



MARTEDÌ 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



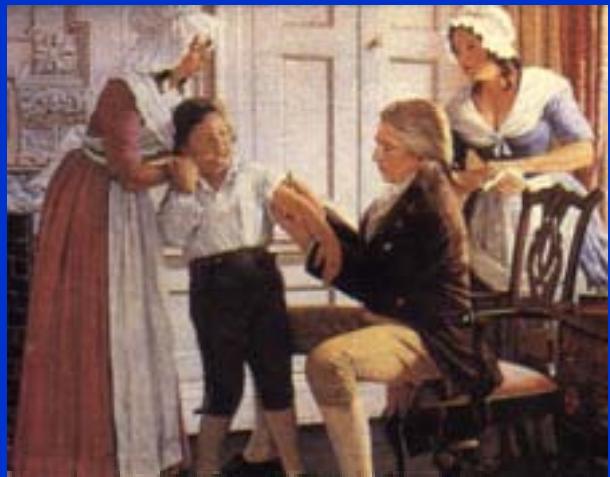
Le malattie virali erano trattate già nell'antichità

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.

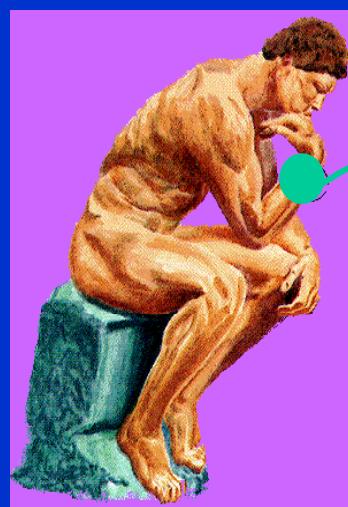
La storia della virologia

- 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 un agente vivente solubile)

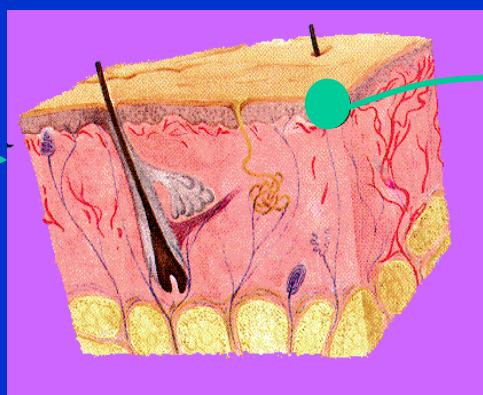


Obiettivi della presentazione

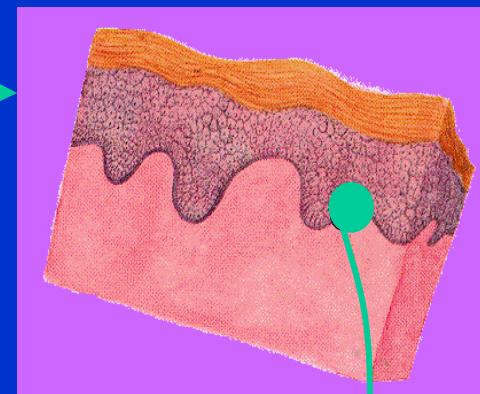
- Perchè noi sappiamo che i virus (*virulentus*) sono cattivi
- Cosa sono I virus
- Qualche esempio di virus cattivi
- Come I virus sopravvivono nel nostro organismo HSV, Polyoma
- Come I virus e gli esseri umani convivono da millenni e hanno selezionato le popolazioni
- Come I virus sono parte di noi



