



UNIVERSITA' degli STUDI di PERUGIA
Facoltà di MEDICINA e CHIRURGIA
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
AA 2011-2012



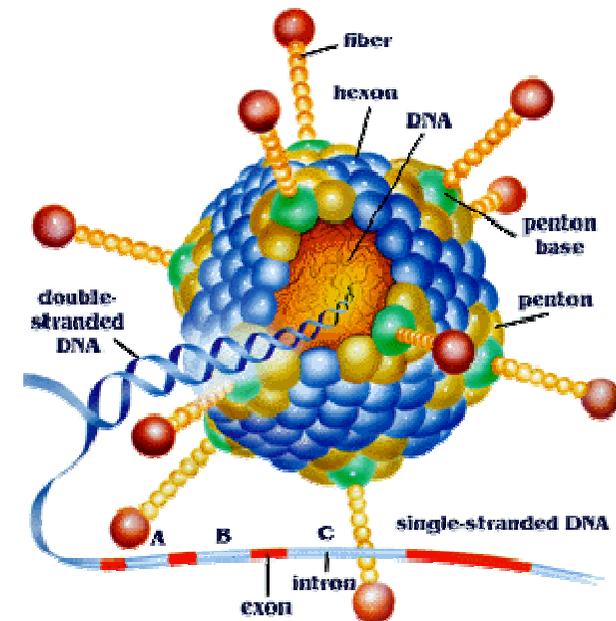
Adenovirus

Gli adenovirus causano

- infezioni del tratto respiratorio
- congiuntivite
- cistite emorragica
- gastroenterite

7 sottogruppi (A, B1, B2, C, D, E, F)

100 sierotipi di cui 53 possono causare malattie nell'uomo



STRUTTURA

Genoma: DNA lineare bicatenario

(36.000 paia di basi, codifica per 30-40 geni)

Virus nudo

Diametro: 60-90 nm

Simmetria icosaedrica

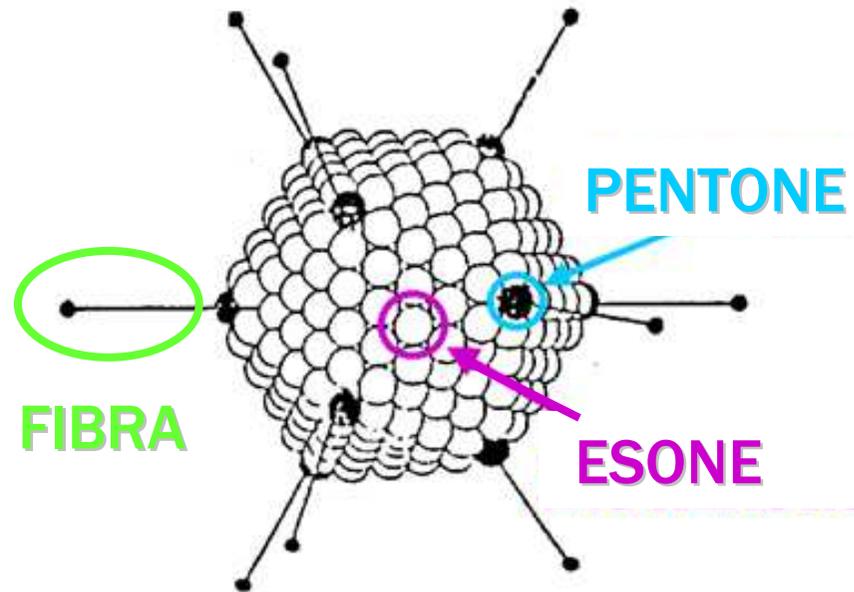
252 capsomeri:

240 esoni

12 pentoni

12 fibre

su ogni fibra è presente
una HA (la VAP)



