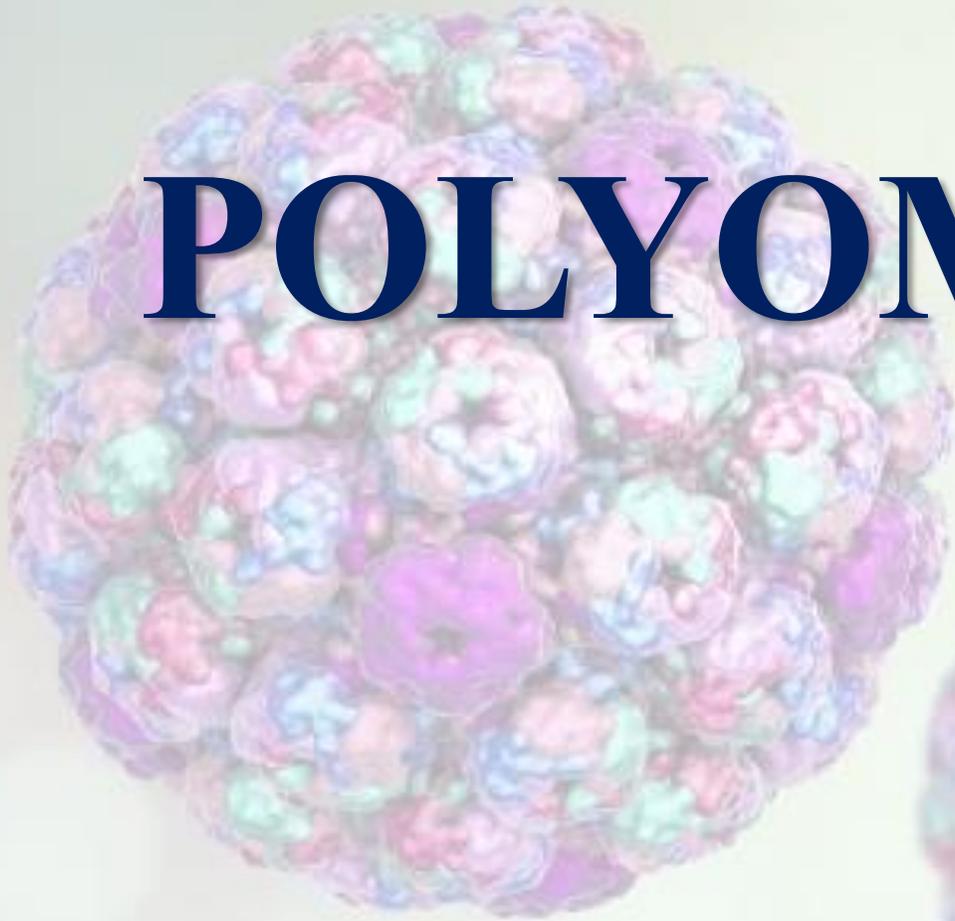




SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

POLYOMAVIRIDAE



Virus a DNA

A singolo filamento
(senza capside)

Parvoviridae

Parvovirus B19

A doppio
filamento

Senza envelope

Con envelope

Papovaviridae



Papillomavirinae

Papillomavirus umano ^S

Polyomavirinae

Virus BK
Virus JC

Adenoviridae

Adenovirus ^S



- Virus piccoli (45nm)
- Capside icosaedrico
- Privi di involucro pericapsidico (nudi)
- **Genoma a DNA circolare a doppio filamento (5000bp)**

POLYOMAVIRIDAE

POLYOMAVIRIDAE

| Virus | Malattia |
|-------------------------------|--|
| Papillomavirus | Verruche, condilomi, papillomi, cancro della cervice, del pene e dell'ano* |
| Poliomavirus | |
| Virus BK | Malattia renale [†] |
| Virus JC | Leucoencefalopatia multifocale progressiva [†] |
| Virus delle cellule di Merkel | Carcinoma a cellule di Merkel |

*Genotipi ad alto rischio sono presenti nel 99,7% dei carcinomi.
[†]La malattia si verifica nei pazienti immunocompromessi.

