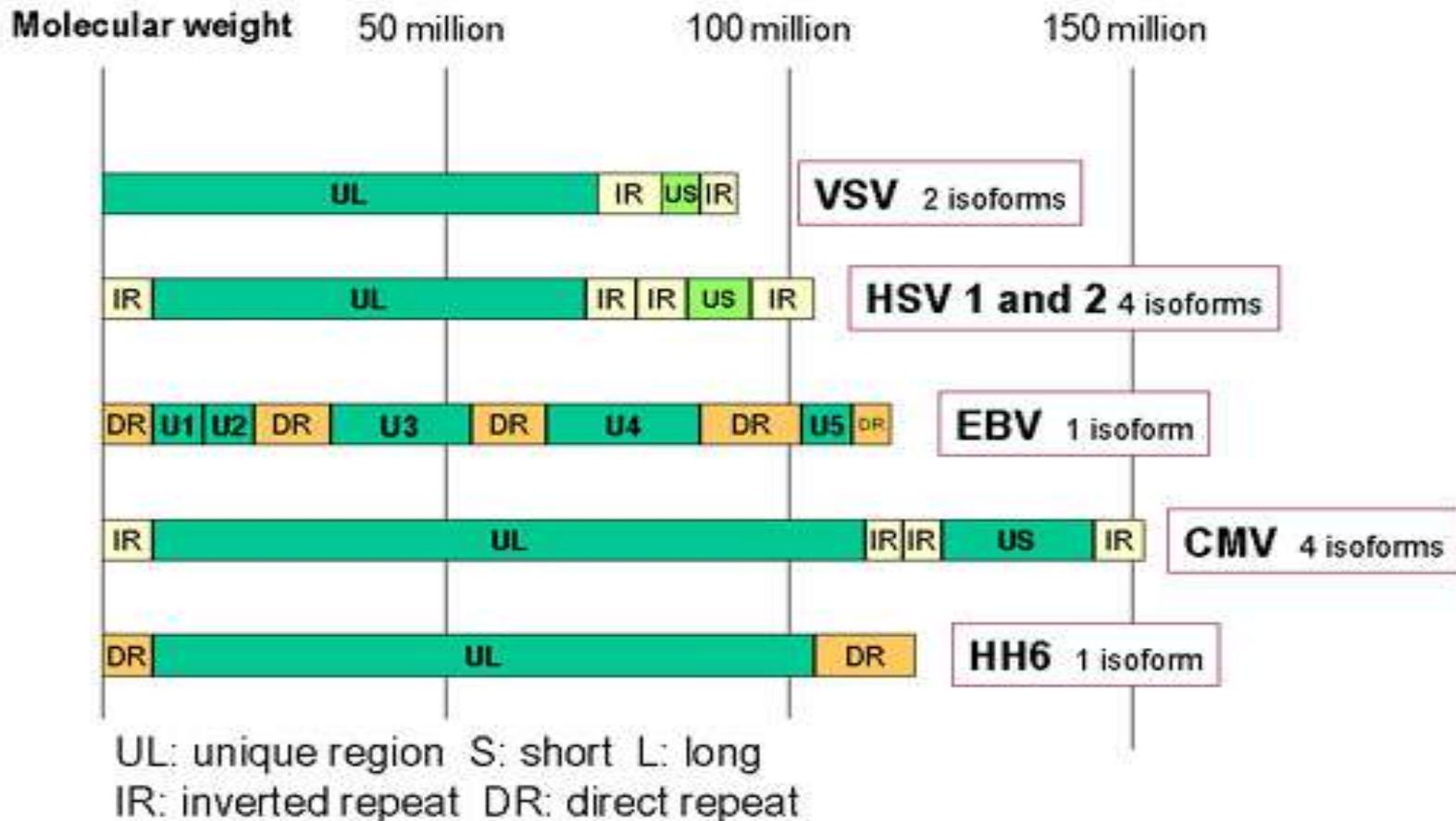
# MORFOLOGIA HERPESVIRUS

- virione di circa 200 nm di diametro
- capsid **ICOSAEDRICO**
- **CORE** (materiale elettrondenso racchiuso nel capsid: proteine complessate al DNA)
- **PERICAPSIDE** di derivazione cellulare con almeno 11 glicoproteine codificate dal genoma virale



# GENOMA HERPESVIRUS

- dsDNA lineare, 150-200 kbp
- Regioni **uniche** (UL, US) fiancheggiate da regioni **ripetute** (IR, DR)
- Codifica fino a 100 geni, tra cui enzimi coinvolti nel metabolismo degli acidi nucleici (TK), nella sintesi del DNA (DNA pol) e nella modificazione di proteine (PK, ecc): bersagli per farmaci.

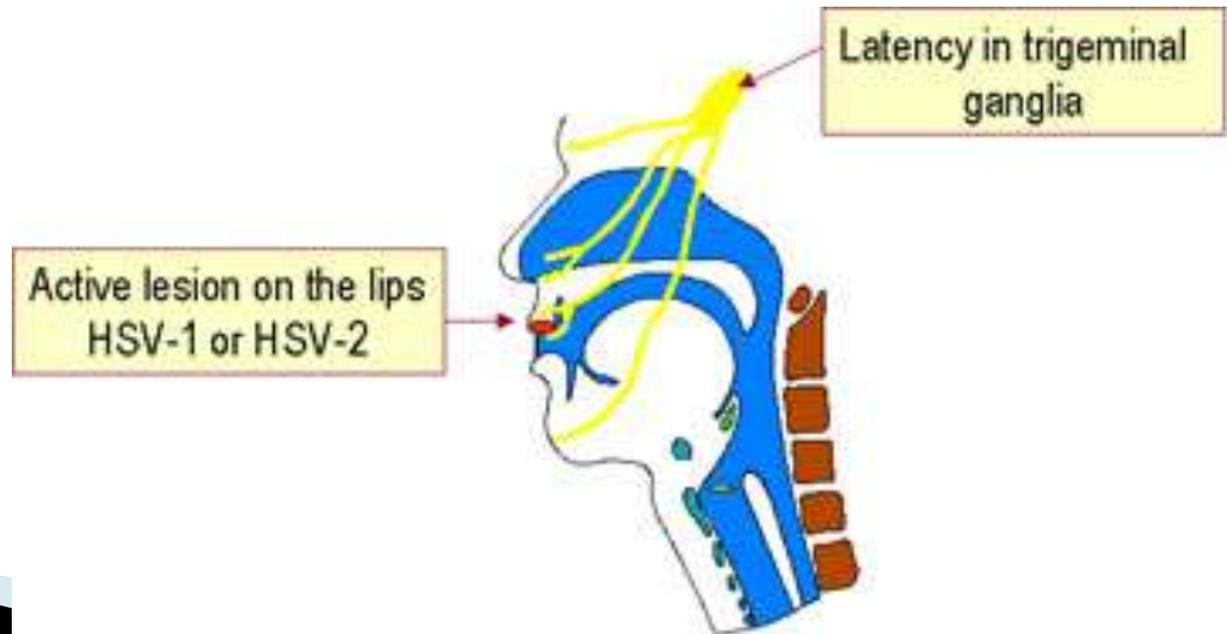


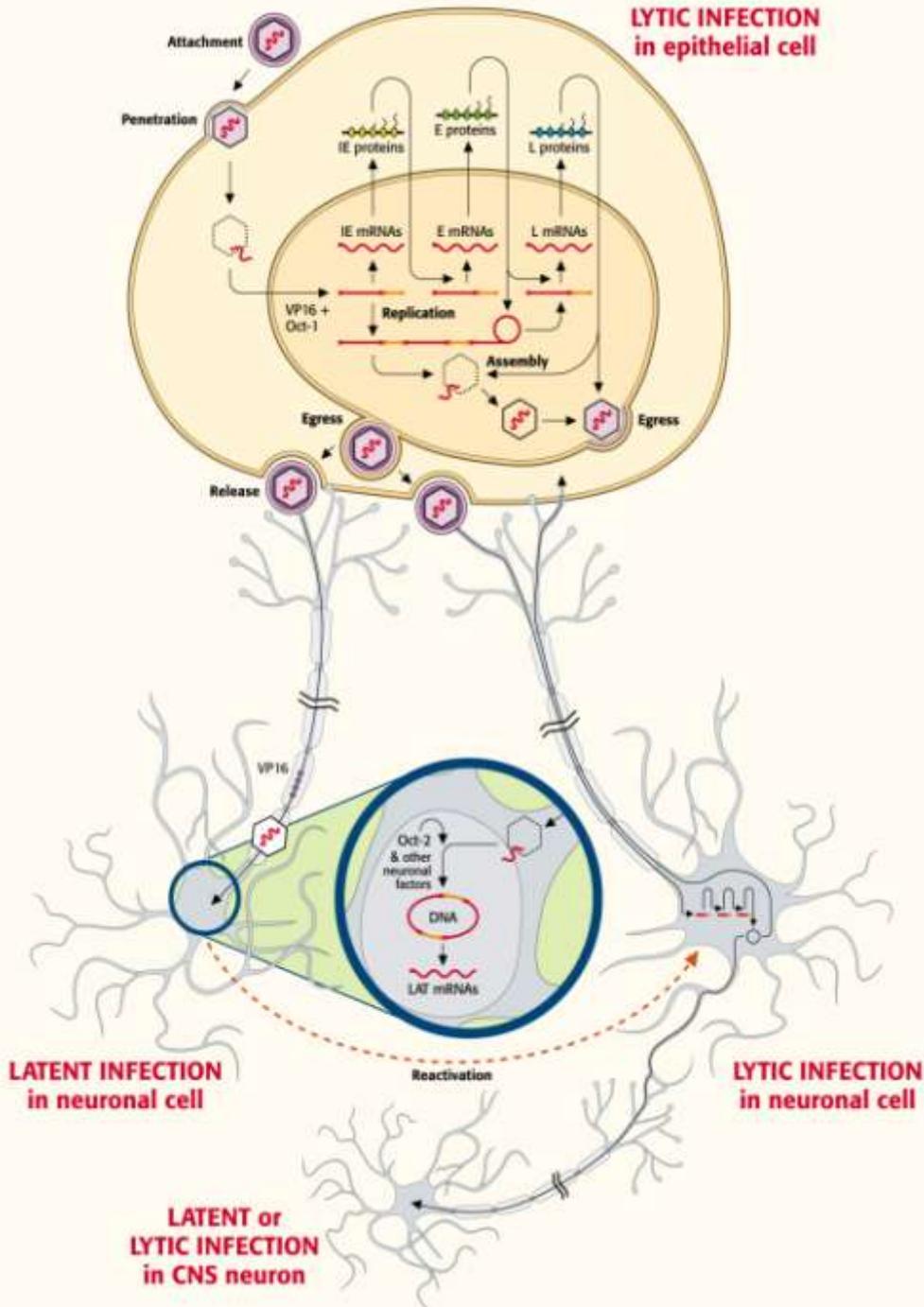
# BIOLOGIA HERPESVIRUS

Caratteristica Biologica: LATENZA

Dopo la risoluzione dell'infezione primaria, il virus **permane senza replicare** nell'organismo in cellule specifiche (esprime solo pochissimi geni virali, LAT).

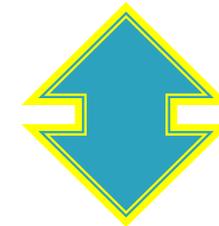
In risposta a stimoli di varia natura (stress, immunodepressione, ecc.) il virus si può riattivare, ricominciare a replicare e causare una nuova infezione acuta (**infezione ricorrente**) per poi tornare in latenza.





## Infezione PRODUTTIVA-LITICA

Nelle cellule **permissive** (epiteliale, linfoide, ecc dipende dal tipo di HV): adsorbimento (ruolo gB-gD) → penetrazione → uncoating (nucleo) → trascrizione/traduzione/replicazione (nucleo: trascrizione temporalmente regolata a cascata: IE,E,L; replicazione rolling circle) → assemblaggio (nucleo) → rilascio (lisi/gemmazione).



## Infezione LATENTE

Il virus permane senza replicare. Il genoma di solito resta episomiale ma può integrarsi nel DNA della cellula ospite. Nei neuroni: 2 fattori che si legano al gene ICP4 del virus e lo bloccano, bloccando tutto il ciclo produttivo. Stimoli di stress (chimico, fisico, emozionale) inducono lo “sblocco” di ICP4 e l’inizio di un nuovo ciclo litico.

