

The background of the slide features a series of parallel diagonal stripes that create a sense of depth and movement. The stripes are light gray and are set against a darker gray background, all on a white gradient. The stripes are oriented from the top-left towards the bottom-right.

Retrovirus,  
una categoria particolare di virus a RNA

# HIV (Human Immunodeficiency Virus)

“predatore” (o “parassita”) molecolare di umani e altri vertebrati

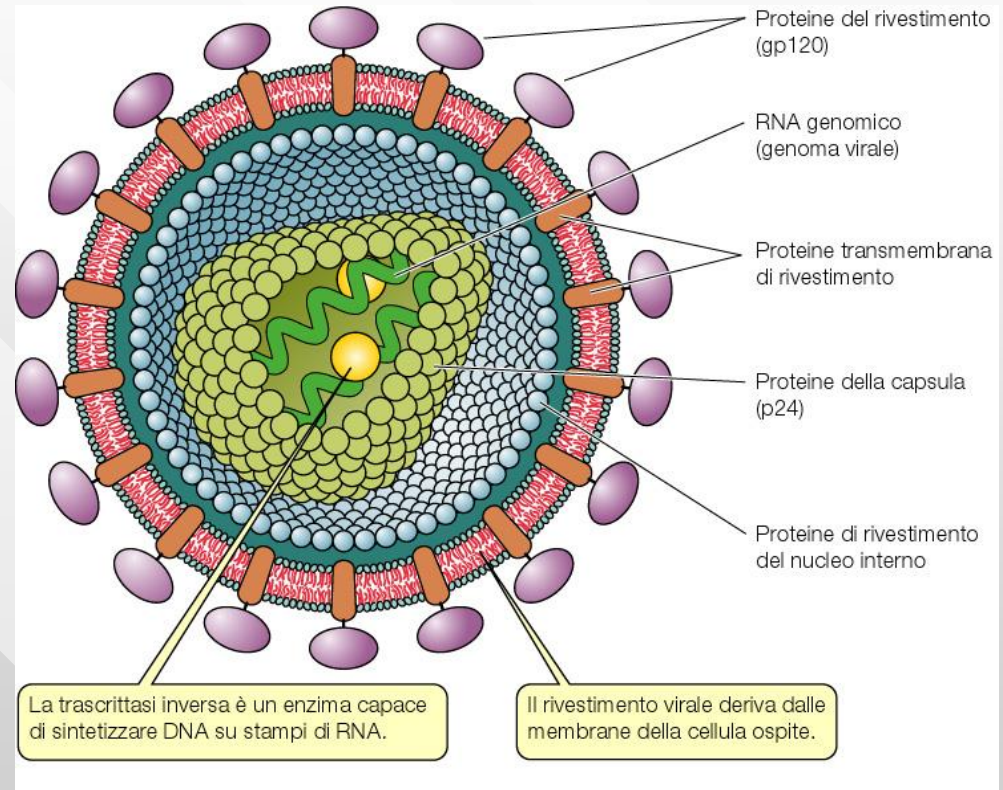
HIV è l'agente della sindrome da immunodeficienza acquisita (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome o AIDS)

HIV è un lentivirus a RNA

→ RETROVIRUS

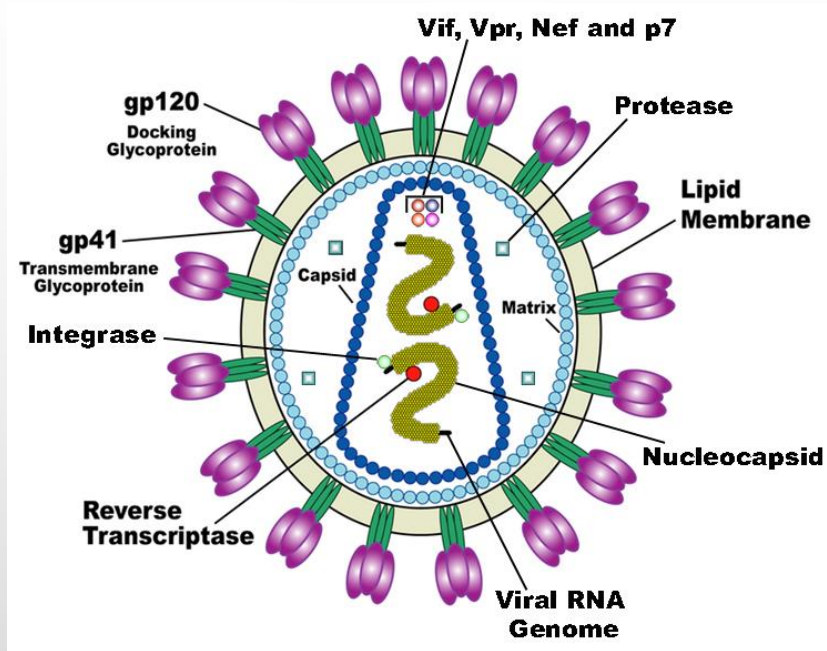
→ Prima eccezione scoperta al “dogma centrale”

(W. Temin, 1980)



# HIV:

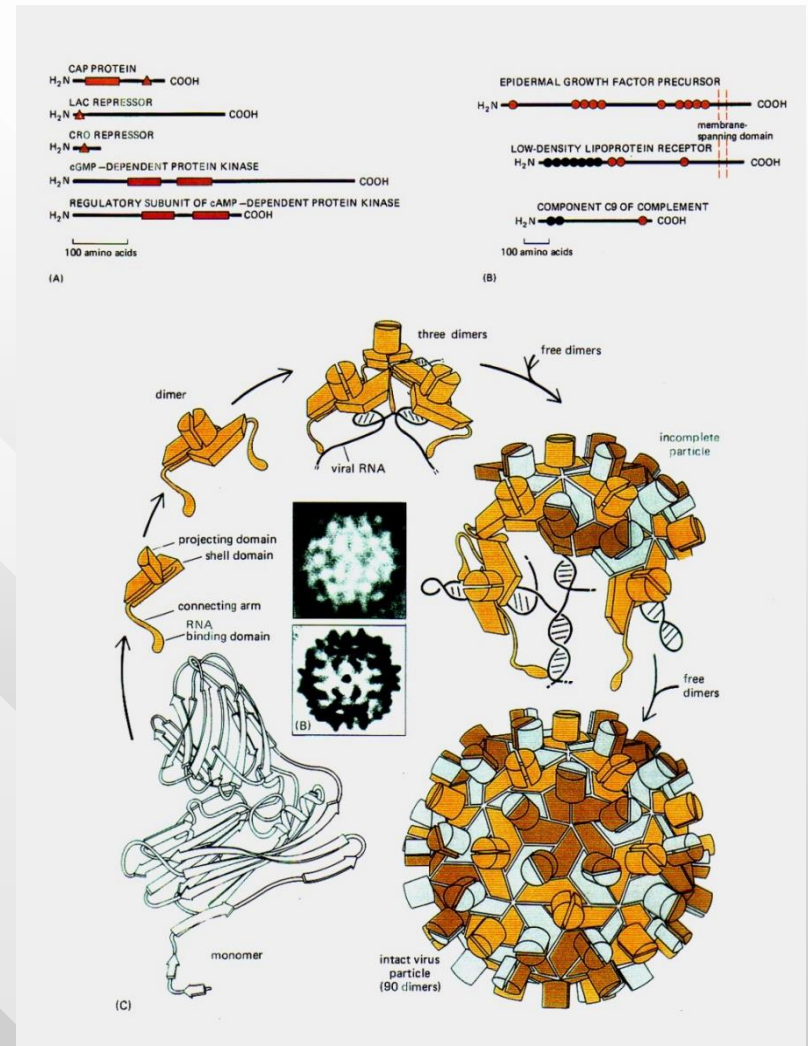
## interazioni tra genoma e proteine del capside



Vi sono due tipi di HIV noti:

**HIV-1**, ad alta infettività e pericolosità, diffuso in tutto il mondo

**HIV-2**, a bassa infettività e pericolosità, diffuso quasi esclusivamente in Africa occidentale



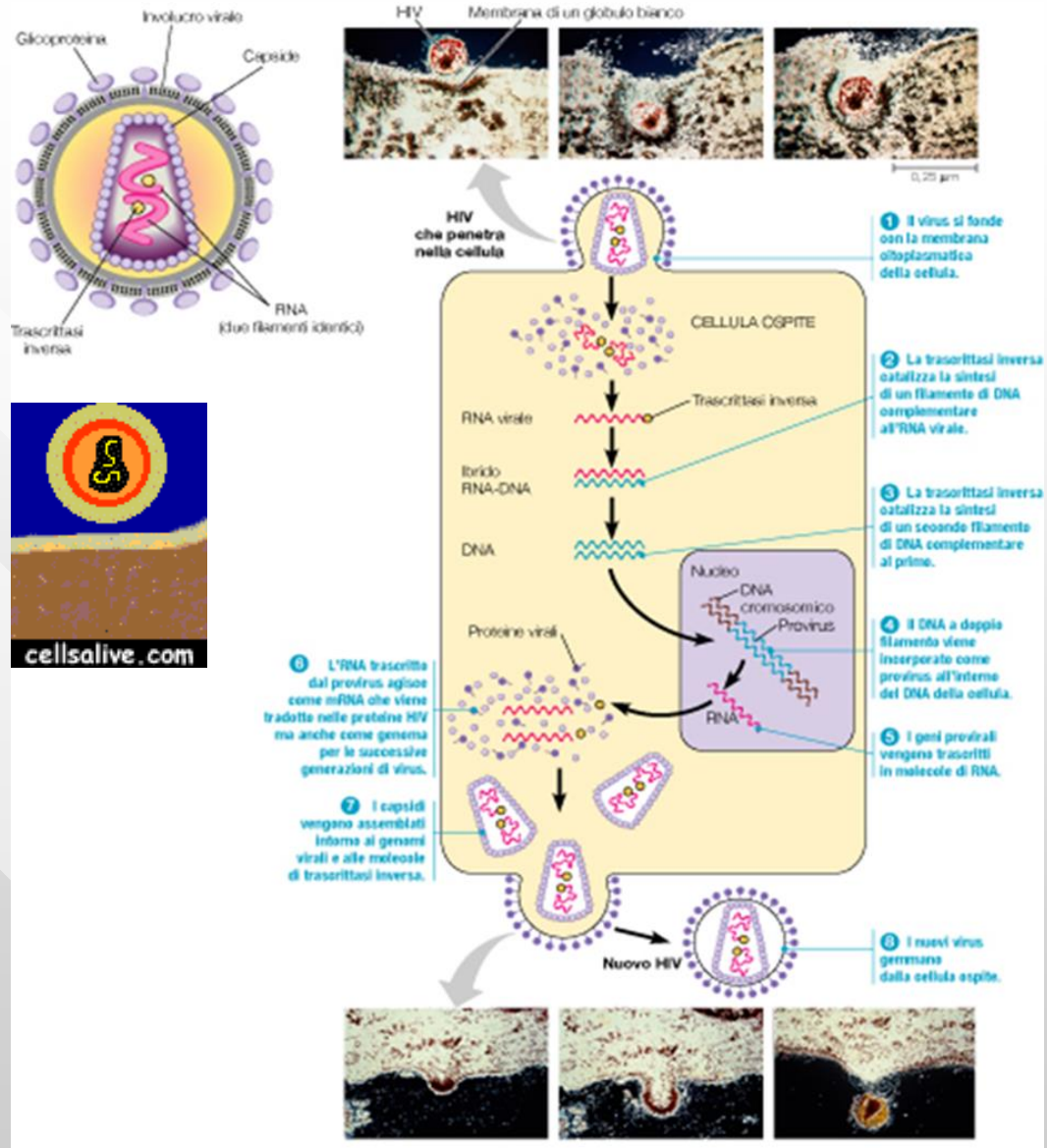
## Ciclo di HIV

il virus contiene l'enzima **trascrittasi inversa**,  
 una **DNA polimerasi RNA-dipendente**,  
 che copia il genoma a RNA in DNA

