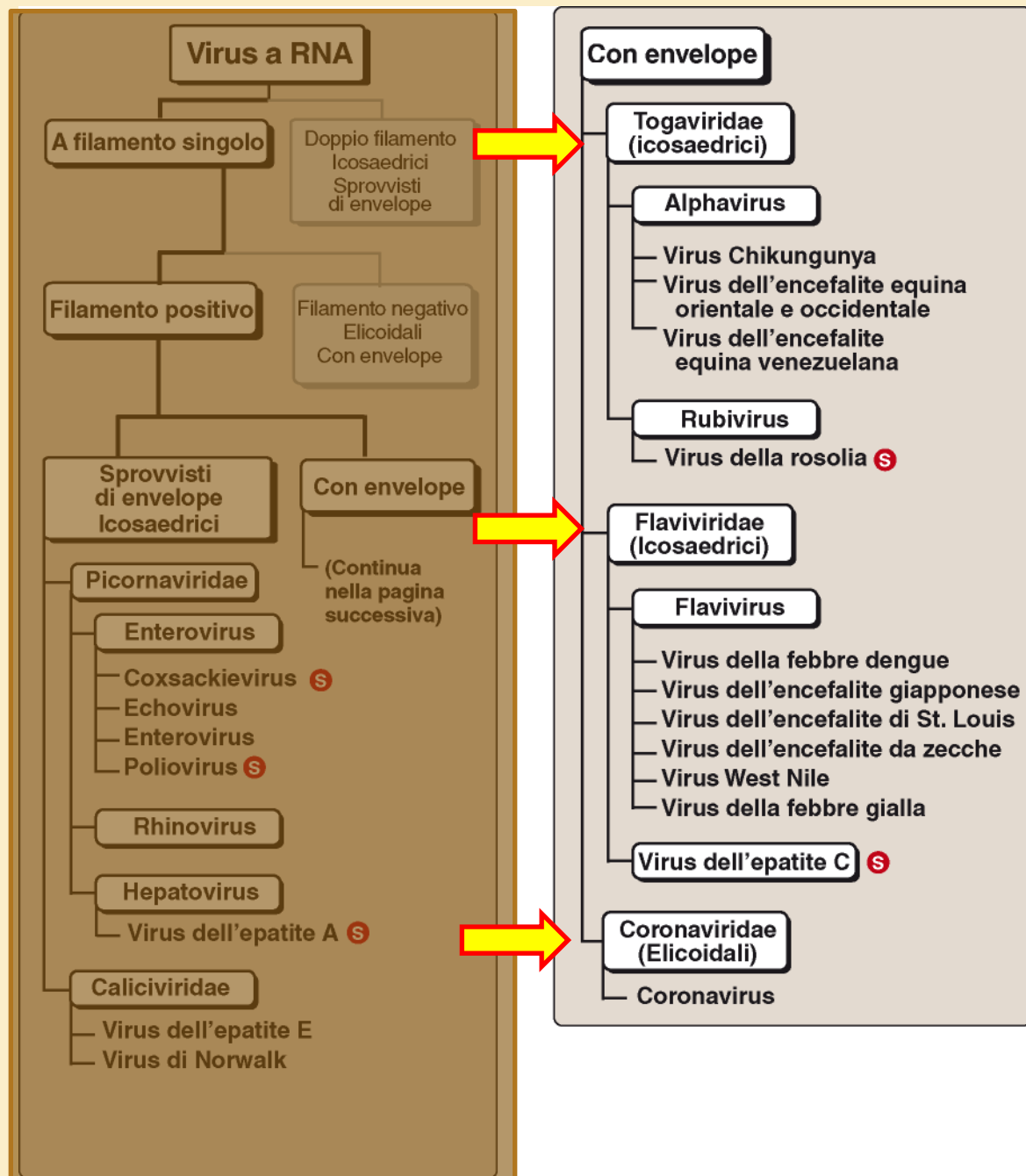


VIRUS DI INTERESSE CLINICO

➤ ssRNA(+)