# HHV UMANI

HHV-1, Herpes simplex 1 (HSV-1)

HHV-2, Herpes simplex 2 (HSV-2)

HHV-3, Varicella Zoster (VZV)

HHV-4, Virus Epstein-Barr (EBV)

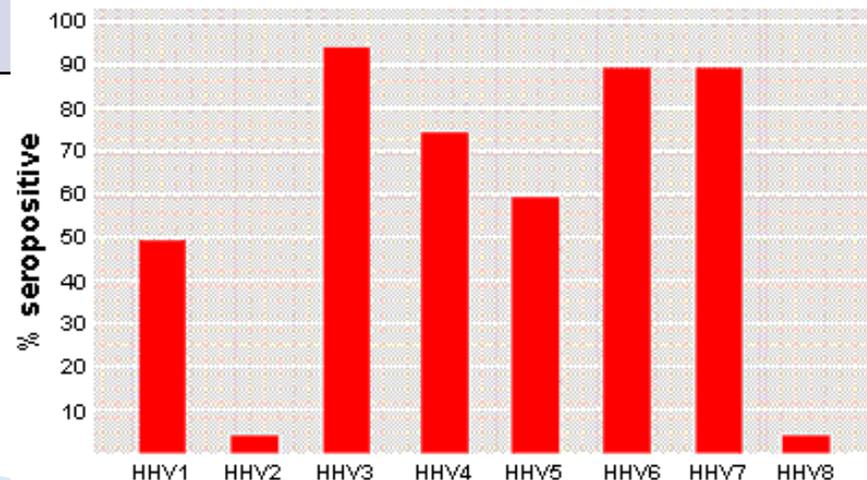
HHV-5, Citomegalovirus (CMV)

HHV-6

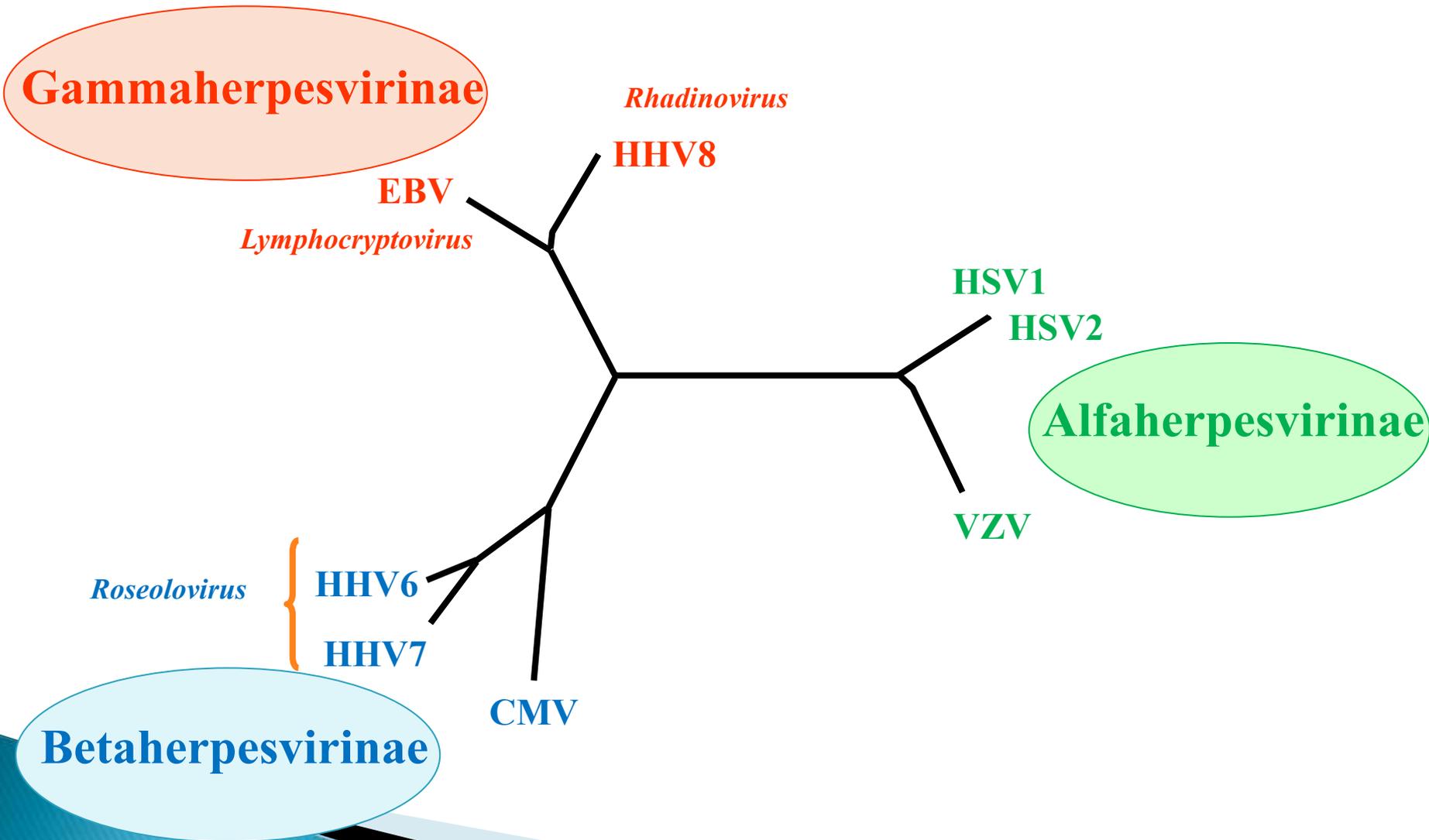
HHV-7

HHV-8, Herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi (KSHV)

Sono tutti ubiquitari, eccetto HSV-2 e HHV-8.



Gli Herpesviruses sono suddivisi in **3 sottofamiglie**, sulla base della **omologia di sequenza**, del **tropismo** tissutale, della **patogenicità** e del **comportamento** in coltura sperimentale.

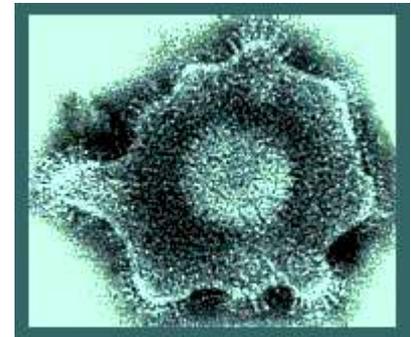


# ALFA-HERPESVIRUS

- Spettro d'ospite **più ampio** fra tutti i membri della famiglia (il recettore è una molecola ubiquitaria: eparan solfato).
- Ciclo riproduttivo piuttosto **breve**.
- In vitro si propagano facilmente in **molti tipi** cellulari.
- Nell'ospite naturale infezione **LITICA** soprattutto in cellule **epiteliali** (epidermide e mucosa), infezione **LATENTE** in cellule **neuronali** (neurotropismo alfa).
- Portano alla completa distruzione delle cellule infettate (citolisi).

## TRE virus umani:

- Herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1)
- Herpes simplex virus tipo 2 (HSV-2)
- Virus Varicella Zoster (VZV)

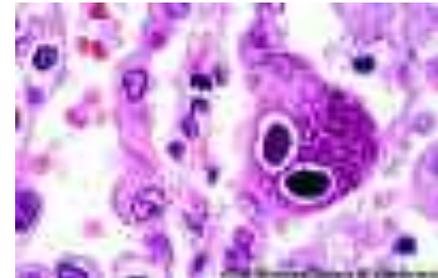


# BETA-HERPESVIRUS

- Spettro d'ospite più **ristretto**.
- Ciclo riproduttivo più **lento**.
- In vitro l'infezione progredisce lentamente e le cellule assumono un aspetto rigonfio (**citomegalia**).
- Nell'ospite naturale infettano le **cellule linfoidi**, e sono latenti nelle ghiandole secretorie, nelle cellule linforeticolari, nel fegato e altri tessuti.
- **NO** neurotropismo.

## TRE virus nell'uomo:

- Citomegalovirus umano (HCMV)
- Roseolovirus {
- Herpesvirus umano tipo 6 (HHV-6)
  - Herpesvirus umano tipo 7 (HHV-7)

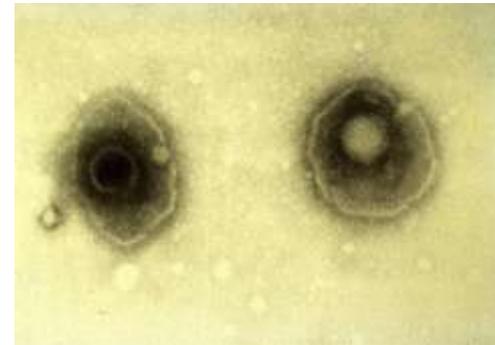


# GAMMA-HERPESVIRUS

- Spettro d'ospite **molto ristretto**: infettano solo famiglia o ordine a cui appartiene l'ospite naturale.
- Ciclo riproduttivo **lento**.
- In vitro possono provocare infezione litica in alcuni tipi di cellule epiteliali e fibroblastiche.
- In vivo hanno essenzialmente tropismo per **linfociti B e T**, in cui stabiliscono un'infezione per lo più latente (HHV8 anche cellule endoteliali).
- **NO** neurotropismo.

## DUE virus nell'uomo:

- Virus Epstein Barr (EBV)
- Herpesvirus umano tipo 8 (HHV-8)



# HERPESVIRUS UMANI

Virus	Sito di latenza	Malattia	Sotto fam
HHV-1, Herpes simplex 1 (HSV-1)	Gangli sensori (testa, collo)	Gengivostomatite, herpes labiale, cheratocongiuntivite, encefalite	$\alpha$
HHV-2, Herpes simplex 2 (HSV-2)	Gangli sensori (lombosacrali)	Herpes genitale, infezione neonatale	$\alpha$
HHV-3, Varicella Zoster (VZV)	Gangli sensori (tronco)	Varicella (primaria) Zoster (riattivazione)	$\alpha$
HHV-4, Virus Epstein-Barr (EBV)	Linfociti B	Mononucleosi infettiva. Oncogeno (linfoma di Burkitt, malattia di Hodgkin, carcinoma nasofaringeo)	$\gamma$
HHV-5, Citomegalovirus (CMV)	Gh. salivari, rene, ed altri siti	Mononucleosi post-trasfusionale, malattia citomegalica congenita, retinite, polmonite, rigetto d'organo	$\beta$
HHV-6	Monociti, macrofagi, linfociti T	Sesta malattia, cofattore in AIDS?, rigetto d'organo?	$\beta$
HHV-7	Linfociti T	Sindromi febbrili infantili	$\beta$
HHV-8, (KSHV)	Linfociti. Endotelio	Sarcoma di Kaposi, e rare forme di linfoma (PEL, malattia di Castleman)	$\gamma$

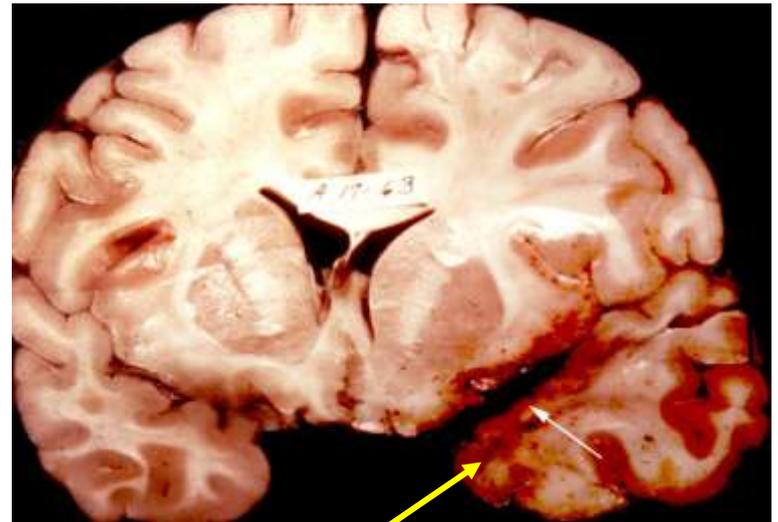
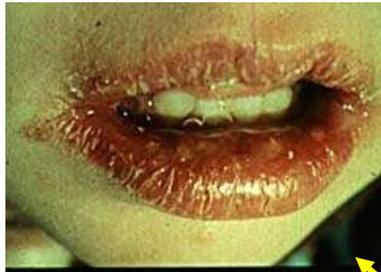
# HERPESVIRUS: lesioni orali

Virus	Lesione orale	Group
HHV-1 (HSV-1)	Gengivostomatite, herpes labiale	$\alpha$
HHV-2 (HSV-2)	Ulcerazioni	$\alpha$
HHV-3 (VZV)	Varicella, Herpes Zoster	$\alpha$
HHV-4 (EBV)	Febbre ghiandolare	$\gamma$
HHV-5 (CMV)	Ulcerazioni	$\beta$
HHV-6	Ulcerazioni	$\beta$
HHV-7	?	$\beta$
HHV-8 (KSHV)	Sarcoma di Kaposi orale (viscerale)	$\gamma$

NB-Le infezioni virali ORALI di gran lunga più comuni sono dovute a **HSV-1** (gengivo-stomatite erpetica e herpes labiale)

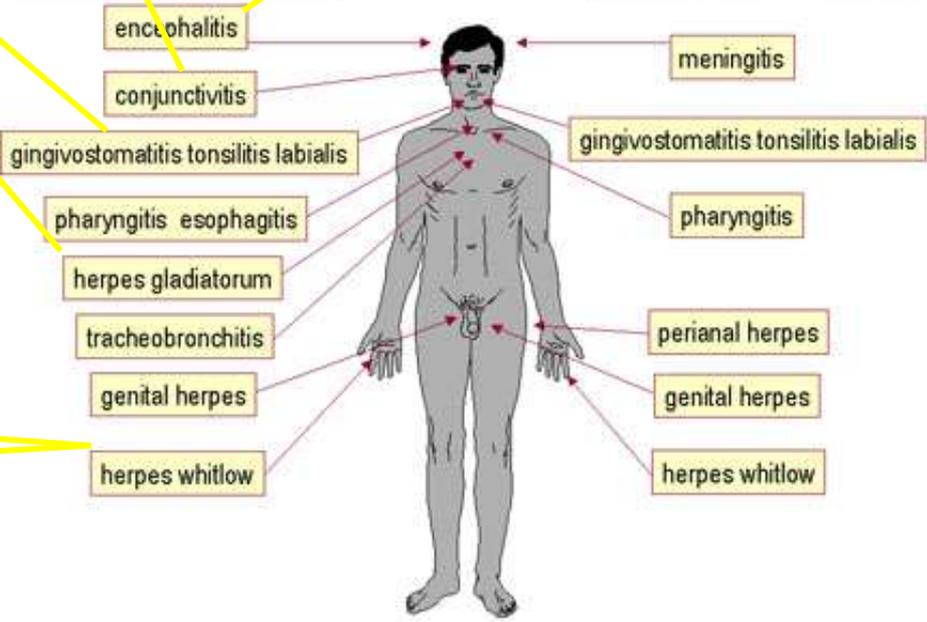
# **α** **HERPESVIRUS**

- **Herpes simplex tipo 1, HSV-1 (HHV-1)**
- **Herpes simplex tipo 2, HSV-2 (HHV-2)**
- **Varicella-Zoster virus, VZV (HHV-3)**



Herpes Simplex Virus 1

Herpes Simplex Virus 2



# HSV-1

In genere causa infezioni **orali**, ma può infettare anche il tratto genitale.

