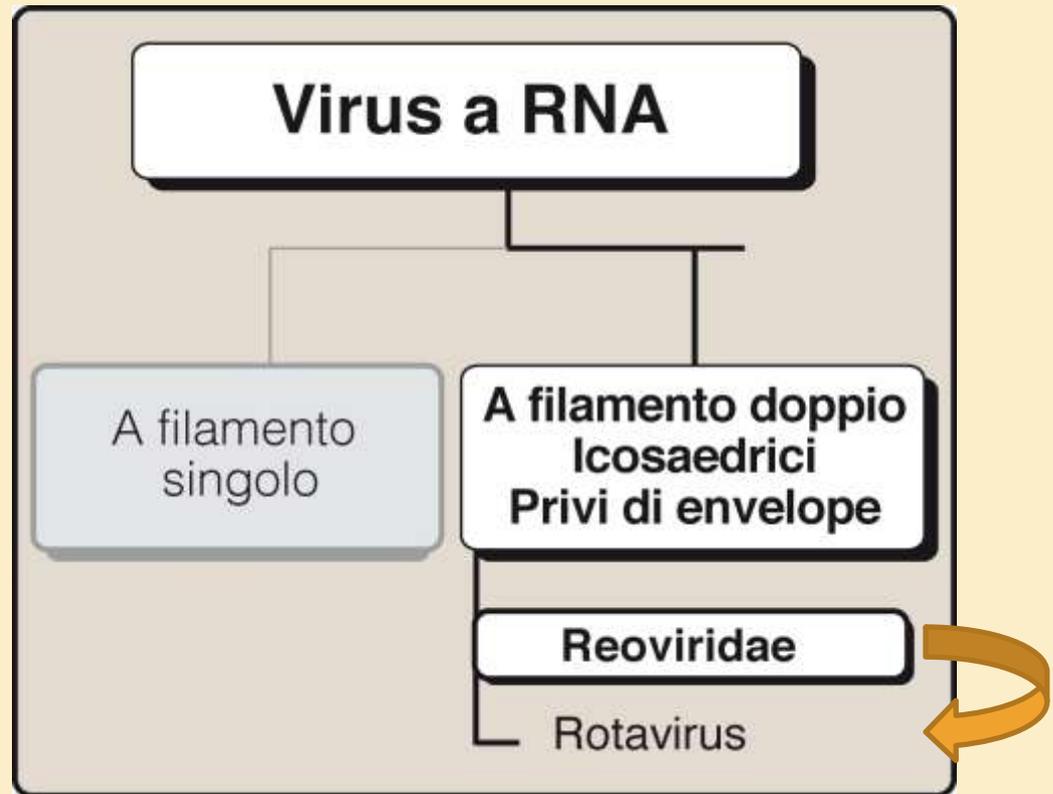


VIRUS DI INTERESSE CLINICO

➤ dsRNA

➤ NO envelope



REOVIRIDAE

(Respiratory Enteric Orphan)

Capside simmetria icosaedrica: virione con **doppio capsid** senza involucro. Genoma **dsRNA segmentato** (10-12 frammenti).



RIQUADRO 57-1. Caratteristiche peculiari delle Reoviridae

Virione con **due involucri capsidici** (60-80 nm) e a simmetria icosaedrica contenente 10 - 12 **segmenti genomici a doppio filamento** (dipende dal genere virale).

Il virione è **resistente** a condizioni ambientali e gastrointestinali (ad esempio, detergenti, pH acido, essiccamento)

I virioni dei rotavirus e degli orthoreovirus sono attivati da proteolisi blanda in particelle subvirali intermedie/infezzive (ISVP) aumentando la loro infettività.

Il capsid interno possiede un apparato trascrizionale completo, inclusi gli enzimi per il 5'-capping e per la poliadenilazione dell'mRNA.

La replicazione virale si verifica nel citoplasma. L'RNA a doppio filamento si localizza nel core interno.

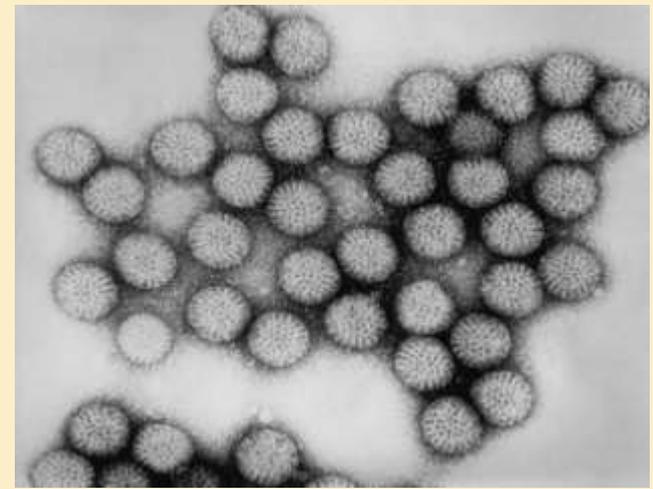
Il capsid interno dei rotavirus si aggrega nel citoplasma e gemma dal reticolo endoplasmatico, acquisendo il suo capsid esterno ed un involucro membranoso che è poi perso.

Il virus viene rilasciato per lisi cellulare.

REOVIRIDAE

Famiglia di virus **dsRNA segmentato** (9-19 Kb).

Capside **icosaedrico a 2(3) strati**,
senza envelope (40-80 nm).



