

Nell'ultima lezione del 2022 sono stati discussi e ripresi argomenti già trattati in precedenza.

Genetica

Cosa c'è di nuovo
in genetica?

Rita Dougan 2022



La peste suina

Peste suina classica:

l'agente patogeno è un virus a RNA del genere
Pestivirus

Peste suina africana:

l'agente patogeno è un virus a DNA del genere
Asfivirus

Agenti patogeni

- batteri
- virus
- funghi
- parassiti

Il contagio

Il contagio è la trasmissione di una malattia infettiva per via diretta o indiretta.

Le principali modalità di contagio avvengono per via:

- aerea
- oro-fecale
- parenterale
- transplacentare

Trasmissione diretta

Diretta o per contatto

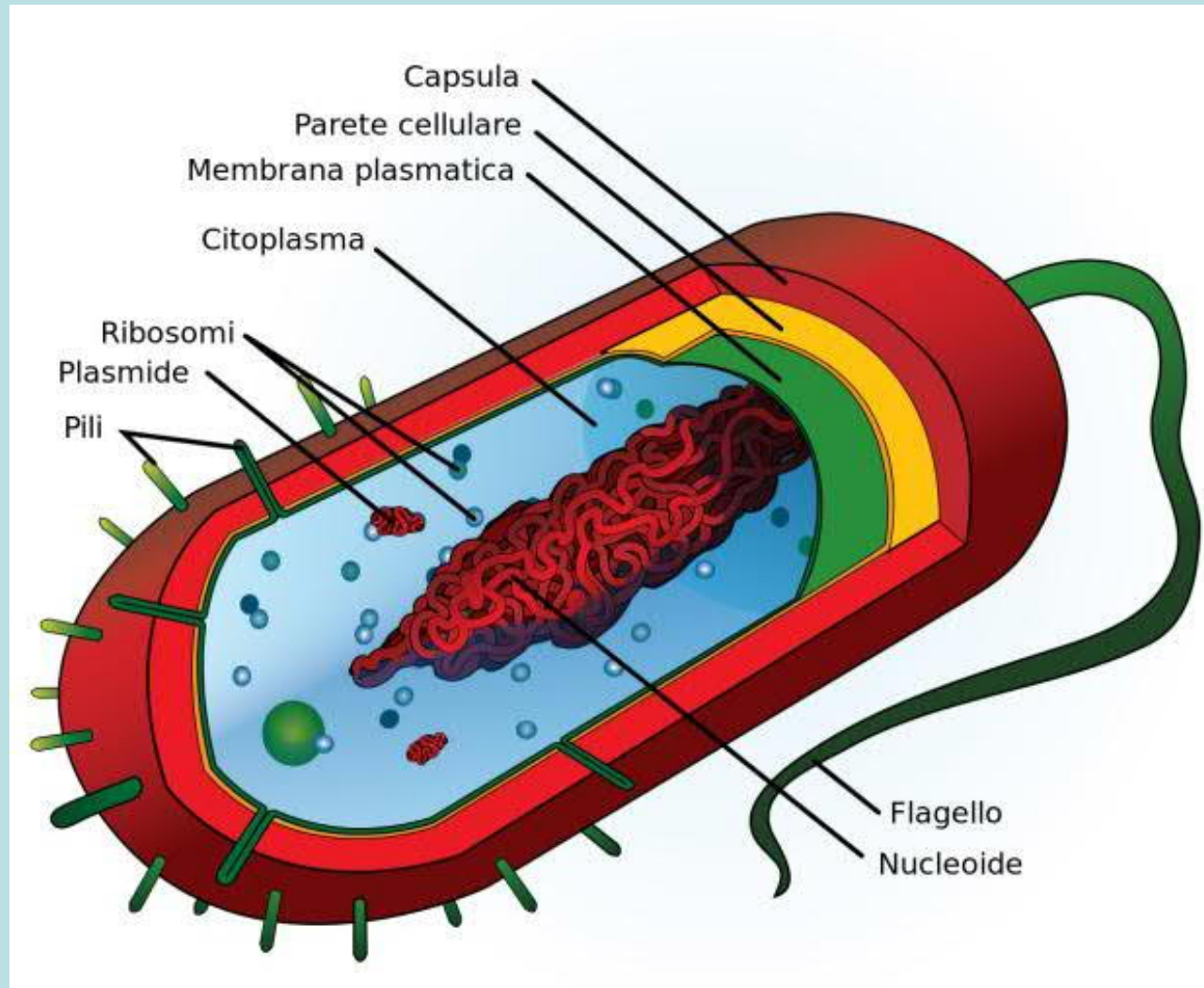
I patogeni sono trasmessi per contatto diretto tra un soggetto infetto, malato o portatore, e un soggetto sano recettivo

Trasmissione indiretta

Si verifica per mezzo di **veicoli** e **vettori**.

- I **veicoli** sono rappresentati da oggetti inanimati, contaminati dai germi patogeni.
Esempi: acqua, alimenti, aria, terra, oggetti
- I **vettori** sono organismi viventi che trasmettono gli agenti infettivi da un animale infetto all'uomo o a un altro animale.
- Esempi: zanzare, zecche, mosche, pulci e pidocchi, possono trasmettere una malattia infettiva attivamente (**vettori biologici**) o passivamente (**vettori meccanici**).

Batterio



Classificazione batteri

- Gram-positivi e Gram-negativi
- La colorazione di Gram è un metodo utilizzato per classificare i batteri in funzione delle caratteristiche della loro parete cellulare

Antibiotici

Sostanze che inibiscono lo sviluppo dei batteri attraverso meccanismi di azione differenti:

- distruggere l'involucro protettivo esterno della cellula batterica;
- interferire con le reazioni biochimiche che le consentono di sopravvivere e di riprodursi.

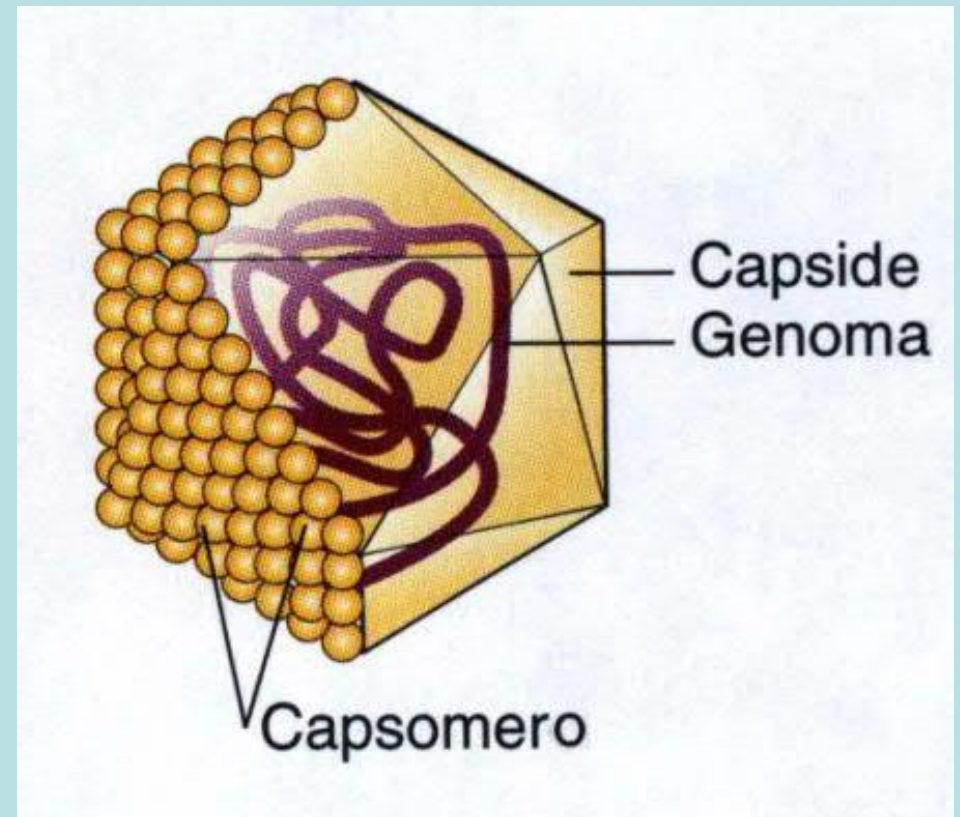
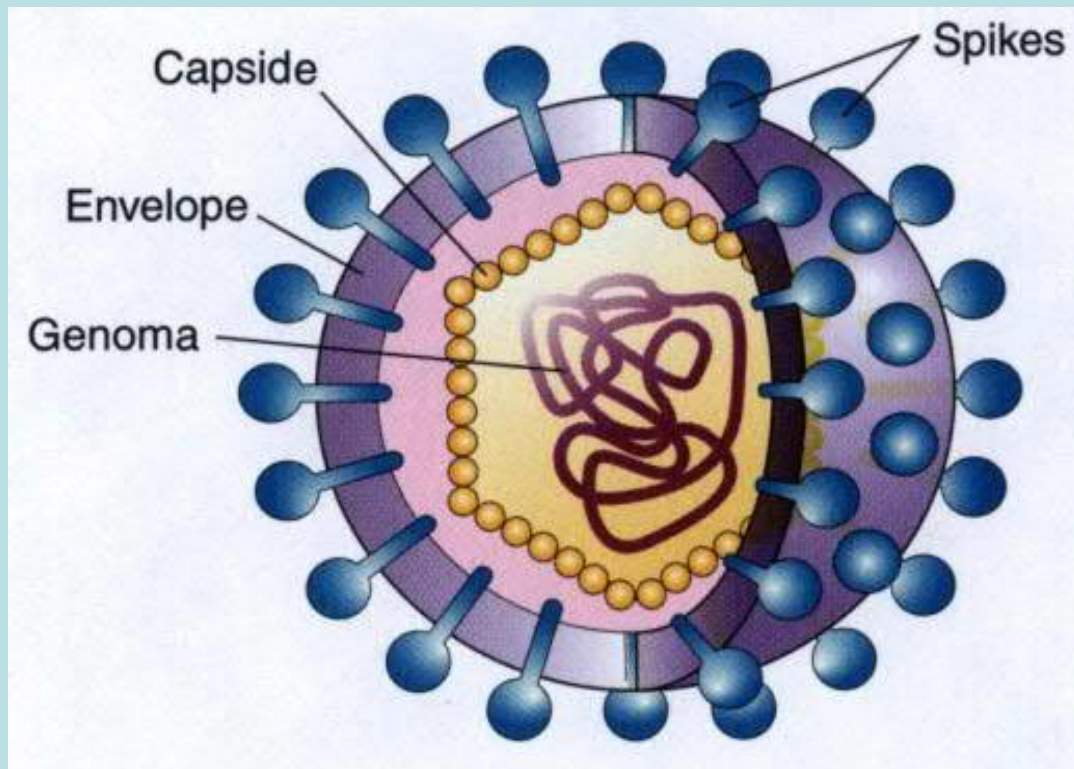
Antibiotici

