

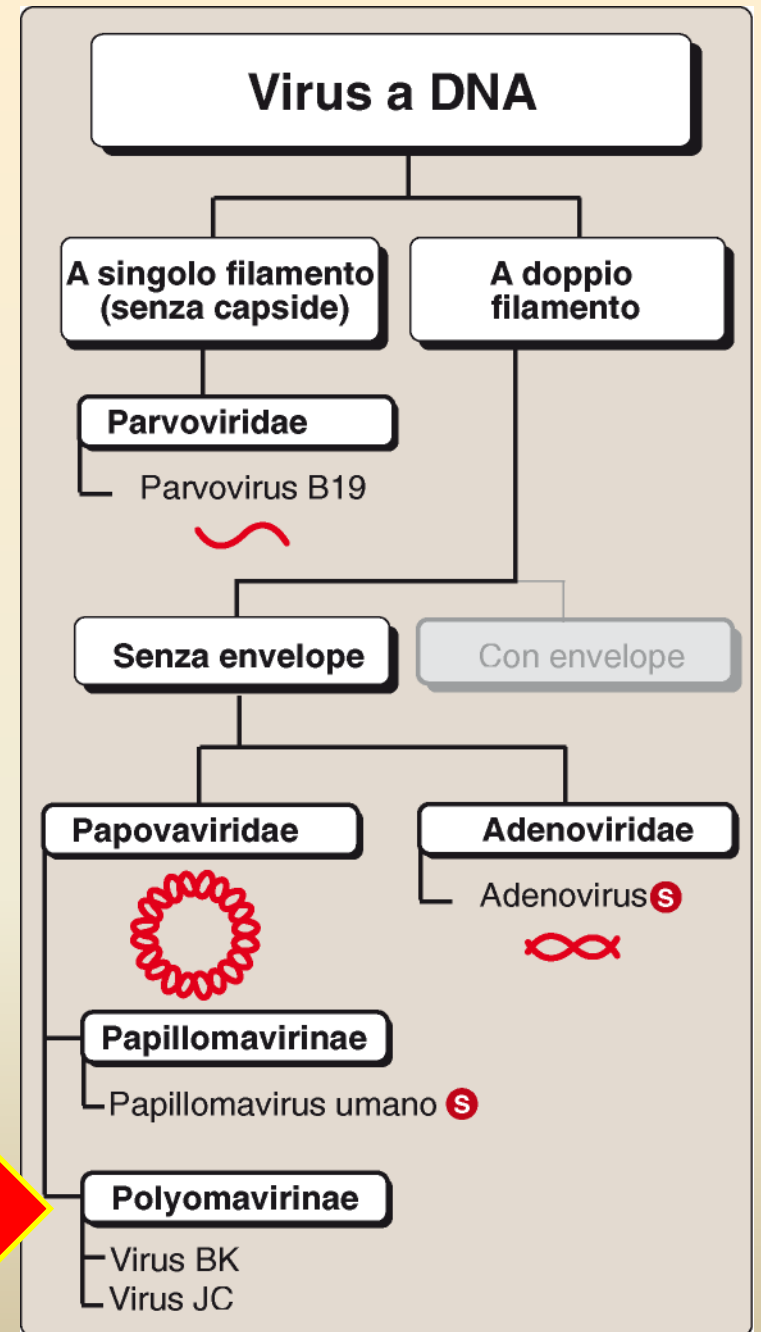
POLYOMAVIRIDAE

**Virus a DNA
senza envelope**

La famiglia *Polyomaviridae* prima era uno dei 2 generi della vecchia famiglia *Papovaviridae* (l'altra è quella *Papillomaviridae*).

Il nome *Papovaviridae* derivava da: Pa = *Papillomavirus*, Po = *Polyomavirus*, e Va = "vacuolating agent" (SV40).

Clinicamente, i Polyomavirus sono importanti perché causano patologie come la PML (Progressive multifocal leukoencephalopathy, JC virus), nefropatia (BK virus), e il carcinoma di Merkel (Merkel cell virus).



