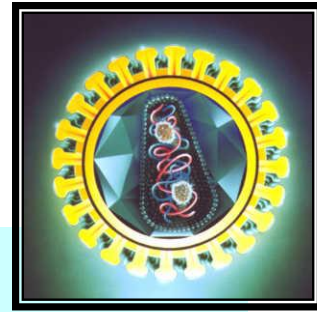


# Tipi di infezione



➤ **Produttive** - infezioni in cellule permissive con produzione di progenie infettante

➤ **Abortive** - infezioni in cellule non permissive (che non consentono l'espressione di tutti i geni virali) o sostenute da virus difettivi

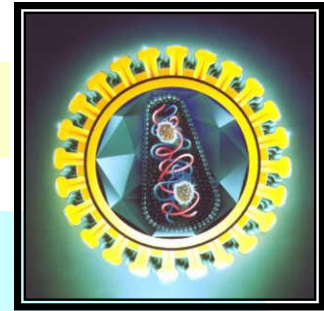
➤ **Restrittive** - infezioni che si verificano quando solo alcune cellule di una popolazione possono permettere al virus un ciclo completo

*Es.: i papovavirus infettano le cellule degli strati profondi dell'epidermide, ma completano il proprio ciclo solo nelle cellule cheratinizzate dello strato corneo superficiale*

➤ **Persistenti** - infezioni in cellule permissive con produzione di progenie infettante e senza danni cellulari

infezioni in cellule non permissive, nessuno o pochi geni virali vengono espressi (**infezione latente**)

# Tipi di infezione virali



➤ **Acute** - infezioni caratterizzate dalla presenza di sintomatologia evidente → *morte* o *guarigione*

*Lesioni cellulari (gravi o meno gravi)*

*Alterazioni cellulari:*

- 1) destabilizzazione delle membrane lisosomiali** (autolisi);
- 2) interferenza con la sintesi di proteine dell'ospite** (blocco della traduzione dell'RNA cellulare - allontanamento dell'RNAm cel. dai ribosomi - utilizzazione delle sequenze primers cel. per la traduzione dell'RNAm virale);
- 3) inibizione della sintesi dell'RNA cellulare** (Riguarda sia l'RNAm sia l'RNAr; I virus animali, al contrario dei batteriofagi non hanno nessun effetto sulla sintesi dell'RNAt);
- 4) inibizione della sintesi del DNA cellulare** (le cellule infette difficilmente riusciranno a replicarsi)

## Stimolazione di certe funzioni cellulari

- Proliferazione delle membrane endocellulari

(p.e. liberazione di fosfolipasi, che agisce degradando i lipidi delle membrane, che porta alla sintesi di nuove membrane con un meccanismo tipo *feedback*)

- Induzione di enzimi per la sintesi del DNA

(p.e. quelli che favoriscono la trasformazione neoplastica delle cellule che non subiscono la lisi)

- Produzione di proteine "attivanti" da parte di virus oncogeni

### **Predisposizione alle infezioni secondarie batteriche**

(esito frequente nelle infezioni respiratorie ed intestinali)

# Danni al sistema immunitario

(Infezioni acute, croniche e persistenti)

- **Deplezione dei linfociti B**

(p.e. Infectious Bursal Disease del pollo, infezione e distruzione dei linfociti B)

- **Alterazioni delle funzioni dei linfociti B**

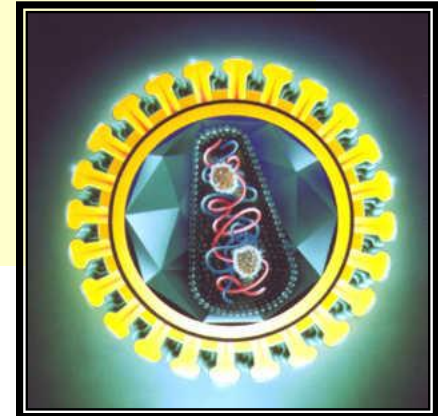
(p.e. alcune infezioni da herpesvirus)