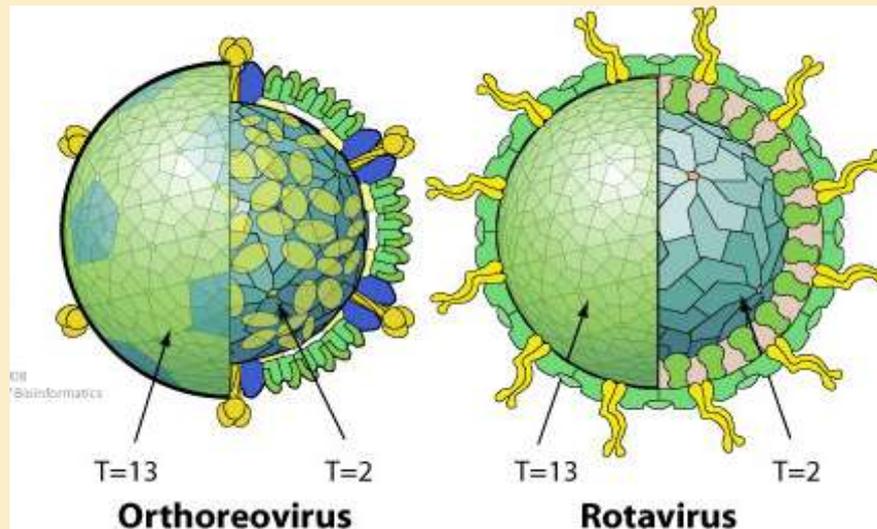
Il nome deriva da *Respiratory Enteric Orphan viruses*. Il termine “orphan virus” significa un virus non associato ad alcuna malattia nota.

Alcuni Reovirus sono ora noti come causa di varie malattie, ma il nome è rimasto.

L'infezione avviene spesso nell'uomo, ma in molti casi è lieve o subclinica. I virus possono essere trovati facilmente nelle feci ma anche nelle secrezioni nasali o faringee, nell'urina nel fluido cerebrospinale e nel sangue.

Distinti in 4 generi:

- **ORBIVIRUS** = Arbovirus, diversi tipi che infettano uomo o animali (es. febbre da zecche in Russia).
- **COLTIVIRUS** = Arbovirus, febbre da zecche del Colorado
- **ORTOREOVIRUS** = virus ubiquitari, isolati da vie aeree e canale alimentare di adulti sani. Non si conosce la patologia associata.
- **ROTAVIRUS** = **Importanti patogeni enterici**. Sono la causa più frequente di diarrea, specie nella prima infanzia (diarrea, vomito, febbre). Può provocare grave disidratazione. Negli adulti la patologia è lieve.



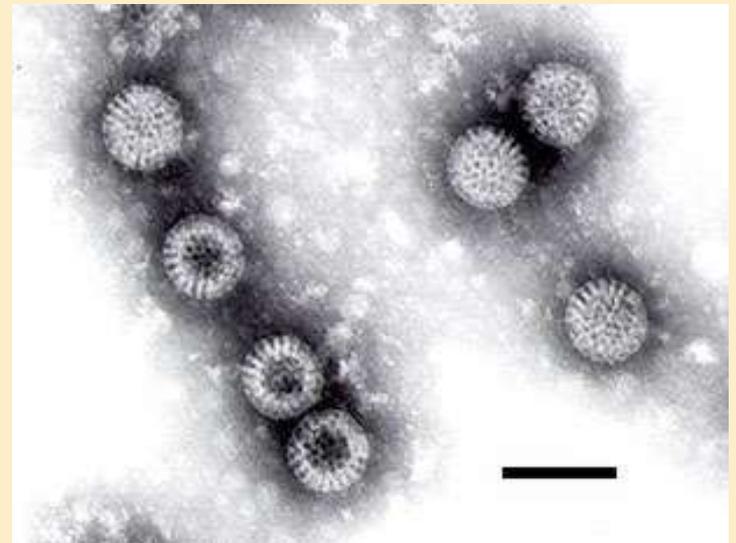
ROTAVIRUS

Scoperti nel **1943**: J. Light ed H. Hodes dimostrarono il virus nelle feci dei bambini colpiti da attacchi di **diarrea acuta**.

In seguito, nel **1974**, T.H. Flewett dimostra al microscopio elettronico che i virus hanno l'aspetto di una **ruota**, grazie alla presenza di un **capside a più strati** → da qui il nome del genere.

Il genere è distinto in diversi gruppi (A-G), ognuno con diversi sierotipi.

Importanza clinica: agenti di **enteriti** che possono essere molto gravi.



*NB - Uno studio del 2006 condotto all'Istituto Gaslini di Genova mostra una correlazione tra l'infezione da rotavirus e l'insorgere della **celiachia**.*