**Trasmissione:** contatto (fluido delle vescicole, saliva).

**Prevalenza:** oltre il 90% della popolazione è sieropositiva. Fino al 25% delle persone infettate hanno ricorrenze.

**Infezione LITICA:** cellule **epiteliali** (epidermide, mucosa), CPE diretto.

**Infezione LATENTE:** cellule **nervose** (gangli sensitivi).

# HSV-1: INFEZIONE PRIMARIA

Durante l'infanzia. L'infezione primaria può essere asintomatica, come anche le ricorrenze. Se è sintomatica, può causare:

Gengivostomatite. nel 15% dei casi. Durata circa 2-3 settimane.

Cheratocongiuntivite. infezione di cornea e congiuntiva. Le ricorrenze (se numerose e gravi) possono compromettere la vista (cicatrici).

Encefalite. infezione più rara, a volte a partire da infezione oculare. Alta percentuale di mortalità; nei sopravvissuti danni neurologici permanenti. Encefalite erpetica causa 250 morti/anno negli USA.

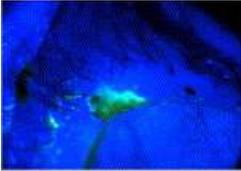


# PRIMARIA



HSV-1: Gengivostomatite

Man



Mouse



HSV-1: Cheratocongiuntivite erpetica

# RICORRENTE



HSV-1: Herpes labiale  
(ricorrenza)

**ATTENZIONE:** le **afte** orali **NON** sono dovute a HSV ma sono ancora a eziologia sconosciuta

Piccola erosione  
ulcerativa della  
mucosa orale  
(1-20 mm)



Pur essendo spesso singola, può presentarsi con lesioni multiple:  
**Stomatite aftosa ricorrente.**

Ci sono 3 forme:

1. Minore: piccole ulcere dolenti e recidivanti
2. Maggiore: simile, ma con ulcere più grandi e profonde
3. Erpetiforme: la meno comune, ulcere piccole e numerose

# HSV-1

**RIATTIVAZIONE** causata da stress fisici o psichici, mestruazioni, UV, ecc.

Importanza dell' **immunità cellulo-mediata** nel controllo dell'infezione. Pazienti con alterazioni nell'immunità cellulo-mediata sono soggetti a malattia cronica disseminata.

**TERAPIA:** Aciclovir e derivati.

# HSV-2

Generalmente causa infezioni del tratto **genitale**, ma anche del cavo orale, sessualmente trasmesse.

Le lesioni orali sono indistinguibili da quelle causate dal tipo 1.

**TRASMISSIONE:** per **CONTATTO** (fluido delle vescicole, contatto sessuale, perinatale). Infezioni e riattivazioni asintomatiche sono una importante fonte di contagio.

**PREVALENZA::** ~ il 20% della popolazione è sieropositivo.

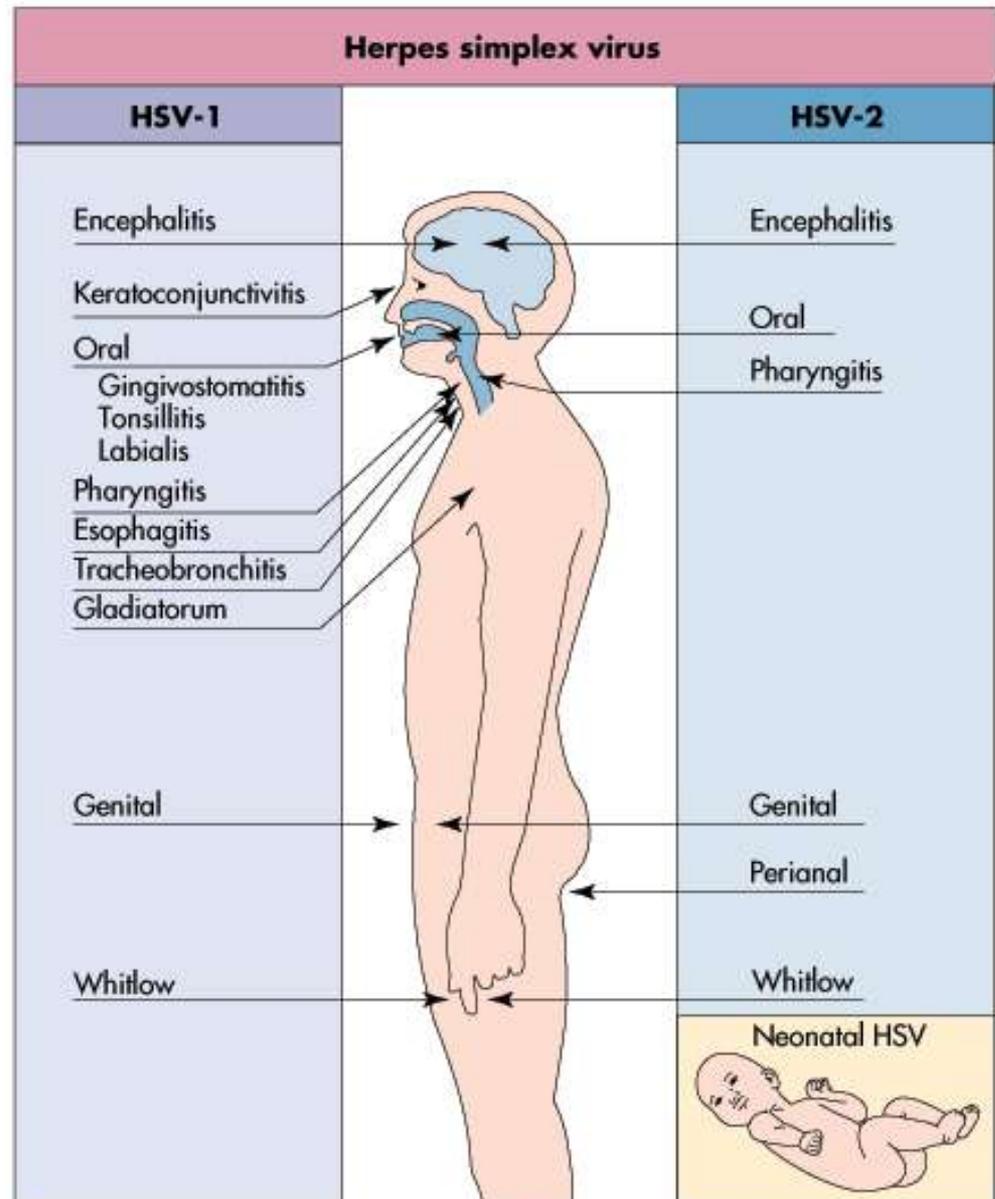
**Infezione litica:** cellule **epiteliali** (cute, mucosa): CPE diretto.

**Infezione latente:** cellule **nervose** (gangli sensitivi).

## Malattie da HSV-2:

1. Herpes genitale
2. Herpes neonatale

NB - Sia HSV-1 che HSV-2 possono infettare gli stessi siti e causare malattie simili, anche se hanno preferenza per i siti indicati in figura



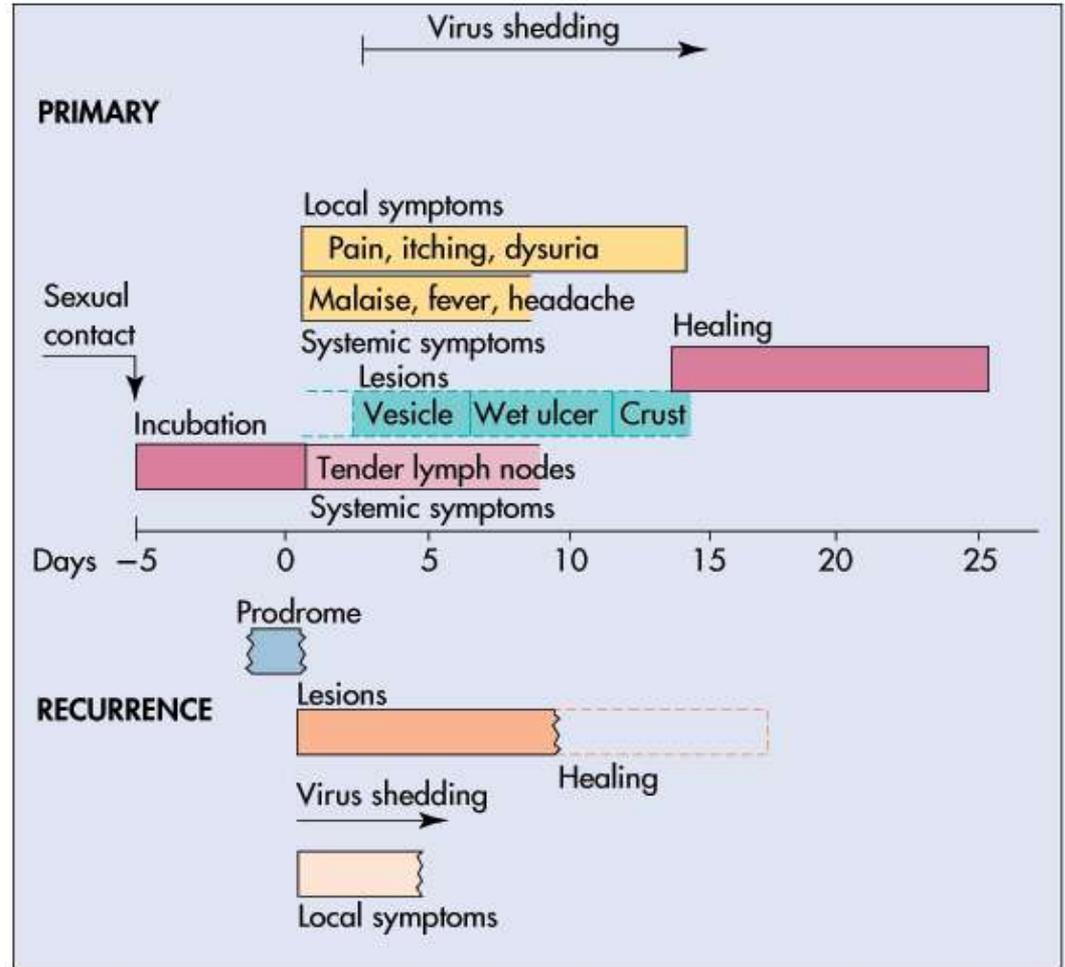
# 1. Herpes genitale

Trasmissione **sessuale**.

**Infezione PRIMARIA:** incubazione di 5 giorni, si formano a livello genitale delle papule che evolvono a vescicole e poi ad ulcere dolorose. Lesioni multiple, possono durare 1 mese. Sintomi sistemici (febbre, mal di testa) e ingrossamento linfonodi inguinali.

**Infezione LATENTE:** nei neuroni dei gangli sensitivi della zona lombo-sacrale.

**Infezione RICORRENTE:** meno grave e dura meno. Di solito non ci sono sintomi sistemici. Può essere asintomatica.



## 2. Herpes neonatale

il neonato si infetta attraversando il canale del parto.

L'infezione neonatale causa **infezione disseminata** a organi viscerali e encefalite (mortalità >80%, se non trattata).

In caso di guarigione, gravi sequele neurologiche.