➤ con_ENVELOPE



TOGAVIRIDAE

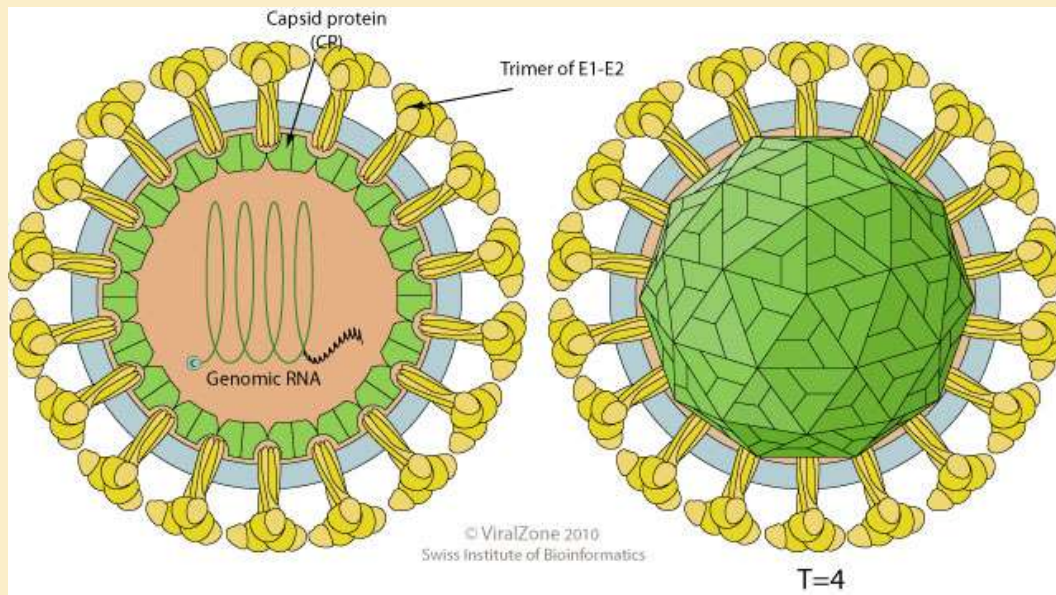
Include i generi:

1. **Alphavirus** - specie: *Sindbis virus*, Eastern equine encephalitis virus, Western equine encephalitis virus, Venezuelan equine encephalitis virus, Ross River virus, O'nyong'nyong virus, etc.

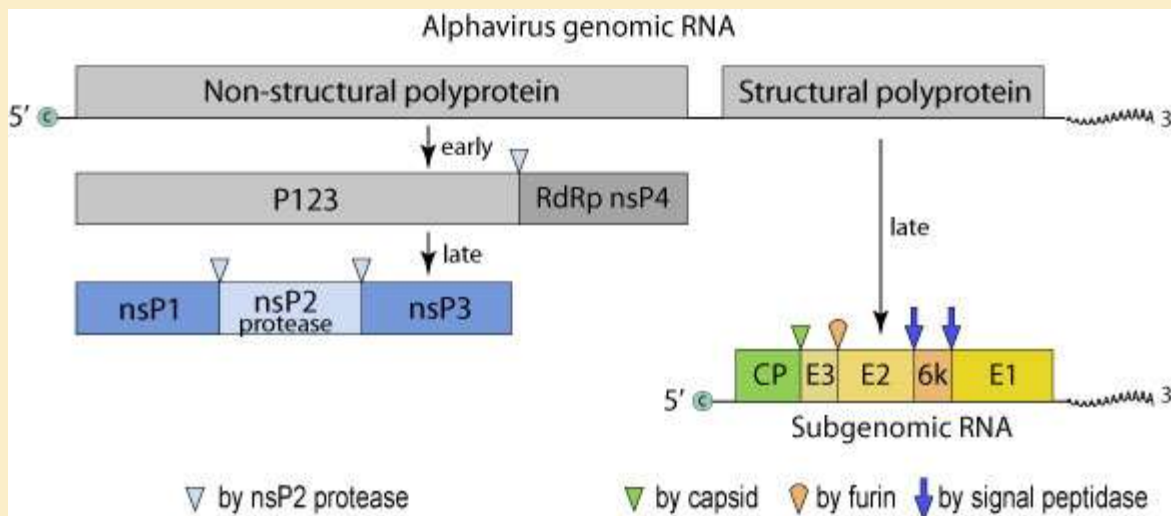
*Gli Alphavirus fanno parte del gruppo ARBOVIRUS (vedi lezione dedicata).
Trasmessi come ZOONOSI, dalla puntura di insetti artropodi.*

2. **Rubivirus** - specie: *Rubella virus* (virus Rosolia). Trasmissione respiratoria.

TOGAVIRIDAE



Virioni con **envelope**, $\varnothing$ 65-70nm, capside icosaedrico, composto da 240 monomeri. L'envelope contiene 80 spikes trimerici.