PAPOVAVIRIDAE

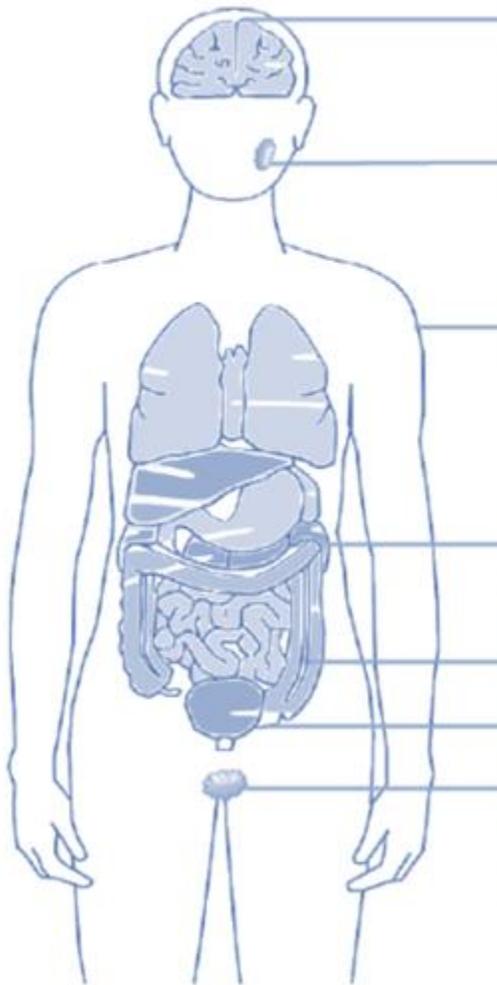
(Dal 2000 considerati come due famiglie distinte)

BK e JC sono stati isolati per la prima volta nel 1971 da individui immunodepressi e furono nominati così dalle iniziali dei pazienti infettati.

- Sono virus in grado di causare infezioni litiche, croniche, latenti e trasformanti, a seconda della cellula ospite.
- Il virus BK (BKV) e il virus JC (JCV) sono ubiquitari, causano **infezioni asintomatiche** ma **nelle persone immunodepresse sono associati a malattie renali e a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML)**
- La famiglia dei polyomaviridae include i virus KI, WU e delle cellule di Merkel, meno prevalenti negli esseri umani