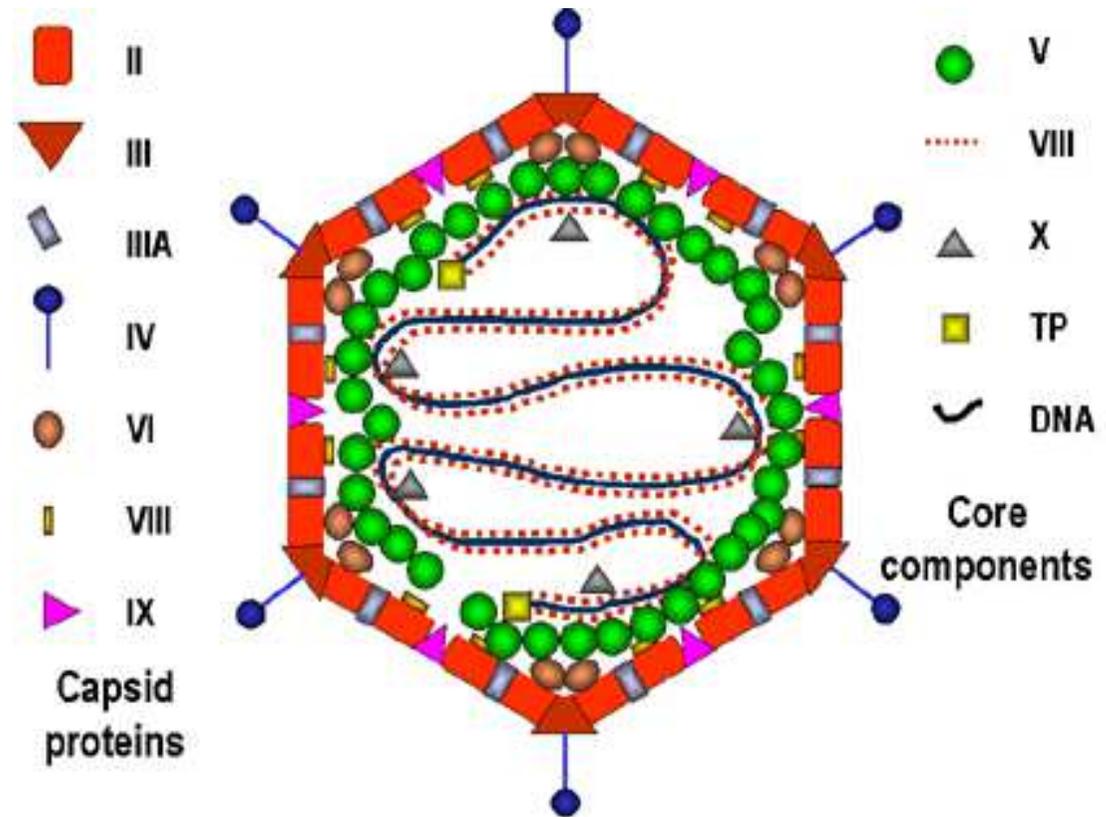
Subunità capsidiche:

- esoni (facce),
- pentoni (vertici),
- fibre

**diverse tra i vari membri della famiglia
in termini antigenici e strutturali.**

Prodotti genici precoci (early):

- E1A
- E1B
- E2, E3, E4
- VA RNAs



Prodotti genici precoci

E1A

- Attiva la trascrizione dei geni virali
- **Lega il soppressore della replicazione cellulare p105RB**
- Inibisce l'attivazione delle risposte a IFN