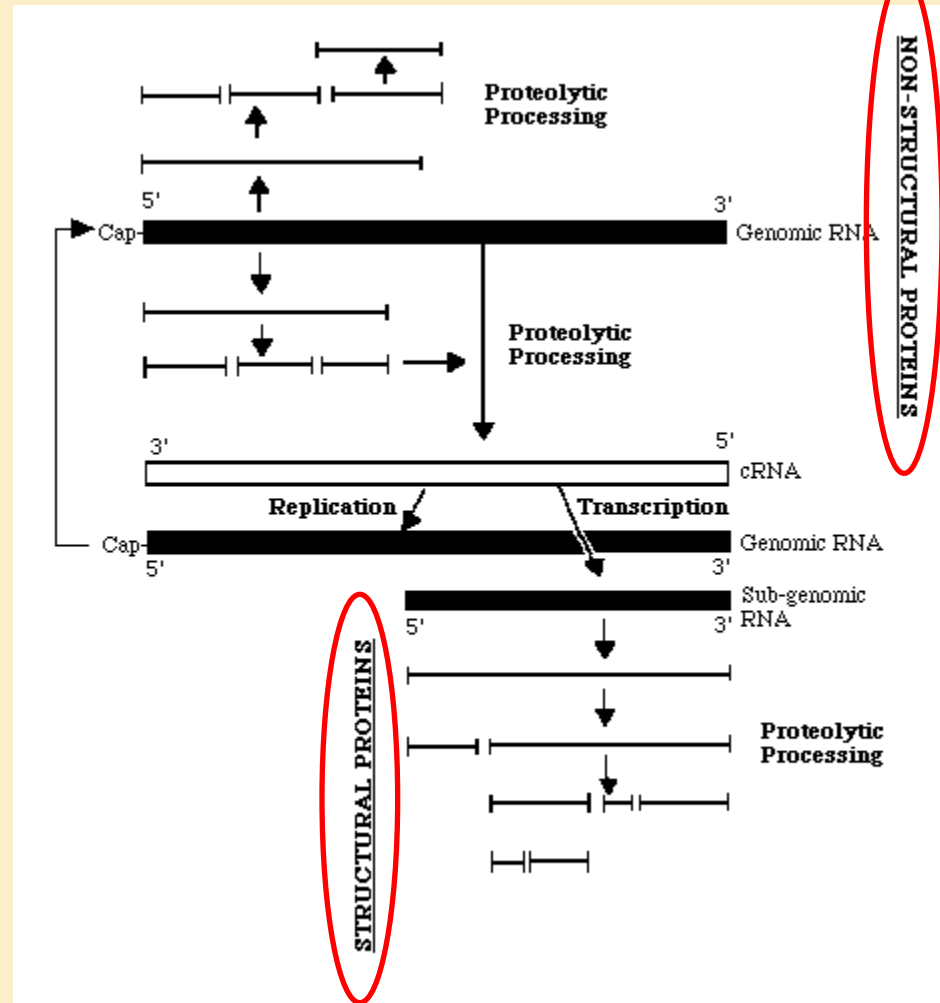
Genoma **ssRNA(+)**, 9.7-11.8 kb.
CAP in 5' e polyA in 3'.

GENE EXPRESSION:

L'RNA genomico è infettivo, serve sia da genoma che da mRNA. Traduzione **poliproteina non-strutturale**, processata da proteasi. Poi traduzione **poliproteina strutturale**, espressa da un RNA subgenomico.

TOGAVIRIDAE

Traduzione complessa



1.

2.

TOGAVIRIDAE

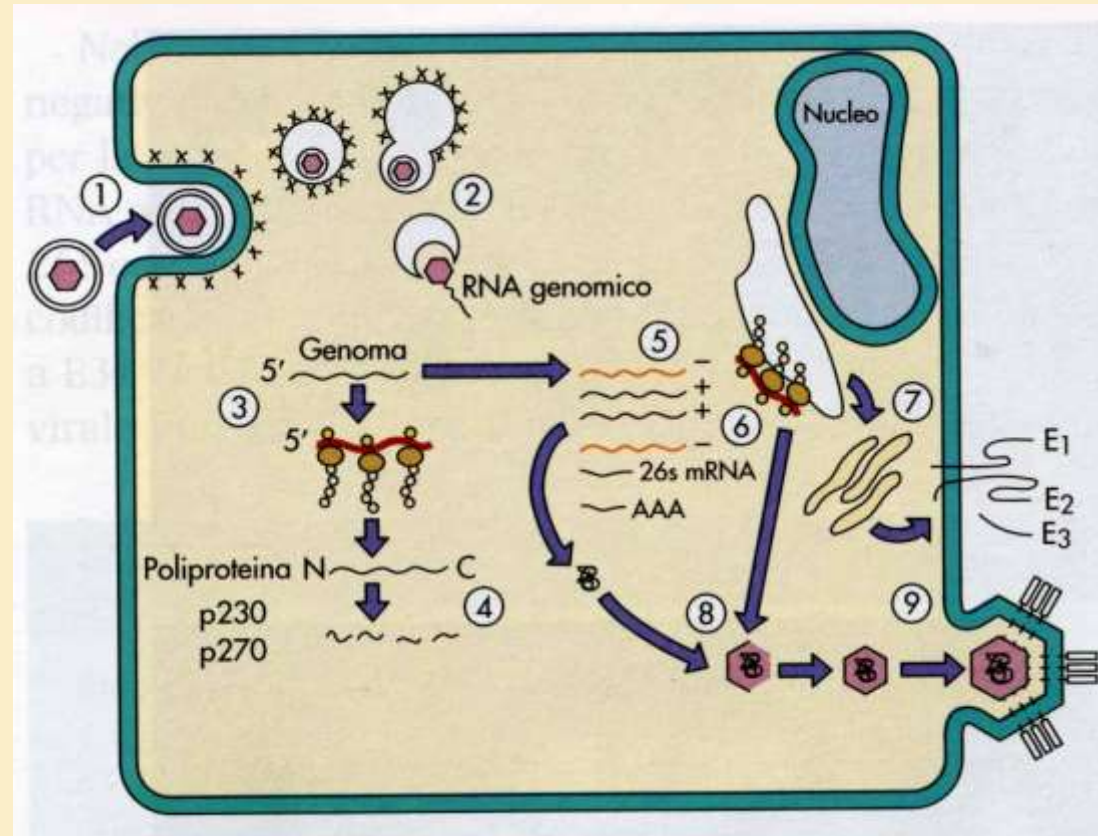
Classe IV

REPLICAZIONE COMPLESSA (Alphavirus e Rubivirus):

