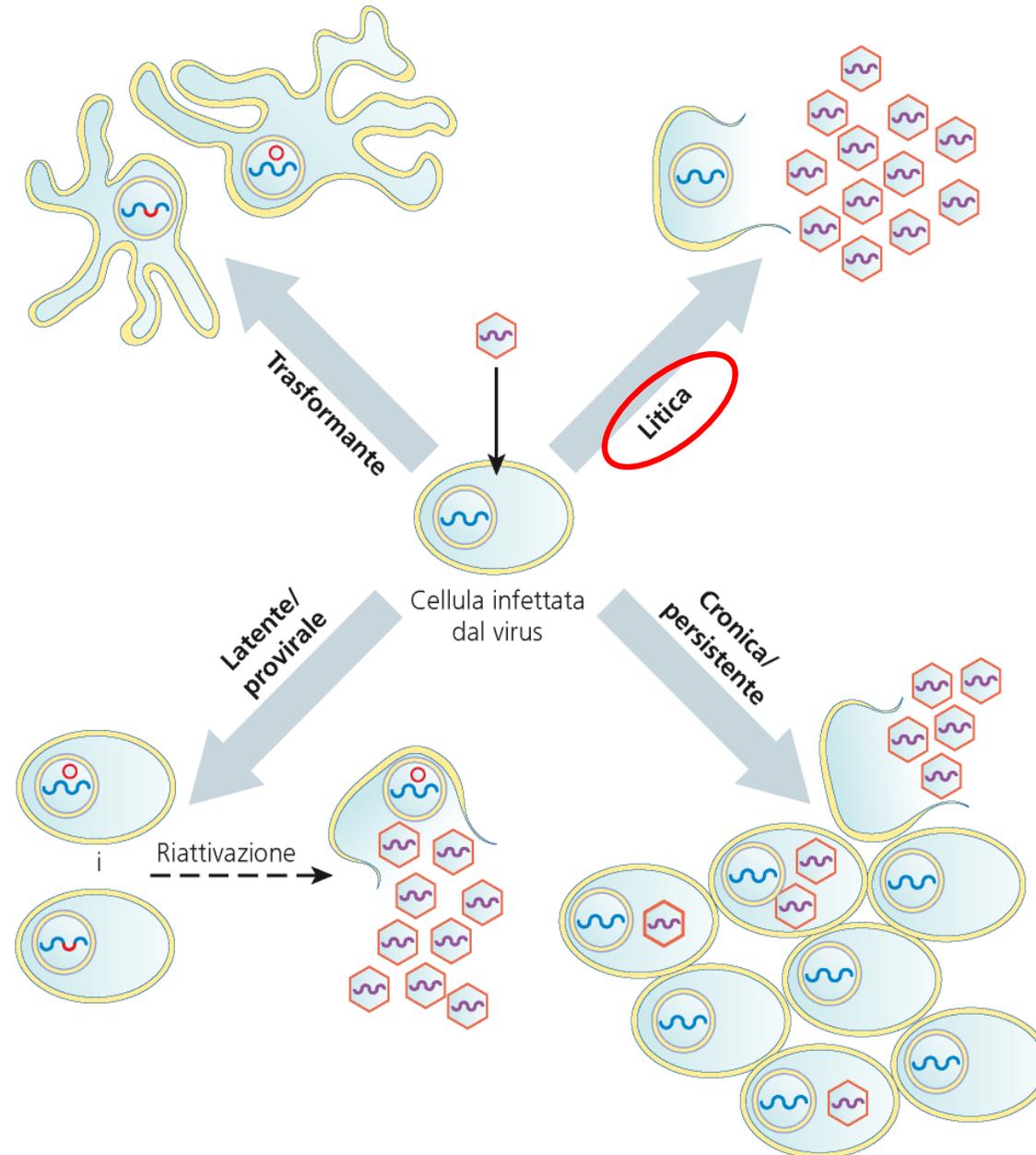


# Parti del testo “Introduzione alla Virologia Moderna” da consultare per questa lezione

- **Capitolo 15 – tutto**
- **Capitolo 17 – par. 17.1, 17.2, 17.3**

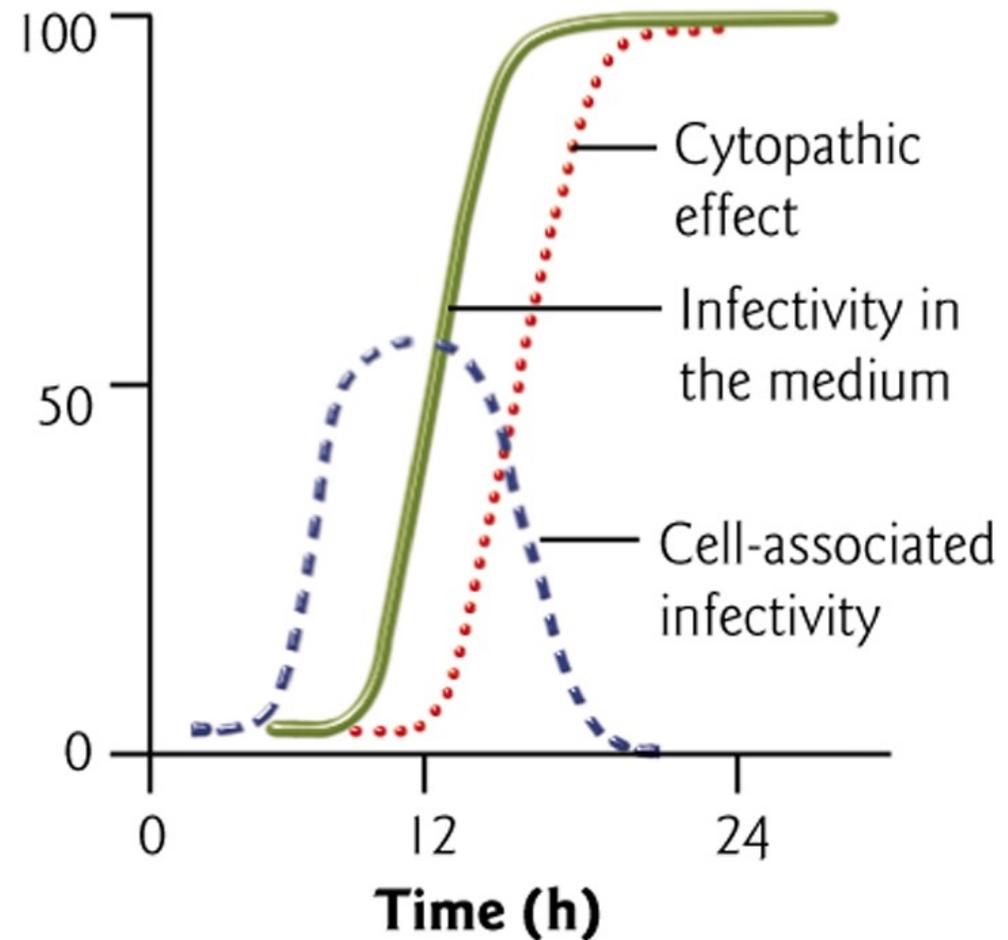
# Diversi effetti dell' infezione virale



# Diversi effetti dell' infezione virale

## Infezione citopatica acuta

La lisi/morte cellulare può essere conseguenza di un danno indiretto provocato dalla replicazione del virus o conseguenza di attività specifiche di prodotti virali che interferiscono con funzioni vitali della cellula.



# Inibizione della sintesi proteica

## Meccanismi indiretti di inibizione della traduzione cellulare

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 1. Competizione<br>basata sull'abbondanza di mRNA | Reovirus, VSV, Influenza        |
