



Dinamica delle popolazioni batteriche
 Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
 Farmaceutiche

DISC

Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651

VIROLOGIA

I VIRUS

La parola latina virus significa veleno. I virus sono organizzazioni biologiche caratterizzate da un livello subcellulare di struttura. Sono agenti infettivi responsabili di numerose patologie umane ed animali.

Possono definirsi parassiti intracellulari obbligati (possono moltiplicarsi solo all'interno di una cellula vivente), sono di piccole dimensioni (< 0.2 mm), sono costituiti essenzialmente da materiale genetico formato da un solo acido nucleico (RNA o DNA) contenuto in un rivestimento di natura proteica che ha la duplice funzione di proteggere il genoma virale e di mediare la penetrazione virale intracellulare interagendo con la superficie delle cellule sensibili. Sono sprovvisti di ribosomi e di sistemi enzimatici deputati alla produzione di energia.

Tabella 1. **Principali differenze tra virus e microrganismi procarioti**

	Eubatteri	Micoplasmi	Rickettsie	Clamidio	Virus
Presenza contemporanea di DNA e RNA	+	+	+	+	-
Presenza di ribosomi	+	+	+	+	-
Presenza di capacità biosintetiche autonome	+	+	+	+	-
Sensibilità agli antibatterici	+	+	+	+	-
Presenza di sistemi enzimatici deputati alla produzione di energia	+	+	+	-	-
Crescita extracellulare in terreni artificiali	+	+	-	-	-
Moltiplicazione inibita dagli anticorpi in assenza di complemento	-	+	+	+	+
Sensibilità all'interferone	-	-	-	+	+

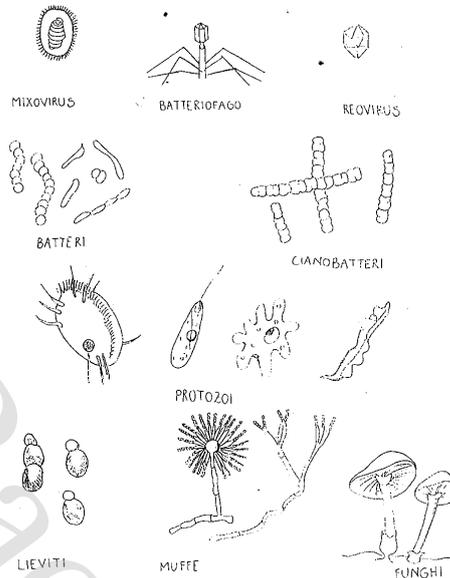
Figura 1. Dalla relativa semplicità di struttura di virus e batteri alla complessità di organizzazione di protozoi e muffe.



Dinamica delle popolazioni batteriche
 Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
 Farmaceutiche

DISC

Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651



COMPOSIZIONE CHIMICA E STRUTTURA DEI VIRUS

I virus sono in grado di alternarsi in due distinti stati: intracellulare ed extracellulare o infettivo. I virus maturi, cioè le particelle virali complete extracellulari, sono chiamati virioni, si identificano con le particelle infettanti e si liberano al termine di replicazione virale.

Il virione è costituito da un solo acido nucleico metabolicamente inerte (DNA o RNA) che deve penetrare in una cellula vivente per esplicare la sua attività ed è chiuso in un guscio proteico, (**capside**), che ha il compito di proteggerlo dalle nucleasi presenti nei fluidi biologici e di favorirne l'entrata nelle cellule suscettibili.

Capside + Genoma virale = Nucleo capside.

All' esterno del nucleo capside in alcuni virus (orthomyxovirus, herpesvirus, poxvirus) si osserva la presenza di una membrana limitante esterna detta pericapside o peplos o envelope, che contiene prevalentemente lipidi, proteine e carboidrati e che può essere disgregata dall' etere o da altri solventi dei lipidi.

L' envelope facilita l' entrata del virione nella cellula ospite, consentendo l' adsorbimento specifico, la fusione con la membrana cellulare e l' accesso al nucleo capside all' interno della cellula. L' envelope può contenere due diversi tipi di proiezioni esterne o peplomeri che si differenziano in emoagglutinine (strutture a bastoncino, aculei o spikes) e neuraminidasi con struttura a forma di fungo ad attività enzimatica.

Il capside è formato da numerose subunità strutturali chiamate capsomeri.



Figura 2.

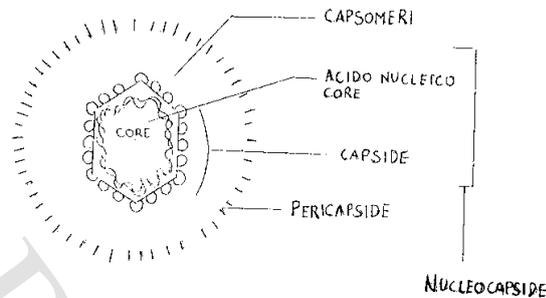


Tabella 2. Terminologia utilizzata in virologia.

Core	Acido nucleico più ogni molecola che ne determina la stabilità.
Capside	Struttura proteica che racchiude l'acido nucleico o il core.
Capsomero	Unità proteica che, ripetuta, forma il capside icosaedrico.
Nucleo capside	Acido nucleico più capside.
Envelope	Involucro lipoproteico esterno.
Peplomeri	Proiezioni superficiali che protrudono dall' envelope.
Virione	Particella virale completa come si può osservare al di fuori della cellula.

STRUTTURA

Il capside che avvolge il genoma virale si suddivide in subunità dette capsomeri, strutturati in modelli geometricamente esatti. Il capside è formato dalla ripetizione di poche specie differenti di polipeptidi. Poiché una catena polipeptidica è una molecola asimmetrica, esistono due sole modalità di disposizione possibili per formare un involucro completo intorno all'acido nucleico virale:

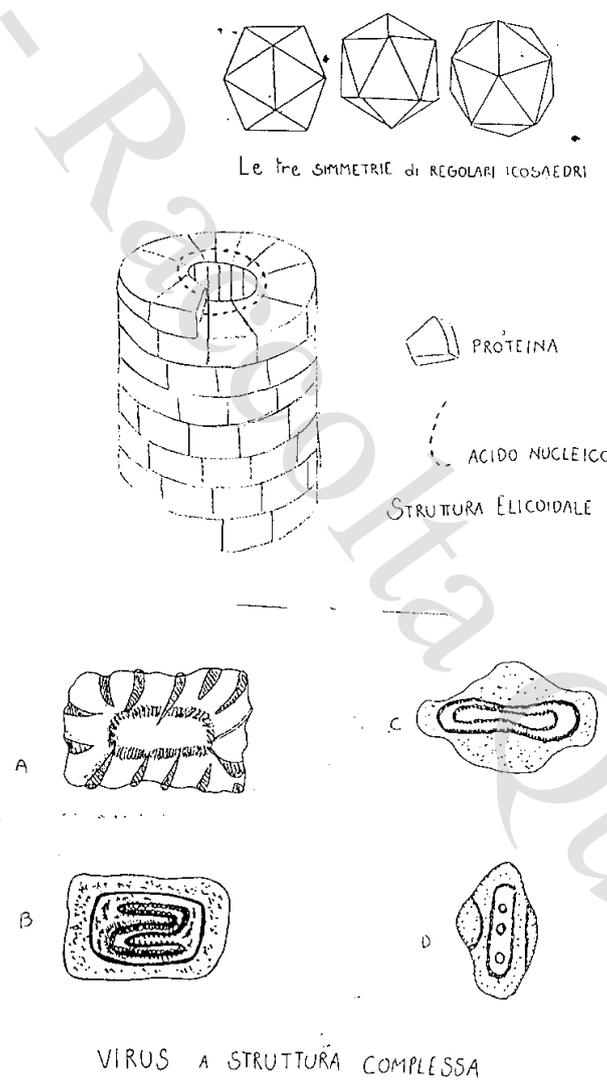
- **Simmetria elicoidale** (prevalentemente a forma di bastoncino): le unità polipeptidiche sono disposte intorno ad un asse ideale, formando un cilindro cavo all'interno del quale si trova l'acido nucleico. L'acido nucleico è elicoidale ed intimamente associato con i capsomeri, per i quali forma un supporto. Es.: virus del mosaico del tabacco (TMV).
- **Simmetria cubica o icosaedrica** (a forma sferica): le unità polipeptidiche si dispongono sulla superficie di un icosaedro ideale, assumendo una disposizione tale per cui si riuniscono in gruppi, ognuno dei quali forma un capsomero. Ogni capsomero che occupa un vertice dell'icosaedro è formato da cinque subunità, e dà luogo ad un profilo pentagonale (pentone); mentre ogni altro capsomero disposto in un'altra zona dell'icosaedro, formato da sei catene polipeptidiche, dà luogo ad un profilo esagonale (esone). Es.: adenovirus, herpesvirus, picornavirus, reovirus.