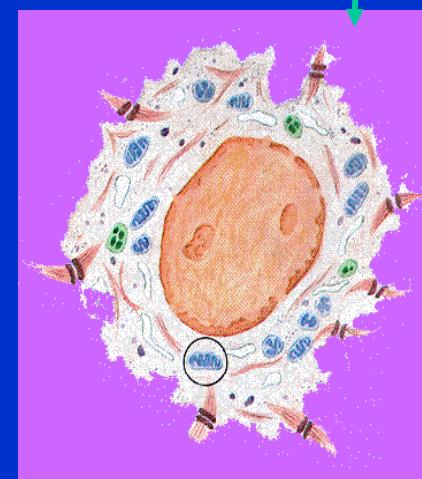
2m



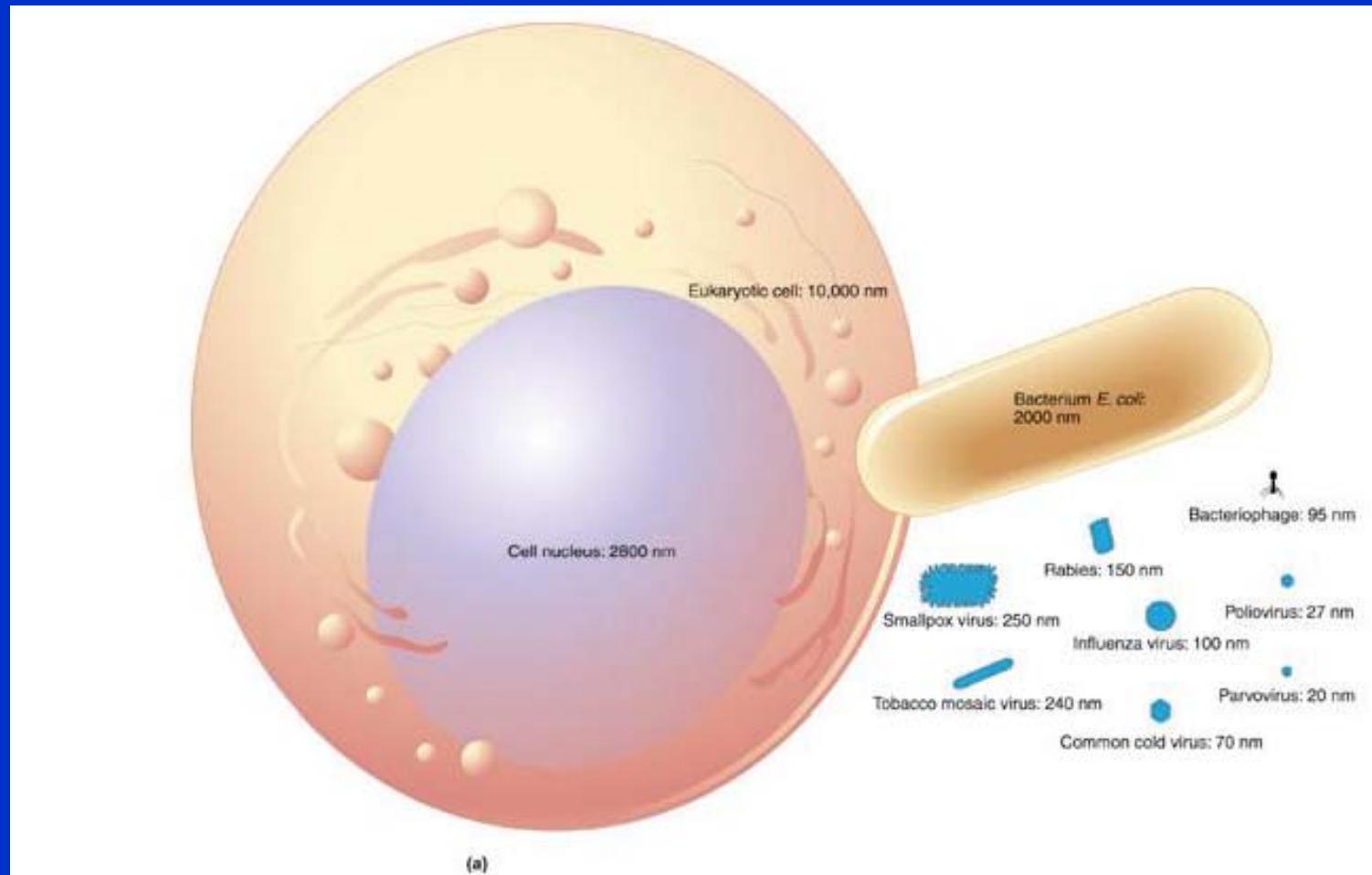
2 mm



0.2mm



0.02mm

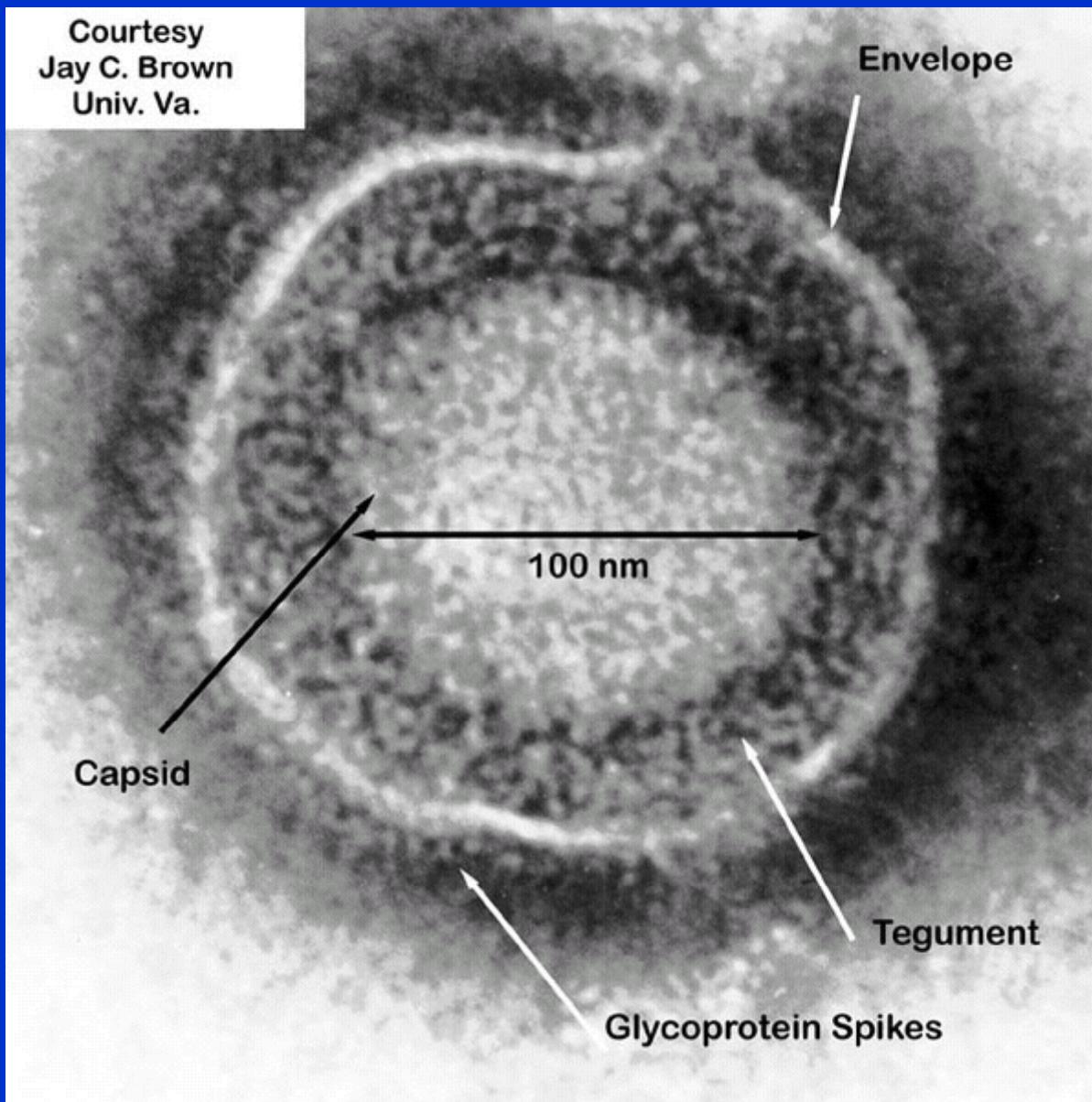


More than 500 viruses could fit inside a single bacterial cell.

Cosa è un virus

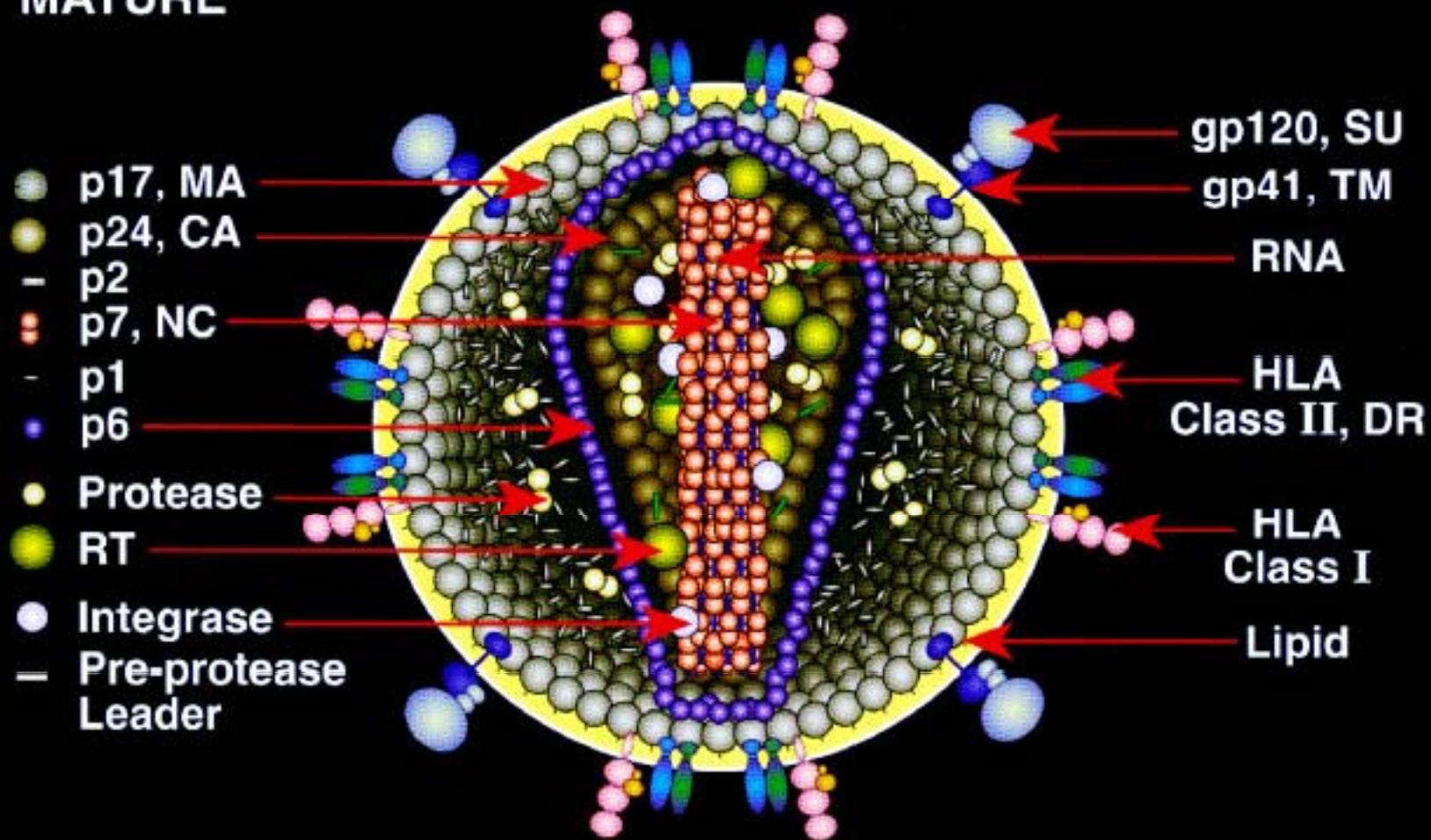
- Acido nucleico in grado di replicarsi
- I virus sono esseri viventi?
- Quale è l'origine dei virus?

Courtesy
Jay C. Brown
Univ. Va.



