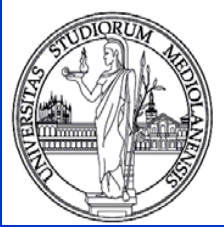




**MARTEDI 23 GIUGNO 2009 – BAGNOLI IRPINO
IL CIRCOLO “PALAZZO TENTA 39” PRESENTA
LA 4 CONFERENZA TEMATICA :**

**“Virus ed esseri umani, un complesso
rapporto tra amici e nemici”**

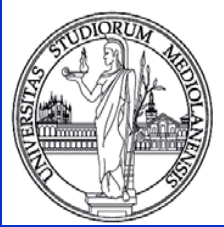
RELATORE: PROF. DOTT. PASQUALE FERRANTE



VIRUS E ESSERI UMANI: UN COMPLESSO RAPPORTO TRA AMICI E NEMICI

PASQUALE FERRANTE

CENTER FOR TRANSLATIONAL RESEARCH,
SAINT JOSEPH HOSPITAL, MILAN
PUBLIC HEALTH - MICROBIOLOGY -VIROLOGY DEPT,
UNIVERSITY OF MILAN



VIRUS E ESSERI UMANI: UN COMPLESSO RAPPORTO TRA AMICI E NEMICI

PASQUALE FERRANTE

CENTER FOR TRANSLATIONAL RESEARCH,
SAINT JOSEPH HOSPITAL, MILAN
PUBLIC HEALTH - MICROBIOLOGY -VIROLOGY DEPT,
UNIVERSITY OF MILAN

Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi

Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi

Origini della Virologia

- I virus sono antichi quanto le prime forme di vita sulla terra
- Già gli antichi erano consapevoli delle malattie infettive

1400 AC



Le malattie virali erano trattate già nell'antichità

Smallpox, endemico in Cina dal 1000 AC. Pratica della variolazione.



Sviluppato il primo vaccino

Jenner aveva notato che le mungitrici che vivevano nella sua contea e che avevano contratto una malattia non grave, chiamata vaiolo bovino, non si ammalavano di vaiolo persino quando era presente in forma epidemica nella loro comunità.



Il 14 Maggio 1796 usò materiale infettato con il virus del vaiolo bovino, all'epoca sconosciuto, per vaccinare un bambino di 8 anni.

L'1 luglio dello stesso anno inoculò deliberatamente lo stesso bambino con materiale da un caso di vaiolo umano.

Il bambino non sviluppò la malattia!!

Nel 1885 fu generato il primo vaccino antivirale attenuato contro la rabbia, sebbene Louis Pasteur ignorasse completamente la natura dell'agente infettivo.

La storia della virologia

- Dimitri Iwanowski (1892) dimostrò che estratti di piante di tabacco ammalate potevano trasmettere la malattia ad altre piante anche dopo aver passato tali estratti attraverso filtri di ceramica in grado di trattenere anche il più piccolo batterio. Tuttavia non realizzò quanto era importante questa osservazione
- Martinus Beijerinck (1898) confermò ed estese i risultati di Iwanowski sul *Tobacco mosaic virus* e fu il primo a sviluppare il concetto di virus, a cui si riferì come a "contagium vivum fluidum" (un agente vivente solubile)



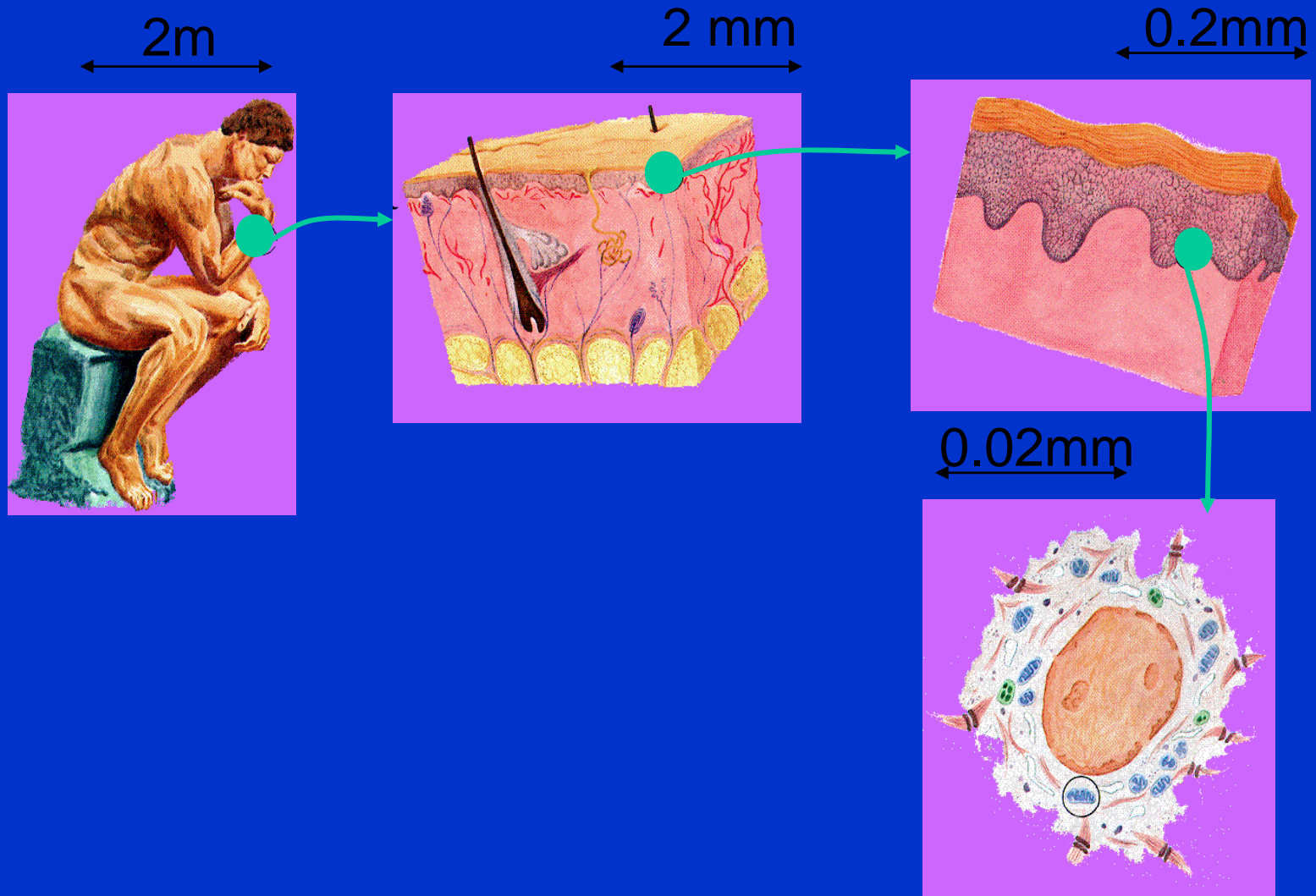
DONALD DANFORTH
PLANT SCIENCE CENTER

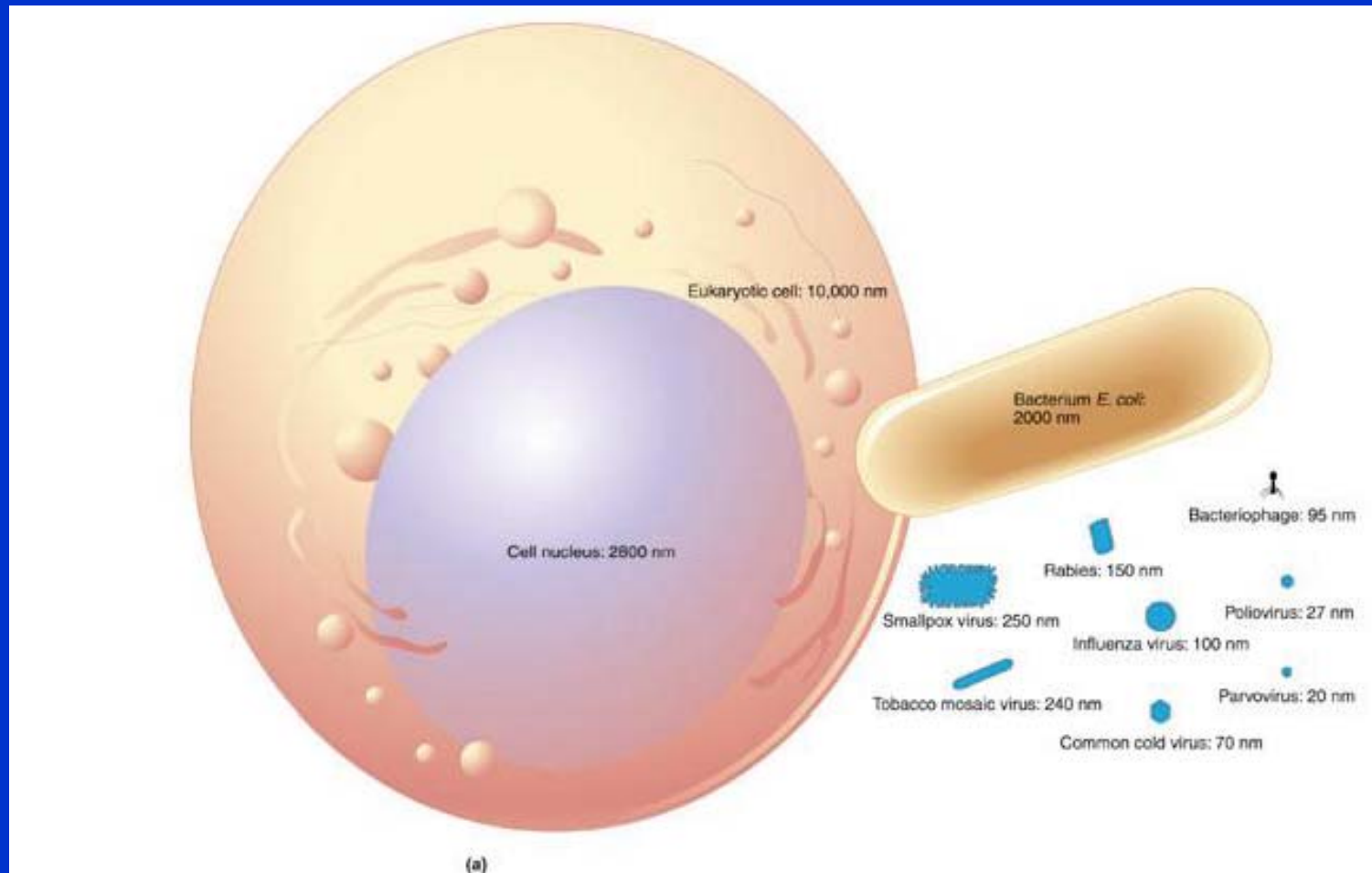
copyright©2002 C.M.Fauquet

International Committee on Taxonomy of Viruses

Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi



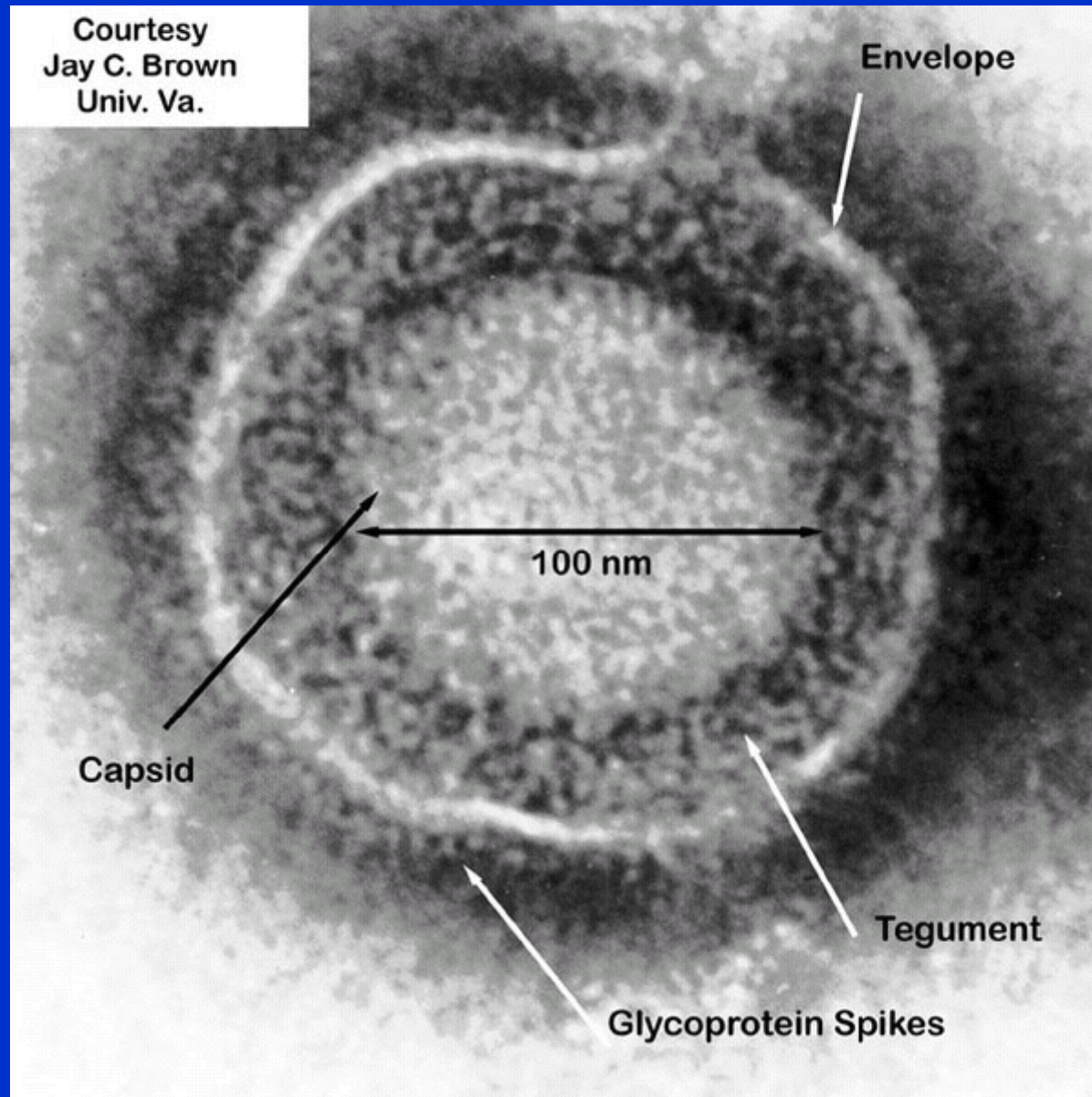


More than 500 viruses could fit inside a single bacterial cell.

Cosa è un virus

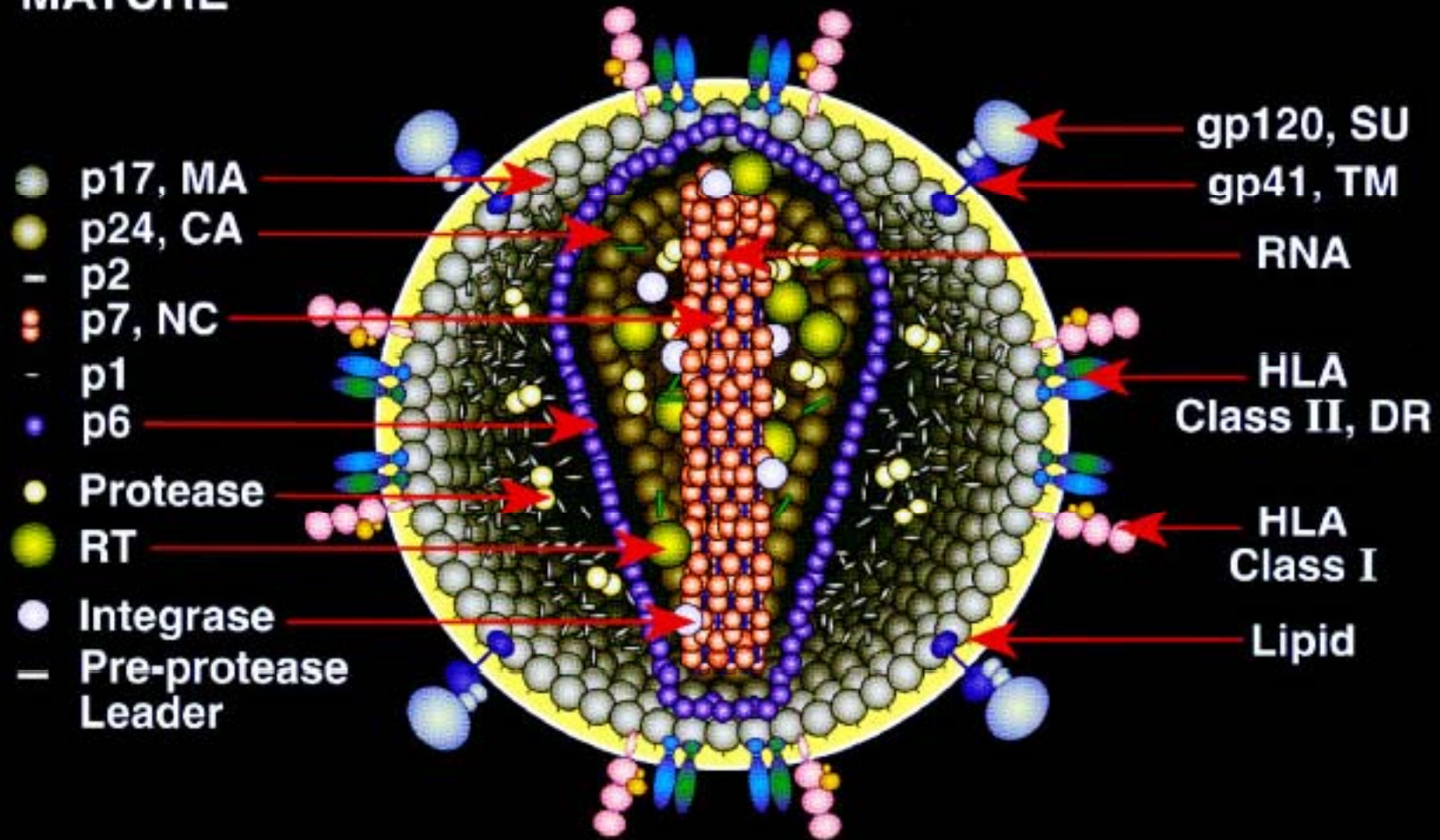
- Acido nucleico in grado di replicarsi
- I virus sono esseri viventi?
- Quale è l'origine dei virus?

