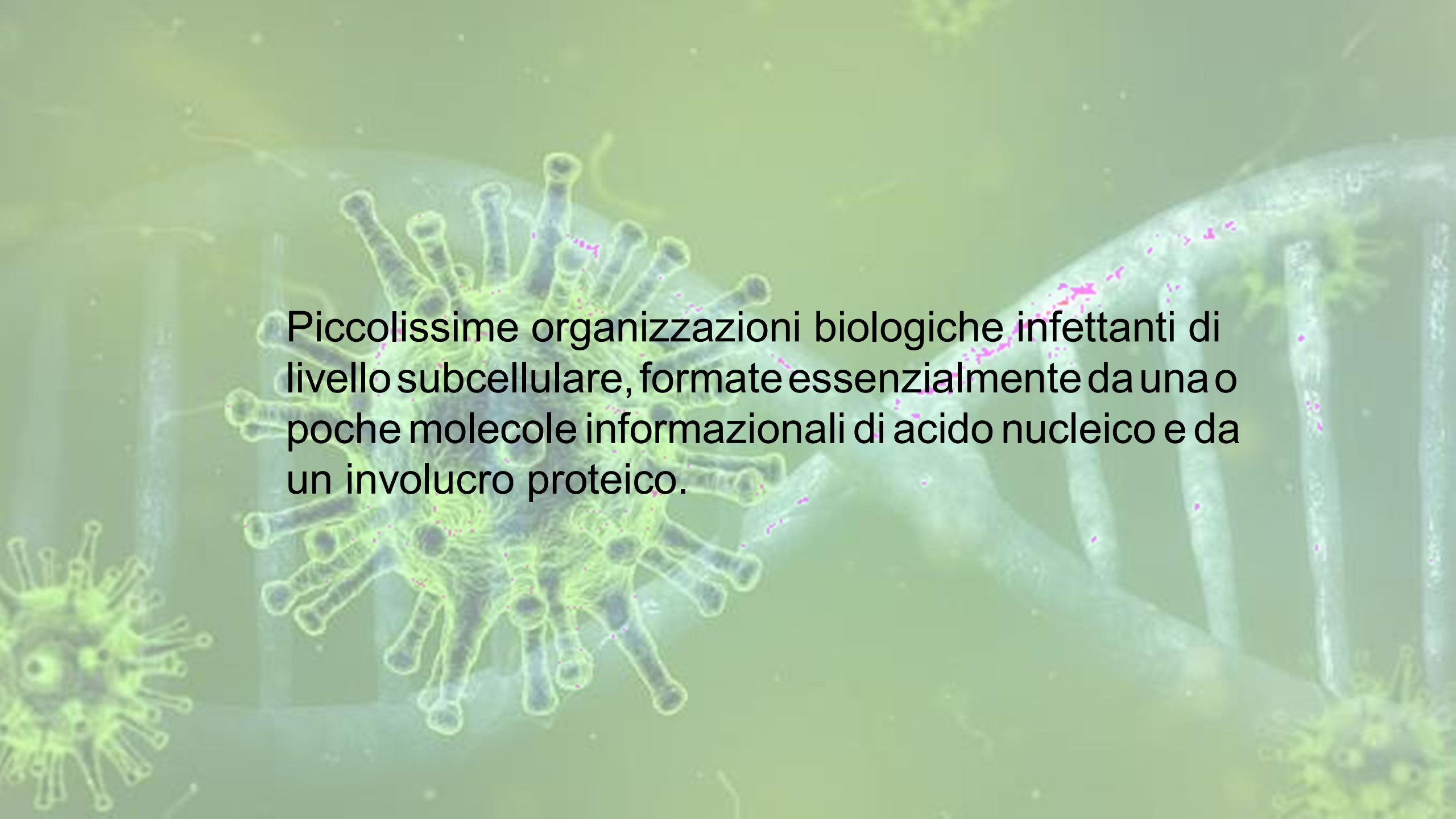


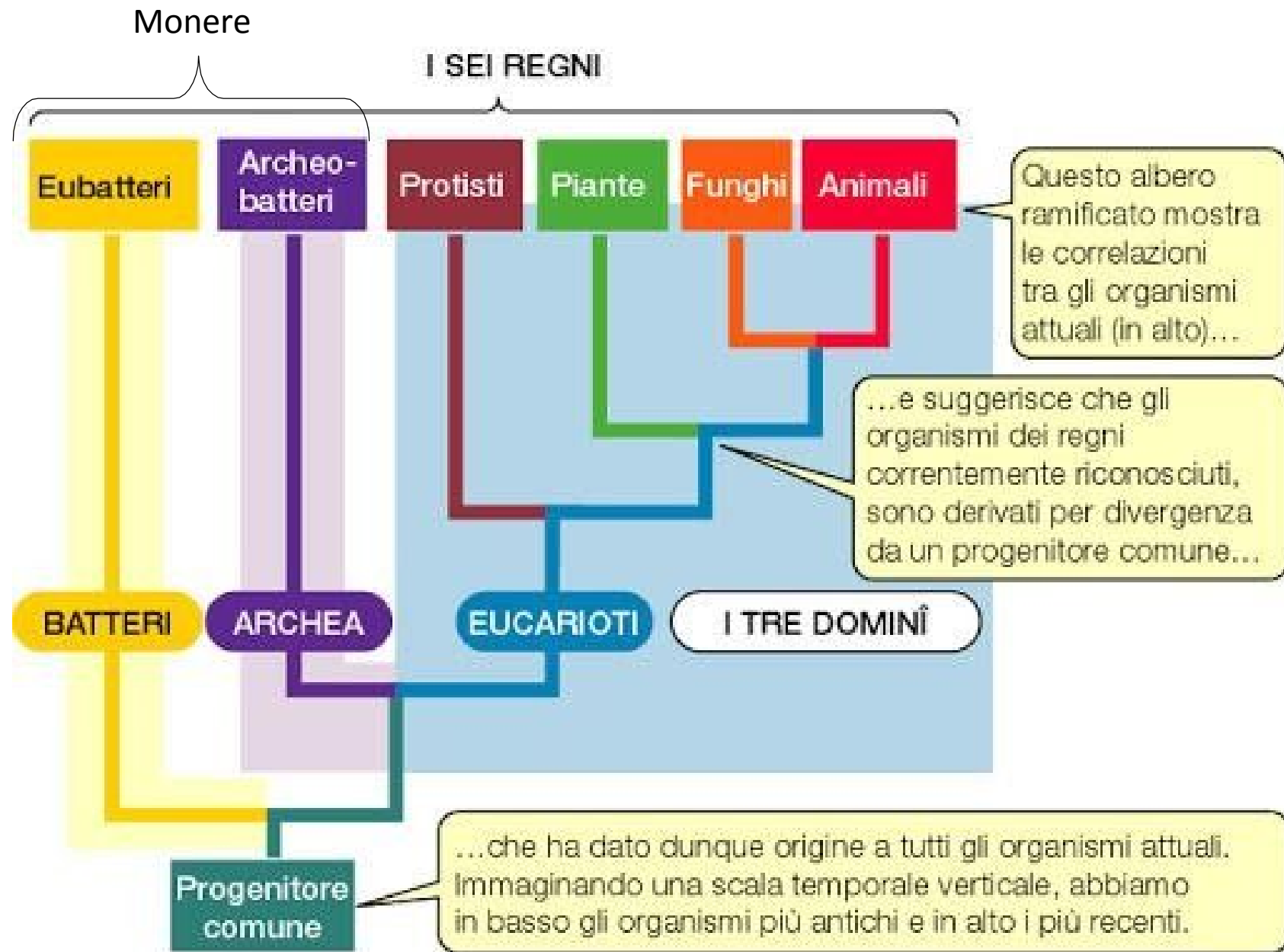


# I virus





Piccolissime organizzazioni biologiche infettanti di livello subcellulare, formate essenzialmente da una o poche molecole informative di acido nucleico e da un involucro proteico.



*...e i virus?*

# I virus sono organismi al limite della vita

I virus, pur presentando alcune delle caratteristiche tipiche degli esseri viventi, come la capacità di replicare, mutare e ricombinare, non sono considerati dei veri e propri organismi viventi.



## La scoperta

Verso la fine del 1800, i botanici stavano cercando la causa del mosaico del tabacco, una malattia in grado di arrestare la crescita della pianta del tabacco e di conferire alle foglie un aspetto punteggiato a mosaico.

Il botanico olandese Beijerinck scoprì nel 1898 che l'agente che lo causava possedeva molte delle caratteristiche degli esseri viventi ma in grado di riprodursi solo all'interno di una cellula vivente.

Lo denominarono virus (parola che in latino significa veleno).

# La scoperta

- Negli anni '30 il microscopio elettronico ha permesso di vedere i virus per la prima volta.
- Nel 1935, il biochimico e virologo americano Wendell Meredith Stanley analizzò il virus del mosaico del tabacco e dimostrò che era per la maggior parte costituito da proteine. È stato il primo virus ad essere cristallizzato e la sua struttura è stata conseguentemente analizzata nel dettaglio.
- Rosalind Franklin scoprì, nel 1955, la struttura completa del virus. Nello stesso anno, Heinz Fraenkel-Conrat e Robley Williams dimostrarono che il virus del mosaico del tabacco è in grado di assemblare *da solo* dei virus funzionali, suggerendo che questo semplice meccanismo potrebbe essere stato il mezzo attraverso cui i virus vengono creati all'interno delle loro cellule ospiti.
- La maggior parte dei virus che infettano animali, piante e batteri sono stati identificati durante la II metà di XX secolo.