Il virus si lega ai R cellulari mediante la **gE** ed è internalizzato per **endocitosi**. R cellulare non conosciuto: l'ampio tropismo suggerisce R multipli o molecole ubiquitarie (sono stati isolati R differenti nei fibroblasti di pollo, in cellule bovine o in cellule neuronali murine).

Fusione della membrana virale con la membrana della vescicola e rilascio del genoma nel citoplasma.

Il genoma ssRNA(+) viene tradotto in una **poliproteina non-strutturale** che viene poi tagliata nelle singole proteine non-strutturali.



La replicazione avviene sulla superficie del **reticolo endoplasmico**. Viene sintetizzato uno stampo di RNA(-), sul quale vengono sintetizzati i nuovi genomi (+) e gli mRNA subgenomici. Questi ultimi vengono tradotti in **proteine strutturali**.

Il virus si assembla nel RE: il virione gemma nel RE, viene trasportato al Golgi, e infine gemma dalla membrana cellulare.

TOGAVIRIDAE: ALPHAVIRUS



**Verranno trattati nella
lezione sugli ARBOVIRUS**

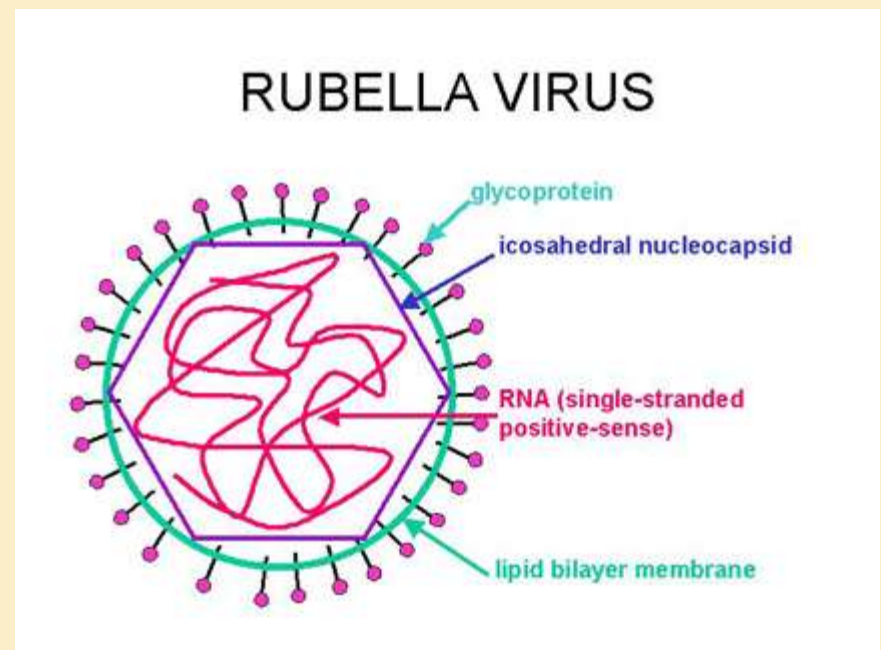
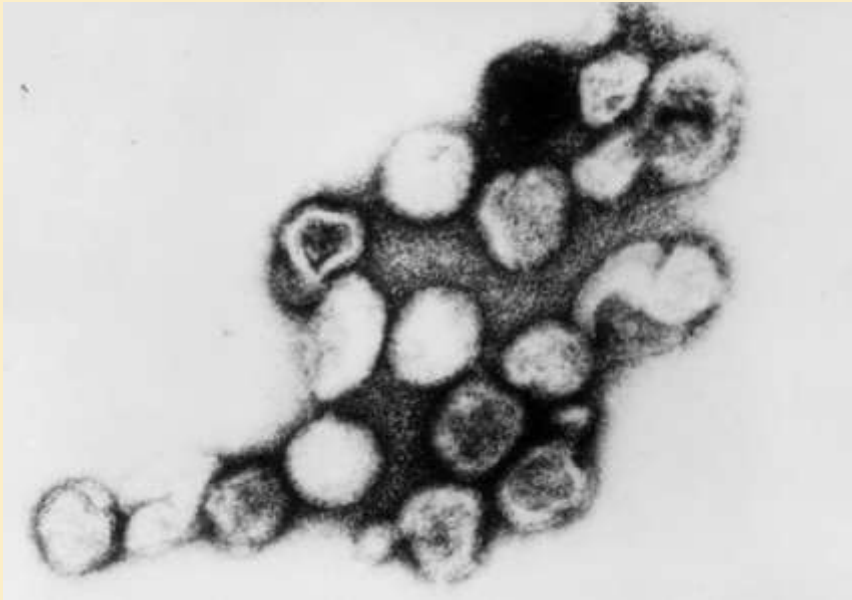
TOGAVIRIDAE: RUBIVIRUS

(Virus della Rosolia)

Virus di piccole dimensioni (Ø 60 nm).