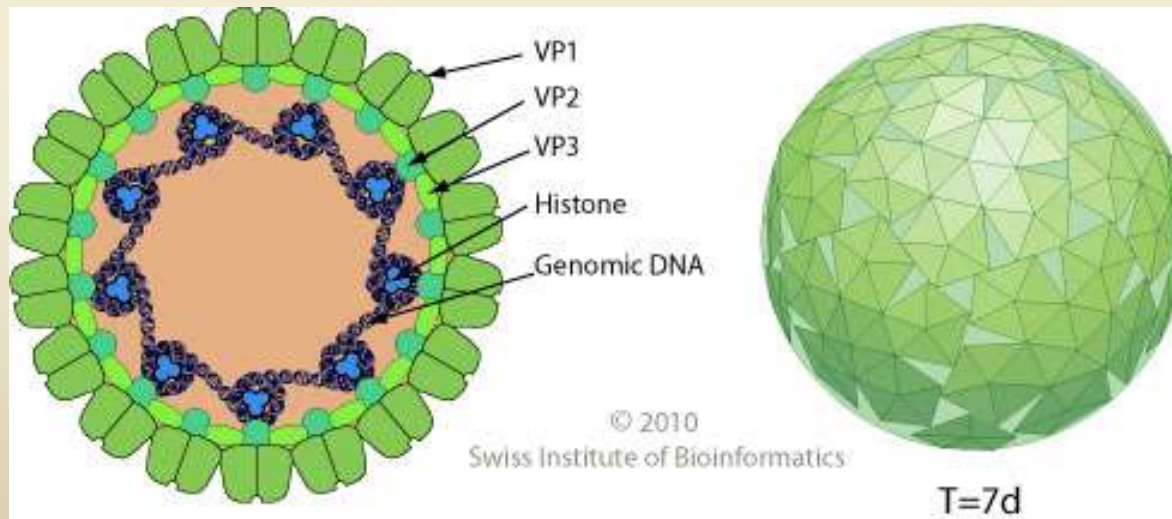
POLIOMAVIRUS

Virione **piccolo** (40-50 nm), **icosaedrico**, **senza envelope**.

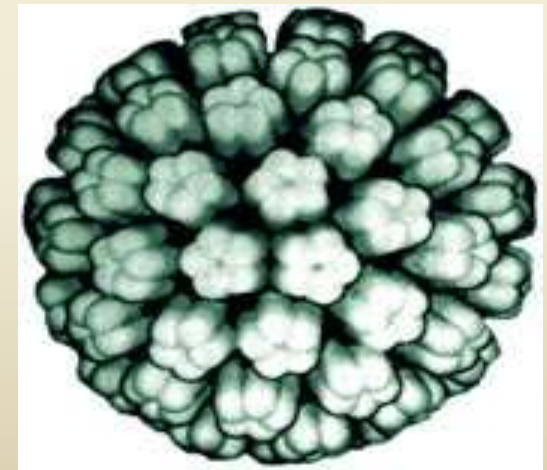
Genoma **dsDNA** (**circolare**, ~5 Kbp), diviso in Early e Late.

Morfologia simile ai papillomavirus, ma ci sono fondamentali differenze in: organizzazione genomica, biologia, patologia.

Sono **potenzialmente ONCOGENI**: spesso persistono nell'ospite senza causare malattia, ma possono produrre tumori in ospiti di specie diverse o in ospiti immunocompromessi. Il nome *Polyoma* si riferisce infatti alla loro capacità di causare tumori (-oma) multipli (poly).



Circular dsDNA is associated with cellular histones in a chromatin-like complex. Encodes for 5-9 proteins.



Poliovirus

CLASSIFICAZIONE

Fino a poco fa, la famiglia Polyomaviridae conteneva solo 1 genere: Polyomavirus. Il recente isolamento di nuovi Polyomaviruses ha riorganizzato la famiglia in 3 generi: **Orthopolyomavirus**, **Wukipolyomavirus**, e **Avipolyomavirus**.

Genere Orthopolyomavirus (type species SV40):

Un'altra specie che potrebbe essere approvata come appartenente a questo genere è:

ChPyV: Chimpanzee polyomavirus

Species Name	Abbreviation
B-lymphotropic polyomavirus (formerly known as African green monkey polyomavirus, AGMPyV)	LPyV
Baboon polyomavirus 1 (formerly known as Simian Agent 12)	SA12
Bat polyomavirus (formerly known as Myotis polyomavirus, MyPyV)	BatPyV
BK polyomavirus	BKPyV
Bornean orang-utan polyomavirus	OraPyV1
Bovine polyomavirus	BPyV
California sea lion polyomavirus	SLPyV
Hamster polyomavirus	HaPyV
JC polyomavirus	JCPyV
Merkel Cell polyomavirus	MCPyV
Murine pneumotropic virus (formerly known as Kilham strain of Polyomavirus, Kilham virus, K virus)	MPTv
Murine polyomavirus	MPyV
Simian virus 40 (formerly known as Simian vacuolating virus 40)	SV40
Squirrel monkey polyomavirus	SqPyV
Sumatran orang-utan polyomavirus	OraPyV2
Trichodysplasia spinuolsa-associated polyomavirus	TSPyV

Genus Wukipolyomavirus
(type species KI polyomavirus)

Species Name	Abbreviation
Human polyomavirus 6	HPyV6
Human polyomavirus 7	HPyV7
KI polyomavirus (formerly known as Karolinska Institute polyomavirus)	KIPyV
WU polyomavirus (formerly known as Washington University polyomavirus)	WUPyV

Genus Avipolyomavirus
(type species Avian polyomavirus)

Species Name	Abbreviation
Avian polyomavirus (formerly known as Budgerigar Fledgling disease Polyomavirus, BFPyV)	APyV
Canary polyomavirus	CaPyV
Crow polyomavirus	CPyV
Finch polyomavirus	FPyV
Goose Hemorrhagic polyomavirus	GHPyV

Altri virus animali hanno caratteristiche che li hanno fatti inserire nella famiglia Polyomaviridae ma non sono stati ancora assegnati ad uno dei 3 generi.