Kenneth M. Corbett

**(a) Virus della screziatura del tulipano.** Il virus che provoca questa malattia, relativamente innocua, influenza la formazione del pigmento nei petali.



© Jack M. Bostrack/Visuals Unlimited, Inc.

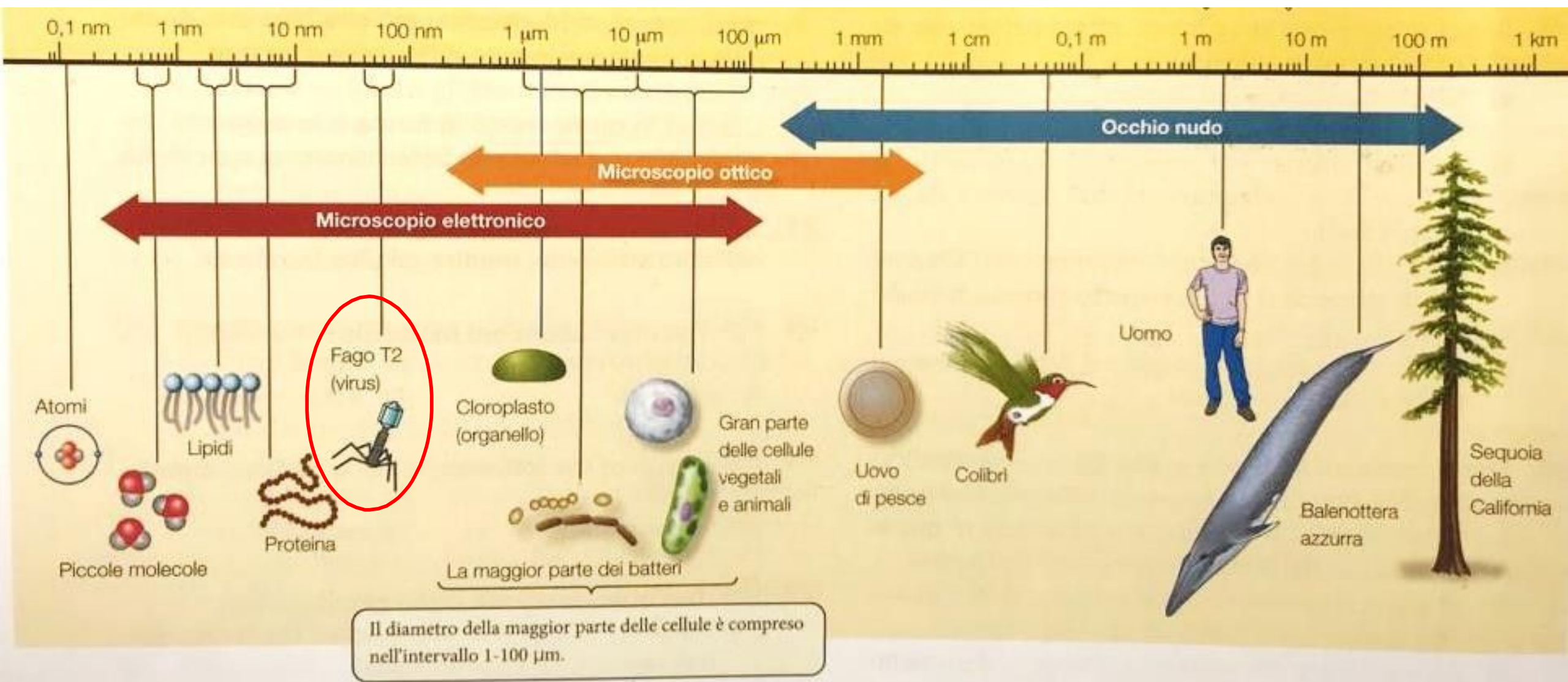
**(b) Foglie di pepe infettate dal virus del mosaico del tabacco.** La foglia è punteggiata in modo caratteristico da aree verde chiaro.

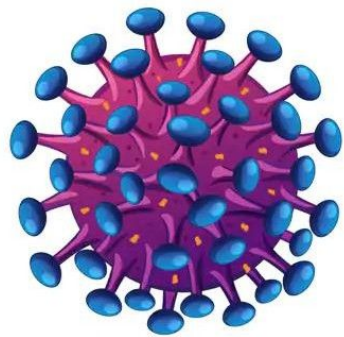
**FIGURA 24-5** I virus delle piante



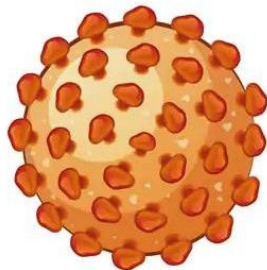
## Caratteristiche strutturali:

- Molto eterogenei per composizione chimica, forma e dimensioni;
- il diametro di uno dei virus più grandi (virus del vaiolo) è di 200 nm e di solo 28 nm quello di uno dei virus più piccoli (virus della poliomielite).

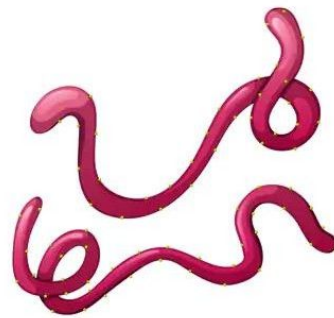




HIV



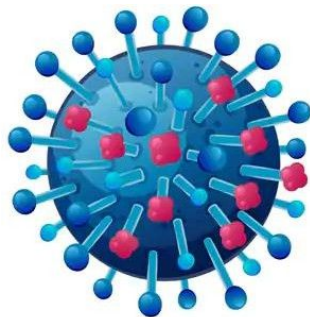
Hepatitis B



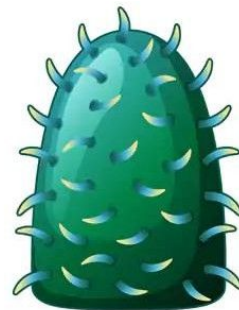
Ebola Virus



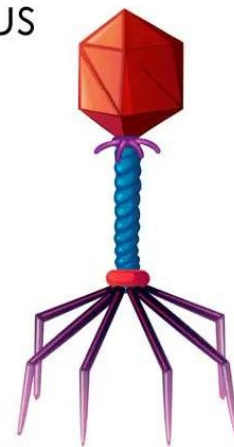
Adenovirus



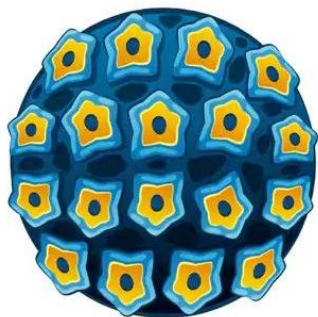
Influenza



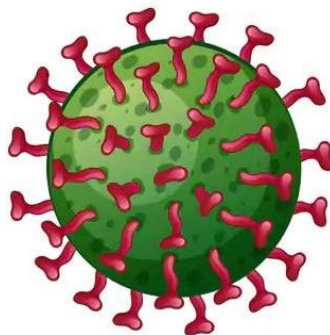
Rabies Virus



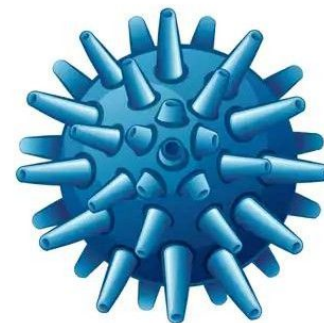
Bacteriophage



Papillomavirus



Rotavirus



Herpes Virus

## Caratteristiche strutturali:

- Costituiti *solo* dal materiale genetico o genoma virale, cioè da acido nucleico DNA (deossiribovirus) o RNA (ribovirus), mai entrambi, racchiuso da un contenitore proteico chiamato *capside*;
- Assenza di organelli;
- La particella virale completa viene indicata con il termine di *virione*;



## Virus a RNA



Virus dell'encefalite (vari tipi)



Virus di morbillo e parotite



Virus dell'influenza



Virus della rabbia



Virus Ebola



Virus della SARS



HIV



Reovirus



Virus della rosolia



Hantavirus



Virus West Nile



Norovirus



Poliovirus

## Virus a DNA



Poxvirus



Baculovirus (insetti)



Iridovirus (insetti, pesci, rane)