Esempio storico: la **penicillina**, individuata nel 1928 da Alexander Fleming e così chiamata perché prodotta da un fungo del genere *Penicillium*.

Sono efficaci se:

1. si riesce a identificare in modo preciso il ceppo batterico coinvolto
2. si testa la sensibilità ai diversi farmaci (mediante un esame definito coltura batterica con **antibiogramma**).

Virus



Scoperta dei virus



1882: Dmitrij Iosifovic Ivanovskij

"virus filtrabili" in quanto passavano attraverso filtri che trattenevano i batteri, filtri in ceramica a porosità micrometrica, ma a differenza delle semplici tossine, potevano essere trattenuti da ultrafiltri

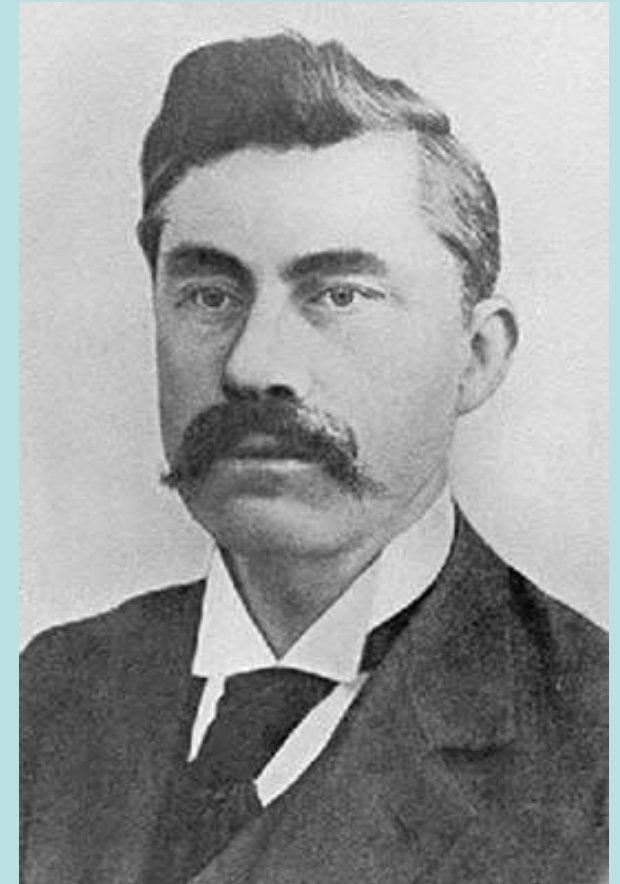
Mosaico del Tabaco: 1892, Ivanovsky
1898, Beijerinck



Scoperta dei virus

1898: Martinus Willem Beijerinck

Usando esperimenti di filtrazione su foglie di tabacco infette, riuscì a dimostrare che il mosaico del tabacco è causato da un agente infettivo di dimensioni inferiori a quelle di un batterio



Virus del Mosaico del tabacco

- Patologia che colpisce molte specie vegetali (tabacco, barbabietola da zucchero, cetriolo, mais, patata, pomodoro).
- Si manifesta con la formazione di macchie di colore giallo o verde sulle foglie della pianta, causate dalla distruzione dei cloroplasti e l'alterazione dell'attività degli enzimi della fotosintesi

Virus del Mosaico del tabacco



A



B



C

Virus

I virus sono dei parassiti endocellulari obbligati:

- non sono in grado di replicarsi autonomamente
- hanno bisogno della cellula ospite, che fornisce
- le strutture necessarie per la loro replicazione

Caratteristiche dei virus

- Organismi submicroscopici: dimensioni 20-300 nm
- Sono microrganismi acellulari in grado di passare attraverso filtri che trattengono i batteri
- Non hanno l'informazione genetica per produrre energia e per la sintesi proteica
- Devono usare l'energia della cellula parassitata
- Non crescono e non si dividono
- Si assemblano da componenti preformate
- Sono metabolicamente inerti (fuori dalle cellule)

DIFFERENZE BATTERI-VIRUS

	BATTERI	BATTERI ATIPICI (intracellulari)	VIRUS
	Batteri tipici	Rickettsiae/Chlamidiae	
Parassiti endocellulari	-	+	+
Membrana citoplasmatica	+	+	-
Scissione binaria	+	+	-
Filtrabile attraverso filtri x batteri	-	-/+	+
DNA+RNA	+	+	-
Metabolismo che genera ATP	+	+/-	-
Ribosomi	+	+	-
Sensibili agli ATB	+	+	-
Sensibili all'interferone	-	-	+

I virus sono "vivi"?

Dipende dalla definizione di vita:

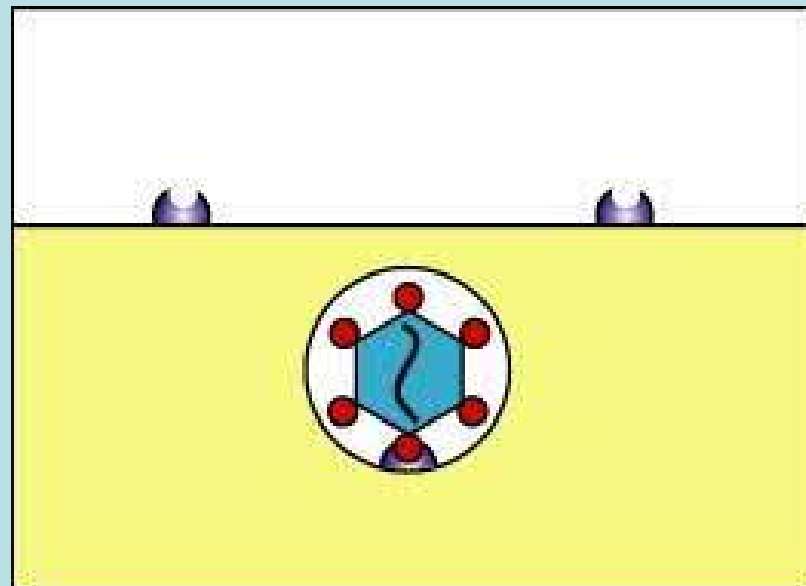
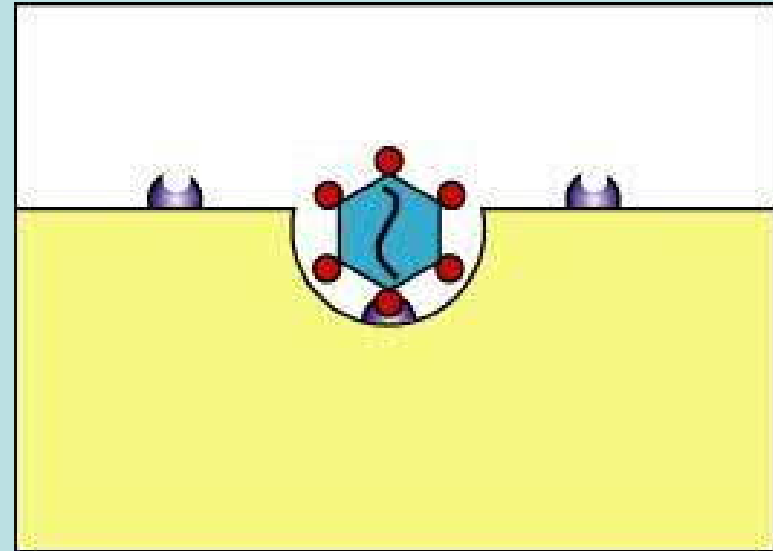
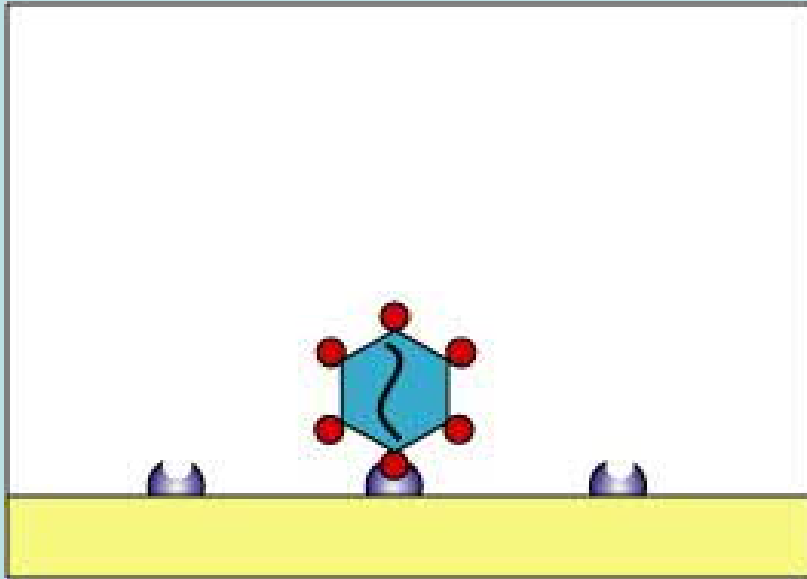
sono metabolicamente inerti,
non respirano,
non si muovono,
non crescono,
non reagiscono all'ambiente