POLYOMAVIRUS UMANI

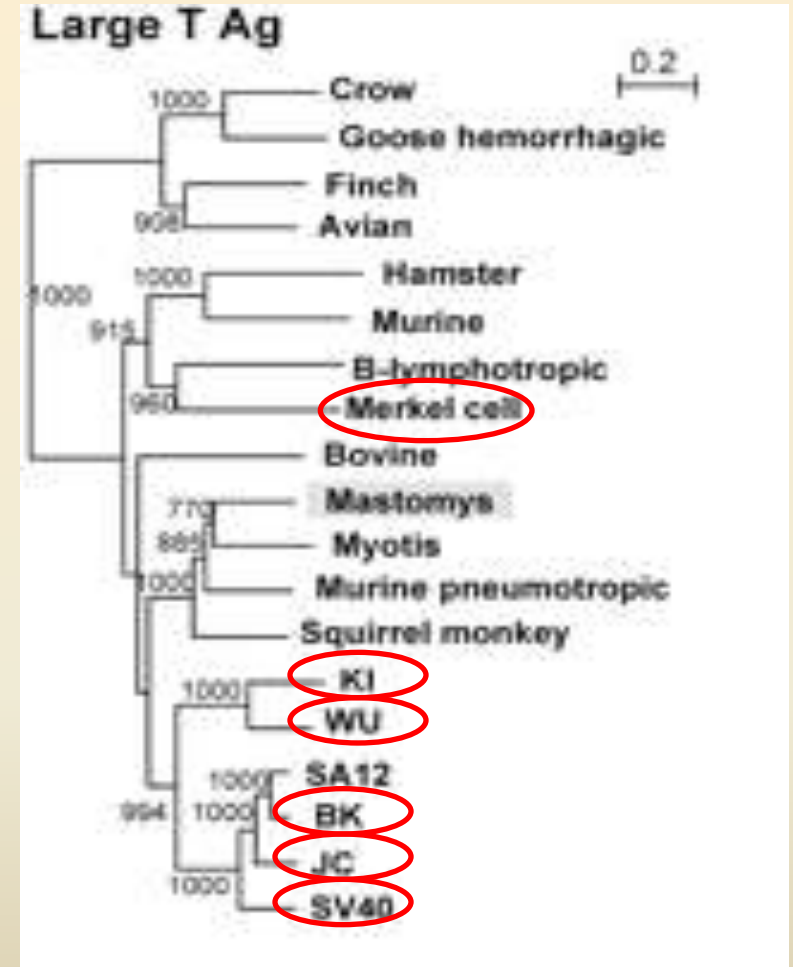
Nell'uomo sono stati finora isolati 9 Polyomavirus:

-JCV, BKV, KIV e WUV sono strettamente correlati a SV40 e la loro infezione può essere scambiata per infezione da SV40.

-Il *Merkel cell polyomavirus* (MCV) è molto divergente dagli altri polyomavirus umani e è più correlato al polyomavirus murino.

-Il polyomavirus associato alla *Trichodysplasia spinulosa* (TSV), è correlato a MCV.

- HPyV6 e HPyV7 sono più correlati ai virus KI e WU, mentre HPyV9 è maggiormente correlato all'African green monkey-derived lymphotropic polyomavirus (LPV).



POLYOMAVIRUS UMANI

- **JCV** infetta l'albero **respiratorio**, i **reni** o il **cervello** (causando a volte la **PML**= progressive multifocal leukoencephalopathy).
- **BKV** causa lievi infezioni **respiratorie** e può infettare i **reni** dei pazienti trapiantati immunosoppressi (**nefropatia**). Entrambi questi virus sono molto diffusi: circa 80% popolazione adulta (USA) ha Ab contro BK e JC.
- **KI** (Karolinska Institute) e **WU** (Washington University) sono correlati tra loro ed entrambi sono stati isolati nel 2007 da secrezioni **respiratorie**.
- **MCV** (Merkel cell polyomavirus) isolato in gennaio 2008, che causa la maggioranza dei **tumori cutanei a cellule di Merkel**.
- Nel 2010 sono stati isolati 3 nuovi polyomavirus che infettano la cute: **HPyV6** e **HPyV7**, (che non sono ancora associati ad alcuna malattia, forse infezioni **respiratorie**) e **TSV**, associato alla **tricodisplasia**, una rara malattia cutanea osservata solo in immunosoppressi. Tutti e 3 sono stati isolati mediante "rolling circle amplification" del DNA estratto da cute, una metodica che amplifica i piccoli genomi circolari, come quelli dei polyomavirus.
- **HPyV9** isolato in marzo 2011 il 9° polyomavirus umano, correlato al monkey lymphotropic virus (LPV), da coltura di sangue da un paziente immunosoppresso.

POLYOMAVIRUS: PATOLOGIE

Tutti i polyomavirus infettano comunemente nell'infanzia, e la maggior parte delle infezioni sono **asintomatiche** o **lievi**.

Questi virus poi probabilmente **persistono** per tutta la vita nei soggetti adulti.