ROTAVIRUS

Struttura

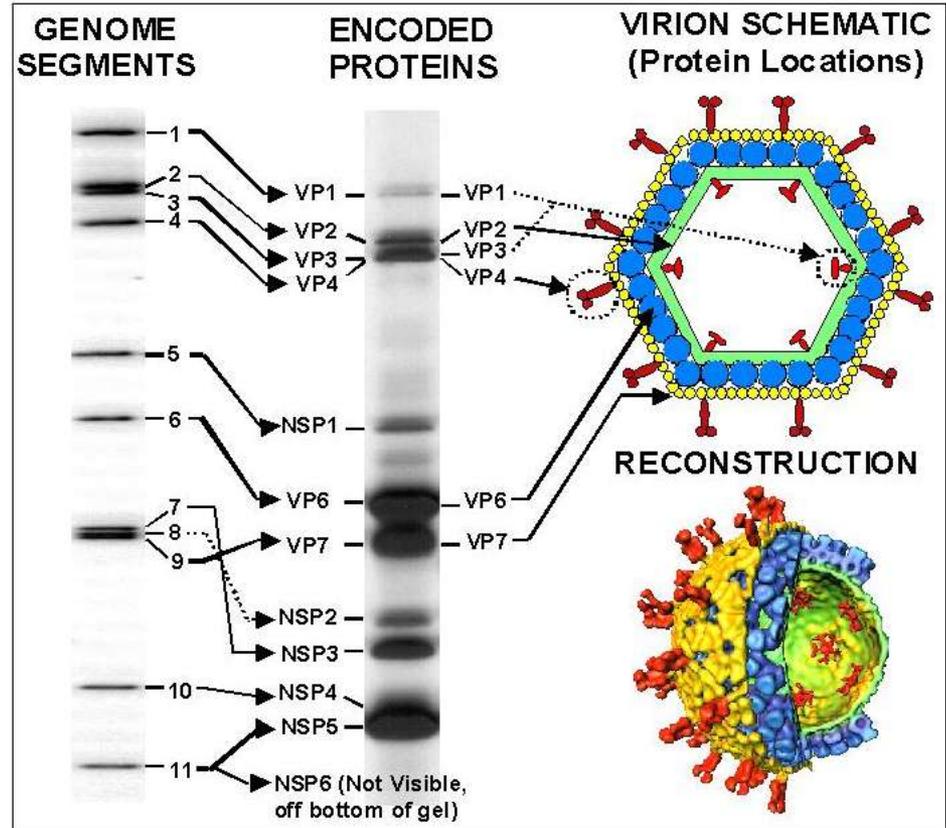
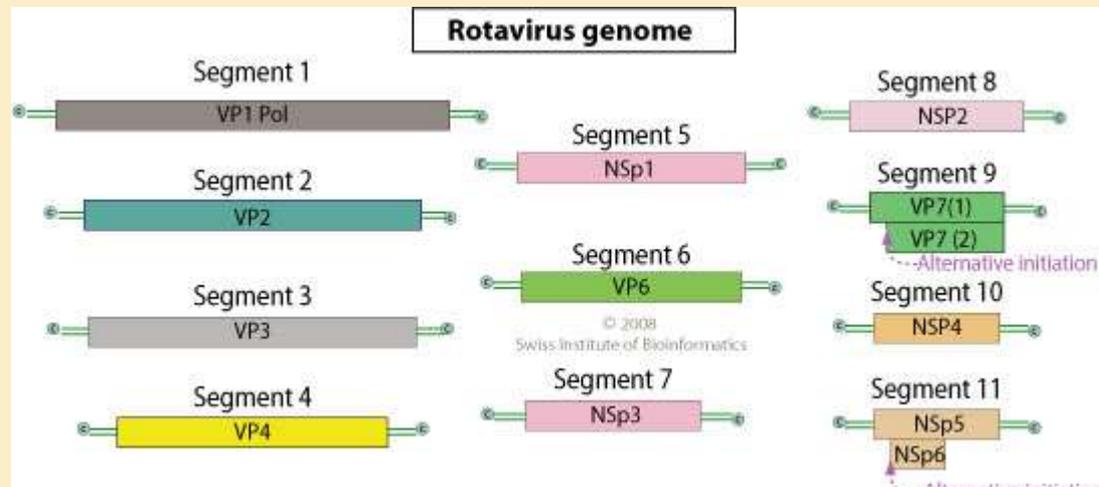
Genoma: 11 frammenti di dsRNA (18.5 kb in totale).

Ogni frammento è 1 gene, numerato da 1 a 11.

Ogni gene codifica per 1 proteina, eccetto i geni 9 e 11, che codificano per 2 proteine.

L'RNA è circondato da 3 strati di proteine capsidiche.

I virioni hanno diametro di circa 70-80 nm, senza envelope.



Ci sono **6 proteine virali strutturali** (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 e VP7), e **6 proteine non strutturali**, prodotte solo nelle cellule infettate (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5 e NSP6)