Herpesvirus



Virus dell'epatite B



Adenovirus



Papillomavirus

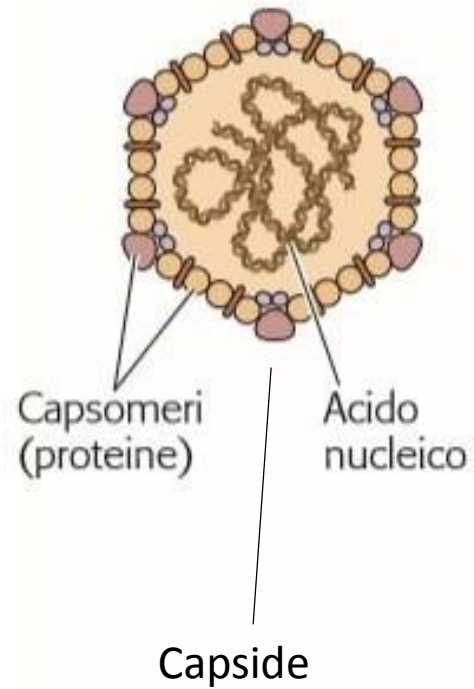


Parvovirus



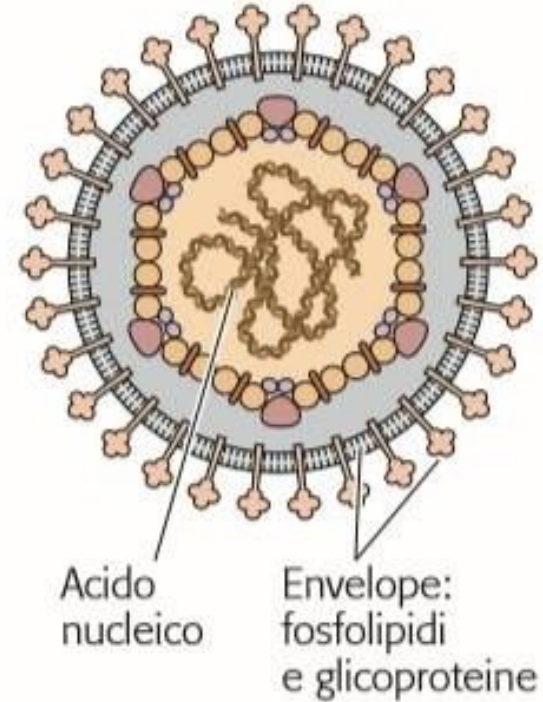
Involucro lipoproteico,  
anche detto pericapside

**A** Nucleocapside icosaedrico



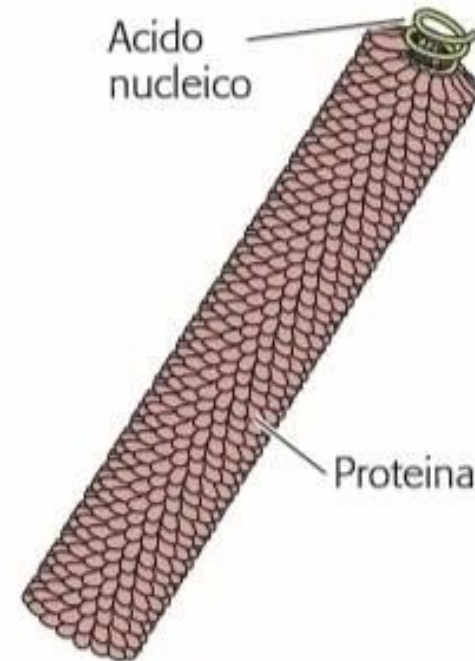
Virus nudi (senza pericapside)

**B** Icosaedrico con envelope

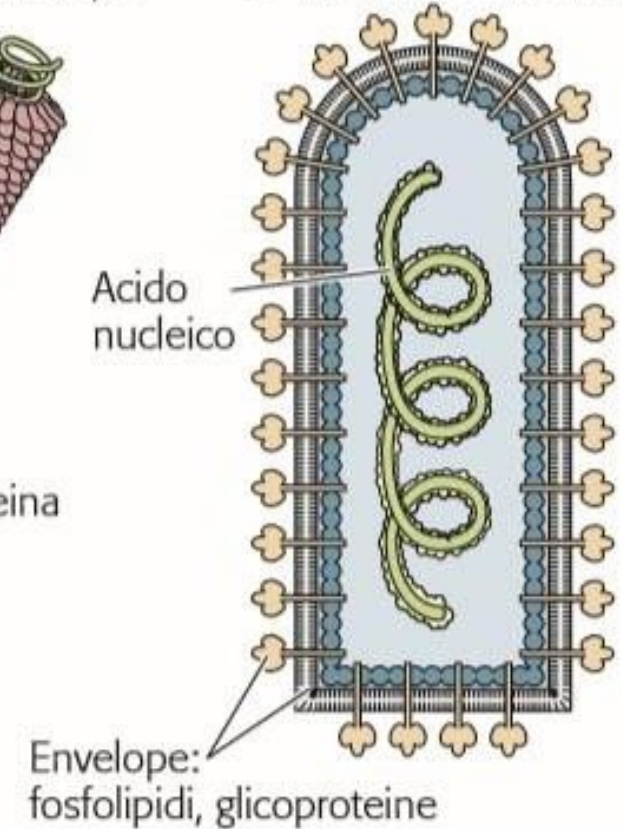


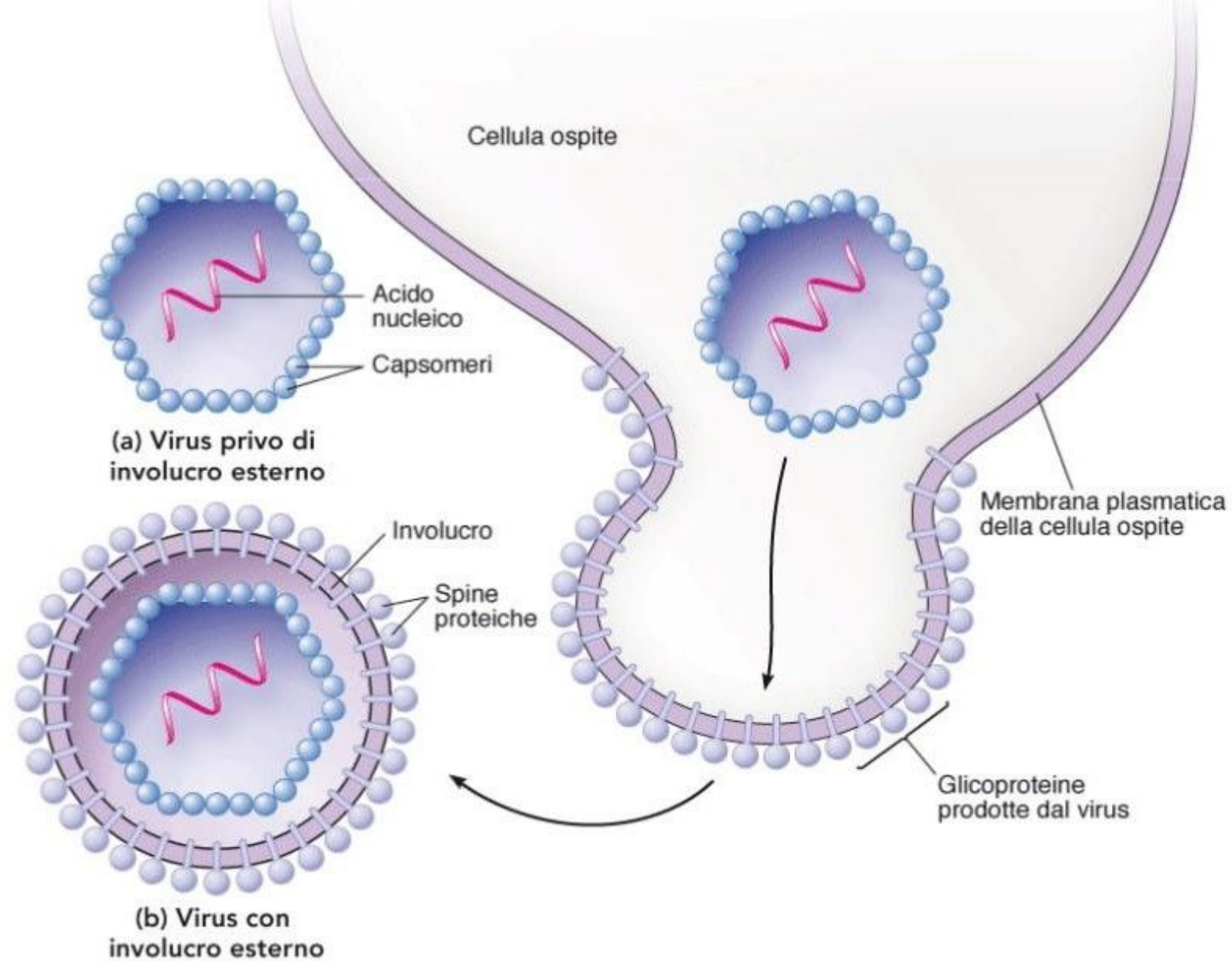
Virus rivestiti (con pericapside)

**C** Elicoidale senza envelope



**D** Elicoidale con envelope





**FIGURA 24-2** Confronto tra un virus con e senza involucro esterno.

Quando il virus abbandona la cellula ospite, la membrana plasmatica della cellula ospite avvolge il virus costituendo l'involucro esterno che contiene anche proteine prodotte dal virus.

# Caratteristiche

- I virioni nell'ambiente esterno risultano metabolicamente inerti, ovvero non effettuano processi metabolici al di fuori della cellula ospite; tuttavia essi non sono biochimicamente inattivi: infezioni virali!
- Sono parassiti intracellulari obbligati.
- I virus infettano ogni tipo di cellula inclusi batteri, archea, protisti, piante, funghi ed animali.

I virus tendono a essere strettamente ospite-specifici anche se esistono varie eccezioni, come per esempio il virus dell'influenza dei suini che può infettare sia esseri umani che maiali.