13 POLYOMAVIRUS UMANI AD OGGI CARATTERIZZATI

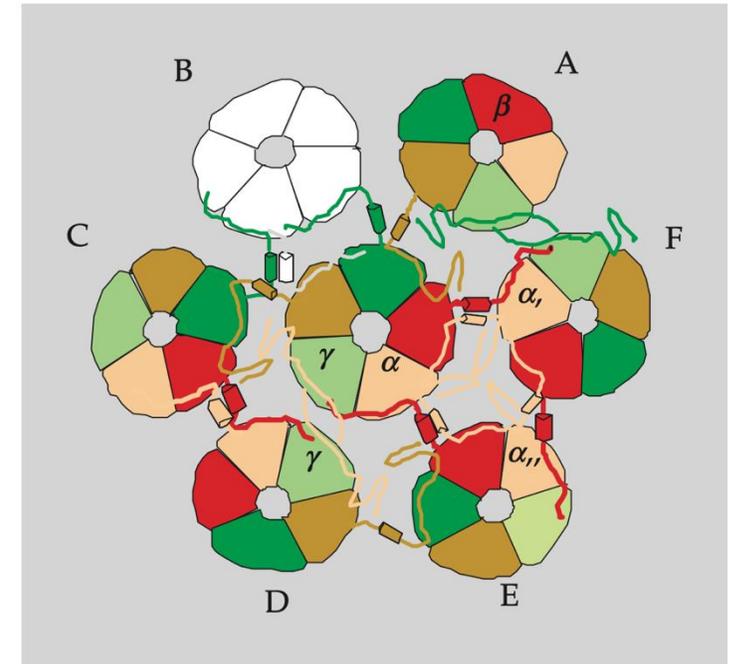
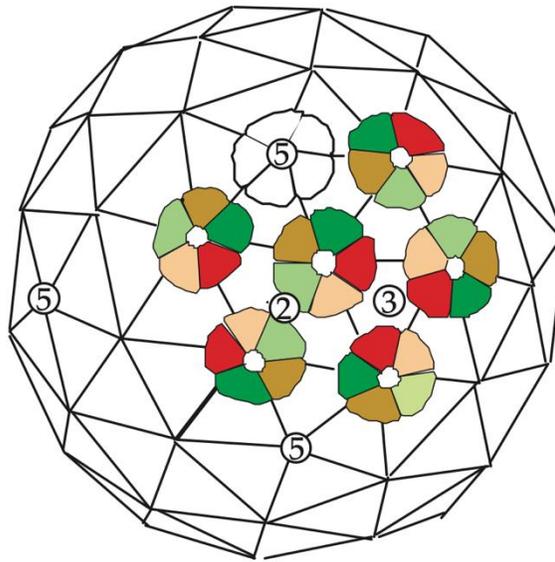
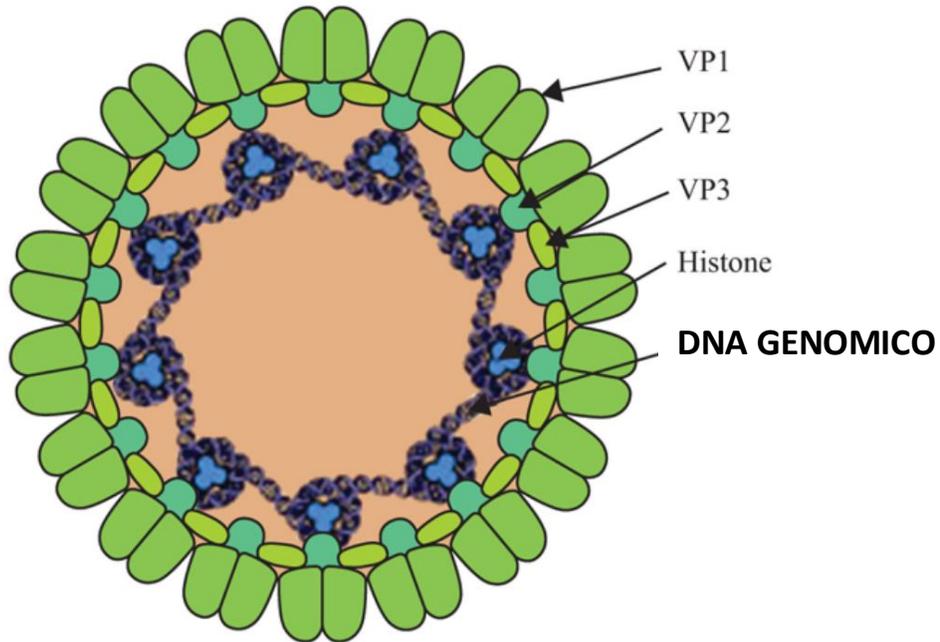
| Organ Disease | PyV |
|--|-------|
| Brain PML Potentially CNS tumors | JCPyV |
| Salivary Glands Potentially HIVSGD | BKPyV |
| Skin MCC | MCPyV |
| Kidney BKVN | BKPyV |
| Colon/Rectum/Anus Potentially Colorectal and Anal Cancer | JCPyV |
| Prostate/Urethra Potentially Prostate And Urothelial Cancer | BKPyV |



| HPyV | Year | Source | Reference |
|--------|------|--|-----------|
| BKPyV | 1971 | Urine, transplant patient | [2] |
| JCPyV | 1971 | Brain specimen, Hodgkin's disease patient | [3] |
| KIPyV | 2007 | Nasopharyngeal aspirate | [7] |
| WUPyV | 2007 | Nasopharyngeal aspirate | [8] |
| MCPyV | 2008 | Merkel cell carcinoma | [4] |
| HPyV6 | 2010 | Skin swab | [10] |
| HPyV7 | 2010 | Skin swab | [10] |
| TSPyV | 2010 | Nose spicules, trichodysplasia spinulosa patient | [9] |
| HPyV9 | 2011 | Serum, kidney transplant patient | [11] |
| HPyV10 | 2012 | Stool sample, child | [12,13] |
| STLPyV | 2013 | Stool sample, child | [17] |
| HPyV12 | 2013 | Liver tissue | [19] |
| NJPyV | 2014 | Muscle specimen, pancreatic transplant patient | [20] |