# Diagnosis of Genital Herpes

- Test all genital ulcers for HSV, including clinically obvious genital herpes
  - Clinical diagnosis insensitive and nonspecific
  - Virus type determines clinical prognosis, transmission, and counseling
- Virologic tests
  - PCR is test of choice; increasingly available
  - Culture: The primary test in most settings
  - Direct FA: Some don't provide virus type
  - Cytology (Tzanck prep): Insensitive, no virus type; do not use
- Serologic testing: Use only glycoprotein G (gG)-based assays

Medscape  
from WMD

## HSV-2: TERAPIA

**Aciclovir (H. genitale)**

**Vidarabina (H. neonatale)**

**VZV**

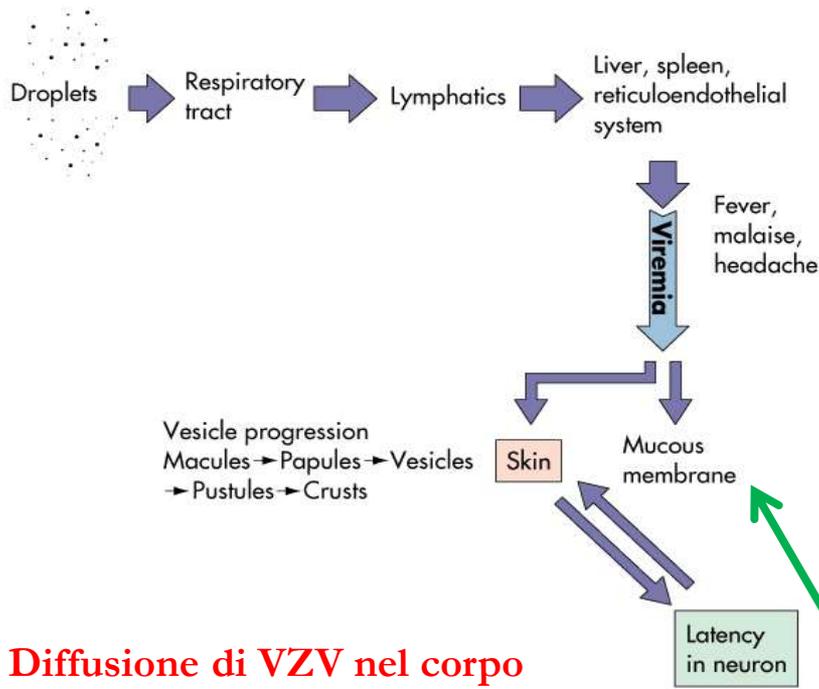
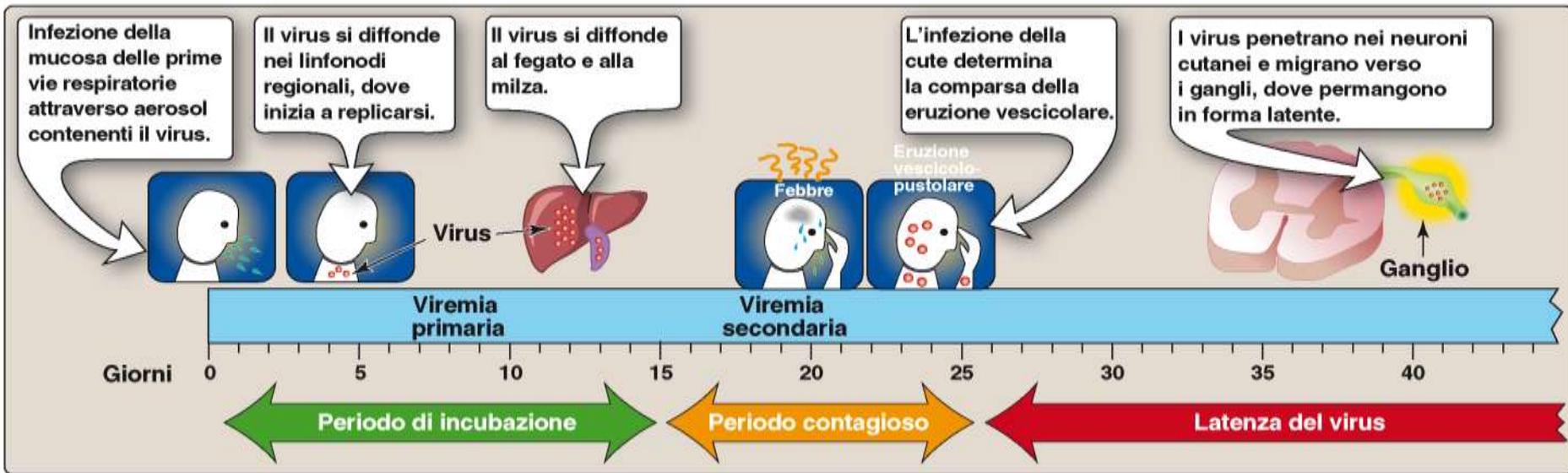


**Infezione PRIMARIA:** può essere asintomatica. Se sintomatica: **Varicella**, malattia tipica dell'infanzia.

**TRASMISSIONE.** **Aerosol** respiratorio, fluido delle vescicole.

**Contrariamente a quanto avviene per HSV, la malattia primaria e recidivante sono completamente diverse.**

**Mentre nessuna delle 2 rappresenta un rischio mortale per l'individuo sano, negli immunocompromessi possono causare gravi complicanze.**



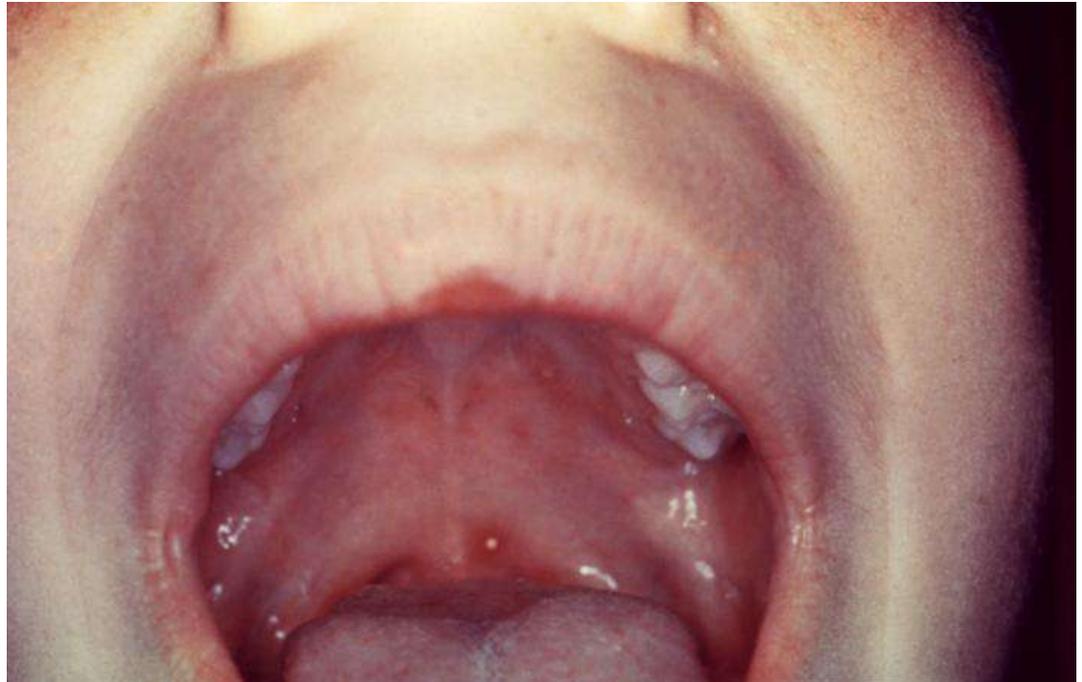
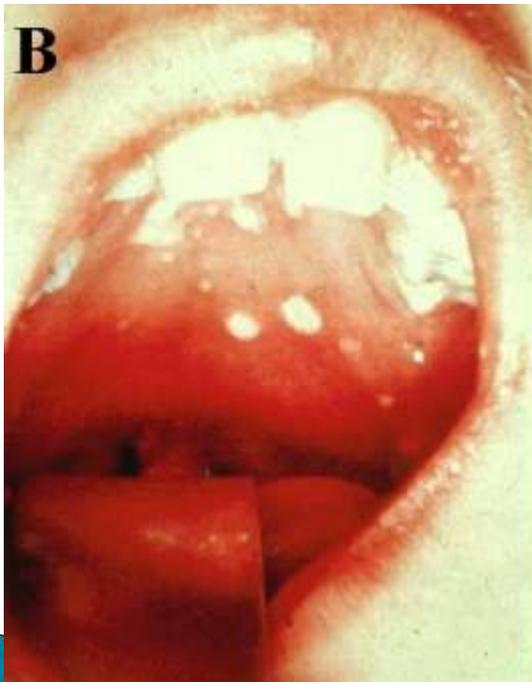
## Diffusione di VZV nel corpo

## Decorso della Varicella

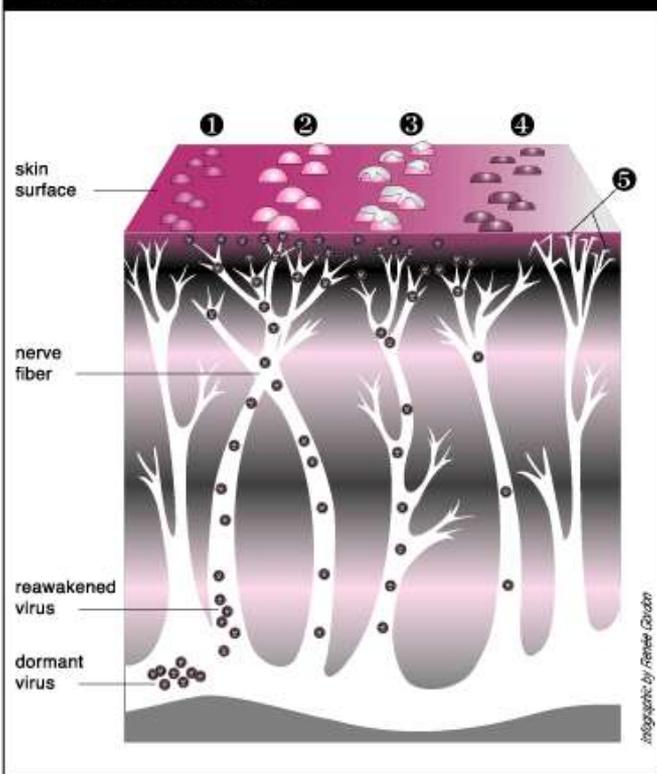
**Incubazione di 2 settimane (vie respiratorie, linfonodi, diffusione I e II per via ematica) → rash cutaneo, pruriginoso, prima sul tronco, poi in tutto il corpo → papule → vescicole → croste. Eruzioni in ondate successive → presenza simultanea di lesioni a diverso stadio. Sintomi per circa 2 settimane. Guarigione spontanea, rare complicanze.**

**Negli immunocompromessi forma più grave, con possibili complicanze: polmonite interstiziale, insufficienza epatica, meningoencefalite. L'individuo è contagioso prima della comparsa dell'esantema, perché VZV infetta nuovamente le cellule della mucosa respiratoria.**

**LESIONI ORALI TIPICHE:** in alcuni pazienti, prima dell'eruzione cutanea, si manifestano **ulcere orali** 2-3 mm diametro, dolorose, circondate da anello rosso di infiammazione.



## A Course of Shingles



**Infezione LATENTE:** A causa della disseminazione dell'infezione, si verifica in molteplici **gangli sensoriali**, più comunemente nei gangli dorsali di nervi sensitivi, o nel trigemino (10-15% dei casi: lesioni orali, nevralgia del trigemino).

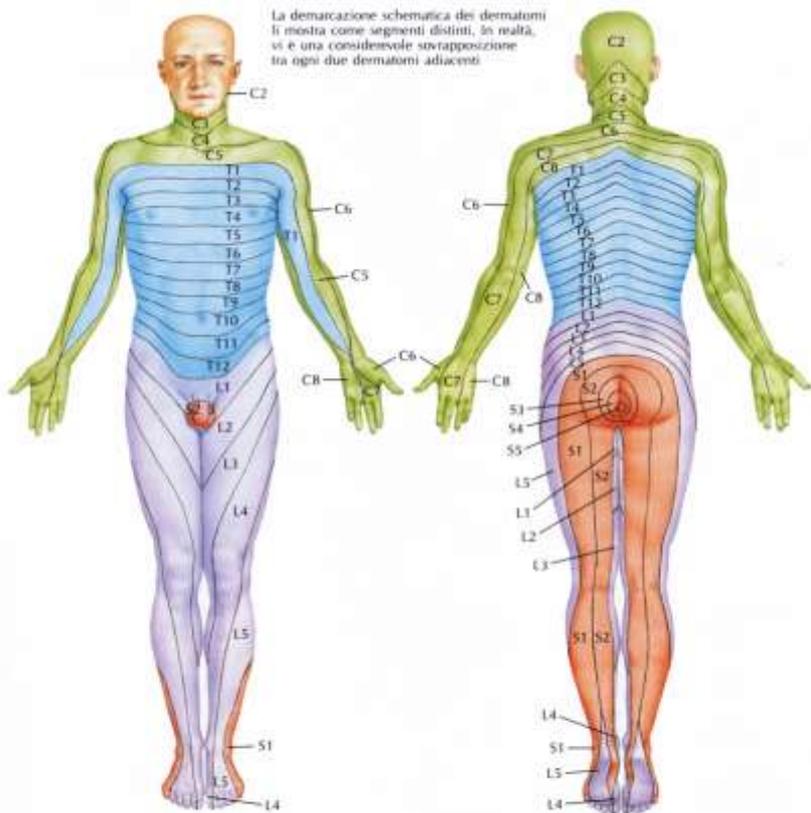
**Infezione RICORRENTE:** **Herpes Zoster**, più frequente nell'adulto.

Di solito limitata all'innervazione cutanea di un singolo ganglio sensitivo (dermatomo) → dolore intenso → vescicole. Complicazione più comune: neuralgia postherpetica (dolore alcuni mesi), più rare encefalite o zoster disseminato.