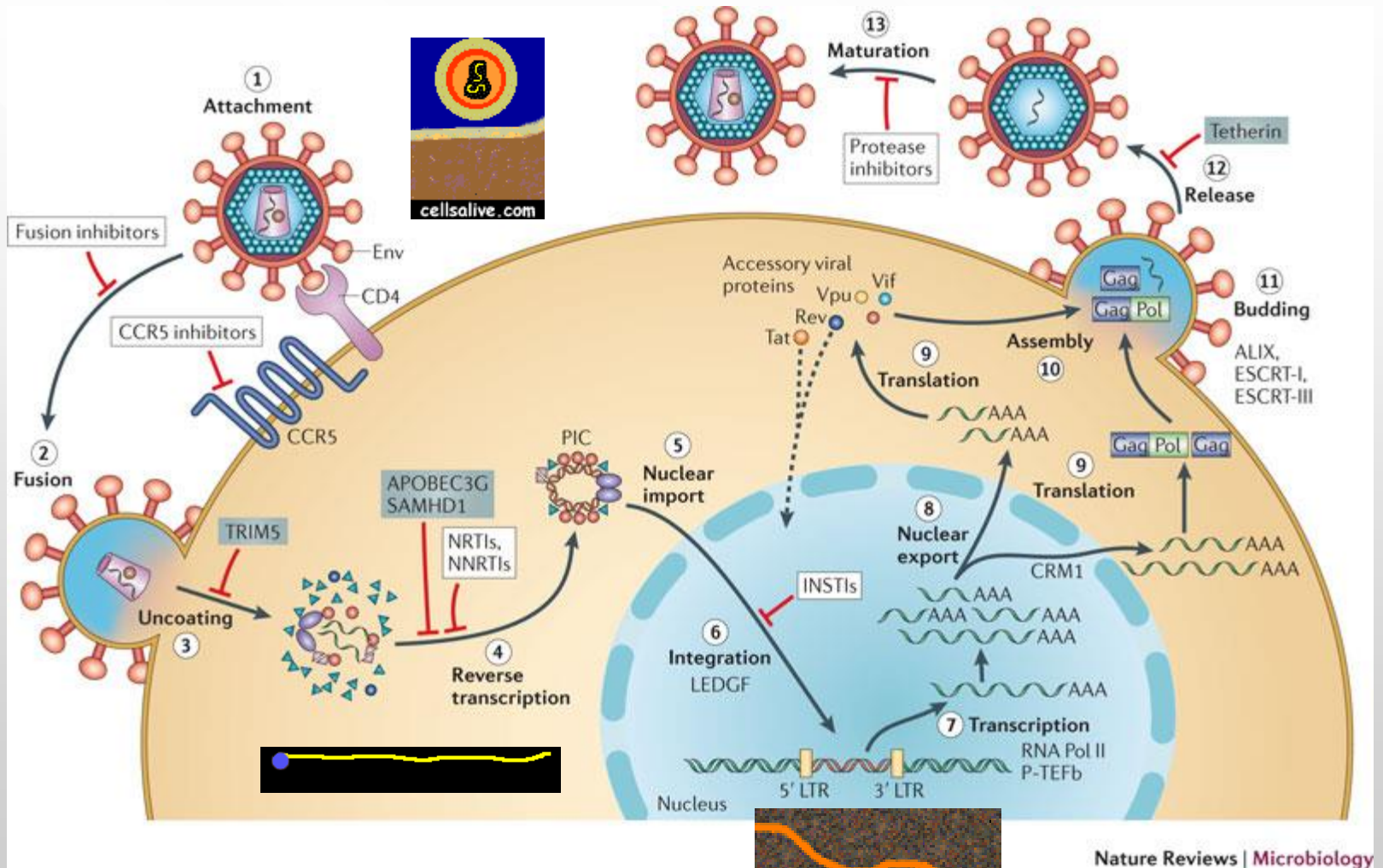


→ **inversione del "dogma centrale"**

Filmati



# Ciclo di HIV

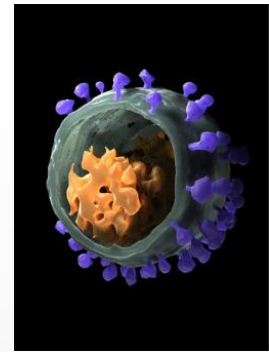
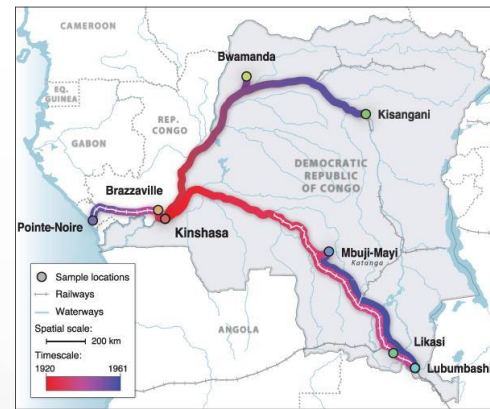


Fonte: <https://www.nature.com>

L'origine di HIV-1 è legata al 'salto di specie' tra il **Simian Immunodeficiency Virus (SIV)** avvenuta probabilmente nell'Africa sub-sahariana tra il ceppo SIVcpz di *Pan troglodytes* e l'uomo, **in un periodo imprecisato tra il 1908 e il 1930**, presumibilmente per attività di **caccia e macellazione**

Il primo **caso documentato** di infezione umana da HIV **risale al 1920** e riguarda un cacciatore nella regione di confine tra il Camerun e il Congo (Faria et al., Science, 2014)

L'epidemia si è in seguito diffusa globalmente con modalità non ancora del tutto chiarite intorno al 1960-1970



Published in final edited form as:  
*Science*. 2014 October 3; 346(6205): 56-61. doi:10.1126/science.1256739.

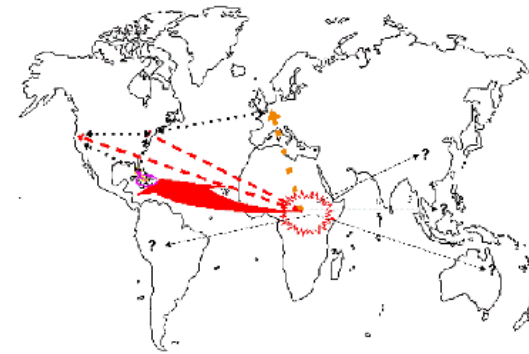
### The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

Nuno R. Faria<sup>1,2</sup>, Andrew Rambaut<sup>3,4,5</sup>, Marc A. Suchard<sup>6,7</sup>, Guy Baele<sup>2</sup>, Trevor Bedford<sup>8</sup>, Melissa J. Ward<sup>3</sup>, Andrew J. Tatem<sup>4,9</sup>, João D. Sousa<sup>2,10</sup>, Nimalan Arinaminpathy<sup>1</sup>, Jacques Pépin<sup>11</sup>, David Posada<sup>12</sup>, Martine Peeters<sup>13</sup>, Oliver G. Pybus<sup>1,7,1</sup>, and Philippe Lemey<sup>2,7,1</sup>

<sup>1</sup>Department of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3PS, UK

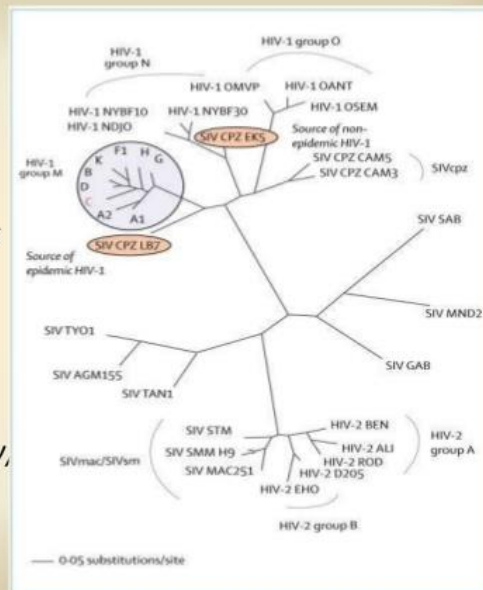
<sup>2</sup>KU Leuven – University of Leuven, Department of Microbiology and Immunology, Rega Institute for Medical Research, Clinical and Epidemiological Virology, Minderbroedersstraat 10, B-3000 Leuven, Belgium

### Probable Routes of Initial Global Spread of HIV-1 in the 1960s and 1970s



### Evolution of SIV into HIV

- Retroviridae
- Lentiviridae
- Same modes of transmission.
- Introduction of simian immunodeficiency virus into the human population.
- primate simian immunodeficiency viruses: HIV-2 from SIVsm (sooty mangabey), and HIV-1 from SIVcpz (chimpanzee).

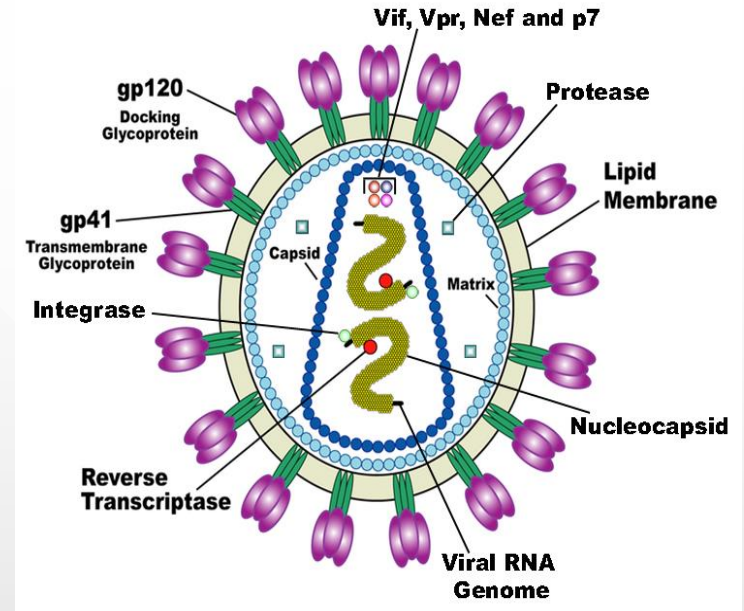


## Farmaci per la terapia anti-HIV

I principi attivi interferiscono con l'**attività della trascrittasi inversa** (retrotrascrizione) e le **modifiche post-traduzionali delle proteine del virus** (Highly Active Anti-Retroviral Therapy, HAART)