STRUTTURA

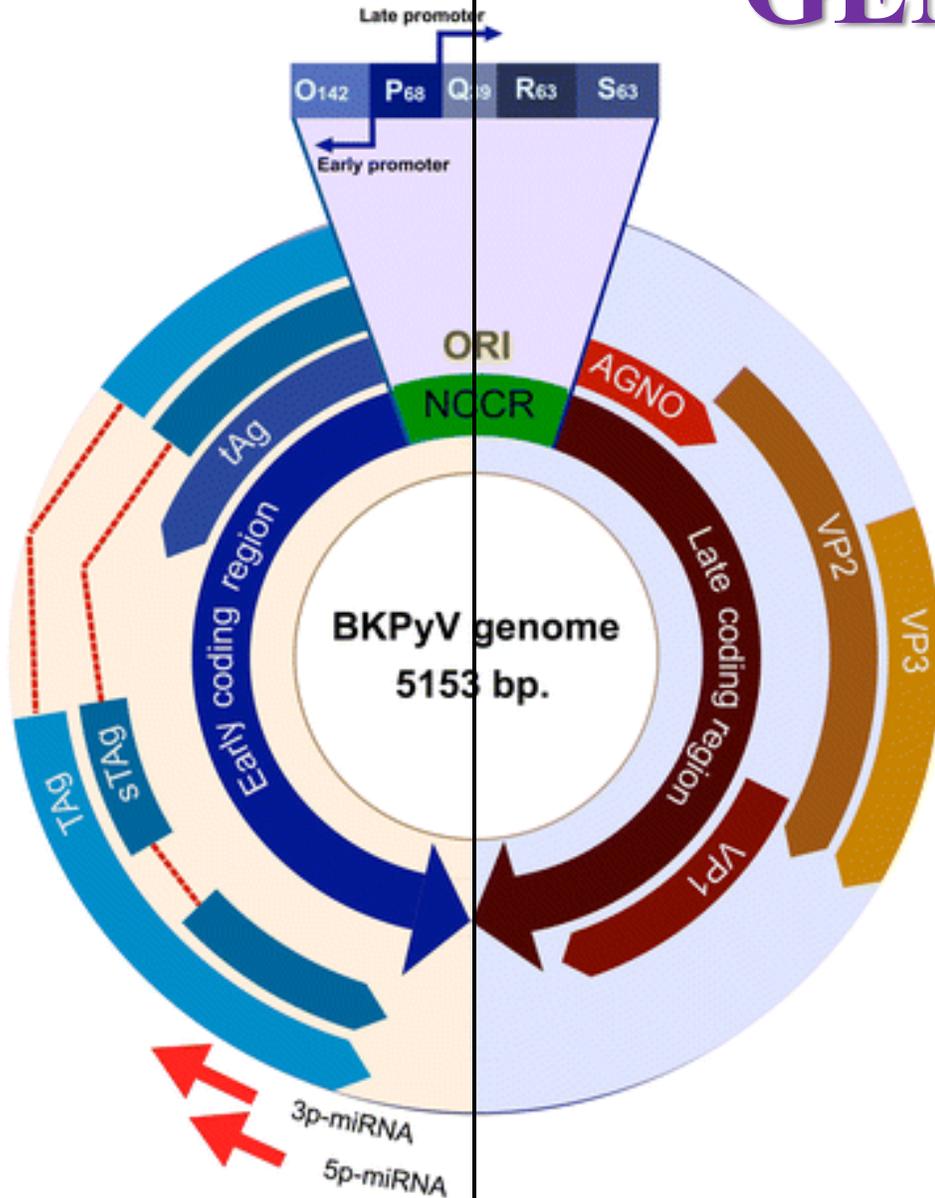
- Virus piccoli (45nm)
- Capside icosaedrico
- Privi di involucro pericapsidico (nudi)
- **Genoma a DNA circolare a doppio filamento (5000 bp)**



Viruses and Human Disease
Book • Second Edition • 2008

Il capsidone è costituito da 72 capsomeri, formati a loro volta da 5 copie della proteina virale VP1 disposte simmetricamente attorno ad una copia della proteina VP2 o VP3. Solo la proteina VP1 è esposta sulla superficie del capsidone e rappresenta il maggior bersaglio della risposta immunitaria

GENOMA HPyV



Il genoma è suddiviso in 3 regioni:

- **PRECOCE:** espressa prima della replicazione del DNA
- **TARDIVA:** espressa dopo la replicazione del DNA
- **NON CODIFICANTE:** contiene promotori, origine di replicazione, e sequenze di controllo della trascrizione in grado di legare numerosi fattori trascrizionali cellulari.

Precoci

Antigene T grande: regola la trascrizione di mRNA precoci e tardivi; controlla la replicazione di DNA; promuove la crescita cellulare e la trasformazione.

Antigene t piccolo: replicazione del DNA virale.