Courtesy
Jay C. Brown
Univ. Va.



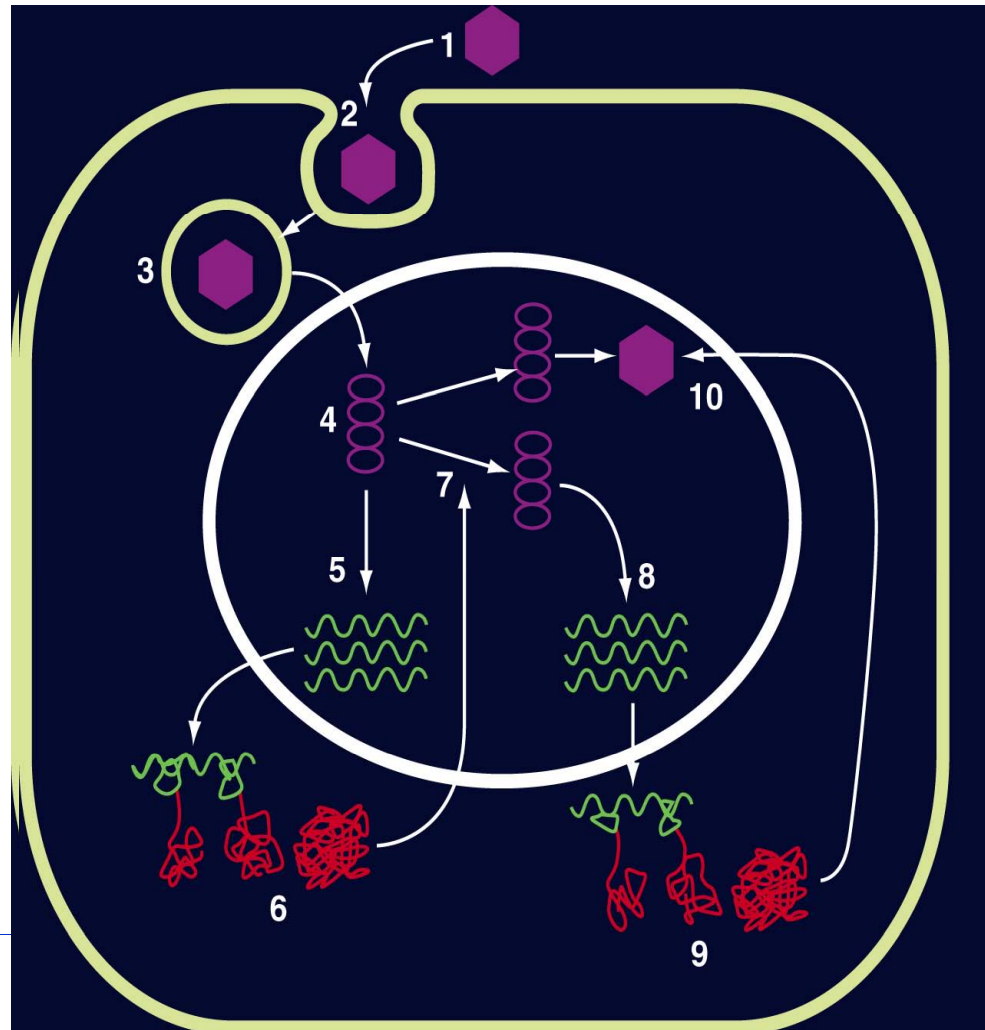
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

MATURE



from NIH ARRRPC, 1994

JCV Lytic Cycle



Virus umani virus informatici

Virus umani virus informatici

- I virus informatici si chiamano virus perchè hanno tante similitudini coi virus umani
- Un virus informatico passa da PC a PC come un virus umano da persona a persona.

Virus umani virus informatici

- I virus umani senza cellule umane non si replicherebbero.
—
- I virus informatici sono attivi solo dentro un file o programma quando questo viene aperto

Virus umani virus informatici

- Un virus umano si inserisce dentro la cellula
 - E usa tutta la macchina cellulare per riprodursi
- Un virus informatico si inserisce in un file o programma
 - E si riproduce (quando viene attivato)
 - Quando in esecuzione è capace di infettare altri programmi e documenti

Cosa è un virus

- Acido nucleico in grado di replicarsi
- I virus sono esseri viventi?
- Quale è l'origine dei virus?

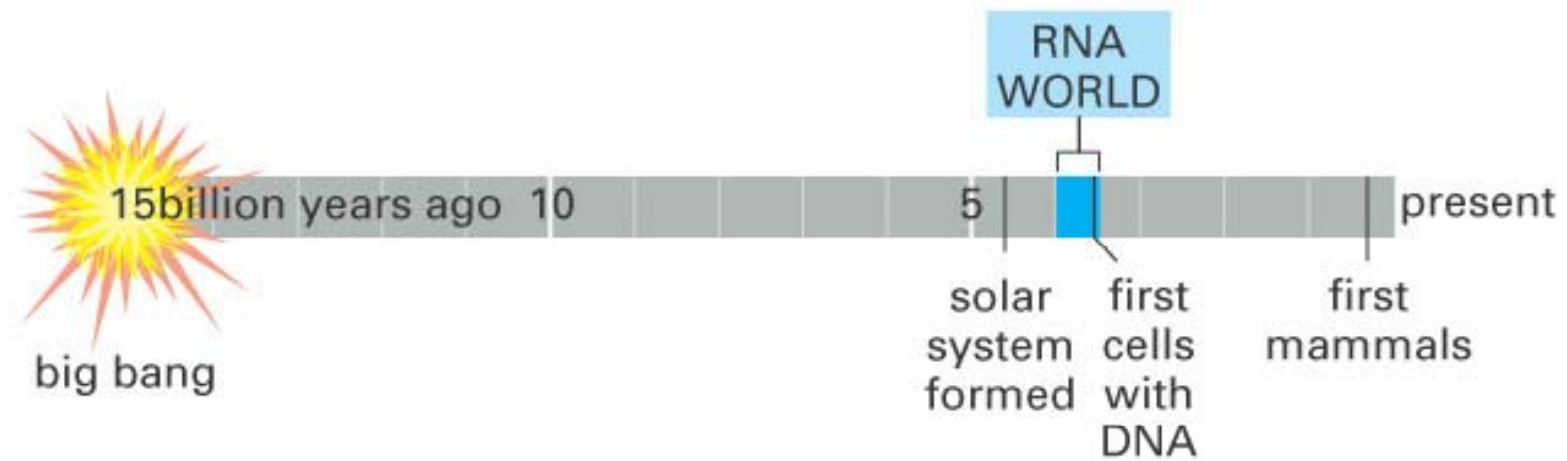


Figure 7-38 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

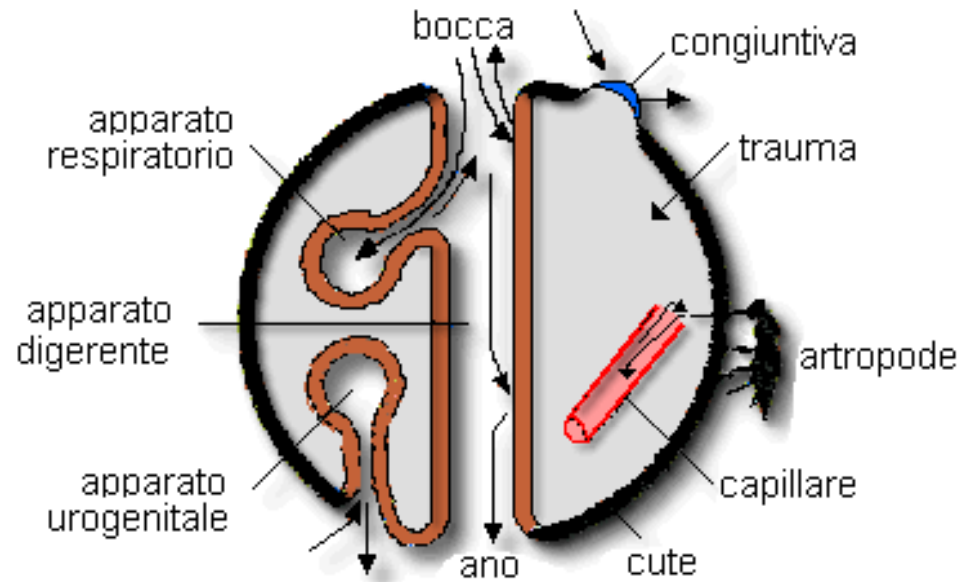
Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi

VIE DI ELIMINAZIONE → Rappresentano le vie attraverso la quale un organismo infetto elimina i MO.

Le principali vie di trasmissione nei microrganismi sono:

- aereodiffusione
- catena oro-fecale
- penetrazione parentale
- sessuale
- trasmissione verticale
- vettori



Superfici del corpo come siti di infezione orizzontale e di escrezione di microrganismi

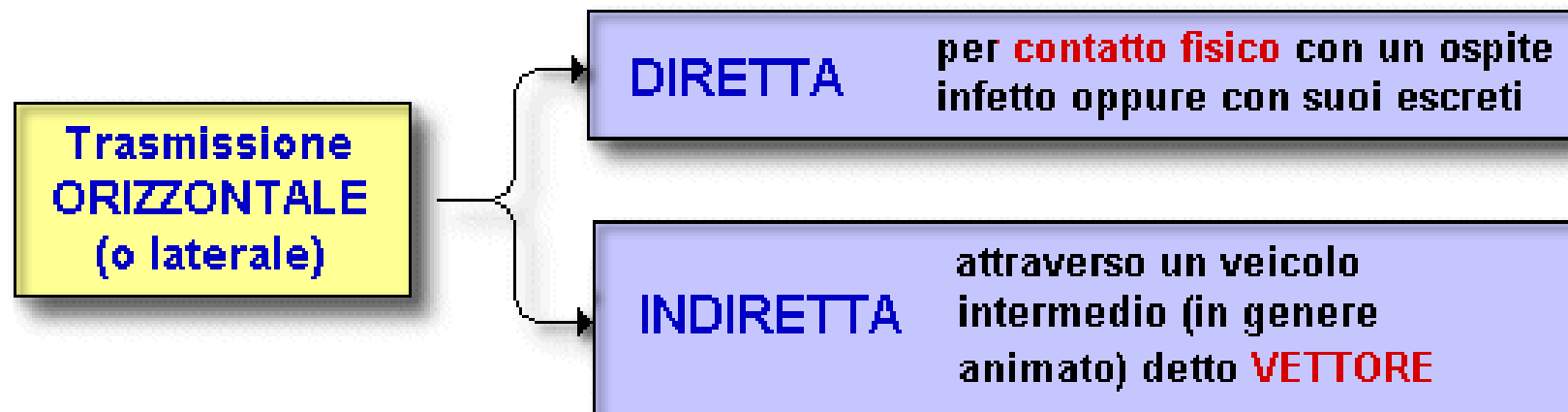
Non tutte le malattie infettive sono sempre contagiose, ma che la contagiosità dipende strettamente dal modo con cui avviene la trasmissione.

MODALITA' DI TRASMISSIONE

Il passaggio dell'agente patogeno può avvenire per:





La trasmissione orizzontale può essere diretta o indiretta.



Il corso delle infezioni nell'ospite può essere schematizzato in varie tipologie:

INFEZIONE ACUTA  il MO entra nell'organismo, si replica e nel giro di poche settimane l'infezione si conclude con l'eliminazione completa del MO.

INFEZIONE LATENTE  condizione in cui il MO può mantenersi mascherato per poi riattivarsi in condizioni favorevoli.

INFEZIONE PERSISTENTE  sono infezioni nelle quali la cronicità è spesso dovuta alla latenza del MO nell'ospite.

Si possono distinguere infezioni persistenti:

CRONICHE in cui il MO si riproduce in modo continuo (ex. HBV, HCV)

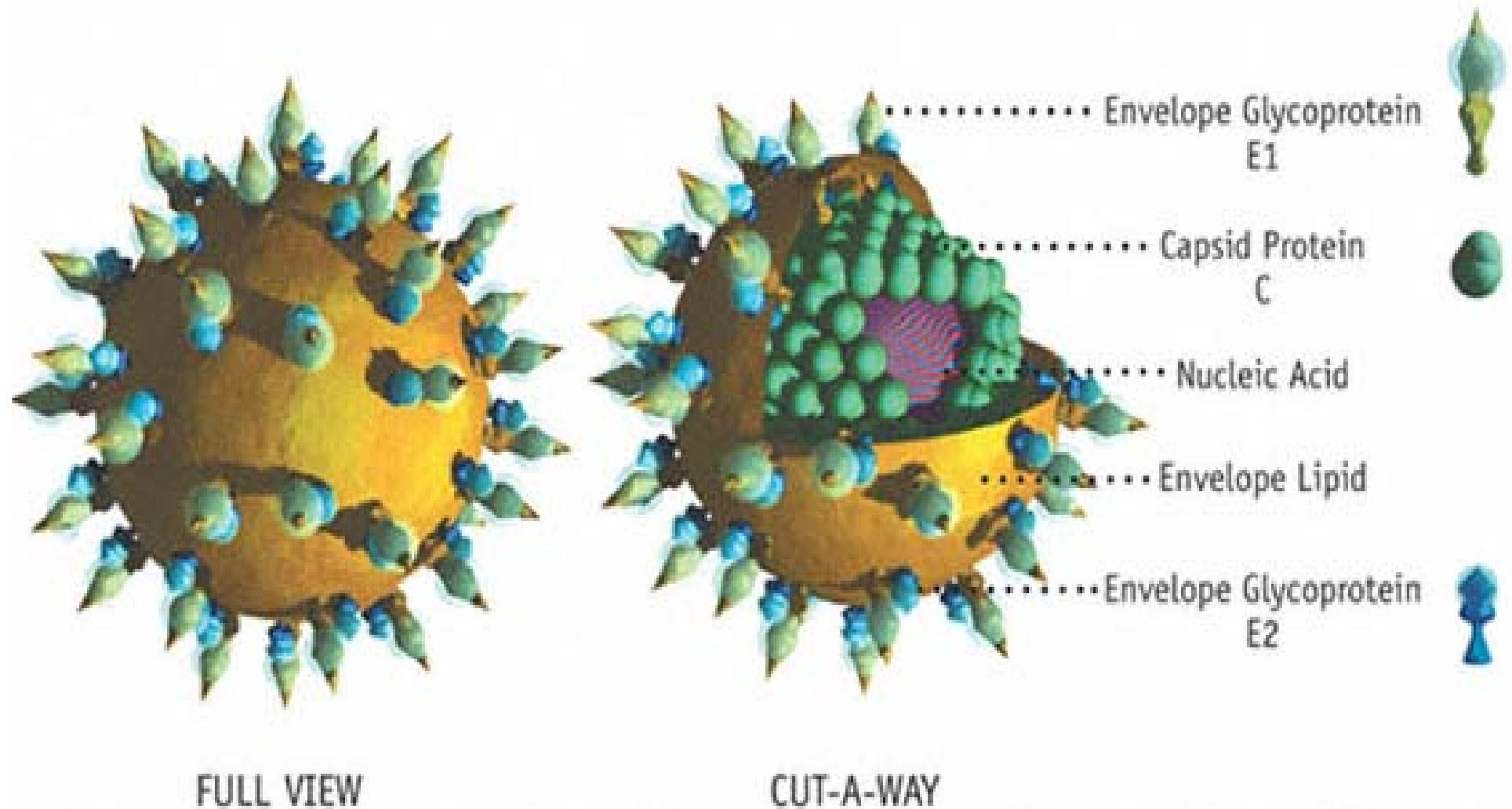
LENTE caratterizzate da un periodo di incubazione molto lungo (anche di anni), da un'insorgenza progressiva e da evoluzione lenta in alcuni casi con esito letale (ex. HIV)