- **Deplezione mista delle cellule B e T**

(p.e. infezione da feline leukemia virus nel gatto)

- **Deplezione delle cellule T**

(p.e. infezione da feline immunodeficiency virus nel gatto)



# Lesioni immuno-mediate

(la risposta del sistema immunitario risulta dannosa invece che protettiva)

## - Citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) e citolisi anticorpo-dipendente complemento-mediata

(p.e. **I** - cellule infette e con Ab specifici legati alla superficie attivano le cellule con il recettore per l'Fc delle Ig - linfociti CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>, le cellule NK, polimorfonucleati e macrofagi

**II**- la presenza di Ab attiva il sistema complemento)

## - Lesioni da immunocomplessi

(p.e. antigeni virali in eccesso rispetto agli Ab specifici)

## - Ipersensibilità ritardata

(accumulo di linfociti T citotossici in diversi tessuti, p.e. nel polmone in alcune forme respiratorie)

## - Malattie autoimmuni

(mimetismo molecolare tra antigeni virali e strutture cellulari)

# Infezioni persistenti

## Caratteristiche principali:

- permanenza del virus nell'organismo
- gli animali infetti costituiscono una fonte di contagio per altri animali
- infezioni che possono riattivarsi, più volte nella vita di uno stesso individuo
- possono provocare disturbi immunopatologici che spesso si accompagnano a infezioni batteriche/parassitarie secondarie
- possono causare neoplasie, es. infezioni persistenti da herpesvirus e da papillomavirus

• **Infezioni latenti**, particelle virali dimostrabili solo nelle fasi di riattivazione

• **Infezioni croniche**, particelle virali sempre dimostrabili e il virus viene costantemente o saltuariamente eliminato dall'animale infetto nell'ambiente

• **Infezioni lente**, costante progressione della malattia e aumento progressivo delle particelle virali presenti nell'organismo ed eliminate nell'ambiente

# Cause della persistenza

## Cause dovute all'agente patogeno:

- 1) Presenza di agenti non immunogeni, *es. scrapie*
- 2) Integrazione dell'acido nucleico nel genoma cellulare
- 3) Moltiplicazione del virus in siti protetti

*In queste situazioni gli Ab e i linfociti citotossici non sono in grado di raggiungere l'agente patogeno*

- 4) Variazioni antigeniche del virus



## Cause dovute ad alterazioni del sistema immunitario:

- 1) difettosa risposta anticorpale
- 2) difettosa attività cellulo-mediata
- 3) replicazione all'interno dei macrofagi
- 4) alterata espressione delle molecole MHC di classe I

I **virus latenti**, più facilmente di altri, possono provocare la trasformazione neoplastica delle cellule.

Stesse cellule possono essere permissive *in vitro*, ma non *in vivo*, → omeostasi funzionale dell'organismo nel suo complesso

Colture cellulari e studi sul ciclo replicativo dei virus.

Secondo uno schema classico definito "**curva di crescita a un solo ciclo**" o "*one step*", nel quale le cellule di una coltura vengono infettate simultaneamente ad alta molteplicità di infezione.

# INFEZIONE E REPLICAZIONE

Sulla cellula da infettare sono presenti dei **recettori**, sensibili agli **anti-recettori** presenti sul virus.