VIRUS A STRUTTURA COMPLESSA

Oltre agli iridovirus, retrovirus e bunyavirus, ricordiamo i poxvirus, virus animali il cui virione possiede una complessa struttura ovaloide o cilindroide appiattito, e i batteriofagi contenenti RNA a simmetria cubica e a DNA con struttura complessa. I rapporti tra i diversi componenti non sono del tutto conosciuti.

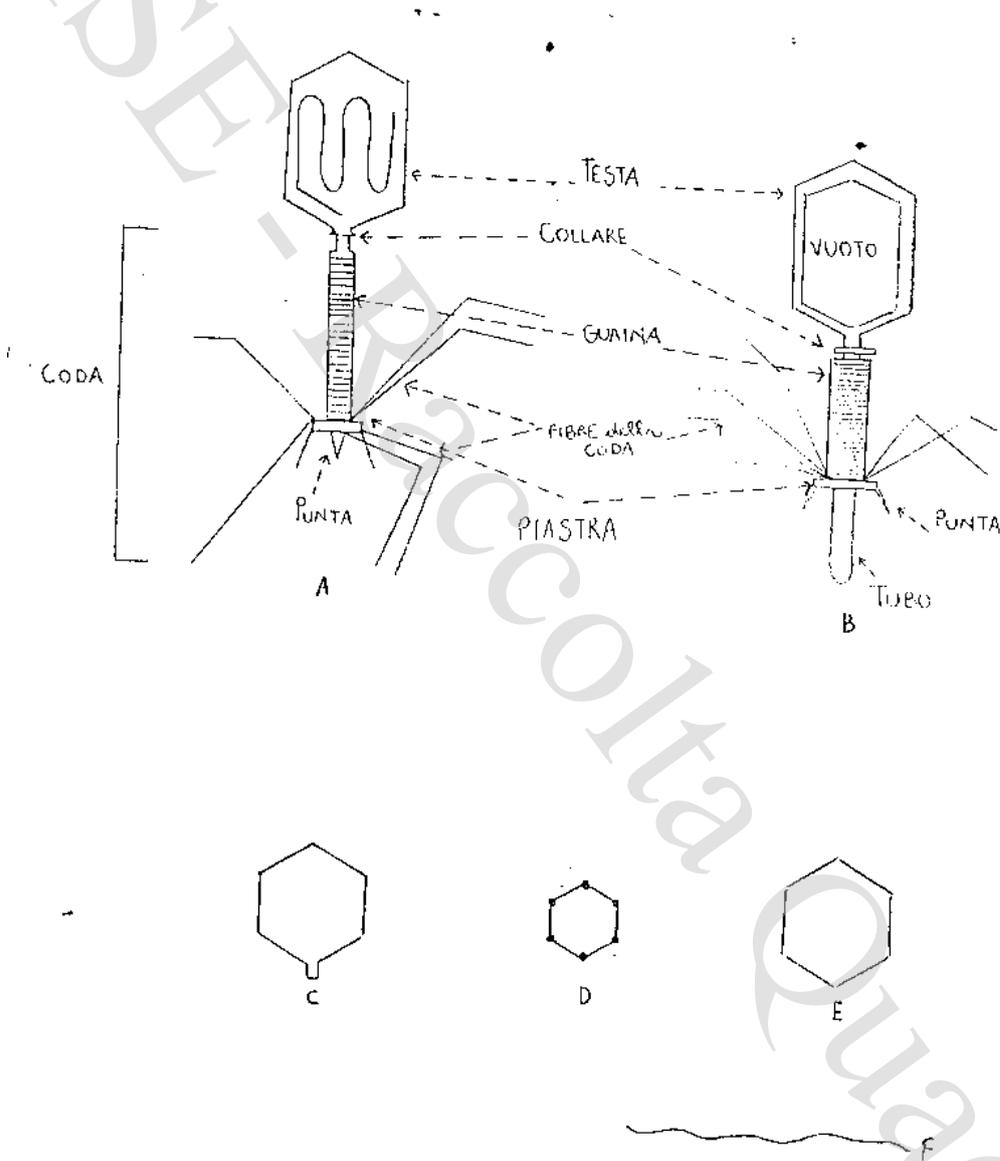
Figura 3.



A: VISTO DALL'ESTERNO -
 B-C-D: IN SEZIONE LUNGO I TRE PIANI DELLO SPAZIO



Figura 4. Batteriofagi: virus parassiti dei batteri divisi in sei diversi tipi morfologici A,B,C,D,E,F



Nei primi tre gruppi il genoma è formato da DNA bicitenario (A,B,C);
 nel quarto e sesto gruppo l'acido nucleico è costituito da DNA monocatenario (D-F);
 nel quinto gruppo da RNA monocatenario (E).



AGENTI INFETTANTI A STRUTTURA PECULIARE

Viroidi: agenti infettanti le piante costituiti da frammenti di acido nucleico (RNA) privi di guscio proteico.

Prioni: agenti responsabili di particolari malattie neurologiche ad evoluzione lenta (DSE, kuru) costituiti da frammenti glicoproteici autoreplicanti privi di acido nucleico.

COMPOSIZIONE CHIMICA

Acidi nucleici virali. Il genoma virale è costituito da un solo acido nucleico, DNA o RNA. Il DNA è costituito solitamente da un doppio filamento lineare come nei poxvirus; fa eccezione il DNA dei parvovirus che è a singolo filamento, quello dei papovavirus che è circolare e quello degli hepadnavirus che è a doppio filamento circolarizzato di cui uno solo completo.

L' RNA virale è quasi sempre a singolo filamento, come nei reovirus. Spesso è estatto in frammenti; fa eccezione nelle reoviridae e nelle birnaviridae, dove è a doppio filamento segmentato.

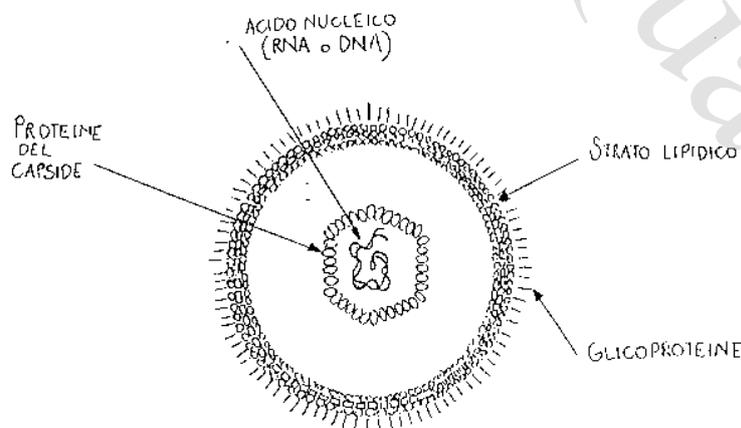
Proteine virali:

1. proteine che permettono all' acido nucleico virale di replicarsi (DNA o RNA polimerasi).
2. proteine strutturali.
3. proteine che alterano alcune funzioni e strutture della cellula ospite (trascrizione del DNA cellulare)

La porzione proteica costituisce la parte più cospicua del virione ed è rappresentata principalmente dalle proteine strutturali strettamente associate all' acido nucleico. (proteine del capsido). Esse servono per la protezione nell' ambiente e per la penetrazione del virus nella cellula; il loro numero è relativamente modesto e vario.