EPATITE C (HCV)

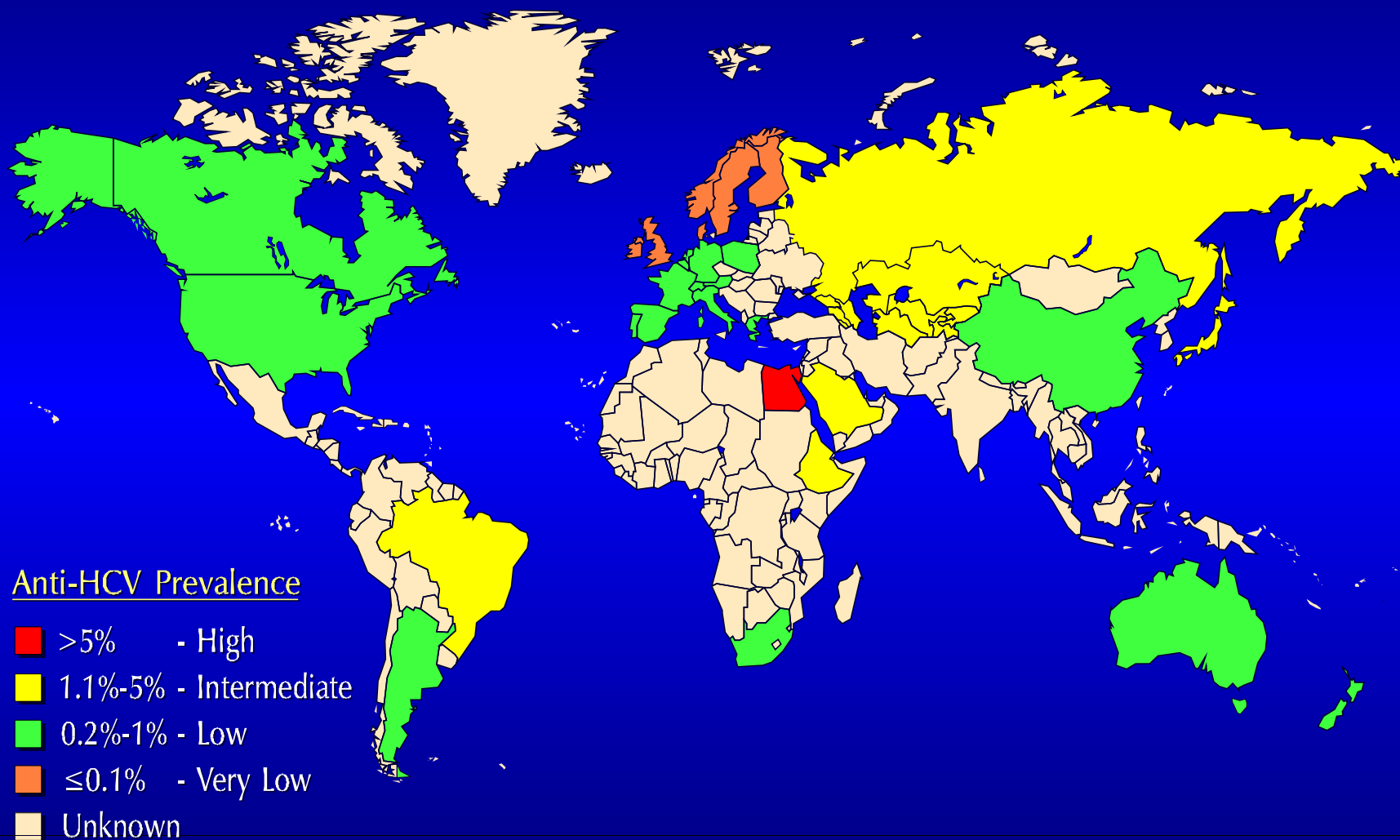
Caratteristiche generali

- Flavivirus
- Trasmissione parenterale
- originariamente denominata "epatite non A non B"

MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors*

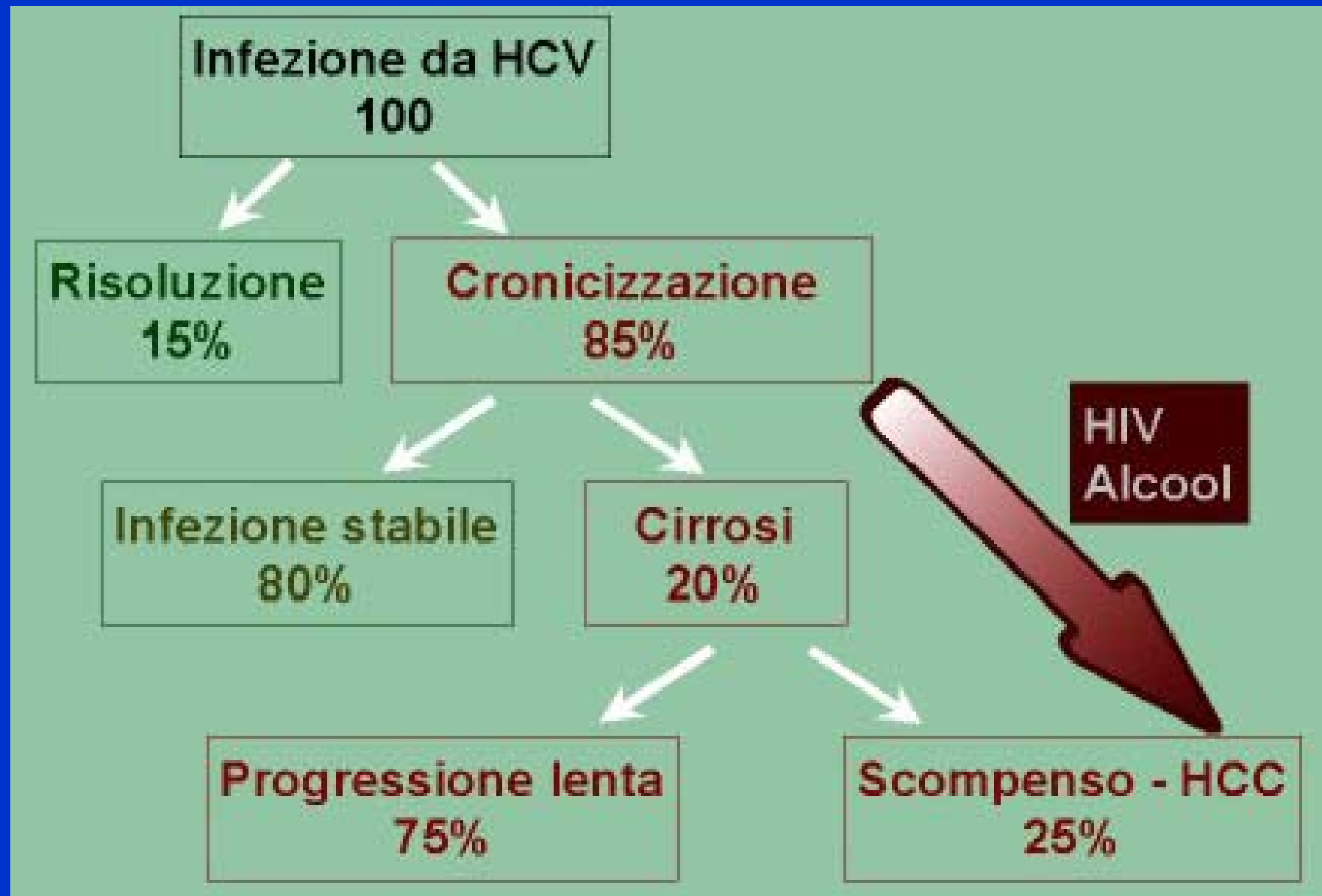


* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

EPATITE C (HCV)

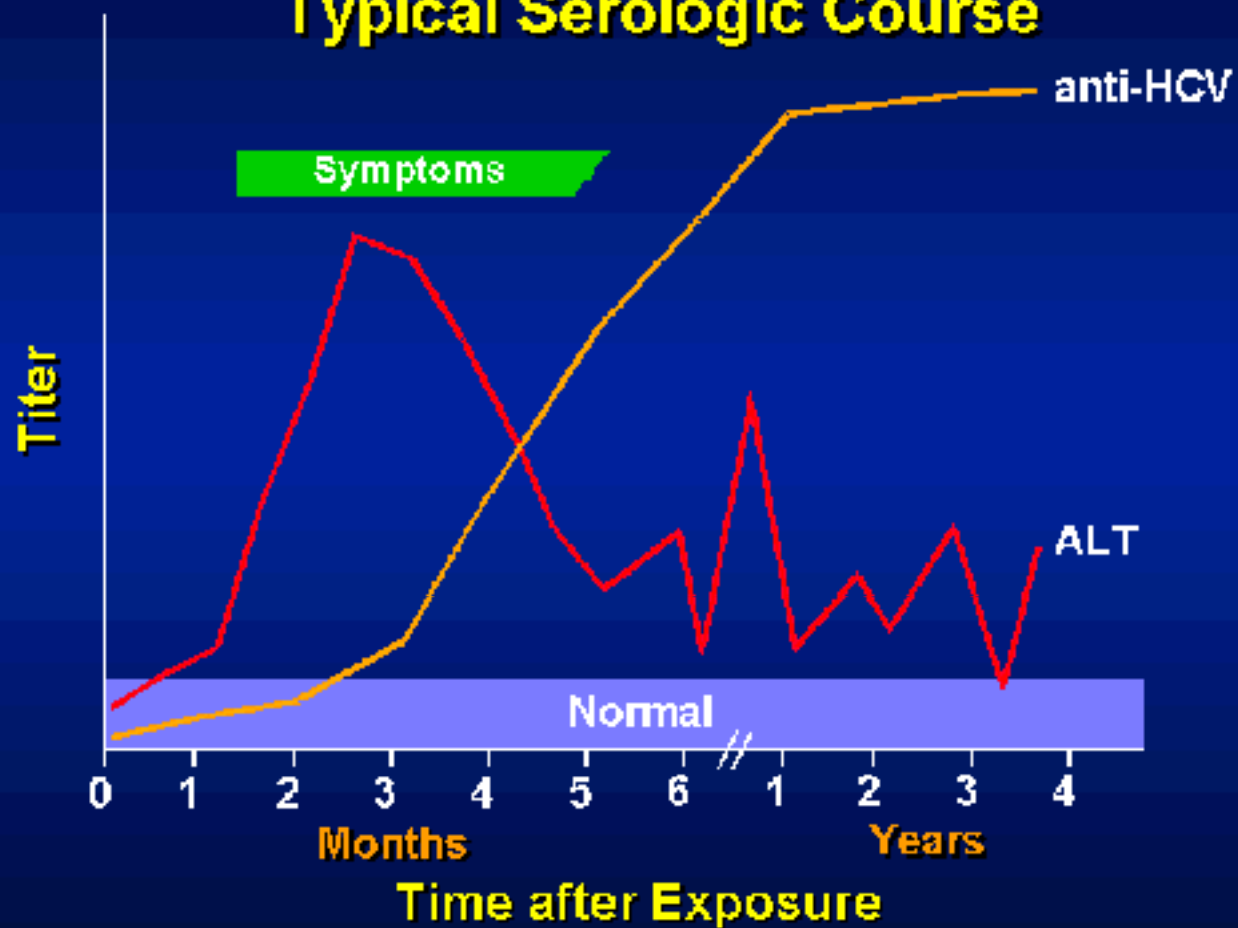
Patogenesi

- epatite C acuta è clinicamente simile ad HBV e HAV
- principalmente diffusa attraverso il sangue (ed in misura minore per via sessuale)



Hepatitis C Virus Infection

Typical Serologic Course

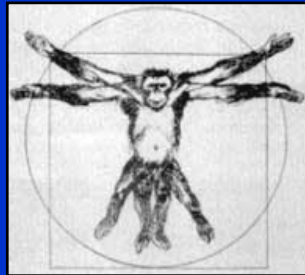


Perchè non eliminiamo il virus?

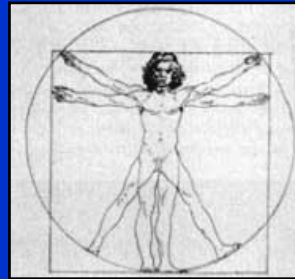
Persistenza virale e immune escape

- HCV induce **infezione cronica** nella maggioranza dei soggetti infetti nonostante una vigorosa **risposta immune umorale e cellulare**:
necessità per HCV di sviluppare strategie per sopravvivere evitando il riconoscimento del sistema immune
- Le variazioni genetiche costituiscono una importante strategia per evadere la risposta immune

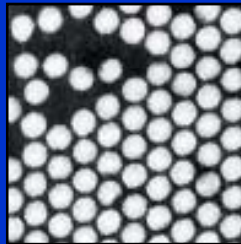
I virus in genere hanno elevata variabilità genetica



8 milioni anni



Differenza del 2%
nella sequenza genomica



5 giorni



Differenza del 2%
nella sequenza genomica

Passaggio dalla gola all'intestino



Soprattutto i virus a RNA hanno una limitata complessità genomica,
per questo possono tollerare un elevato tasso di mutazione

INFLUENZA SUINA E
SPAGNOLA
QUALI RISCHI OGGI

Spanish Influenza 1918-19



Result: a worldwide epidemic

PUBLIC NOTICE

In view of the severity of the present

Epidemic of Influenza

and in order that all efforts may be concentrated on the stamping out of the disease, the local Board of Health, after consultation with Kingston Medical Society and the Mayor, has enacted that after Oct. 16th, and until further notice,

1. Theatres and Moving Picture Houses shall be closed and remain closed
2. Churches and Chapels of all denominations shall be closed and remain closed on Sundays.
3. All Schools, Public or Private, including Sunday Schools, shall close and remain closed.
4. Hospitals shall be closed to visitors.
5. No public shall be admitted to courts except those essential to the prosecution of the cases called.
6. The Board advises the public most strongly not to crowd into street cars and to avoid as much as possible any crowded train or an assembly of any kind.

Provisions have been made by the Kingston Medical Society whereby all cases applying for assistance will receive the same either by registered practitioners or by final year medical students acting under instructions. Therefore every case of illness should send in a call to a physician.