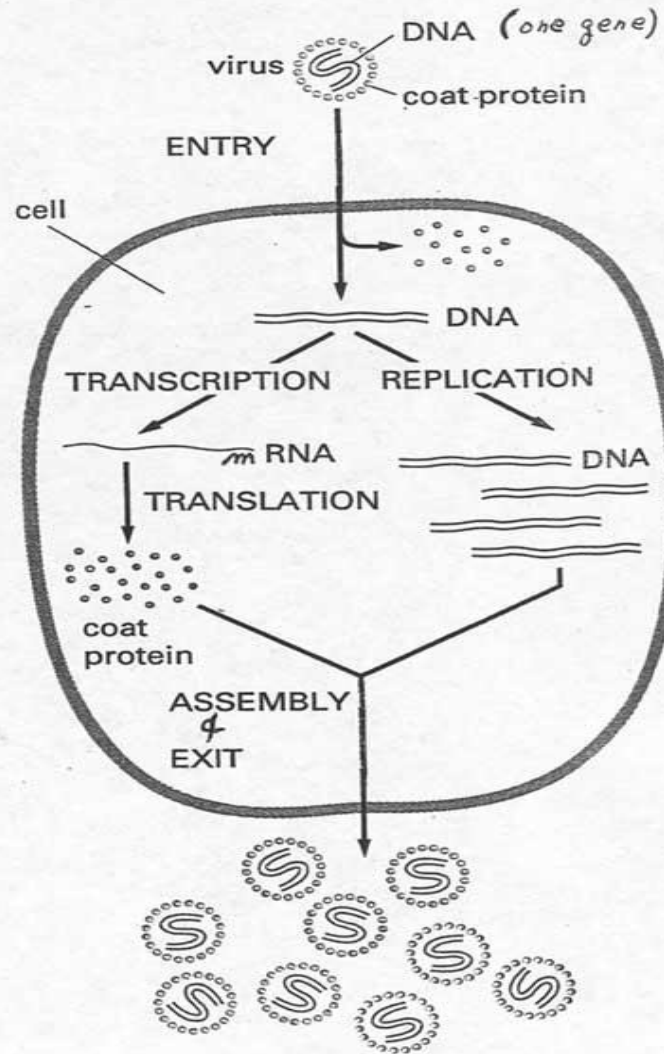
Avvenuto il contatto tra queste due strutture, se il virus possiede il pericapside si avrà la **fusione** di questo con la membrana plasmatica, col risultato che il virione penetrerà nella cellula.

Se non c'è pericapside, invece, inizierà un processo di **fagocitosi** che comunque, alla fine, porterà all'entrata nella cellula di un virione, unità infettante.

Quello che entra nella cellula è in entrambi i casi il nucleo + il capside: questo insieme è chiamato **NUCLEOCAPSIDE**.

A questo punto gli enzimi lisosomiali digeriranno il capside, che è di natura proteica, liberando il materiale genetico.

**Figure 1. The Simplest Possible Virus Life Cycle.**  
No known virus is this simple.



# Replicazione virale

- ❖ Adsorbimento
- ❖ Penetrazione
- ❖ Svestimento
- ❖ Replicazione
- ❖ Maturazione
- ❖ Liberazione

## Periodo di eclissi

Intercorre tra la penetrazione del virione e la maturazione

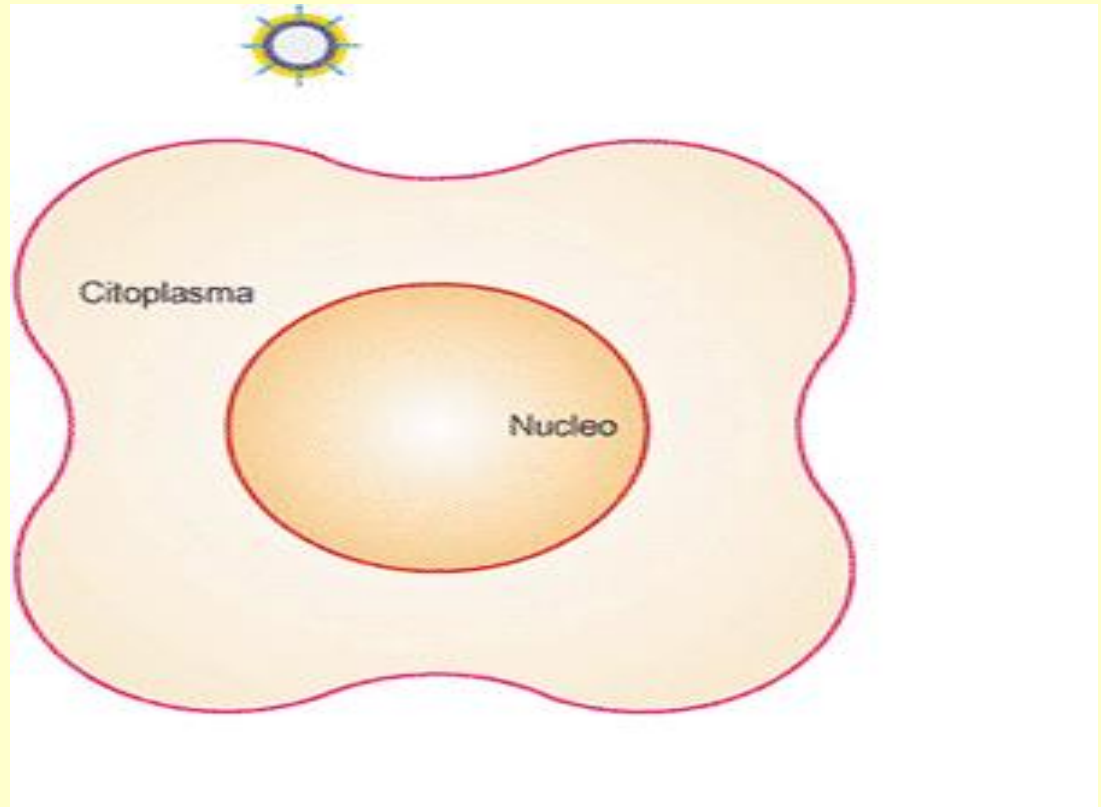
*3 ore per i rhabdovirus. 40 ore per i cytomegalovirus  
(anche in relazione alla molteplicità di infezione)*