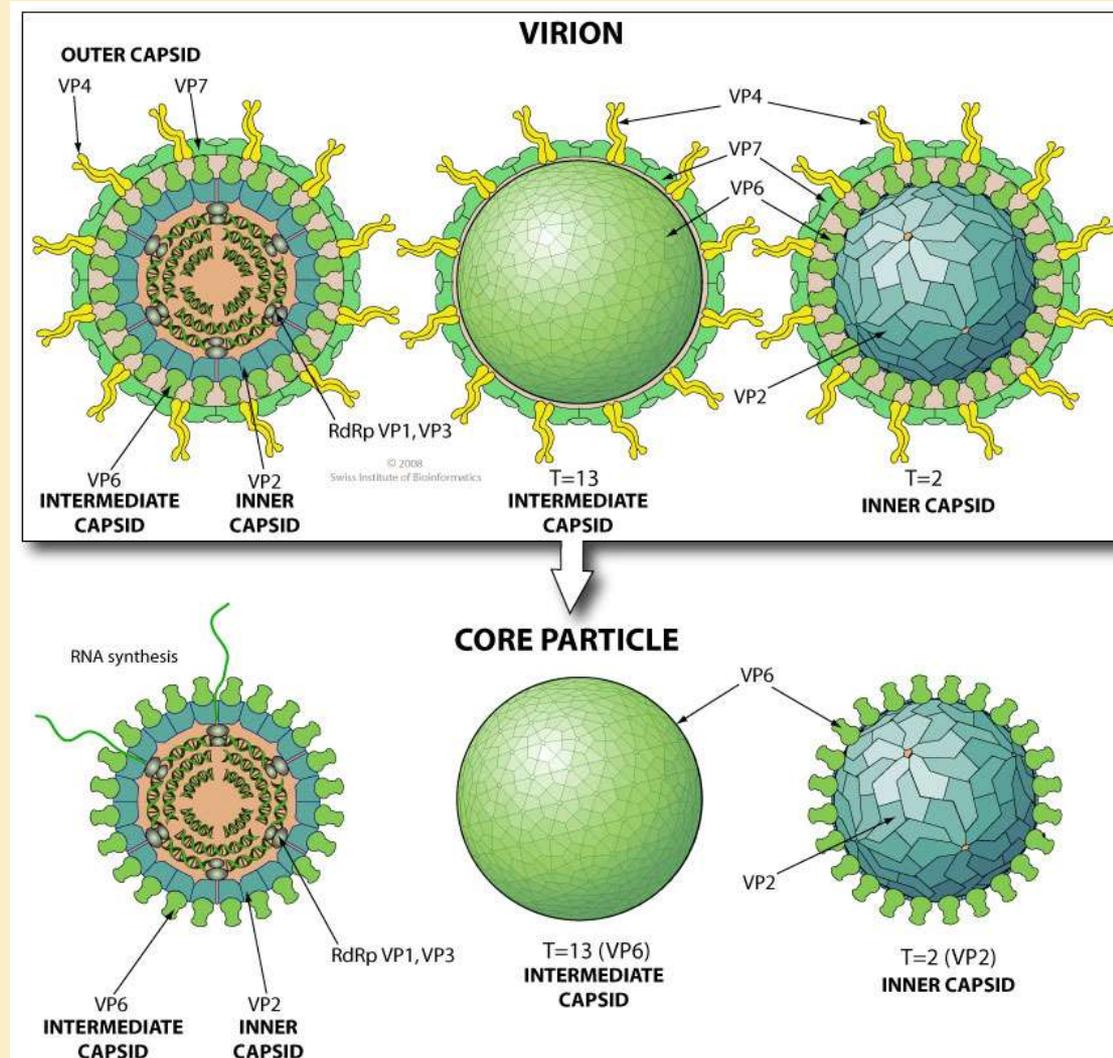
VP1: localizzata nel core, è la **RpRd**.
VP2: forma lo strato del **core** e lega l'RNA genomico.

VP3: parte del core interno, è una **guanylyl transferase** con funzioni di capping.

VP4: sulla superficie del virione, protrude come **spike** (antirecettore, deve prima essere modificata dalle proteasi intestinali in VP5 e VP8, per potersi legare al R)

VP6: forma il **capside** (antigenica, usata nei test per identificare tipo infezione)

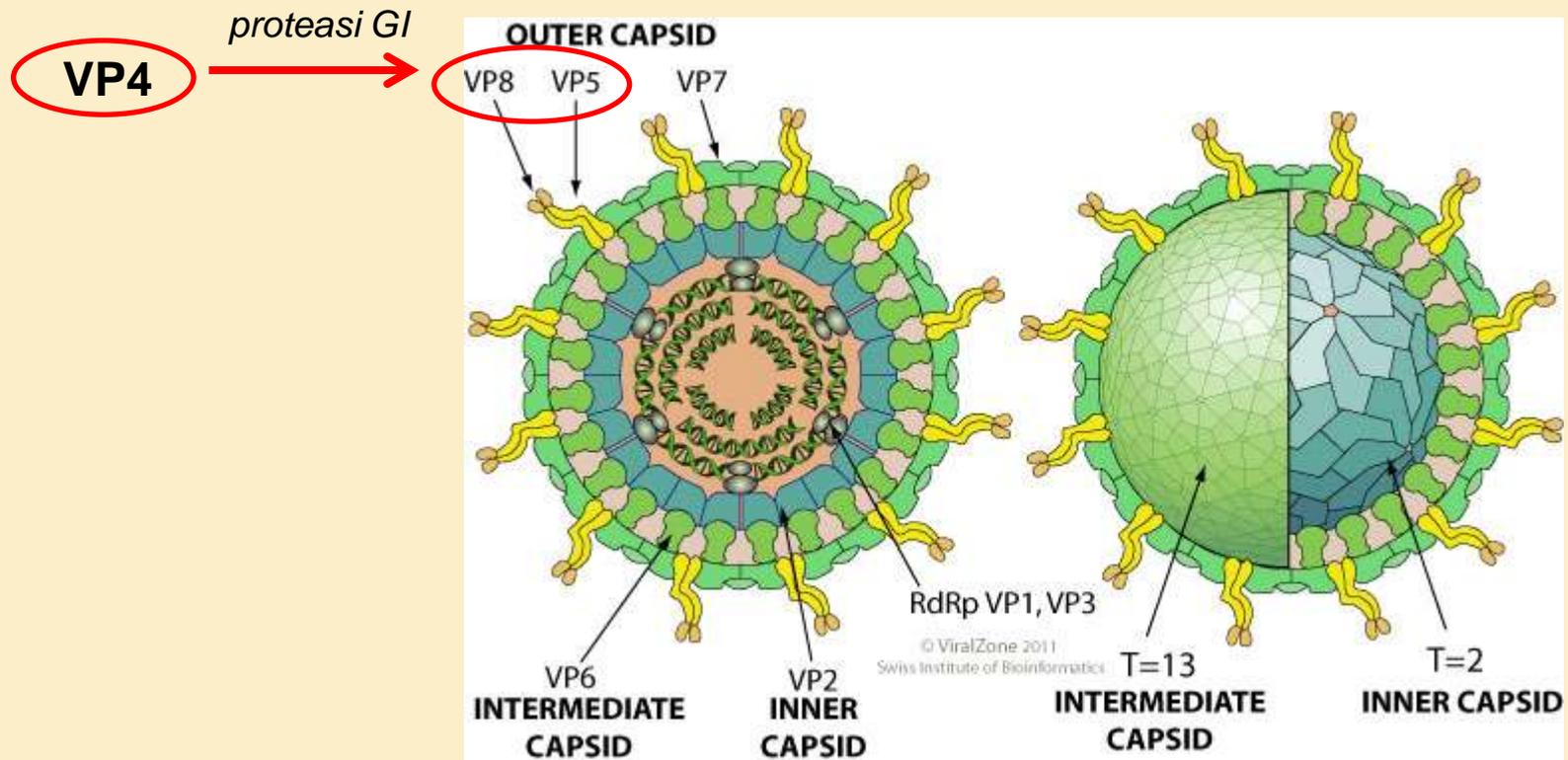
VP7: **glicoproteina** di superficie, determina il tipo-G e insieme a VP4 determina la risposta immune.