Capside icosaedrico con envelope dotato di proiezioni glicoproteiche, bersaglio della risposta immune.

Genoma **ssRNA(+)**, 11 kb.



MALATTIE

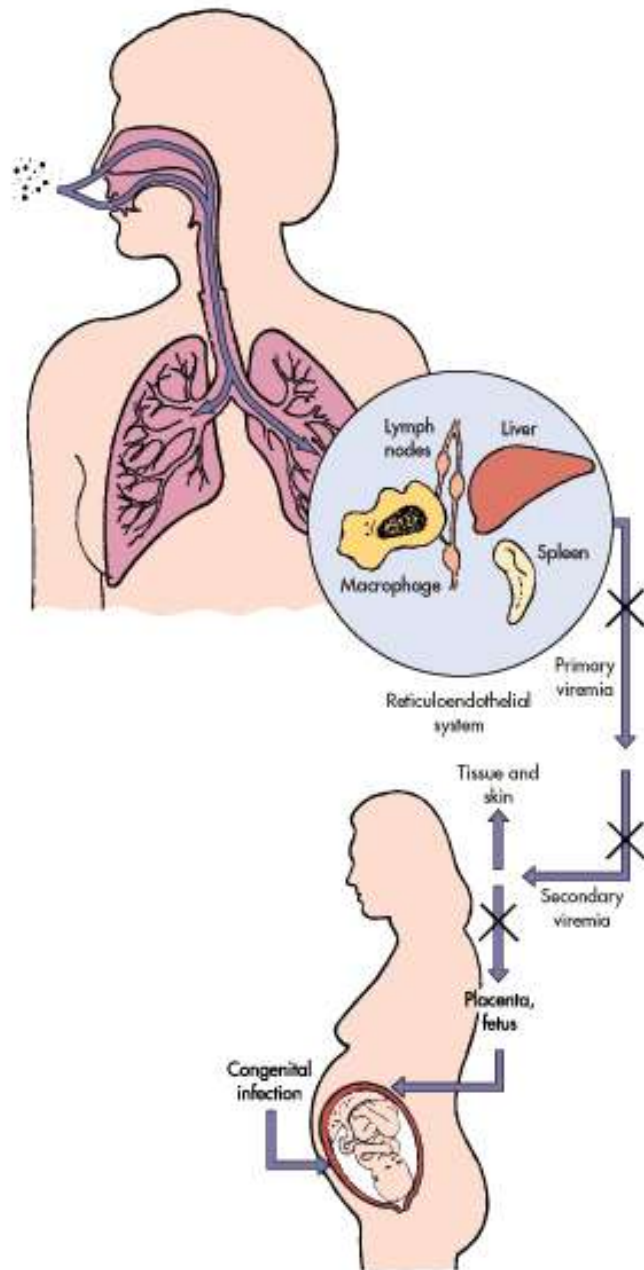
Rosolia: Incubazione 2-3 settimane. Replicazione virale nelle vie aeree superiori → vasi linfatici → viremia → capillari cute e mucose → nelle donne gravide trasmissione transplacentare.

Malattia leggera, con febbre, limitata linfadenopatia cervicale e occipitale, esantema maculo-papulare, che dura ≈3 giorni.



Rosolia congenita: frequente in feti di donne con infez. attiva → infez. cronica, non litica. Rallentamento attività mitotica delle cellule embrionali e gravi effetti citopatici → attività teratogena.

Rischio MAGGIORE nel primo trimestre di gravidanza (mai assente): → Aborto spontaneo o danni congeniti: alterazioni cardiache gravi, retinopatia, sordità, cecità, ritardo mentale e psicomotorio, diabete, ecc.



TRASMISSIONE interumana, per via **inalatoria**. Malattia spesso asintomatica.

Sierologia in donne incinte:

IgG → protezione;

IgM → possibilità di virus in liquido amniotico.

Virus presente nel nasofaringe da qualche giorno a 5-6 giorni dopo la scomparsa dell'esantema.

Immunità permanente.