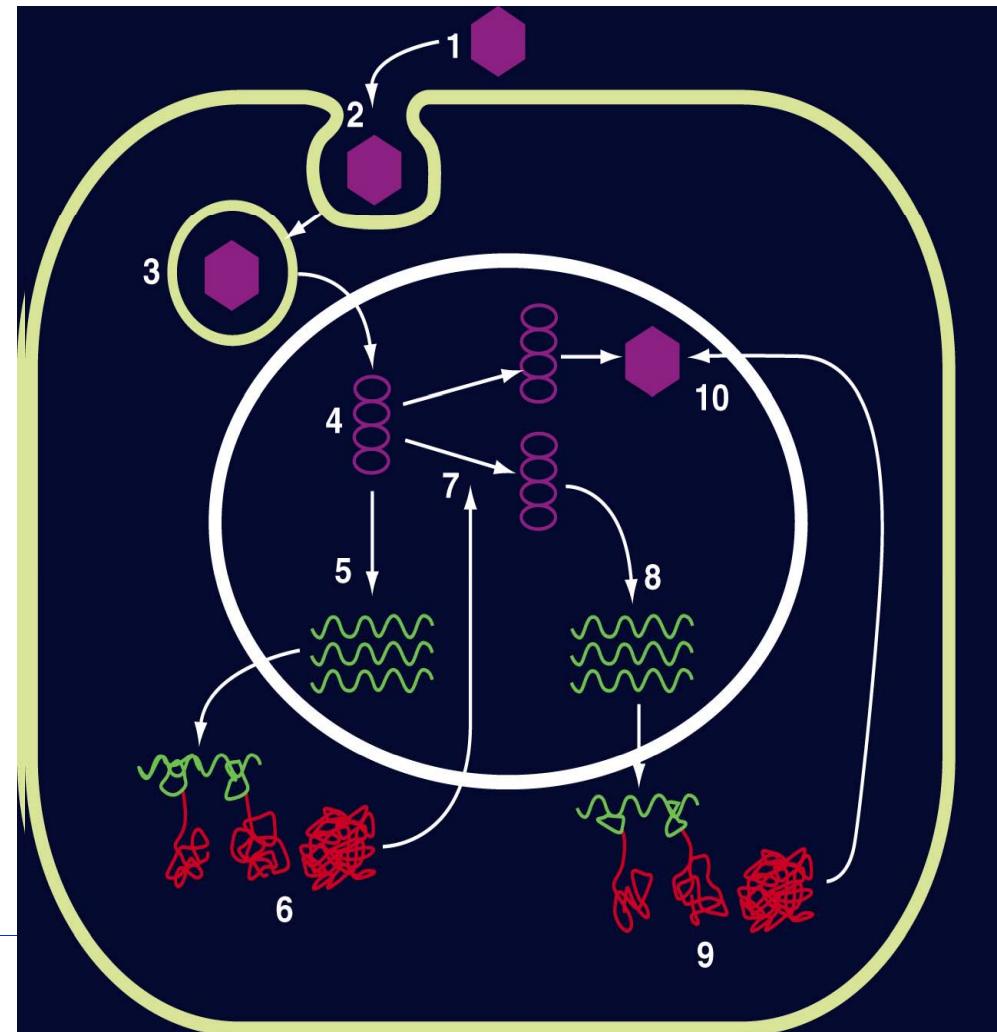
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

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?

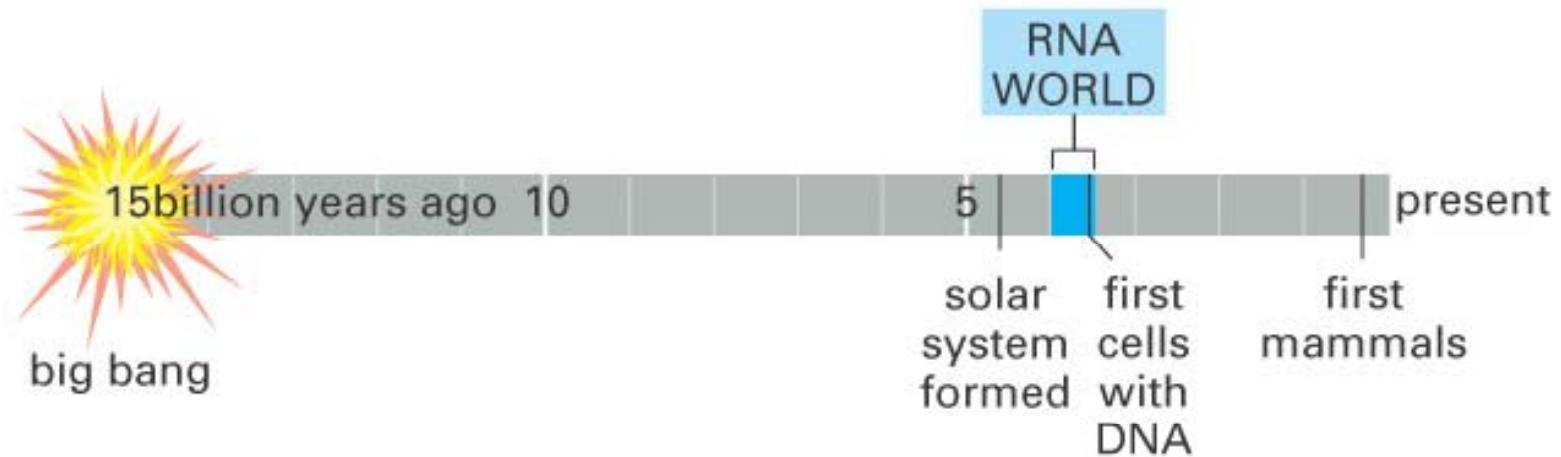


Figure 7-38 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)