A. R. B. WILLIAMSON,
Medical Health Officer.

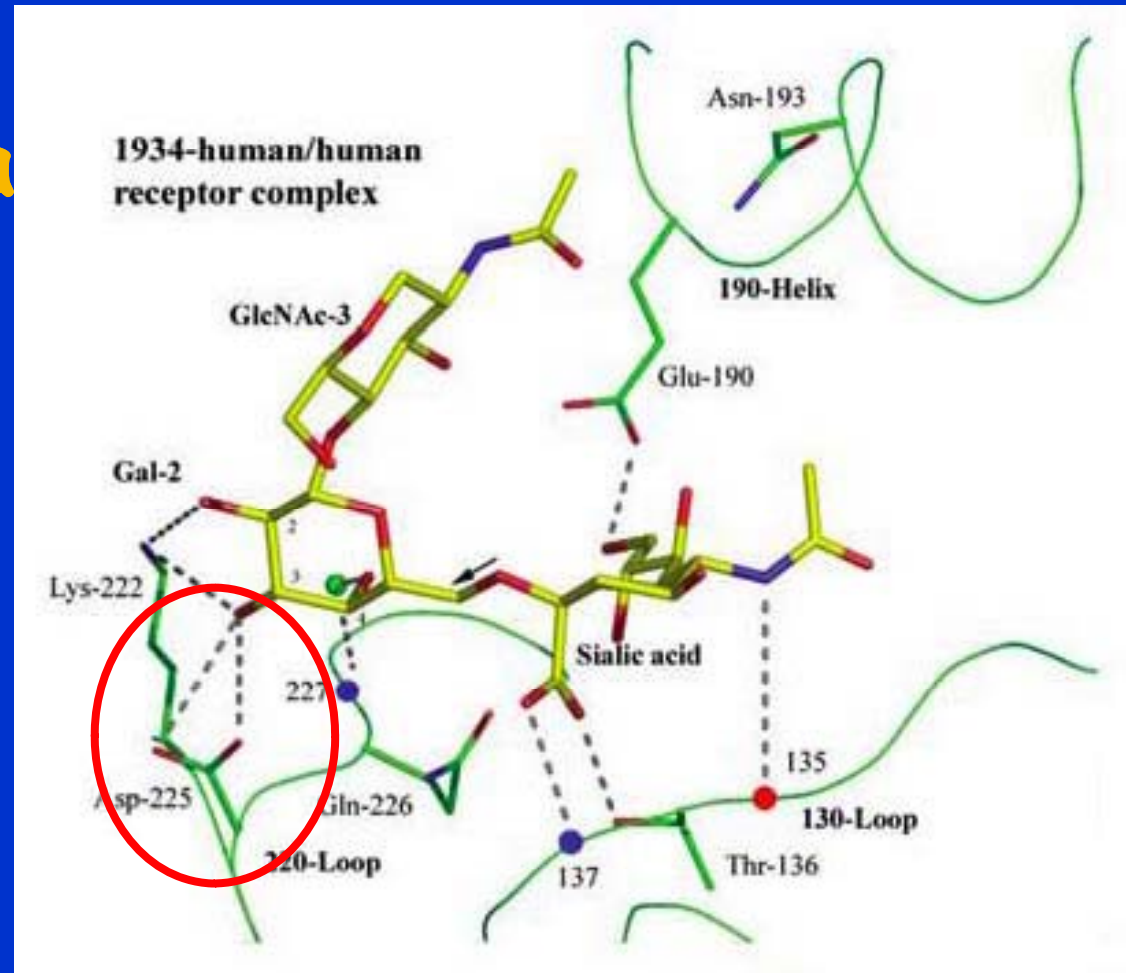
Spanish Influenza 1918-1919

Estimated deaths: 20-70 million



Spanish Influenza 1918-1919

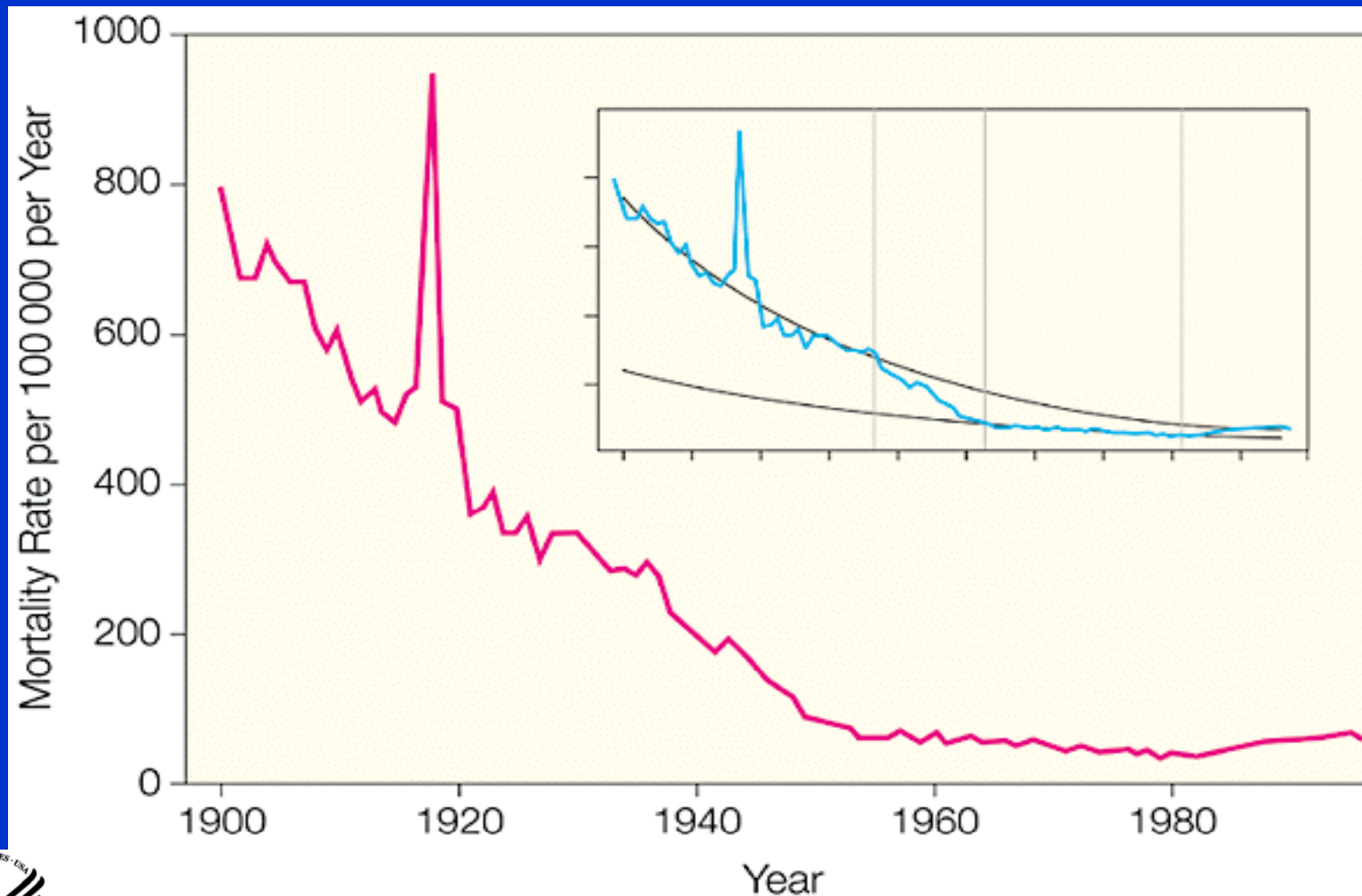
	Human Flu 1918	Human Flu 1934	Avian Flu
193	Ser	Asn	Ser
225	Gly/Asp	Asp	Gly



Avian flu mutated to efficiently recognize the human receptor

Gamblin *et al.* (2004) **Science**
Advanced online publication

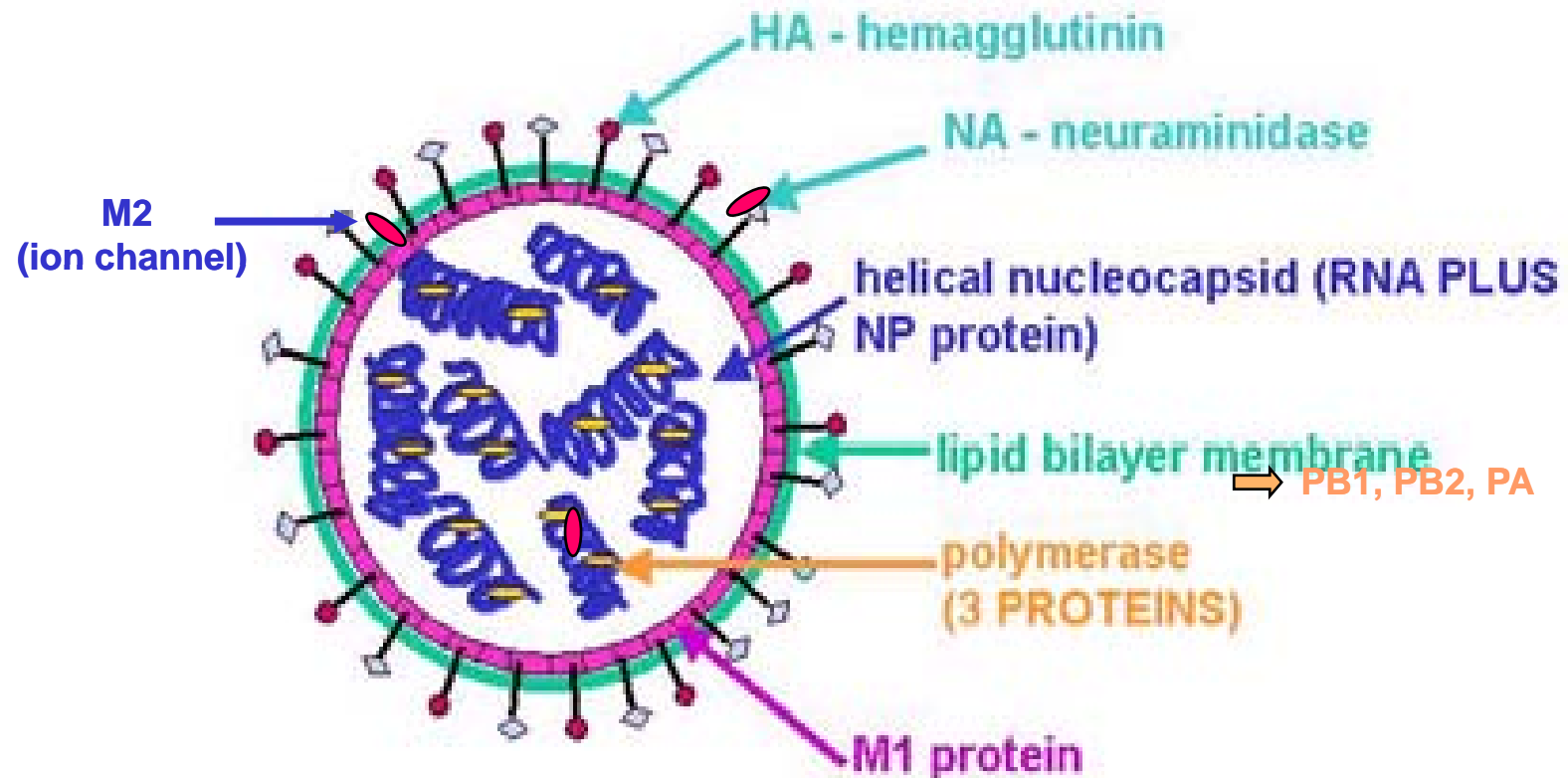
Infectious Disease Mortality, United States--20th Century



Armstrong, et al. *JAMA* 1999;281:61-66.