≈10% di donne in età fertile sono suscettibili all'infezione

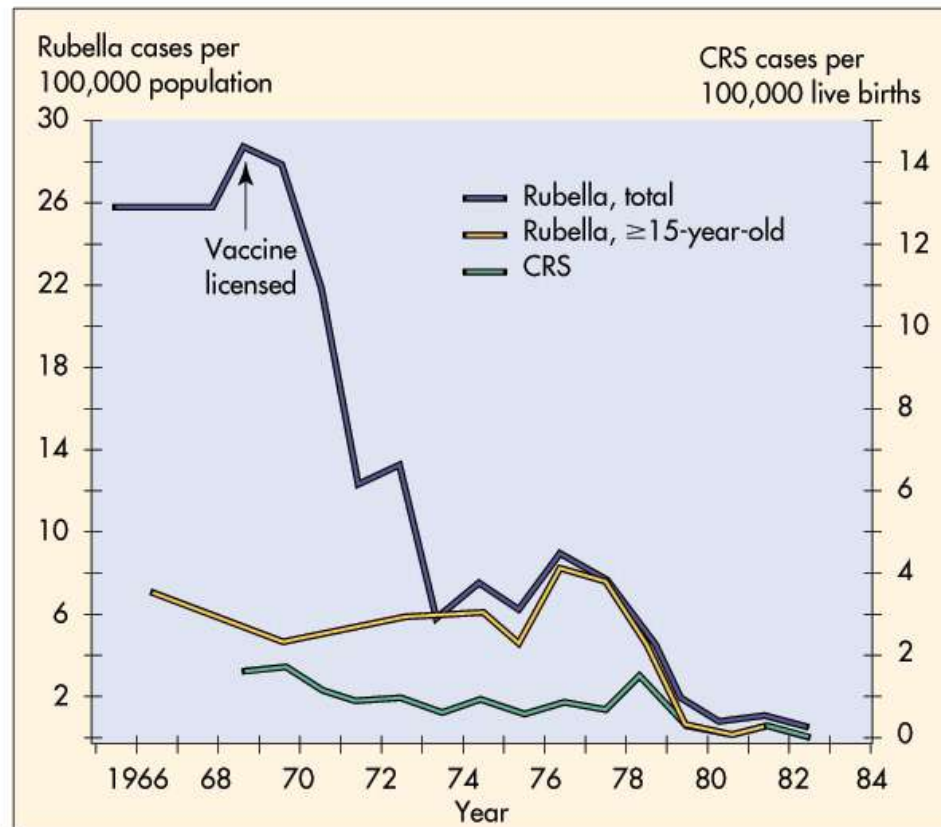
Vaccino (virus attenuato); rischio di Rosolia congenita se il vaccino viene dato nei primi 2 mesi di gravidanza.

RIQUADRO 59-5. Caratteristiche cliniche principali della sindrome da rosolia congenita

Cataratte o altri difetti oculari
 Difetti cardiaci
 Sordità
 Ritardo nella crescita intrauterina
 Problemi di sviluppo
 Mortalità entro il primo anno
 Microcefalia
 Ritardo mentale

TABELLA 59-3. Stima della mortalità associata all'epidemia di rosolia negli USA del 1964-1965

EVENTI CLINICI	NUMERO AFFETTI
Casi di rosolia	12.500.000
Artrite/artralgia	159.375
Encefalite	2.084
Decessi	
Morte neonatale	2.100
Altre morti	60
<i>Morti totali</i>	<i>2.160</i>
Grave compromissione fetale	6.250
Sindrome da rosolia congenita	
Sordità infantile	8.055
Sordità e cecità infantile	3.580
Bambini con ritardo mentale	1.790
Altri sintomi da rosolia congenita	6.575
<i>Totale delle sindromi da rosolia congenita</i>	<i>20.000</i>
Aborti terapeutici	5.000



Effetto della vaccinazione per la rosolia sulla incidenza della rosolia e della sindrome congenita (CRS)

RIQUADRO 59-4. Epidemiologia del virus della rosolia

Malattia/fattori virali

La rosolia interessa solo l'uomo.

Il virus causa malattia asintomatica.

Esiste un unico sierotipo.

Trasmissione

Respiratoria.

Chi è a rischio?

Bambini: malattia esantematica lieve.

Adulti: malattia più severa con artrite e artralgia.

Neonati con meno di 20 settimane: difetti congeniti.

Modalità di controllo

Vaccino a virus vivo attenuato somministrato come parte del vaccino contro morbillo, parotite e rosolia.

FLAVIVIRIDAE

Include i generi:

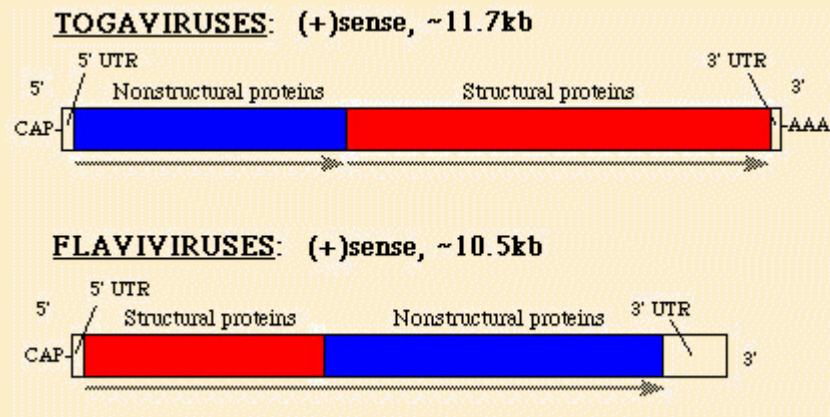
1. **Flavivirus** - specie: virus *Dengue*, *encefalite giapponese*, *encefalite di S. Louis*, *encefalite da zecche*, *viruis West Nile*, *virus febbre gialla* (da cui prende il nome tutta la famiglia, *flavus* = giallo).