| 2. Inibizione del trasporto di mRNA dal nucleo    | Adenovirus                      |
| 3. Degradazione dei messaggeri cellulari          | Bunyavirus, Influenza<br>Herpes |

# Inibizione trasporto mRNA

E' caratteristico degli Adenovirus e si verifica nelle fase tardiva del ciclo dove si osserva un accumulo nel citoplasma di mRNA prevalentemente virali.

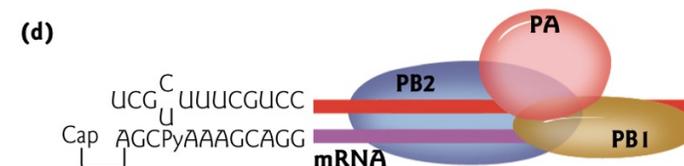
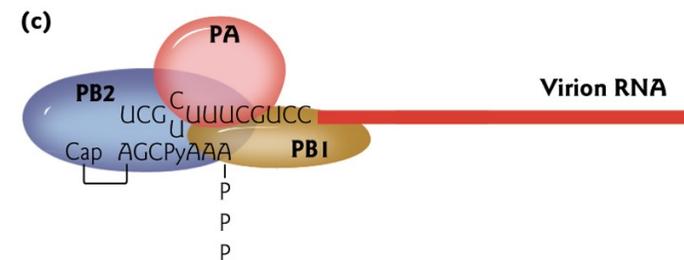
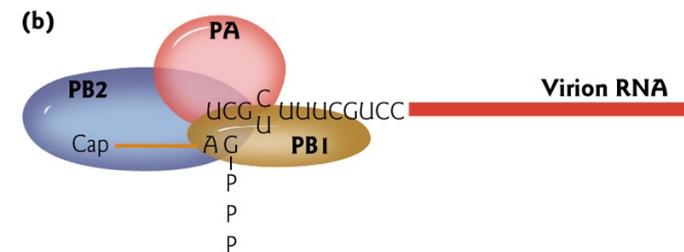
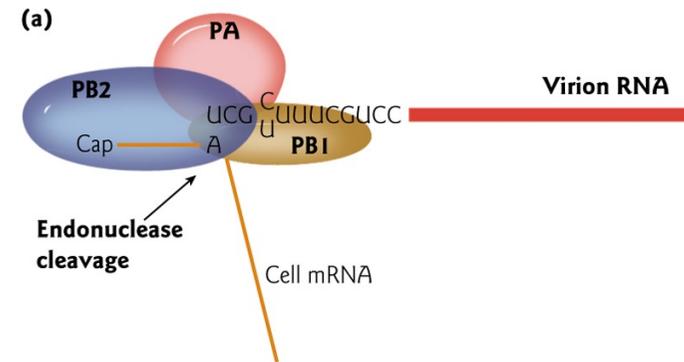
Non si osserva blocco della trascrizione cellulare e processamento dei trascritti.

Gli mRNA virali tardivi sono trasportati grazie all'azione del complesso E1B55K/E4Orf6.