ROTAVIRUS – Replicazione

Il capside a 3 strati rende i virus **molto resistenti** (pH acido e enzimi intestinali).

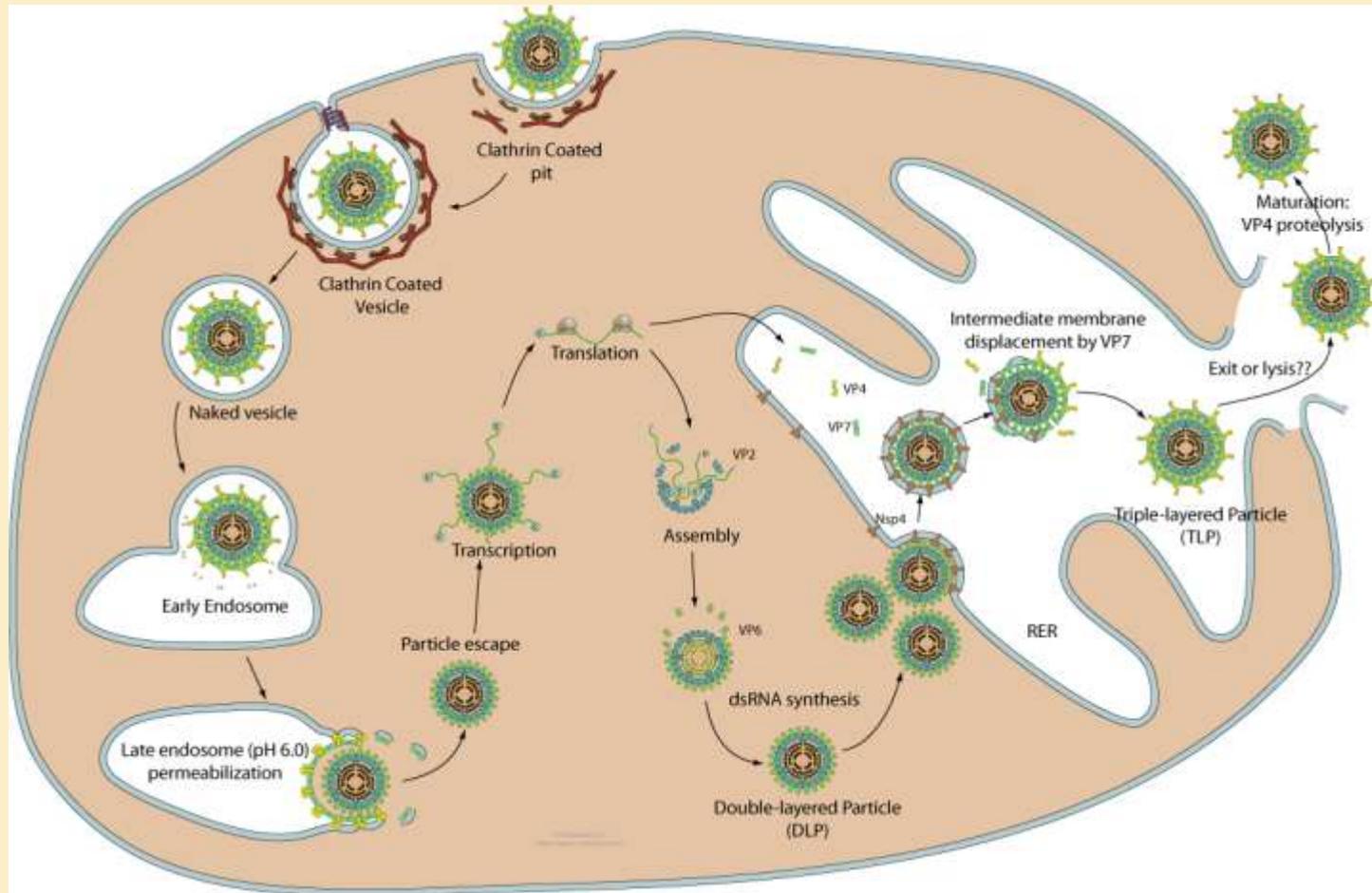
I virioni sono **attivati** da proteasi (tratto GI) a formare **ISVP** (infective subviral particle). L'ISVP si lega alla cellula, penetra e perde il capside esterno.