- Inibitori della trascrittasi inversa (NRTI)
- inibitori della proteasi
- Inibitori della fusione tra il pericapside e la membrana cellulare
- inibitori dell'integrasi
- antagonisti del co-recettore delle chemiochine CCR-5

Sono in fase di sperimentazione clinica un **vaccino ideato in Italia** (basato sulla proteina p17 del core virale resa immunogena) e un **altro ideato in Spagna** (basato su una risposta immunitaria generalizzata)



# OMS Guidelines 2018: HIV-AIDS

## Obiettivi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità nella prevenzione e terapia dell'infezione da HIV

Sito Web <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>

Si ritiene che più di **35 milioni di persone siano morte per AIDS fino al 2018** (940 000 morti nel 2017)

Circa 37 milioni di persone sono attualmente affette dal virus (1.8 milioni di nuove infezioni nel 2017) e tra queste **21.7 milioni (59%)** ricevono giornalmente una terapia antiretrovirale

### Obiettivi OMS 2018

- Aumento dell'**accessibilità alle cure**
- **Miglioramento della qualità di vita** e tollerabilità delle cure
- **Riduzione del numero di nuovi casi** tramite terapia preventiva e somministrazione precoce di antivirali
- Diminuzione dell'**incidenza** e della **mortalità** dovute alla **tubercolosi ad estesa farmacoresistenza** in pazienti HIV
- **Riduzione sostanziale del numero di casi pediatrici di HIV** e di trasmissione madre-figlio, intensificando le campagne di prevenzione

### ANTIRETROVIRAL REGIMENS

#### Background

Since 2016, WHO has recommended tenofovir disoproxil fumarate (TDF) + lamivudine (3TC) (or emtricitabine, FTC) + efavirenz (EFV) 600 mg as the preferred first-line antiretroviral therapy (ART) regimen for adults and adolescents. WHO recommended dolutegravir (DTG) as an alternative option for first-line ART because of the uncertainty regarding the safety and efficacy of DTG during pregnancy and among people living with HIV receiving rifampin-based tuberculosis (TB) treatment.

Since WHO published the 2016 ARV guidelines (1), several studies have evaluated the safety and efficacy of DTG during pregnancy, among children and among people with HIV-associated TB infection. In addition, increasing levels of pretreatment antiretroviral (ARV) drug resistance documented in low- and middle-income countries prompted WHO to issue guidelines recommending that countries with pretreatment resistance to EFV or nevirapine (NVP) at or above 10% should urgently consider revising their first-line regimens (2). DTG has been approved for children older than six years, and raltegravir (RAL) has now been approved for use from birth, providing additional options for neonates and children living with HIV.

New WHO interim guidelines contain recommendations regarding preferred first-line regimens for adults, adolescents and children initiating ART, which now include DTG and RAL (Box 1).

#### BOX 1. RECOMMENDATIONS: FIRST-LINE ARV DRUG REGIMENS

1. A DTG based regimen may be recommended as a preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART (conditional recommendation)
  - Adults and adolescents (moderate-certainty evidence)
  - Women and adolescent girls of childbearing potential<sup>a</sup> (very-low-certainty evidence)
  - Infants and children with approved DTG dosing<sup>b</sup> (low-certainty evidence)

Note of caution on using DTG during the periconception period and for women and adolescent girls of childbearing potential

- Exposure to DTG at the time of conception may be associated with neural tube defects among infants.
- DTG appears to be safe when started later in pregnancy; after the period of risk of neural tube defects, up to eight weeks after conception.
- Adolescent girls and women of childbearing potential who do not currently want to become pregnant can receive DTG together with consistent and reliable contraception; based on limited data, hormonal contraception and DTG have no reported or expected drug-drug interactions.

2. An EFV-based regimen is a safe and effective first-line regimen recommended for use by the WHO 2016 ARV drug guidelines and can be used among women of childbearing potential during the period of potential risk for developing neural tube defects (at conception and up to eight weeks after conception).<sup>a</sup>

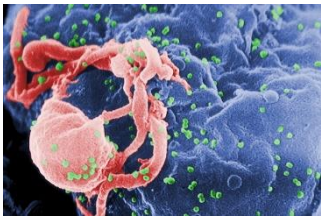
- National programmes should consider the balance of benefits and risks, including fertility levels, contraceptive availability and coverage, pretreatment resistance to non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors at the population level, drug availability and the maternal and infant toxicity profile when selecting the optimal ARV drug regimen for women and adolescent girls of childbearing potential.

2. An RAL-based regimen may be recommended as an alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (conditional recommendation, low-certainty evidence)

3. An RAL-based regimen may be recommended as a preferred first-line regimen for neonates (conditional recommendation, very-low-certainty evidence)

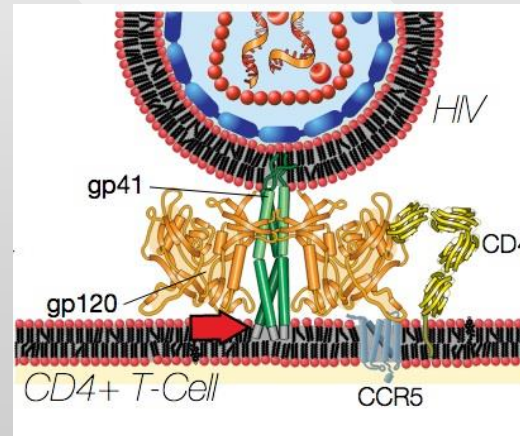
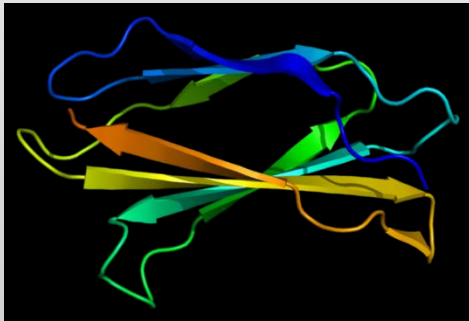
<sup>a</sup> 2016 WHO consolidated guidelines on the use of ARV drugs for treating and preventing HIV infection.





Una grande speranza per i bambini che rischiano il contagio da HIV alla nascita

- Un gruppo di scienziati ha scoperto che la **tenascina-C (TNC)**, una proteina della matrice extracellulare ad attività cicatrizzante e antiadesiva, naturalmente presente nel latte materno, **è in grado di catturare e neutralizzare i virioni HIV** (Fouda et al., 2013)
- **L'allattamento al seno da parte di madri sane può quindi proteggere i neonati dall'infezione da HIV**



### Tenascin-C is an innate broad-spectrum, HIV-1-neutralizing protein in breast milk

Genevieve G. Fouda<sup>1</sup>, Frederick H. Jaeger<sup>2</sup>, Joshua D. Amos<sup>3</sup>, Carrie Ho<sup>3</sup>, Erika L. Kunz<sup>4</sup>, Kara Anasti<sup>5</sup>, Lisa W. Stamper<sup>6</sup>, Brooke E. Lieber<sup>6</sup>, Kimberly H. Barbas<sup>7</sup>, Tomoo Ohashi<sup>8</sup>, Martin Arthur Moseley<sup>9</sup>, Hua-Xin Liao<sup>10</sup>, Harold P. Erickson<sup>11</sup>, S. Munir Alam<sup>11</sup>, and Sallie R. Perma<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Human Vaccine Institute, <sup>2</sup>Department of Cell Biology, <sup>3</sup>Institute for Genome Sciences and Policy, and <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710; and <sup>5</sup>Lactation Support Program, Children's Hospital Boston, Boston, MA 02115

Edited\* by Robert C. Gallo, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, and approved October 3, 2013 (received for review April 19, 2013)

Achieving an AIDS-free generation will require elimination of postnatal transmission of HIV-1 while maintaining the nutritional and immunologic benefits of breastfeeding for infants in developing regions. Maternal/infant antiretroviral prophylaxis can reduce postnatal HIV-1 transmission, yet toxicities and the development of drug-resistant viral strains may limit the effectiveness of this strategy. Interestingly, in the absence of antiretroviral prophylaxis, greater than 90% of infants exposed to HIV-1 via breastfeeding remain uninfected, despite daily mucosal exposure to the virus for up to 2 y. Moreover, milk of uninfected women inherently neutralizes HIV-1 and prevents virus transmission in animal models, yet the factor(s) responsible for this anti-HIV activity is not well-defined. In this report, we identify a primary HIV-1-neutralizing protein in breast milk, Tenascin-C (TNC). TNC is an extracellular matrix protein important in fetal development and wound healing, yet its antimicrobial properties have not previously been established. Purified TNC captured and neutralized certain oligosaccharides in milk and the risk of infant HIV-1 acquisition (16), potentially explained by the ability of oligosaccharides to prevent HIV-1 virion interaction with dendritic cells (17, 18). However, a previous report of the HIV-1-inhibitory properties of mucosal fluids noted that the majority of the HIV-1-neutralizing activity of milk was solely contained in the high molecular mass protein fraction (>500 kDa), which would not be accounted for by previously identified HIV-1-neutralizing factors in breast milk (7). Thus, the primary, high molecular mass HIV-1-neutralizing factor in breast milk remains to be identified, and identification of this factor may inform immunologic strategies to prevent postnatal HIV-1 transmission.

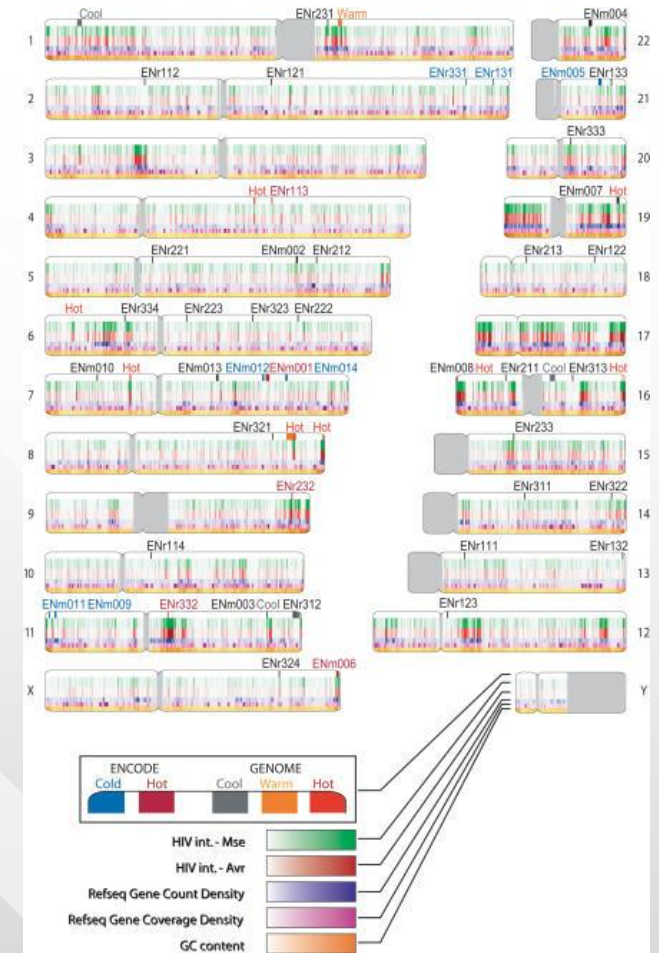
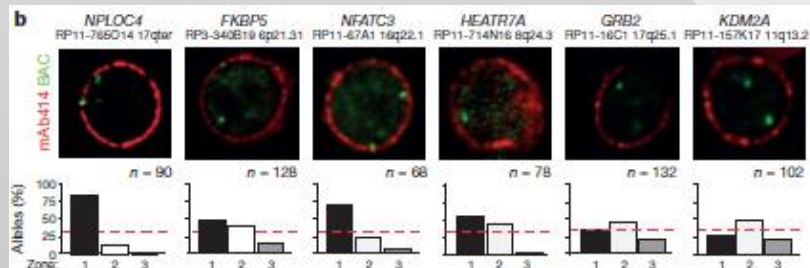
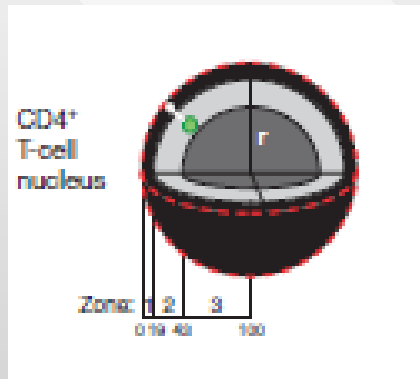
**Results**  
**Identification of a High Molecular Mass Innate HIV-1-Neutralizing Protein in Breast Milk.** To identify the high molecular mass HIV-1-neutralizing protein in milk, we screened mature milk samples from uninfected women (collected between 2 wk and 7 mo