I virus conosciuti fino a oggi sono migliaia e tutti molto *differenti* tra loro; tuttavia, questa valutazione sottostima notevolmente la realtà del mondo virale che è intorno a noi.

Pensate , ad esempio, che ogni millilitro di acqua di mare contiene oltre 10 milioni di particelle virali, presumibilmente batteriofagi. Poiché la maggior parte dei batteri dell'acqua di mare non possono ancora essere coltivati in laboratorio, non conosciamo ancora questi tipi di virus.

Questa mancanza di conoscenze non permette di chiarire la grande importanza delle relazioni ecologiche ed evolutive.

## Un ospite, molti virus: le principali malattie infettive dell'uomo causate da virus<sup>a</sup>

### Virus a RNA

Influenza

Raffreddore comune (causato da oltre 100 tipi diversi di virus)

SARS<sup>b</sup>

Encefalite West Nile

Sindrome polmonare da Hantavirus

Rabbia

Parotite

Morbillo

Rosolia

Poliomielite

Disordini gastrointestinali (molti differenti tipi di virus, per esempio agente Norwalk, rotavirus)

Febbre emorragica da Ebola

Infezione da HIV, AIDS

### Virus a DNA

Herpes labiale (herpes simplex)

Herpes genitale

Epatite B

Vaiolo

Varicella, fuoco di S. Antonio (herpes zoster)

Mononucleosi infettiva (virus Epstein-Barr)

Infezione citomegalica

Infezione da adenovirus

Papillomatosi (verruche)

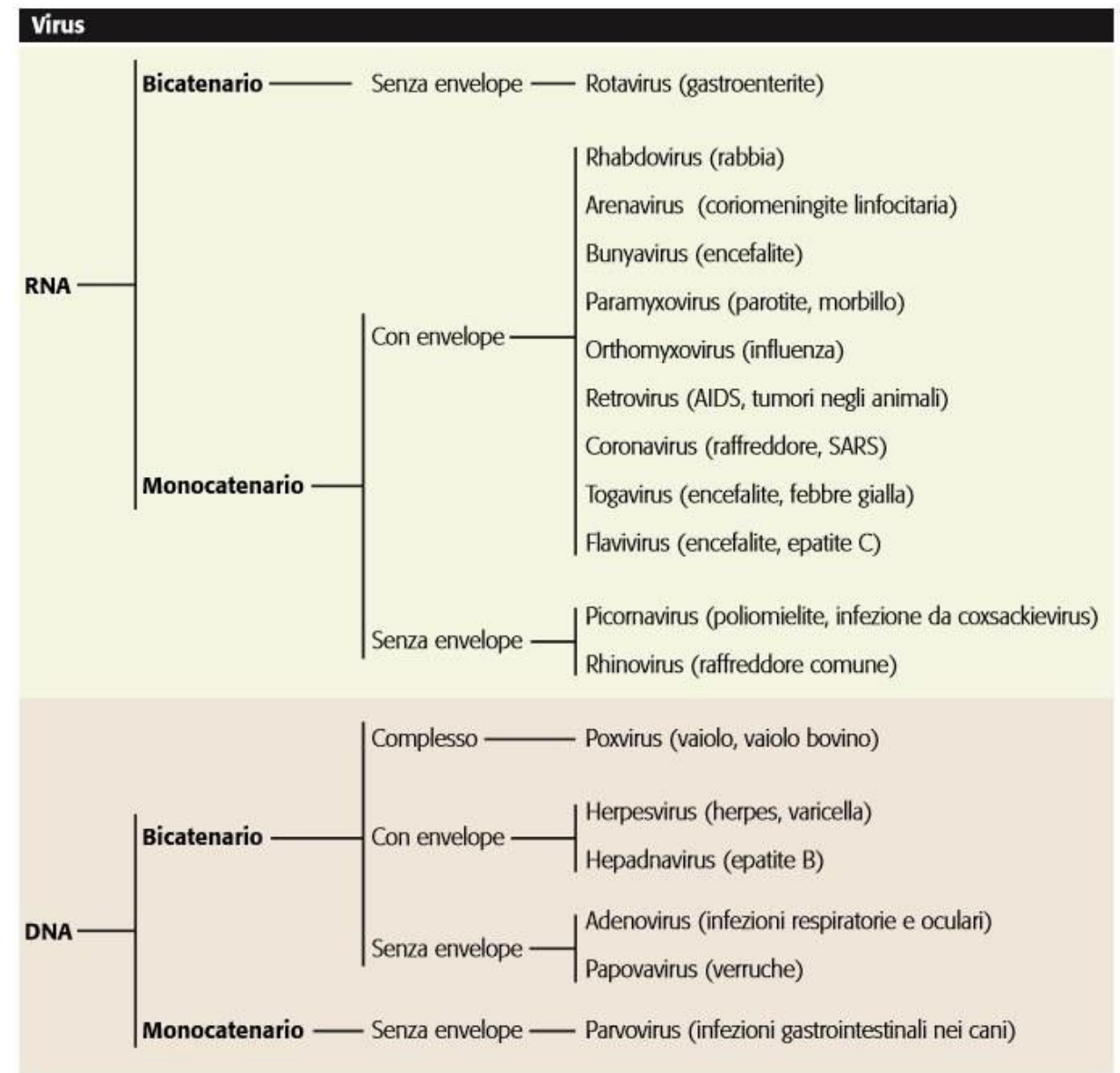
<sup>a</sup> Molte centinaia di virus sono riconosciuti agenti eziologici di malattie infettive dell'uomo. Alcune delle malattie sono specifiche dell'uomo (come il vaiolo), altre (come l'influenza) non lo sono. Alcuni virus sono in grado di superare non solo le barriere di specie ma anche quelle di regno e riescono a infettare sia animali che vegetali.

<sup>b</sup> SARS, sindrome respiratoria acuta grave (*severe acute respiratory syndrome*).



I virus possono essere classificati in molti modi:

- in base al tipo di ospite (batteri, piante, animali, ecc.);
- alla loro forma e configurazione;
- alla presenza o assenza dell'envelope;
- al tipo di acido nucleico (RNA o DNA, a singolo o a doppio filamento, lineare o circolare) racchiuso nel capsido.



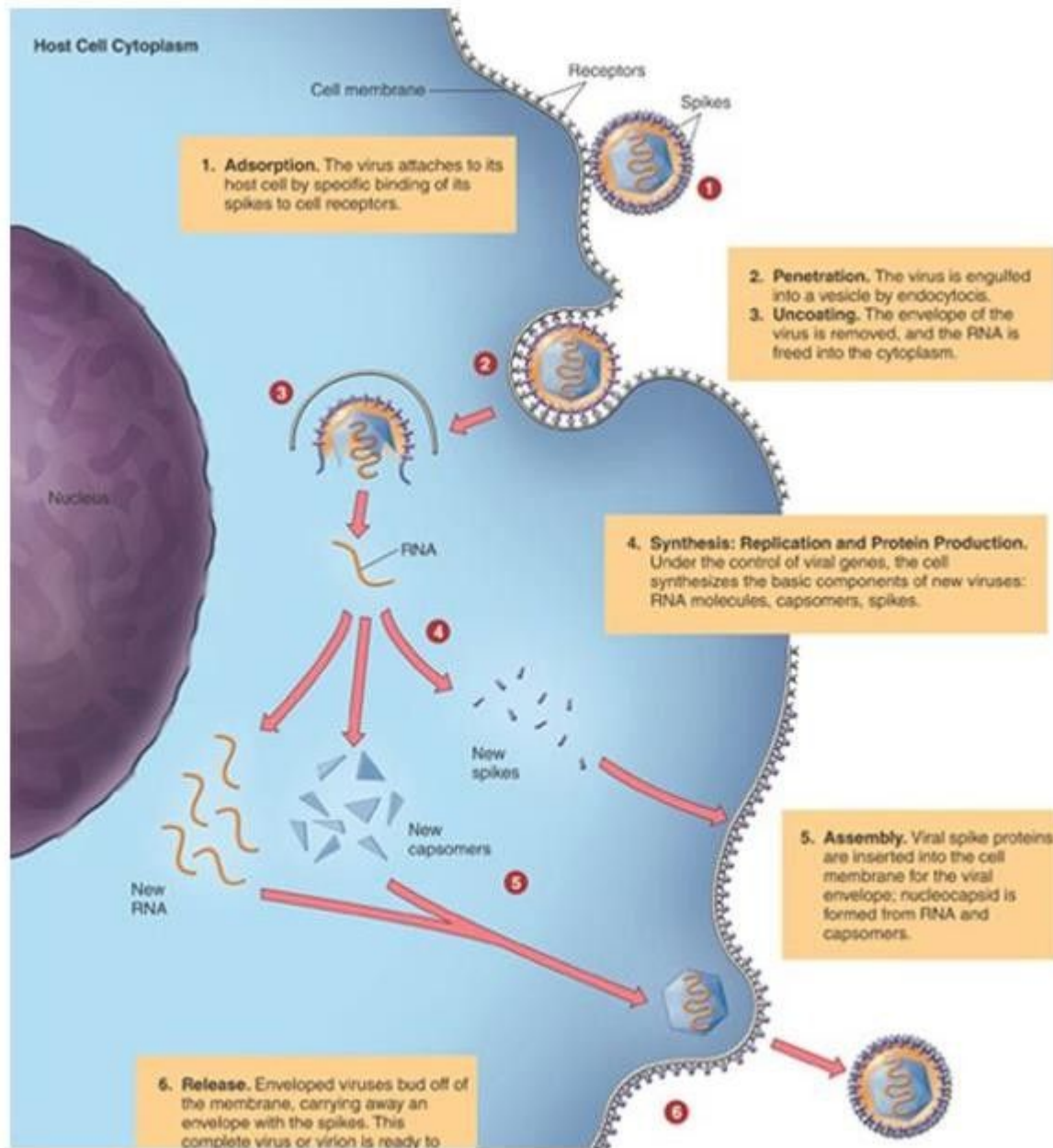
**Figura 17.4**

I più importanti gruppi di virus parassiti dell'uomo. Lo schema classificatorio rappresentato non tiene in alcun conto la filogenesi dei virus e ha il solo fine pratico di consentire una raffigurazione d'insieme dei vari gruppi virali.