E1B

- **Lega il soppressore della replicazione cellulare p53**
- Blocca l'apoptosi

E2

- DNA polimerasi

E3

- Previene infiammazione da TNF- α

E4

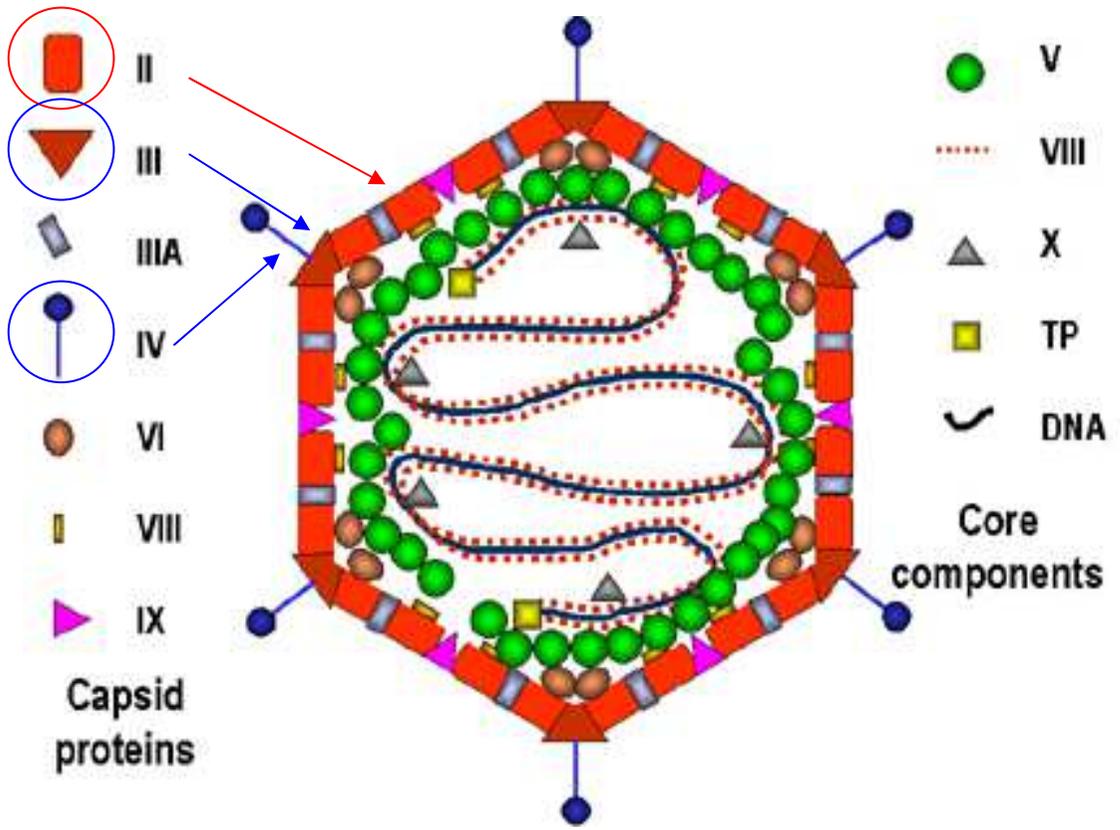
- Limita l'effetto citopatologico virale

VA RNAs

- RNA NON CODIFICANTE - Inibisce le risposte a IFN

Le proteine del capsid

- II
- III
- IV
- IIIa
- VI
- VIII
- IX
- Core (V, VII)



Prodotti genici tardivi

Capside

II Ogni **esone** è costituito da un trimerico del **polipeptide II**

III I **pentoni** sono formati da un trimerico del **polipeptide III**

- tossico per le cellule

IV La **fibra** è costituita da un trimerico del **polipeptide IV**

- responsabile dell'attacco (HA)

- contiene antigeni del sierotipi

VI proteina associata all'esone

VIII proteina associata al pentone

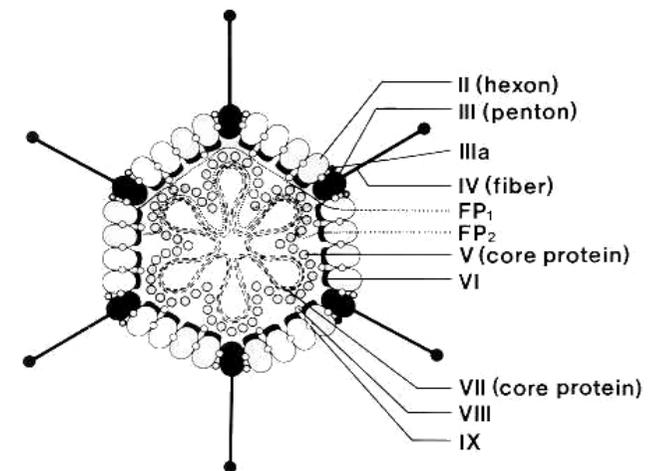
IX

IIIa

Core

V Core protein 1: proteina DNA-binding

VII Core protein 2: proteina DNA-binding



Nelle **cellule permissive** la crescita facilita la **trascrizione e la replica del genoma causando la morte cellulare.**

Nelle **cellule non permissive** il virus instaura una **infezione latente** e può stimolare la crescita cellulare promuovendone la trasformazione.