Più grave in immunodepressi.



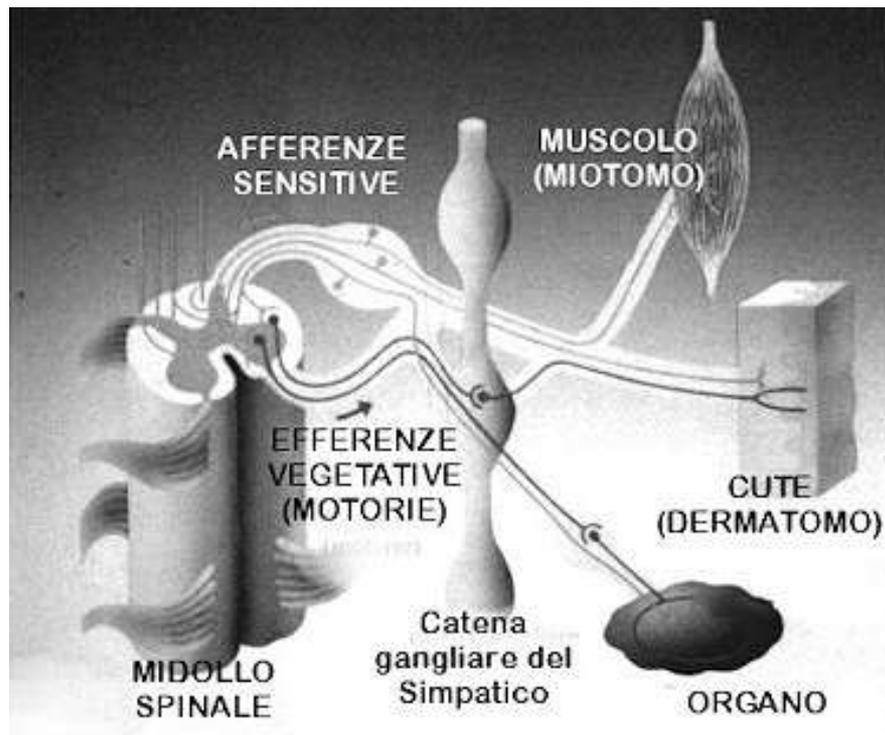
La demarcazione schematica dei dermatomi li mostra come segmenti distinti, in realtà, vi è una considerevole sovrapposizione tra ogni due dermatomi adiacenti



**Livelli dei dermatomi principali**

- C5 Clavicole
- C5, C6, C7 Parti laterali degli arti superiori
- C8, T1 Facce mediali degli arti superiori
- C6 Pollici
- C6, C7, C8 Mani
- C8 Anulari e mignoli
- T4 Livello dei capezzoli

- T10 Livello dell'ombelico
- T12 Regioni inguinali
- L1, L2, L3, L4 Facce mediali ed anteriori degli arti inferiori
- L4, L5, S1 Piedi
- L4 Facce mediali degli alluci
- L5, S1, S2 Facce laterali e posteriori degli arti inferiori
- S1 Margini laterali dei piedi e quinte dita
- S2, S3, S4, S5 Perineo



## Diagnosi per VZV:

Di solito non necessaria (clinica).

Negli immunocompromessi analisi per distinguere infezione VZV da altre simili: colture di cellule inoculate con liquido vescicole mostrano CPE in pochi giorni, oppure usata IFA dopo 24 h.

Diagnosi rapida effettuata su cellule epiteliali della vescicola testate con **IFA** o **ibridazione** in situ (sonde DNA per VZV).

## Terapia per VZV:

Trattamento con **Aciclovir** soprattutto in immunocompromessi.

## Prevenzione per VZV:

1. Somministrazione **IgG** specifiche (neonati, immunocompr.)
2. Disponibile **vaccino** vivo attenuato (Giappone, USA).

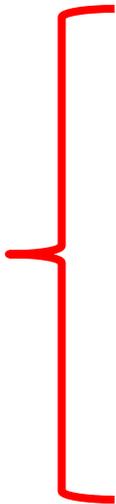
# **β** HERPESVIRUS

➤ **HHV-5:** Human cytomegalovirus (CMV)

➤ **HHV-6:** Human herpesvirus type 6 (HHV-6)

➤ **HHV-7:** Human herpesvirus type 7 (HHV-7)

**ROSEOLA  
VIRUS**



# CMV

**PREVALENZA:** circa il **70%** nella popolazione adulta.  
Infezione spesso asintomatica in individui sani.

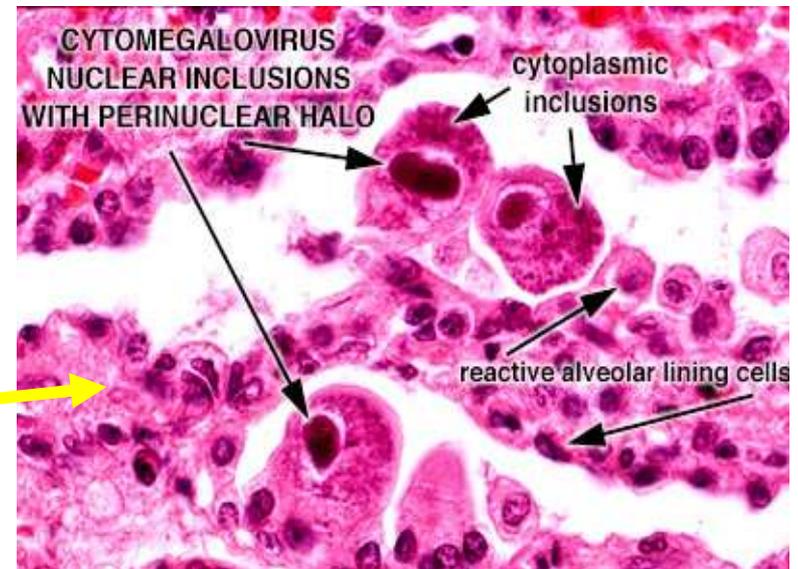
Circa 0.2-2% nasce con una infezione congenita, il 30-40% si infetta durante il 1° anno di vita.

Infezione **PRODUTTIVA:** cellule **epiteliali** e altre cellule.

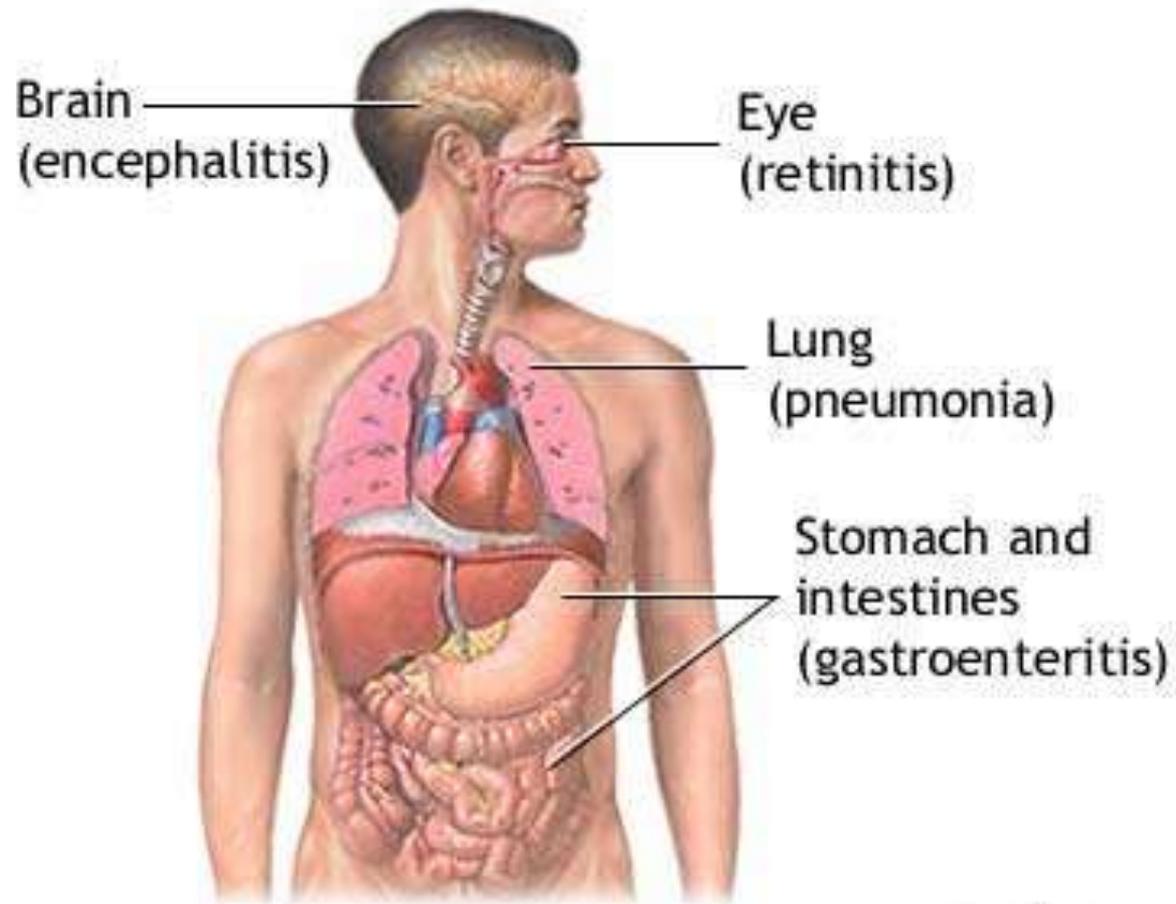
Infezione **LATENTE:** **linfociti T, macrofagi**

**TRASMISSIONE:** sangue, saliva, secrezioni corporee, latte materno, trapianto organo, trasmissione transplacentare.

Le cellule infettate appaiono ingrossate e multinucleate (citomegalia), con tipiche inclusioni a “occhio di gufo”.



# SITI MULTIPLI DI INFEZIONE DA CMV



# INFEZIONE PRIMARIA da HCMV

Di solito nell'infanzia.

Quadro diverso a seconda dello stato immunologico.

## Negli individui IMMUNOCOMPETENTI:

**Asintomatica** nella > dei casi. L'infezione attiva si può mantenere per lungo tempo, con escrezione di CMV in saliva e urina.

Se sintomatica, si ha **Mononucleosi eterofilo-negativa** (senza agglutinazione di globuli rossi di pecora). Rare complicazioni: epatite, polmonite, encefalite, polineurite (Guillan-Barrè), retinite.

## Negli IMMUNOCOMPROMESSI:

gravi forme **SISTEMICHE**: polmonite, epatite, encefalite, retinite.

Nei trapiantati spesso anche associata a **rigetto**; importante determinare lo stato di donatore e ricevente ed il monitoraggio preventivo (carica virale).

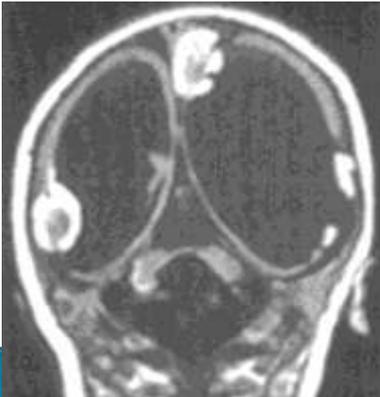
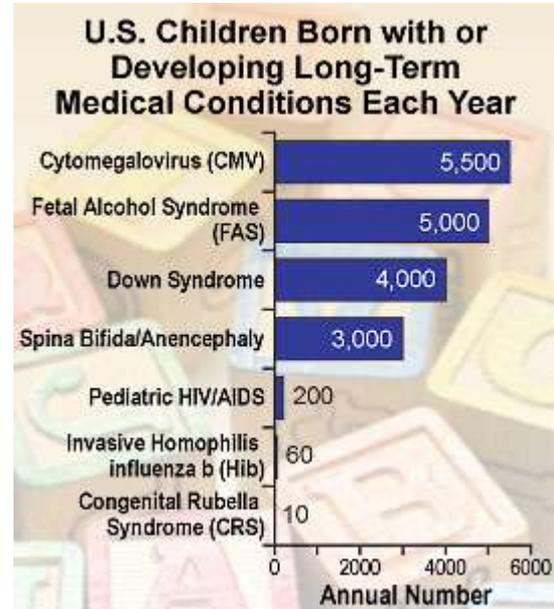
## Malattia nel feto: infezione **congenita**.

L'infez. primaria della madre in gravidanza può causare la malattia citomegalica del neonato (10% dei casi).

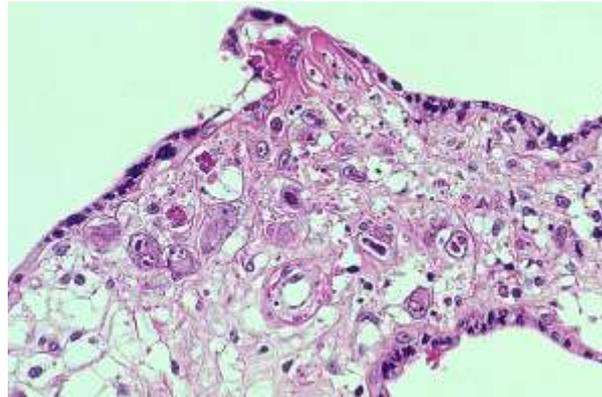
Trasmissione transplacentare.