MA: adattandosi all'ospite,
si riproducono all'interno delle cellule
di cui diventano parassiti

Fasi del ciclo replicativo

- Attacco (o adsorbimento) alla membrana cellulare
- Penetrazione nella cellula ospite
- Spoliazione del genoma virale
- Replicazione del genoma
- Sintesi proteica
- Assemblaggio dei virioni
- Rilascio dei virioni dalla cellula ospite

Attacco e penetrazione



Attacco o Adsorbimento

- Richiede l'interazione specifica fra strutture virali (antirecettori) e cellulari (recettori) posti sulla membrana plasmatica ed è indispensabile affinché il virus penetri all'interno della cellula ospite
- I recettori cellulari sono molecole presenti sulla superficie delle cellule
es: Rinovirus lega I CAM-1, molecole dell'epitelio nasale che interagiscono con linfociti

Sintesi delle componenti virali

Il virus deve:

- 1) utilizzare il metabolismo cellulare per sintetizzare le proprie proteine
- 2) replicare il proprio acido nucleico
- 3) entra in competizione con i moltissimi geni cellulari
- 4) Per avere il sopravvento, deve bloccare le sintesi macromolecolari della cellula
- 5) Una cellula infettata può produrre fino a 100.000 particelle virali (poliovirus)

Classificazione dei virus

virus a DNA

virus a RNA

virus a RNA con trascrittasi inversa

Virus a DNA

Virus del **papilloma** umano

Virus **erpetici** (responsabili dell'herpes labiale e genitale - herpes simplex -, della varicella e del fuoco di sant'Antonio - herpes zoster -)

Virus del **vaiolo**

Virus dell'**epatite B**

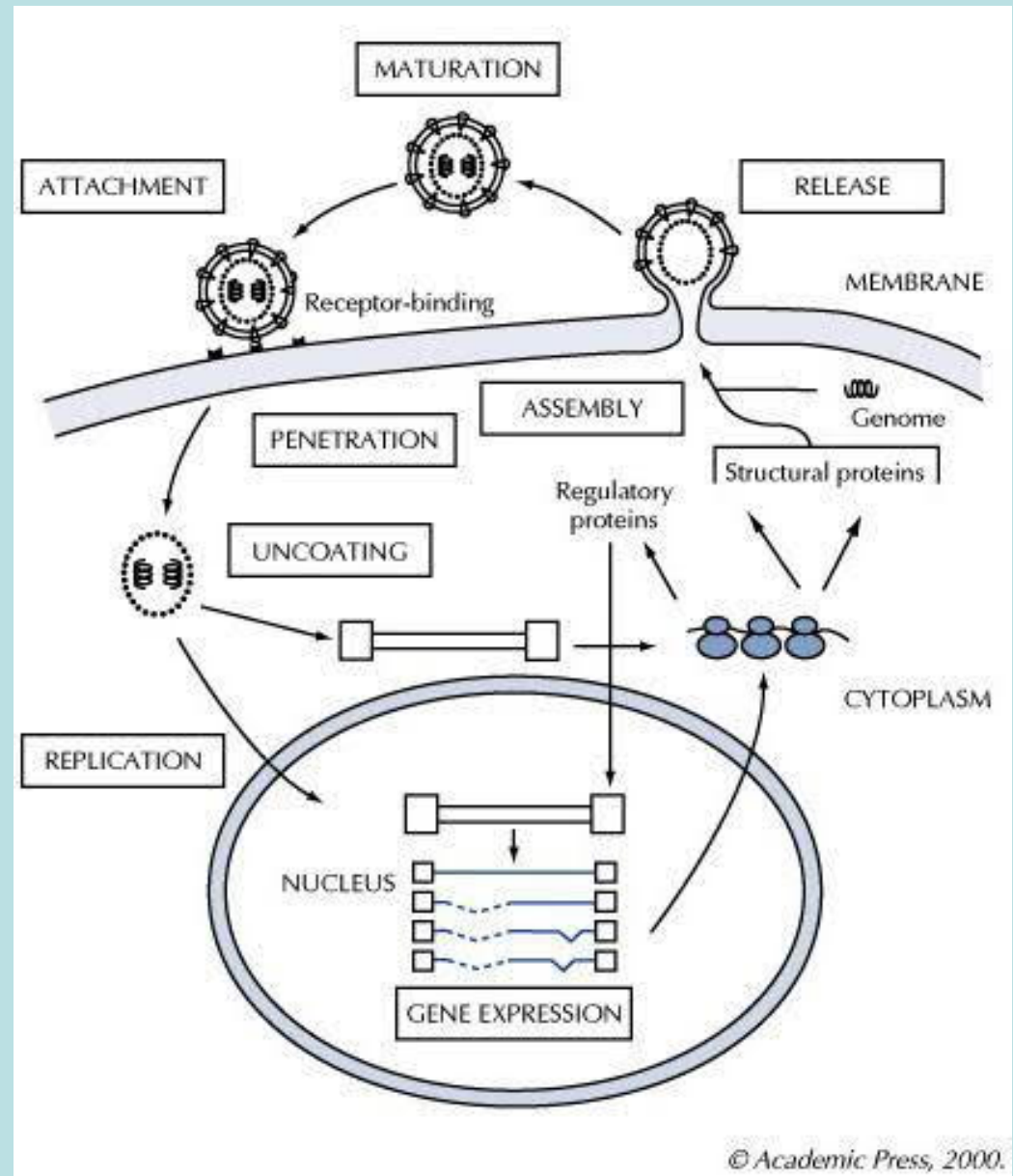
Epstein Barr Virus (responsabile della **mononucleosi** infettiva e correlato al linfoma di Burkitt)