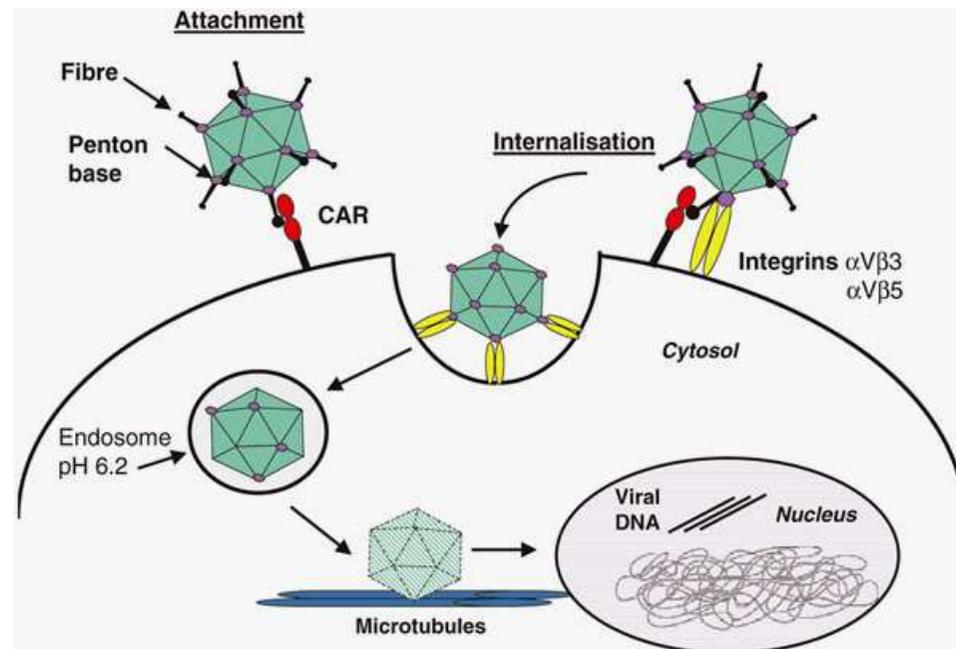
REPLICAZIONE

Attacco ai recettori cellulari

Recettore degli ADV umani (A, C, D, E, F, ma non B)
= **Coxsackie Adenovirus Receptor (CAR)**

altri recettori:

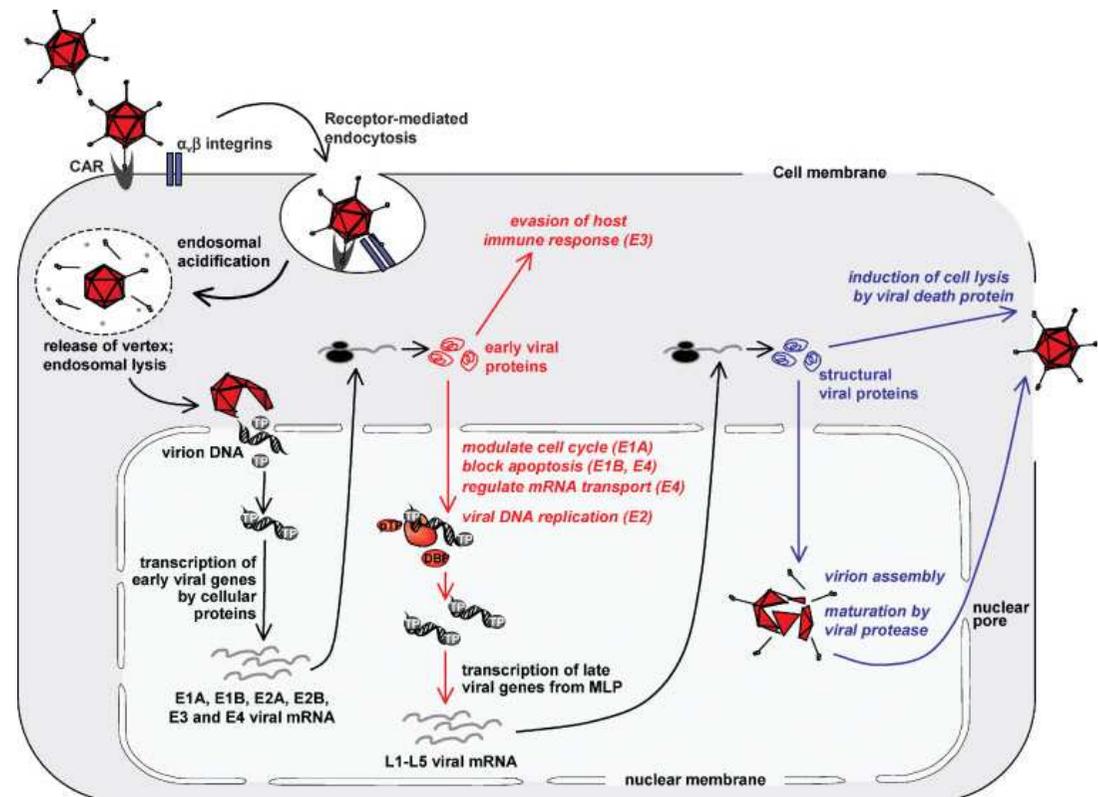
- CD46
- CD80/86
- acido sialico
- eparansolfato
- proteoglicani
-