Tardive

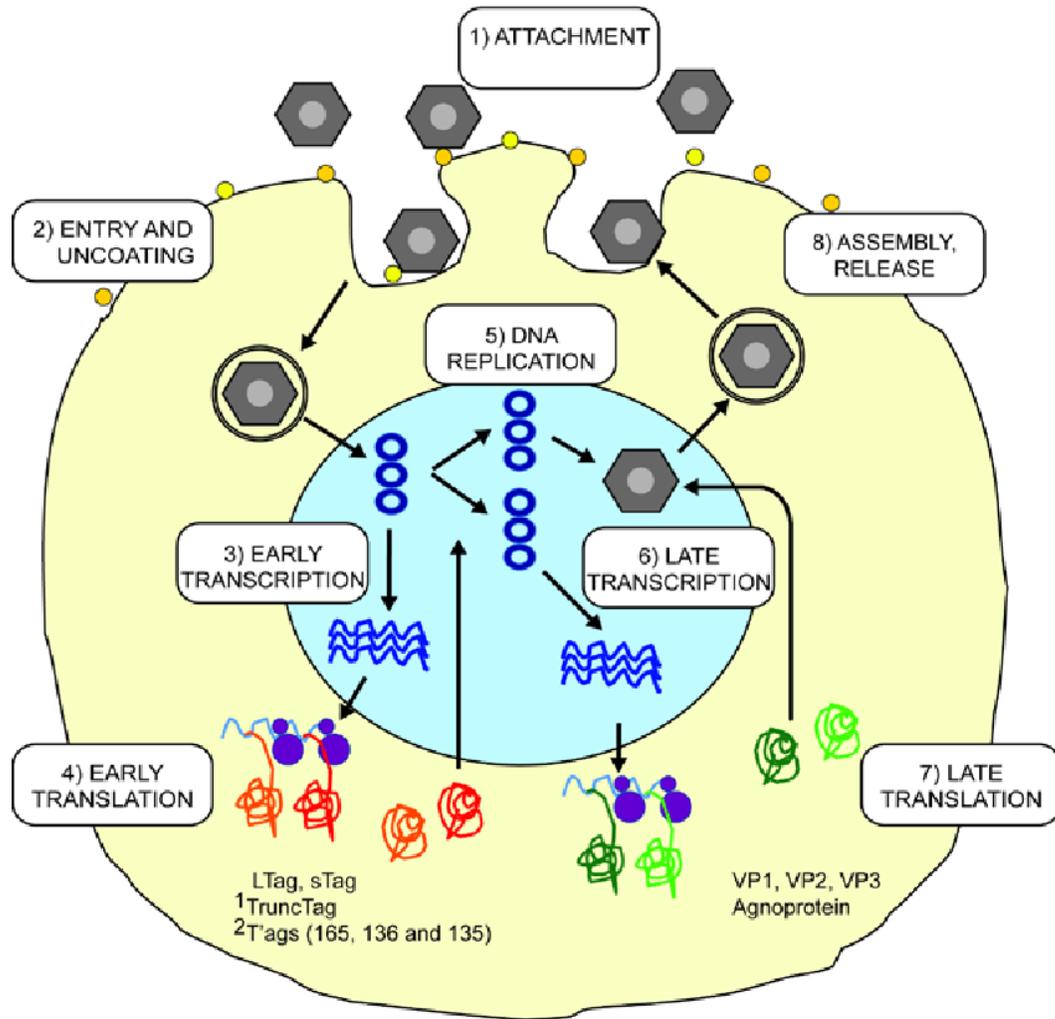
VP1: proteina capsidica maggiore e proteina di adsorbimento virale.

VP2: proteina capsidica minore.

VP3: proteina capsidica minore.

LP1 (AGNOPROTEINA): non strutturale, necessaria per maturazione e rilascio del virus

CICLO REPLICATIVO



ADESIONE:

La proteina VP1 lega residui di acido sialico che costituiscono il recettore cellulare. I residui di acido sialico sono specifici per le diverse specie di poliomavirus.

PENETRAZIONE:

Il virione entra nella cellula ospite per endocitosi e il DNA virale arriva nel nucleo dove inizia la replicazione. La trascrizione avviene ad opera dell'RNA polimerasi II cellulare.

FASE PRECOCE:

Le proteine precoci promuovono la replicazione del DNA virale (si legano all'origine di replicazione, despiralizzano il DNA e reclutano fattori cellulari). La replicazione avviene ad opera della DNA polimerasi cellulare.

FASE TARDIVA:

Dopo la replicazione del DNA virale, viene trascritto un RNA dal quale si origineranno le proteine strutturali. Le proteine strutturali traslocano nel nucleo e parteciperanno all'assemblaggio di nuove particelle virali.