Altri costituenti chimici. La componente lipidica (colesterolo, fosfolipidi e grassi neutri), presente esclusivamente nel pericapside, può essere cospicua in alcuni virus (poxvirus ed orthomyxovirus, togavirus), ed è responsabile della sensibilità dei virus al trattamento con solventi dei lipidi che ne aboliscono la capacità infettante. Nel peplos, oltre ai lipidi in doppio strato, è contenuta una piccola quantità di carboidrati legata alle proteine, le quali hanno il compito di garantire la rigidità del peplos. Nei poxvirus sono presenti rame, FAD (flavin-adenin-dinucleotide) e biotina, il cui ruolo molto importante nel metabolismo cellulare è sconosciuto nella particella virale.

Figura 5.





PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE

CARATTERI ANTIGENI

L' interazione degli anticorpi con i virioni riflette la presenza di siti antigenici nella struttura stessa del virione, data la prevalente concentrazione delle proteine virus-specifiche nel capsido e nei peplomeri dell' involucro lipoproteico. Nei virus provvisti di involucro pericapsidico, gli antigeni del nucleo capsido sono accessibili agli anticorpi solo dopo la rottura del peplomo.

ENZIMI

I virus non sono del tutto sprovvisti di proteine ad attività enzimatiche. Si conoscono due enzimi associati a particelle virali, e cioè l' enzima di tipo lisozimico, presente in alcuni batteriofagi, capace di attaccare il peptidoglicano della parete cellulare batterica e le neuraminidasi presenti negli orthomyxovirus. Inoltre nei virus animali sono presenti altri enzimi legati al processo di trascrizione delle informazioni contenute nel genoma virale, implicati nel processo di formazione degli RNA messaggeri virus specifici.

MORFOLOGIA

I virus sono di dimensioni molto piccole. Quelli visualizzati al microscopio elettronico si presentano sotto varia forma: sferica, ovoidale, allungata, poliedrica, a mattone, a ditale, a mina marina. Le loro dimensioni nanometriche ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$) vanno dai 27 nm dei più piccoli (Picornavirus) ai 300 nm dei più grossi (Poxvirus), determinabili anche indirettamente mediante filtrazione attraverso membrane a porosità nota.

RESISTENZA AGLI AGENTI CHIMICI E FISICI

Sono sensibili ai comuni agenti disinfettanti e sterilizzanti ma non sono suscettibili all' azione dei chemioantibiotici normalmente attivi sui batteri.

I virus sono:

- Altamente termosensibili, esposti ad una temperatura di 55 - 60 °C, dopo 30 minuti o dopo pochi secondi a 100 °C, le proteine del capsido vengono denaturate e il virus perde la capacità infettante.
- Stabili a bassa temperatura. Vengono conservati a -70 °C.
- Facilmente inattivati dai raggi UV, formaldeide e da agenti ossidanti, sensibili alle radiazioni ionizzanti (più sensibili alle radiazioni i virus con acido nucleico monocatenario).

I virus provvisti di involucro lipoproteico sono più labili rispetto ai virus con nucleocapside nudo, inattivati dai solventi dei lipidi, dal trattamento con etere e cloroformio. Nei riguardi del fenolo molti virus sono resistenti.

Tabella 3. Classificazione dei virus.

1. Secondo l'organismo parassitato
 - virus batterici
 - virus vegetali
 - virus animali - insetti
 - vertebrati
2. Secondo il tipo di acido nucleico
 - deossiribovirus (dna)
 - ribovirus (rna)
3. Secondo la simmetria
 - elicoidale
 - icosaedrica
 - complessa
4. Presenza o meno di peplomo (involucro pericapsidico)



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

Tabella 4. Virus a RNA

Famiglia	Virus rappresentativi	Dimensioni (nm)	Peplos	Caratteristiche
Picornaviridae	Enterovirus dell' uomo, compresi poliovirus, virus Coxsackie, ed echovirus; rhinovirus; virus piede bocca del bestiame; epatite A	20-30	-	Si riproducono nel citoplasma; forma sometrica
Reoviridae	Reovirus (infezioni latenti respiratorie ed enteriche); orbivirus, della febbre da zecca del Colorado e della malattia del cavallo africano; rotavirus che causano la gastroenterite infantile	60-80	-	RNA a doppio elemento; forma isometrica
Togaviridae	Alphavirus, compreso il virus di Sindbis; flavovirus, compreso il virus della febbre gialla; rubivirus, compreso il virus della rosolia; pestivirus, compreso il virus della diarrea mucosa	40-70	+	Copertura di lipidi; le varietà originate dagli artropodi si riproducono negli artropodi e negli uomini; forma sferica
Arenaviridae	Virus di Lassa; virus della coriomeningite dei topi	50-300	+	Granuli di RNA all' interno del virione, alcuni ribosomi della cellula ospite
Coronaviridae	Virus respiratori dell' uomo; virus della bronchite infettiva degli uccelli; virus della diarrea dei vitelli; virus enterico dei suini	80-300	+	Proiezioni a forma di pelato, simili alla corona solare
Retroviridae	Virus oncogeni a RNA di topi, uccelli e gatti; visnavirus degli ovini; leucemia umana a cellule T; HIV	100	+	Contiene enzima trascrittasi inversa, che usa RNA virale per sintetizzare trascritto di DNA; forma sferica
Bunyaviridae	Virus della febbre di Rift Valley; virus Bunyamwera	90-100	+	Originati da artropodi, si moltiplicano negli artropodi: gemmano attraverso la membrana citoplasmatica
Orthomyxoviridae	Virus dell' influenza (tipi A, B e C) dell' uomo, dei suini e degli equini	80-120	+	RNA a singolo elemento, segmentato; fosfolipidi, neuramidasi e RNA-polimerasi RNA-dipendente; forma sferica
Paramyxoviridae	Parotite; morbillo; virus della malattia di Newcastle; virus della malattia di Carrè	150-300	+	RNA non segmentato, a singolo elemento: neuramidasi e polimerasi di RNA RNA-attivati; forma sferica
Rhabdoviridae	Virus della rabbia; virus della stomatite vescicolosa dei bovini	70-175	+	RNA elicoidale, a singolo elemento; gemmano attraverso la membrana citoplasmatica; forma allungata



Tabella 5. Virus a DNA

Famiglia	Virus rappresentativi	Dimensioni (nm)	Peplos	Caratteristiche
Parvoviridae	Parvovirus dei roditori, virus satelliti adenovirus-associati (difettivi)	20	-	i riproducono nel nucleo della cellula; forma isometrica
Papovaviridae	Virus del papilloma: virus del polioma dei topi; vacuolizzante, dellescimie (SUGO)	45-55	-	Si riproducono nel nucleo; latenti; oncogeni - manifestazioni simil tumorali (condilomi-verruche-papillomi); forma isometrica
Adenoviridae	Virus delle malattie respiratorie ed enteriche (nelle infezioni dell' uomo 39 tipi)	60-90	-	Molti sono latenti; producono tumori nei criceti neonati; forma isometrica
Herpesviridae	Virus dell' herpes simplex, tipi 1 e 2; virus varicella -zoster; citomegalovirus, virus di Epstein-Barr - HHV6 - HHV7	100-200	+	Molti latenti; possono causare infezioni ricorrenti, alcuni associati a tumori (herpes tipo 2, virus di Epstein-Barr); forma rotondeggiante
Poxviridae	Vaiolo; mollusco contagioso; fibroma e mixoma dei conigli	230-400	+	Si riproducono nel citoplasma, polimerasi di RNA DNA-attivati ed altri enzimi; forma ovoidale
Hepadnaviridae	Virus epatite B - tumori primitivi del fegato	42	-	Spiccato tropismo per gli epatociti; meccanismo di replicazione complesso; forma circolare

LA MOLTIPLICAZIONE DEI VIRUS

I virus sono metabolicamente inerti e incapaci di moltiplicarsi per divisione binaria. Si moltiplicano attraverso la replicazione separata dei diversi componenti del virione e il successivo assemblaggio dei componenti virali neoformati nella progenie virale. La moltiplicazione avviene quando il virus, penetrato nella cellula, è stato denudato dalle protezioni proteiche.