## Periodo di latenza

Intercorre tra la penetrazione del virus fino al momento della comparsa della progenie fuori dalla cellula infetta

## Ciclo replicativo del virus influenzale

- 1- Assorbimento
- 2- Endocitosi
- 3- Denudazione
- 4- Migrazione del nucleocapside al nucleo
- 5- Sintesi di proteine virali
- 6- Replicazione
- 7- Assemblaggio
- 8- Gemmazione
- 9- Liberazione



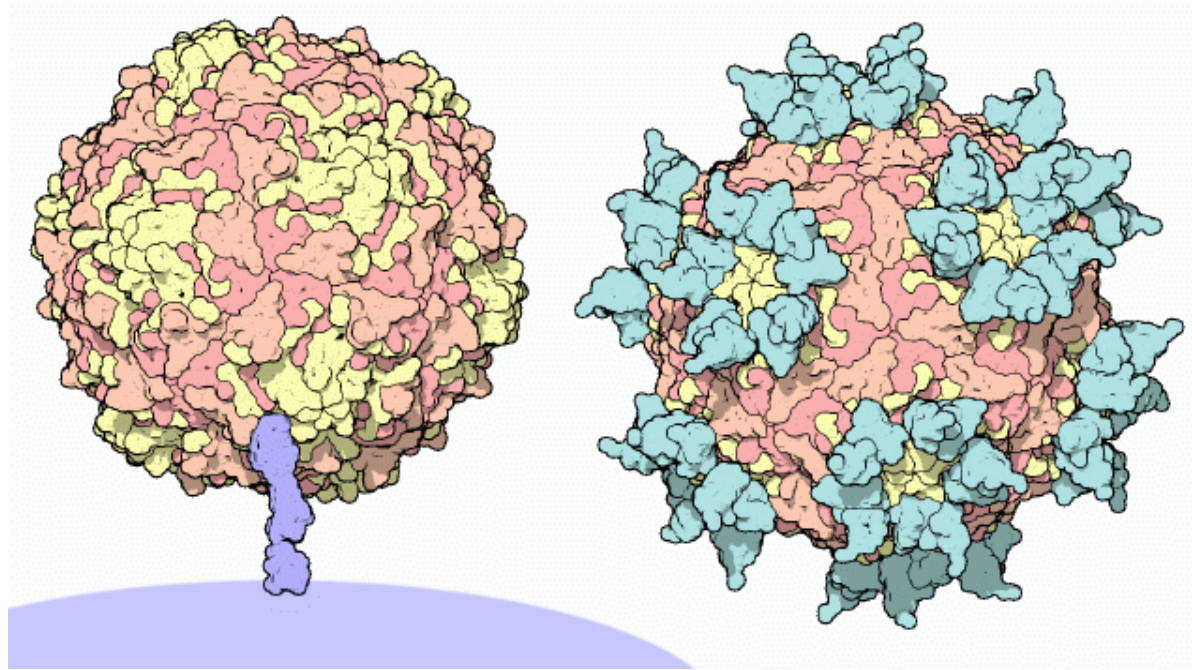
# Adsorbimento

interazione tra siti di adsorbimento o **antirecettori** del virione e **recettori** della cellula

Sporgenze: **Adenovirus** → fibre dei capsomeri pentavalenti

**orthomyxovirus** → apice delle emoagglutinine

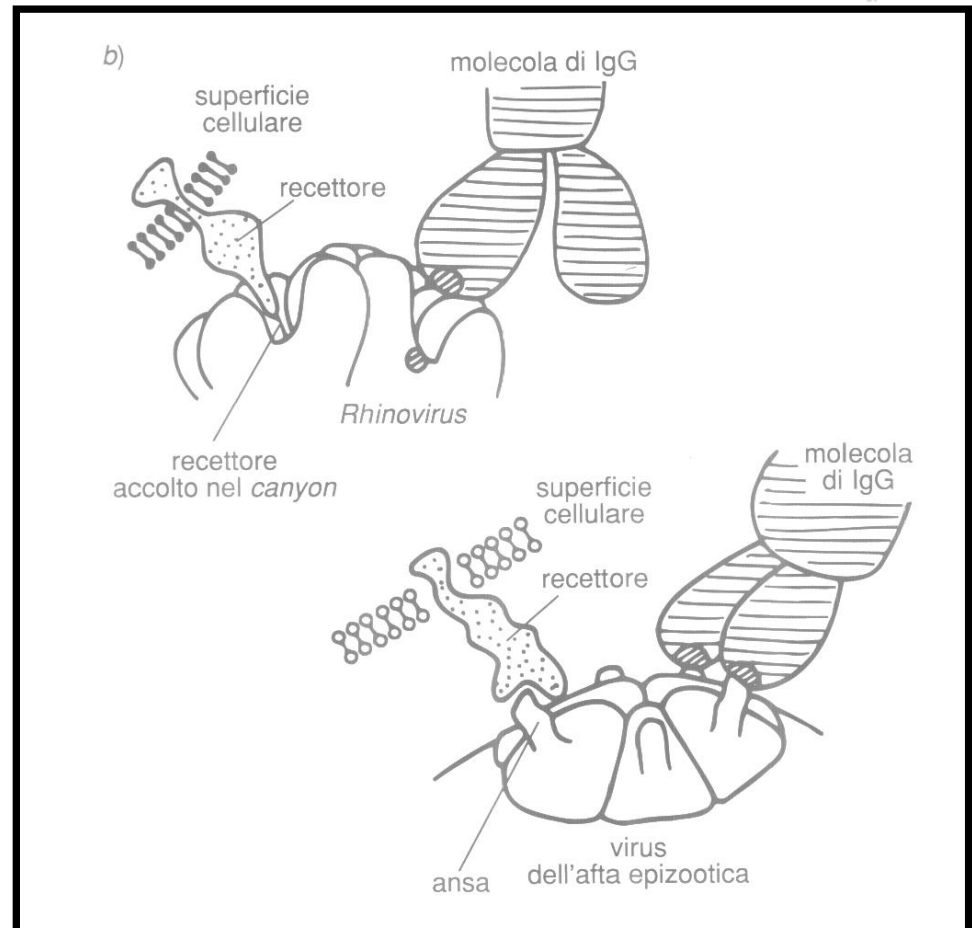
Specifiche depressioni (**canyons**): Picornaviridae. Piccoli virus nudi