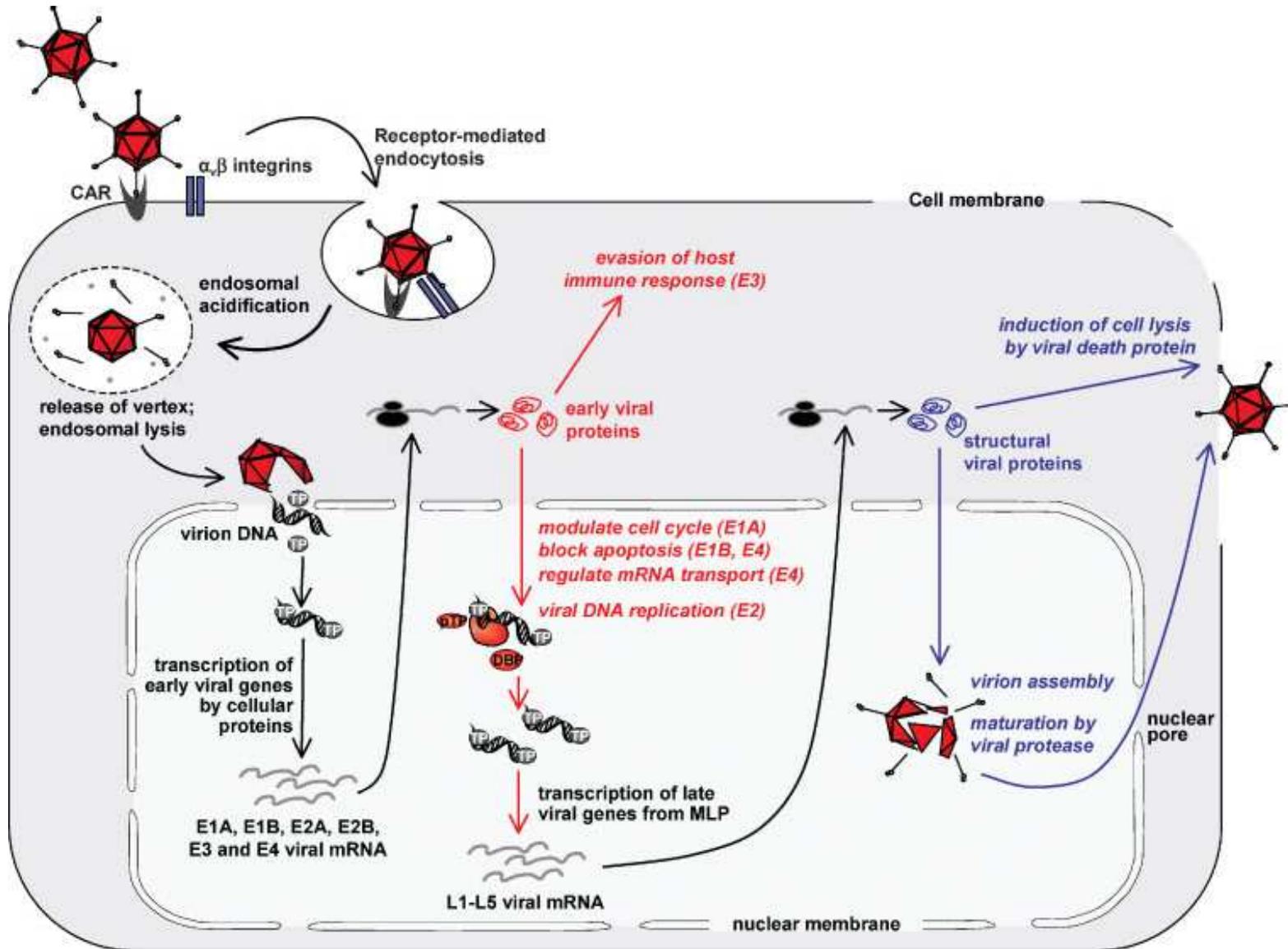
Replica virale

- L'HA presente sulla **fibra** virale interagisce con i recettori presenti sulla superficie della cellula ospite.
- I virioni penetrano nella cellula per **endocitosi**.
- Il virus lisa le vescicole endosomali ed il complesso **DNA genomico-capside** migra nel nucleo.