Ipotesi: il complesso virale potrebbe sequestrare prodotti nucleari necessari per il trasporto dei messaggeri cellulari

# Cap snatching (orthomyxovirus, bunyavirus)

Orthomyxovirus: Il taglio a 10-13 nucleotidi dall' estremità 5' è catalizzato da una nucleasi (PA) che è parte del complesso della polimerasi. Questo frammento è utilizzato come innesco per la sintesi dei messaggeri virali. La reazione interessa i trascritti cellulari neosintetizzati. Risultato finale: **degradazione dei trascritti cellulari**



# Inibizione della sintesi proteica

## Meccanismi diretti

La sintesi proteica può essere suddivisa in tre fasi fondamentali:

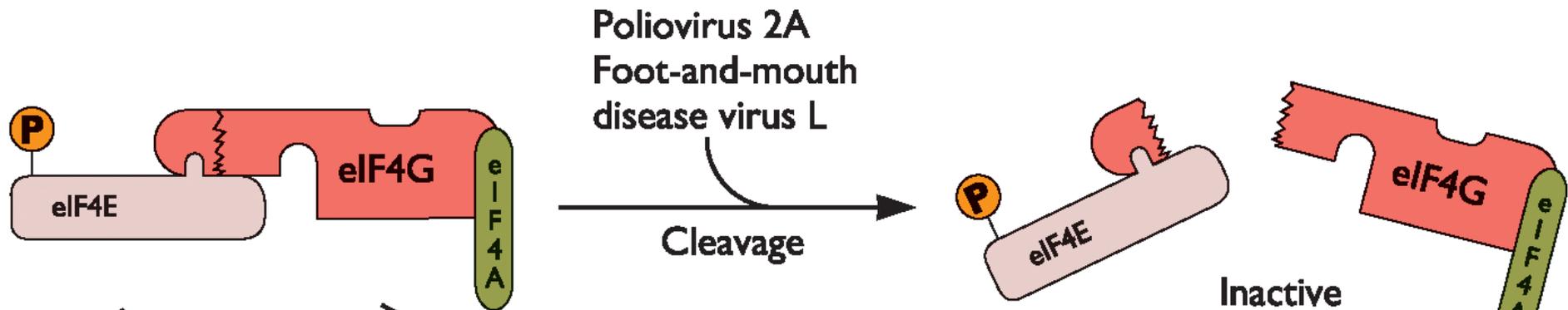
Inizio

Allungamento

Terminazione

Il bersaglio preferenziale è ovviamente l'inizio (senza spreco di subunità ribosomiali e tRNA)