Infezione citomegalica

Infezione da **adenovirus**

Replicazione virus DNA

Replicano nel nucleo della cellula



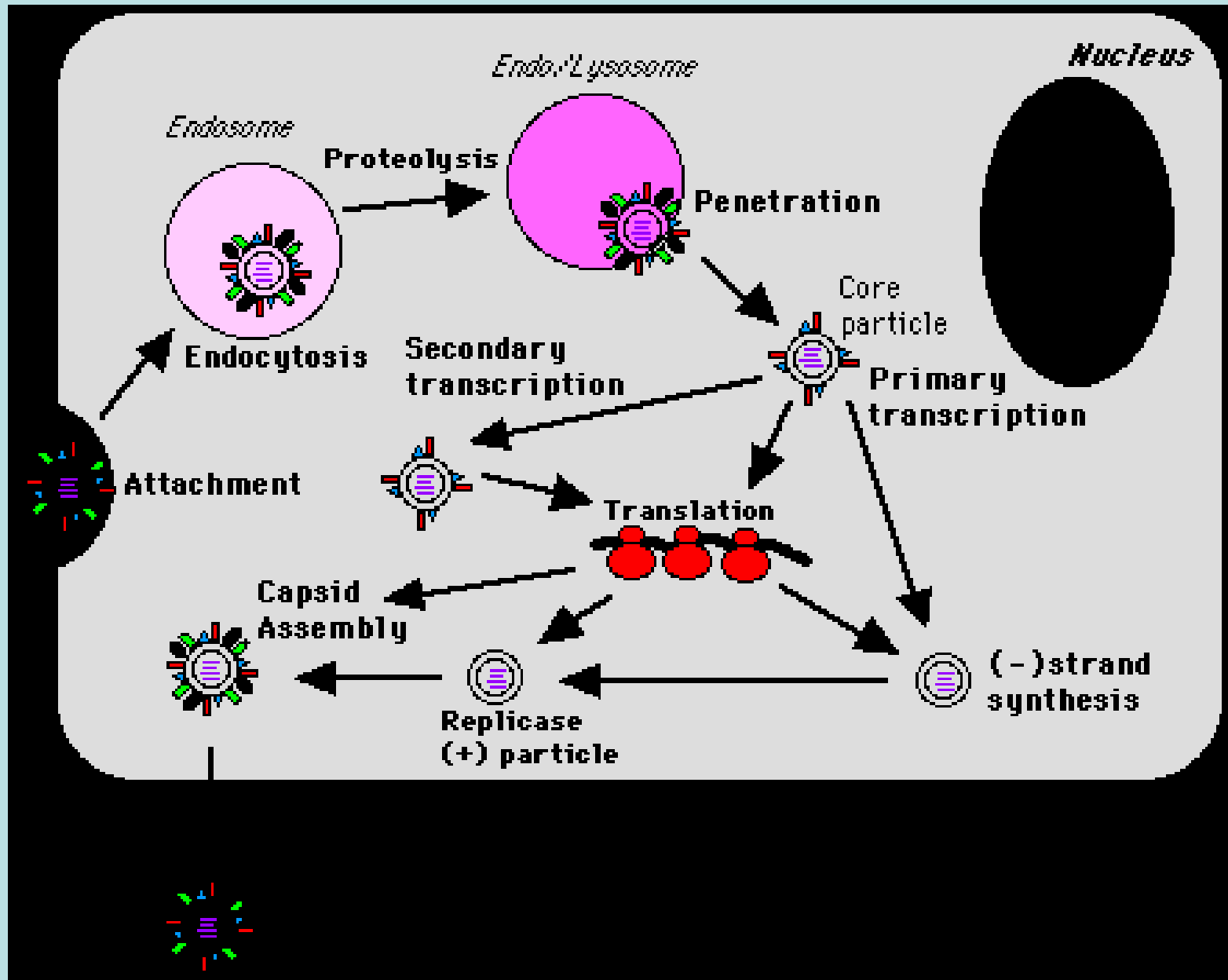
Virus a RNA

- Virus del **morbillo**
 - Virus della **parotite o orecchioni**
 - Virus dell'**influenza**
 - Virus della **rabbia**
 - Virus dell'**epatite A**
 - Virus del **raffreddore comune** (causato da oltre **200** tipi diversi)
 - Virus della **poliomelite**
 - Virus della **rosolia**
 - Virus della **SARS**: sindrome respiratoria acuta grave
 - **West Nile** virus - Encefalite
 - **Ebola** - Febbre emorragica
-
- Infezione da **HIV**, AIDS

Replicazione dei virus a RNA

- Il virus contiene l'enzima necessario per la duplicazione del proprio RNA.
- Questo enzima è una RNA polimerasi particolare, che utilizza come stampo l'RNA
- Il filamento di RNA virale così sintetizzato serve poi sia da mRNA sia da stampo per la sintesi di nuove copie del genoma virale.

Replicazione dei virus a RNA



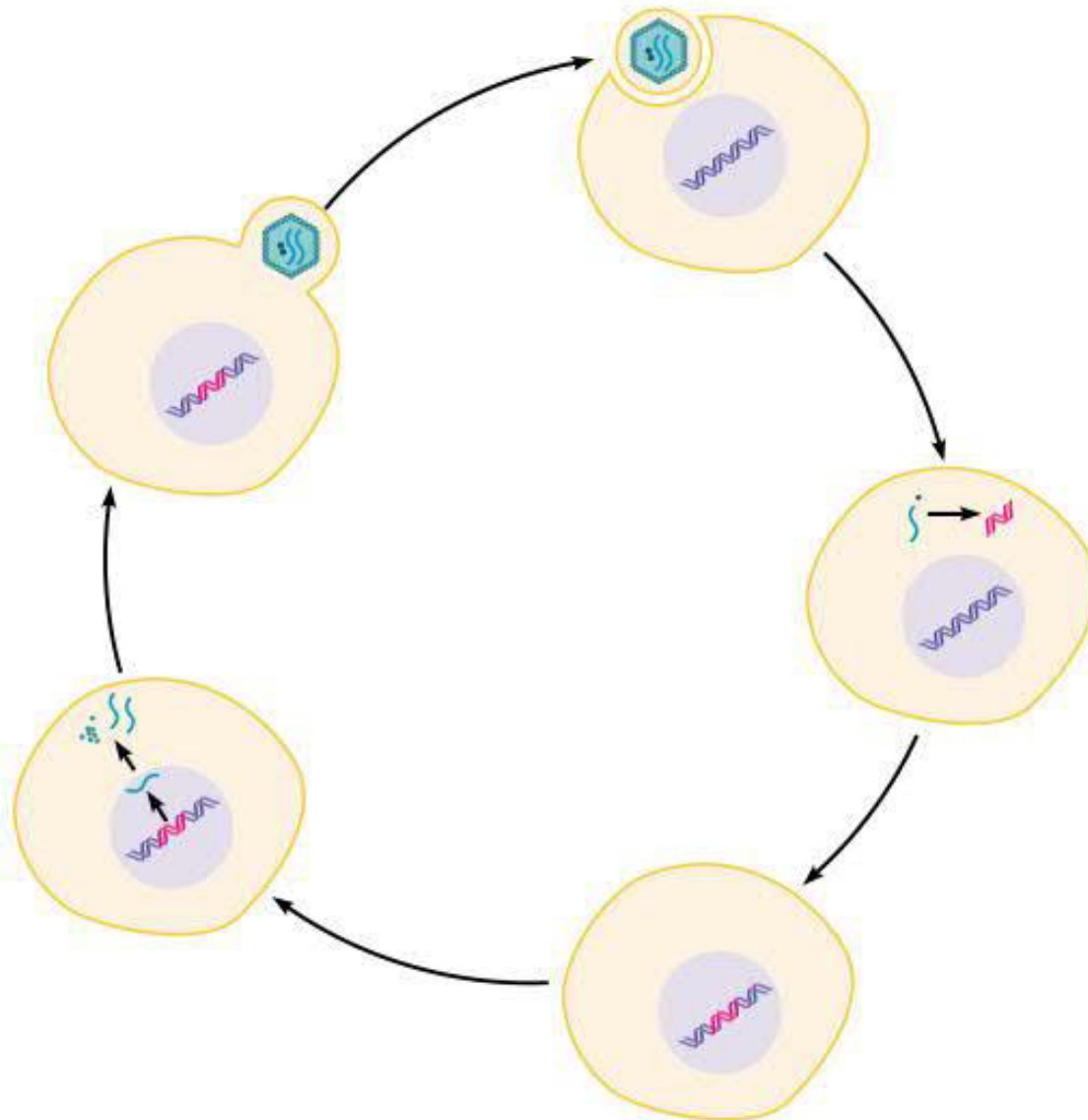
Virus a RNA con trascrittasi inversa

I retrovirus come HI V presentano un ciclo riproduttivo più complesso.

La caratteristica peculiare del ciclo vitale dei retrovirus è la sintesi di DNA guidata dall'RNA.

- Questo processo, catalizzato dall'enzima virale trascrittasi inversa, produce un provirus a DNA che si integra nel DNA della cellula ospite
- Il provirus risiede stabilmente nel genoma della cellula ospite, attivandosi di tanto in tanto per produrre nuovi virioni.
- Quando ciò accade, il provirus viene trascritto in mRNA, che poi viene tradotto nelle proteine virali.