Le malattie causate sono comuni nei soggetti **immunosoppressi** (AIDS, età avanzata, trapianti, ecc), e includono il **carcinoma di Merkel**, la **PML** e la **nefropatia** da BK.

POLYOMAVIRUS: INFEZIONE

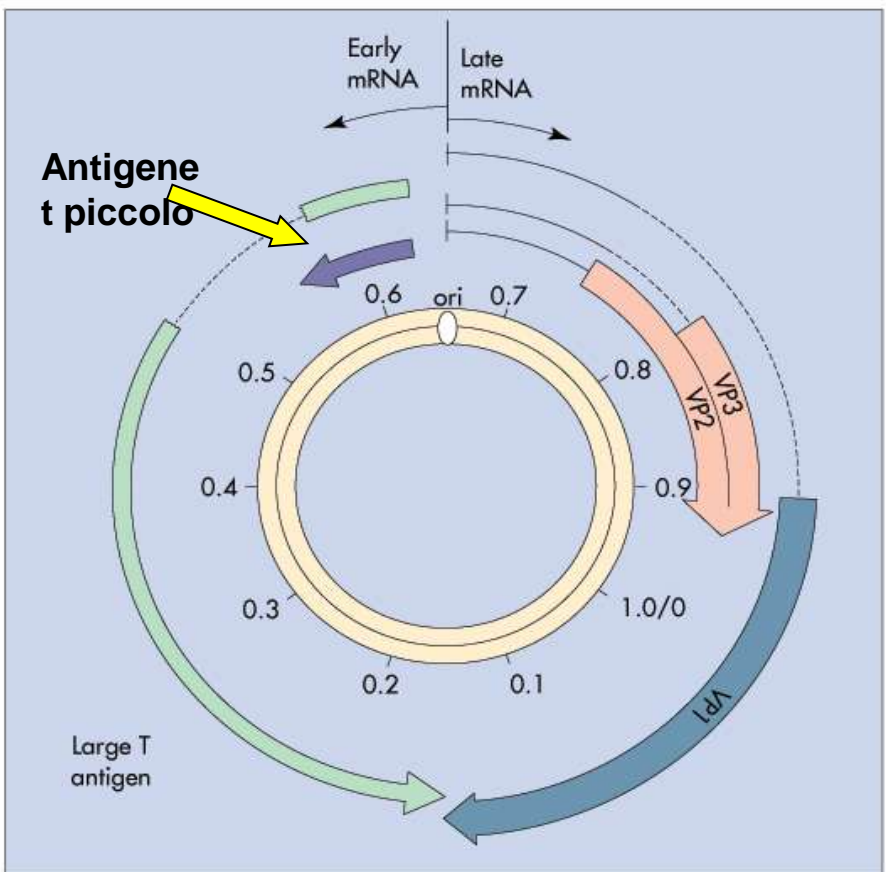
Il ciclo replicativo dei Poliomavirus dipende dallo stato di permissività della cellula:

INFEZIONE DI CELLULE PERMISSIVE:

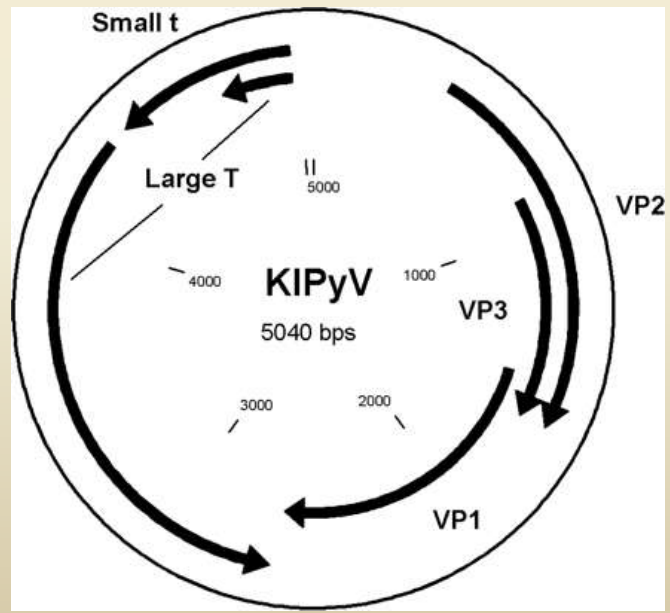
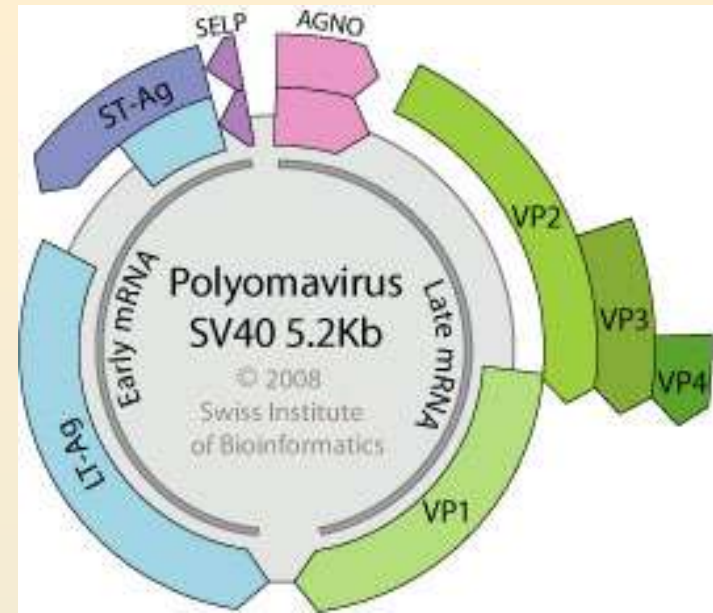
1. Penetrazione, trasporto nel nucleo, uncoating
2. Trascrizione del DNA virale (RpDd cellulare) → mRNA precoce. Importante **Ag T (grande) e t (piccolo)**, che vengono dallo stesso mRNA (splicing alternativo). [Alcuni PolyomaV. Hanno anche un T “medio”]. T consente la replicazione del DNA e l’espressione dei geni tardivi. t non necessario per l’infezione produttiva, ma aumenta la produzione di DNA.
3. mRNA tardivo → produzione di proteine capsidiche e assemblaggio virale nel nucleo
4. Rilascio della progenie virale per lisi cellulare.