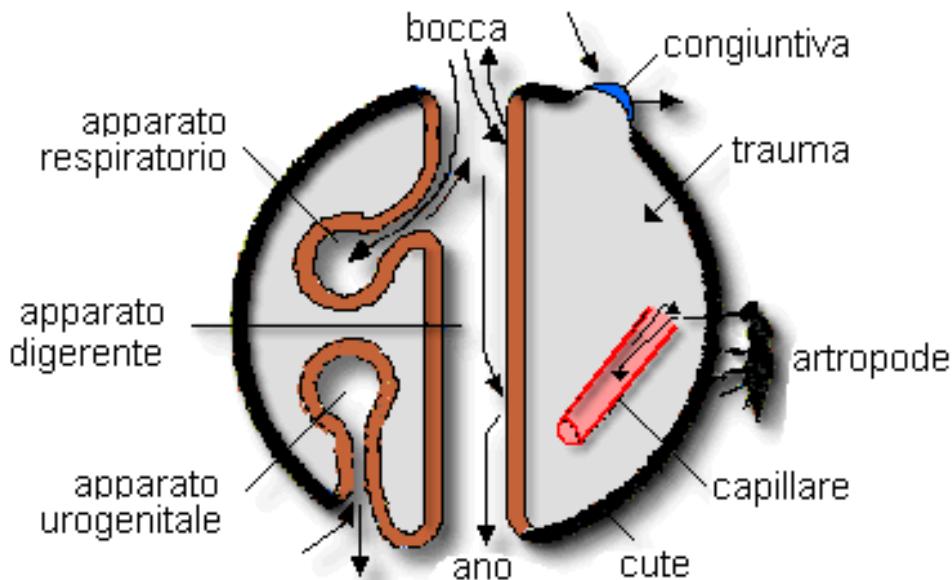
Obiettivi della presentazione

- 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

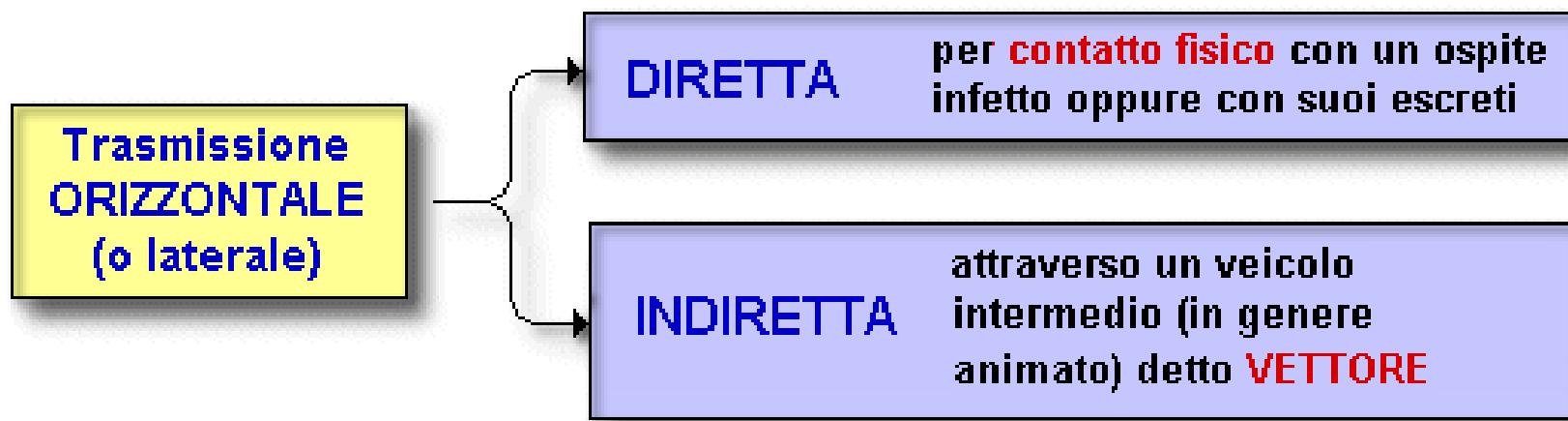
Non tutte le malattie infettive sono sempre contagiose, ma che la contagiosità dipende strettamente dal modo con cui avviene la trasmissione.

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)

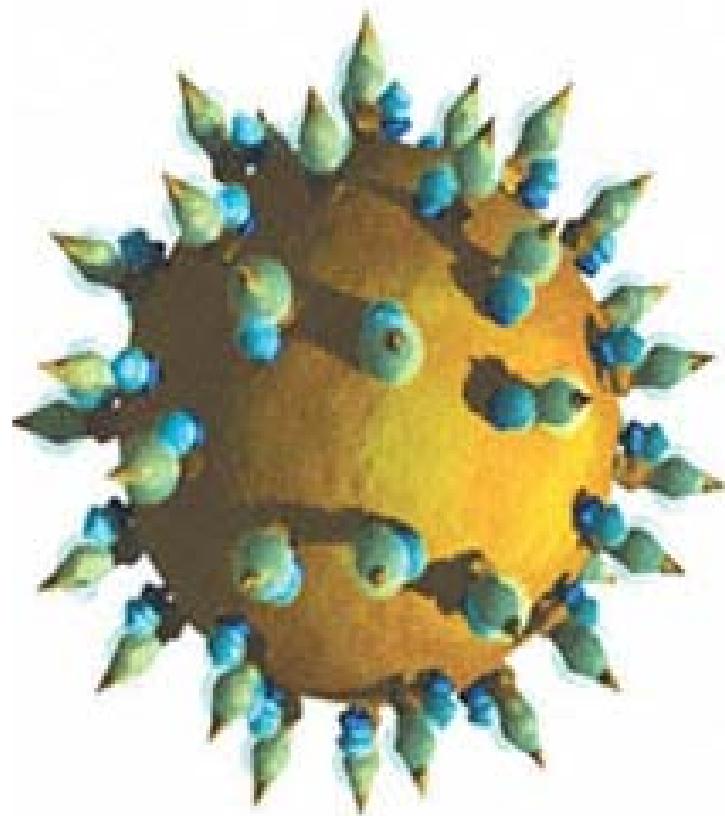
LENTE caratterizzate da un periodo di incubazione molto lungo (anche di anni), da un'insorgenza progressiva e da evoluzione lenta in alcuni casi con esito letale (ex. HIV)

EPATITE C (HCV)