Adenovirus



- La trascrizione dei geni precoci porta alla formazione di prodotti genici in grado di stimolare la crescita cellulare e la replica virale.
- Avviene la trascrizione del gene precoce E1, il processamento del trascritto primario e la traduzione della proteina transattivatrice E1A sono necessari per la trascrizione di altre proteine precoci (come le proteine in grado di legarsi al DNA, la DNApol e proteine che permettono di eludere la risposta immunitaria).
- La replica virale avviene nel nucleo ad opera di una DNA-pol virale a partire da entrambi i filamenti di DNA.
- La trascrizione dei geni tardivi inizia dopo la replicazione del DNA.
- Le proteine tardive vengono prodotte nel citoplasma e trasportate poi nel nucleo per l'assemblaggio virale.
- Prima si formano i capsidi vuoti (procapsidi), poi il DNA virale e le proteine del core entrano nel capsido mediante una apertura ad uno dei vertici.
- Assemblaggio e liberazione per lisi cellulare

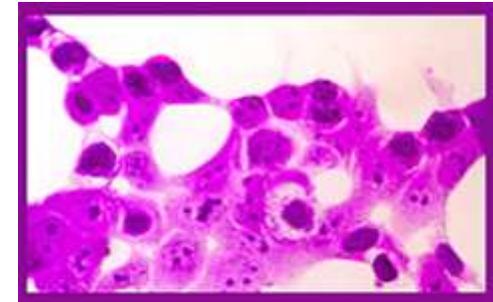


Patogenesi

Gli adenovirus instaurano infezioni **litiche, latenti e trasformanti**.

Litiche

cellule mucoepiteliali: il virus infetta le cellule epiteliali dell'orofaringe, del tratto respiratorio, della congiuntiva e dell'intestino provocando danni tissutali. Le cellule infette mostrano inclusioni intranucleari.



Latenti

cellule linfoidi (adenoidi, tonsille, placche del Peyer)

Trasformanti

hamster

Patogenesi degli Adenovirus

Il virus si distribuisce attraverso **aerosol, via oro-fecale, contatti stretti, dita → occhi.**

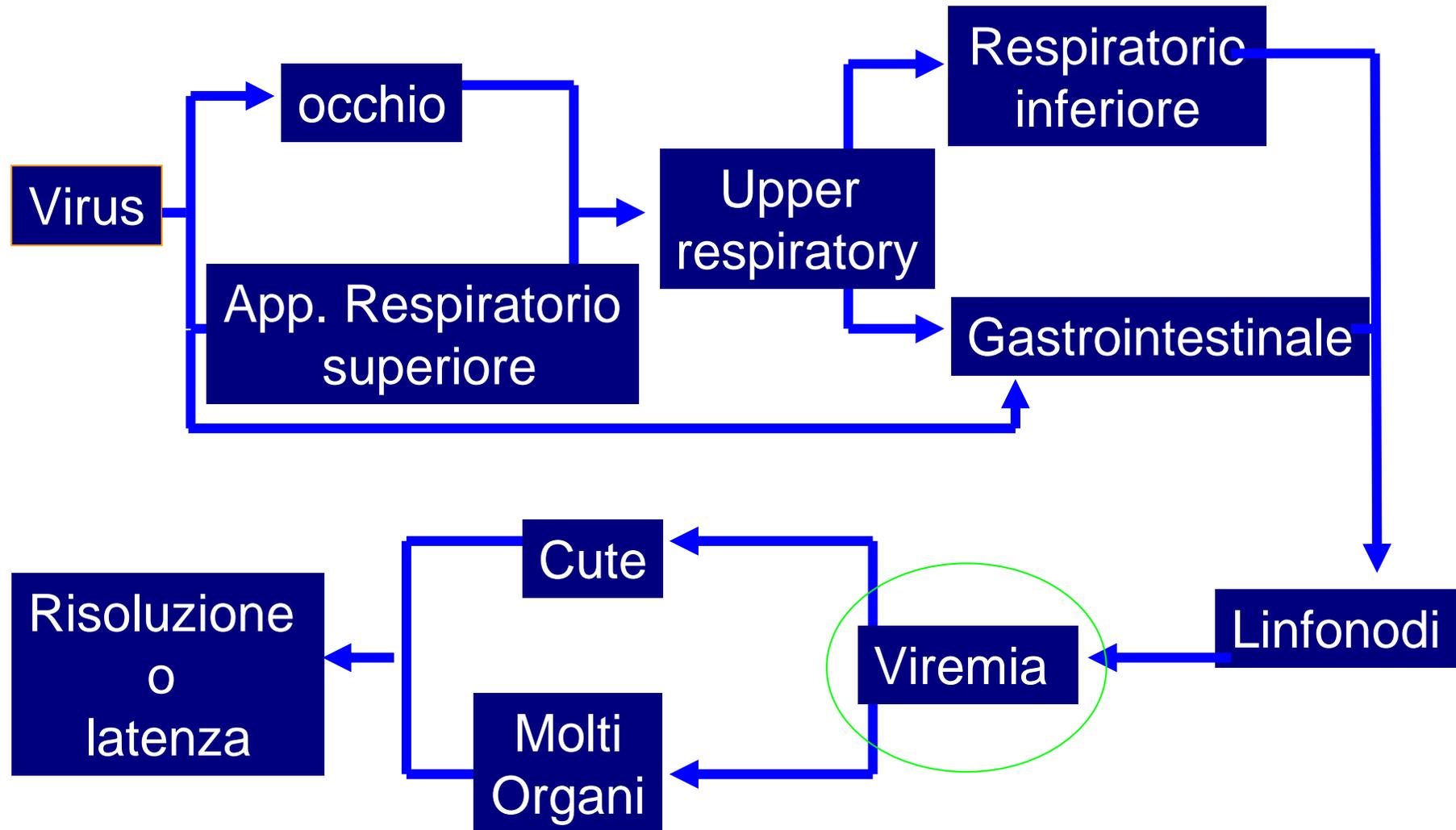
Il virus infetta le cellule mucoepiteliali del tratto respiratorio, GI, congiuntiva, cornea.