INFEZIONE DI CELLULE NON PERMISSIVE:

1. Vengono espressi solo i geni precoci
2. Espressione dell’Ag T
3. Le cellule possono subire trasformazione neoplastica.



Schema genoma poliomavirus



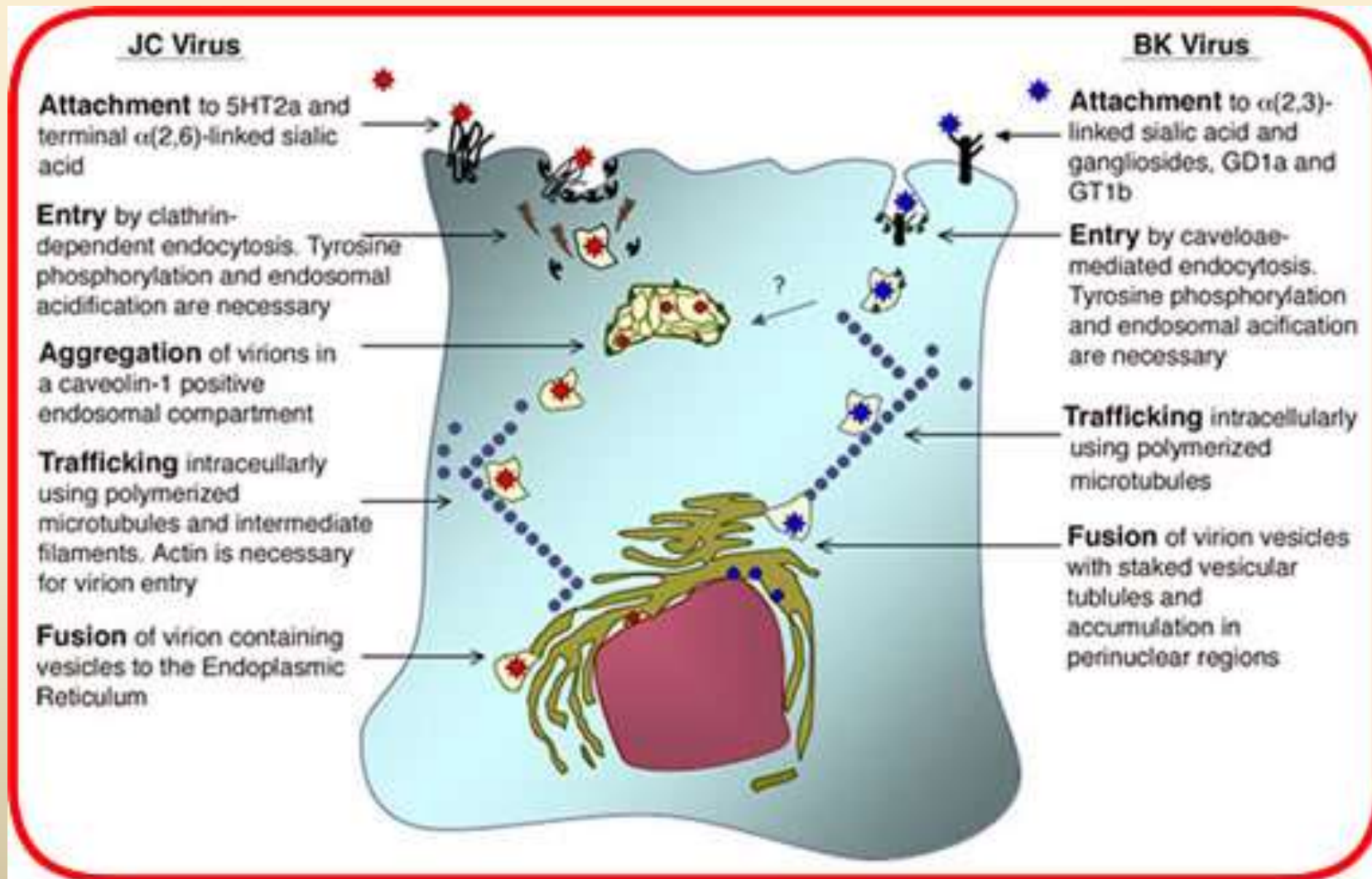
RIQUADRO 49-4. Proteine dei poliomavirus