**Fatale in circa il 30% dei casi.**

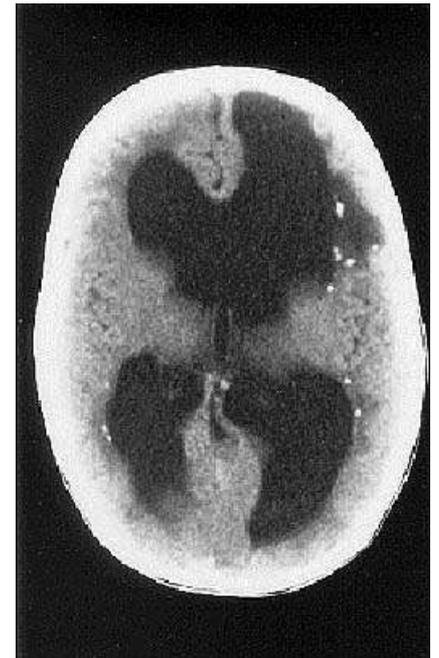
Nei sopravvissuti gravi compromissioni: microcefalia e calcificazioni, sordità, epatosplenomegalia, ritardo mentale.



Displasia cerebellare

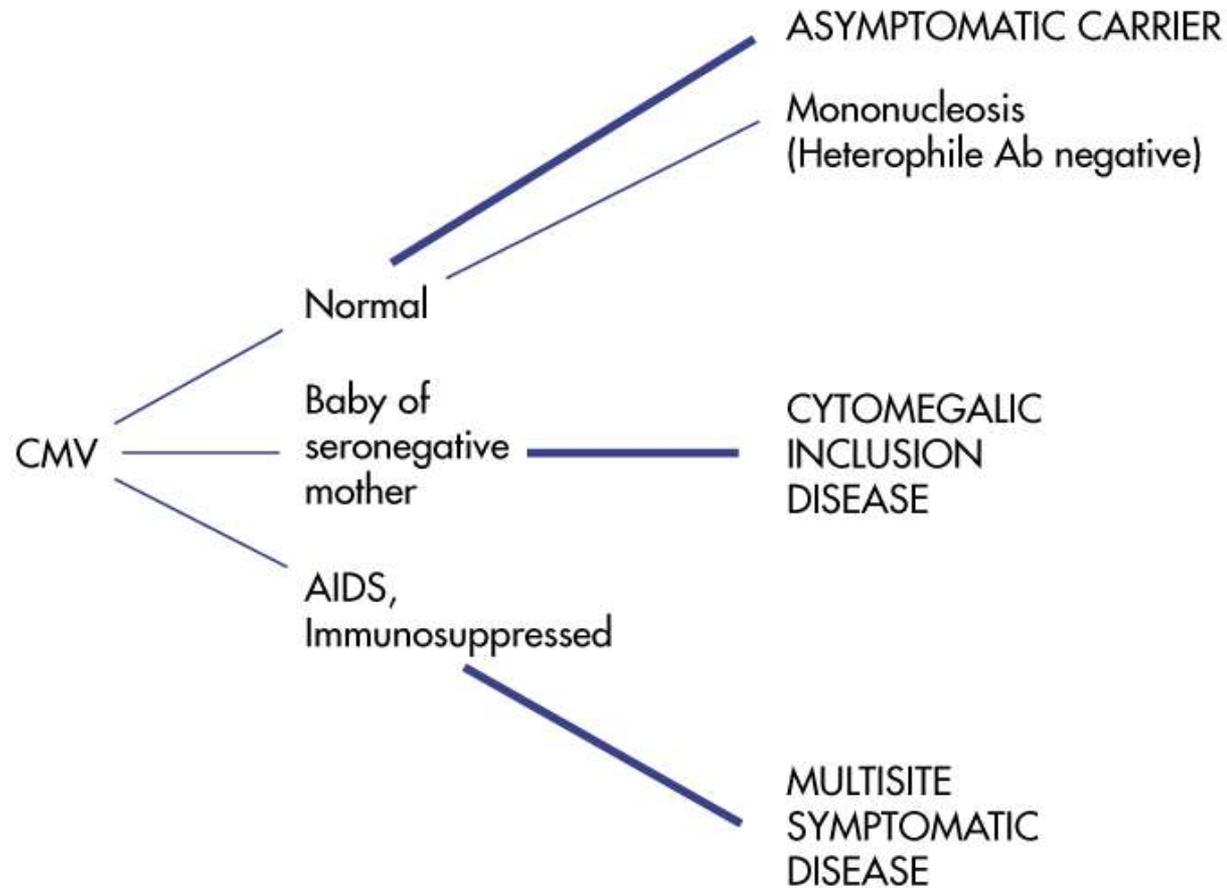


CMV nei villi



CMV nel CNS

## Possibili esiti dell'infezione da CMV



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

**La possibile malattia dipende pesantemente dallo stato immunologico del paziente**

# TERAPIA e PREVENZIONE per HCMV

Trattamento con **Aciclovir** e suoi derivati  
(**Ganciclovir, Foscarnet, Valaciclovir**)

**Cidofovir** (per gravi retiniti in AIDS).

**NON disponibile alcun vaccino.**

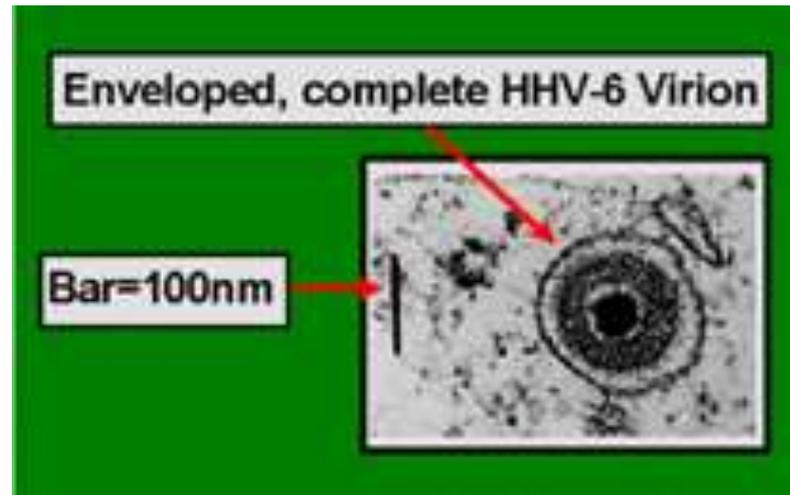
# HHV-6

**SIEROPREVALENZA** molto alta (~90% popolazione adulta)

Due varianti riconosciute ora come 2 specie diverse: **HHV-6A** e **HHV-6B**

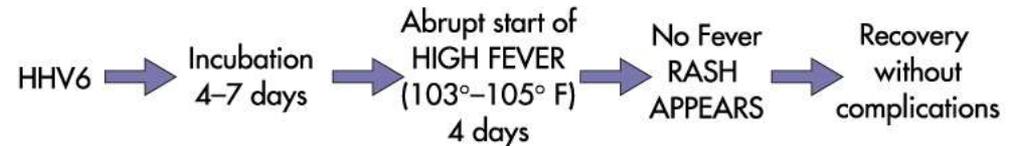
**Infezione PRODUTTIVA:** linfociti T CD4+ (cellule epiteliali/endoteliali)

**Infezione LATENTE:** linfociti/monociti. Presente nelle ghiandole salivari: trasmissione con la saliva.



# PATOLOGIE

**Infezione PRIMARIA:** contratta molto presto (entro 6-24 mesi). Agente eziologico della **VI malattia** o **Exanthem Subitum**, malattia esantematica pediatrica (variante B).



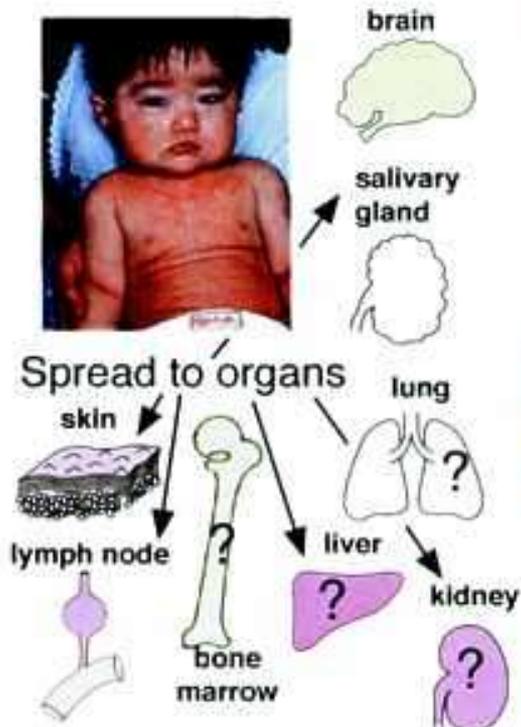
Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

**Il quadro patologico indotto dall'infezione di HHV-6 si differenzia molto a seconda dello stato immunologico del soggetto.**

**Infezione LATENTE:** in monociti e linfociti T.

**RIATTIVAZIONE:** asintomatica negli adulti sani, può invece essere associata a gravi patologie (polmonite, encefalite) in immunodepressi (AIDS, malattie autoimmuni, trapiantati).

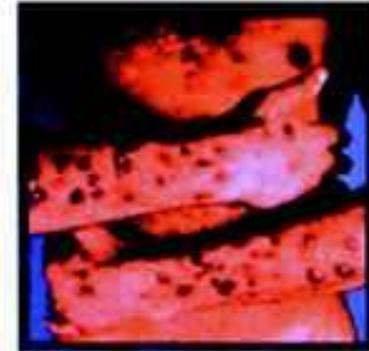
I.  
Primary infection  
Exanthem subitum



II.  
Healthy population  
Virus secreted  
in saliva



III.  
Immunocompromised  
individuals  
-transplant recipients  
-AIDS patients



# Patologie HHV-6 durante immunosoppressione

Nei trapiantati la riattivazione di HHV-6 è stata associata a:

- Rigetto di trapianto
- Bone marrow suppression
- Polmonite
- Febbre di origine sconosciuta
- Rash dopo HSCT (hematopoietic stem cell transplantation).
- Meningoencefalite

Inoltre:

HHV-6 associato a SM, malattie autoimmuni, potenziamento patogenesi CMV

Altre patologie: molti studi ma poche certezze!

## Diagnosi per HHV-6:

Per l'infezione primaria usati **metodi sierologici** (determinazione sieroconversione nei bambini). Per infezioni/riattivazioni nell'adulto: **PCR** e **RT-PCR** (importante distinguere infezione produttiva da latente)

## Terapia e prevenzione HHV-6:

Gli stessi trattamenti per HCMV sono efficaci per HHV-6, ma raramente sono usati.

Terapia HAART (pazienti HIV) efficace anche contro HHV-6 nei pazienti coinfectati.

Non disponibile alcun vaccino.

# HHV-7

**Roseolovirus: isolato nel 1990.**

**Infetta i bambini nella prima infanzia (comunque dopo HHV-6).**

**Virus ubiquitario**, la maggior parte della popolazione sana è infettata.

**Escreto con la saliva.**

**Infezione PRODUTTIVA: linfociti T**

**Infezione LATENTE: linfociti T**

# Patogenesi HHV-7

Causa **infezioni asintomatiche**, o **brevi sindromi febbrili** benigne in bambini piccoli.

## Associato a:

- Rigetto di trapianto soprattutto in età pediatrica (cellule staminali). Forse effetti **INDIRETTI**, mediante incremento dell'infezione da HCMV. HHV-7 può anche indurre la riattivazione di HHV-6, e la cross-interazione tra HHV-6 e HHV-7 rende difficili gli studi su HHV-7.
- **Sindrome da fatica cronica?**
- **Cofattore per CMV?**

**E' tuttora un virus "orfano" di patologia specificamente correlata.**

# **γ** **HERPESVIRUS**

- **HHV-4**: Epstein-Barr virus (EBV)
- **HHV-8**: Human herpesvirus type 8 o herpesvirus associato al sarcoma di Kaposi (KSHV)

# VIRUS DI EPSTEIN BARR (EBV)

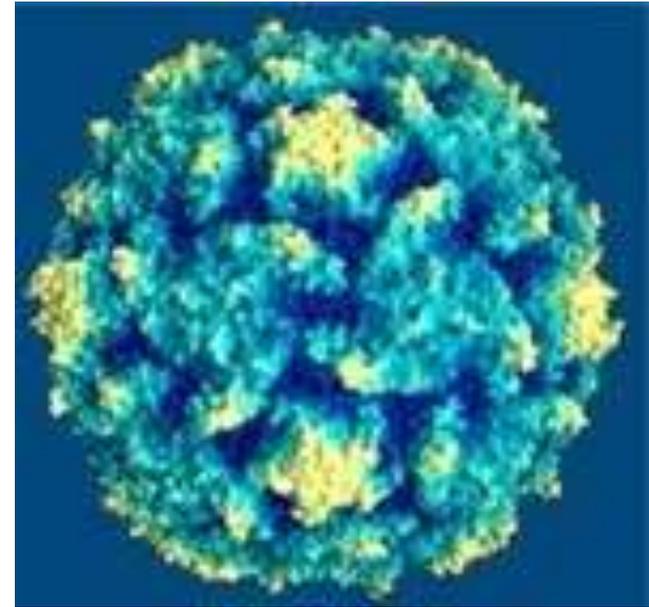
**MALATTIA:** **mononucleosi infettiva** (malattia del bacio).