# Replicazione virale

- Non si riproduce per divisione del virione in due virioni progenie identici a quello parentale! (Ricordate la riproduzione cellulare?)
- Un virus può riprodurre se stesso *soltanto* se penetra in una cellula ospite!
- Si moltiplica utilizzando un meccanismo di replicazione separata delle varie componenti virali e l'assemblaggio di tali componenti a formare la numerosa progenie virale.



## Ciclo replicativo: citoplasma

Ciascuna di queste fasi è complessa e tipica in ogni tipo di virus.

- Attacco (adsorbimento) del virione alla cellula ospite;
- Penetrazione: l'acido nucleico virale entra all'interno della cellula;
- Da qui dirige la sintesi delle componenti virali e la replicazione del genoma virale;
- Assemblaggio: i vari componenti vengono assemblati per formare le nuove particelle virali;
- Liberazione dei virioni maturi dalla cellula.

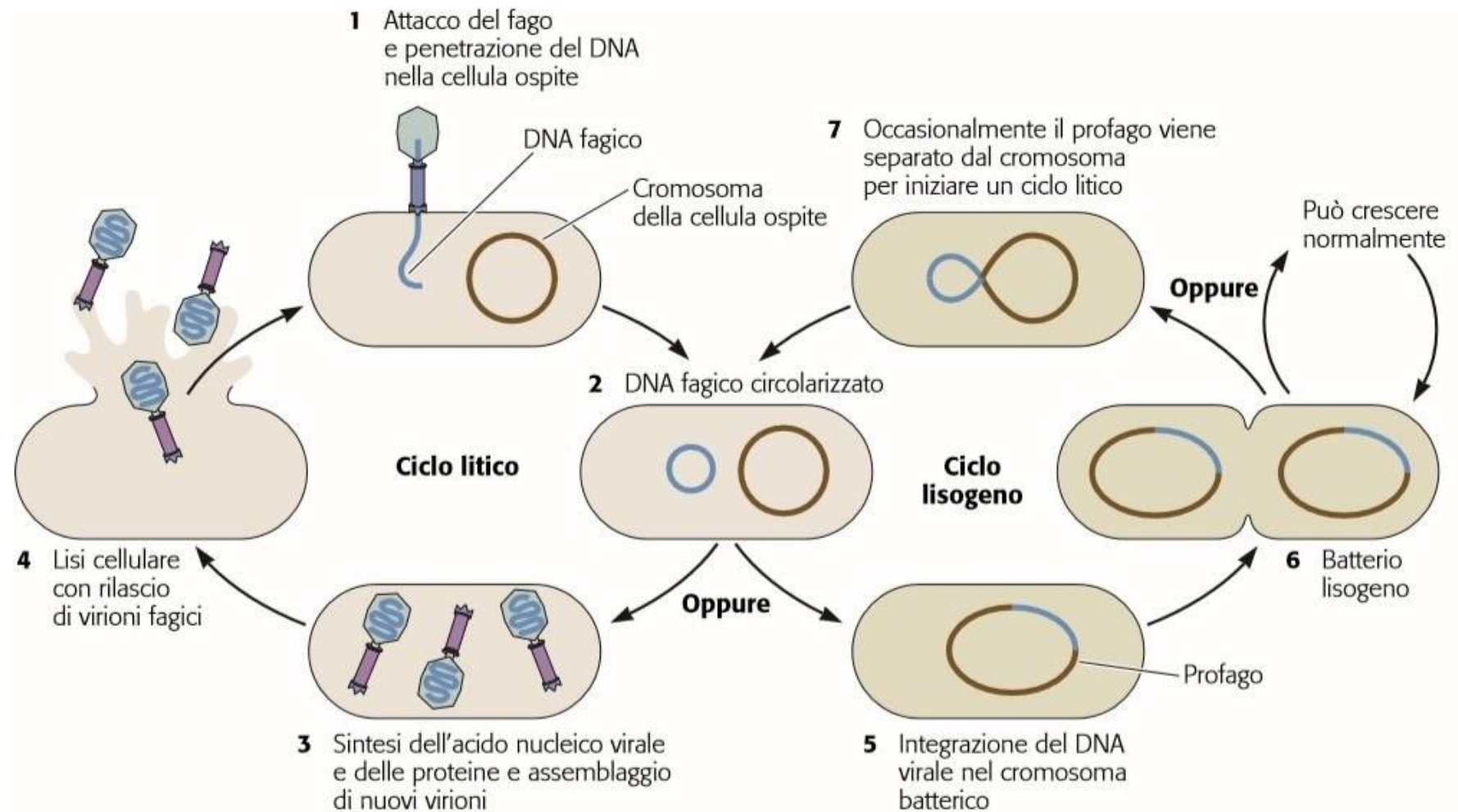
In base al tipo di ciclo  
replicativo distinguiamo  
due categorie di virus

```
graph TD; A[In base al tipo di ciclo replicativo distinguiamo due categorie di virus] --> B(I virus virulenti che uccidono solitamente le loro cellule ospiti inducendone la lisi (ciclo litico).); A --> C(Virus temperati che riescono a vivere in armonia con i loro ospiti (ciclo lisogeno).);
```

I virus virulenti  
che uccidono  
solitamente le loro  
cellule ospiti  
inducendone la lisi  
(ciclo litico).

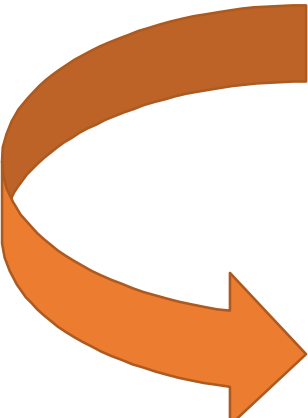
Virus temperati che  
riescono a vivere in  
armonia con i loro ospiti  
(ciclo lisogeno).

L'attacco del fago ad un batterio ospite è seguito dalla *penetrazione* del DNA virale nell'ospite (1). In modalità tipica il DNA virale circolarizza e si *replica* (2), ciò porta alla sintesi della *progenie* dei fagi (3) e alla *lisi* cellulare (4), oppure alla *integrazione* nel cromosoma ospite (5) per divenire un profago. In questo stato, la cellula ospite è divenuta un batterio lisogeno che può replicare per molte generazioni (6). In rare occasioni, il profago si separa spontaneamente dal cromosoma batterico (7), un processo che può essere intensificato mediante un fattore di induzione (per esempio con trattamento di raggi UV o sostanze mutagene). Al momento della sua separazione dal cromosoma, il DNA fagico può iniziare un ciclo litico (3 e 4).



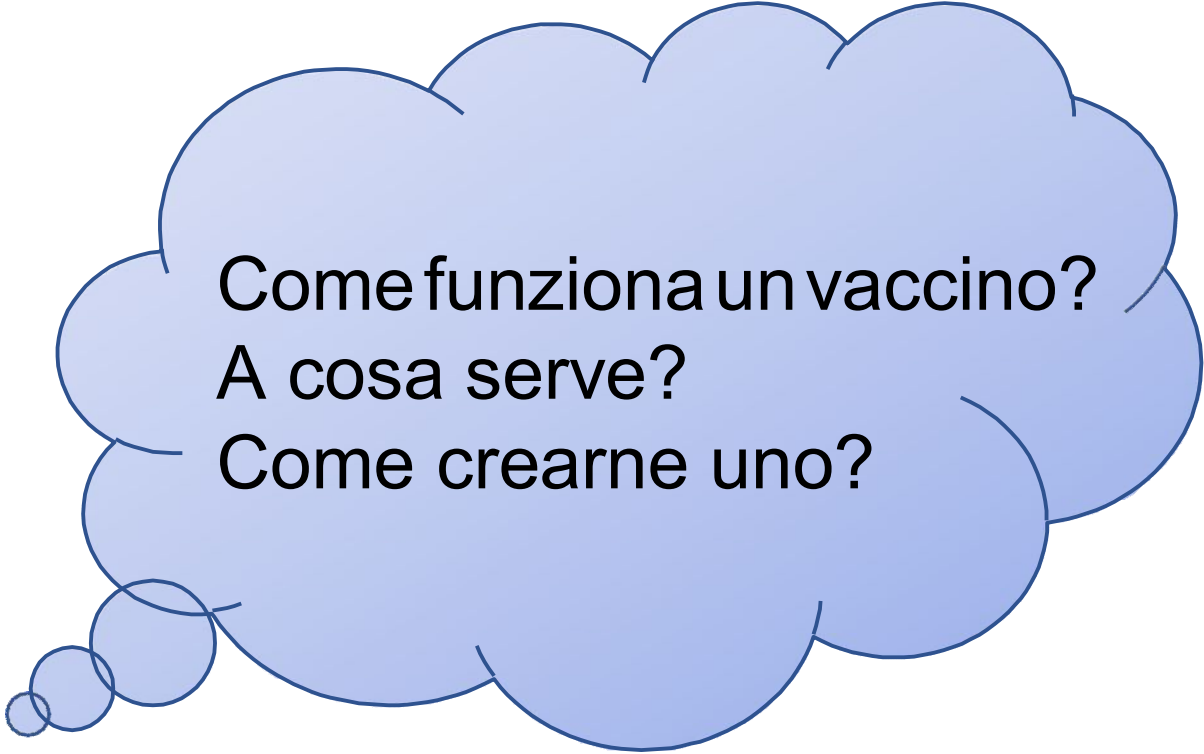
Ma qual è la funzione dei virus? Distruggere le cellule e causare malattie?  
No! ...o, almeno, non solo!