Il virus persiste nel tessuto linfoide (tonsille, adenoidi, Placche del Peyer).

Gli anticorpi sono importanti per la risoluzione.

La malattia è determinata dal **tropismo tissutale** dei gruppi specifici e sierotipi del ceppo virale.

Acquisizione dell'infezione da adenovirus



Dopo la replicazione locale, si ha una viremia con disseminazione del virus ai vari organi

Adenovirus: immunità

immunità innata

Cellule: neutrofili, macrofagi, NK

Citochine: IL-1, IL-12, IL-6, IL-8; TNF- α

immunità specifica

Umoreale (anticorpi)

importanti per la risoluzione delle infezioni litiche
protettivi verso reinfezioni con lo stesso sierotipo

CMI

importante nel limitare la replicazione virale:
pazienti immunodepressi sono più soggetti a
malattie ricorrenti

sono coinvolti sia linfociti T CD4+ che CD8+

Gli adenovirus possono evadere le difese dell'ospite e persistere

- RNA virus-associati (VA RNA) prevengono l'attivazione di una protein-chinasi indotta da IFN responsabile dell'inibizione della sintesi di proteine virali
- E3 ed E1A bloccano l'apoptosi indotta da T-cells o da citochine (TNF- α)
- alcuni isolati virali possono inibire l'attività dei linfociti CD8+ ostacolando MHC I (quindi l'*antigen presentation*).

Epidemiologia

Il capsid virale è resistente all'inattivazione nel tratto GI e in ambiente secco.

I sintomi della malattia somigliano a sintomi di altre infezioni virali respiratorie.

Trasmissione: goccioline di Flügge, feci, mani, fomi (oro-fecale), piscine.

Sono a rischio: **militari, persone in day-hospital, nuotatori.**

I sierotipi da 1 a 7 sono più diffusi. Il 5-10% dei casi pediatrici respiratori si debbono ai tipi 1,2,5,6.

I sierotipi 4 e 7 sono diffusi in campi militari perché gli Ab vs questi sierotipi sono assenti nei giovani.

Human adenovirus disease associations

Disease	Age group	Most important serotypes
Pharyngoconjunctival fever	Children	3, 7, 14
Epidemic keratoconjunctivitis	All ages	8, 11, 19, 37
Acute hemorrhagic cystitis	Young children	11, 21
Gastroenteritis	Infants and young children	40, 41
Acute respiratory disease	Young children	1-3, 5, 6
	Young adults (military recruits)	3, 4, 7, 14 , 21
Pneumonia	Young children	1-3, 7
Bronchiolitis obliterans	Young children	7
Pertussis-like syndrome	Infants and young children	5
Pneumonia	Young adults (military recruits)	4, 7
Meningoencephalitis	Children, immune-compromised hosts	7, 12, 32
Hepatitis	Liver transplant children	1, 2, 5
Persistent excretion occasionally with disease	AIDS, immunodeficiency and immunosuppression for all ages	9, 11, 20, 22, 23, 43-50

Sindromi cliniche nei soggetti immunocompetenti

In ordine decrescente di frequenza:

- faringiti
- malattie respiratorie
- congiuntiviti
- gastroenteriti
- polmoniti
- cistiti emorragiche

infezioni da Adenovirus:

- Periodo d'incubazione di 3-10gg.
- Possibili riattivazioni in bambini immunodepressi e adulti.