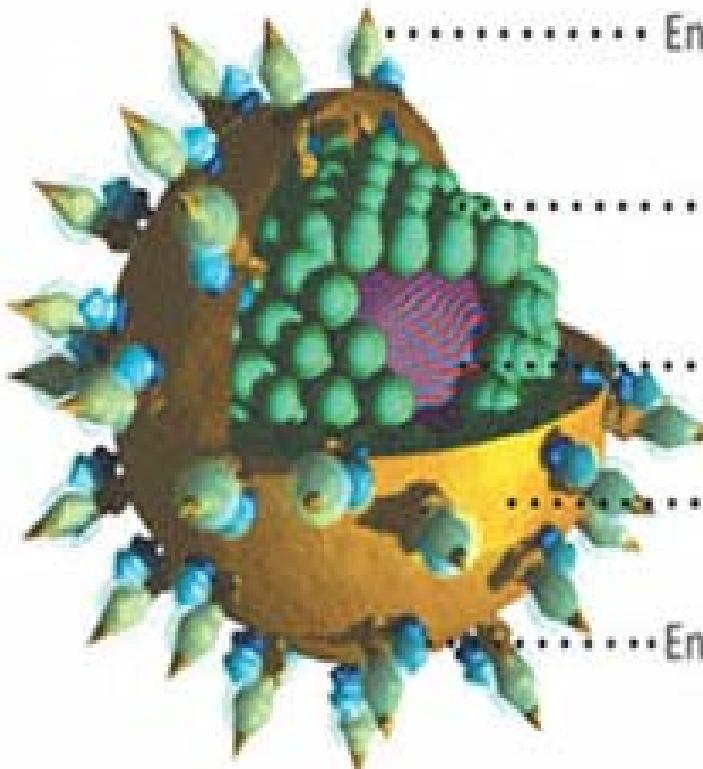
Caratteristiche generali

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

MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



FULL VIEW



CUT-A-WAY

..... Envelope Glycoprotein
E1

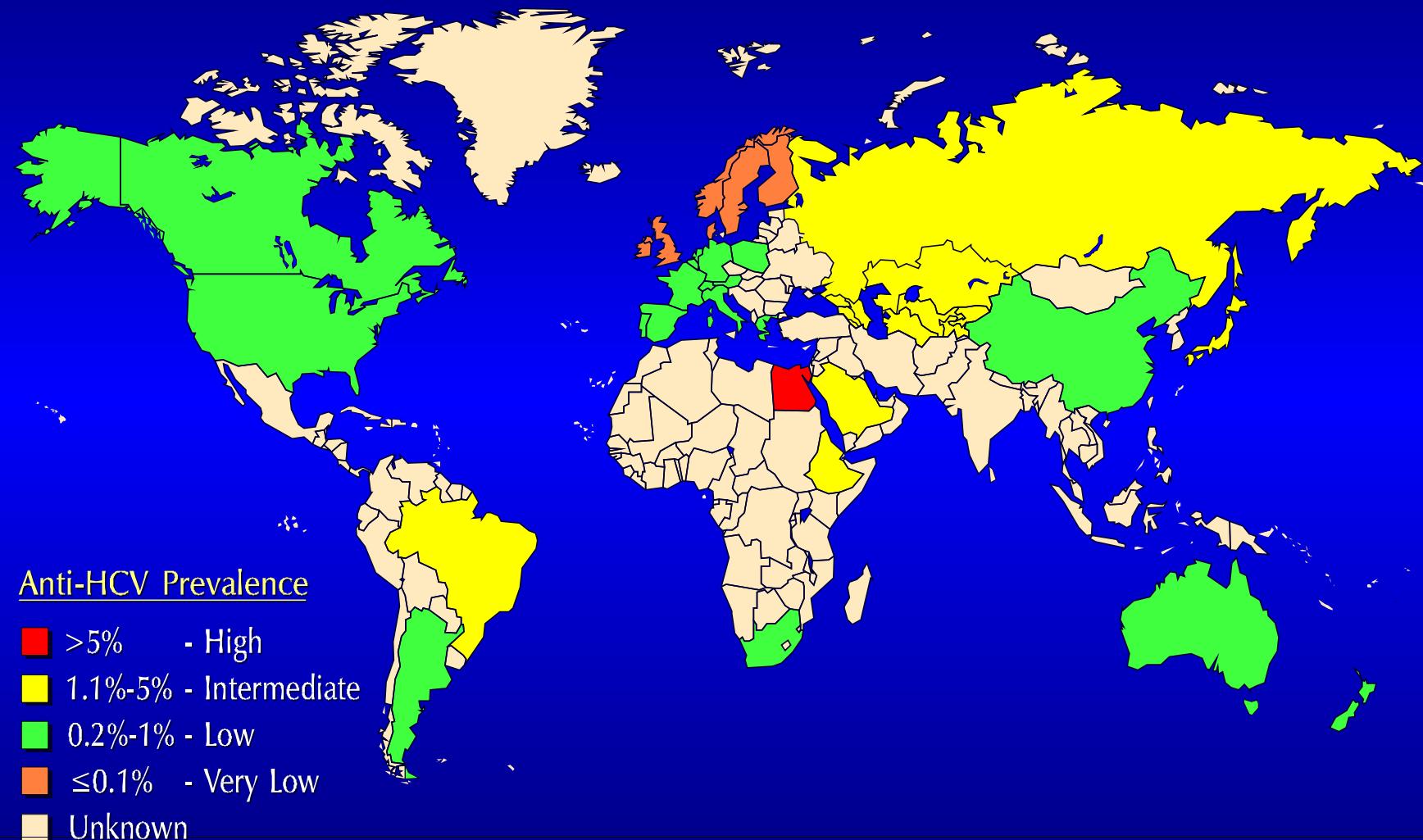
..... Capsid Protein
C

..... Nucleic Acid

..... Envelope Lipid

..... Envelope Glycoprotein
E2

Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors*

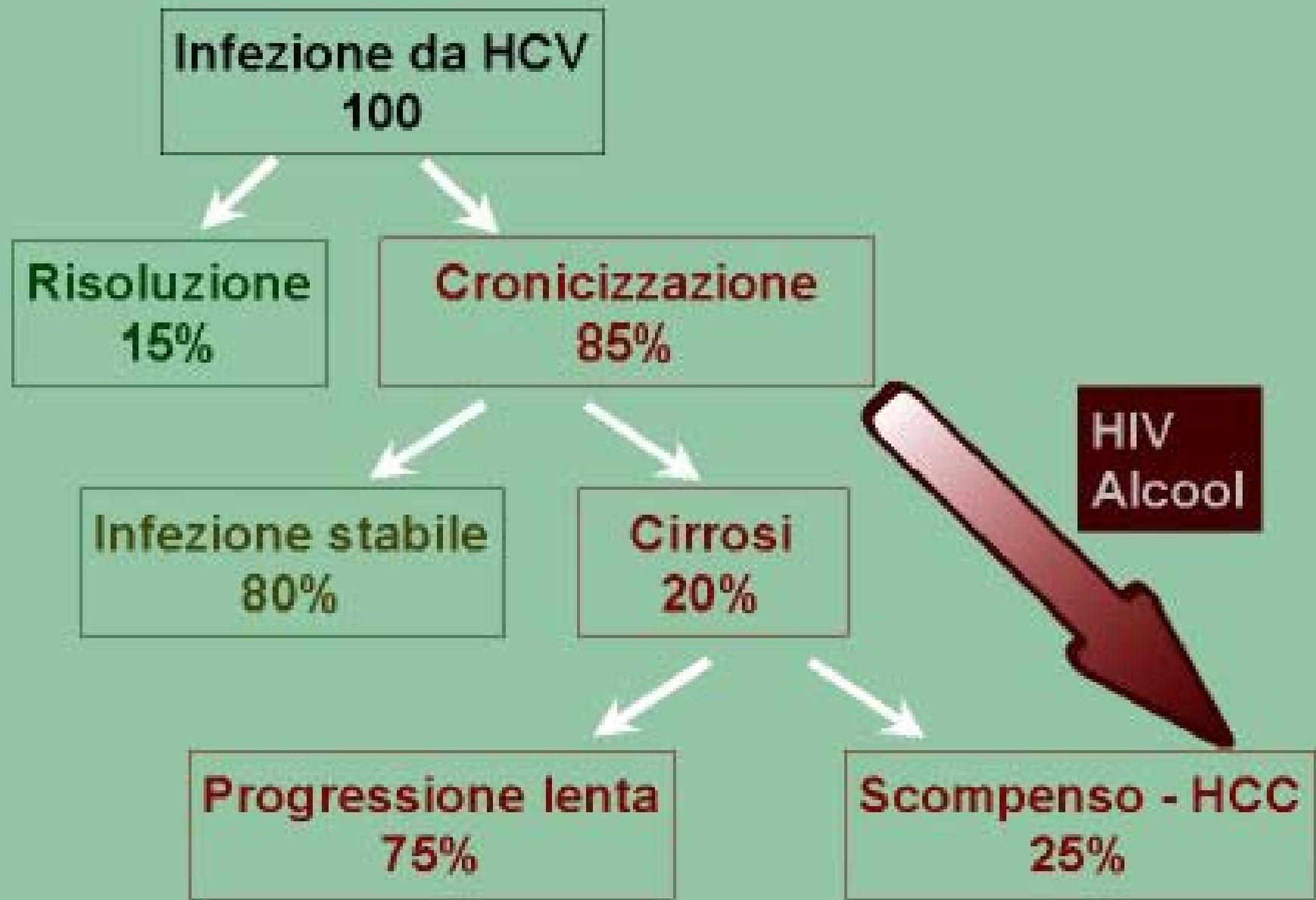


* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

EPATITE C (HCV)

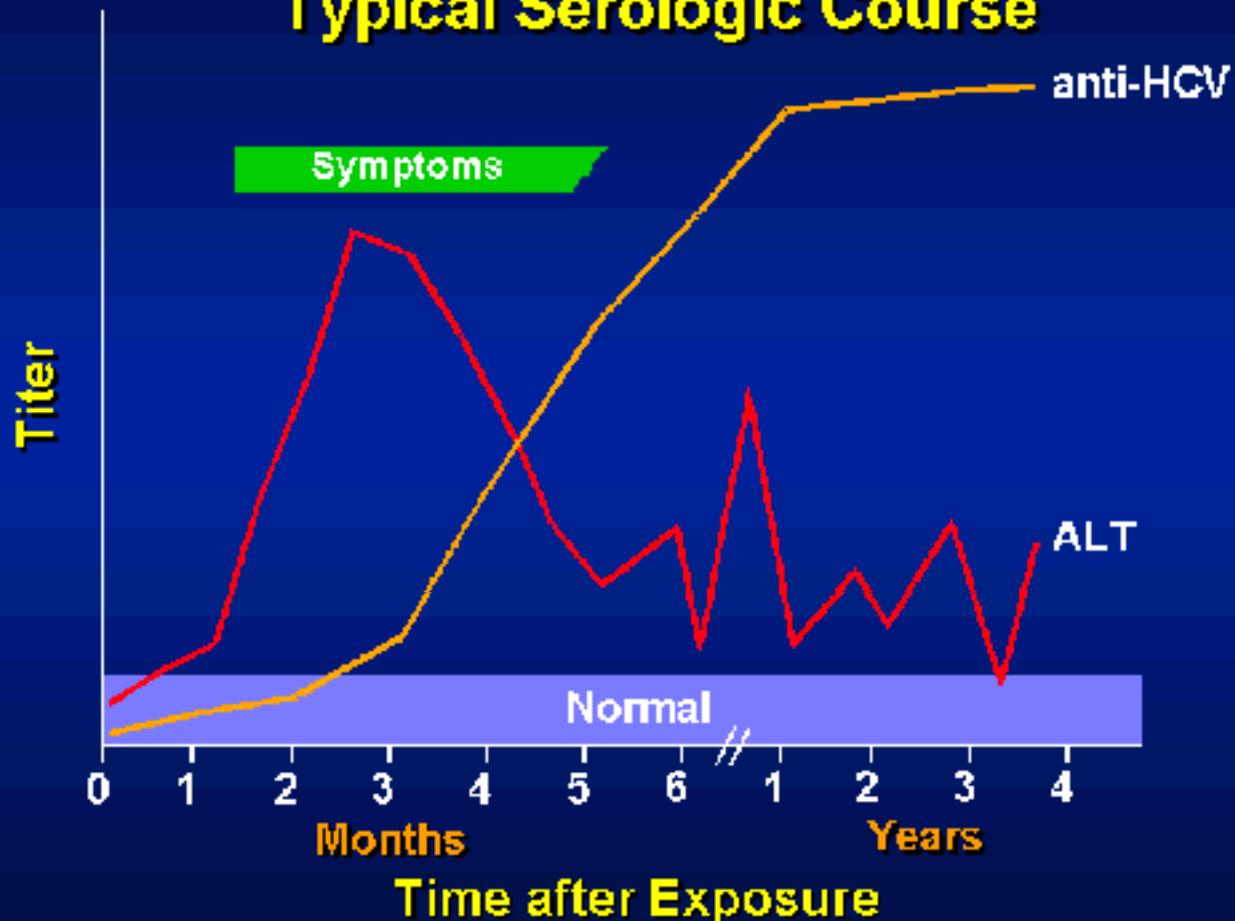
Patogenesi

- **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



CDC
Centers for Disease Control and Prevention

Perchè non eliminiamo il virus?