Fanno parte del gruppo ARBOVIRUS (vedi lezione ARBOVIRUS).

Trasmessi come ZONOSI, dalla puntura di insetti artropodi.

2. **Hepacivirus** - specie: *virus Epatite C*.

Trasmesso con sangue e derivati (vedi CAPITOLO Virus epatiti).



CORONAVIRIDAE

Include il genere *Coronavirus*.

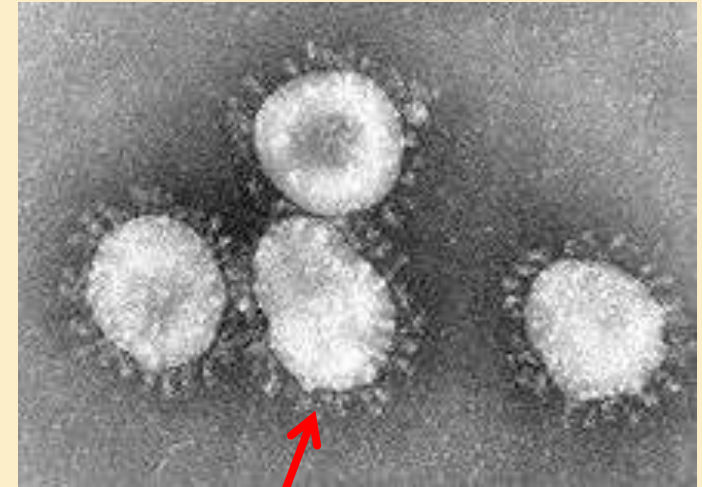
Virus a simmetria **elicoidale** con **envelope**.

Ø 80-100 nm

Genoma **ssRNA(+)** di 16-31 Kb (codifica per 7 proteine virali: molto grande!).

Il nome deriva dall'aspetto del virus al M.E.: morfologia formata dagli spike virali, glicoproteine che attraversano il pericapside, dette **proteine S**, con proprietà emoagglutinanti e di fusione.

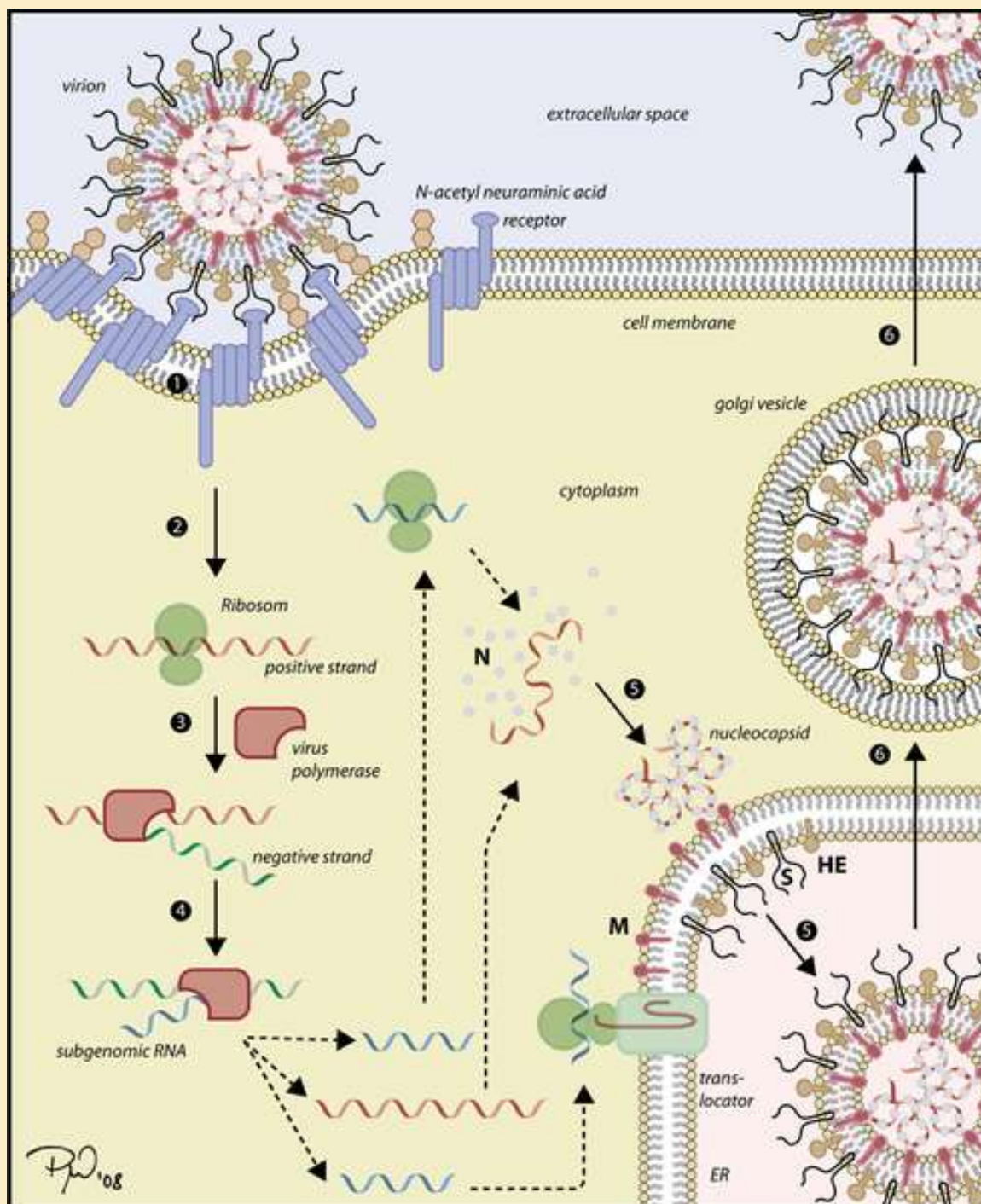
Tra nucleocapside e pericapside si interpone un rivestimento proteico costituito dalla **proteina M** (matrice).