Molti virus coesistono con le loro cellule ospiti per periodi lunghi e tali associazioni hanno spesso conseguenze di grande importanza perché possono condurre a cambiamenti genetici all'interno della cellula ospite e allo scambio di materiale genetico fra cellule.



I virus svolgono un ruolo chiave nell'evoluzione, sono costantemente coinvolti nelle interazioni ecologiche fra organismi viventi!





Come funziona un vaccino?  
A cosa serve?  
Come crearne uno?

Per capirlo, facciamo prima una breve panoramica  
sul funzionamento del nostro Sistema Immunitario...

Le difese immunitarie innate sono presenti e attive nel nostro organismo da sempre, anche senza l'esposizione a batteri o virus.


Sono non specifiche, cioè non distinguono un invasore da un altro.

### I step di difesa




Pelle, sudore, saliva, lacrime, mucose degli apparati che comunicano con l'ambiente esterno, peli e ciglia.

### Il step di difesa



Cellule specializzate nella difesa, non specifiche: globuli bianchi, macrofagi.

### III step di difesa



Gli interferoni: proteine prodotte dalle cellule infettate dai virus che stimolano altre cellule vicine a resistere ad essi.

Il sistema del complemento: un gruppo di proteine che si trovano nel plasma sanguigno che «cooperano» con gli altri sistemi di difesa e inducono la risposta infiammatoria, il nostro principale sistema di difesa innato.

## Approfondimenti

La pelle gioca un ruolo importante in quanto il suo strato più esterno costituisce una barriera che non permette alla maggior parte di batteri e virus di entrare nell'organismo; inoltre, le ghiandole presenti sulla pelle producono molecole acide che bloccano lo sviluppo di molti microrganismi.

Sudore, saliva e lacrime contengono il *lisozima*, cioè un enzima che attacca le pareti cellulari di molti batteri.

Le mucose degli apparati digerente e respiratorio rappresentano un'importante difesa aspecifica poiché intrappola molti batteri; inoltre, la maggior parte dei batteri ingeriti con il cibo viene uccisa dall'acidità dei succhi gastrici. Il muco contenuto nelle vie respiratorie e i peli intrappolano moltissimi microbi e le ciglia presenti nelle vie respiratorie spingono il muco verso l'alto e, quindi, verso l'esterno.

I globuli bianchi raggiungono i patogeni entrati nel corpo e li attaccano mentre i macrofagi sono cellule *fagocitarie*, cioè «mangiano» le cellule infettate da virus o batteri.

Quando le difese innate non sono sufficienti, il nostro organismo ricorre «all'artiglieria pesante»:  
**il sistema immunitario adattativo!**

Costituito da più di 2000 miliardi di cellule sparse nel sangue e nel sistema linfatico, è altamente specifico quindi riconosce l'agente infettante e lo combatte in maniera specifica; amplifica le infiammazioni e le reazioni del sistema del complemento.



La risposta immunitaria si definisce  
acquisita ed è molto più efficace!

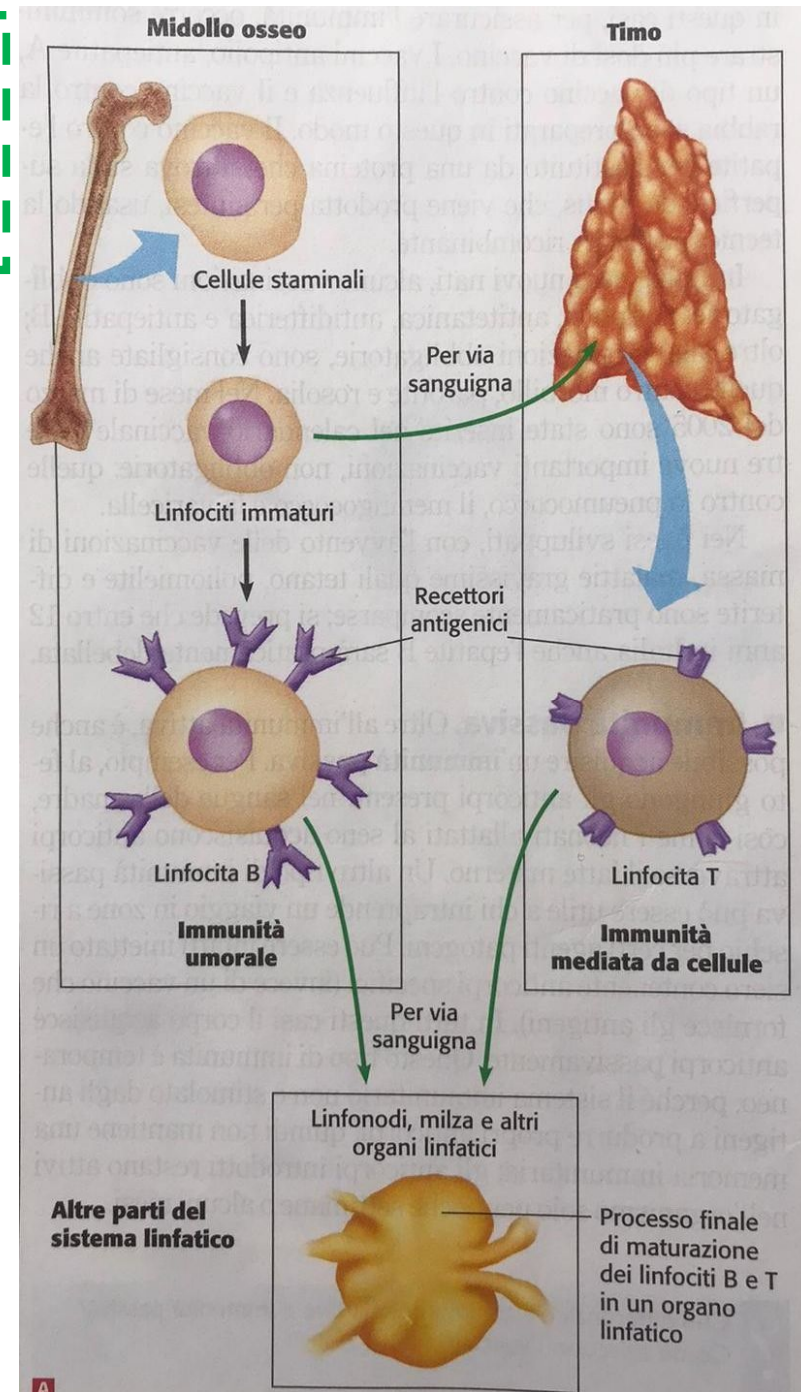
- Il nostro sistema immunitario è attivato dal contatto con sostanze estranee dette antigeni.
- Sono antigeni alcune molecole presenti sulla superficie di virus, batteri, spore di muffe, cellule cancerose, del polvere, del polline.

Quando entra in contatto con l'antigene, il sistema immunitario incrementa il numero di cellule che attaccano gli invasori e che producono gli anticorpi:

I linfociti B secernono proteine di difesa, chiamate anticorpi, che attaccano un particolare antigene.

I linfociti T attaccano le cellule infettate da agenti estranei e agiscono indirettamente, stimolando i linfociti B a produrre anticorpi.

I linfociti T e B quando vengono prodotti, espongono sulle membrana cellulare dei recettori, chiamati recettori antigenici, ciascuno dei quali è in grado di legarsi con un solo tipo di antigene.