Fonte: Fouda et al., PNAS 110, 18220-18225, 2013

# Scoperto il 'nascondiglio' di HIV nel genoma umano

Nei cromosomi umani il virus HIV si può integrare in 40569 siti trascrizionalmente attivi, più frequenti sui cromosomi 1, 17, 19 e 22 (Wang et al, Nature 2007)

Nel 2015 un gruppo di ricerca italiano dell'International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) di Trieste ha scoperto che HIV si integra preferenzialmente nelle regioni cromosomiche trascrizionalmente attive più vicine ai pori della membrana nucleare (Marini et al., Nature 2015)



LETTER

doi:10.1038/nature14226

## Nuclear architecture dictates HIV-1 integration site selection

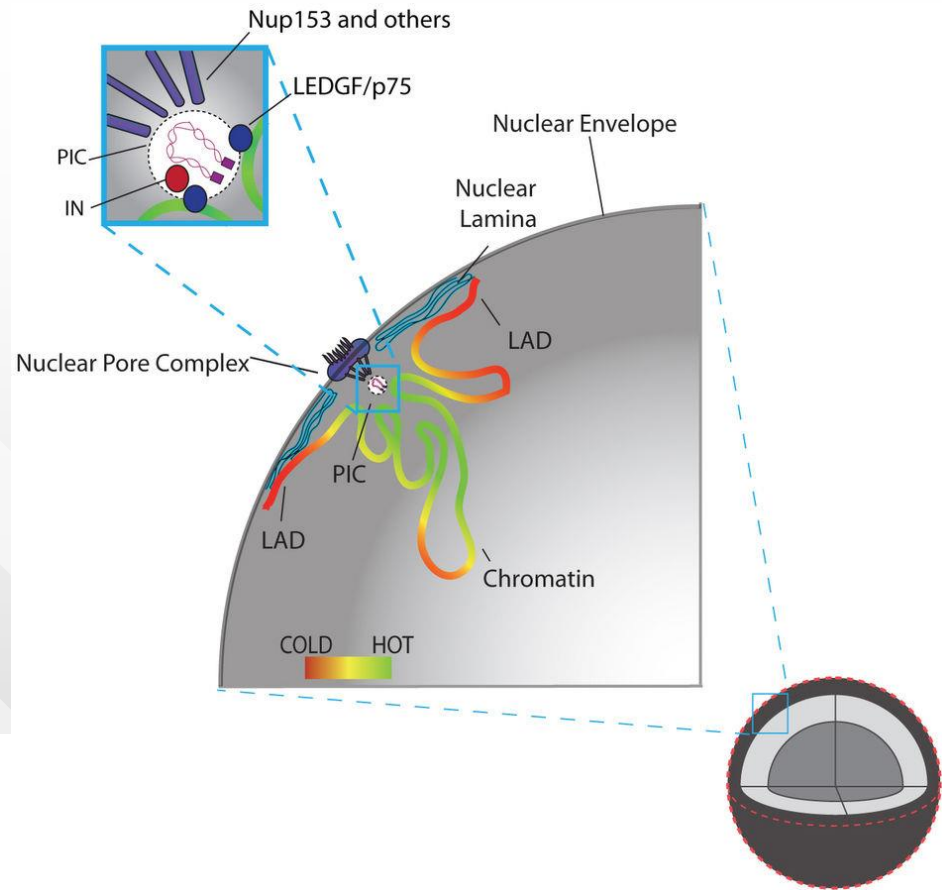
Bruna Marini<sup>1</sup>, Attila Kertesz-Farkas<sup>2\*</sup>, Hashim Ali<sup>3\*</sup>, Bojana Lucic<sup>4†</sup>, Kamil Lisek<sup>4†</sup>, Lara Manganaro<sup>5†</sup>, Sandor Pongor<sup>2†</sup>, Roberto Luzzati<sup>1,4</sup>, Alessandra Recchia<sup>3</sup>, Fulvio Mavilio<sup>3,6</sup>, Mauro Giacca<sup>1,4,6</sup> & Marina Lusic<sup>3†</sup>

Long-standing evidence indicates that human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) preferentially integrates into a subset of transcriptionally active genes of the host cell genome<sup>1-4</sup>. However, the reason why the virus selects only certain genes among all transcriptionally active regions in a target cell remains largely unknown. Here we show that HIV-1 integration occurs in the outer

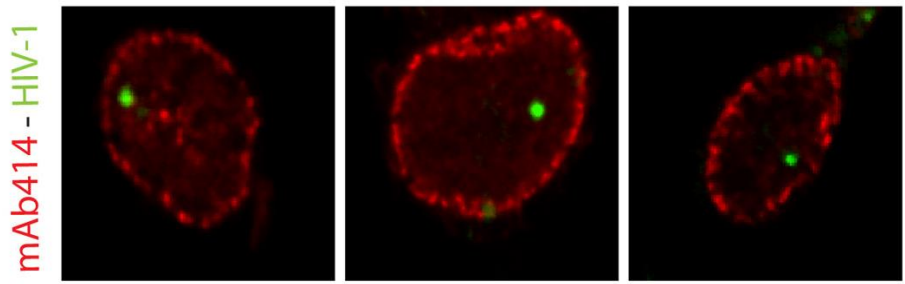
By applying three-dimensional immuno-DNA fluorescence *in situ* hybridization (FISH), we assessed the position of RIGs and other zones in primary CD4<sup>+</sup> T cells from healthy donors. Selected FISH probes, listed in the Supplementary Information, provided topological information for a total of 169 RIGs and other integration sites located within 10 megabases (Mb) from the centre of the probe (Extended Data Fig. 2).

La proteina **integrasi**, che trasporta il DNA a doppio filamento (retrotrascritto nel citoplasma a partire dall'RNA del virus), necessita di cofattori cellulari (Nup153 e LEDGF/p75) per attraversare i pori della membrana nucleare

Subito dopo avere attraversato il poro, il complesso integrasi-DNA virale **individua le regioni cromosomiche più vicine e facilmente accessibili** perché attivamente impegnate nella trascrizione, **ed integra il DNA virale in queste regioni (in verde)**, escludendo le parti del cromosoma legate alla lamina nucleare (Lamina-Associated Domains, LAD) e quelle più lontane, al centro del nucleo



Primary macrophages + HIV-1



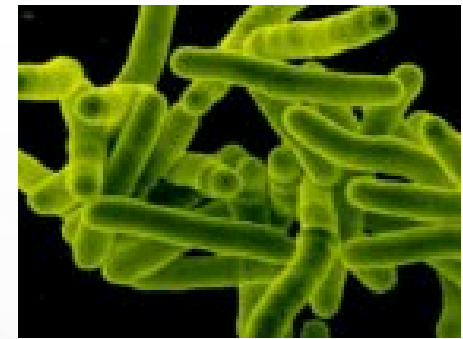
Distribuzione alla periferia del nucleo di marcatori del DNA di HIV-1 in macrofagi umani in coltura

Oltre ai macrofagi, in questo importante studio su HIV-1 sono state utilizzate **anche le cellule HeLa**

Fonte: Marini et al., Nature 521: 227-243, 2015

# Tubercolosi a estesa farmacoresistenza (“extensively drug resistant TB“, **XDR-TB**) associata ad HIV

- La tubercolosi (TBC) è causata dal batterio *Mycobacterium tuberculosis* (bacillo di Koch, 1882) che invade i polmoni con un meccanismo non ancora del tutto chiarito
- Malattia infettiva molto diffusa e generalmente a bassa incidenza patologica (intorno al 15%), ma ovunque **in aumento**
- Seconda malattia infettiva per mortalità dopo l’AIDS, **è in forte incremento nelle popolazioni con maggiore incidenza di HIV**: per una persona affetta da AIDS il rischio di contrarre TBC è 16-27 volte superiore rispetto a chi non è affetto: circa 33% dei decessi dovuti ad AIDS sono causati da TBC (dati WHO e CDC 2018)
- Probabilmente a causa della diffusione di HIV-AIDS e da trattamenti incompleti o inadeguati con antibiotici, a partire dal 1990 sono comparsi ceppi resistenti (Multi-Drug Resistant Tuberculosis, MDR-TB) **e ultra-resistenti (XDR-TB) ai farmaci**
- Tra circa 5000 casi di TBC riscontrati in Italia tra il 2008 e il 2016, il 10% riguarda l’età pediatrica e il 3% MDR-TB (dati ECDC 2018)



**ANYONE can be infected by TB**

Tuberculosis (TB) is a preventable and curable airborne bacterial infection. When people with untreated TB cough, sneeze or spit, they spread TB germs into the air and can infect others.

Who is at a higher risk of developing active TB? • HIV-infected people, including those on antiretroviral therapy • People with a weakened immune system

A quarter of the world's population has been infected by TB, but is not ill with the disease – this is called a latent TB infection (LTBI). Every 7th person in the WHO European Region is infected with LTBI. Up to 10% of people with LTBI will develop TB disease at some time in their lives.

Each day 1000 people fall sick with TB in the WHO European Region

TB is a major cause of death among people living with HIV

Each day 70 people in the WHO European Region lose their lives to TB. Countries in the east are most affected.

Multidrug-resistant TB (MDR-TB) is ravaging the WHO European Region, making it the most affected area of the world. One in four MDR-TB patients is not detected, and half of those detected are not cured. MDR-TB does not respond to the most effective first-line anti-TB drugs and is difficult to treat.

The TB Action Plan for the WHO European Region 2016–2020 has set targets for 2020

Key progress to date in the WHO European Region

- The WHO European Region has had the 'steepest decline' in new TB cases and TB deaths globally.
- The MDR-TB detection rate has more than doubled in five years.
- The MDR-TB treatment success rate has increased by 40% in five years.

The TB Action Plan includes strategic directions for all quarters of the WHO European Region with the ultimate goal of eliminating TB.