Precoci
 Antigene T grande: regola la trascrizione di mRNA precoci e tardivi; controlla la replicazione del DNA; promuove la crescita cellulare e la trasformazione
 Antigene t piccolo: replicazione del DNA virale

Tardive
 VP1: proteina capsidica maggiore e proteina di adsorbimento virale
 VP2: proteina capsidica minore
 VP3: proteina capsidica minore

Confronto lifecycle JC e BK

Attacco al R (acido sialico + corecettori) → penetrazione per endocitosi → migrazione al nucleo (area perinucleare) → replicazione nel nucleo (Classe I) → rilascio per lisi.



POLIOMAVIRUS: virus JC

PATOGENESI

Infezione primaria durante l'infanzia o l'adolescenza.

Nell'ospite immunocompetente: infezione **asintomatica** ⇒ latenza.

Leucoencefalite multifocale progressiva (PML): rara malattia degenerativa del sistema nervoso: JCV infetta gli oligodendrociti, responsabili della produzione di mielina → demielizzazione, deficit neurologici, perdita di memoria e coordinazione, ecc. → morte in pochi mesi. Insorge come complicazione di malattie che compromettono il sistema immunitario.

Oncogeno in criceti neonati

NOTE

Virus ubiquitario, sieropositività diffusa. Isolato per la prima volta dal cervello di un paziente con malattia di Hodgkin (iniziali del paziente = nome del virus).

Escrezione: tratto urinario.

Latente in rene.

POLIOMAVIRUS: virus BK

PATOGENESI

Infezione primaria durante l'infanzia o l'adolescenza.

Nell'ospite immunocompetente: infezioni asintomatiche o lievi, affezioni respiratorie in bambini → latenza.

Frequente in pazienti con trapianto renale (riattivazione da latenza), raramente può dare stenosi uretrale → rigetto dell'organo.

Nefrite tubulo-interstiziale in bambini immunodeficienti.