USCITA:

Lisi cellulare

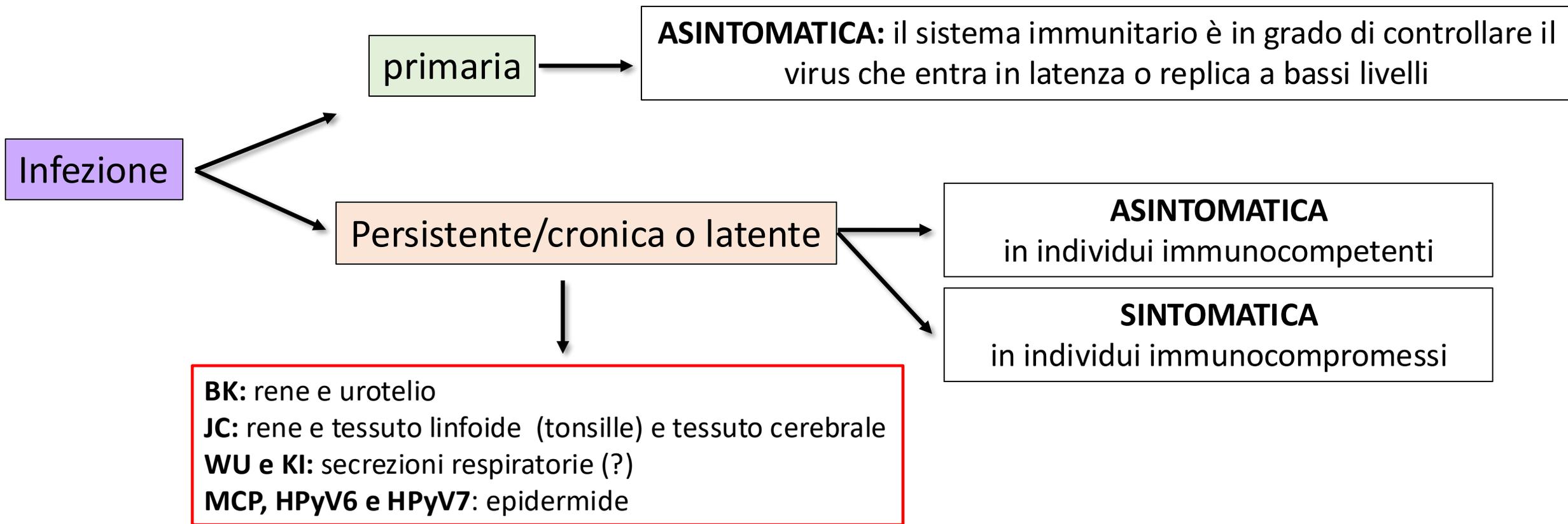
Vescicole esocitiche senza morte cellulare

PATOGENESI

Infezione
per via respiratoria
(principale via di trasmissione)

VIREMIA
→

Il virus diffonde in tutto l'organismo,
localizzandosi soprattutto a livello
renale



BKPyV

Infezione

asintomatica nei bambini immunocompetenti

sintomatica nei bambini immunodepressi: **cistite e nefrite**

Riattivazione in pazienti sottoposti a trapianto di rene o di cellule staminali ematopoietiche o in pazienti con malattie autoimmuni: **cistite emorragica, stenosi uretrale e nefrite**

JCPyV

Infezione

asintomatica

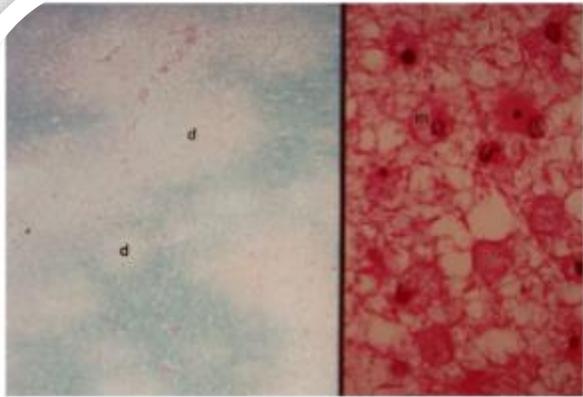
Riattivazione del virus (dopo infezione primaria) nel tessuto cerebrale

Il virus una volta riattivato presenta tropismo per gli oligodendrociti.