European countries are called upon to scale up efforts to achieve the Sustainable Development Goal 3.3: end the epidemic of tuberculosis by 2030. For every \$1 in effective TB prevention and care, \$43 can be saved.

Translating the Regional TB Action Plan for 2016–2020 into action will save over **3 000 000** lives

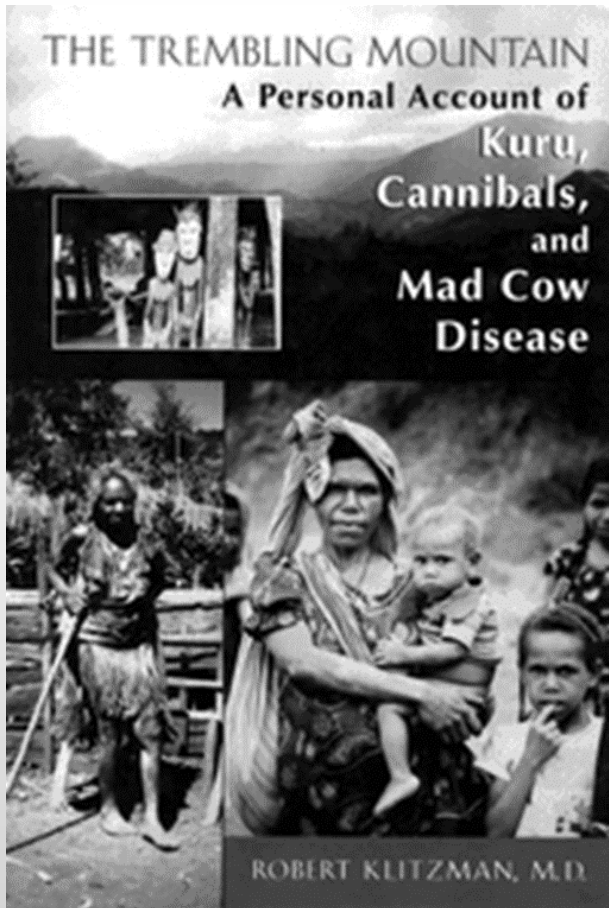
The WHO Regional Office for Europe supports Member States of the WHO European Region in their efforts to prevent and end TB and the European Centre for Disease Prevention and Control supports the regional level and European countries' own Member States.

For more information, visit <http://www.euro.who.int/tb> or [www.ecdc.europa.eu/en/tb/index.htm](http://www.ecdc.europa.eu/en/tb/index.htm)

© European Centre for Disease Prevention (ECDC) 2016. All rights reserved. ECDC is a part of the European Union. The European Union is not responsible for any use of the information contained in this document.

Fonti: <https://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>; <https://ecdc.europa.eu>

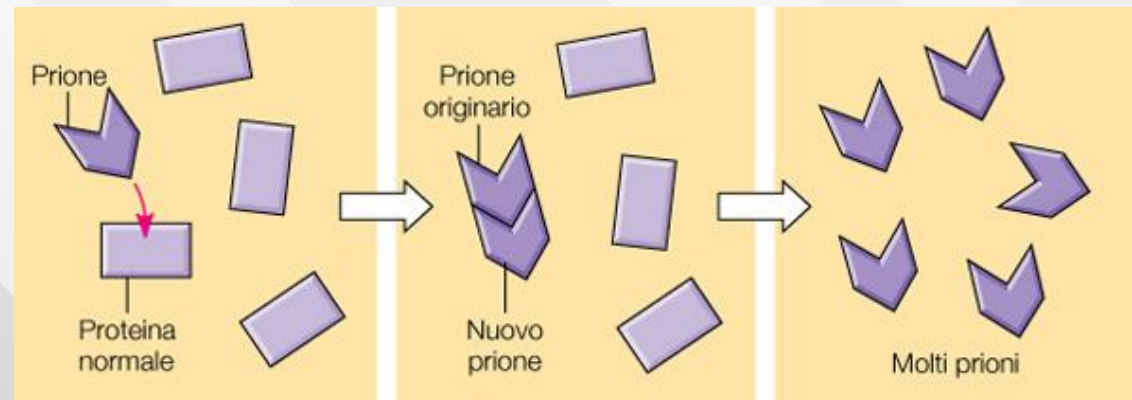




## Prioni

(proteinaceous infective agents)

agenti infettivi **privi di acidi nucleici**



Altro caso molto interessante di eccezione al “dogma centrale”

Fonte: Klitzman R., The Trembling Mountain, DaCapo Press, Cambridge, Massachusetts 2001

## Una strana malattia

- Nel 1950 Daniel C. Gajdusek, un virologo americano di origine ungherese, iniziò a studiare una malattia misteriosa frequente in alcune popolazioni indigene della regione di Fore, in Nuova Guinea

- La malattia, detta **“kuru”** (**“kuria/guria”**, in dialetto Fore **“tremore”**) colpiva giovani donne, adolescenti e bambini, con gravi disturbi nervosi, tremore e problemi motori, dimagrimento, demenza e morte



Daniel C. Gajdusek  
(1923-2008)



Gajdusek e il virologo australiano Michael Alpers attribuirono inizialmente la malattia ad un “virus lento” (**Lentivirus**), perché i tempi di incubazione della malattia erano generalmente lunghi

- La malattia compariva nelle tribu' dedite all'**endocannibalismo**, una forma di **cannibalismo rituale** legata ai funerali di persone di rango: durante questi riti, agli uomini erano riservate le "parti migliori e importanti" del defunto (come fegato e muscoli) e **alle donne e ai bambini erano assegnate le parti di "nessuna importanza", come il cervello**



- Gajdusek cercò invano di isolare il "virus lento" che riteneva responsabile della malattia e pubblicò i suoi risultati nel 1957



- La malattia scomparve spontaneamente quando le autorità del paese proibirono per legge i riti funerari cannibalistici

- Gajdusek continuò a studiare i meccanismi infettivi del kuru e di altre malattie simili e **nel 1976 ricevette il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia** insieme a Baruch S. Blumberg



Fonti: Klitzman, 2001; <http://www.who.int>

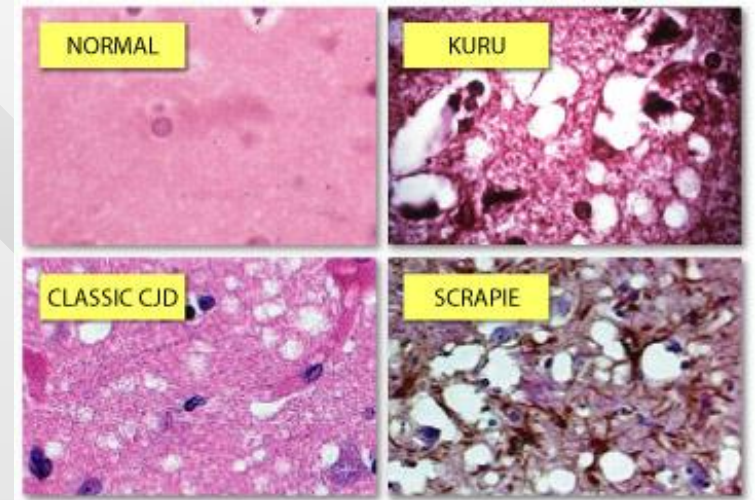
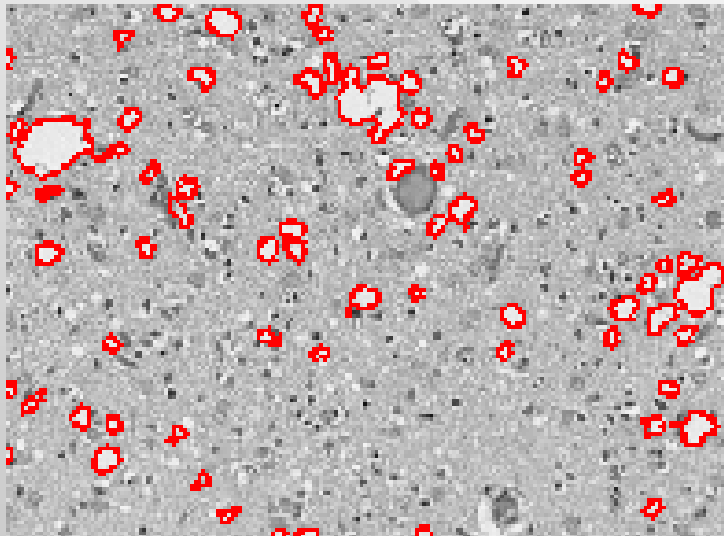
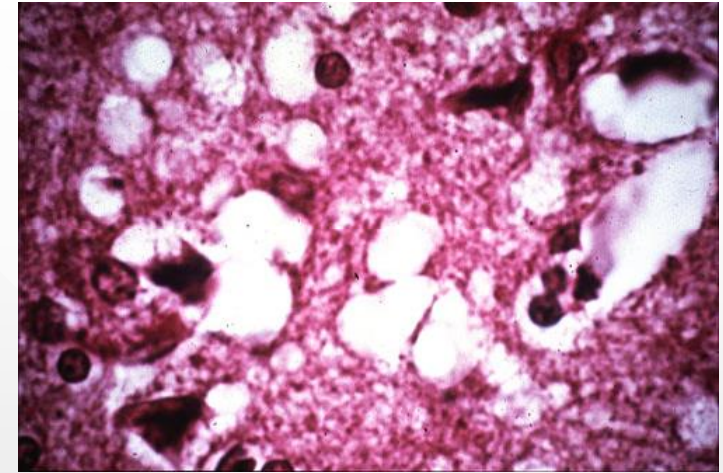


## Encefalopatie spongiformi

L'autopsia delle persone morte di kuru rivelò che nel loro cervello vi erano “**buchi**”, cioè **zone in cui le cellule erano morte**: questo conferiva al cervello un aspetto “**spongiforme**”

→ **Encefalopatie spongiformi** (ES, in inglese SE)

In seguito furono riscontrati sintomi molto simili e **risultati autoptici analoghi** in altre **malattie umane sporadiche e fatali**, come la malattia di Creutzfeld-Jacob (**CJD**) e la malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker (**GSS**)



Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

## Altre strane malattie

- A partire dal 1770 era apparsa in Europa una grave malattia degli ovini, detta “**scrapie**” (dall’inglese *to scrape, grattarsi*), caratterizzata da perdita del vello, tremiti, movimenti non coordinati, dimagrimento e deperimento fino alla morte

- Malattie simili erano state segnalate anche per in cervi, felini, visoni e altri animali selvatici in cattività