La moltiplicazione ha luogo in un sito endocellulare specifico per ogni tipo di virus: i virus a DNA si replicano nel nucleo (ad eccezione dei poxvirus che si replicano nel citoplasma); i virus a RNA si replicano nel citoplasma (ad eccezione dei virus influenzali che si replicano nel nucleo e del virus Delta dell' epatite).

In un solo ciclo riproduttivo e da un singolo virione si produce una progenie che è costituita da un numero molto elevato di virioni neoformati. Caratteristica dei virus è l' assoluta uniformità nelle dimensioni e nella forma dei virioni nell' ambito di ogni specie virale.



PROCESSI DELLA REPLICAZIONE VIRALE

- 1) **Adsorbimento:** prima tappa della capacità invasiva del virus. Attacco del virus alla membrana citoplasmatica della cellula.
- 2) **Penetrazione:** - per endocitosi (virus privi di involucro pericapsidico).
- per fusione (virus provvisti di peplos).
- 3) **Esposizione dell' acido nucleico virale:** denudazione (uncoating).
- 4) **Sintesi dei componenti virali**
- 5) **Assemblaggio dei componenti capsidici neosintetizzati (formazione dei virioni)**
- 6) **Liberazione della progenie virale:** formazione del pericapside e fuoriuscita del virus neofornato dalla cellula.

- **ADSORBIMENTO.** L'attacco del virus alla cellula avviene tra le proteine presenti sulla superficie del virus - **antirecettori** - con le proteine complementari sulla membrana cellulare - **recettori specifici cellulari** -. Il contatto consiste in un' attrazione di tipo ionico tra il virus e la cellula (in pH neutro sia il virus che la cellula sono caricati negativamente e quindi è necessaria la presenza di ioni positivi quali il magnesio). L'attacco non richiede reazioni con produzione di energia ed è possibile solo con cellule che possiedono recettori idonei a reagire con gli antirecettori del virus. La sensibilità di una cellula è definita e limitata dalla presenza di recettori idonei che sono strutture con altre funzioni cellulari che casualmente hanno zone complementari agli antirecettori virali. L'adsorbimento rende il virus non più neutralizzabile da anticorpi specifici e permette la fase successiva, cioè la penetrazione del virus.

- **PENETRAZIONE.** Il processo di penetrazione dei virus nelle cellule animali avviene con intervento attivo delle cellule dopo la prima fase di adsorbimento. Sono necessarie temperature ottimali per le cellule. La penetrazione avviene mediante endocitosi (viropessi) nel caso di virus privi di involucro pericapsidico (meccanismo simile alla fagocitosi) o per fusione con la membrana cellulare ed immediata denudazione del nucleo capsidico all' interno del citoplasma (es. paramyxovirus ed herpesvirus). La fusione richiede l' intervento di specifiche proteine presenti nell' involucro del virione.

- **ESPOSIZIONE DELL' ACIDO NUCLEICO VIRALE (UNCOATING).** Il virione penetrato nella cellula viene denudato dagli involucri proteici che racchiudono l' acido nucleico ad opera di enzimi proteolitici endocellulari: il genoma virale ha così accesso a quei costituenti cellulari che ne permetteranno la replicazione.

SINTESI DEI COMPONENTI VIRALI. La nuova progenie virale richiede la sintesi ex novo di acidi nucleici e proteine virali che sono rappresentate da **proteine non strutturali precoci** (enzimi replicativi e regolatori sintetizzati dopo l' esposizione dell' acido nucleico virale e tradotte da RNA messaggeri trascritti dal genoma del virus). Esse inibiscono la sintesi di macromolecole cellulari rendendo i poliribosomi cellulari liberi per la trascrizione delle proteine virali. Dopo la replicazione dell' acido nucleico virale sono sintetizzate le **proteine strutturali tardive** (costituenti il virione) e sono tradotte da RNA messaggeri trascritti dall' acido nucleico virale neofornato. La sintesi delle macromolecole virus specifiche e il loro assemblaggio porta alla formazione di nuova progenie virale.

Tali eventi biosintetici consistono nella:

- trascrizione dell' informazione genica in RNA messaggero
- traduzione dei messaggeri virali con sintesi di proteine funzionali e strutturali
- replicazione del genoma virale.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

- ASSEMBLAGGIO DEI COMPONENTI CAPSIDICI NEOSINTETIZZATI (FORMAZIONE DEI VIRIONI).

La configurazione delle proteine strutturali condiziona la riunione dei diversi componenti virali secondo determinati progetti di simmetria. Nel caso di virus con capside isometrico l'assemblaggio del capside precede l'ingresso del genoma virale nell'involucro proteico, completato poi successivamente dall'ingresso dell'acido nucleico. Nei virus con capside isometrico senza envelope, i virioni neoformati formano ammassi accumulati nella sede di montaggio con un aspetto tridimensionale di formazioni "cristalline".

LIBERAZIONE.

E' la tappa conclusiva del ciclo replicativo. Solo con la morte e la lisi delle cellule infette, i cui tempi dipendono dal tipo di virus e dal tipo di cellula, si ha liberazione di virus neoformati nell'ambiente esterno. I virus provvisti di peploni richiedono per il montaggio definitivo delle particelle virali finali l'intervento della membrana cellulare, contemporaneamente alla fuoriuscita del virione dalla cellula infetta (processo di gemmazione). In essi il danno cellulare è meno drammatico ed è in qualche caso compatibile con la sopravvivenza cellulare, mentre nei virus sprovvisti di peploni i materiali prodotti danneggiano profondamente il metabolismo della cellula e ne provocano la morte.

DURATA DEL CICLO DI REPLICAZIONE VIRALE

E' estremamente variabile nei diversi gruppi di virus e anche nell'ambito di una stessa famiglia di virus (negli herpesviridae varia da 18-20 ore degli alphaherpesvirus a 3-4 giorni dei betaherpesvirus. La durata del ciclo replicativo è proporzionale alla complessità e alle dimensioni del genoma) ed è in funzione della quantità degli eventi biosintetici necessari.

ANTIGENI VIRUS SPECIFICI NEL CORSO DEL CICLO DI REPLICAZIONE VIRALE

Le proteine virus specifiche che si producono nel corso della moltiplicazione virale possiedono determinanti antigenici e stimolano come antigeni la reazione immunitaria nell'organismo infetto. Sono riconoscibili come antigeni all'interno delle cellule infette e vengono utilizzate in diagnostica per accertare la presenza di un'infezione virale. Si distinguono in antigeni non strutturali normalmente precoci, e meno immunogeni e di breve durata, e antigeni strutturali tardivi e molto immunogeni.