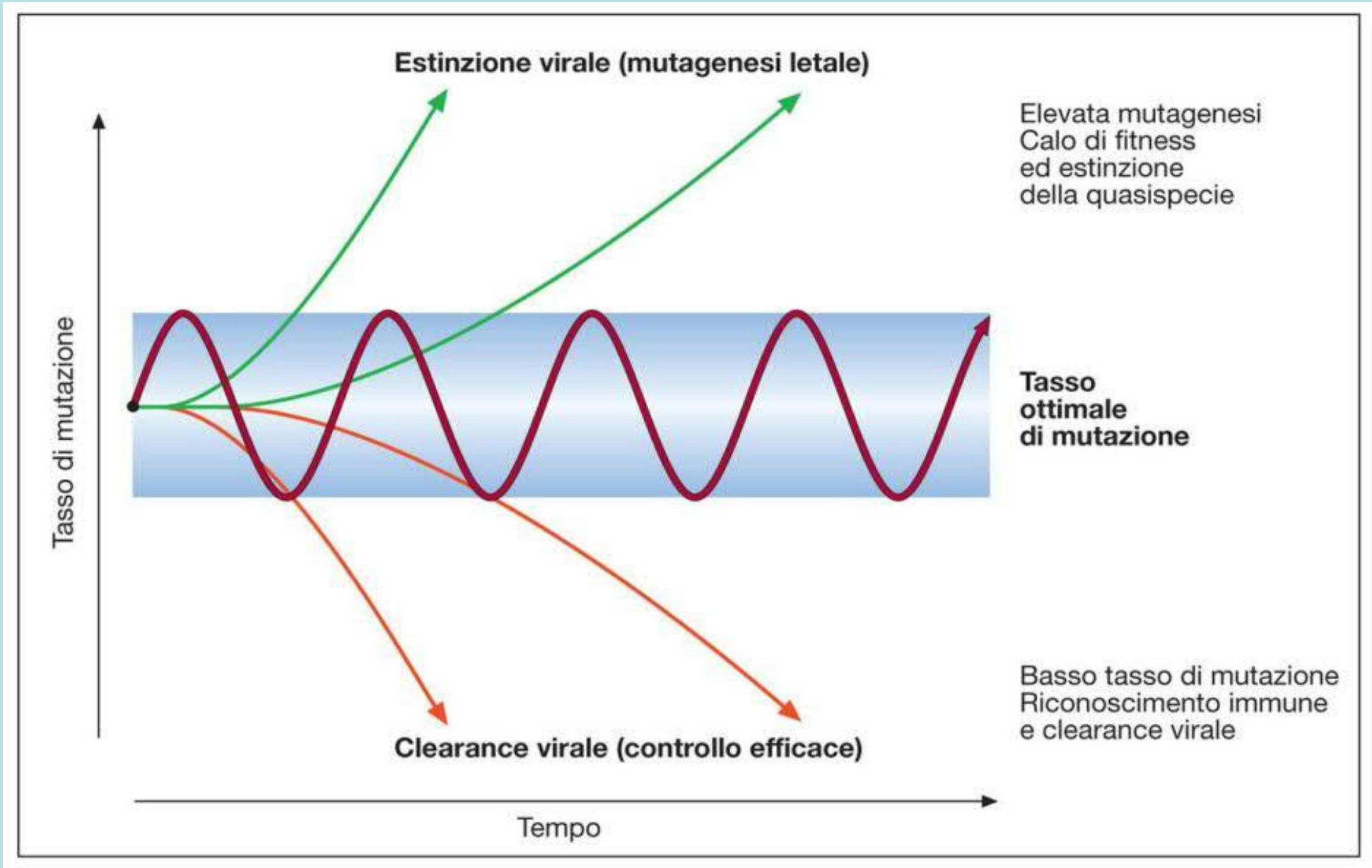
Replicazione dei Retrovirus



Tassi di mutazione

- I virus a DNA hanno tassi di mutazione simili a quelli della cellula eucariotica (le DNA polimerasi hanno attività di proof-reading, correzione):
 $\sim 10^{-8} / ^{-10, -11}$.
Anche i virus più complessi (200.000 bp) generano raramente mutanti.
- I virus a RNA non hanno enzimi con la funzione di proof-reading, per cui la frequenza di mutazioni è molto più alta: $\sim 10^{-3} / 10^{-4}$. Persino i virus più semplici (7000 basi) generano moltissime mutazioni

Tassi di mutazione

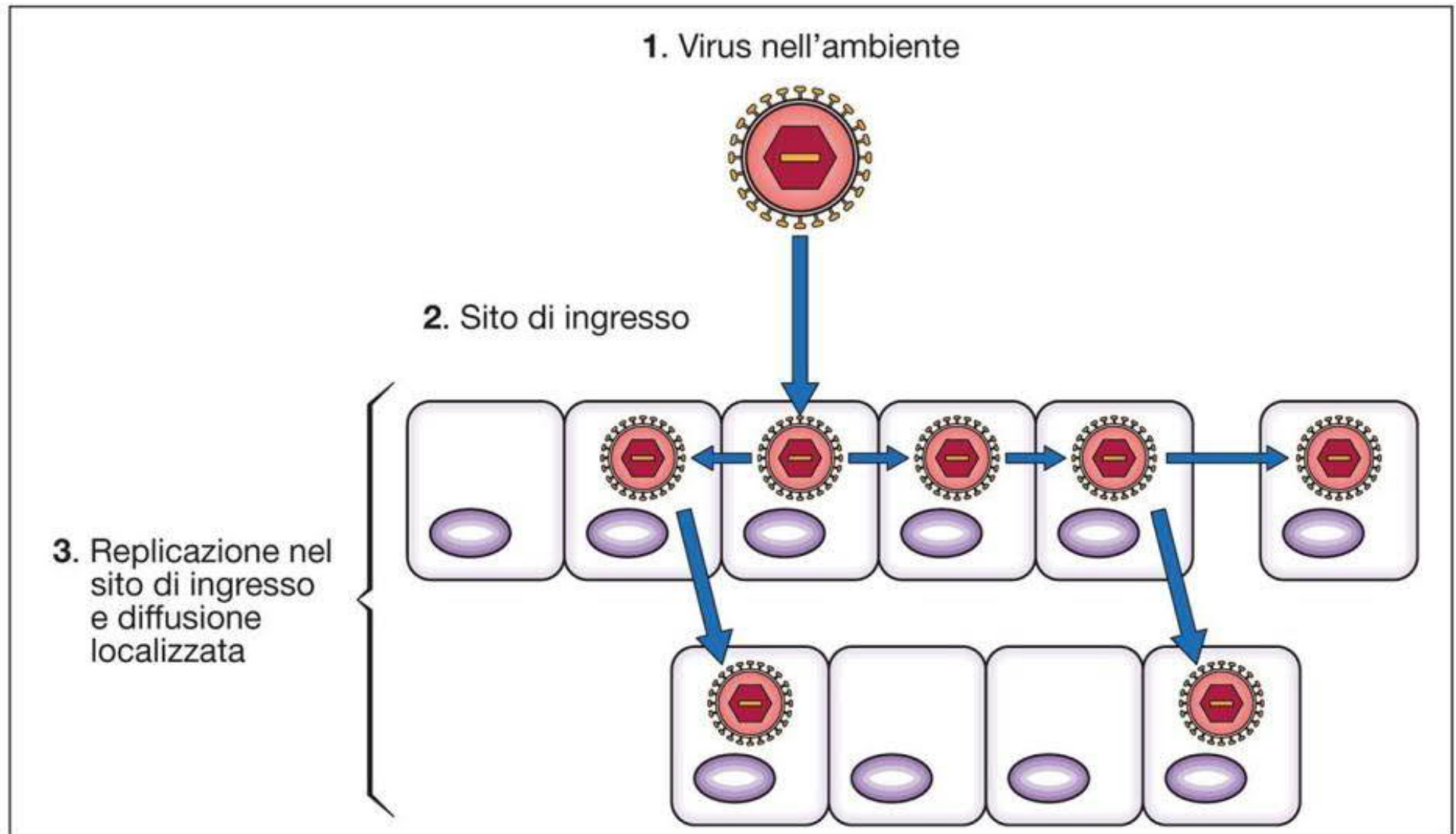


Patogenesi virale

Comprende 5 eventi principali:

- 1) Ingresso del virus nell'ospite.
- 2) Replicazione del virus nel sito di ingresso.
- 3) Diffusione dalla sede di impianto.
- 4) Disseminazione agli organi bersaglio.
- 5) Eliminazione del virus dall'organismo e risoluzione / guarigione