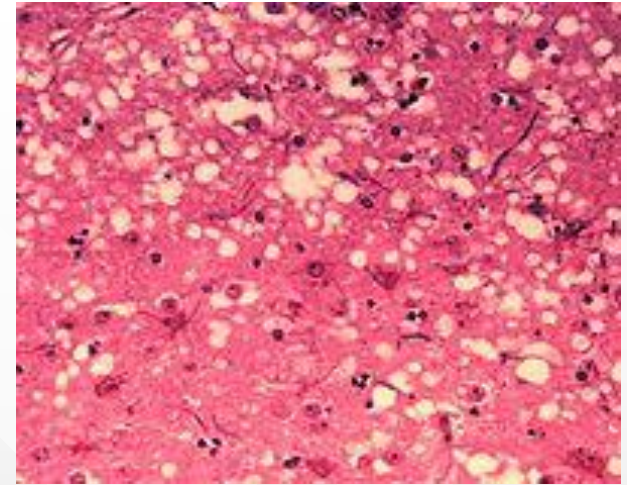


## Encefalopatie spongiformi e malattie neurologiche correlate

Malattia	Soggetti affetti
- Scrapie	Pecore e capre
- Encefalopatia trasmissibile	Visoni
- Malattia di deperimento cronico	Cervi e alci
- BSE	Bovini
- FSE	Gatti domestici
- Altre SE	Animali ospitati negli zoo
- Kuru	Umani (e forse scimpanzé)
- CJD	Umani
- GSS	Umani
- FFI	Umani
- nvCJD	Umani

Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

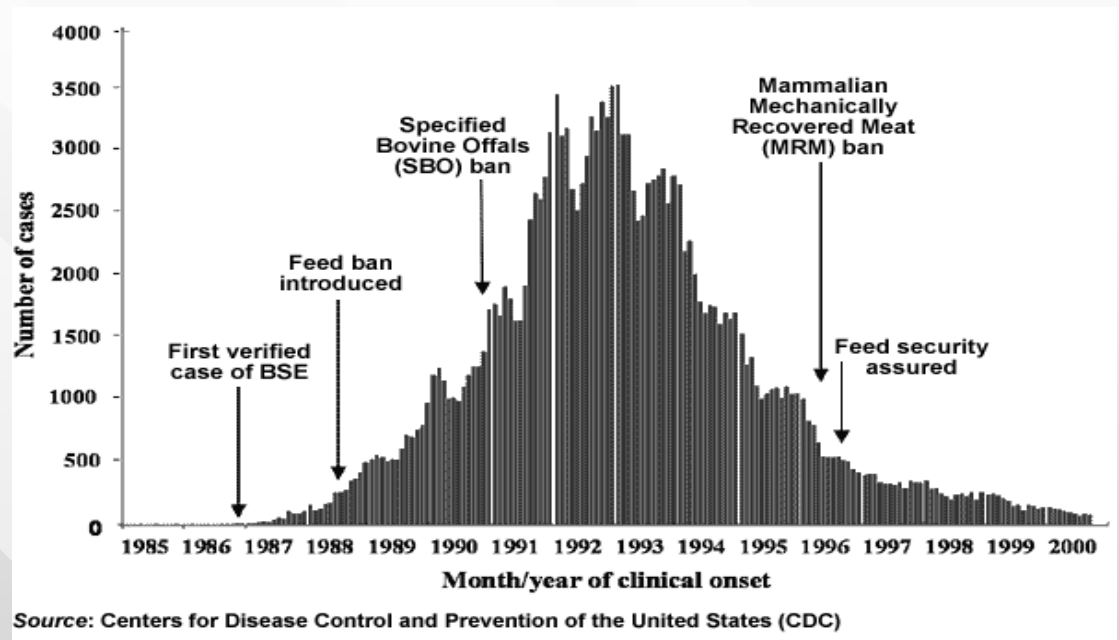
## Principali encefalopatie spongiformi



- **BSE**: bovine spongiform encephalopathy, **encefalopatia spongiforme bovina**
- **CJD**: Creutzfeldt-Jakob Disease, **malattia di Creutzfeld-Jakob** (diagnosticata da H.G. Creutzfeld e A. Jakob nel 1920)
- **GSS**: Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, **malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker**
- **FFI**: **F**atal **F**amilial **I**nsomnia, **insonnia familiare fatale**

Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

## BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy): la malattia della “mucca pazza”



Dal 1986 al 2004 è avvenuta una **grave epidemia di BSE**, con 184 500 casi di bovini colpiti, **in Inghilterra e in altri paesi europei**

Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

# Una tragica catena alimentare

L'epidemia di BSE tra i bovini risultò correlata ad un aumento dei casi di CJD, in una nuova forma (detta **nuova variante CJD**, o **nvCJD**) a **decorso molto rapido, che colpiva persone giovani o giovanissime**

Con ogni probabilità **il prione agente dello scrapie era passato dagli ovini ai bovini** ("salto di specie") tramite le farine animali usate come integratori alimentari per i bovini da carne: a loro volta **i bovini affetti avevano trasmesso i prioni** ad un certo numero di persone che ne avevano consumato la carne infetta

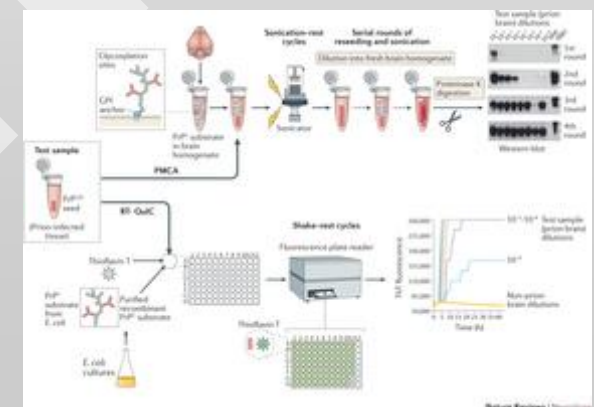
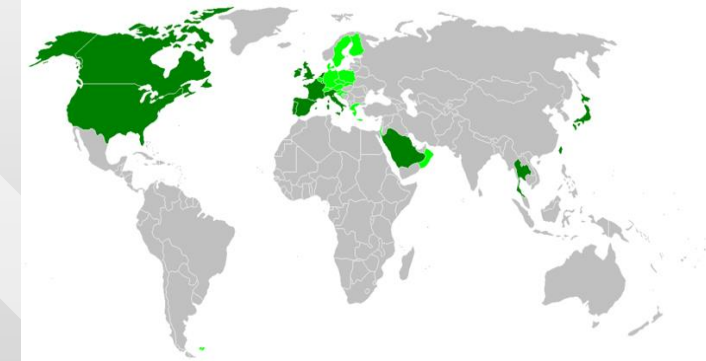
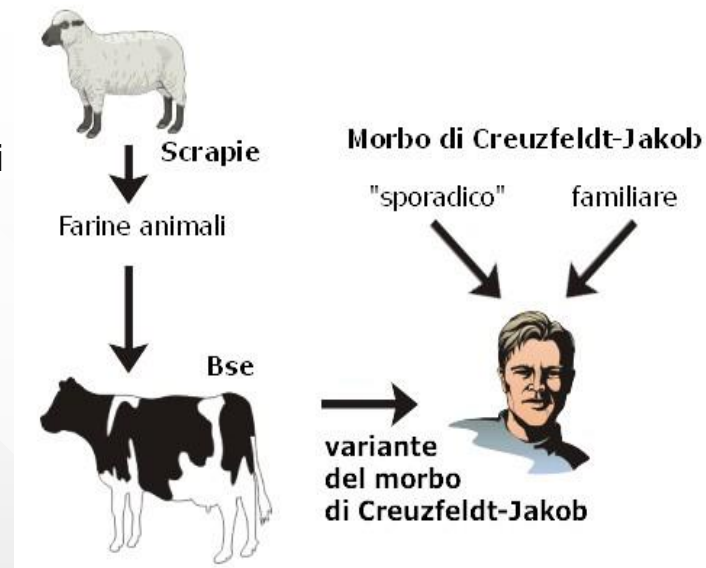
I severissimi controlli praticati dal 1993 in poi su carni e alimentazione dei bovini, uniti a nuove tecniche diagnostiche molecolari, hanno permesso di fermare l'epidemia e ridurre quasi a zero i casi di BSE e nvCJD

**Fino al 2018** sono stati riscontrati **in Italia 8 decessi dovuti a nCJD**

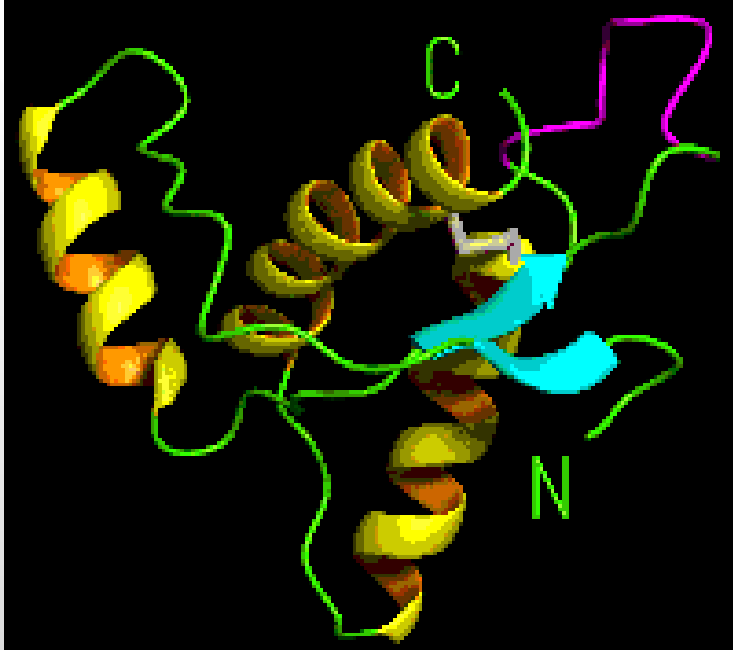
Nel 2016 un gruppo di ricercatori italiani ha sviluppato un metodo rapido e preciso per la diagnosi di CJD tramite analisi della mucosa olfattiva (Zanusso et al., Nature Reviews Neurology 2016)

Fonti: <http://www.who.int>;

Zanusso et al., Nature Reviews Neurology, 12: 325-333, 2016



Un secondo premio Nobel  
assegnato per gli studi sui prioni



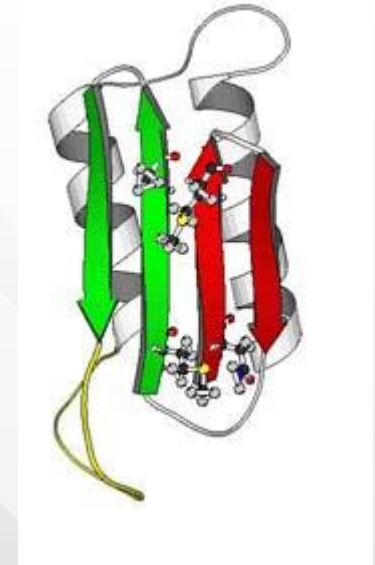
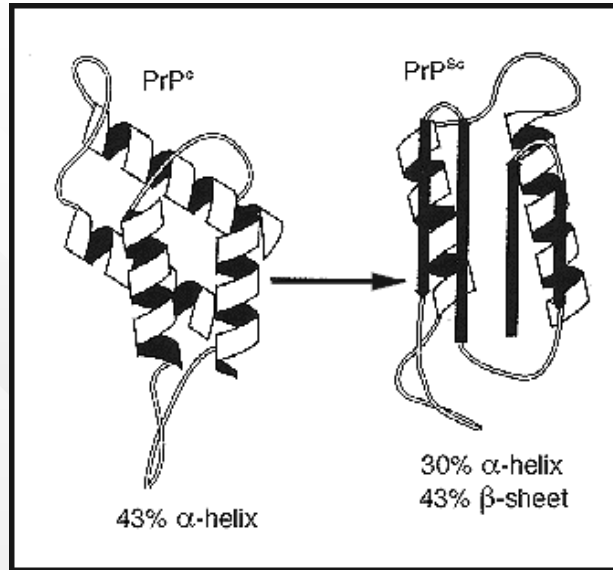
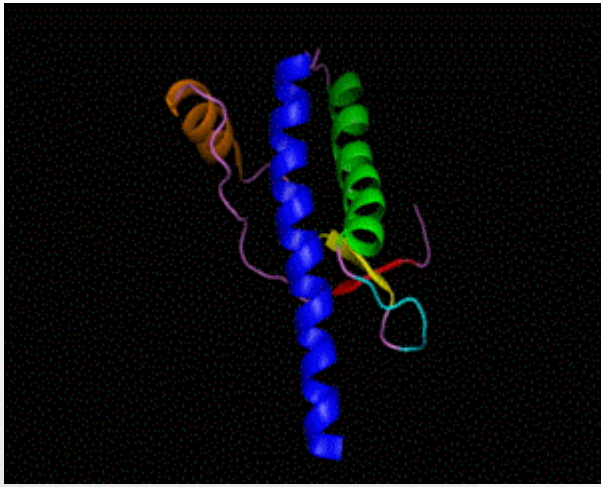
Stanley G. Prusiner  
Direttore