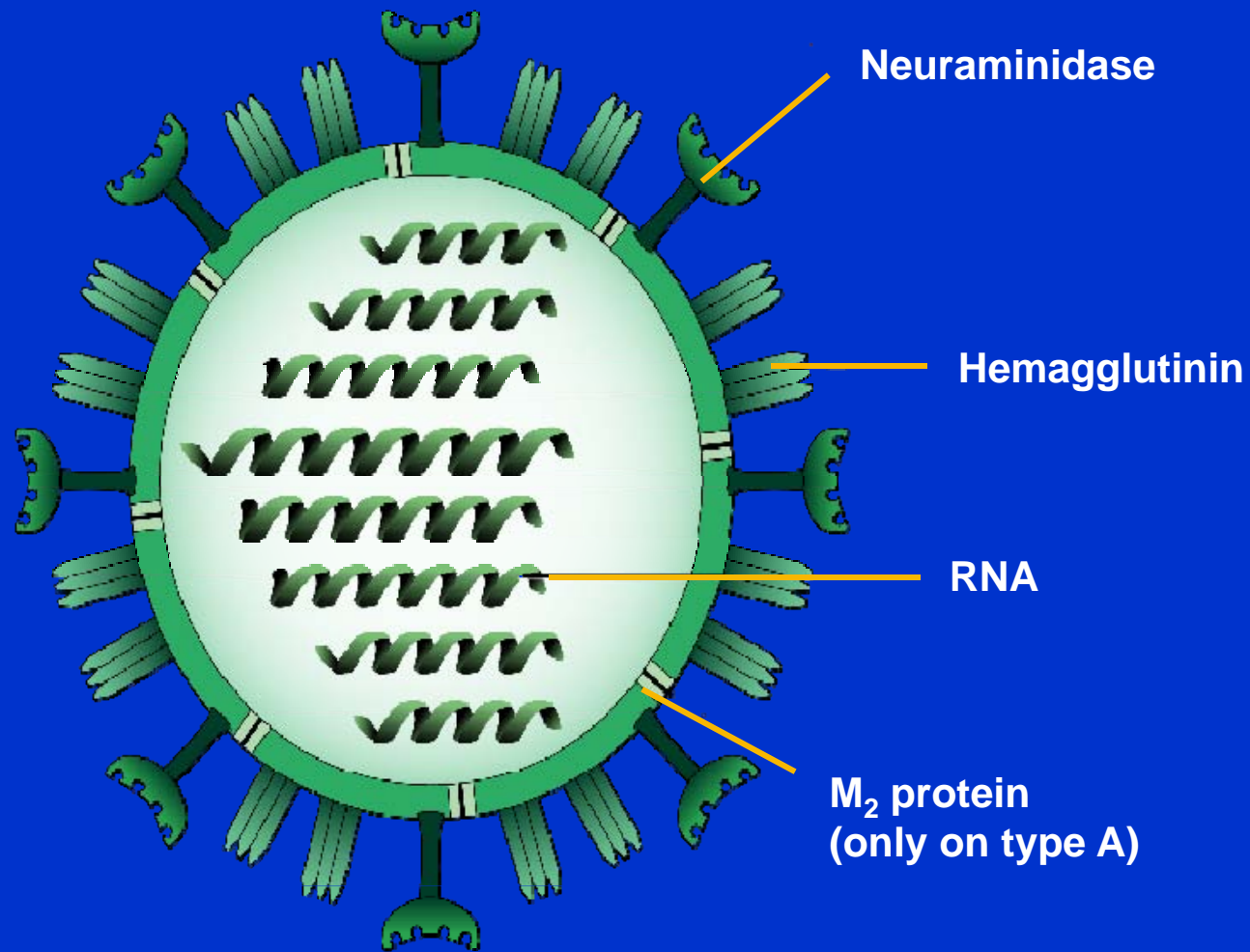


ORTHOMYXOVIRUSES

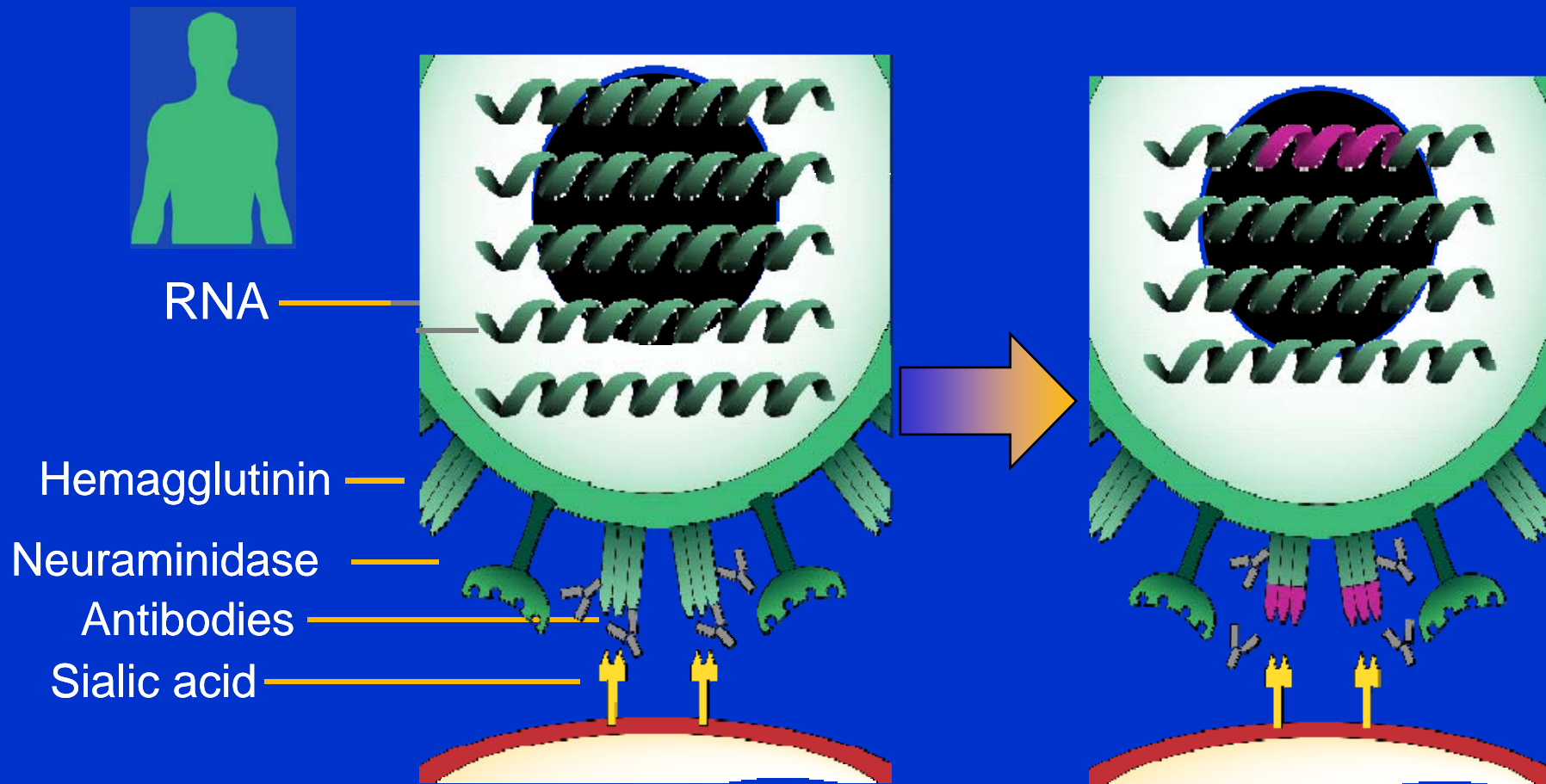


type A, B, C : NP, M protein
sub-types: HA or NA protein

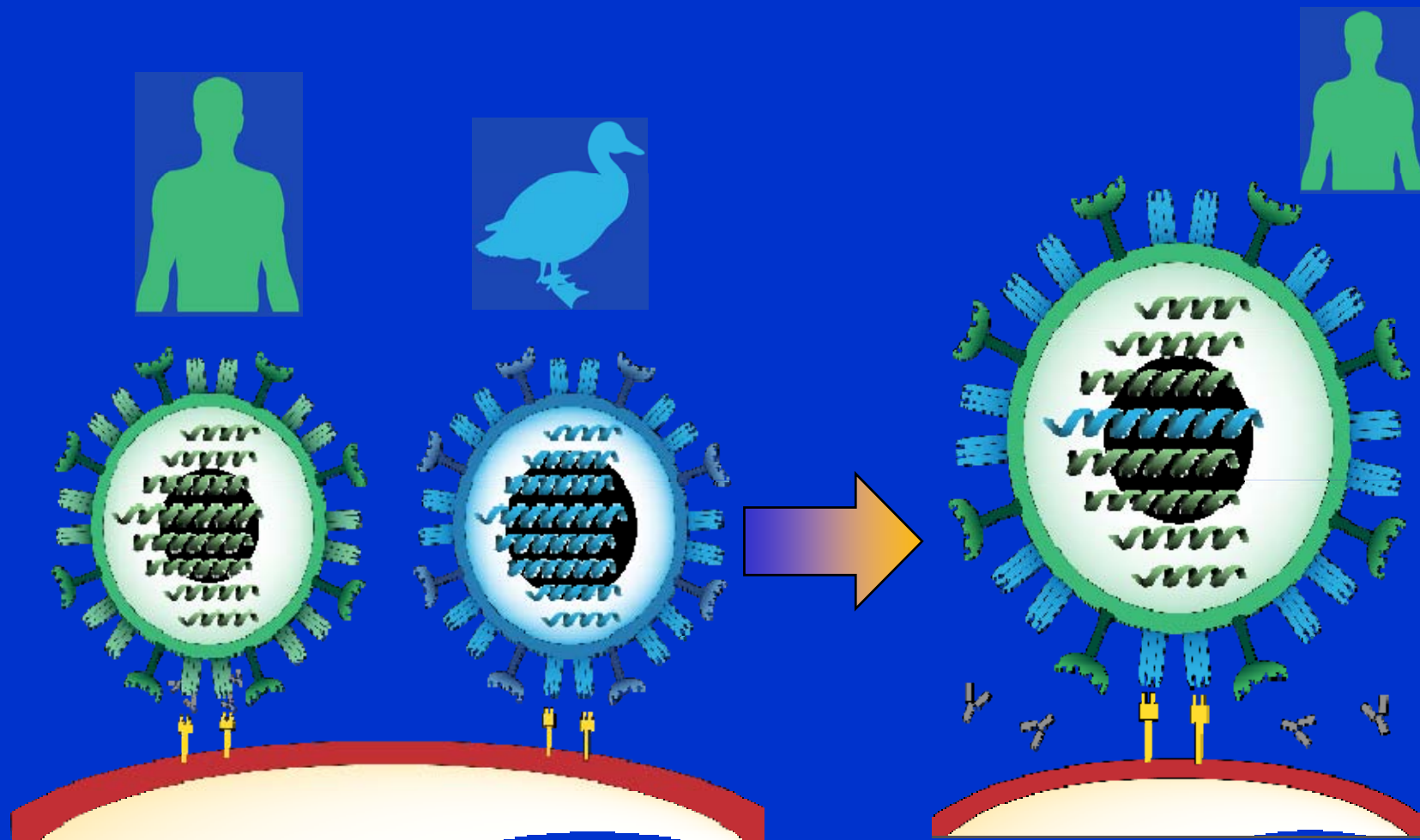
Influenza Surface Proteins



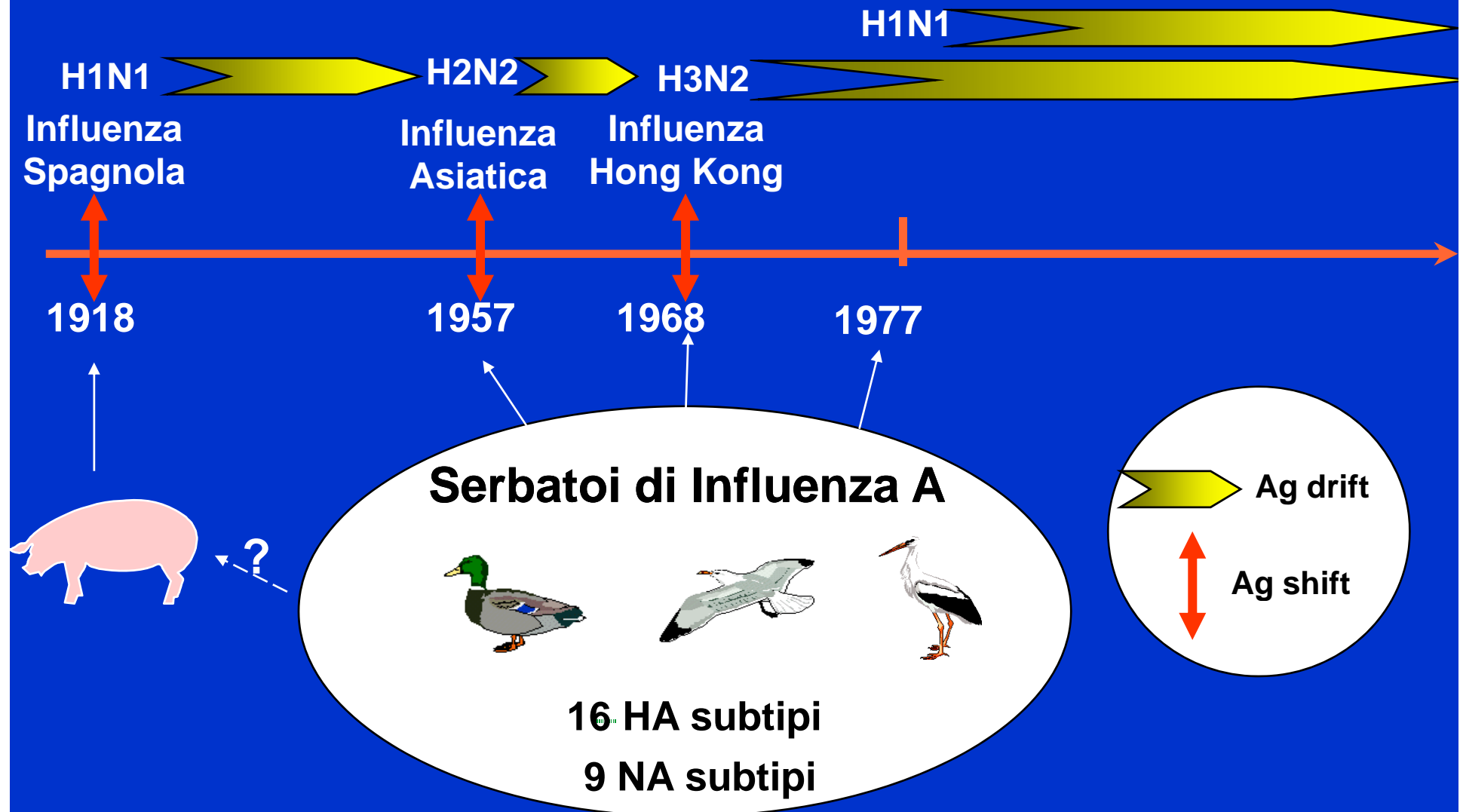
Antigenic Drift



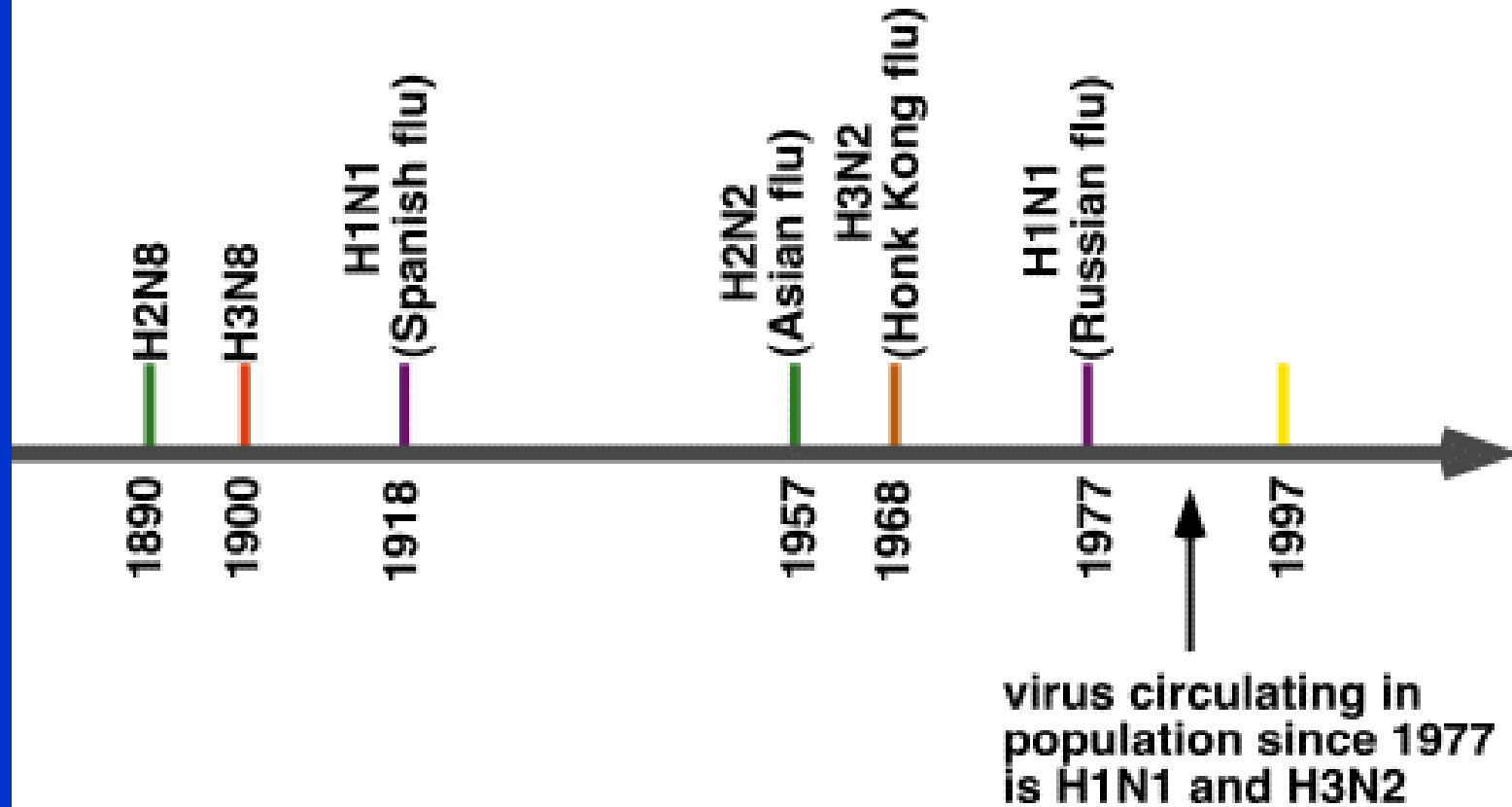
Antigenic Shift



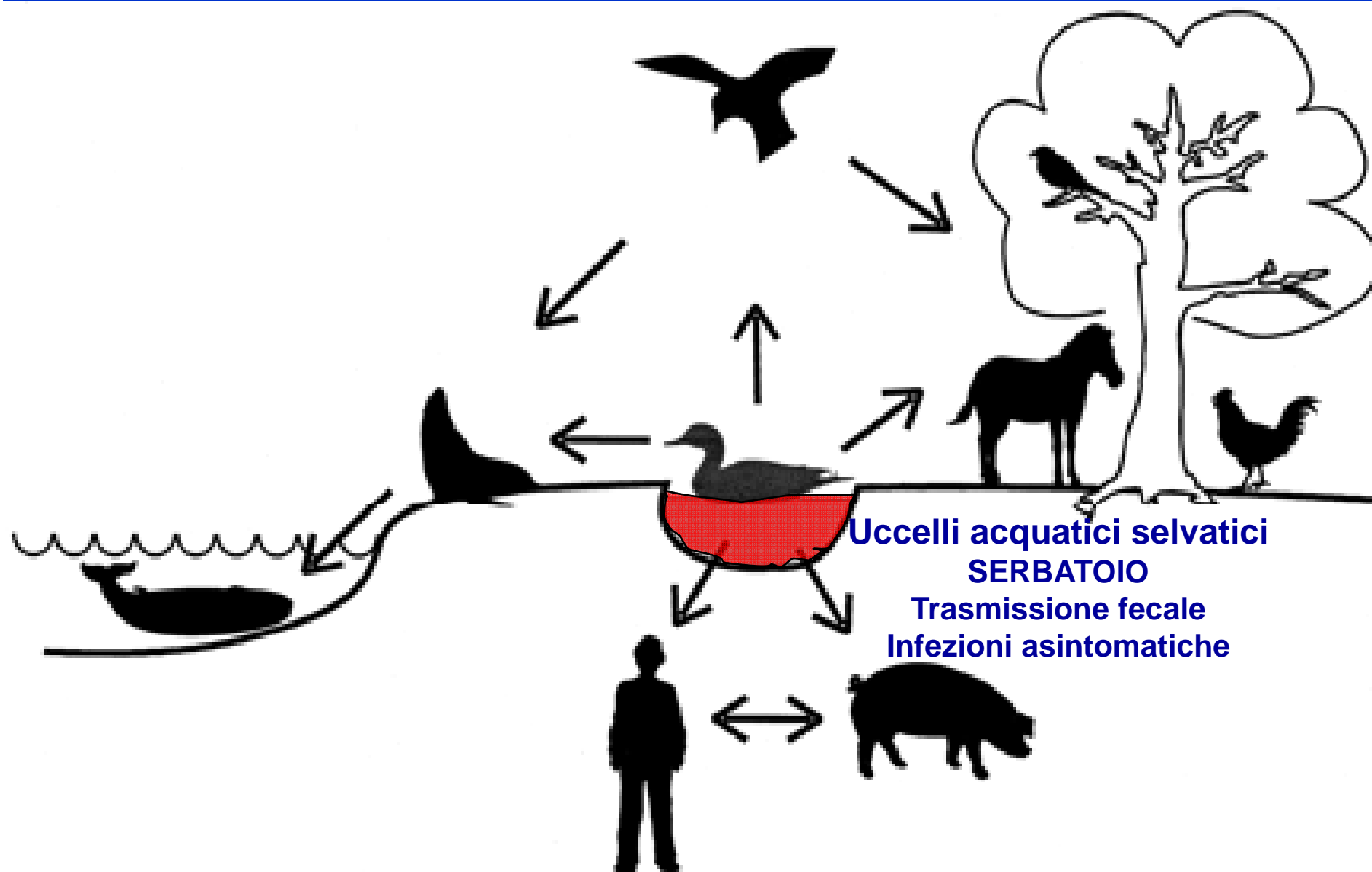
Circolazione dei virus dell'Influenza A negli uomini nell'ultimo secolo



Influenza Type A Pandemics



HABITAT DEL VIRUS DELL'INFLUENZA A



LA PREOCCUPAZIONE



- Si teme che persone infette con questo virus possano infettarsi contemporaneamente con virus dell'influenza umana ordinaria
- Lo scambio di geni (antigenic shift) potrebbe portare ad un nuovo ceppo pandemico