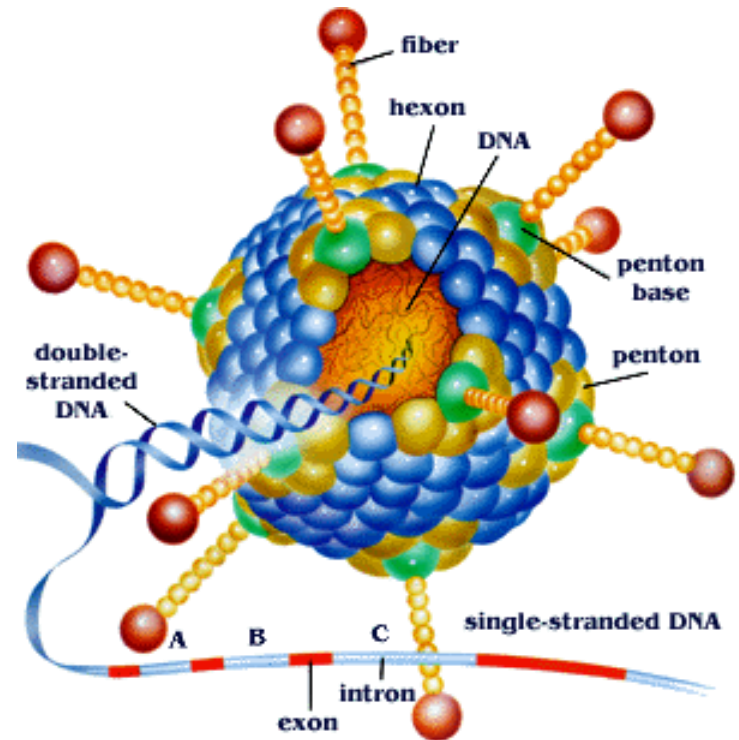
## Antibody Protection

Antibodies bind to the surface of picornaviruses and stop them from attacking cells. In the left picture, rhinovirus is bound to a receptor protein on the cell surface, shown in blue. Notice that the receptor protein is gripped within a groove that encircles the five-fold symmetrical arrangement of proteins shown in yellow (known as the *canyon* in the picornavirus literature). **Antibodies bind to the surface of rhinovirus and poliovirus in this same position and block their attachment to the surfaces of cells.** The right picture shows fragments of antibodies (in light blue) bound to rhinovirus. The intact antibodies are much larger than the small fragments seen here, so seven to ten antibodies are enough to form a bulky barrier on each virus to block attachment and infection.

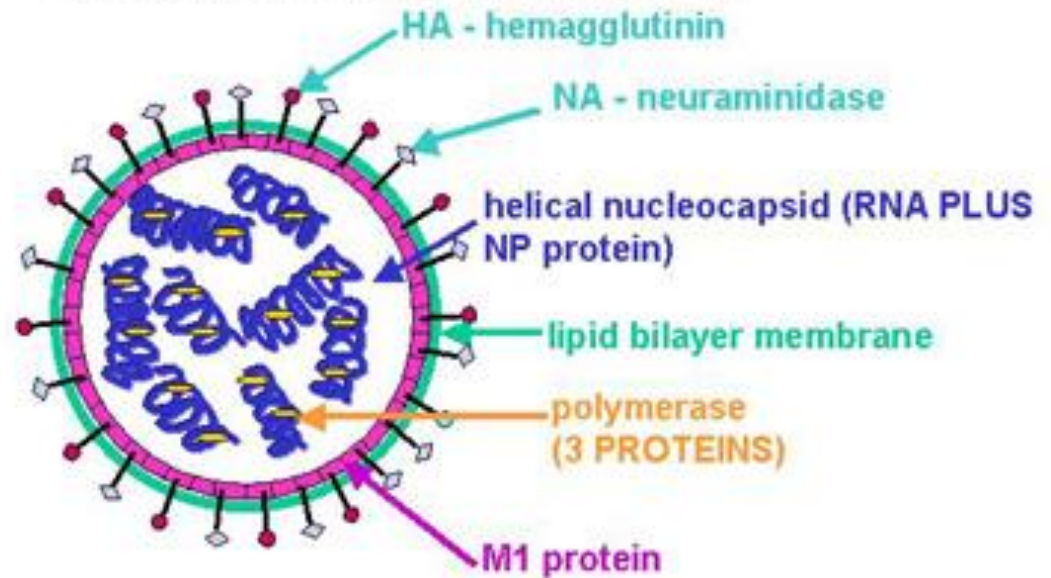
- Il virus dell'afta epizootica si adsorbe a una *integrina* (una famiglia di molecole di adesione diverse dalle ICAM-1).
- Nel caso del virus dell'afta epizootica, il sito di adsorbimento è posto su anse, antigenicamente variabili, sporgenti dalla superficie del virione.
- Pertanto, il legame con anticorpi specifici blocca l'interazione viruscellula.