# Inibizione della traduzione cap-dipendente



A favore della traduzione cap-indipendente a partire dalle sequenze IRES

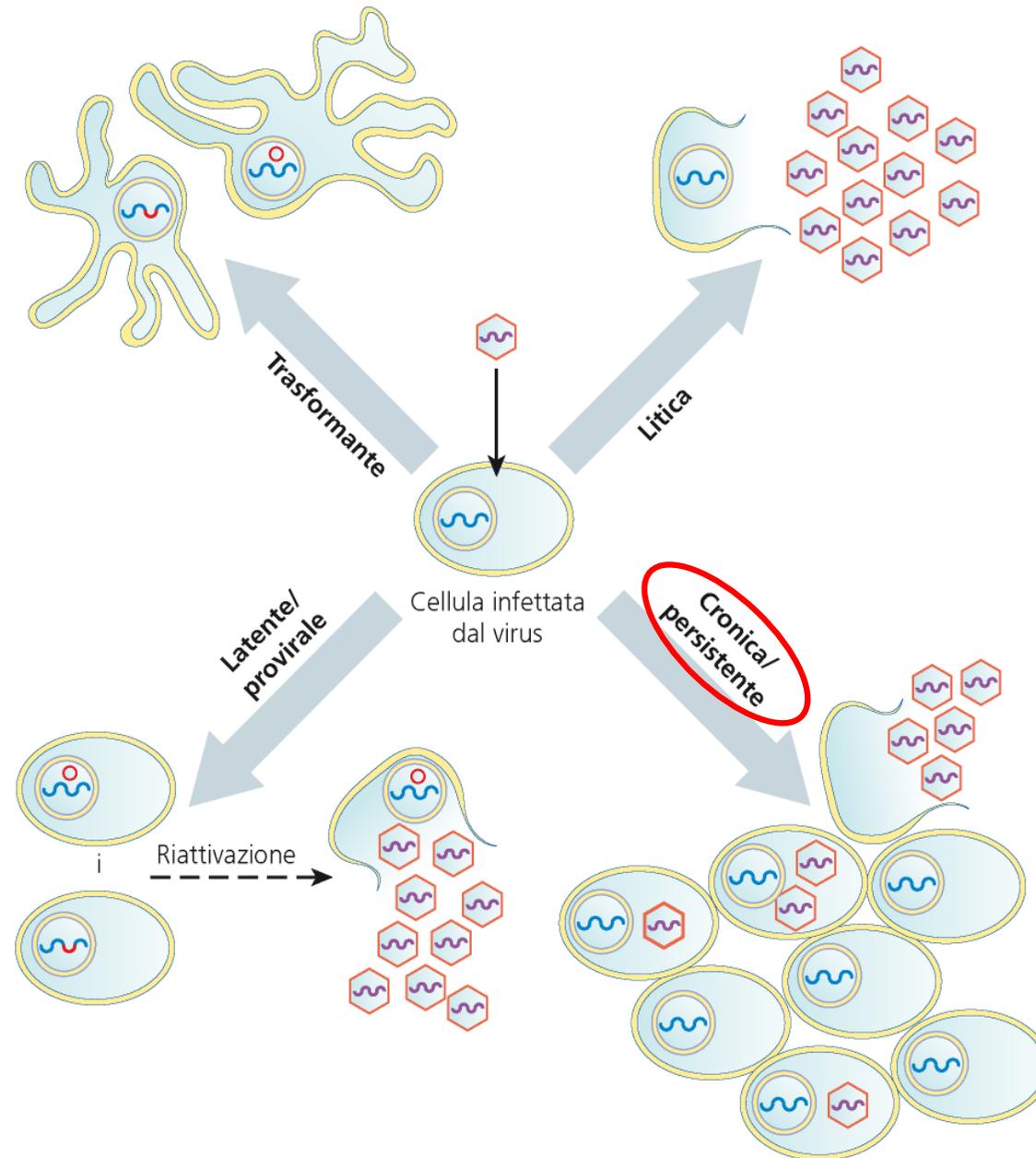
# Fattori virali che inducono tossicità

La proteina G di VSV (*Rhabdoviridae*) ha effetti tossici per la cellula

La proteina del pentone di adenovirus ha effetti tossici sulle cellule

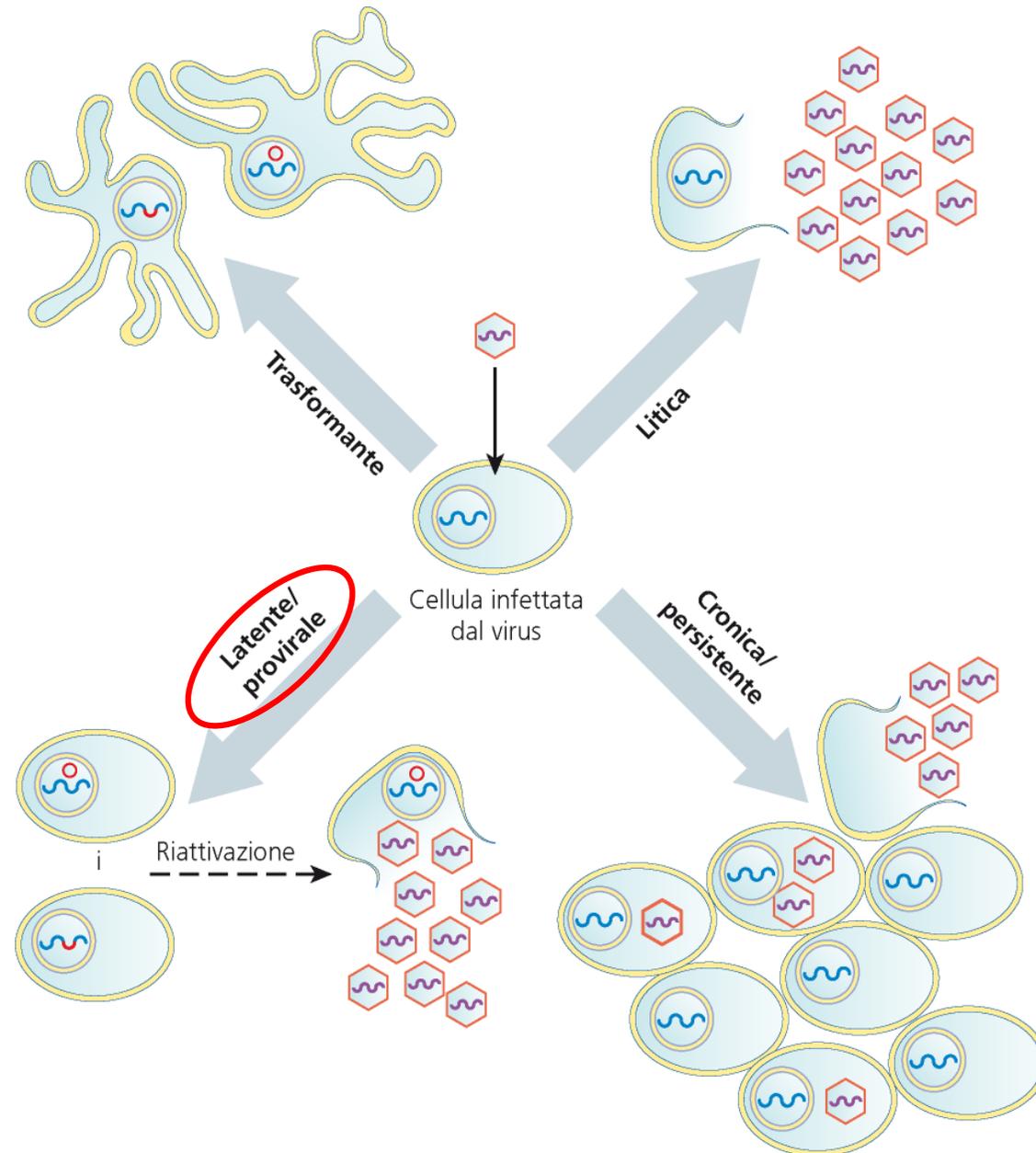
La proteina E3-11.6K , death protein, di adenovirus è coinvolta nella lisi cellulare e nel rilascio dei nuovi virioni.