PML: leucoencefalopatia multifocale progressiva

JCPyV e PML

(leucoencefalopatia multifocale progressiva)



Istopatologia di una lesione demielinizzante nel cervello di un paziente con PML

Colorazione (Luxol fast blue stain) della materia bianca che dimostra le placche di demielinizzazione

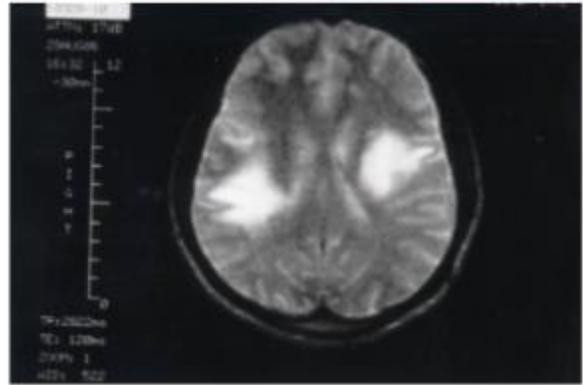


Immagine di risonanza magnetica
lesioni cerebrali PML

E' una malattia virale caratterizzata da un danno progressivo o da un processo di infiammazione della sostanza bianca cerebrale. La malattia insorge quasi esclusivamente nelle persone che soffrono di grave immunodeficienza.

Grave malattia demielinizzante causata dall'infezione litica operata da JC.

Fino al 1980 era considerata una malattia rara ma con l'aumento della popolazione immunodepressa, l'incidenza della malattia è aumentata significativamente.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva è caratterizzata da sintomi aspecifici come una maggiore debolezza, fino a sintomi come disturbi della visione, cambiamenti comportamentali o di personalità, disturbi della memoria e dell'orientamento fino a quadri veri e propri di confusione mentale, crisi epilettiche. Rispetto alla SM la PML progredisce più rapidamente (giorni o settimane) e **la malattia viene diagnostica con l'esame del DNA del virus JC nel liquor. Anche la risonanza magnetica fornisce evidenza della presenza della PML.**

PML e HIV

Tabella 57.4 Malattie più frequentemente associate all'AIDS.

| Infezioni opportunistiche in AIDS | |
|-----------------------------------|--|
| Virus | CMV disseminato (retina, cervello, tratto gastrointestinale, sistema nervoso periferico) HSV (fegato, tratto gastrointestinale, SNC, pelle) Virus JC (cervello - leucoencefalopatia multifocale progressiva) ← EBV (leucoplachia villosa, linfoma cerebrale primario) Parvovirus B19 (infezione del midollo osseo, anemia grave) |
| Batteri | Micobatteri (ad es. <i>Mycoplasma avium</i> , <i>M. tuberculosis</i> – disseminato, extrapolmonare) Salmonella (setticemia ricorrente disseminata) Batteri piogeni (ad es. <i>Haemophilus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Pneumococcus</i> - setticemia, polmonite, meningite, osteomielite, artrite, ascessi ecc.) |
| Funghi | <i>Pneumocystis jiroveci</i> (polmonite) <i>Candida albicans</i> (esofagite, infezione polmonare) <i>Cryptococcus neoformans</i> (CNS) Istoplasmosi (disseminata, extrapolmonare) <i>Coccidioides</i> (disseminata, extrapolmonare) |
| Protozoi | <i>Toxoplasma gondii</i> (disseminato, incluso il SNC) <i>Cryptosporidium</i> (diarrea cronica) Isospora (con diarrea persistente per più di un mese) |
| Tumori associati all'AIDS | |
| | Sarcoma di Kaposi* Linfoma non-Hodgkin's Carcinoma squamoso anogenitale e della cervice uterina |
| Condizioni neurologiche | |
| | Encefalopatia da HIV – AIDS dementia complex Neuropatia periferica |

La malattia si verifica generalmente nel caso di pazienti con compromissione dell'immunità cellulo-mediata, in particolare nei pazienti con infezione da HIV

La prevalenza della leucoencefalopatia multifocale progressiva è diminuita per il largo uso di antiretrovirali più efficaci.

* Associato all'herpesvirus umano tipo 8; 300 volte più frequente in corso di AIDS rispetto ad altre forme di immunodeficienza.