Oncogeno in animali

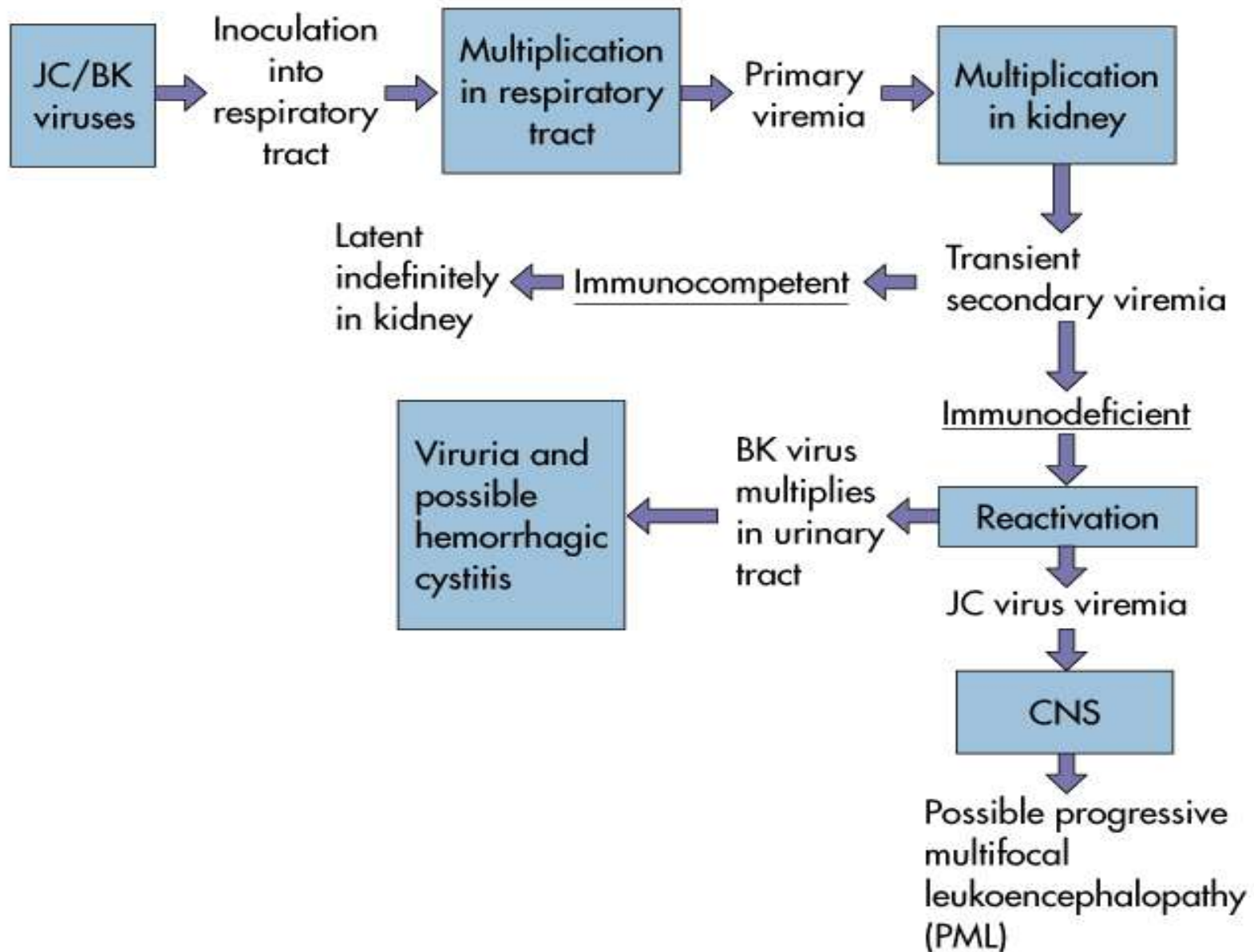
NOTE

Ubiquitario.

Isolato per la prima volta dall'urina di un paziente con trapianto renale.

Escrezione: tratto urinario e respiratorio.

Latente in reni e tonsille di soggetti sani.



Nuovi Polyomavirus Umani

2007: trovato un nuovo PV (**KI**) in aspirati nasofaringei e campioni fecali, ma non in urina e sangue. Presente in tutto il mondo, associato a malattie respiratorie acute in bambini.

2007: scoperto un nuovo PV (**WU**), associato a malattie respiratorie acute.

2008: Scoperto un nuovo polyomavirus, associato al raro **carcinoma di Merkel**, la cui infezione è diffusa nella popolazione (60-70% di sieropositività)

Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma

Huichen Feng, Masahiro Shuda, Yuan Chang,* Patrick S. Moore*

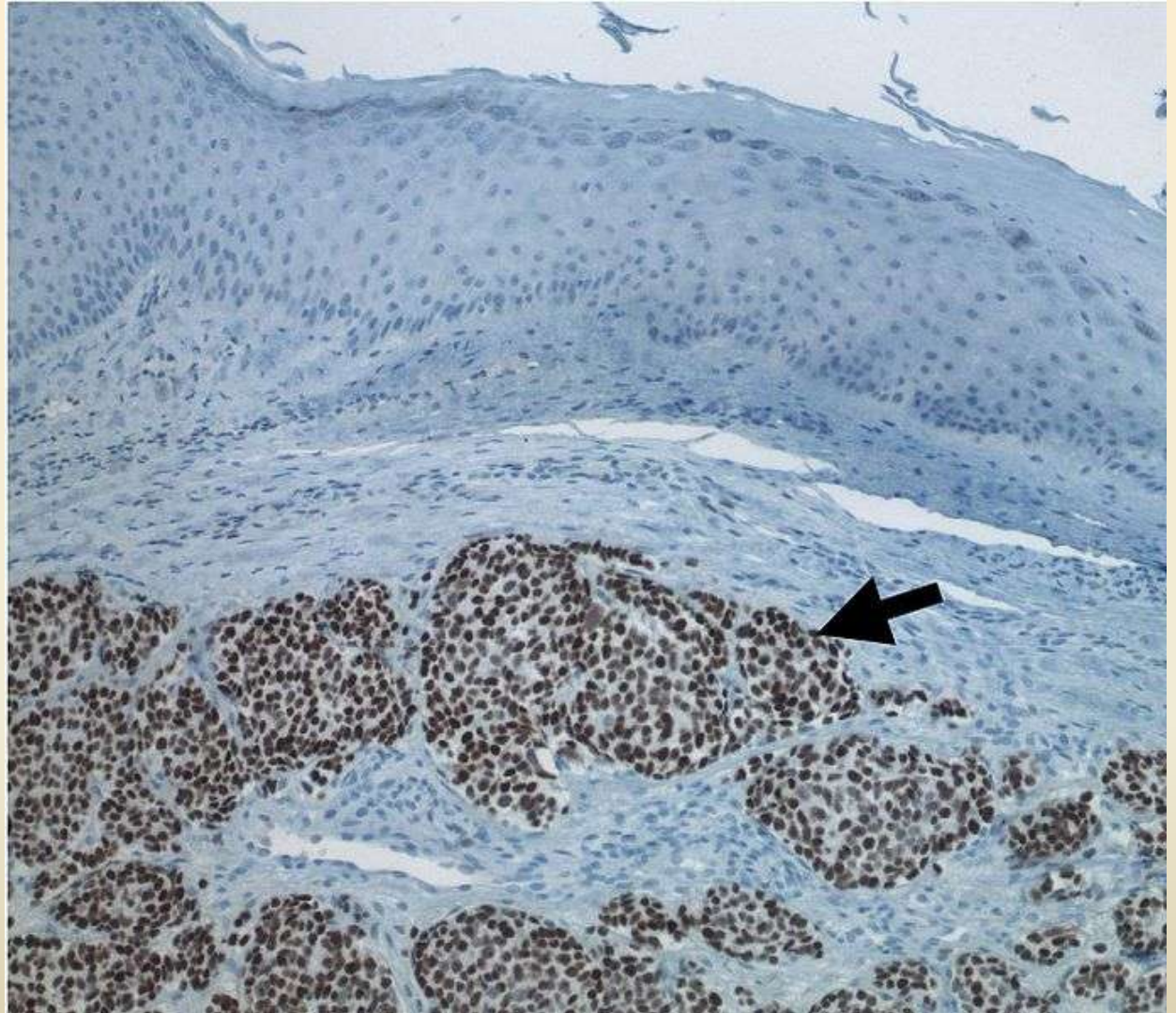
Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare but aggressive human skin cancer that typically affects elderly and immunosuppressed individuals, a feature suggestive of an infectious origin. We studied MCC samples by digital transcriptome subtraction and detected a fusion transcript between a previously undescribed virus T antigen and a human receptor tyrosine phosphatase. Further investigation led to identification and sequence analysis of the 5387–base-pair genome of a previously unknown polyomavirus that we call Merkel cell polyomavirus (MCV or MCPyV). MCV sequences were detected in 8 of 10 (80%) MCC tumors but only 5 of 59 (8%) control tissues from various body sites and 4 of 25 (16%) control skin tissues. In six of eight MCV-positive MCCs, viral DNA was integrated within the tumor genome in a clonal pattern, suggesting that MCV infection and integration preceded clonal expansion of the tumor cells. Thus, MCV may be a contributing factor in the pathogenesis of MCC.