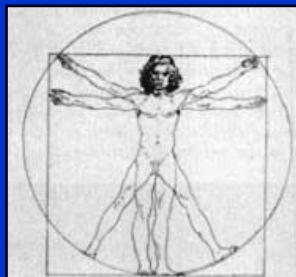
Persistenza virale e immune escape

- 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

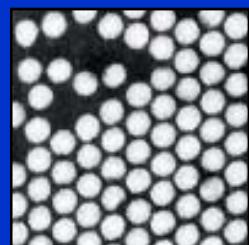
I virus in genere hanno elevata variabilità genetica



8 milioni anni
➡



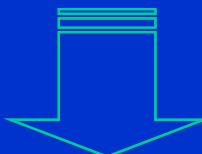
Differenza del 2%
nella sequenza genomica



5 giorni
➡



Differenza del 2%
nella sequenza genomica



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.

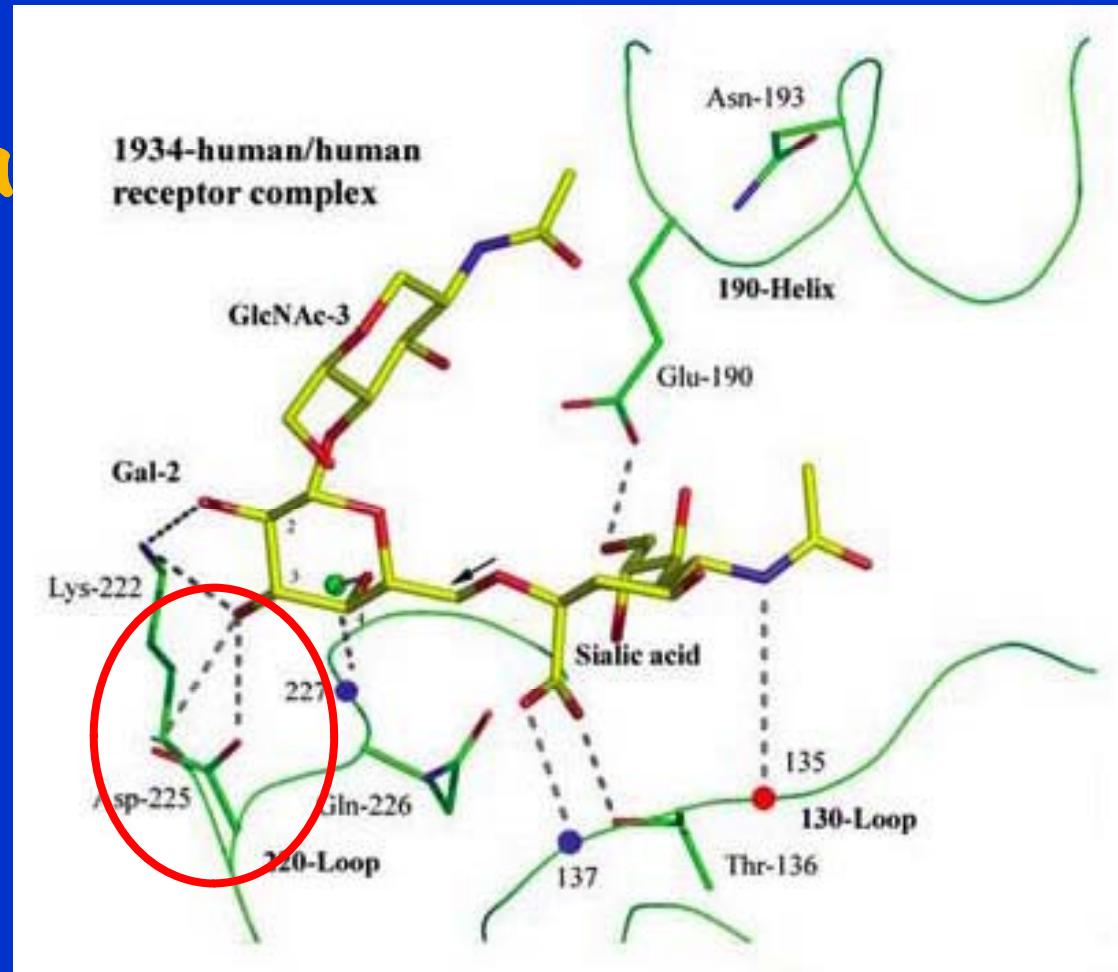


Spanish Influenza 1918-1919

Estimated deaths: 20-70 million

Spanish Influenza 1918-1919

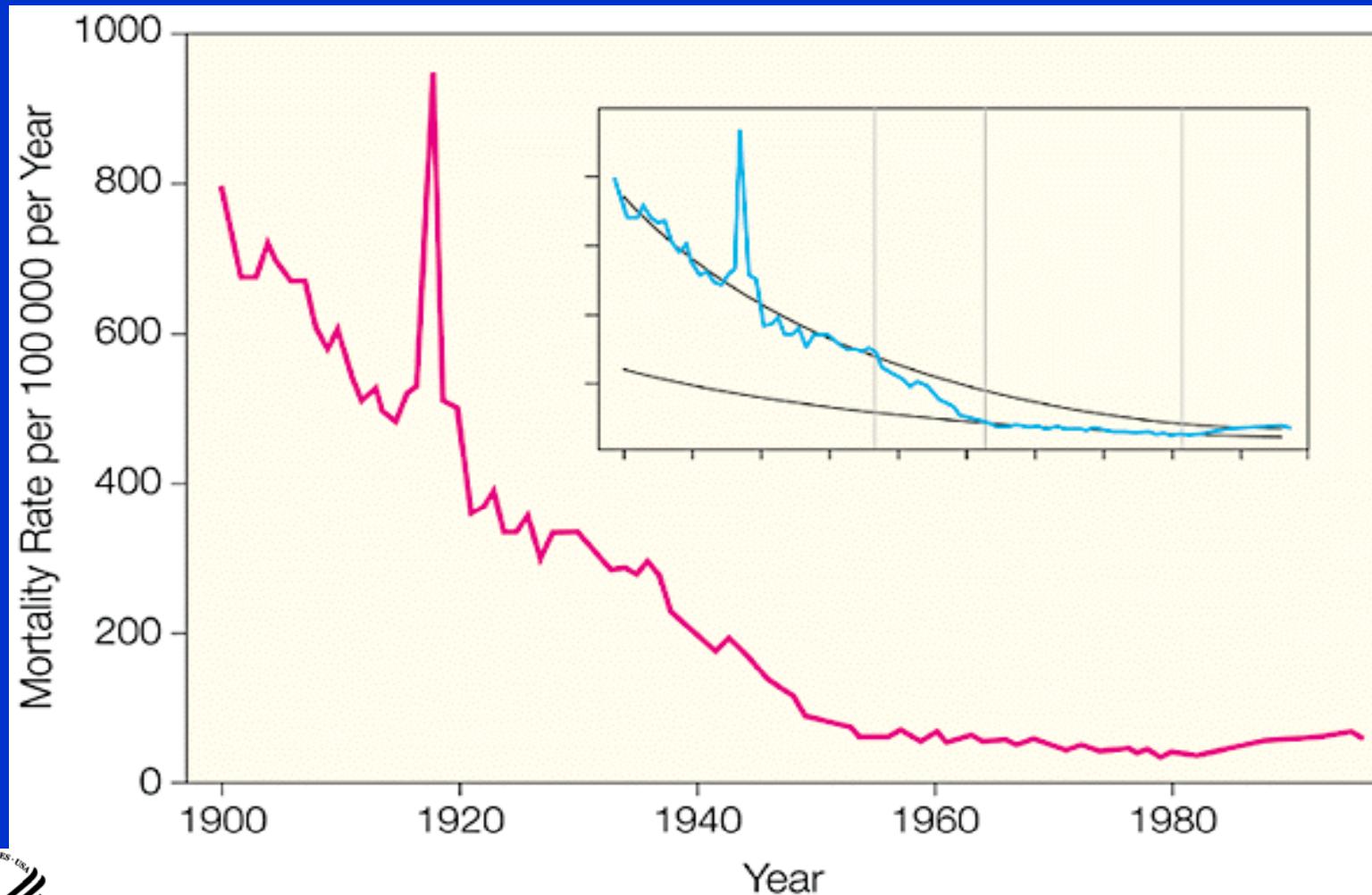
	Human Flu 1918	Human Flu 1934	Avian Flu
193	Ser	Asn	Ser
225	Gly/Asp	Asp	Gly