Alternativamente

- Il ceppo aviario potrebbe evolvere in un ceppo potenzialmente pandemico con maggiore affinità per l'uomo ed acquisire la capacità di passare facilmente da persona a persona

AVIAN INFLUENZA









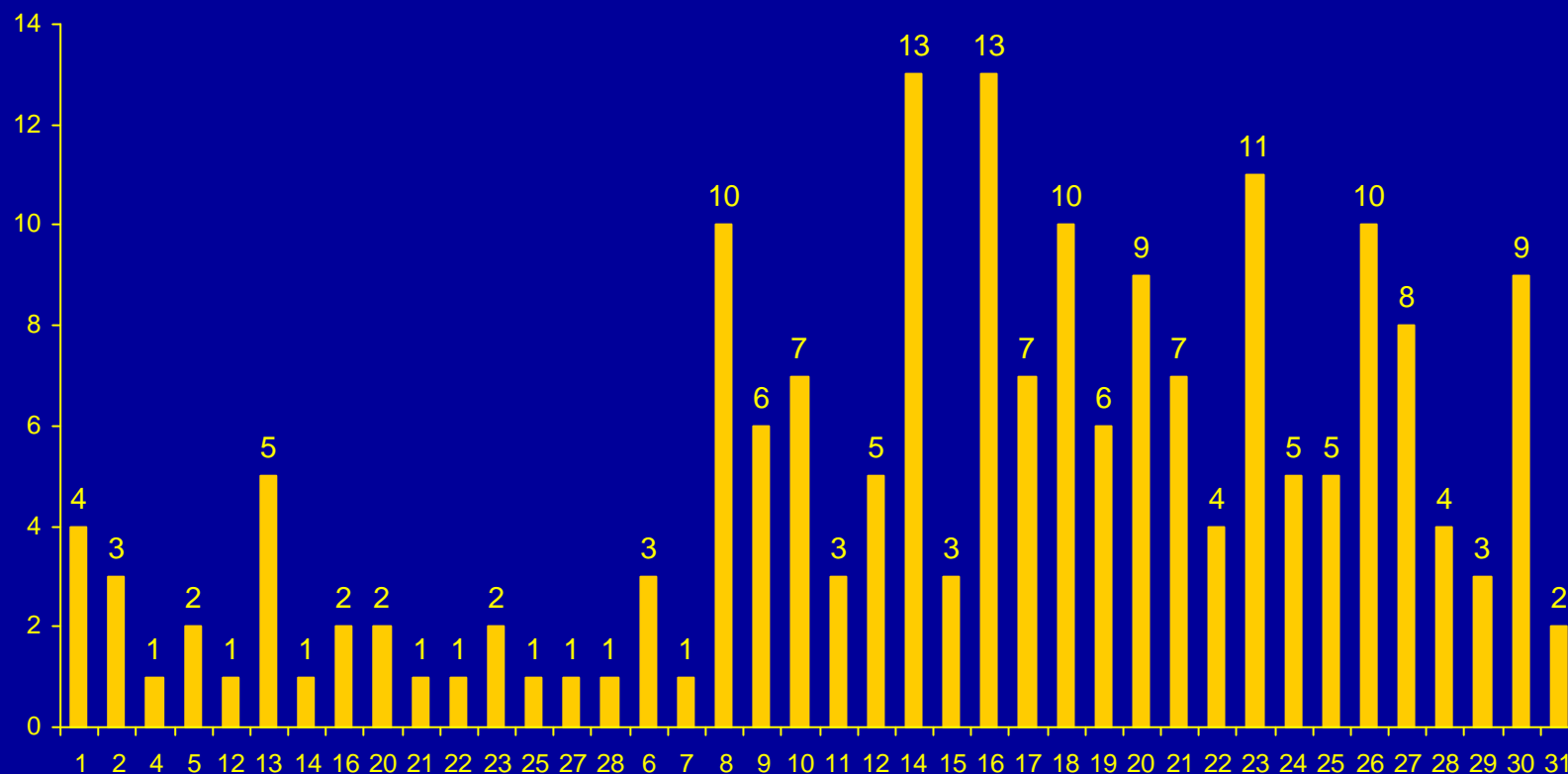


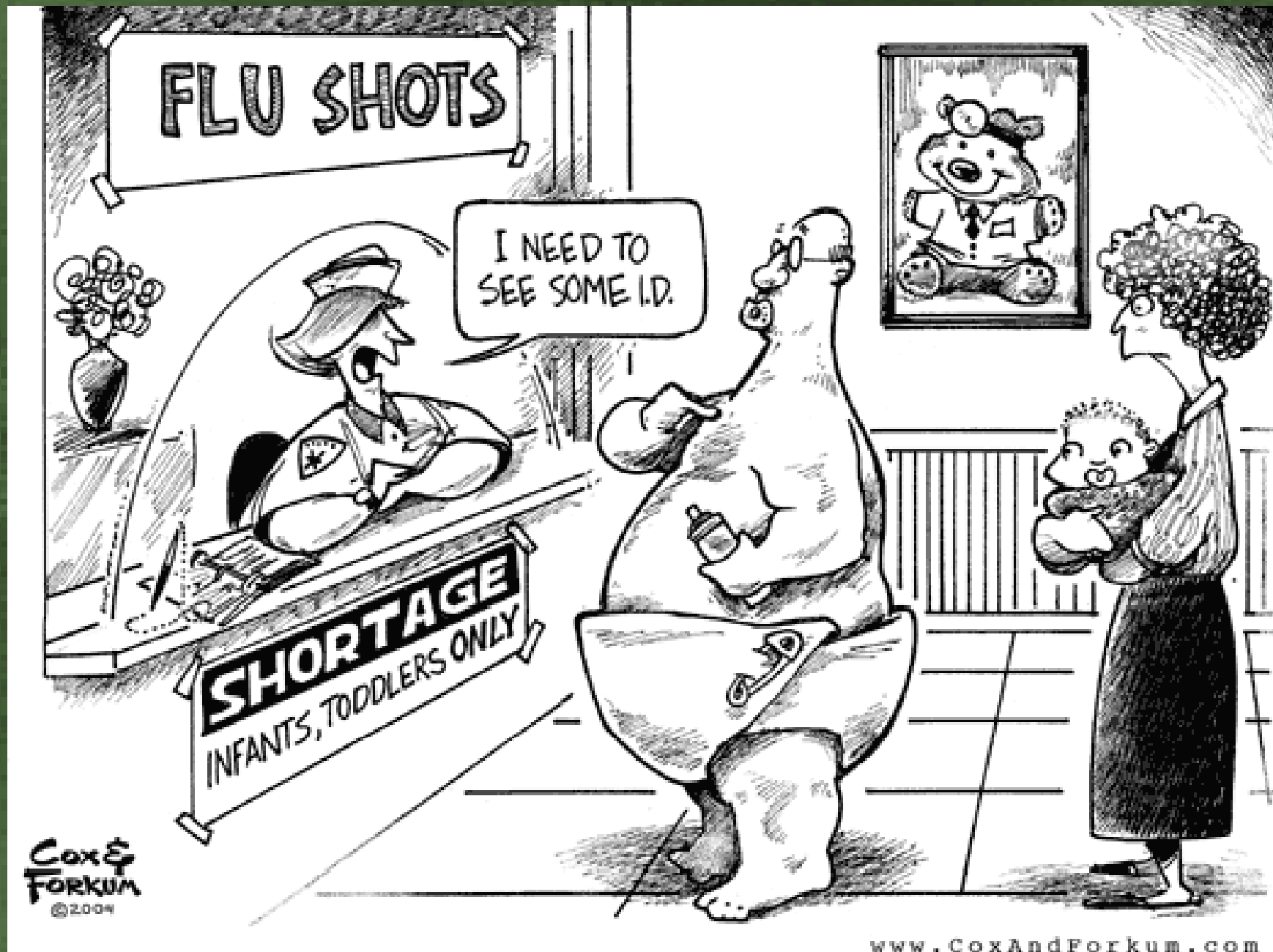


ANALISI DELLA RAPPRESENTAZIONE NEI MEDIA

INFL. AVIARIA

Numero di articoli dedicati all'influenza aviaria per giorno sul corriere della sera, la stampa e repubblica dal 1° settembre 2005 al 31 ottobre 2005





Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo
HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi

CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA

Classification of Human Herpesviruses					
Sub-family	Growth Cycle	Latent Infections	Genus	Systematic Name	Common Name
Alphaherpesvirus	Short	Neurons	Simplexvirus	HHV-1	HSV-1
			Simplexvirus	HHV-2	HSV-2
			Varicellovirus	HHV-3	VZV
Betaherpesvirus	Long	Glands, kidney, Macrophages	Cytomegalovirus	HHV-5	HCMV
			Roseolovirus	HHV-6	HHV-6
			Roseolovirus	HHV-7	HHV-7
Gammaherpesvirus	Variable	Lymphoid tissue	Lymphocryptovirus	HHV-4	EBV
			Rhadinovirus	HHV-8	KSHV

HERPES SIMPLEX

HSV-1 → e' di solito associato ad infezioni che coinvolgono la meta' superiore del corpo, provocando frequentemente l'Herpes labiale (ma anche gengivostomatite, cheratocongiuntivite, Herpes cutaneo, Herpes genitale, encefalite)

HSV-2 → interessa maggiormente la parte inferiore del corpo e causa soprattutto l'Herpes genitale (ma anche Herpes cutaneo, Herpes neonatale, gengivostomatite)



Primary Infection



Recurrent? Infection



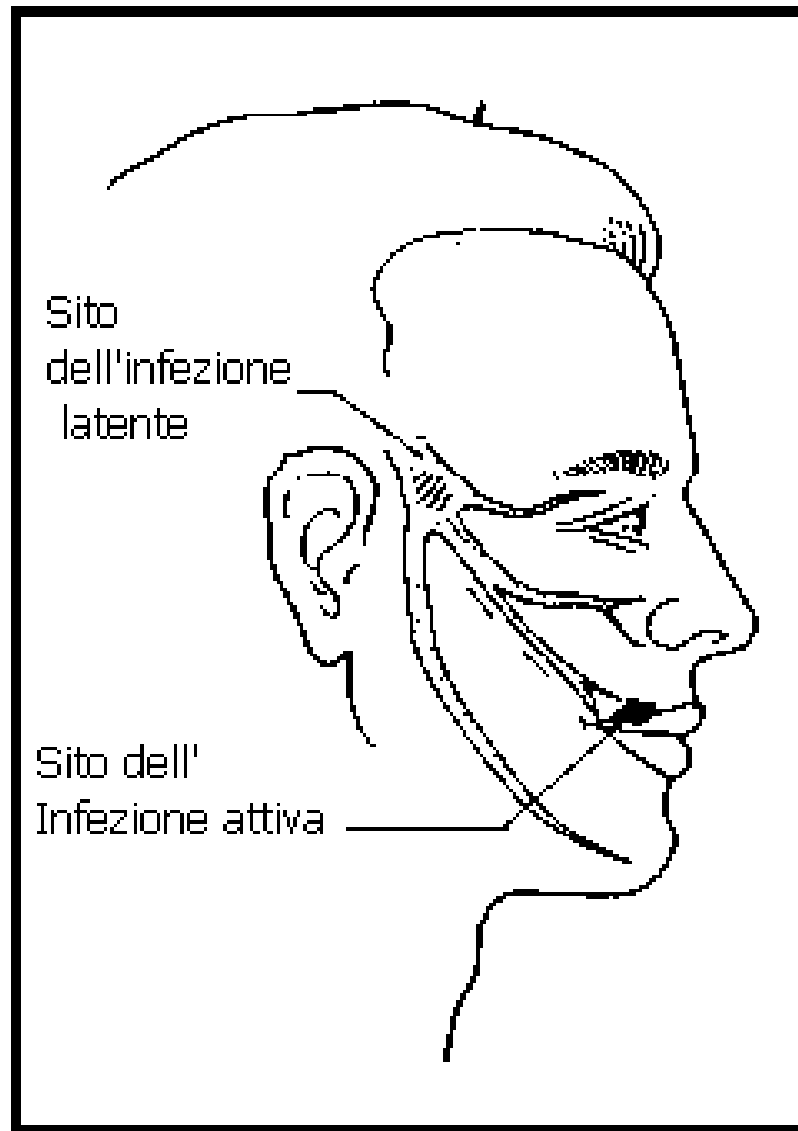
Herpetic Whitlow



Herpetic dendritic keratitis

Entrambi sono in grado di infettare le cellule mucoepiteliali o di entrare nell'organismo attraverso ferite. Il sito iniziale di infezione dipende dal modo di acquisizione dell'infezione stessa.

Infezione latente e attiva nell' herpes labiale



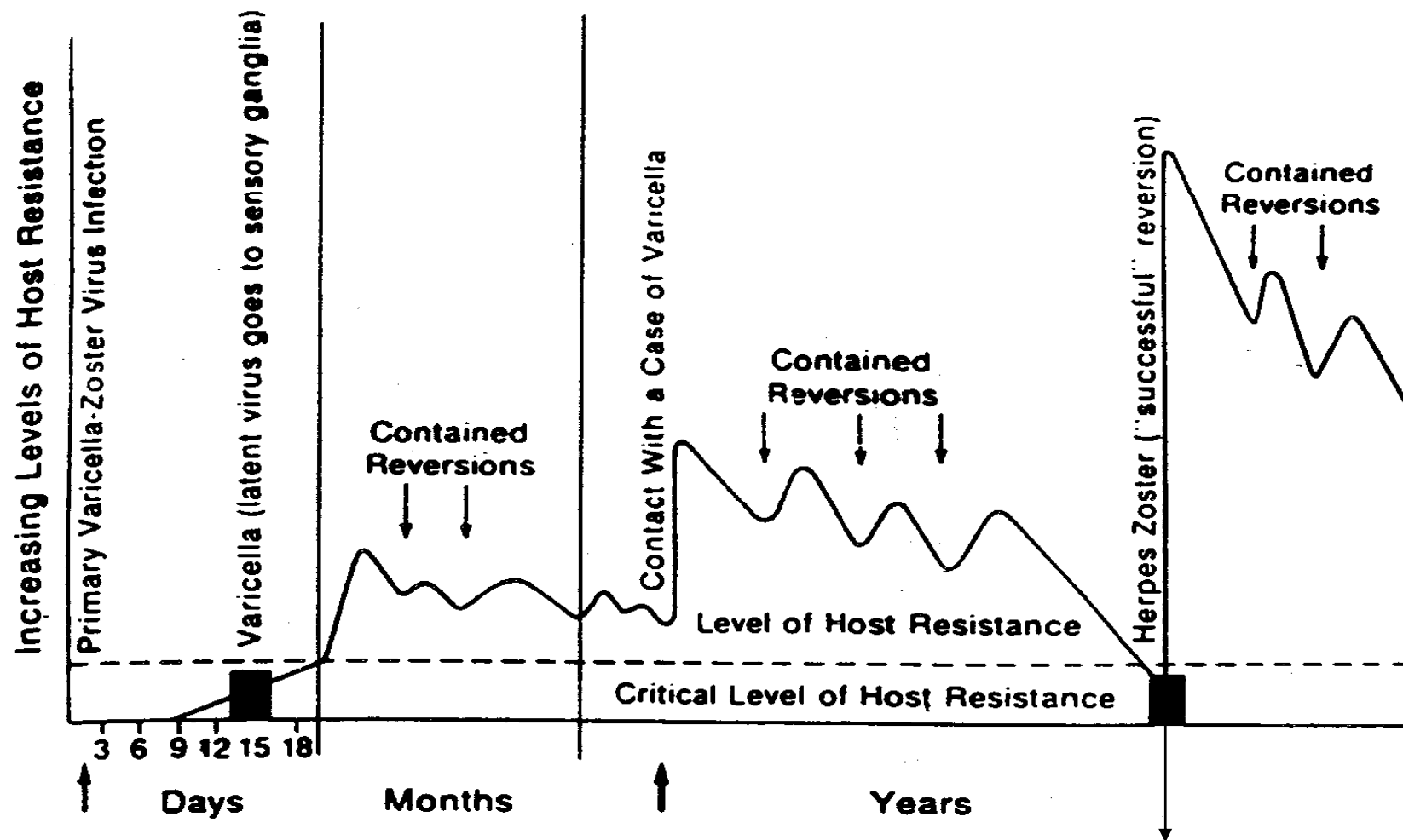
VARICELLA-ZOSTER VIRUS

Il VZV e' l'agente eziologico della *varicella* e, in corso di riattivazione, dell'*Herpes Zoster* o "fuoco di S. Antonio".

L'infezione primaria → l'adsorbimento del virus sulla mucosa del tratto respiratorio. Successivamente si diffonde (per via ematica e linfatica) e raggiunge le cellule epiteliali: esantema vescicolare.