Il virus entra per **ENDOCITOSI**, le proteine dello strato esterno (VP5/8, VP7) distruggono la membrana dell'endosoma, creando una differenza di concentrazione di Ca^{2+} . Ciò provoca la disaggregazione dei trimeri di VP7 in proteine singole, con esposizione dello strato sottostante (VP2 e VP6).

Gli 11 frammenti di RNA restano protetti dal doppio strato proteico (core), e la **RpRd** trascrive gli mRNA: **restando nel core, gli RNA virali eludono la risposta innata legata all'RNA interference**, che è scatenata dalla presenza di dsRNA.

Gli mRNA prodotti sono usati sia per la traduzione di proteine che per la replicazione del genoma. Vengono assemblati virioni (**DLP** = Double Layer Protein), che migrano al **RE** dove vengono ricoperti dal **3° strato** (VP7 e VP4). I virioni vengono infine rilasciati per lisi.



ROTAVIRUS

Virus **molto resistenti** (anche 24 h a T°C ambiente).

Trasmissione **orofecale**, ma può esserci anche trasmissione respiratoria.

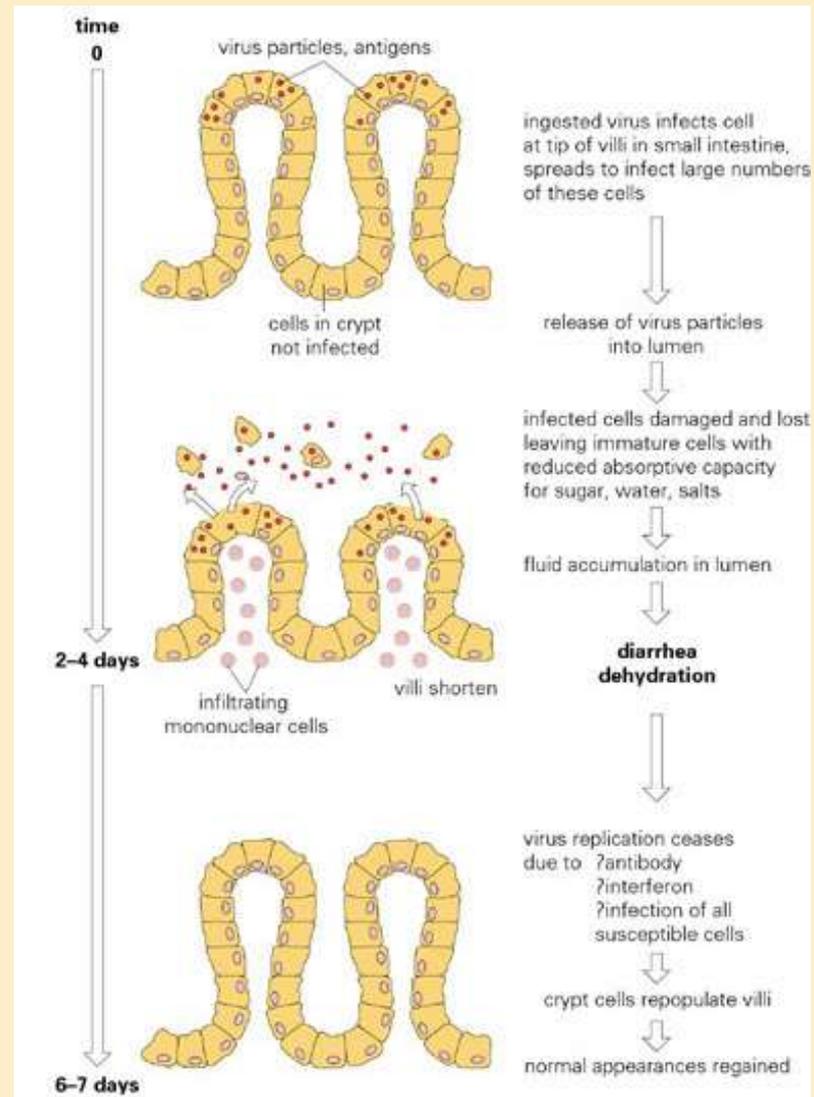
Incubazione ~ **48 h**, malattia ~ **1-10 giorni**.

I soggetti infetti liberano > 10⁸ particelle virali/gr di feci, escrezione di virus anche dopo la guarigione, escrezione asintomatica negli adulti.

Estremamente infettante: bastano 10-100 PFU.