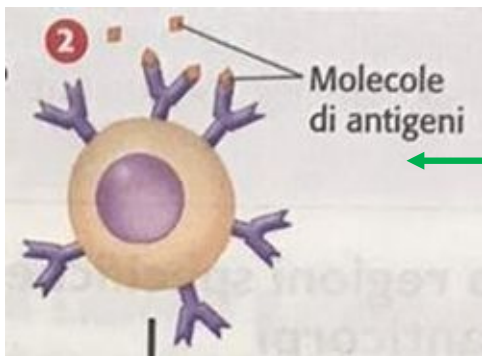


## Approfondimenti

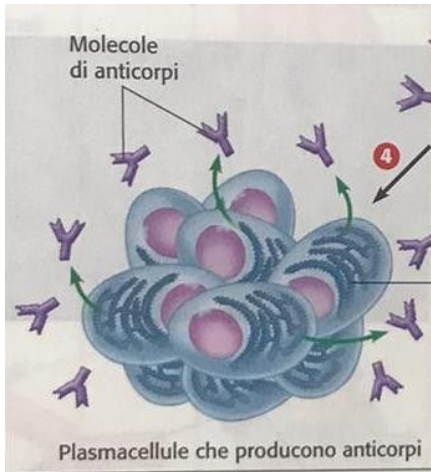
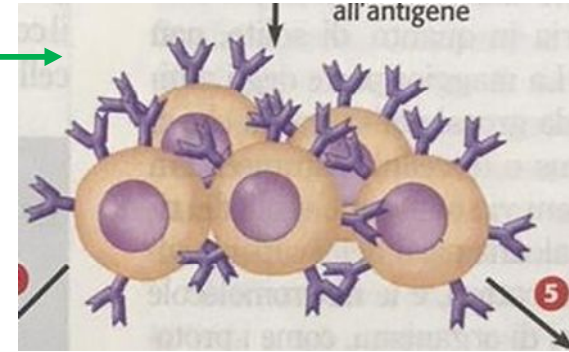
Gli antigeni sono molecole che inducono nell'organismo ospite una risposta immunitaria in quanto, di solito, non fanno parte di tale organismo. Essi possono essere proteine o polisaccaridi che si trovano sulla superficie di virus e batteri; per esempio, molecole del capsido dei virus, molecole della parete cellulare dei batteri o, in generale, molecole appartenenti a un microrganismo estraneo.

Ogni antigene è riconosciuto e legato da uno specifico anticorpo, a lui complementare.

Il legame dell'antigene con l'anticorpo innesca il meccanismo di cattura e distruzione del patogeno invasore.

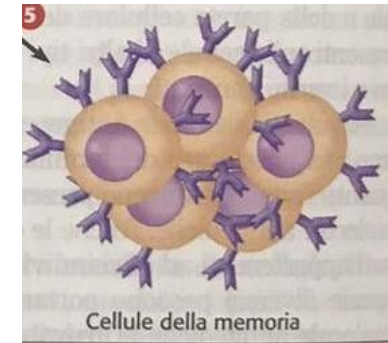


Quando un antigene incontra un linfocita, si lega al recettore antigenico specifico e attiva un meccanismo che produce tanti cloni dei linfociti che saranno in grado di combattere quell'antigene:



Plasmacellule  
(linfociti B) che  
producono  
anticorpi

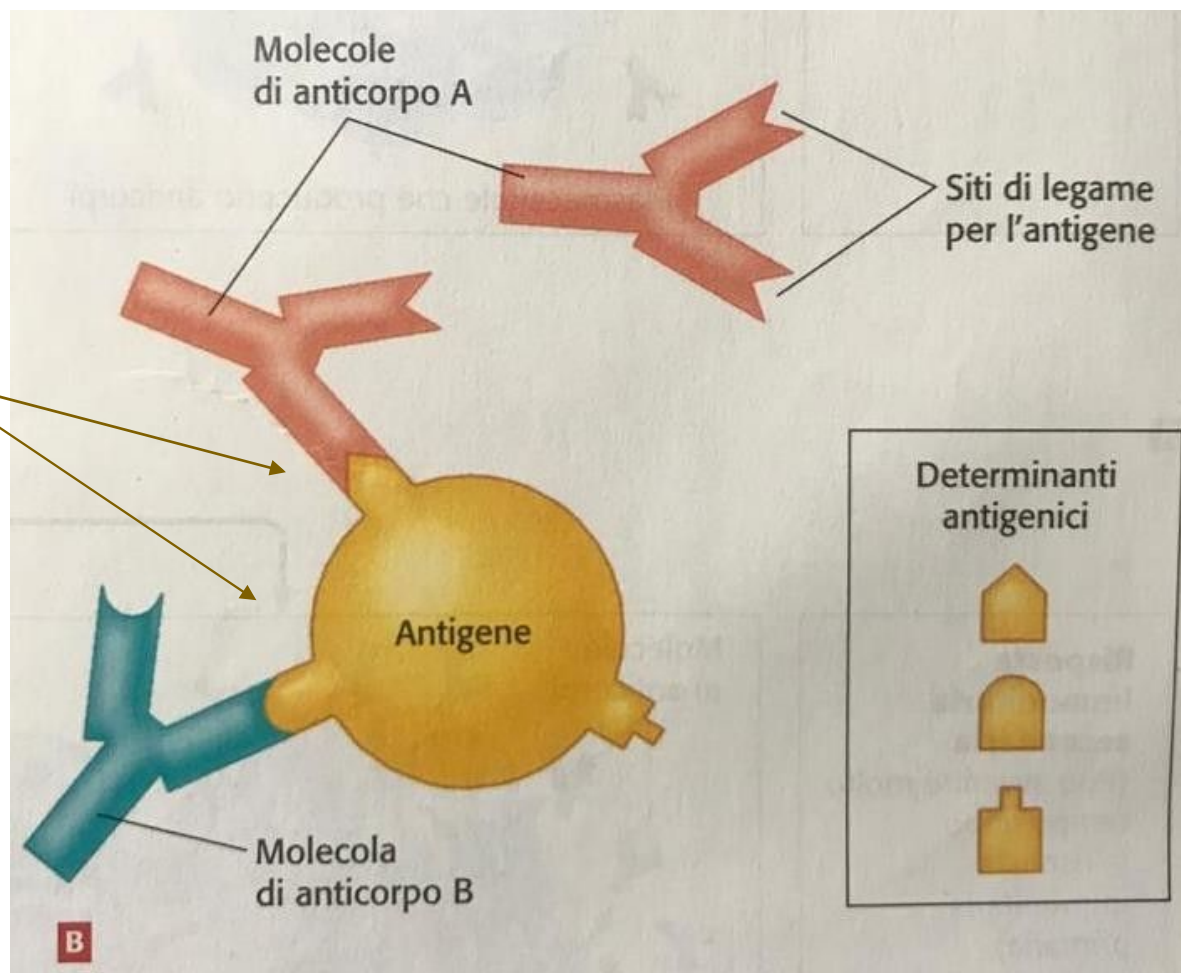
Cellule della  
memoria



Questa clonazione di linfociti rappresenta il processo fondamentale della risposta immunitaria acquisita contro le infezioni!

Risposta immunitaria primaria

Antigeni diversi  
richiedono  
anticorpi diversi



Quando le cellule della memoria, prodotte durante la risposta primaria, si trovano nuovamente esposte allo stesso antigene, sono già «preparate all'evento» quindi innescano una risposta immunitaria più veloce ed efficace della prima.