CLASSI REPLICATIVE

In base alla strategia messa in atto per la loro replicazione, in funzione del tipo e della struttura dell'acido nucleico del differente modo, quindi, di trascrizione dell'acido nucleico nel rispettivo mRNA, i virus animali sono stati divisi in sei classi:

Classe I (DNA a doppio filamento): alcuni virus come i papovavirus, adenovirus ed herpesvirus, usano per il processo di trascrizione, replicandosi nel nucleo, usano una RNA-polimerasi cellulare. Altri usano una propria poichè si replicano nel citoplasma (poxvirus ed iridovirus). La trascrizione e la traduzione avviene in due o tre cicli e la produzione delle proteine strutturali è determinata da mRNA generati nell'ultimo ciclo di trascrizione.

Classe II (DNA a singolo filamento): viene sintetizzato un filamento complementare ad opera di una polimerasi cellulare e su tale stampo viene replicato l'acido nucleico virale. Si ha poi la trascrizione del genoma e la sintesi delle componenti virali (parvovirus).

Classe III (RNA a doppio filamento): l'RNA è segmentato e una polimerasi che è presente nel virione trascrive in altrettanti mRNA separati ciascun segmento (reovirus, birnavirus). Le molecole di mRNA hanno due funzioni: di essere tradotte per produrre proteine strutturali e di assemblarsi parzialmente e servire da stampo per la sintesi di filamenti complementari.

Classe IV (RNA a singolo filamento con polarità +): il genoma formato da una molecola di RNA monocatenario ha la stessa polarità del RNA-messaggero. Produce un'unica poliproteina, demolita poi



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

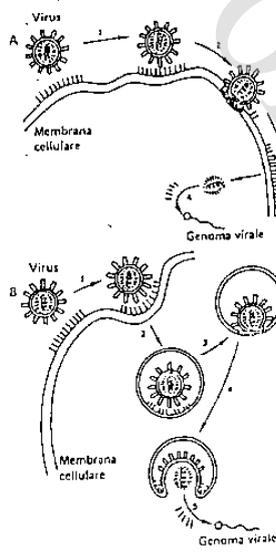
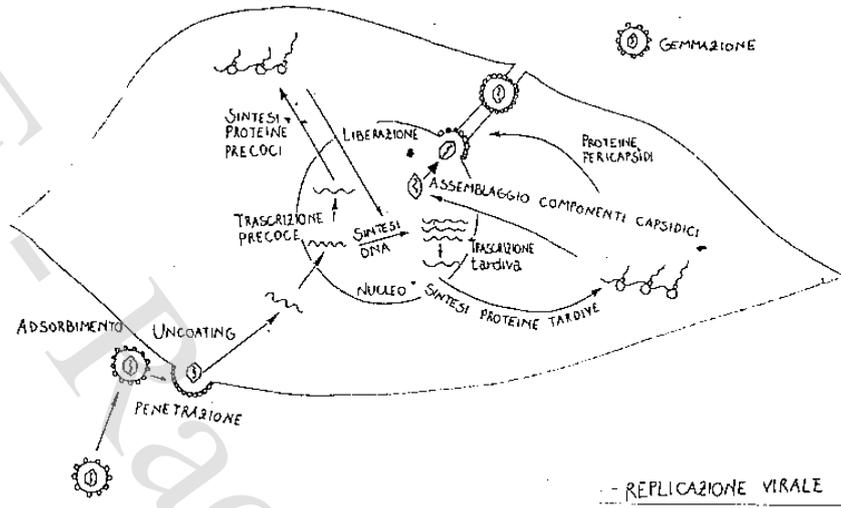
selettivamente in proteine virali strutturali. Una polimerasi catalizza la formazione di un nuovo RNA genomico. Nei picornavirus e nei calicivirus il genoma viene trascritto per intero, nei togavirus e nei coronavirus la trascrizione di RNA-m avviene da tratti distinti del genoma.

CLASSE V (RNA a singolo filamento con polarità -): l'RNA non può funzionare direttamente come messaggero, per cui il genoma deve essere trascritto in un RNA-m ad opera di una polimerasi presente nel virione. L'RNA del genoma funziona da stampo per la trascrizione e la replicazione. Questi virus (orthomyxovirus, bunyavirus ed arenavirus) hanno un genoma segmentato.

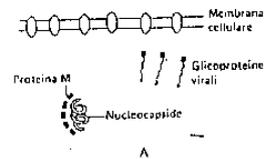
CLASSE VI (retrovirus): questi virus perlopiù oncogeni possiedono l'enzima DNA-polimerasi DNA dipendente che trascrive l'RNA virale in un DNA virale. A sua volta questo fa da stampo per la formazione del filamento complementare. Si ha così un DNA a doppio filamento integrato nel genoma virale (provirus). Si ha poi la ritrascrizione del DNA virale integrato per mezzo di una polimerasi cellulare con produzione di nuove molecole di RNA genomico e di mRNA più piccoli, tradotti poi per produrre poliproteine strutturali.



Figura 6. Stadi principali del processo infettivo



PENETRAZIONE DI VIRUS
 PROVISTI DI PEPLIOS NELLE
 CELLULE SENSIBILI.



PROCESSO DI GEMMAZIONE
 DI UN VIRUS PROVISTI DI PEPLIOS.



Dinamica delle popolazioni batteriche
*Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
Farmaceutiche*

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

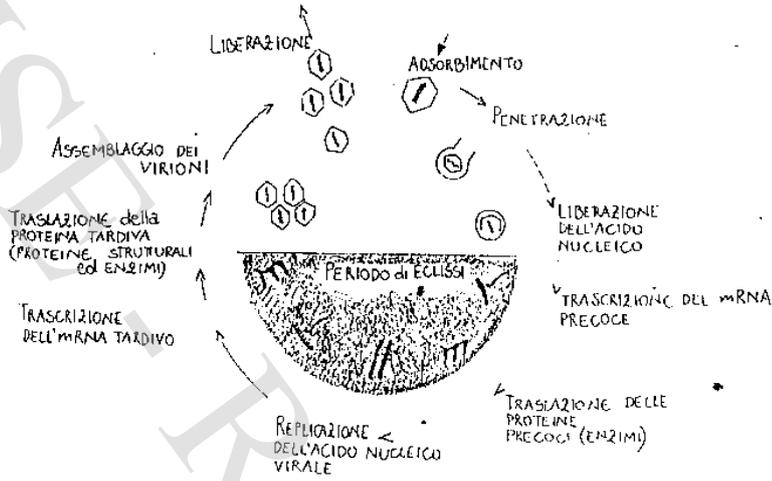
Figura 7. Penetrazione e liberazione dei virus



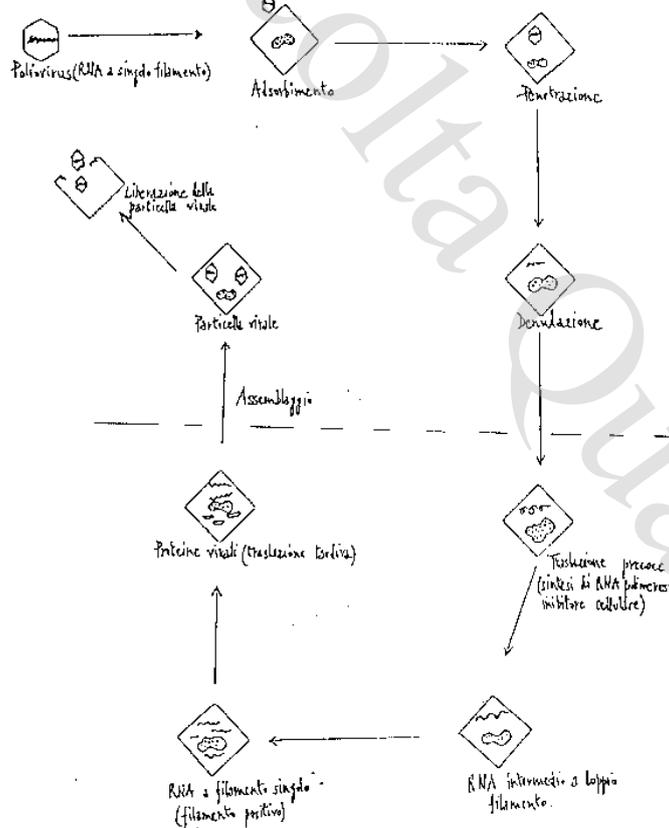
Dinamica delle popolazioni batteriche
 Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651



- STADI PRINCIPALI del PROCESSO INFETTIVO e della REPLICAZIONE dei VIRUS USANDO COME MODELLO UN VIRUS a DNA.