Diffusione di un virus all'interno dell'ospite



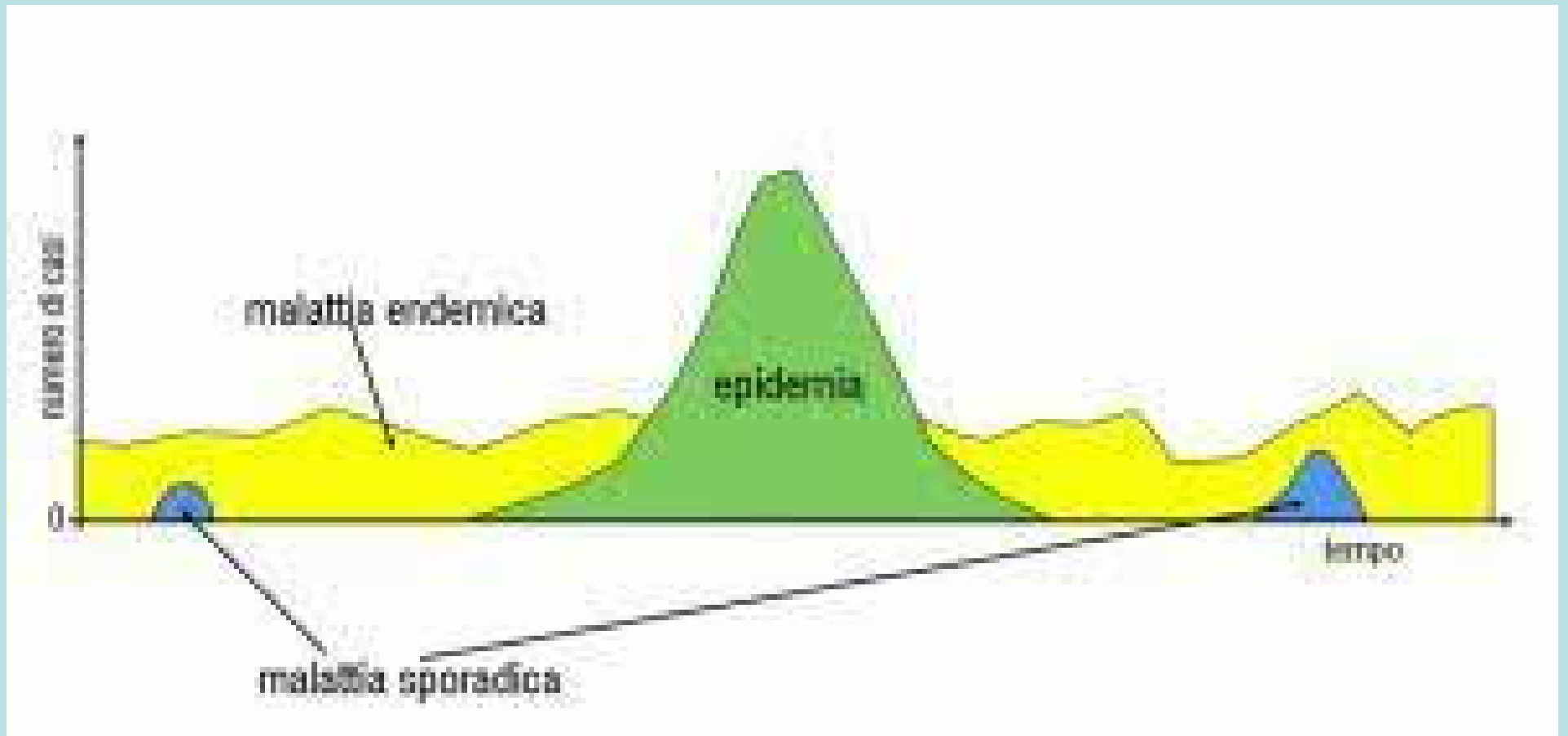
Esiti delle infezioni virali

- A. In molte infezioni il virus scompare dall'organismo e c'è **guarigione completa** (es. virus influenza,).
- B. A volte l'**infezione** può diventare **latente** con periodiche riattivazioni (Es. virus dell'Herpes Simplex)
- C. Le **infezioni** diventano **croniche**, il virus è sempre presente, non scompare dopo la fase acuta, ma continua a replicare, a livelli molto più bassi e per lungo tempo, causando sintomi più leggeri ma in progressiva evoluzione (HBV e HCV).
- D. Nel caso del virus dell'AI DS, all'**infezione acuta** segue un'**infezione cronica** che conduce alla progressiva diminuzione delle cellule immunitarie con conseguente **over-produzione virale**.

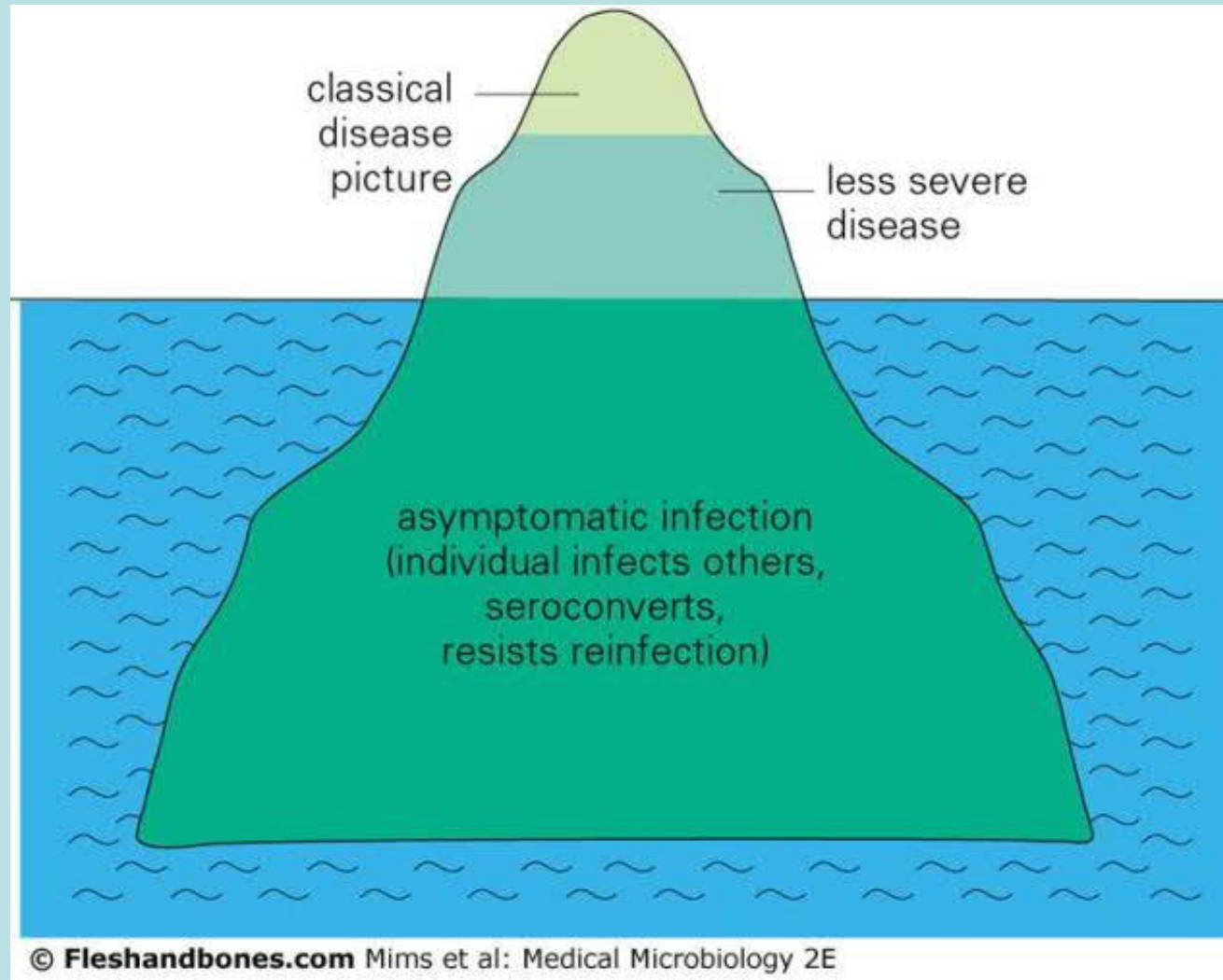
Profilassi e terapia delle infezioni virali

La lotta contro le infezioni virali può essere condotta attraverso varie strategie:

- 1) impedendo le infezioni mediante opere di bonifica che eliminino il virus dall'ambiente;
- 2) contrastando la replicazione del virus nei soggetti infetti somministrando farmaci antivirali;
- 3) rendendo la popolazione resistente all'infezione ed alla malattia mediante immunoprofilassi passiva (immunoglobuline) o attiva (vaccini).