# Diversi effetti dell' infezione virale



- **Infezione persistente.** E' caratterizzata da una bassa, continua produzione di progenie virale. Esempio tipico sono i retrovirus.
- Può essere causa, ma non sinonimo, di infezioni croniche. Tipiche **infezioni croniche** nell'uomo sono quelle causate dal virus dell'epatite B (**HBV**, *Hepadnaviridae*) e dell'epatite C (**HCV**, *Flaviviridae*).

# Diversi effetti dell' infezione virale



# Infezione latente

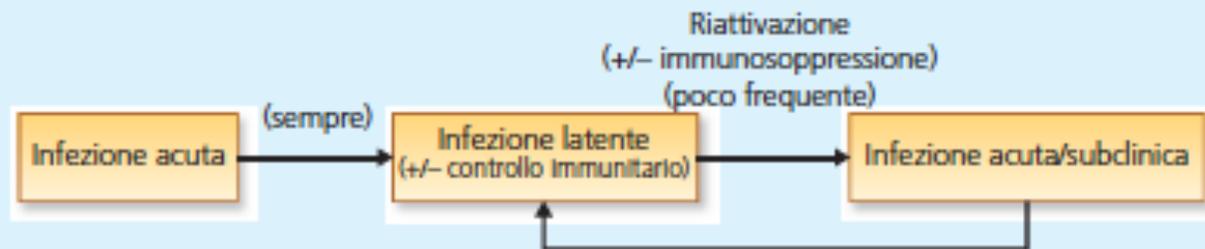
**Latente**= esiste, ma non si manifesta.

Riferito alle infezioni virali significa che in una cellula infettata il genoma virale è presente, ma non si produce progenie virale. Tuttavia, la latenza è una infezione attiva caratterizzata da una espressione genica specifica.

Il virus presente in uno stato latente può essere occasionalmente riattivato e compiere nuovamente un ciclo vegetativo con produzione di nuove particelle virali.

# Infezione latente

## BOX 16.8 Elementi caratteristici delle infezioni latenti



Le infezioni latenti durano tutta la vita.

**TABELLA 17.1** L'instaurarsi nell'uomo di infezioni latenti con gli herpesvirus e l'interruzione dello stato di latenza (riattivazione).

Virus	Infezione acuta primaria	Sito di latenza	Stimolo per la riattivazione	Infezione acuta riattivata
HSV <sup>(1)</sup> -1	Stomatite: infezione della bocca e della lingua	Ganglio della radice dorsale del nervo trigemino (craniale)	Esempi: luce solare forte, mestruazioni, stress	Herpes labiale <sup>(2)</sup>
HSV <sup>(1)</sup> -2	Lesioni genitali	Ganglio della radice dorsale della regione sacrale del midollo spinale	Non noto, ma probabilmente simile a HSV <sup>(1)</sup> -1	Lesioni genitali (e infezioni neonatali)
VZV <sup>(3)</sup>	Varicella: infezione generalizzata con vescicole piene di liquido sulla superficie del corpo	Qualsiasi ganglio della radice dorsale del sistema nervoso centrale	Abbassamento delle difese immunitarie (ad esempio nell'anziano)	Zoster (fuoco di Sant'Antonio)
EBV <sup>(4)</sup>	Bambino: subclinica Adulto: febbre ghiandolare (IM <sup>(5)</sup> : acuta)	Cellule B ed eventualmente epitelio della gola	Non noto; frequente	Subclinica
CMV <sup>(6)</sup>	Prenatale: il feto è a rischio solo quando la madre contrae un'infezione primaria Bambino: subclinica Adulto: subclinica	Ghiandole salivari e probabilmente altri siti	Frequente	In tutti i fluidi corporei, specialmente durante l'immunosoppressione che accompagna la gravidanza. Una delle principali cause di morte nei malati di AIDS <sup>(7)</sup> e nei trapiantati

<sup>(1)</sup>HSV: virus dell'herpes simplex.

<sup>(2)</sup>Il 10-40% delle riattivazioni sono subcliniche (diverse a seconda degli individui).

<sup>(3)</sup>VZV: virus varicella-zoster.