Avian flu mutated to efficiently recognize the human receptor

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

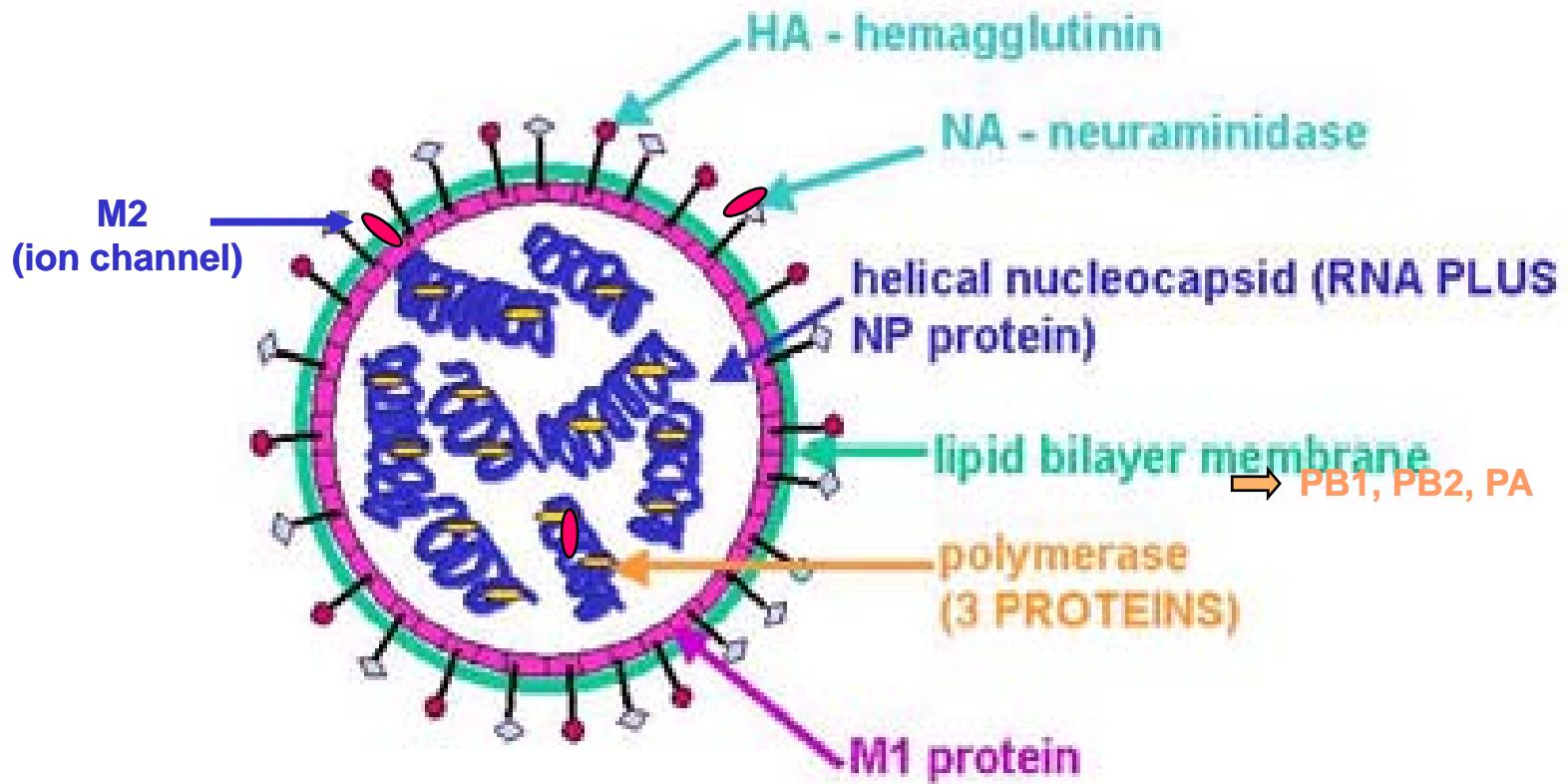
Infectious Disease Mortality, United States--20th Century