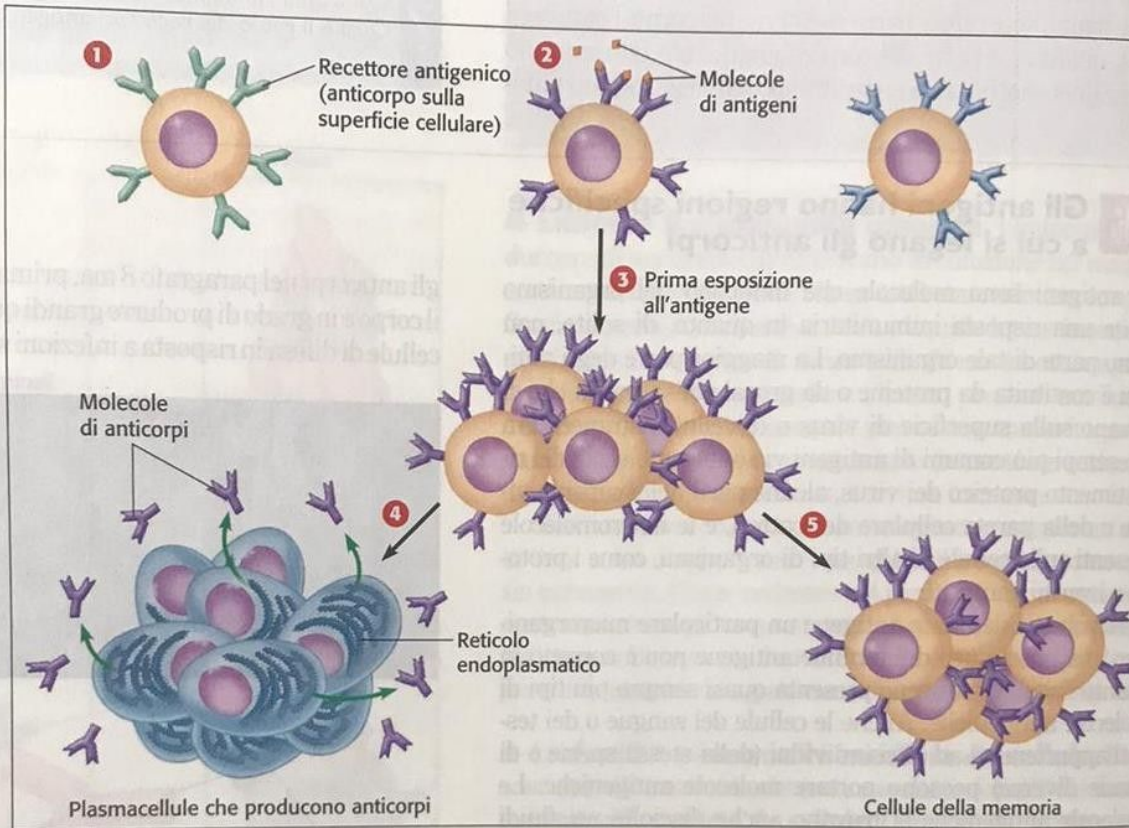
## Risposta immunitaria secondaria

## Risposta immunitaria primaria

Linfociti B con recettori antigenici diversi

Crescita, divisione e differenziamento di un linfocita

Primo clone

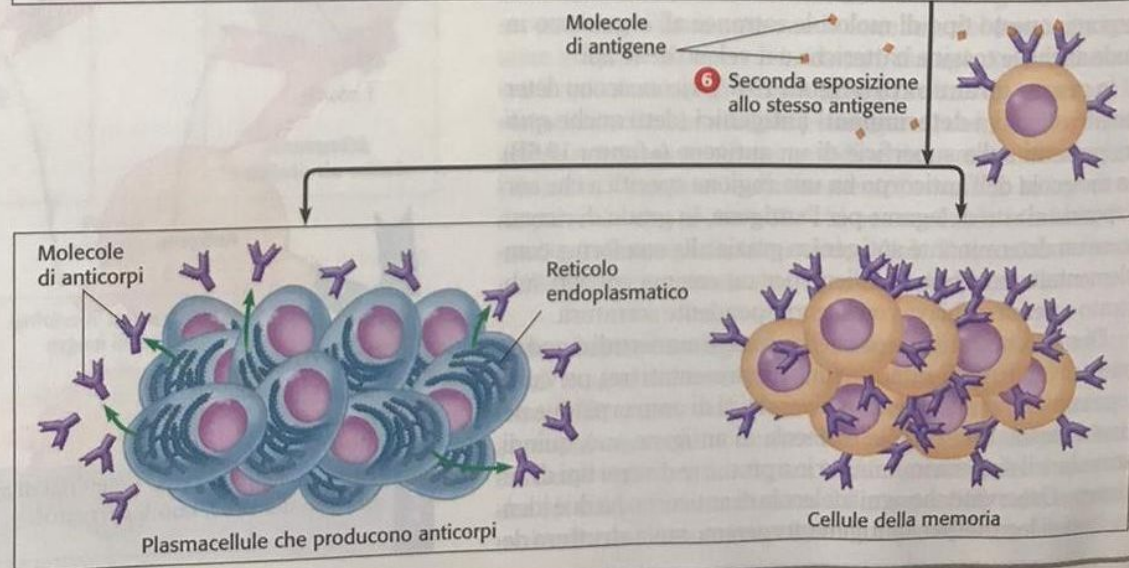


A

## Risposta immunitaria secondaria

(Può avvenire molto tempo dopo la risposta immunitaria primaria)

Secondo clone





## Approfondimenti

Una volta che un antigene è entrato nel corpo, incontra tantissimi tipi di linfociti B e T ma non tutti sono a lui complementari e, quindi, adatti!

Ogni antigene attiva *solo* quei linfociti che hanno il suo recettore specifico; dopodichè, questi linfociti proliferano (cioè si moltiplicano tantissime volte) formando una popolazione di cellule tutte identiche tra loro e, quindi, tutte adatte per combattere quel determinato antigene. Vediamo nel dettaglio i passaggi, illustrati nell'immagine precedente:

1. Le tre cellule rappresentano vari linfociti diversi (in realtà non sono solo tre ma tantissimi) ognuno con uno specifico recettore (verde, viola, azzurro).
2. Una volta entrato nel corpo, l'antigene si lega con i soli linfociti che hanno i recettori complementari (nell'esempio, i recettori viola); gli altri linfociti in questo processo possiamo trascurarli perché «non servono» in questo caso.
3. Quando l'antigene lega il recettore del linfocita, si innesca una moltiplicazione di quel linfocita, creando così tantissimi cloni di quel linfocita d'interesse (quello viola) che poi si vanno a differenziare in due tipi di cellule.
4. Il primo gruppo di cellule sono le plasmacellule che producono specifici anticorpi che vanno poi in circolazione nel sangue; le plasmacellule sono molto efficienti nel combattere le infezioni ma sopravvivono solo quattro o cinque giorni.
5. Il secondo gruppo di cellule sono le cellule della memoria. Queste cellule sopravvivono nell'organismo per decenni, pronte ad attivarsi in seguito a un secondo «attacco» di quello stesso antigene. Le cellule della memoria, infatti, sono in grado di garantire un'immunità per tutta la vita, come accade per alcune malattie tipiche dell'infanzia, come per esempio il morbillo e la parotite.

Questi passaggi (da 1 a 5) rappresentano la **risposta immunitaria primaria** che si verifica quando i linfociti sono esposti a un certo antigene per la prima volta.

6. Quando le cellule della memoria si trovano *nuovamente* esposte allo stesso antigene, attivano la **risposta immunitaria secondaria**. Questa risposta sarà più veloce ed efficace della prima poiché i linfociti con il recettore «giusto» già sono pronti, si devono solo moltiplicare rapidamente producendo i cloni dei linfociti che si differenziano in plasmacellule e cellule della memoria.

Un **vaccino** è un derivato innocuo di un agente patogeno opportunamente trattato.

Quando si inocula un vaccino, quest'ultimo va a stimolare la risposta del sistema immunitario che svilupperà le difese contro quel patogeno che resteranno nel tempo.

## Tipi di vaccino:

- Vaccino a subunità, cellule geneticamente modificate per produrre grandi quantità di antigene ricavato da un microrganismo o dalle sue tossine; tale molecola verrà riconosciuta dal sistema immunitario che produrrà nell'organismo anticorpi specifici.
- Utilizzare un virus attenuato, cioè microrganismi intatti, resi non patogenici trattandoli per *attenuarne* la capacità di causare la malattia. Per esempio il vaccino contro la poliomielite o il morbillo. Il maggior difetto dei vaccini attenuati è che possono regredire nella forma virulenta, cosa che non accade nei vaccini inattivati poiché, nonostante i ceppi selezionati abbiano una bassa patogenicità, la grande capacità di mutare dei virus può portare in rari casi ad un loro riacquisto di azione patogena. Per questo motivo, in molti paesi (tra cui l'Italia) si è deciso, ad esempio, di non somministrare più per la poliomielite il vaccino attenuato di Sabin, sostituendolo con il vaccino inattivato di Salk.
- Creare un virus inattivato, cioè produrre un «mutante» artificiale innocuo del patogeno, alterando alcuni suoi geni, in modo da rendere impossibile loro di replicarsi,. A differenza dei vaccini attenuati, richiedono ripetuti richiami per mantenere lo stato di immunità nell'organismo (ad esempio il vaccino antinfluenzale, vaccino anticolera e il vaccino antiepatite A) ma sono molto più sicuri, dal momento che non mantengono la capacità di replicarsi e di regredire alla forma nativa.

La vaccinazione è un fondamentale intervento di sanità pubblica, che si prefigge di proteggere sia l'individuo che la comunità da vari tipi di infezioni.

L'implementazione nell'uso comune di vari preparati vaccinali (come il vaccino antivaaioloso, il vaccino antirabbico, l'antitetanico, il vaccino antipoliomielitico, il vaccino antinfluenzale, vaccini plurivalenti - ad esempio il vaccino trivalente -, il vaccino anti-epatite A, il vaccino antitubercolare e molti altri) ha permesso di ridurre nel corso dei decenni l'incidenza di numerose malattie un tempo assai diffuse e potenzialmente mortali.

L'esempio più eclatante è quello del vaiolo: le campagne vaccinali contro la malattia iniziarono già nel corso dell'Ottocento in Europa e negli Stati Uniti, e nel 1914 era pressoché scomparsa nei paesi industrializzati, pur restando endemica in vari paesi, soprattutto del Terzo mondo; la campagna di vaccinazione di massa avviata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1967 fece sì che l'ultimo caso sia stato registrato nel 1977 in Somalia, e che nel 1980 l'OMS abbia confermato l'eradicazione globale del vaiolo.

Per quanto riguarda la poliomielite, nel 1952 negli Stati Uniti erano stati segnalati più di 21000 casi, mentre in Italia nel 1958 vennero segnalati oltre 8000 casi. Il primo vaccino antipolio, il Salk, venne approvato nel 1955: nell'arco di soli due anni i casi di poliomielite negli USA scesero a 5600, per azzerarsi completamente nel 1979; in Italia, l'ultimo caso acclarato di poliomielite risale al 1982.

Andamento di varie patologie in territorio statunitense prima e dopo la commercializzazione del relativo vaccino:

Patologia	Numero massimo di casi (anno)	Numero di casi nel 2009	Variazione percentuale
<a href="#"><u>Difterite</u></a>	206.939 (1921)	0	-99,99
<a href="#"><u>Morbillo</u></a>	894.134 (1941)	61	-99,99
<a href="#"><u>Parotite</u></a>	152.209 (1968)	982	-99,35
<a href="#"><u>Pertosse</u></a>	265.269 (1934)	13.506	-94,72
<a href="#"><u>Poliomielite (paralitica)</u></a>	21.269 (1952)	0	-100,00
<a href="#"><u>Rosolia</u></a>	57.686 (1969)	4	-99,99
<a href="#"><u>Tetano</u></a>	1.560 (1923)	14	-99,99
<a href="#"><u>Epatite B</u></a>	26.611 (1985)	3.020	-87.66