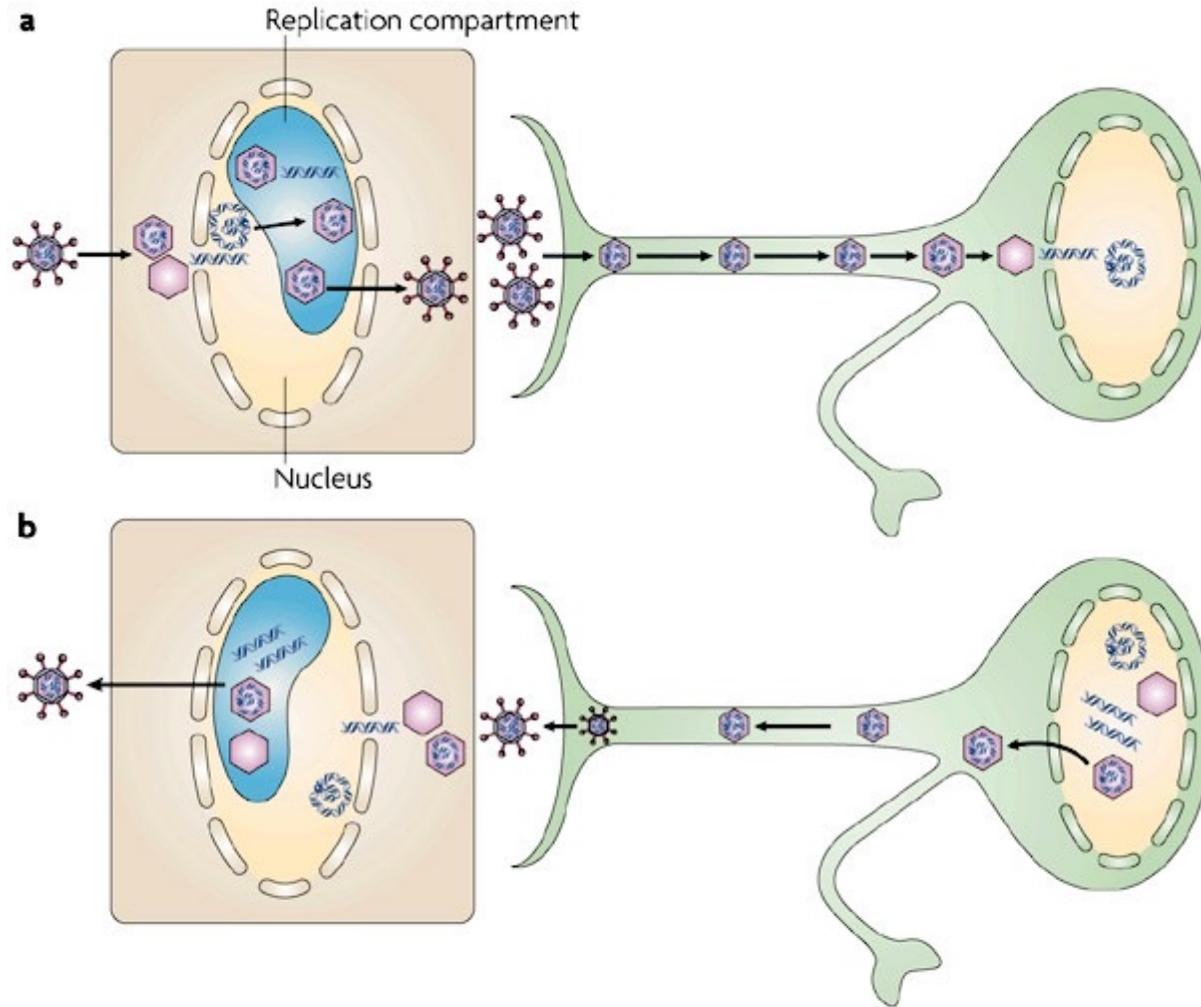
<sup>(4)</sup>EBV (virus di Epstein-Barr) causa anche il cancro: carcinoma nasofaringeo e linfoma di Burkitt (*vedi* cap. 25).

<sup>(5)</sup>IM: mononucleosi infettiva o infezione ghiandolare, un esempio di malattia clinica grave che si verifica quando l'infezione primaria avviene dopo l'infanzia, un problema microbiologico comune nei Paesi industrializzati. Il termine "mononucleosi" si riferisce all'insolito numero elevato di cellule mononucleate (principalmente linfociti) che si trovano nel sangue.

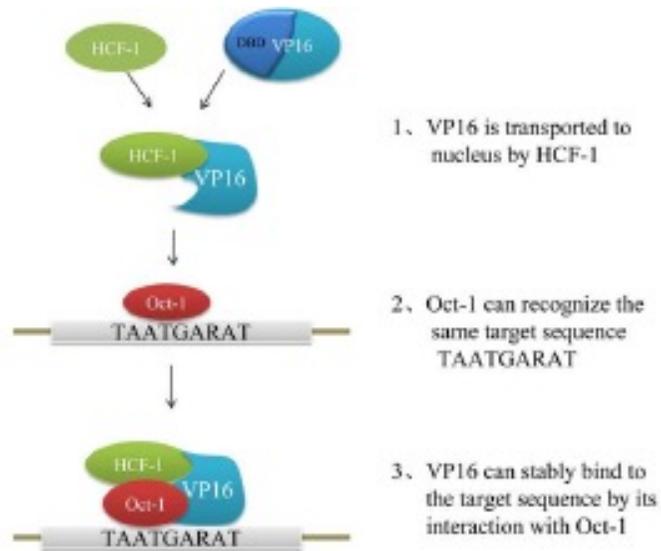
<sup>(6)</sup>CMV: citomegalovirus (il termine "citomegalo" si riferisce al caratteristico aspetto citopatologico rigonfio che assumono le cellule del rene, dei polmoni e del fegato infettate da CMV).

<sup>(7)</sup>AIDS: sindrome da immunodeficienza acquisita.