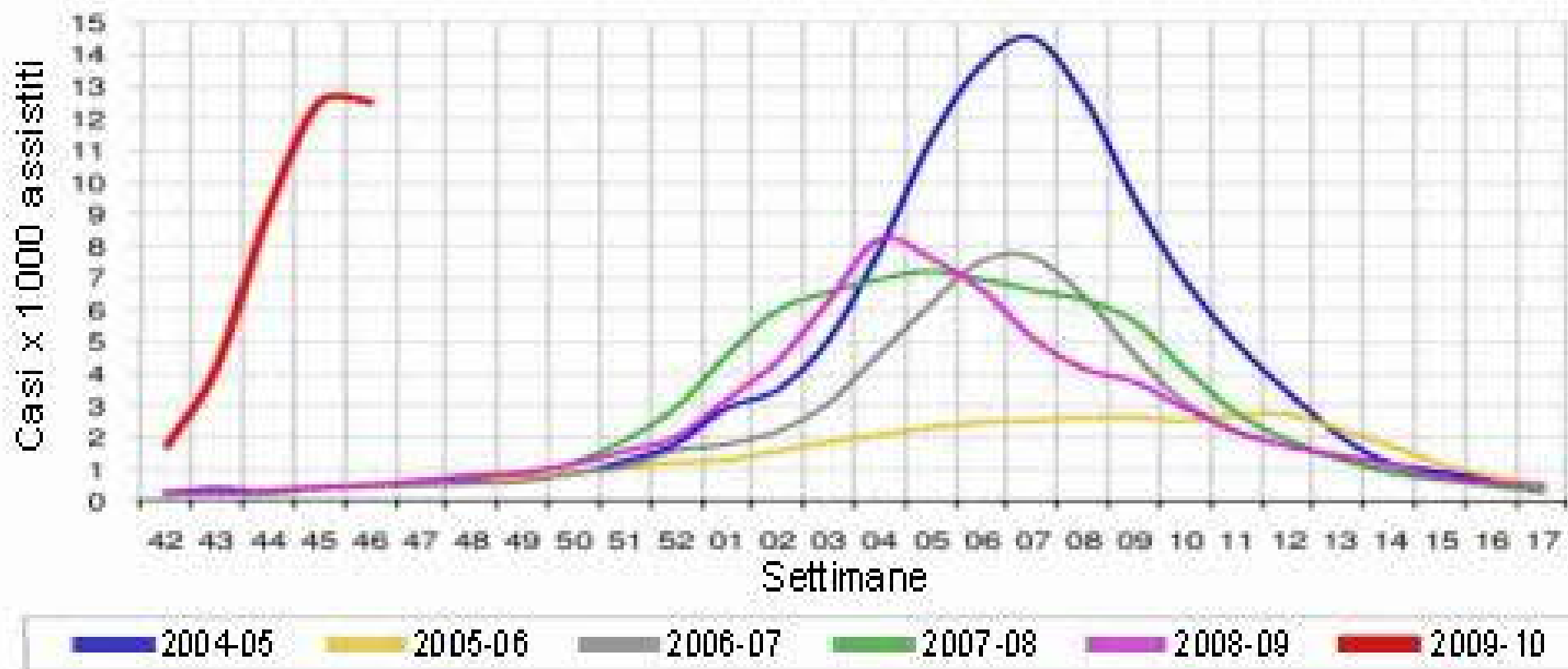


Concetto dell'iceberg delle malattie infettive virali

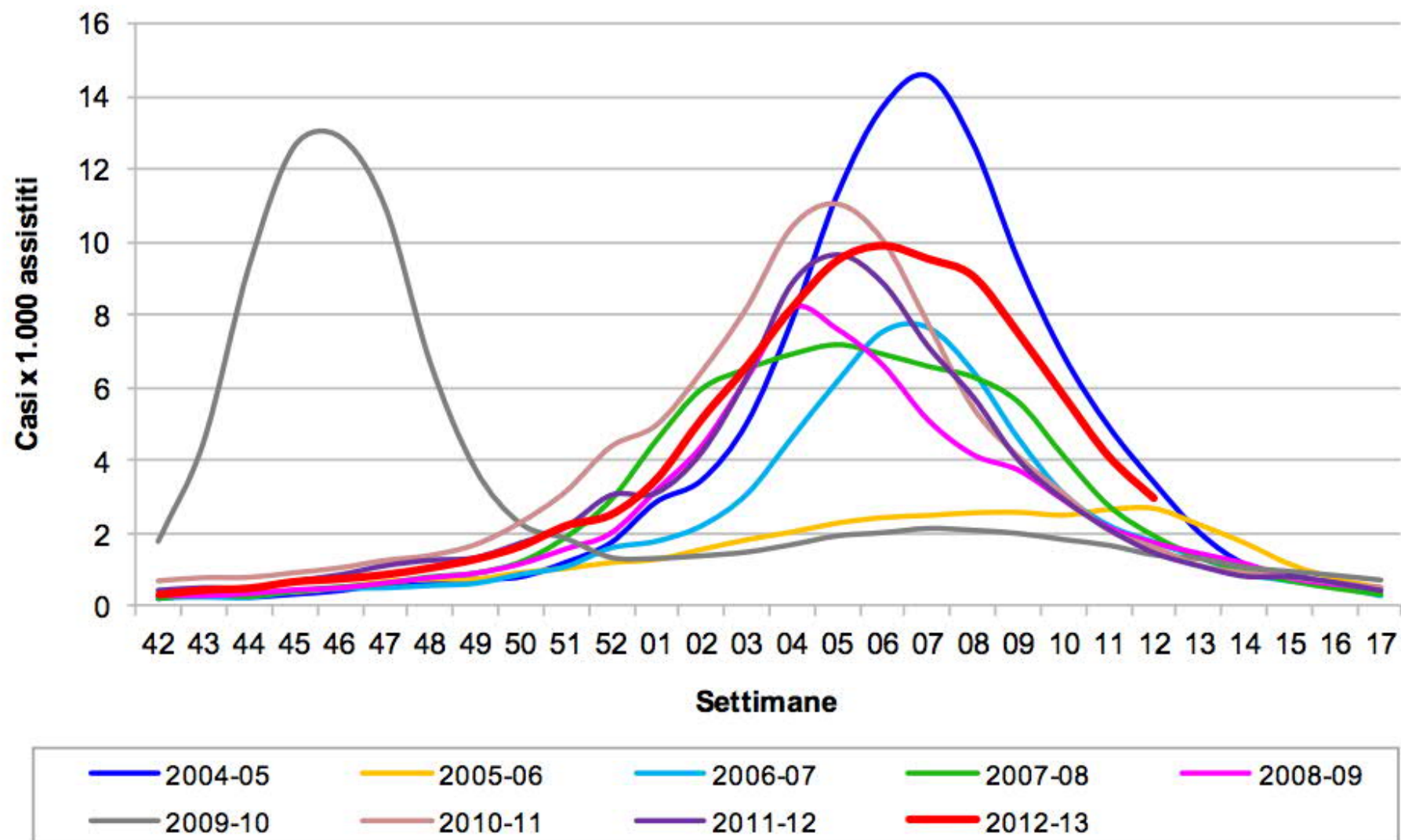


Andamento dell'influenza nell'uomo, stagioni dal 2004-2005 al 2009-10

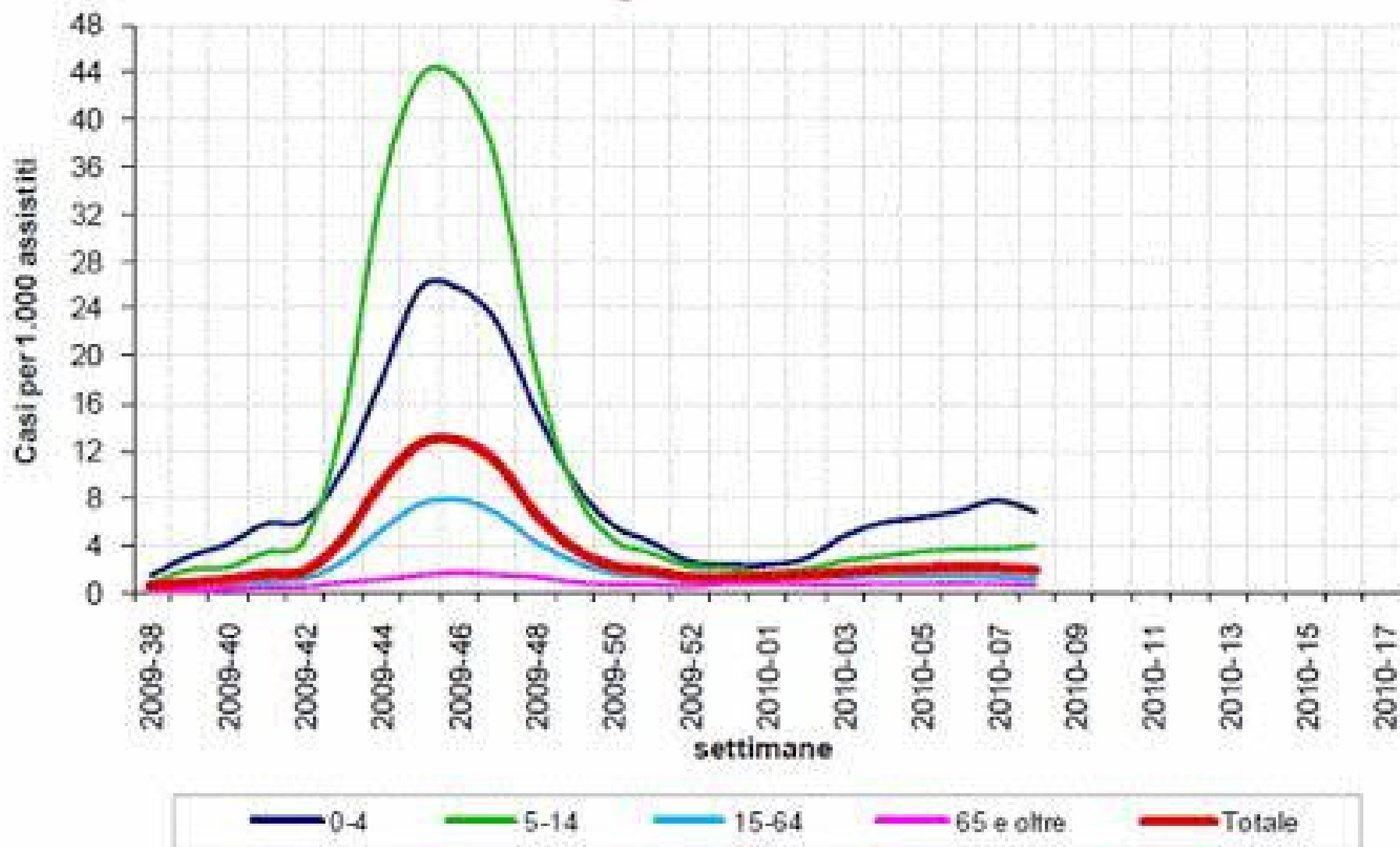
Fonte: Influnet, nov. 2009



Incidenza delle sindromi influenzali (ILI) in Italia. Stagioni 2004/05 - 2012/13



Incidenza dell'influenza per classi di età nella stagione 2009 - 2010



Immunizzazione Attiva

Vaccini inattivati = prodotti trattando i microrganismi col calore o con agenti chimici. Rimane la capacità di stimolare la produzione di anticorpi, ma non quella di infettare.