**TRASMISSIONE:** **saliva.**

**EPIDEMIOLOGIA:** Elevata prevalenza, circa **70%** della popolazione viene infettata entro i 30 anni.

**Infezione PRODUTTIVA:** cellule **epiteliali** dell'orofaringe e **linfociti B** (cell B non totalmente permissive: infezione con espressione dei soli geni precoci e induzione fattori crescita per i B → proliferazione policlonale dei linf B.)

**Infezione LATENTE:** **linfociti B.**



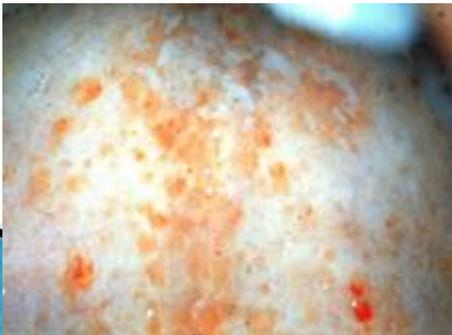
## Mononucleosi infettiva

L'infezione si contrae con la **SALIVA**.

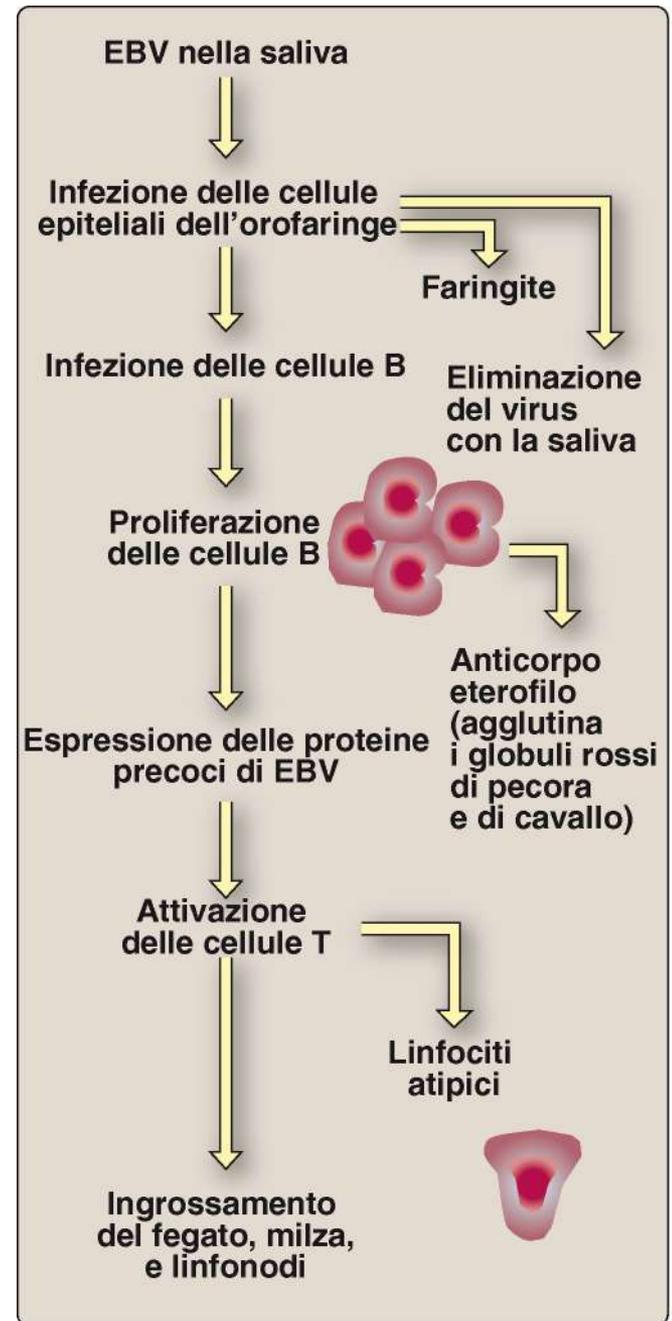
Lunga **incubazione** (4-7 settimane).

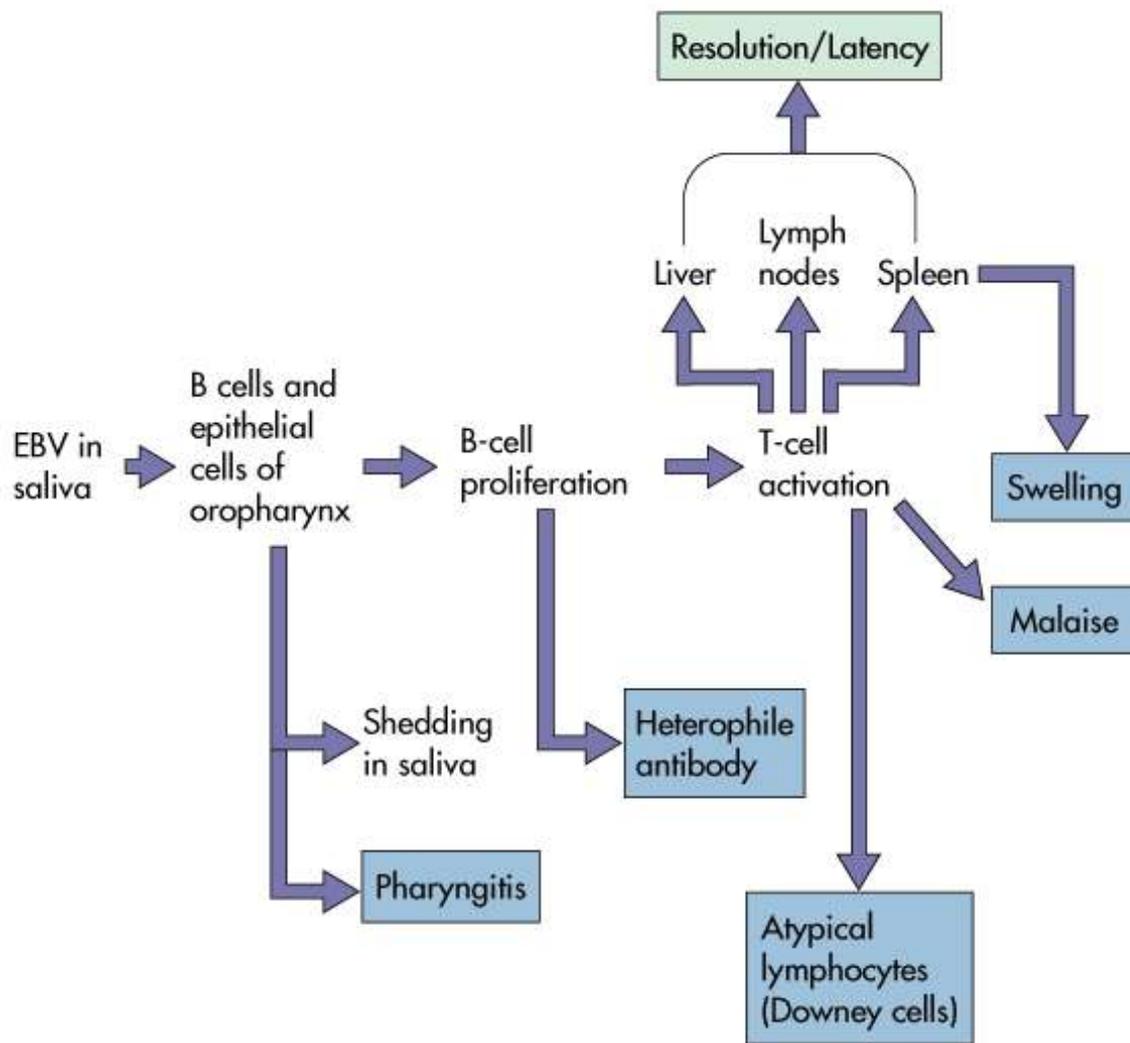
Malattia: febbre, faringite, stanchezza e linfadenopatia. Diagnosi basata su osservazioni ematologiche: comparsa in circolo di grossi linfociti T atipici. Autolimitante, risoluzione spontanea.

In alcuni casi nella cavità orale (giunzione tra palato duro e molle) si manifestano piccoli grappoli di emorragie petecchiali che unendosi formano una **pseudomembrana bianca**.



\*Ab eterofili = Ab che legano antigeni diversi da quelli che li hanno indotti. Durante mononucleosi vengono indotte IgM che agglutinano globuli rossi di pecora.





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

## Patogenesi dell'infezione da EBV:

Il virus promuove la **proliferazione dei linfociti B** (immortalizzazione).

Le **cellule T limitano la crescita dei B** e **promuovono la latenza nei B**.

La **risposta T cellulare** (linfocitosi) contribuisce ai sintomi della malattia.

La **risoluzione** dell'infezione e molti dei **sintomi della mononucleosi infettiva** risultano quindi dall'attivazione dei **linfociti T**.

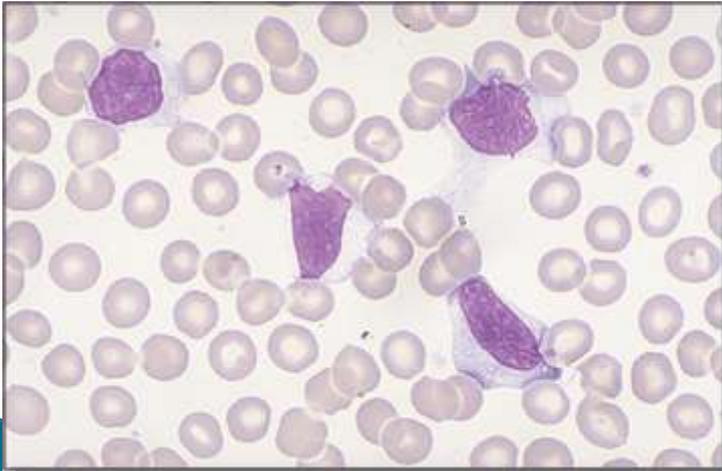
# Diagnosi

Linfociti **T atipici** in strisci di sangue da pazienti.

Nelle cellule infette si possono evidenziare gli acidi nucleici (DNA o RNA) mediante ibridazione in situ, oppure gli antigeni virali mediante immunostochimica.

**Test di Paul-Bunnet**: ricerca anticorpi eterofili.

**Diagnosi sierologica**: IgG contro EBNA e VCA permangono per tutta la vita, quindi l'infezione acuta è indicata da IgM specifiche o variazioni di titolo anticorpale.



## Terapia e prevenzione

**Aciclovir** inibisce EBV in vitro, ma non è efficace nella malattia (risposta T) e non previene la latenza.

Usato solo nella leucoplachia villosa (durante mononucleosi: replicazione di EBV sulla lingua).

Non disponibile alcun vaccino.

# EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE

Dopo l'infezione primaria dei linfociti B, EBV entra in **LATENZA**; l'effetto dei geni virali espressi durante la latenza risulta nella immortalizzazione dei linfociti B che, se non vengono eliminati dalla reazione immunitaria T cellulo-mediata, proliferano indefinitamente.

L'immortalizzazione indotta da EBV **FAVORISCE** la possibilità che avvengano altri eventi che causano la progressione neoplastica.



**EBV virus oncogeno**

Durante la latenza EBV esprime diverse funzioni, fra cui:

**EBNA-2** (Epstein-Barr Nuclear Antigen-2), che transattiva oncogeni cellulari, fra cui l'oncogene ***c-fgr*** (stimola proliferazione cellulare e blastizzazione dei linfociti);

**LMP1** (Latent Membrane Protein-1), che stimola la produzione di antigeni di attivazione dei linfociti e di molecole di adesione. Inoltre attiva l'oncogene ***bcl-2***, che a sua volta contrastata l'apoptosi (= morte cellulare programmata).

# TUMORI ASSOCIATI A EBV

-**Linfoma di Burkitt.** Linfoma maligno a cellule B, prevalente in **Africa Tropicale** e in **Nuova Guinea**: zone in cui la **MALARIA** è endemica. Probabile ruolo della malaria come cofattore: attacchi ripetuti di malaria **riducono l'immunità cellulo-mediata** responsabile del controllo della proliferazione delle cellule EBV-trasformate.

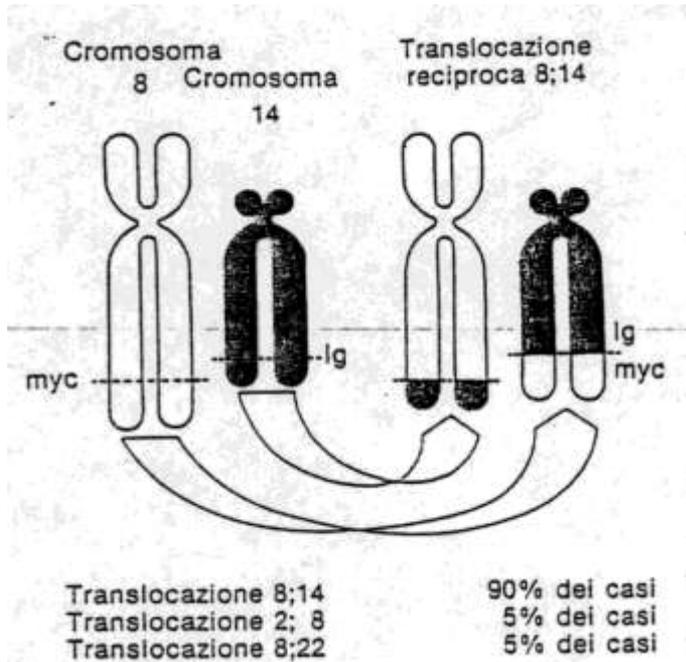
-**Carcinoma nasofaringeo.** Generalmente raro, è molto diffuso nel **Sud della Cina** e fra gli **Eschimesi**. Probabilmente coinvolti **fattori alimentari e genetici** (Cinesi emigrati in altre parti del mondo mantengono un elevato rischio di sviluppare il carcinoma nasofaringeo). Colpisce cellule epiteliali nasofaringee.