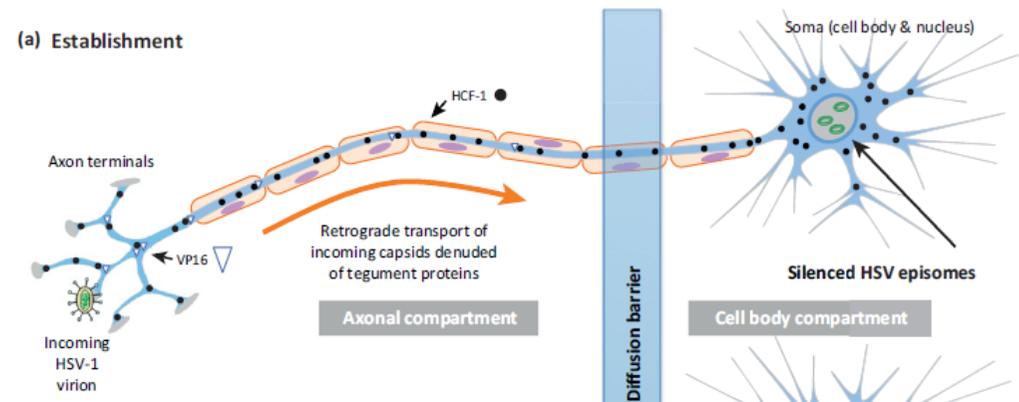
# Infezione latente: HSV-1



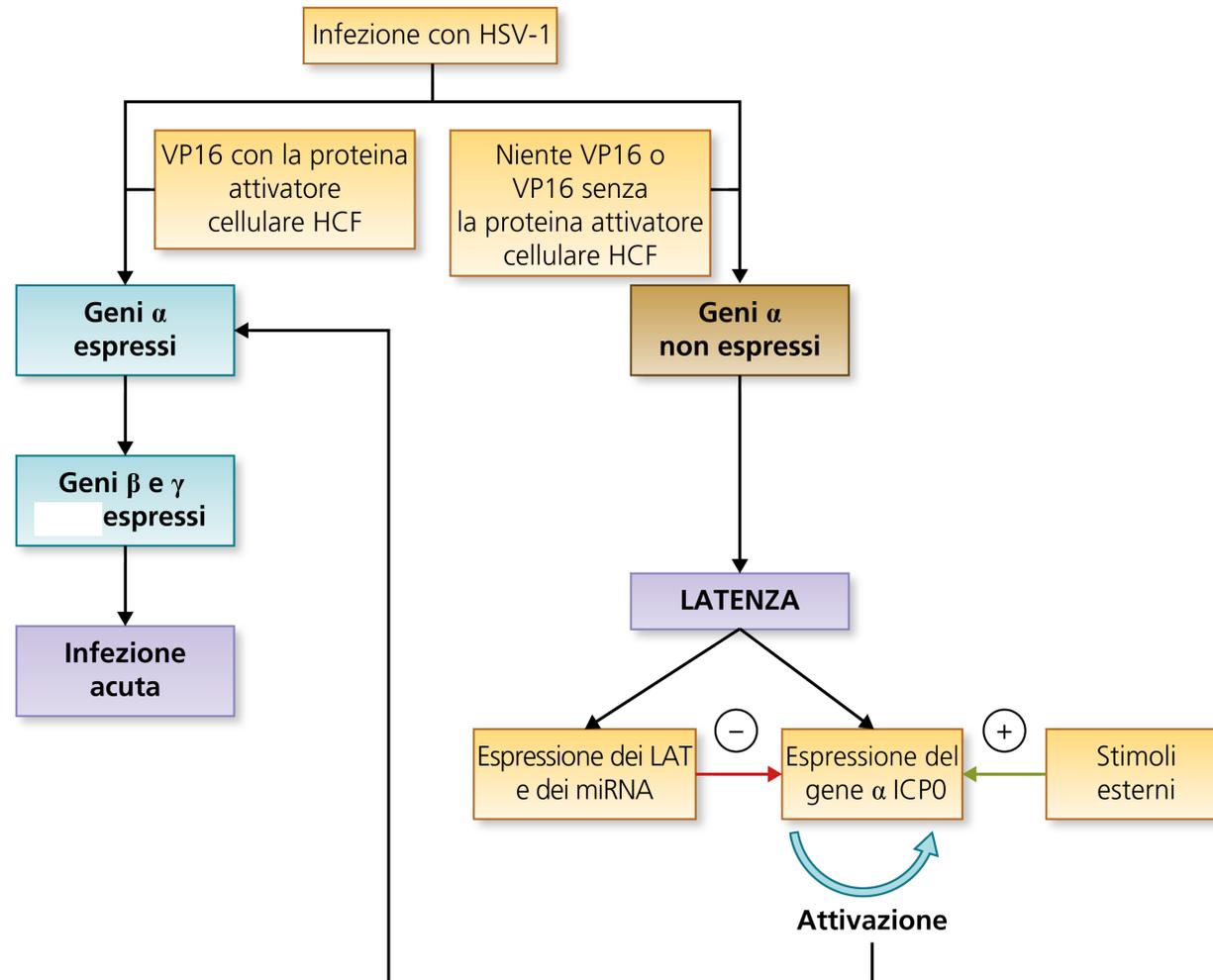
# Infezione latente: HSV-1



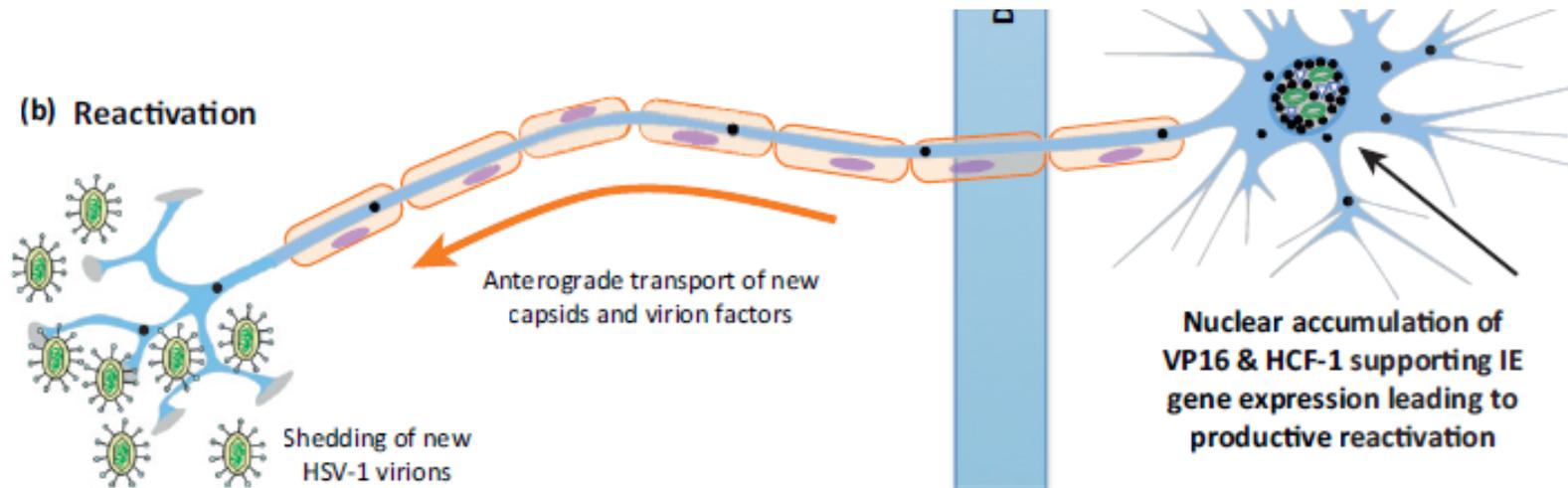
Stage 1. VP16 through its core domain (DBD) with two cell factors--HCF-1 and Oct-1, to bind to the promoter of IE genes stably