Riproduzione del poliovirus (RNA a filamento positivo).



Dinamica delle popolazioni batteriche
*Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
Farmaceutiche*

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

GENETICA VIRALE

Anche i virus come i batteri possono mutare. Nel genoma virale avvengono mutazioni spontanee o causate da agenti mutageni chimici o fisici, che portano alla formazione di nuove catene con proprietà differenti dal virus parentale.

Le mutazioni nel genoma di un virus si verificano durante il processo di sintesi del nuovo genoma nel processo di replicazione. I virus a DNA sono più stabili: gli "errori" sono contenuti e limitati rispetto ai virus a RNA che presentano una maggiore frequenza di mutazione (modificazione antigenica delle proteine del capsido o del pericapside).

Le mutazioni da uno stipite originario, da una sola proteina del capsido o del peplos, possono determinare nel virus mutato proprietà antigeni, proprietà emoagglutinanti e proprietà infettanti per alcune cellule, o produrre resistenza a farmaci antivirali.

I mutanti sono identificati dalle proprietà indotte dalla mutazione:

- **Mutazioni letali:** sono difficili da isolare perchè il virus non può replicarsi.
- **Mutanti di placca:** virus che producono placche di citolisi su monostrati di colture cellulari con caratteri morfologici diversi dallo stipite originario.
- **Mutanti di spettro d'ospite:** differiscono per il tipo di cellule che possono infettare.
- **Mutanti attenuati:** causano infezioni con patologie meno gravi nell'uomo e nell'animale.
- **Mutanti condizionali:** sensibili alle temperature (i mutanti crescono da 30-35 °C, temperature assai inferiori di quelle che consentono la replicazione del virus originale, mentre sono inattivi a 38-40 °C). Riguardano essenzialmente mutazioni letali.

Nuovi ceppi virali possono formarsi dall'interazione genetica tra due virus della stessa specie ma differenti in qualche proprietà, o tra i virus e la cellula ospite, coinvolgendo i genomi e i loro prodotti terminali.

Le interazioni genetiche sono:

- 1) **Ricombinazione:** avviene facilmente tra virus a DNA, ambedue attivi della stessa specie, differenti in alcuni caratteri fenotipici (es. HSV-1 e HSV-2).
- 2) **Riattivazione crociata:** ricombinazione di due virus della stessa specie, differenti in alcuni caratteri genotipici, uno attivo e l'altro inattivo.
- 3) **Riattivazione da molteplicità d'infezione:** ricombinazione fra due o più genomi di virus identici e tutti inattivati, in porzioni differenti del genoma.

Le interazioni non genetiche sono:

- 1) **Mescolamento fenotipico:** il genoma di un virus viene incorporato nel capsido di un altro virus della stessa specie ma con caratteri antigeni diversi (transcapsidazione).
- 2) **Mescolamento genotipico:** i nucleocapsidi di due virus correlati ma differenti per qualche carattere genetico sono inglobati nello stesso involucro pericapsidico. Si ha così la segregazione dei due genotipi.
- 3) **Interferenza:** la presenza di un virus in una cellula impedisce la moltiplicazione di un altro virus superinfettante. Tale interferenza può essere causata dalla produzione di interferon.
- 4) **Complementazione:** la moltiplicazione di uno o più virus in una infezione virale doppia o multipla, è dovuta all'utilizzazione di proteine del genoma di un virus coinfezante. Si può verificare tra virus della stessa specie o molto diversi.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

COLTURE CELLULARI

I virus sono incapaci di moltiplicarsi in terreni artificiali, in quanto necessitano di cellule viventi per la loro replicazione. Si utilizzano, pertanto, animali da laboratorio, uova embrionate e colture cellulari in vitro. Pasteur fu il primo ad ottenere il vaccino antirabbico utilizzando animali da laboratorio. Gli embrioni di pollo contengono vari tipi di cellule, nelle quali possono replicarsi vari tipi di virus, e ciò ha reso possibile l'infezione e la coltura di diversi virus in cellule idonee. Attualmente le colture cellulari hanno sostituito l'uso delle uova embrionate, salvo alcune eccezioni come il virus dell'influenza

Le colture cellulari sono ottenute da tessuti o organi, prelevati da animali, che vengono trattati con enzimi proteolitici per ottenere delle sospensioni di singole cellule. Tali cellule dopo la crescita non presentano tracce della primitiva organizzazione e morfologia, assumendo un aspetto epitelioide o fibroblastico. Le principali fonti sono: tessuto epiteliale, connettivo, muscolare e nervoso, anche in relazione al fatto che alcuni virus vivono solo in determinati tessuti. Le cellule ottenute da questi tessuti, dopo trattamento proteolitico sono fatte crescere a 37 °C con speciali terreni di coltura in recipienti di vetro o di plastica. Questi terreni, costituiti da soluzioni saline bilanciate e opportunamente tamponate con sodio bicarbonato a pH 7.4, contengono sali, idrati di carbonio, vitamine, aminoacidi e siero fetale, tutte sostanze nutritive di cui le cellule hanno bisogno per crescere. Inoltre possono essere addizionati con antibiotici, antibatterici ed antimicotici, per prevenire le contaminazioni batteriche e fungine.

Le cellule così ottenute sono messe in coltura: il primo strato di cellule confluenti viene denominato **coltura in monostrato**. Le cellule che si moltiplicano in sospensione, in continuo movimento, sono dette **colture in sospensione**. Le colture cellulari si distinguono in **colture primarie** se provengono da tessuti od organi prelevati direttamente dall'animale; se vengono subcoltivate una prima volta danno origine a **colture secondarie**.

Le linee cellulari più comunemente usate sono contrassegnate con le sigle Hela (carcinoma della cervice umana), Hep-2 (carcinoma dei ratti neonati), MRC5 (fibroblasti di polmone), VERO (rene normale di scimmia).



Dinamica delle popolazioni batteriche
 Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
 Farmaceutiche

DISC

Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651

MODALITA' DI TRASMISSIONE DEI VIRUS

I virus possono essere trasmessi da un individuo all' altro con diversi meccanismi e modalità.