Il VZV e' un virus altamente contagioso e l'infezione avviene di solito nel primo decennio di vita. Più del 95% dei soggetti infettati sviluppa la varicella, mentre il 10-20% dei sieropositivi per VZV va incontro ad *Herpes Zoster*.





- Lesioni simil-varicelliformi ma localizzate
- Esito benigno ma di lunga degenza

Shingles



JC Virus: Taxonomy

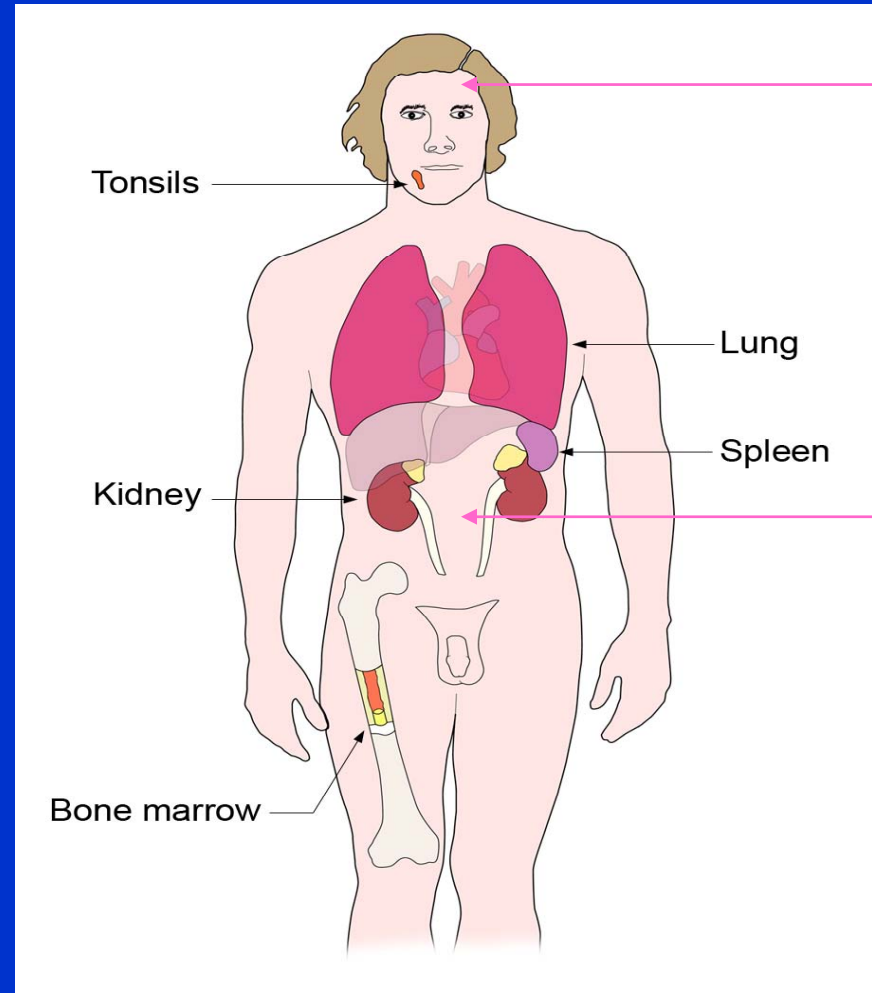
Family: POLYOMAVIRIDAE

- JC Virus
- BK Virus
- SV-40
- MCCPV
- LPV
- KIPV
- WUPV

JC virus

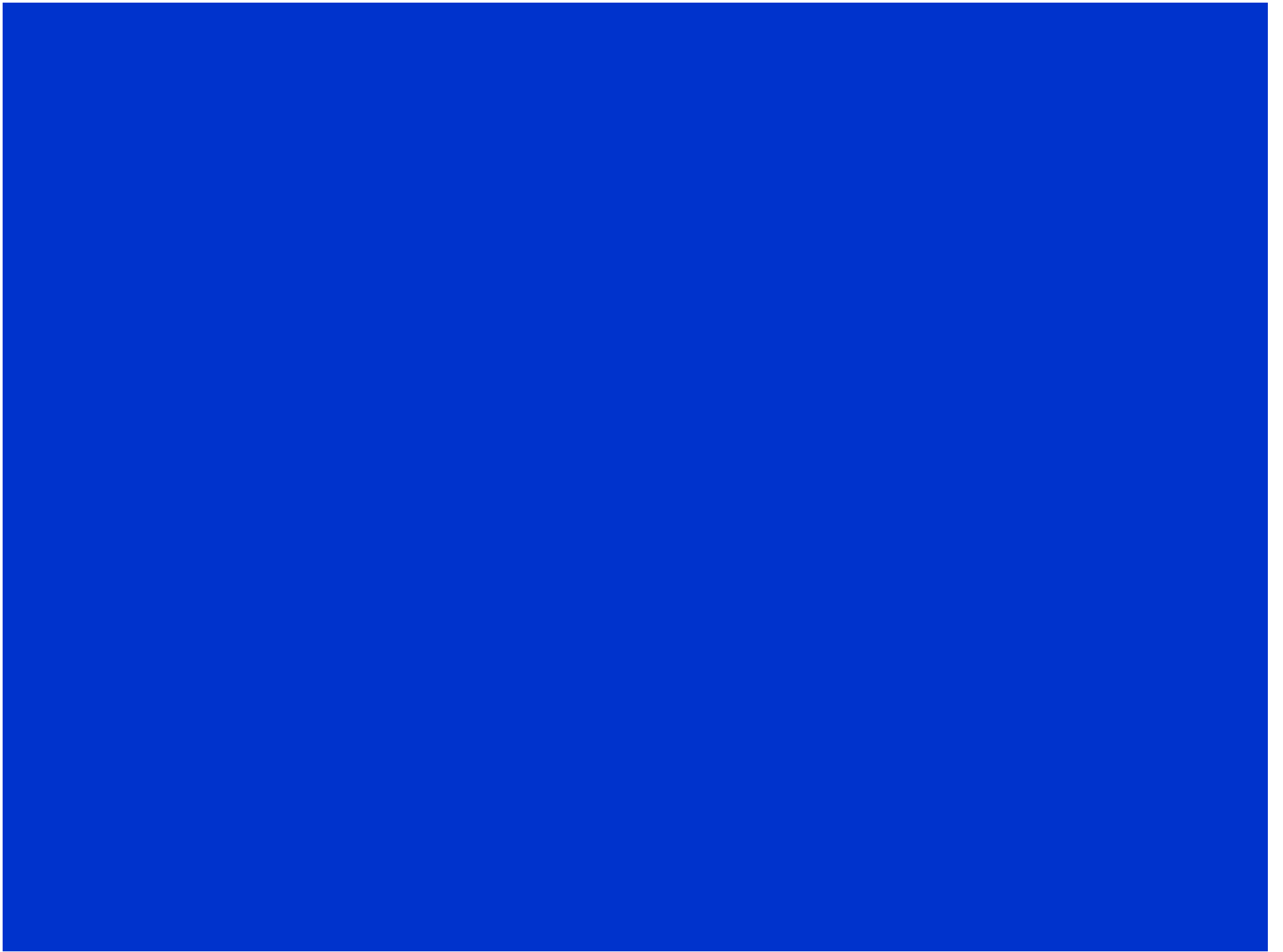
- Primary asymptomatic infection during early childhood
- Latent infection in the kidney of up to 80% of the adult population worldwide
- Reactivation in immunosuppressed hosts
- Etiological agent of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML)

SITES OF JC VIRUS LATENCY



Brain (?)

Gut (?)



La Peste

La 1° **pandemia** storicamente descritta inizia nel nel 542 D.C. durante il regno dell' imperatore Giustiniano.

Dall'**Etiopia-Egitto** diffonde in **tutto il mondo conosciuto**.
In circa 60 anni provoca 100 milioni di morti

La 2° **pandemia**, la "**morte nera**" inizia nel 14° secolo. Dall'**Asia centrale** diffonde verso **l'Europa, l'India, la Cina**.
Nella sola Europa causa circa 25 milioni di



Da questo momento diventa **endemica**
tra i ratti urbani

Into Europe

- La peste secondo una storia molto conosciuta entrò in europa con un mercante genovese che si era infettato in oriente e viaggiava via nave.

Population Decline in Europe

- Firenze perse il 60% della popolazione
- Avignone il 50% of its population
- L'Europa perse tra $\frac{1}{3}$ e $\frac{1}{2}$ della sua popolazione totale
- L'Europa raggiunse di nuovo la stessa popolazione nel 17esimo secolo

Conseguenze economiche

- Diminuzione della popolazione
 - Mancanza di forza lavoro, alti salari, crollo del valore dei terreni
 - La qualità della vità migliorò per i sopravvissuti
 - Salari elevati basati sulla base della domanda e dell'offerta sono forse le basi del capitalismo?

Conseguenze Religiose

- Preoccupaione della morte
 - Spinse alcuni a perdere la fede e a vivere alla giornata
 - Spinse altri a diventare più religiosi e a condannare I “peccati del mondo” (flagellanti)

Medieval Flagellants



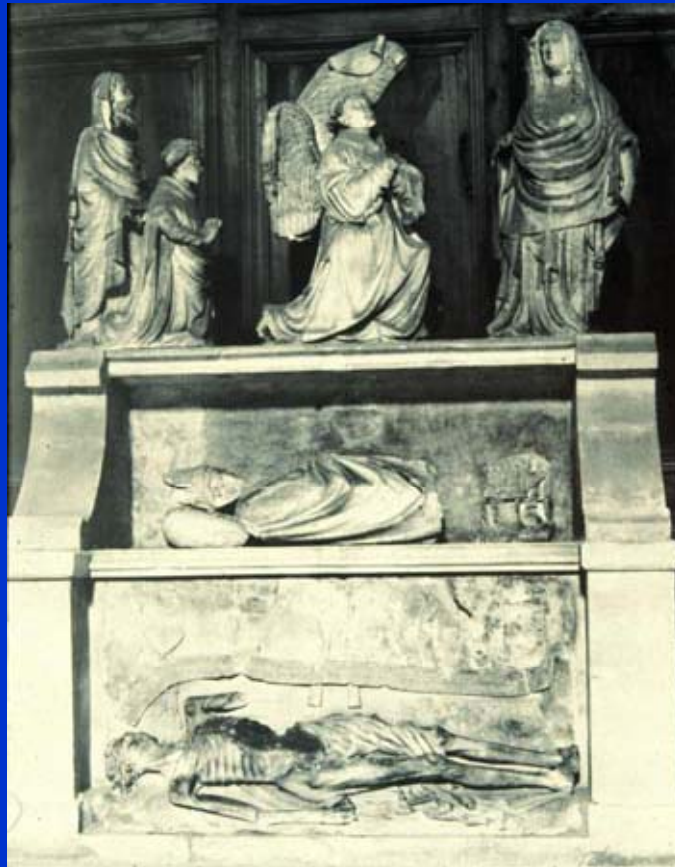
Conseguenze culturali

- La morte e la preoccupazione della morte entrano nell'arte e nella letteratura
 - Boccaccio
 - Petrarca
 - Danza della Morte
 - Legends

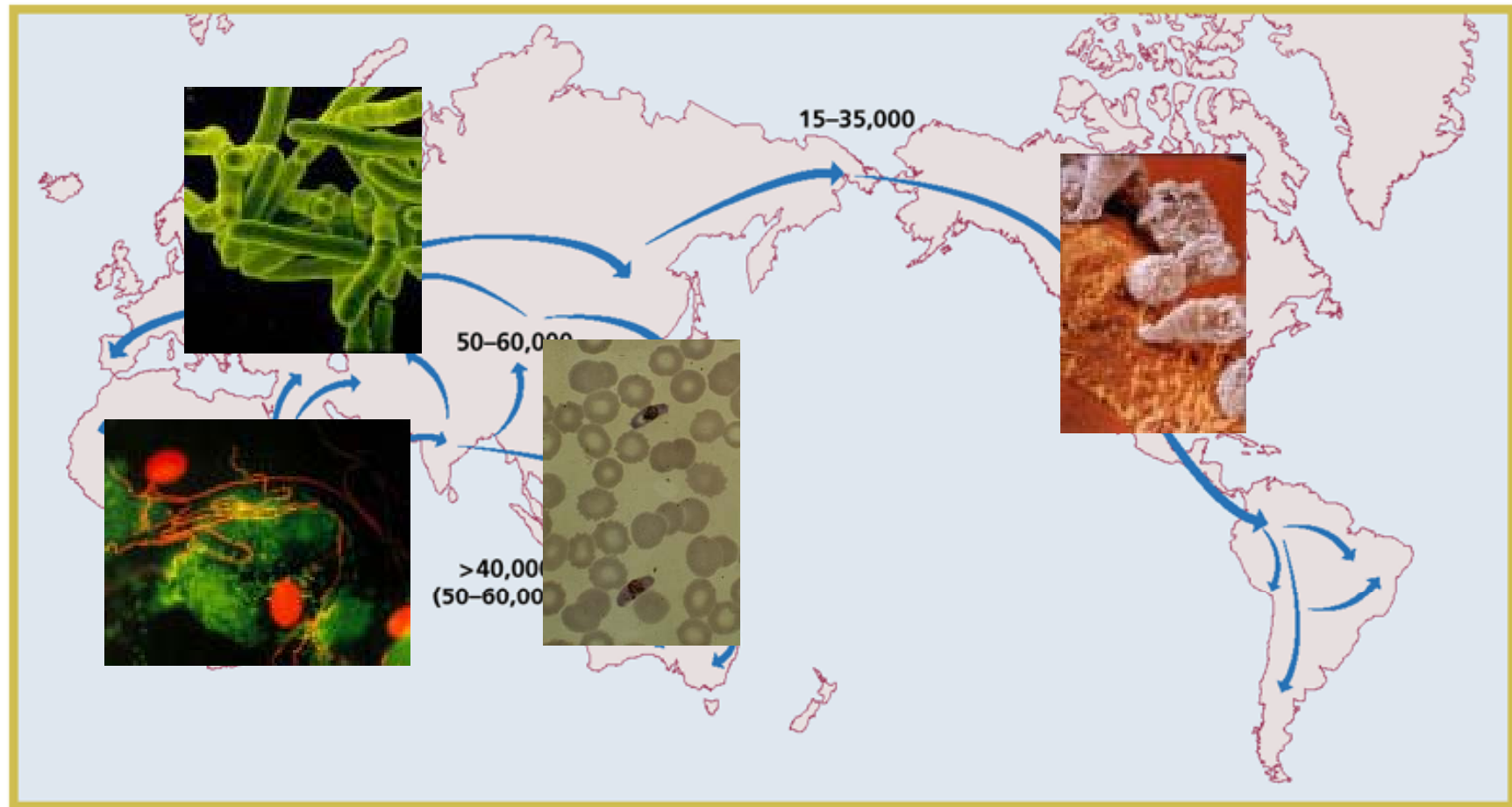
Dance of Death



Preoccupation with Death



Migration, adaptation and natural selection: The role of infectious diseases



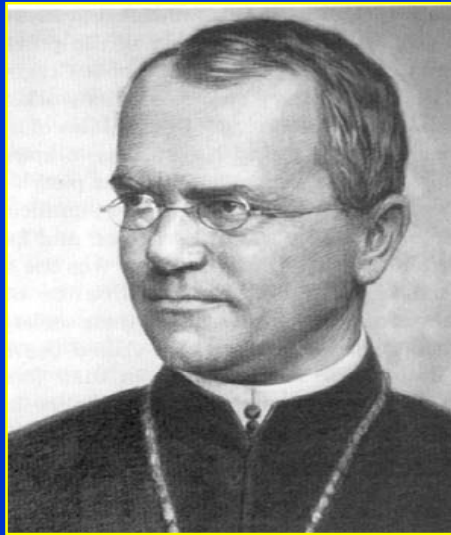
Genetic variants conferring an advantage to better adaptation will be selected

Obiettivi della presentazione

- Perchè noi sappiamo che i virus (virulentus) sono cattivi
- Cosa sono i virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come i virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come i virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come i virus sono parte di noi

Le malattie umane complesse

Al di là di Koch and Mendel



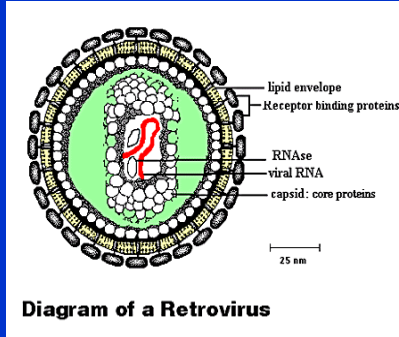
Mendel-Human traits are determined by individual genes which function **independently** of other genes and of environmental influences



Koch-Many human diseases are caused by microbes which exert their effect **independently** of other microbes, environmental factors and genes

Endogenous Retroviruses as constitutive genetic element of the Human Genome

Up to 5% of human genome is composed
of viral genetic elements !!