Spike di proteina S

Patologie: nella stragrande maggioranza dei casi indistinguibili da un semplice raffreddore da rinovirus, tuttavia fa parte di questo genere il virus della **SARS** (*Severe acute respiratory syndrome*).

CORONAVIRIDAE: replicazione



Tramite la **proteina S** si legano al R (metalloproteasi, amino-peptidasi N). I virus che hanno la **proteina HE** possono anche legarsi all'acido N-acetyl-muramico che funge da coR.

Non è ancora chiaro se il virus entra per fusione o per endocitosi.

Il genoma RNA(+) viene usato per sintetizzare solo la **RNA pol**, che produce RNA(-) usando il genoma come stampo. L'RNA(-) prodotto serve poi da stampo per trascrivere RNA(+) sub-genomici che servono per sintetizzare le altre proteine. La proteina N si lega all'RNA genomico e la proteina M viene inglobata nella membrana del RE insieme alle proteine dell'envelope S e HE.

Dopo l'assemblaggio dei nucleocapsidi elicoidali, questi **gemmano nel lume del RE** e si circondano di questa membrana (envelope).

Infine le particelle vengono trasportate e rilasciate per esocitosi all'esterno della cellula.

CORONAVIRIDAE: replicazione

La RNA polimerasi (**REPLICASI** virale) che permette la trascrizione del genoma di RNA in nuovi RNA è la 1^a proteina ad essere prodotta, dopodichè la traduzione si arresta mediante uno STOP codon. Viene detto **trascritto NESTED**, perchè in pratica codifica solo 1 gene (è monocistronico).

Successivamente il genoma è replicato e si forma una lunga poliproteina, processata dalla **proteasi virale**.

La trascrizione implica una **sintesi di RNA discontinua** (template switch) durante l'allungamento della copia a polarità (-) usata come stampo per gli mRNA subgenomici.

La traduzione è iniziata con meccanismi sia CAP-dipendenti che CAP-indipendenti.

Nella cellula vengono causate alterazioni nel pattern di trascrizione e traduzione, nel ciclo cellulare, nel citoscheletro, nei pathway di apoptosi, coagulazione, infiammazione, e nelle risposte immuni e da stress.

SARS virus

Nel **2003**, la WHO ha denominato ufficialmente il virus responsabile della infezione SARS (apparsa prima in Asia e successivamente nel resto del mondo), come **SARS coronavirus** (SARS-CoV).

L'epidemia SARS ha causato circa **8000** infezioni, circa **10%** delle quali fatale.

NB - X-ray crystallography studies performed at the Advanced Light Source of Lawrence Berkeley National Laboratory have begun to give hope of a vaccine against the disease "since [the spike protein] appears to be recognized by the immune system of the host."

Dall'epidemia SARS la ricerca sui Coronavirus ha preso nuovo spunto, e nel 2004 è stato scoperto un nuovo (4°) Coronavirus umano : denominato **NL63** (in realtà ha 3 nomi diversi perchè 3 laboratori l'hanno isolato contemporaneamente...)

Nel 2005 l'Università di Hong Kong ha riportato un altro (5°) coronavirus in due pazienti con polmonite, e l'hanno chiamato **HKU1**.

SARS Malattia

Sintomi iniziali **simil-influenzali** includono: febbre (oltre i 38°C), mialgia, sonnolenza, sintomi gastrointestinali, tosse, mal di gola e altri sintomi non specifici.

Successivamente si può avere **difficoltà respiratoria**.

La **mortalità** per età è <1% per pazienti <24 anni, 6% per pazienti 25-44 anni, 15% in quelli 45-64 anni, e <50% per i pazienti over 65 anni.

Come confronto, la mortalità per influenza è solitamente lo 0.6% (fino a 33% nelle epidemie da nuovi virus), e la mortalità da polmonite primaria virale è circa il 70%.