Enlarged view of an adenovirus particle. The viral capsid is an icosahedron with 12 antenna-like fiber projections that function to attach the virus to the cell surface during infection. The viral DNA is packaged inside the particle.



# ORTHOMYXOVIRUSES



type A, B, C : NP, M protein  
sub-types: HA or NA protein

Antirecettore è l'apice delle emoagglutinine

## NA (neuraminidase) protein

The NA protein is involved in penetration of mucus layer and in facilitating release from infected cell.

Influenza virus infects the epithelial cells of the respiratory tract. It interferes with the function of these cells and eventually kills them.

# Recettori cellulari

## Pochi sono stati identificati

Alcuni sono di natura proteica:

**CD4** dei linfociti T helper, recettore di HIV

**ICAM-1** (Intracellular Adhesion Molecule 1) delle cellule endoteliali, recettori della maggior parte dei picornavirus

**Integrine,**

**Acetilcolina,** cellule nervose - rabbia

**Acido sialico,** presente anche sui globuli rossi, - orthomyxovirus

# L'interazione antirecettore/recettore è responsabile del TROPISMO

I virus hanno adattato le proprie strutture superficiali ai diversi recettori cellulari nel corso dell'evoluzione

Il tropismo dell'acido nucleico è più ampio di quello del virione intatto, tuttavia tale più ampio tropismo non si traduce in un vantaggio per il virus, per la modesta efficacia dell'acido nucleico ad iniziare l'infezione.

Se il genoma virale è a DNA, questo migrerà verso il DNA cellulare, quindi si dirigerà verso il nucleo, attraversando la membrana nucleare. Il DNA nucleare non è fisso, ma si muove; in uno di questi movimenti incontrerà il DNA virale, che gira anch'esso ma in senso opposto e, se viene a trovarsi adiacente per zone che presentano analogie, si fonde con quello.

**La cellula acquisisce in questo modo le informazioni virali.**



Se il genoma virale è a **RNA**, questo migrerà verso l'RNA cellulare, quindi rimarrà nel citoplasma.

A seconda delle sue caratteristiche potrà fungere da **mRNA** per la sintesi di proteine virali, oppure potrà fare da stampo per la sintesi un mRNA complementare che, codificato, produrrà le proteine virali.

Nella traduzione del genoma virale si producono nell' ordine:

- un gruppo di proteine detto "proteine precoci"
- le "proteine moltiplicatrici"
- infine le "proteine di assemblaggio"

Questa produzione può avvenire per pezzi staccati (cioè possono già formarsi le singole proteine), oppure per produzione di un precursore che è un mosaico di proteine.

Quest' ultima sorte tocca ai virus a RNA il cui RNA è già un mRNA.

le proteine cosiddette **precoci** bloccano le sintesi macromolecolari cellulari

il virus produce delle proteine moltiplicatrici: si tratta di una polimerasi che permette la moltiplicazione (attenzione! non una replicazione),  
**cioè la produzione di molte copie di genomi virali**

Infine vengono sintetizzate le proteine di rivestimento, che costituiranno i capsidi per i nuovi genomi formati. I processi avvengono in sedi diverse a seconda del virus:

i virus a DNA lavorano nel nucleo

i virus a RNA lavorano nel citoplasma