Tabella 6. Schema sulle modalità di trasmissione dei virus

Tipo di trasmissione	Modalità	Esempi e virus
Trasmissione verticale (da madre a figlio)	Transplacentale	in gravidanza, HIV, HCMV, Rosolia
	Perinatale	al parto, HSV, papillomavirus, HIV, HBV
	Neonatale	HBV, HIV
	Diretta	contatto diretto, rapporto sessuale, trasfusioni, trapianti, inoculazione accidentale, graffi, ecc.
Trasmissione orizzontale	Indiretta	Veicoli, oggetti, sostanze contaminate Vettori, (insetti o artropodi)

Tabella 7. Trasmissione orizzontale di alcuni virus umani

Via di trasmissione	Virus	Patologia provocata
Contatto diretto, trasfusioni, inoculazione	Herpesvirus	Generalizzata
	Retrovirus	Generalizzata
	Hepadnavirus	Generalizzata
Respiratoria	Rhinovirus	Respiratoria localizzata
	Adenovirus	Respiratoria localizzata
	Paramyxovirus	Generalizzata
	Orthomyxovirus	Generalizzata
Acqua, alimenti, altri veicoli contaminati (via oro-fecale)	Enterovirus	Generalizzata
	Epatite A	Generalizzata
	Adenovirus	Enterica localizzata
	Rotavirus	Enterica localizzata
Vettori (insetti, artropodi)	Togavirus	Generalizzata
	Flavivirus	Generalizzata
	Bunyavirus	Generalizzata
	Arenavirus	Generalizzata
Morso di animale	Rhabdovirus	Localizzata al sistema nervoso centrale



AZIONE PATOGENA DEI VIRUS (Capacità di determinare malattia)

I virus, a differenza dei batteri, devono penetrare e moltiplicarsi nelle cellule dell'ospite per determinare alterazioni morbose. La malattia è sempre preceduta dalla moltiplicazione virale; l'azione patogena dei virus è caratterizzata dalla realizzazione dell'infezione e dalla produzione ed estrinsecazione delle lesioni, che sono a loro volta condizionate dal virus e dalle caratteristiche e modalità di risposta dell'ospite.

INFEZIONE

La sensibilità cellulare e la permissività dovuta ai recettori di membrana condizionano il suo meccanismo. La resistenza all'infezione è legata a mancato adsorbimento virale. La realizzazione dell'infezione si attua mediante la penetrazione dell'agente nell'ospite e la sua replicazione in organi e tessuti specifici.

La **penetrazione** può essere passiva (epatite B, AIDS) e si attua con una immissione diretta per via cutanea per mezzo di siringhe, aghi infetti, oppure per superamento di barriere mucose (inalazione o ingestione).

La **replicazione** può essere primaria nelle cellule permissive, in corrispondenza del sito d'ingresso, e può assumere caratteri estensivi, per cui il processo infettivo può rimanere localizzato. Può essere secondaria, ed avviene in aree lontane dal sito d'ingresso con diffusione successiva ad organi diversi (viremia). Nel caso di infezioni disseminate la diffusione virale è condizionata dai caratteri di virulenza del virus e dai meccanismi di difesa dell'ospite. Vari sono i modelli di malattia e variano secondo le tendenze dei virus a diffondersi ai tessuti sottostanti. La malattia può essere localizzata quando la moltiplicazione e il danno cellulare rimangono confinati al sito d'ingresso o ci può essere trasporto mediante secrezioni, o in cavità con coinvolgimento d'organo (raffreddori o influenze, gastroenterite virale). Può essere disseminata quando l'infezione si sviluppa a tappe successive (viremia) come nel morbillo, parotite. Può essere inapparente quando non sussiste sintomatologia ma si ha immunità.

Tabella 8. I diversi tipi di infezione virale

	Clinicamente inapparente	
Infezione acuta	Con malattia conclamata	
	Cronica	Con sintomatologia o clinicamente inapparente
Infezione persistente	Latente	Clinicamente inapparente se non durante la riattivazione
	Lenta	Evoluzione clinicamente lenta e progressiva

LE LESIONI

Dopo l'infezione si determinano diversi tipi di lesioni anatomo-funzionali negli organi interessati. Tali lesioni possono derivare direttamente dall'azione citopatogena del virus o essere conseguenze dell'attivazione delle risposte immunitarie dell'ospite.

LESIONI DIRETTAMENTE PROVOCATE DAL VIRUS

Nelle **infezioni citocide** (acute) la replicazione del virus determina danni irreversibili nelle cellule infette causandone la morte per inibizione delle sintesi macromolecolari della cellula, modificazione della membrana citoplasmatica, alterazioni lisosomiali. Le malattie sono acute con brevi periodi d'incubazione (influenza, poliomelite, enteriti, encefaliti erpetiche). L'immunità esercita un ruolo in genere protettivo.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

Nelle **infezioni latenti** il virus non uccide le cellule in cui si moltiplica, instaura un rapporto di parassitismo controllato, non si replica e la cellula può sopravvivere e duplicarsi. Si ha integrazione del genoma virale in quello dell'ospite, si possono avere infezioni asintomatiche, riattivazione, con episodi di malattie recidivanti.

Le **infezioni persistenti** rappresentano una condizione di parassitismo controllato. Qui però vi è una continua produzione di antigeni virali e di virus infettante. Le cellule non subiscono danni letali direttamente dal virus ma sono esposte ad azioni lesive del sistema immunocompetente dell'ospite. Ne conseguono malattie cronicamente evolutive (epatite cronica attiva) o malattie lente a prognosi infausta (PESS da morbillo).

Nella **trasformazioni** alcune cellule in vitro vanno incontro a modificazioni dovute ad infezioni ad opera di virus oncogeni. La trasformazione cellulare viene considerata l'equivalente in vitro dell'oncogenicità virale in vivo. Le difese immunitarie dell'ospite hanno un ruolo efficiente produttivo.

LESIONI DIPENDENTI DAL COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO DELL'OSPITE

Le risposte immunitarie dell'ospite, che contribuiscono in gran parte alla guarigione, possono partecipare ai processi patologici ed alle manifestazioni cliniche dovute al virus. Le modalità di coinvolgimento del sistema immunitario sono dovute alla stimolazione antigenica costante dei virus infettanti e alla capacità di alcuni di essi di infettare le cellule immunocompetenti. I virus possono provocare danno a cellule del sistema immunocompetente, depressione transitoria dell'immunità cellula mediata (Rosolia, EBV), deficit immunitario permanente (HIV); comparsa di antigeni anomali sulla membrana delle cellule infette; si può avere lisi cellulare perchè le cellule modificate vengono attaccate dal sistema immunocompetente, determinando un danno cellulare (esantema tubeolico). Si possono innescare meccanismi immunopatologici e malattie da immunocomplessi circolanti (esantema morbilloso).

LE DIFESE ANTIVIRALI DELL' ORGANISMO

Nelle infezioni virali l'ospite viene esposto a dosi elevate di antigeni virali. I virus sono buoni immunogeni perchè le proteine strutturali e non strutturali stimolano la risposta immune. Compiono in circolo, durante l'infezione virale, linfociti di grandi dimensioni detti reattivi o virociti che sono l'espressione di una massiccia attivazione del sistema immunitario. Si ha produzione di anticorpi delle diverse classi immunoglobuliniche (risposta umorale) e di linfociti T sensibilizzati (risposta cellula mediata) che distruggono le cellule infette prima che possano produrre numerosa progenie di virus; gli anticorpi aboliscono l'infettività dei virioni (neutralizzazione) già liberati dalle cellule infette. Si ritiene che in alcune infezioni virali le risposte umorali svolgano un'azione difensiva preminente ed in altre quelle cellulo-mediate. Ha maggior efficacia la risposta umorale (anticorpi) nelle infezioni da virus che restano limitati alle superfici mucose o che tendono a disseminarsi per via ematica (enterovirus, togavirus). Ha maggior efficacia la risposta cellulo-mediata nelle infezioni da virus che diffondono da cellula a cellula per contiguità, ad esempio nei trapiantati, nelle malattie linfoproliferative, il virus citomegalico, varicella-zoster, herpes simplex.