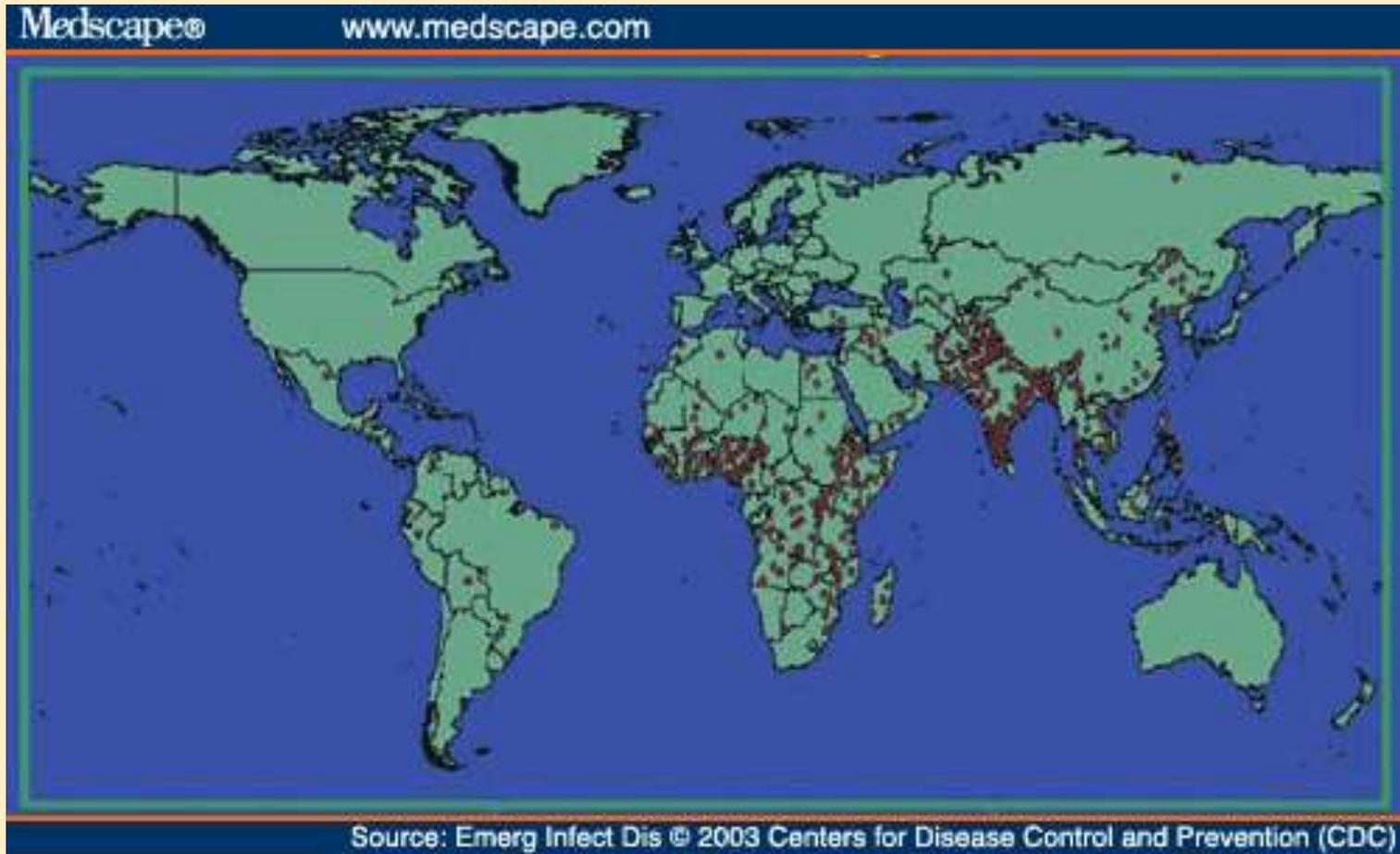
Infetta gli enterociti dell'**epitelio colonnare dell'intestino**, e li distrugge (infezione citolitica), causando accorciamento dei villi ed infiltrato infiammatorio.

Altera la permeabilità delle cellule (mancato assorbimento di acqua, perdita di elettroliti), lisi cellulare.



Meccanismo della diarrea da Rotavirus

Infezione da Rotavirus: **molto frequente** (2.7 milioni bambini/anno in USA, >300.000 in Italia), ma **mortalità elevata solo in aree in via di sviluppo** (responsabile di $\sim 10^6$ morti infantili all'anno).