Faringite febbrile acuta (bambini di 3 anni), e
febbre faringo-congiuntivale (7-8 anni)

Sintomi simili-influenzali quali: congestione nasale, tosse, coriza, malessere, febbre, brividi, mialgia e cefalea)

Malattia respiratoria acuta (ARD):

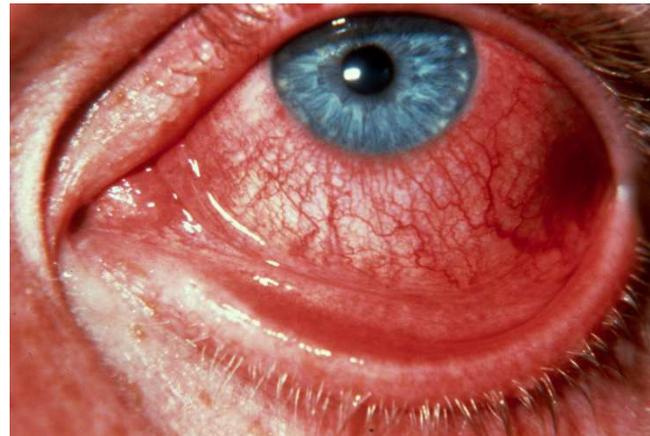
- Febbre, tosse, faringite, adenite cervicale, **sierotipi 4, 7**
- Polmoniti virali, laringiti, croup, bronchioliti

adenovirus

Congiuntiviti e cheratocongiuntiviti

(da piscina)

Epidemie di congiuntivite in cantieri navali
(es: Pearl Harbour)



Gastroenteriti e diarrea

Il 15% dei casi di gastroenterite in ambienti ospedalizzati è causato da questo virus (sierotipi 40, 41, 42).

Altre manifestazioni sono :

cistite emorragica acuta, disuria, ematuria, disordini muscolo-scheletriche, miocardite acuta ed infezioni genitali e cutanee.

.

sindromi cliniche nei soggetti immunodepressi

Infezioni disseminate tra cui:

- polmoniti
- epatiti/pancreatiti fulminanti
- coliti/gastroenteriti fulminanti
- cistiti emorragiche
- encefaliti (rare)

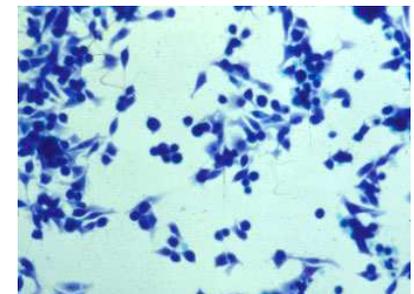
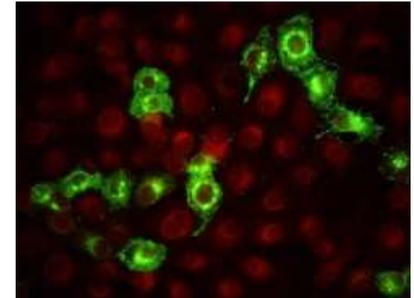
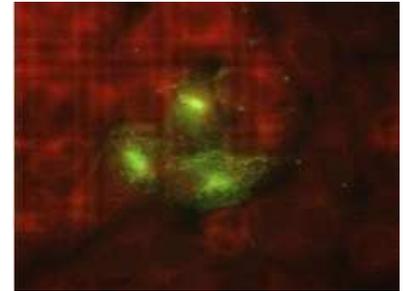
Diagnosi

Campioni biologici: Secrezioni respiratorie, feci

Coltura rapida in shell vial
+ immunofluorescenza diretta (24-48h)

Colture cellulari tradizionali
(effetto citopatico: 3-21 gg)

PCR



Prevenzione Trattamento e controllo

- **Vaccino vivo ed attenuato per i sierotipi 4,7 per uso militare.**
- **Lavaggio delle mani**
- **Clorazione delle acque**