RISPOSTA UMORALE

La risposta anticorpale varia d'intensità ed andamento nel tempo a seconda del virus, dell'individuo e della sede dell'infezione. Essa si manifesta con la produzione di anticorpi dimostrabili nel siero, 5-10 giorni dopo l'inizio dell'infezione. Nell'infezione primaria compaiono prima le immunoglobuline di classe IgM che permangono per alcuni mesi e poi decadono fino a scomparire, mentre le classi IgG ed IgA compaiono più tardi ma permangono molto più a lungo per anni o per tutta la vita. Nelle reinfezioni e nelle riattivazioni di infezioni latenti, la produzione di IgM è scarsa o assente.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

MECCANISMI DELL' AZIONE PROTETTIVA DEGLI ANTICORPI

Gli anticorpi hanno effetto neutralizzante, cioè sono in grado di eliminare la capacità dei virioni di infettare nuove cellule, impedendo ai virus di assorbirsi alle cellule suscettibili coprendo gli antirecettori e legandosi direttamente ad essi. Hanno azione antivirale attuata mediante la citolisi delle cellule infette complemento-dipendente: infatti gli anticorpi che attivano la via classica del complemento si combinano con antigeni virali espressi sulla superficie della cellula infetta e rapidamente la disgregano; rallentano la replicazione virale modificando gli antigeni virali di superficie; accelerano la fagocitosi dei virus da parte dei macrofagi in quanto il virus fagocitato, neutralizzato dall' anticorpo, è incapace di iniziare l' infezione dei fagociti e viene degradato (effetto opsonizzante). Inoltre i complessi immuni insieme al complemento attivano la reazione infiammatoria.

RISPOSTA CELLULO-MEDIATA

Nel corso delle infezioni virali i linfociti T sensibilizzati compaiono alcune ore o giorni prima degli anticorpi per poi scendere a livelli molto bassi nel giro di alcuni mesi; rimangono tuttavia cellule T con memoria immunitaria capaci di dare una rapida ed intensa risposta. I linfociti T riconoscono gli antigeni solo se questi sono strettamente associati con gli antigeni self di classe 1 (citotossici) o di classe 2 (helper) del sistema maggiore di istocompatibilità. Sono incapaci, quindi, di contestare i virus extracellulari e interagiscono solo con gli antigeni virali espressi sulle superfici cellulari

MECCANISMI DELL' AZIONE PROTETTIVA DELLA RISPOSTA CELLULO-MEDIATA

I linfociti T quando incontrano cellule che esprimono gli antigeni virali verso i quali sono sensibilizzati sulla loro superficie, blastizzano, proliferano e si differenziano in alcune linee funzionali fra cui i linfociti citotossici, i linfociti helper e i linfociti T_H che hanno varie azioni protettive e regolatorie, producono linfocine e hanno azione di difesa antivirale (azione citotossica).

VALORE DIAGNOSTICO DEI PARAMETRI IMMUNITARI

E' importante per la diagnosi eziologica la dimostrazione di anticorpi in fase acuta di malattia in una determinata infezione. Essa si può ottenere accertando che nel corso della malattia si è avuta sierconversione (comparsa di anticorpi nel siero di un soggetto che ne era privo) oppure un aumento significativo del titolo anticorpale.

Ricercando gli anticorpi di classe IgM, titolando anticorpi diretti verso antigeni diversi del virus, che riescono ad evidenziare uno stadio particolare della malattia (EBV, HBV), accertando un' eventuale discesa del titolo anticorpale nei mesi successivi alla convalescenza.

PROFILASSI ANTIVIRALE IMMUNITARIA

La profilassi mediante la somministrazione di vaccini, rimane il metodo di elezione per la prevenzione delle infezioni virali.

Immunizzazione attiva: si attua allestendo due tipi fondamentali di vaccini virali, e cioè vaccini allestiti con virus inattivati (influenza, rabbia, febbre gialla); vaccini con antigeni prodotti per sintesi o antigeni ricombinanti mediante tecniche del DNA ricombinante (epatiteB); vaccini attenuati (polio, morbillo, rosolia).

Immunizzazione passiva: a scopo profilattico è possibile usare nei soggetti a rischio virale, la somministrazione di gammaglobuline iperimmuni specifiche (virus rabbico).



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353-38136 - fax +39 010 353 7651*

MECCANISMI DIFENSIVI NON DIPENDENTI DALLE RISPOSTE IMMUNI

Ricordiamo che gli organismi superiori possiedono barriere anatomiche, come la cute e le mucose, opposte dall'organismo alla penetrazione dei virus. A livello, poi, del siero e dei tessuti, esistono vari tipi di inibitori non anticorpali. Vi è poi l'importante fattore della fagocitosi, la febbre, la risposta infiammatoria, e l'attivazione del sistema dell'interferon.

INTERFERONE (IFN)

L'interferone fa parte dei meccanismi difensivi naturali dell'ospite contro l'ingresso di agenti estranei. E' costituito da una famiglia di molecole divise in tre specie: interferon alfa, beta e gamma. Sono proteine cellulari indotte da vari stimoli, non possiedono attività antivirale diretta ma inducono uno stato di resistenza antivirale; non sono virus-specifiche ma sono dotate di specificità di specie (agiscono su cellule della stessa specie animale). Persistono nell'organismo da poche ore a pochi giorni. Hanno azione depressiva sulla produzione di anticorpi prima della differenziazione di linfociti B a plasmacellule e azione di potenziamento quando agiscono su plasmacellule secernenti. Potenziano le espressioni degli antigeni di istocompatibilità. Agiscono sui macrofagi, potenziando la fagocitosi, la citocidia e la produzione di monochine. Sui linfociti citotossici naturali e sulla proliferazione cellulare, riducendola o rallentandone le fasi. Inibiscono la differenziazione cellulare.



I FARMACI ANTIVIRALI

Le ricerche di farmaco-terapia hanno portato in questi ultimi anni, all'individuazione di un certo numero di molecole dotate di un'azione selettiva tale da essere impiegate nella pratica clinica.

Tabella 9. Agenti antivirali

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Indicazioni
1. Uso Sistemico		
Amantadina idrocloruro	Inibizione della fusione con la membrana della cellula ospite del virus dell'influenza A	Profilassi dell'influenza A; ridotti, ma definiti effetti terapeutici sull'influenza A
Acyclovir (ACV)	Inibizione della DNA-polimerasi degli herpesvirus	Herpes genitale primario; meno efficace per infezioni da HSV genitale ricorrenti; indicato per il virus varicella-zoster in pazienti immuno-compromessi e non; encefalite da HSV; in neonati opazienti immuno-compromessi
Diidrossipropossimetilguanina (Ganciclovir)	Inibizione della DNA-polimerasi degli herpesvirus	Gravi infezioni da CMV, in particolare retiniti

Tabella 9. continua

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Indicazioni
Adenina Arabinoside (AraA) (vidarabina)	Inibizione della DNA-polimerasi dell'herpesvirus. Incorporazione nel DNA virale allo scopo di produrre falso DNA virale	Terapia di HSV neonatale
Fosfonoformato (foscarnet)		
	Inibizione della DNA-polimerasi degli herpesvirus e del virus dell'epatite B; inibizione della trascrittasi inversa di HIV	Infezioni da CMV in soggetti immunodepressi, herpes labiale e genitale, infezione da HIV
2. Uso topico		
a. Pelle		
Acyclovir	Vedi acyclovir uso sistematico	Infezione primaria da herpesvirus genitale in pazienti immuno-logicamente normali; infezione cutanea limitata da Herpes simplex in pazienti immuno-compromessi
b. Occhi		
5-Iodo-2-desossiuridina	Inibitore della DNA-polimerasi dell'herpesvirus	Terapia topica di congiuntiviti o cheratiti superficiali causate da HSV
Adenin Arabinoside	Vedi 5-Iodo-2-desossiuridina	Vedi 5-Iodo-2-desossiuridina
Trifluridina	Vedi 5-Iodo-2-desossiuridina	Vedi 5-Iodo-2-desossiuridina
In via di perimentazione		
Ribavirina (Virazolo)	Inibizione dell'RNA-polimerasi dei virus ad RNA	Febbre di Lassa, gravi polmoniti da virus respiratorio sinciziale, influenza A e B



Dinamica delle popolazioni batteriche
*Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
Farmaceutiche*

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*