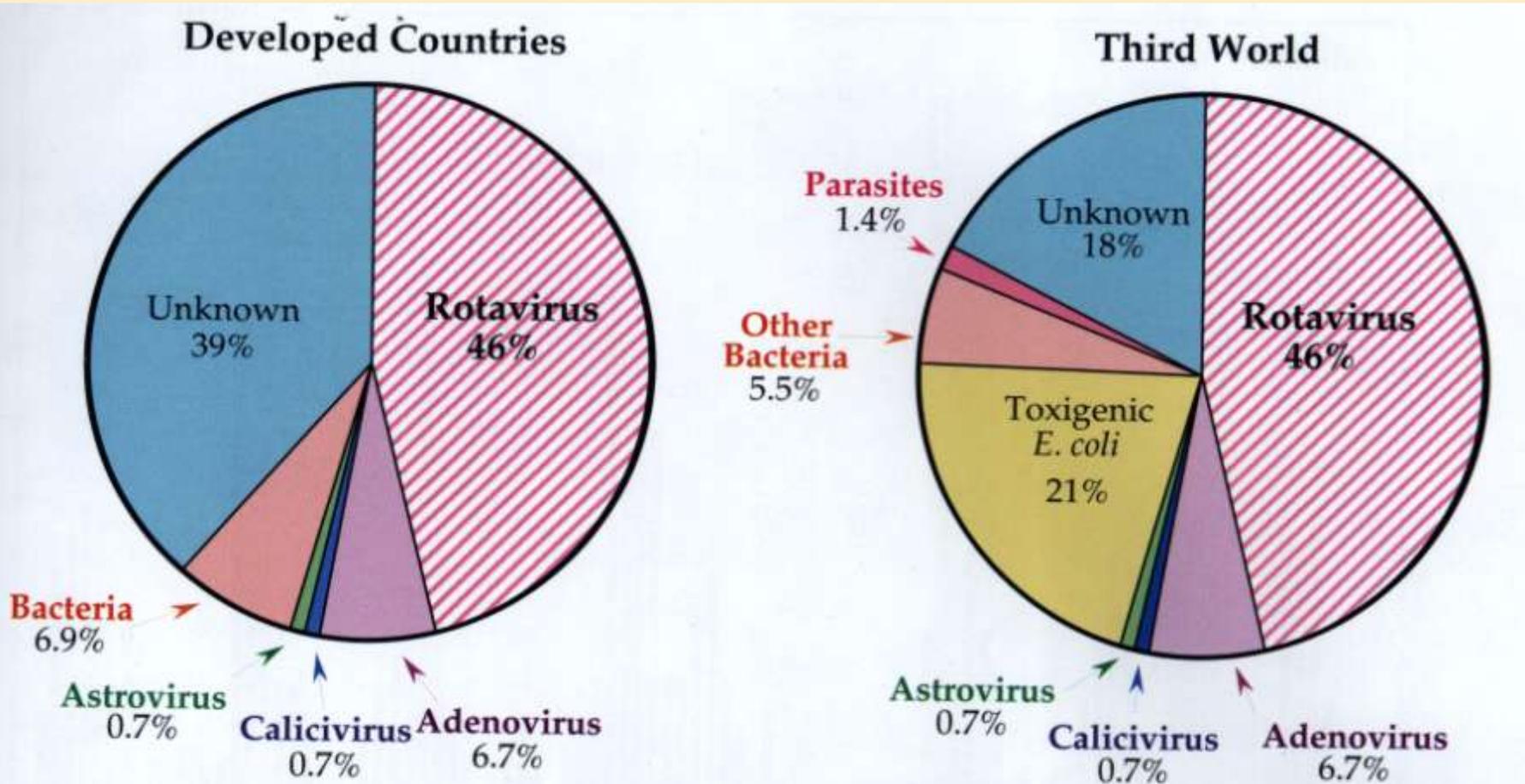


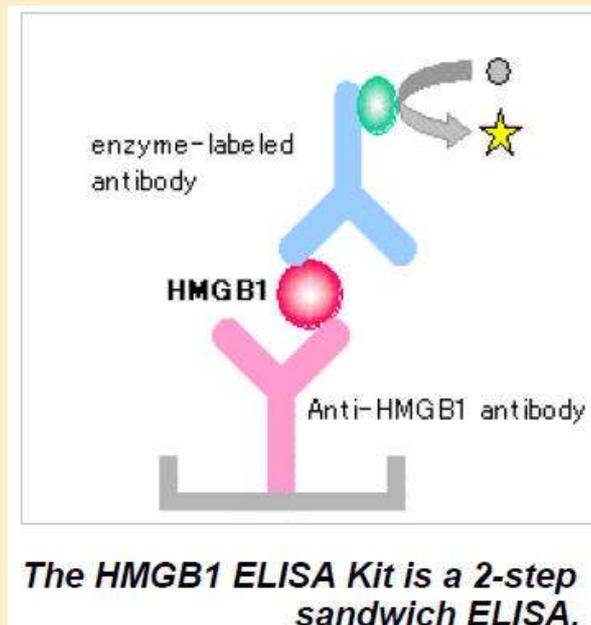
FIGURE 3.42 An estimate of the role of various etiologic agents in severe diarrheal disease requiring hospitalization in infants and young children in developed countries and in the Third World. [Adapted from Kapikian (1993).]

La letalità nelle aree in via di sviluppo è spesso una conseguenza della **disidratazione**, piuttosto che conseguenza diretta dell'infezione (uguale % in paesi sviluppati).

Diagnosi

Nei casi di bambini con gastroenterite severa seguita da diarrea, si cercano i Rotavirus **nelle feci**, mediante **saggio immunoenzimatico specifico**.

Ci sono diversi kit commerciali che rivelano tutti i sierotipi di Rotavirus A. Altri metodi includono la **microscopia elettronica** e la analisi mediante PCR dopo retrotrascrizione (**RT-PCR**), che possono rivelare e identificare tutte le specie e i sierotipi di rotavirus umani finora conosciuti.



VACCINO

A causa dell'elevata percentuale di bambini (soprattutto tra 6 e 24 mesi) colpita da diarrea indotta da Rotavirus e l'elevata mortalità che ne deriva nei paesi in via di sviluppo, gli USA nel 1998 avevano autorizzato un vaccino, il **RotaShield®**, altamente efficace contro il rotavirus che, dopo solo 7 mesi, fu **ritirato** dal mercato per l'elevata incidenza d'invaginazioni intestinali in bambini vaccinati, ipotesi successivamente smentita.

Nel 2006 sono stati brevettati altri due vaccini anti-rotavirus, ambedue a base di **virus vivi attenuati**, da somministrare per via orale: un vaccino monovalente derivato da un ceppo umano (**Rotarix®**) e un vaccino pentavalente umano-bovino riassortante (**RotaTeq®**).

Entrambi hanno mostrato profili di efficacia e sicurezza molto buoni in trials clinici, senza aumento del rischio di invaginazione intestinale, con conseguente ostruzione. I nuovi vaccini anti-rotavirus sono stati introdotti per la vaccinazione di routine in numerosi Paesi, sia industrializzati sia in via di sviluppo.