MCPyV

Infezione

asintomatica nella popolazione generale

Negli anziani e negli immunodepressi:

CARCINOMA DI MERKEL

Neoplasia neuroendocrina della cute

Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma

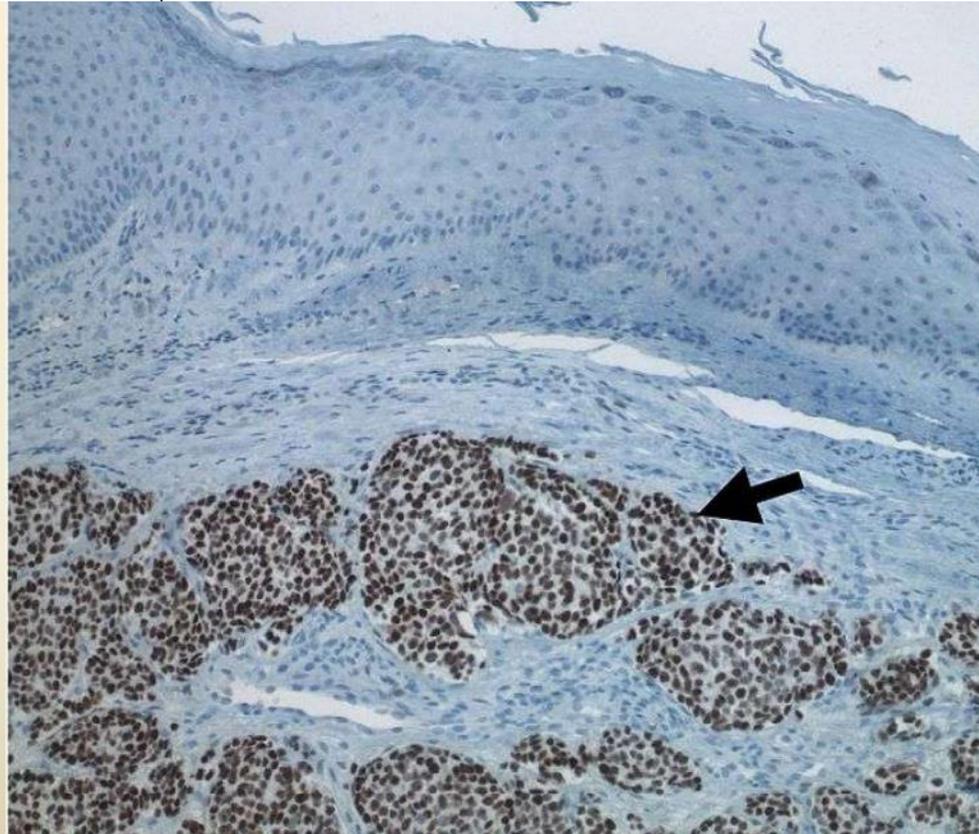
Huichen Feng, Masahiro Shuda, Yuan Chang,* Patrick S. Moore*

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

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.



Nelle cellule tumorali si riscontra un'elevata produzione delle proteine precoci

(T grande e t piccolo)

che hanno un ruolo cruciale nella trasformazione neoplastica.

► **KI** (Karolinska Institute) e **WU** (Washington University)

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.

BKV e JCV

Trasformazione cellulare e oncogenesi

INFEZIONE DI CELLULE NON PERMISSIVE:

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

- JC e BK sono oncogeni in roditori
- JC e BK hanno un potenziale oncogeno anche nell'uomo
- **L'antigene T interagisce con le proteine umane pRb e p53.**
- Il DNA virale è stato ritrovato in diversi tipi di tumore come carcinomi coloretali, osteosarcomi, mesoteliomi e tumori cerebrali.
- Ad oggi non ci sono prove evidenti che supportano il ruolo oncogeno di JC e BK nell'uomo. La presenza di questi virus potrebbe essere un fenomeno occasionale oppure potrebbe rappresentare un cofattore nello sviluppo neoplastico.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

ESAMI SIEROLOGICI

poco utili in quanto gli anticorpi specifici per i vari poliomavirus si sviluppano fin dall'infanzia, sono frequenti nella popolazione e persistono per tutta la vita.

INDAGINI MOLECOLARI

consentono di rilevare con facilità e sensibilità la presenza del virus. Tuttavia, la semplice positività del test molecolare (PCR) non ha un significato diagnostico in quanto tutti i poliomavirus sono frequenti nella popolazione sana, persistendo in forma latente o cronica.

TERAPIA

- **Citarabina, vidarabina, interferone alfa e cidofovir** sono farmaci antivirali utilizzati nei confronti di BK e JC (modelli/studi *in vitro*)
- Il trattamento delle patologie associate a poliomavirus si focalizza sulla modulazione dell'immunodepressione; nei pazienti AIDS con PML, **il parziale recupero delle funzioni immunologiche che si verifica nel corso della terapia HAART, si può accompagnare ad una riduzione della PML stessa.**