# Infezione latente: HSV-1

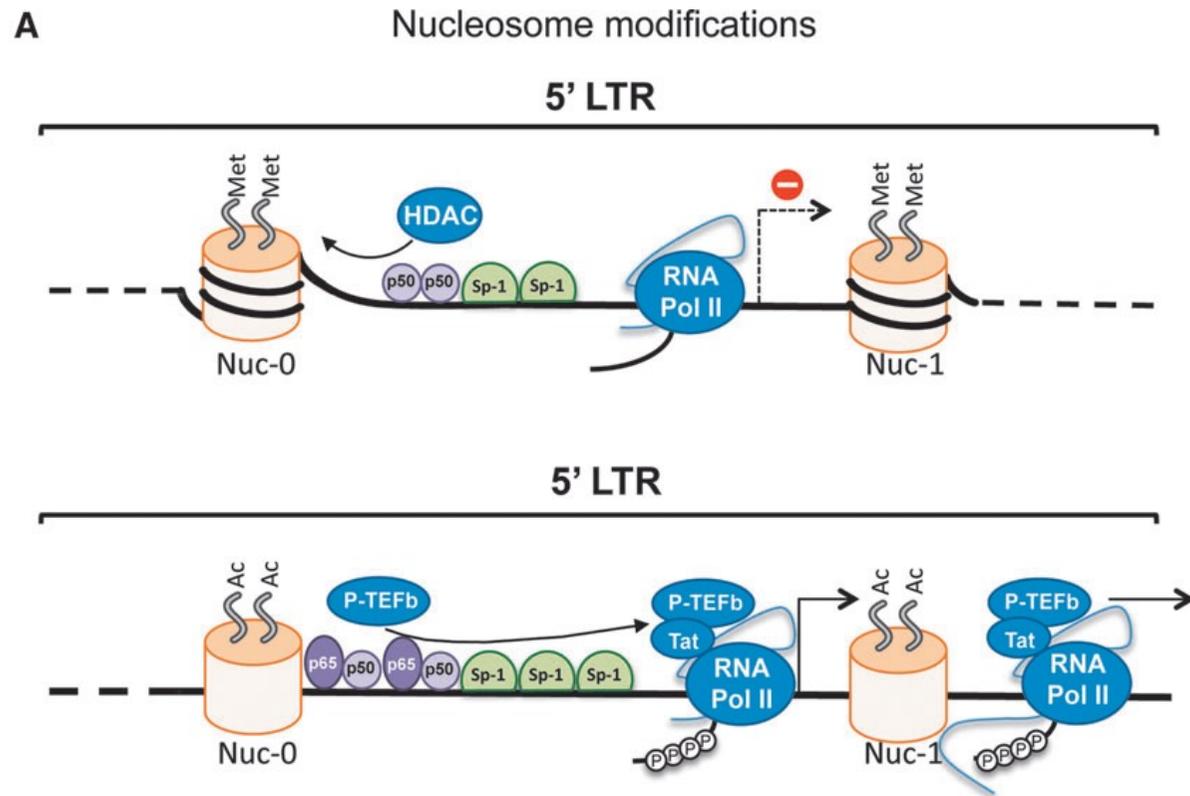


# Infezione latente: HSV-1: riattivazione



# Infezione latente in HIV, un ostacolo per la cura dell'infezione

## Latenza post-integrazione



Effects of chromatin condensation status and epigenetic modifications in the repression (top) or activation (bottom) of HIV-1 transcription