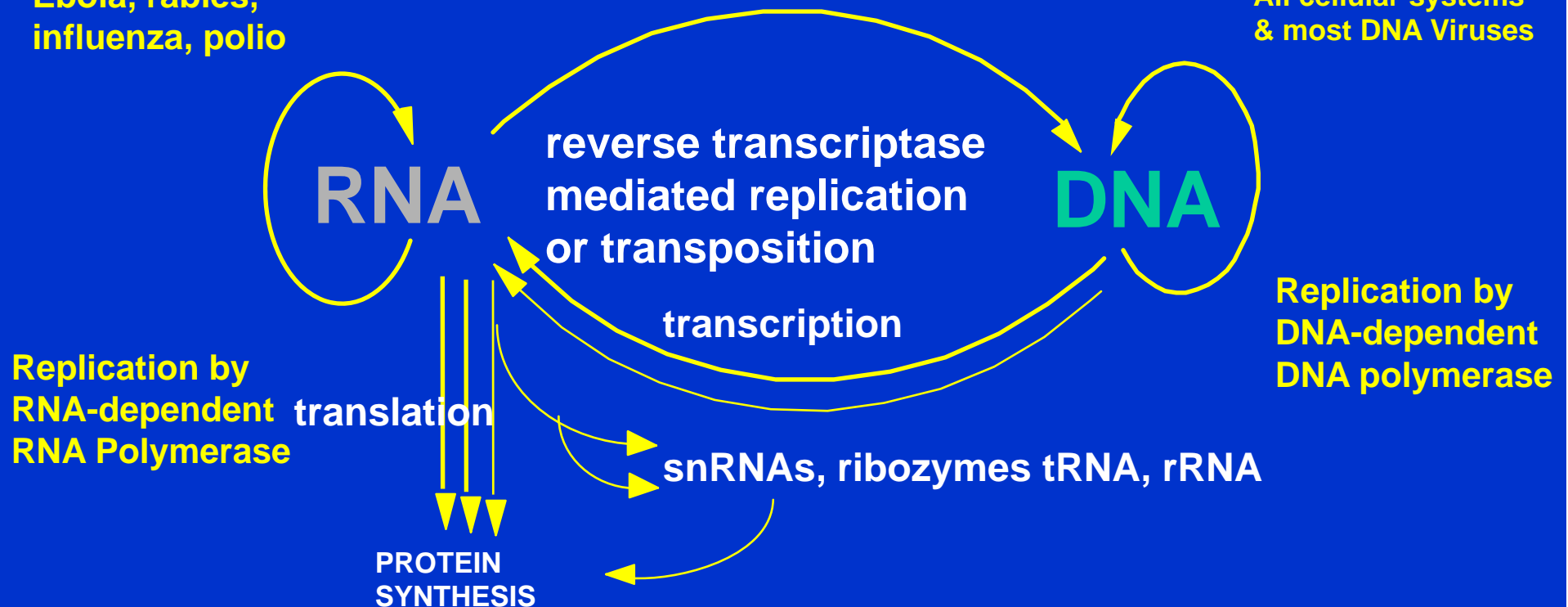


Retroid Agents

Retroviruses, retrotransposons, pararetroviruses, retroposons, retroplasmids, retrointrons, and retrons

**RNA viruses e.g.,
Ebola, rabies,
influenza, polio**

**All cellular systems
& most DNA Viruses**

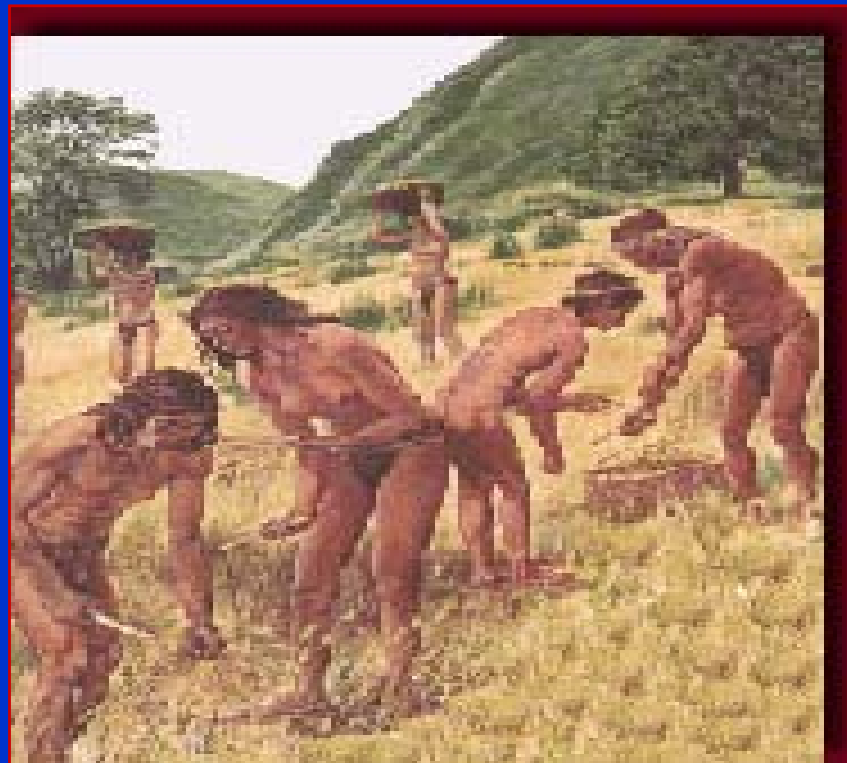


Retrovirus Endogeni

Al confine tra virus e geni

- **Integrated Genomic Elements with Homology to Retroviruses Arising from Germ Line Integration of infectious viruses during evolution**
 - **All Primates**
 - **Old World Monkeys**
 - **Apes**
 - **Humans**
 - **Individuals**

Quando i retrovirus sono entrati nel genoma umano?



Retroid Agent Queries

1) Retroviruses:

A) Endogenous:

- | | |
|-------------|--|
| 1) LHERV | Human Endogenous Retrovirus L |
| 2) EHERV | Human endogenous retroviral DNA (4-1), complete retroviral segment |
| 3) FHERV | Human DNA sequence , clone RP1-154K9, chromosome Xp11.3-11.4 |
| 4) WHERV | Human BAC clone RG083M05 from 7q21-7q22, complete sequence |
| 5) FRDHERV | Homo sapiens BAC clone GS1-155M11 from 7, complete sequence |
| 6) SHERV | Human chromosome X clone bWXD547 |
| 7) RHERV | Homo sapiens chromosome 4 clone B139M23 map 4q25 |
| 8) T47DHERV | HERV-P-T47D (derived from T47D particles) |
| 9) KHERV | Human Endogenous Retrovirus K |
| 10) IHERV | Human endogenous-like sequence-isoleucine |
| 11) HHERV | Human endogenous retrovirus H, env62 proviral copy, clone 231E12 |

B) Exogenous:

- | | |
|---------------|-------------------------------------|
| 12) FMuLV | Friend Murine Leukemia Virus |
| 13) HTLV1 | Human T-cell Leukemia Virus TYPE I |
| 14) SRV2 | Simian retrovirus type 2 |
| 15) Snakehead | Snakehead retrovirus |
| 16) Spuma | Simian Foamy Virus |
| 17) FIV | Feline Immunodeficiency Virus |
| 18) HIV | Human Immunodeficiency Virus-type I |

2) Pararetroviruses:

A) Human:

- | | |
|---------|-------------------|
| 19) HBV | Hepatitis B Virus |
|---------|-------------------|

B) Plant:

- | | |
|-------------|------------------------------------|
| 20) Caulimo | CMV- Cauliflower Mosaic Virus |
| 21) Badna | RTBV-Rice Tungro Bacilliform Virus |

3) Transposons:

A) Retrotransposons:

- | | |
|-----------|--|
| 22) Gypsy | Gypsy retrovirus TY3 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| 23) DIRS | Slime mold retrotransposon <i>Dictyostelium discoideum</i> |
| 24) Copia | Copia Retrovirus, BACR08I01 <i>Drosophila melanogster</i> |

B) Retroposons:

- | | |
|----------|------------------|
| 25) LINE | H-Lin-Human LINE |
|----------|------------------|

C) Retrointons:

- | | |
|------------|---|
| 26) Intron | NADH (nad1) gene mitochondrial gene class II intron <i>Vicia faba</i> |
|------------|---|

4) Retroplasmids:

- | | |
|-----------|--|
| 27) PMAUP | mitochondrial plasmid , <i>Neurospora crassa</i> |
|-----------|--|

5) Retrons:

- | | |
|------------|-----------------------------|
| 28) Retron | Retron EC86, <i>E. Coli</i> |
|------------|-----------------------------|

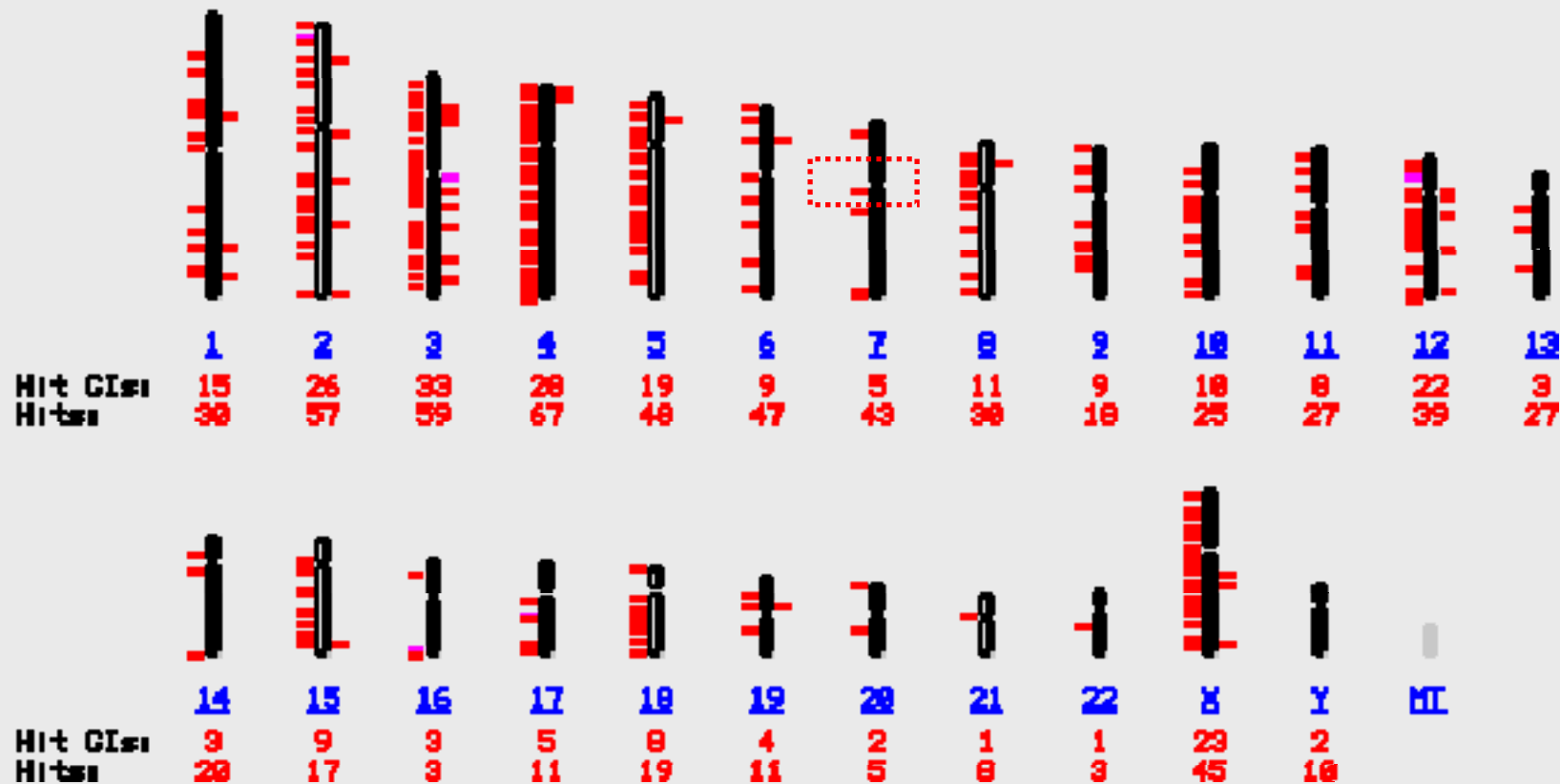
6) Archens:

- | | |
|-------------|---|
| 29) Archaea | RT from <i>Methanosarcina acetovorans</i> |
|-------------|---|

7) TERT:

- | | |
|-----------|---|
| 30) HTERT | Human Telomere Elongation Reverse Transcriptase |
|-----------|---|

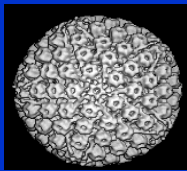
Herv-W Envelope Chromosomal Distribution



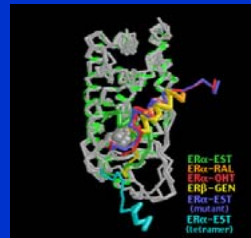
Endogenous Retroviruses

Activation and Transcription

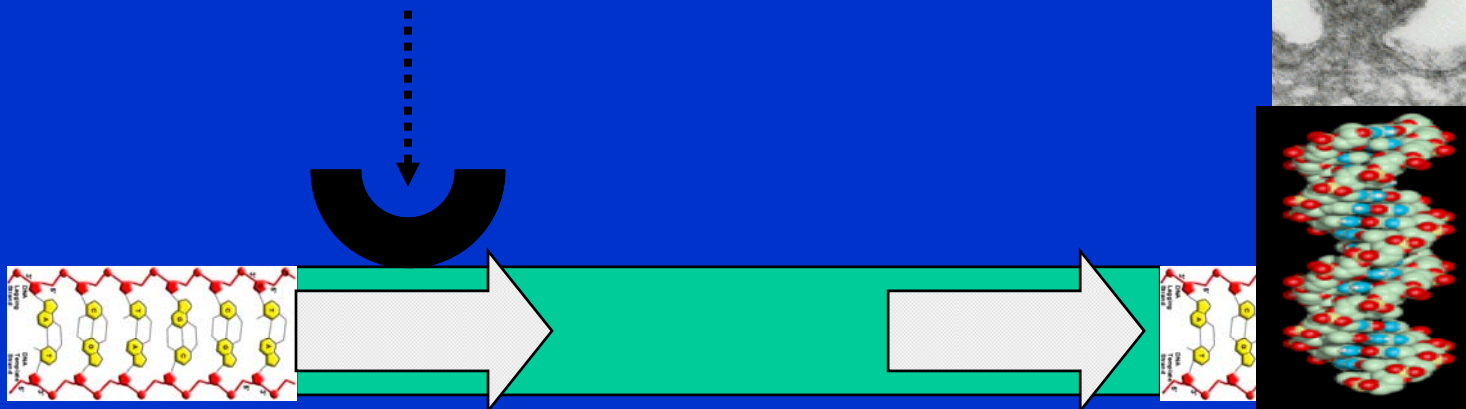
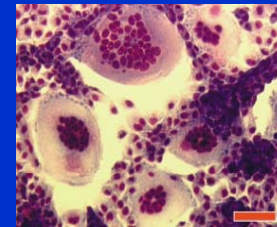
Microbe



Hormone



Mediator



DNA

5'LTR

Viral Proteins

3'LTR

Possible role of Retroid Agents

1) Disease:

a) retroviruses:

- 1) exogenous infectious: HIV HTLV
- 2) endogenous associations: breast cancer, testicular tumors, insulin dependent diabetes, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, schizophrenia and systemic lupus erythematosus

b) LINEs insertional mutagenesis:

- 1) Hemophilia A
- 2) muscular dystrophies; Duchenne and Fukuyama- congenital type
- 3) X-linked disorders; Alport Syndrome-Diffuse Leiomyomatosis and Chronic Granulomatous Disease

2) Regulation of cellular genes and reproduction

3) Telomere maintenance

4) Repair of broken dsDNA

5) Exchange of genetic information among and between organisms

ACKNOWLEDGMENTS:

Center for Translational Research, S. Joseph Hospital,
Dept. Public Health Microb Virology, University of Milan

S. Delbue, S. Tremolada, E. Branchetti, E Gualco, F. Elia,
C. Carloni

The work behind this was supported by NIH grants
no. R21MH068360-0 and R01MH072528-01A1 to PF