22 FEBRUARY 2008 VOL 319 SCIENCE

Non sono infezioni emergenti, ma infezioni diffuse identificate solo di recente

Carcinoma a cellule di Merkel (freccia) infiltrante il tessuto cutaneo, colorato per l'Ag T grande del MCV. Circa l'80% dei tumori sono infettati da MCV.

Questi tumori tendono ad essere localmente invasivi, infiltrando il sottocutaneo, il tessuto adiposo, e i muscoli. Tipicamente metastatizzano precocemente, più spesso ai linfonodi regionali, diffondendo poi spesso in modo aggressivo attraverso il sangue a: fegato, polmoni, cervello e ossa.



POLIOMAVIRUS: virus SV40

Ospite naturale: **scimmie; replica nei reni delle scimmie senza causare malattia, ma causa sarcomi nei criceti e trasforma cellule umane in vitro.**

E' ancora molto controverso se questo virus possa causare malattia nell'uomo, in quanto il virus è stato introdotto nella popolazione generale negli anni '50, attraverso un vaccino anti-polio contaminato.

Finora manca un'evidenza certa della presenza del virus in tumori umani, anche se è stato riportato in un mesotelioma pleurale, in alcuni linfomi non-Hodgkin e altri tumori.

Il quadro è ulteriormente confuso dall'alto livello di cross-reattività di SV40 con altri polyomavirus umani (BK e JC) che sono ubiquitari: la maggior parte dei virologi attualmente non crede ci sia associazione.

Tracce di DNA virale si trovano nel 2-20% della popolazione generale, anche in persone nate prima dell'introduzione della vaccinazione.

SV40 E TUMORI UMANI

1. **SV40 causa diversi tipi di tumori quando viene inoculato in grande quantità in criceti neonati.**
2. **Diversi ricercatori hanno trovato sequenze di DNA di SV40 (ma non il virus) in alcuni specifici tumori umani (mesoteliomi, neoplasie del plesso coriideo, ependinomi, osteosarcom, linfomi non Hodgkini).**
3. **Fra il 1955 ed il 1963 il vaccino antipolio conteneva SV40!!**

Era presente nelle colture cellulari usate per far crescere il virus.

→ SV40 causa tumori nell'uomo?

SV40 e tumori umani

Sequenze di DNA virale si trovano frequentemente in tumori cerebrali e mesoteliomi, ma non tutti i tumori hanno sequenze virali

DNA virale presente anche in tumori insorti in persone nate dopo il 1963

Nessun aumento nell'incidenza di neoplasie in 1000 bambini "inoculati" con SV40
(Mortimer et al., 1981)

Nessun aumento nell'incidenza di tumori cerebrali in 800,000 bambini tedeschi "inoculati" con SV40 (22 anni di follow up) (Geissler et al., 1990)

Nessun aumento di tumori in bambini nati durante il periodo di esposizione a SV40, rispetto a bambini nati prima e a quelli nati dopo (Strickler et al., 1998)

CONCLUSIONE: è ancora dibattuto se l'esposizione a SV40 aumenta il rischio di neoplasia nell'uomo.

MA: Come sono arrivate le sequenze virali nel genoma di chi non ha ricevuto il vaccino contaminato?

Che cosa fanno?