•**Linfomi in immunodepressi.** Pazienti immunocompromessi (HIV, trapiantati) sviluppano linfomi associati a EBV a rapida insorgenza (4 mesi), senza necessità di altri cofattori.

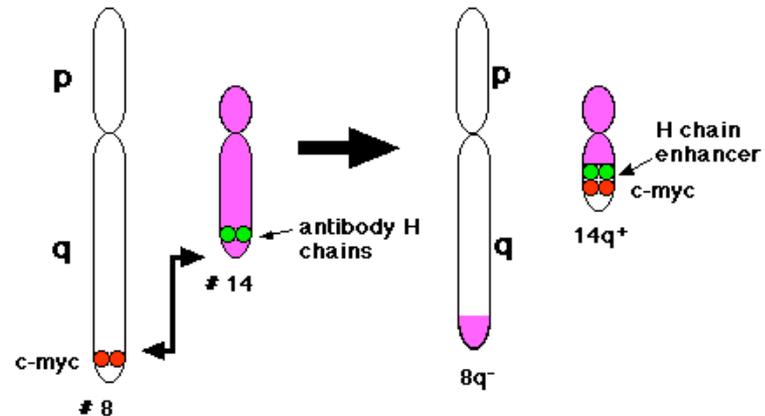
•**Linfomi Hodgkin e non-Hodgkin.** Linfomi (cellule B, T e altri tessuti nel NH). L'infezione da EBV aumenta il rischio di sviluppo di altri tumori.

# Nella maggior parte dei tumori associati a EBV c'è una traslocazione 8;14.

Nel cromosoma 8 c'è l'oncogene **c-myc**, nel 14 ci sono i geni che codificano le **catene pesanti delle Ig**, che sono regolati da forti promotori della trascrizione. (cromosoma 2 = catene leggere  $\kappa$ , crom 8 = catene leggere  $\lambda$ ).

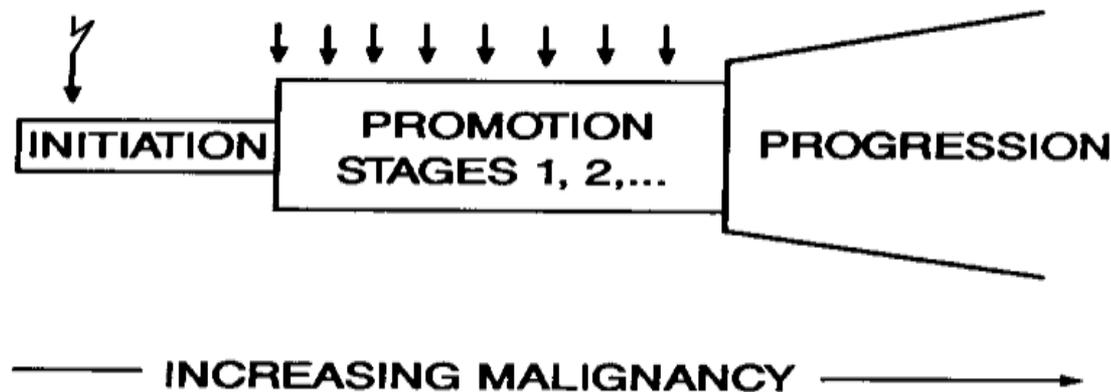


Nella traslocazione c-myc trasloca al cromosoma 14, ponendosi sotto il controllo del promotore del gene delle Ig → altera regolazione e aumento di trascrizione ed espressione di c-myc → crescita delle cellule tumorali.

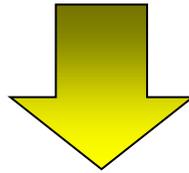


# Carcinogenesi da EBV: esempio di carcinogenesi multifattoriale

- 1) **EBV** immortalizzando i linfociti B sarebbe l'**iniziatore** della trasformazione;
- 2) l'**infezione malarica** amplierebbe la popolazione di linfoblasti, potenzialmente favorendo la comparsa della traslocazione;
- 3) la **traslocazione** sarebbe responsabile della definitiva trasformazione neoplastica.
- 4) coinvolti anche **altri fattori** (forse genetici) in quanto i maschi sono più colpiti delle femmine.



**In questi casi  
TERAPIA EBV**



**No terapia antivirale →  
Terapie anti-tumorali**

# HHV-8 (KSHV)

Isolato nel **1994** in cellule di Sarcoma di Kaposi e per questo motivo detto **KSHV** = Kaposi's sarcoma associated herpesvirus.



**Infezione PRIMARIA:** sconosciuta

**Infezione PRODUTTIVA:** linfociti B, cellule endoteliali (epiteliali?)

**Infezione LATENTE:** linfociti B, cellule endoteliali (epiteliali?)

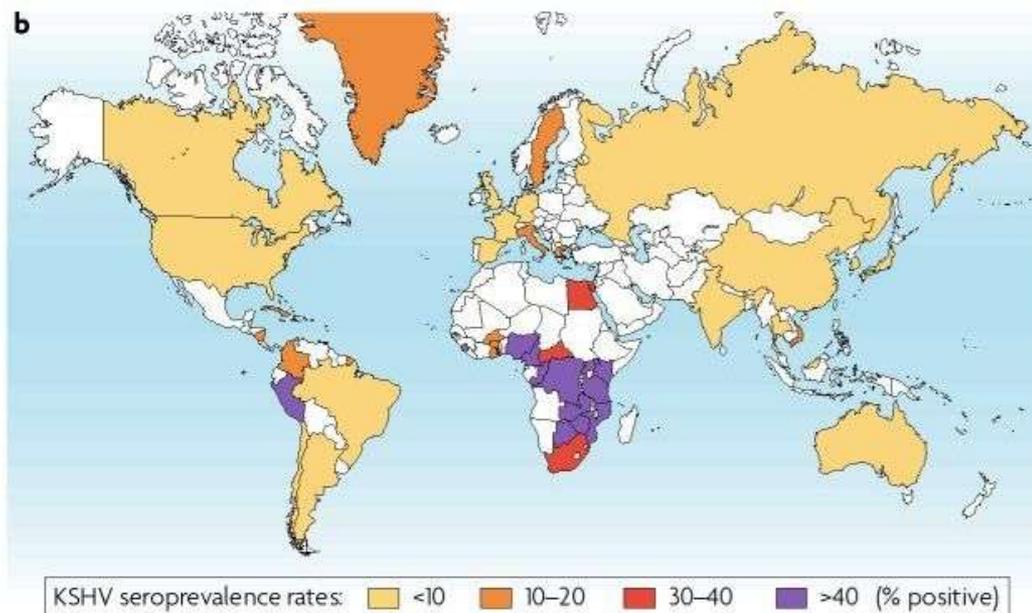
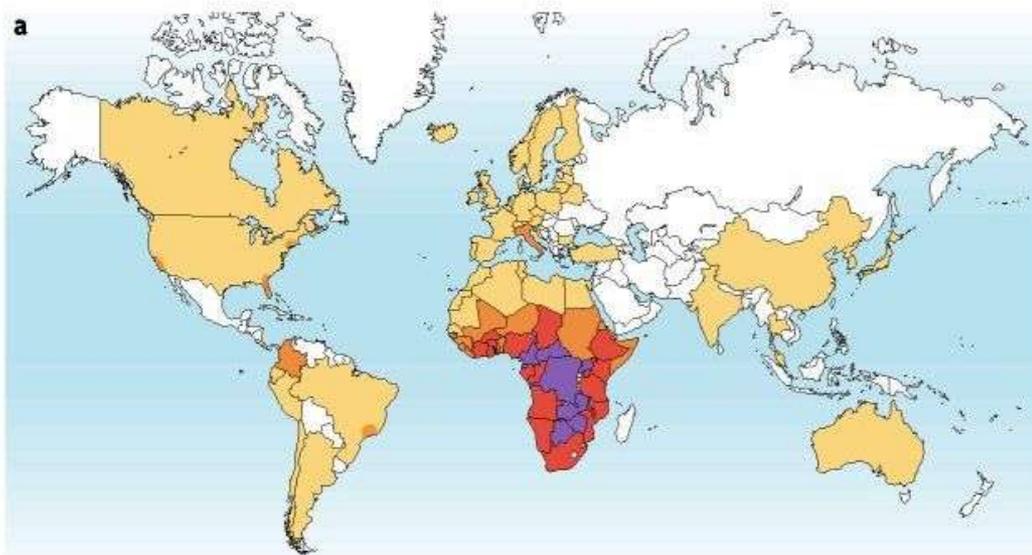
**TRASMISSIONE:** via sessuale, trapianti, trasm. verticale

Viene mantenuto sotto controllo immunologico e diventa un problema solo durante immunosoppressione (es: età avanzata, trapiantati, AIDS)

# PREVALENZA HHV-8

Nella popolazione sana sieroprevalenza diversa **geograficamente** (<5% in USA, 5-15% in Italia, >40% in alcune zone dell'Africa).

Prevalenza molto diversa in **popolazioni specifiche** (35% in omosessuali HIV+; >85% nei pazienti KS).



# PATOGENESI HHV-8

*Kaposi's Sarcoma:*  
classico, endemico, HIV-associato, trapianto-associato



*Primary Effusion Lymphomas (PEL):*  
rara forma di B-cell linfoma AIDS associato

*Multicentric Castelman's Disease (MCD):*  
disordine linfoproliferativo



**HHV-8 = virus ONCOGENO, ma solo durante immunospressione**

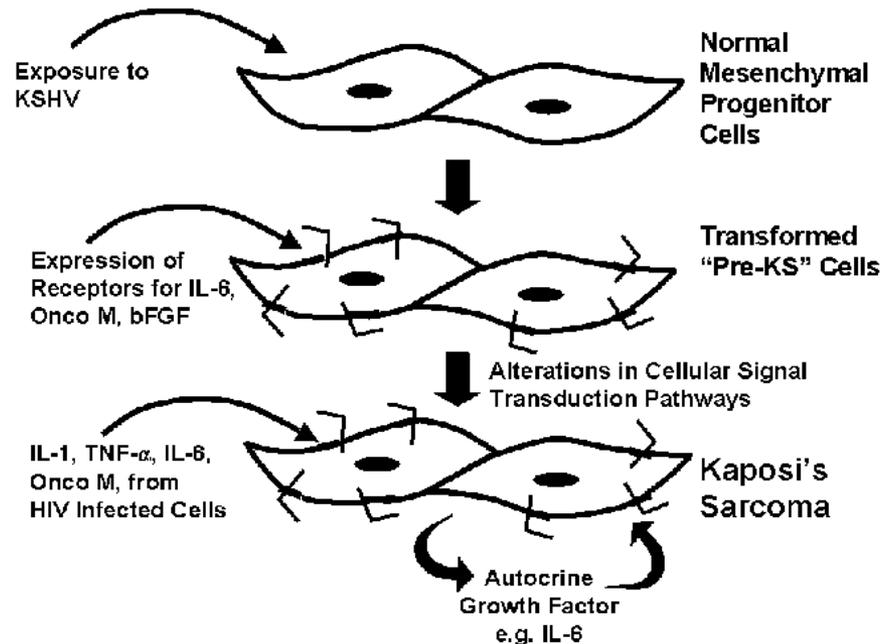
# LESIONI ORALI da HHV-8



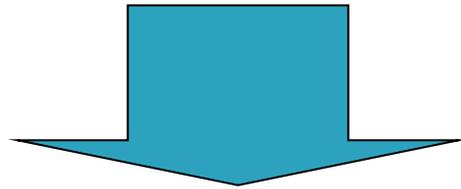
# MECCANISMO ONCOGENO

Due azioni: **trasformazione diretta** e **meccanismo indiretto**.

1. HHV8 ha geni direttamente trasformanti (**K1, K12, vGPCR**)
2. HHV8 ha geni che esprimono omologhi di fattori cellulari che potenziano l'oncogenesi mediante il pattern citokine/chemiokine (**ciclina D, recettore per IL-8, recettore per IL-6, ecc.**).



**IMPORTANTE**: nelle cellule tumorali il virus si trova in maggioranza allo stato **latente**, tuttavia per la progressione del tumore sembra cruciale la piccola percentuale (**2-5%**) di cellule in cui il virus si **riattiva**.



Importanti conseguenze anche per la **TERAPIA**:

Per le neoplasie indotte da HHV-8 (non per EBV) è efficace l'uso di **ANTIVIRALI** (**Ganciclovir** in particolare). Bloccando la replicazione produttiva del virus si inibisce la progressione della massa tumorale.

Efficace anche acido retinoico.