Institute Neurodegenerative Diseases,  
Università di California (San Francisco)

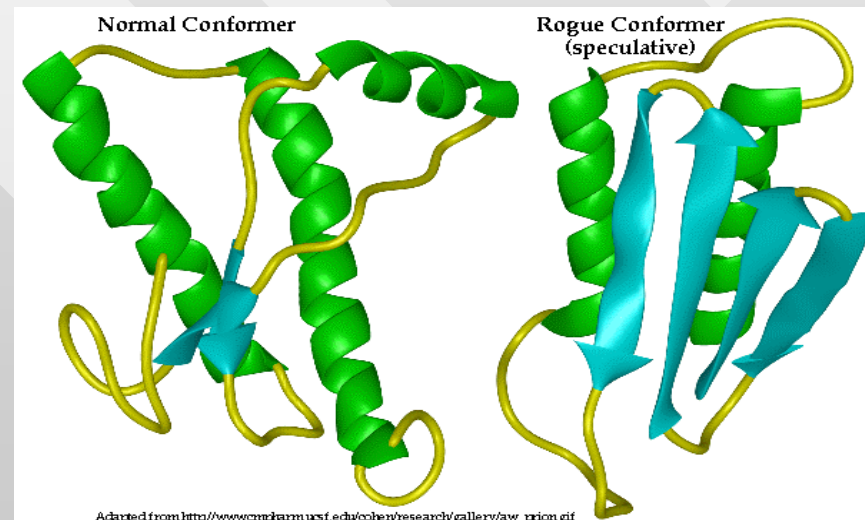
La prova che l'agente infettivo delle encefalopatie spongiformi era **una proteina la cui attività infettiva era causata da un cambiamento conformazionale** fu ottenuta da Stanley Prusiner, **che ricevette il Premio Nobel per la Medicina e la Fisiologia nel 1997**

Fonte: <https://www.cdc.gov>

Come fa una proteina a provocare un contagio infettivo, senza l'intervento di alcun acido nucleico?



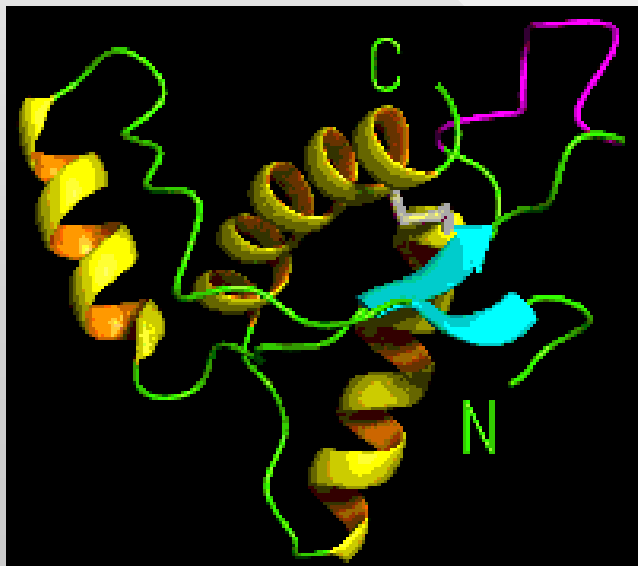
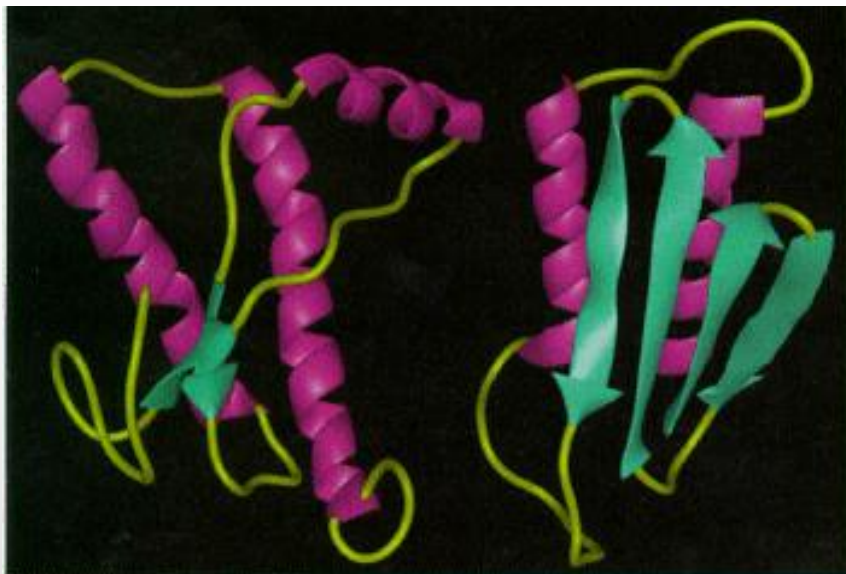
La proteina normale (PrP<sup>c</sup>), con una struttura secondaria costituita prevalentemente da  $\alpha$ -eliche, subisce un **cambiamento conformazionale** e si trasforma nella proteina patologica (PrP<sup>Sc</sup>, "rogue"), con **prevalenza di foglietti  $\beta$**



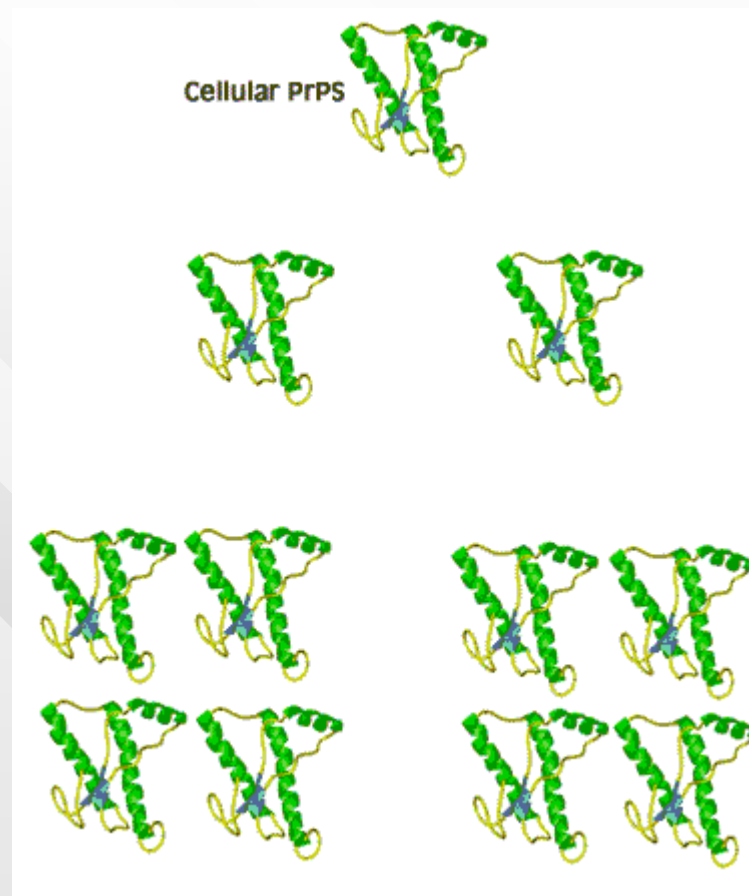
Fonte: <https://www.cdc.gov>



$\alpha$ -elica che si modifica



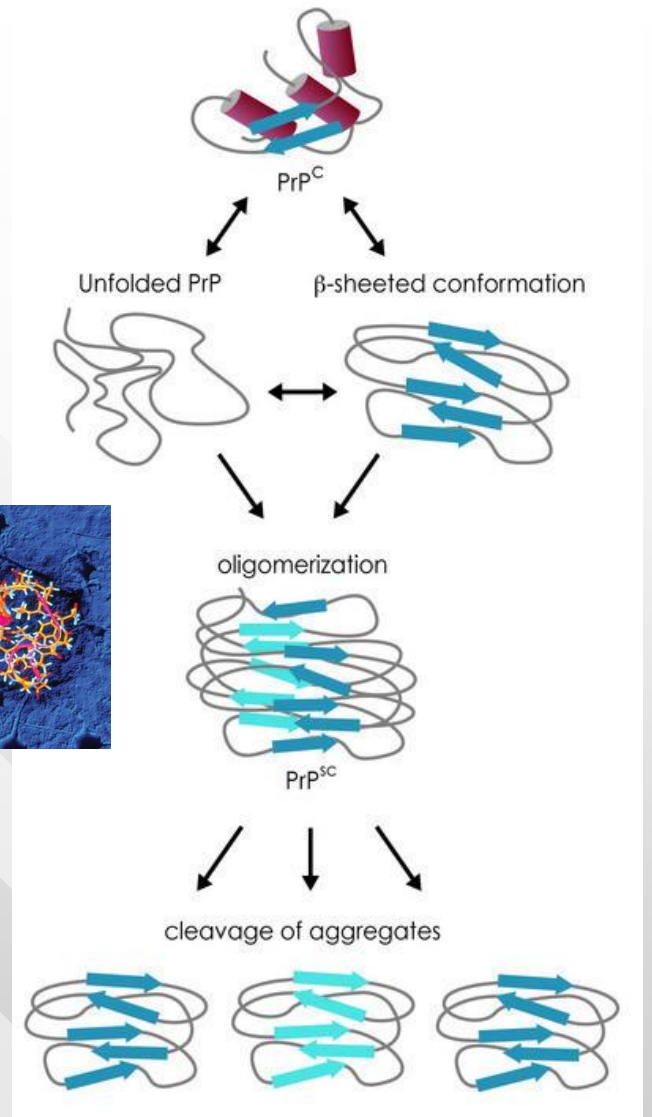
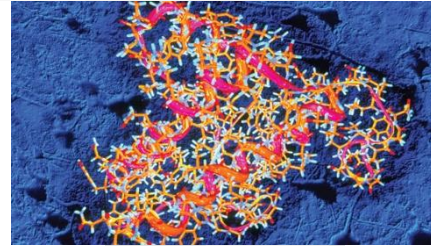
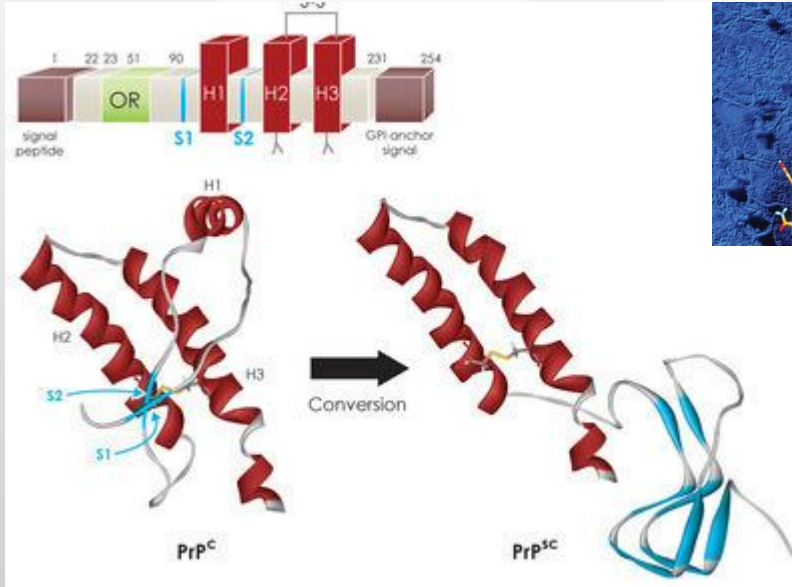
PrPc normale e "rogue" (PrPsc)



Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

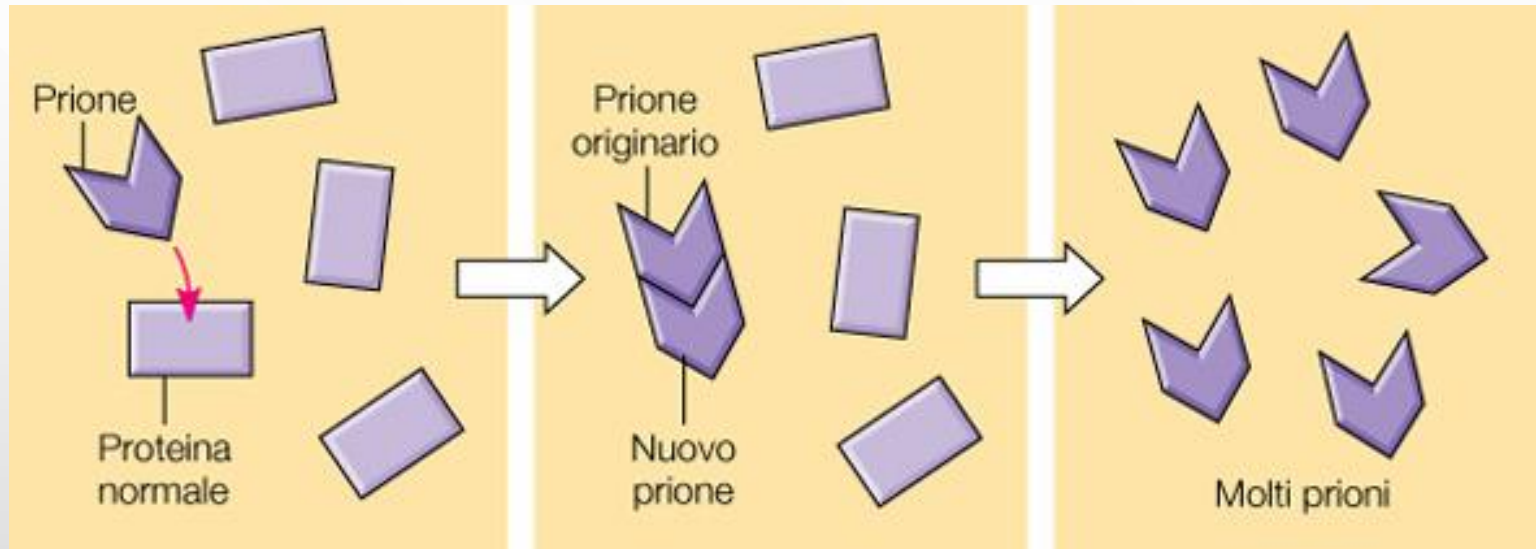
L'evento cruciale nello sviluppo delle malattie da prioni è il cambiamento conformazionale ('**misfolding**') da  $\alpha$ -elica a foglietto  $\beta$  della proteina cellulare normale PrPC, che si trasforma in **prione "rogue"** (PrP<sup>Sc</sup>)

PrP<sup>Sc</sup> forma nel sistema nervoso centrale **aggregati fibrillari autocatalitici**, simili a quelli osservati nella malattia di Alzheimer: questi aggregati provocano neurodegenerazione (Kraus et al., Ann. Rev. Microbiol. 2013)



L'esatto meccanismo della transizione molecolare non è ancora chiaro: sembra che la catena polipeptidica possa adottare **due diverse conformazioni**, più o meno ugualmente stabili

La proteina PrP<sup>sc</sup> catalizza la trasformazione di altre molecole PrP<sup>c</sup> in PrP<sup>sc</sup>, causando un progressivo accumulo di PrP<sup>sc</sup> nelle cellule nervose



- Secondo alcune ipotesi, l'accumulo della forma alterata della proteina produrrebbe **complessi multipli con ioni metallici**, in grado di causare lesioni irreversibili alla cellula nervosa
- Secondo recenti ricerche, **PrP<sup>sc</sup> potrebbe inoltre interferire con il funzionamento del proteasoma**, provocando l'accumulo patologico di proteine destinate alla distruzione

Fonti: <http://www.who.int>; <https://www.cdc.gov>

## Insonnia familiare fatale (Fatal Familial Insomnia o FFI)

- Malattia genetica molto rara e rapidamente progressiva, autosomica dominante, con sintomi del tutto simili a quelli della malattia di Creutzfeldt-Jakob, ma **con esordio molto più precoce**, dai 30 ai 60 anni (**età media 40 anni**)
- Associata ad una proteina prionica (PrP), appare **in individui portatori della mutazione GAC-AAC al codone 178 del gene del prione**
- A differenza di altre encefalopatie spongiformi, i danni al sistema nervoso si osservano **solo nei nuclei talamici** e provocano **disturbi del ritmo sonno-veglia** (mancato accesso alla fase REM del sonno)
- Negli stadi precoci della malattia il paziente può avere difficoltà nell'addormentarsi e difficoltà motorie intermittenti: la malattia progredisce rapidamente in insonnia, mioclono, iperattività del sistema nervoso simpatico e demenza: **l'esito della malattia (fatale) avviene in media dopo 13 mesi**
- La FFI non è facilmente trasmissibile agli animali da esperimento

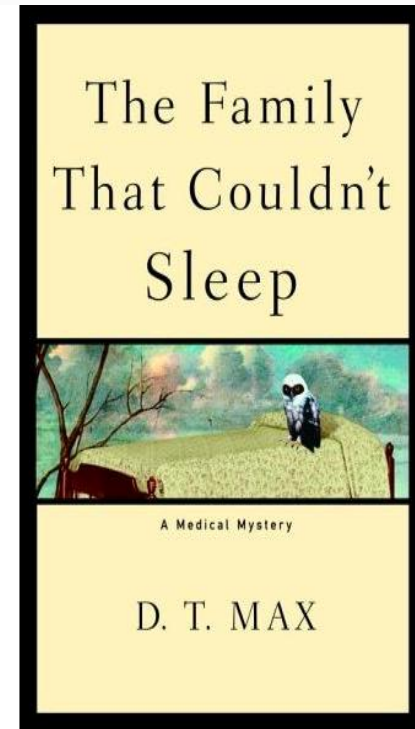
La prima persona colpita da FFI era probabilmente un medico italiano

La FFI è stata riscontrata in circa **100 famiglie in tutto il mondo**, probabilmente imparentate tra loro: 5 famiglie sono italiane

Sembra che il “**paziente zero**”, il primo portatore della mutazione, fosse proprio **un ricco medico italiano, morto nel 1765**

Partendo da un paziente italiano deceduto nel 1985 per la malattia e che aveva donato il suo cervello alla Clinica del Sonno dell'Università di Bologna, è stato possibile risalire alla genealogia delle persone affette, fino al caso del **medico, vissuto a Venezia nella prima metà del 1700**

Il medico aveva descritto in dettaglio i propri sintomi, apparsi nell'estate 1764, prima di soccombere alla malattia l'anno seguente: **il caso è stato descritto nel libro “The Family That Couldn't Sleep” (2006)**

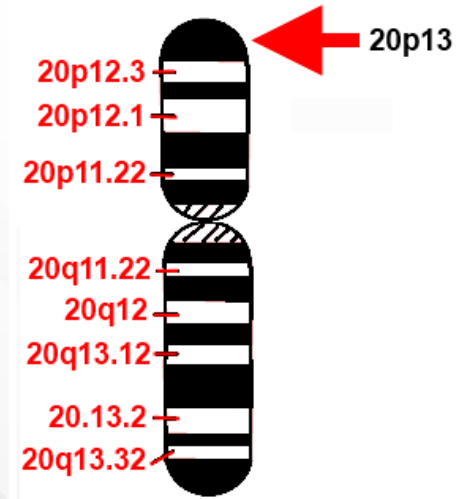


Fonte: Max D. “The Family That Couldn't Sleep”, Random House, London UK, 2006

## FFI e CJD sono causate da mutazioni nello stesso gene

- Il gene che codifica per la proteina prionica normale (PrP) si trova sul **braccio corto del cromosoma 20** (posizione p13)

- I pazienti affetti da FFI o da CJD hanno in comune la **mutazione nel codon 178 del gene**, che codifica per una molecola di **acido aspartico** nella sequenza degli amminoacidi  
 → la mutazione (**GAC → AAC**) inserisce invece una molecola di **asparagina**



Location of *PRNP* gene

La **differenza genetica tra FFI e CJD** risiede in un'altra **mutazione a livello del codon 129** dello stesso gene:

→ **FFI** ha il codon per la metionina, mentre **CJD** ha il codon per la valina

Fonte: <https://www.healthline.com>

		Seconda lettera						
		U	C	A	G			
Prima lettera	U	UUU Fenilalanina UUC	UCU Serina UCG UCA UCG	UAU Tirosina UAC	UGU Cisteina UGC	UUA Leucina UUG	UAA Codone di stop UAG Codone di stop	UGA Codone di stop UGG Triptofano
	C	CUU Leucina CUC CUA CUG	CCU Prolina CCC CCA CCG	CAU Istidina CAC	CGU Arginina CGC CGA CGG	CAA Glutamina CAG		
	A	AUU Isobucina AUC AUA	ACU Treonina ACG ACA ACG	AAU Asparagina AAC	AGU Serina AGC	AAA Lisina AAG	AGA Arginina AGG	
	G	GUU Valina GUC GUA GUG	GCU Alanina GCC GCA GCG	GAU Acido aspartico GAC	GGU Glicina GGC GGA GGG	GAA Acido glutammico GAG		
		U	C	A	G	Terza lettera		