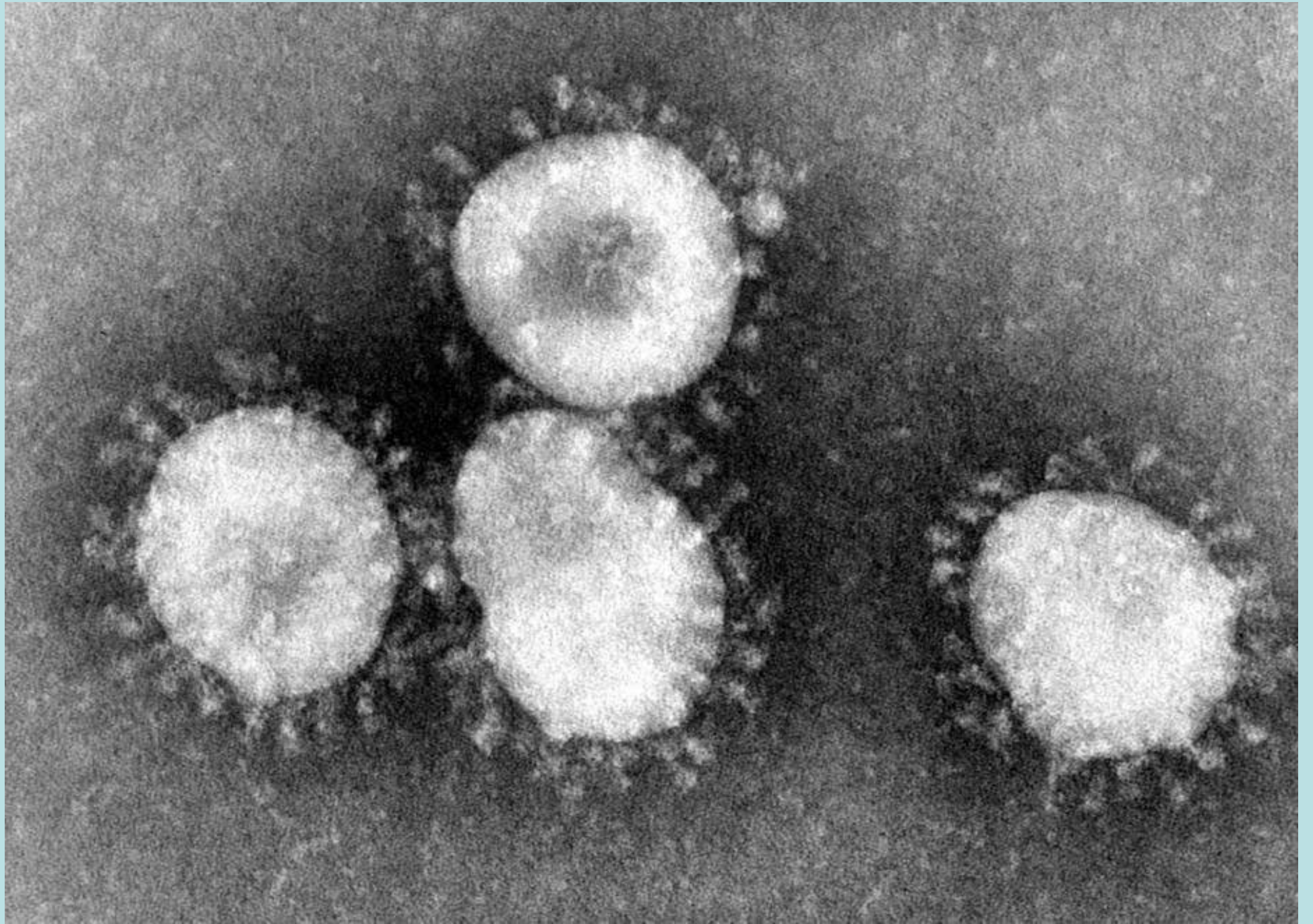
Vaccini vivi = con ceppi avirulenti o attenuati, che possono moltiplicarsi ma hanno perso la capacità di dare la malattia.

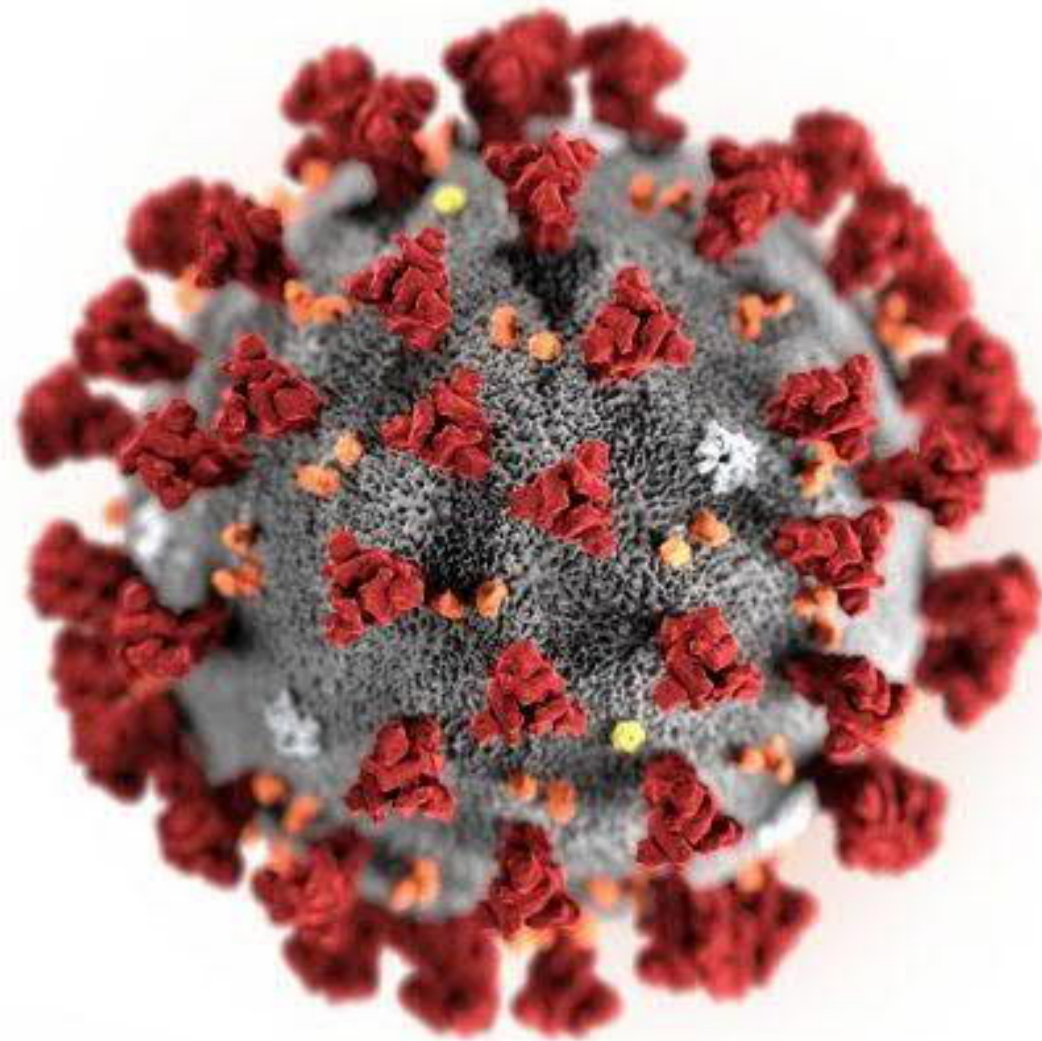
Vaccini ricombinanti = vaccini prodotti per ingegneria genetica

- **Vaccino ricombinante vivo attenuato:** si eliminano dal patogeno i geni responsabili della virulenza lasciando quelli che inducono una risposta immunitaria
- **Vaccini a subunità:** contengono una o più proteine immunogene del microrganismo patogeno
- **Vaccini a DNA:** viene trasferito un gene che codifica per un Ag in particolari vettori che promuovono l'espressione nell'ospite di tale Ag inducendo una risposta immunitaria

I coronavirus

Il nome "coronavirus" si riferisce all'aspetto caratteristico dei virioni (la forma infettiva del virus) visibile al microscopio elettronico, che presenta una frangia di grandi proiezioni superficiali bulbose che creano un'immagine che ricorda una corona reale o la corona solare





I coronavirus

Sono virus a RNA

- Sono responsabili di patologie nei mammiferi e negli uccelli, provocano diarrea nelle mucche e nei suini e malattie respiratorie delle vie superiori nei polli.
- Nell'uomo, provocano infezioni respiratorie, spesso di lieve entità come il raffreddore comune, ma in rari casi potenzialmente letali come polmoniti e bronchiti.

I coronavirus

I coronavirus sono stati responsabili di gravi epidemie:

SARS del novembre 2002
pipistrello → animale?? → uomo

MERS del 2012
pipistrello → dromedario → uomo

della polmonite di Wuhan del 2019-2020
pipistrello → animale?? → uomo

Esiti dell'epidemia

- Normalmente l'epidemia si estingue con l'isolamento delle persone infette
- Nel caso della Sars non sono stati segnalati casi dopo il 2004

Genetica

Cosa c'è di nuovo in
genetica?

Grazie

Rita Dougan 2022