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

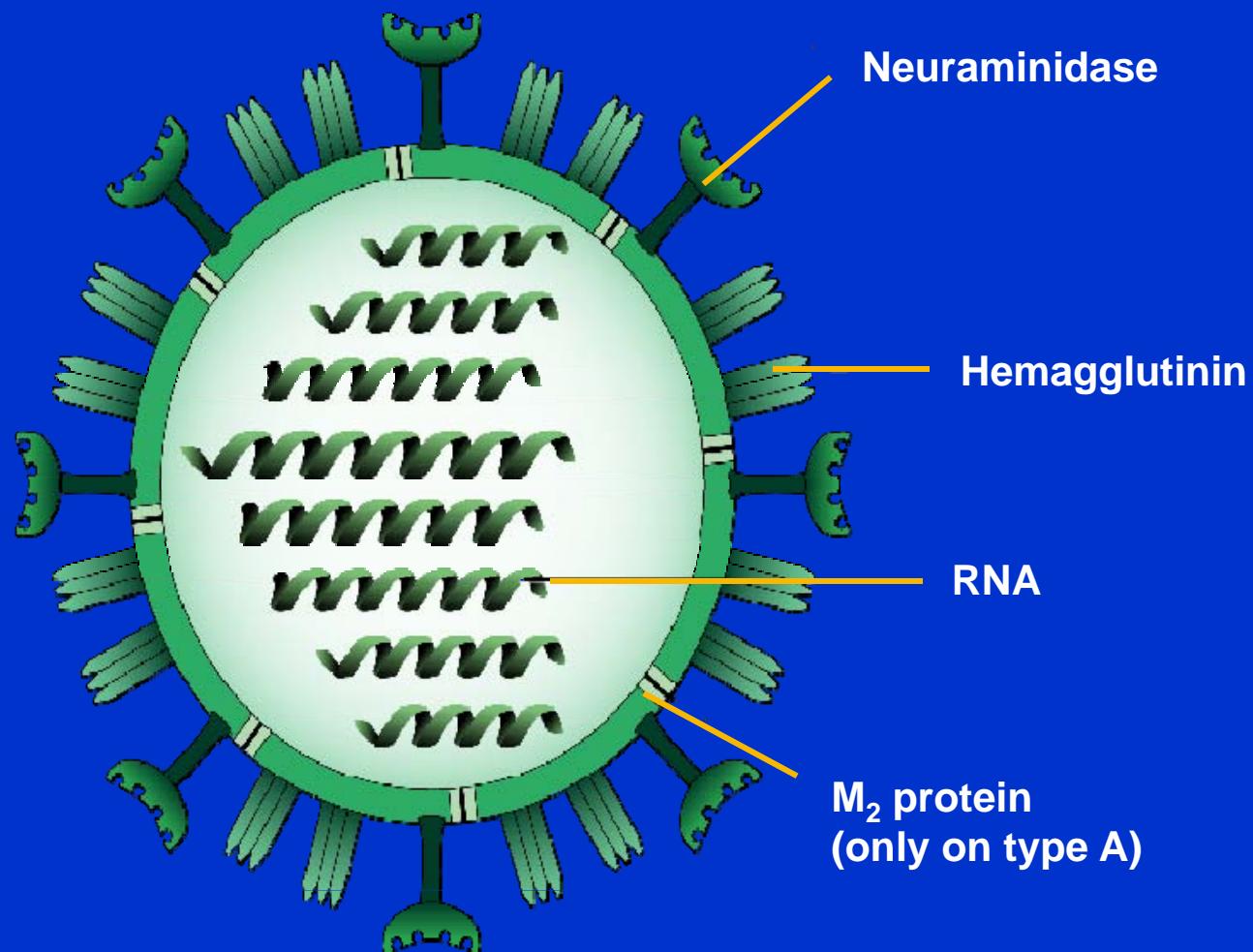


ORTHOFLUOVIRUSES

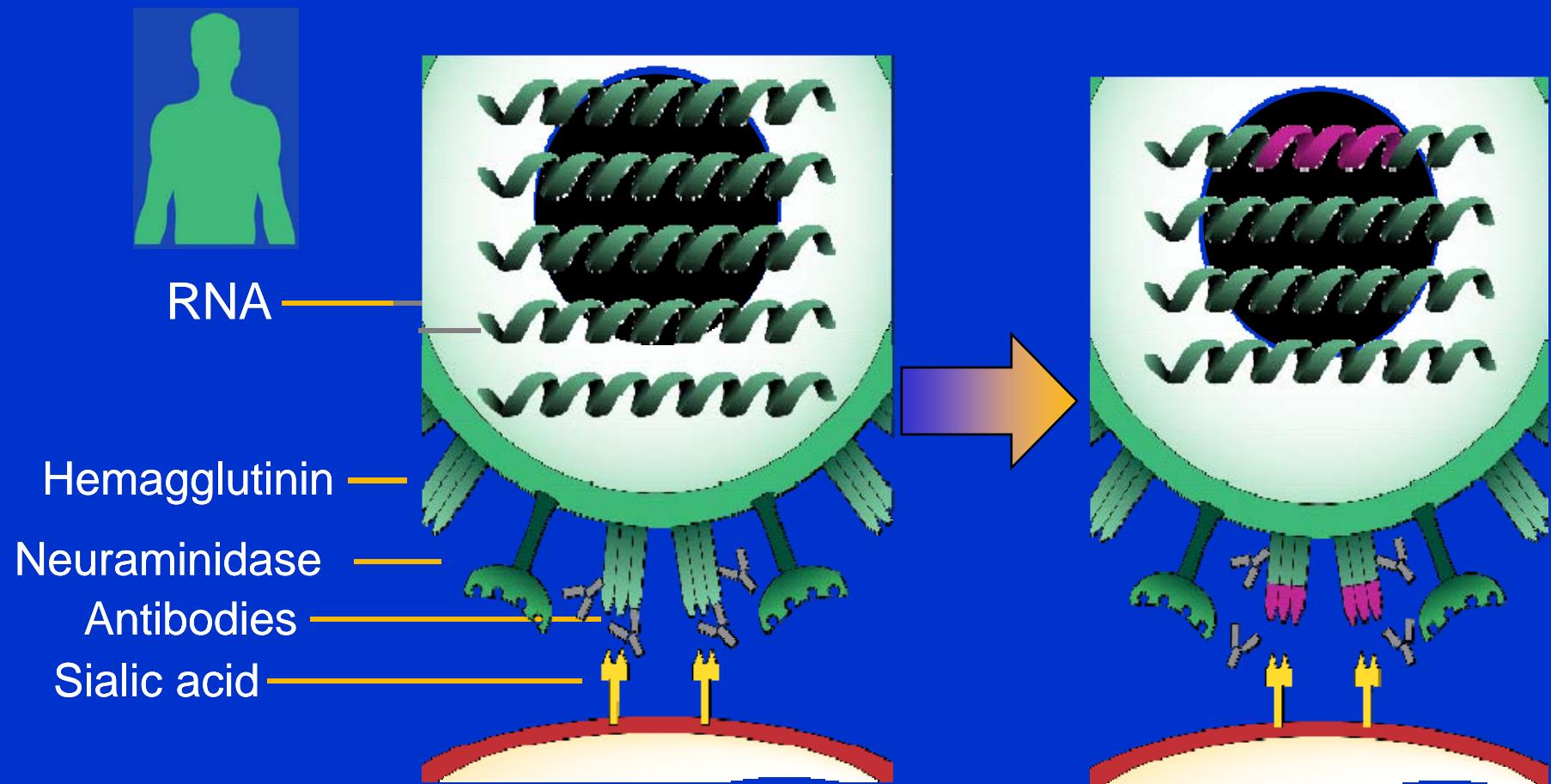


type A, B, C : NP, M protein
sub-types: HA or NA protein

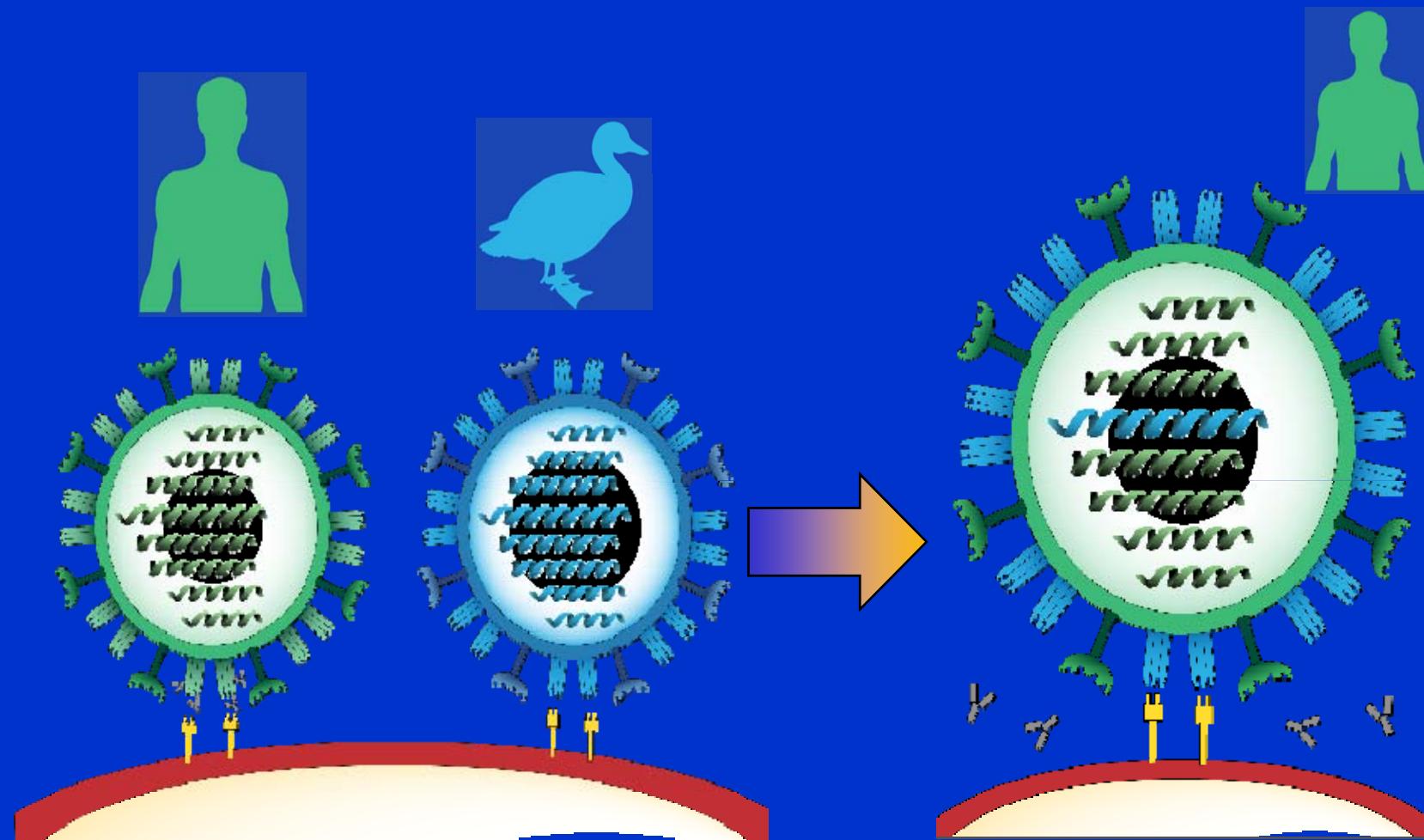
Influenza Surface Proteins



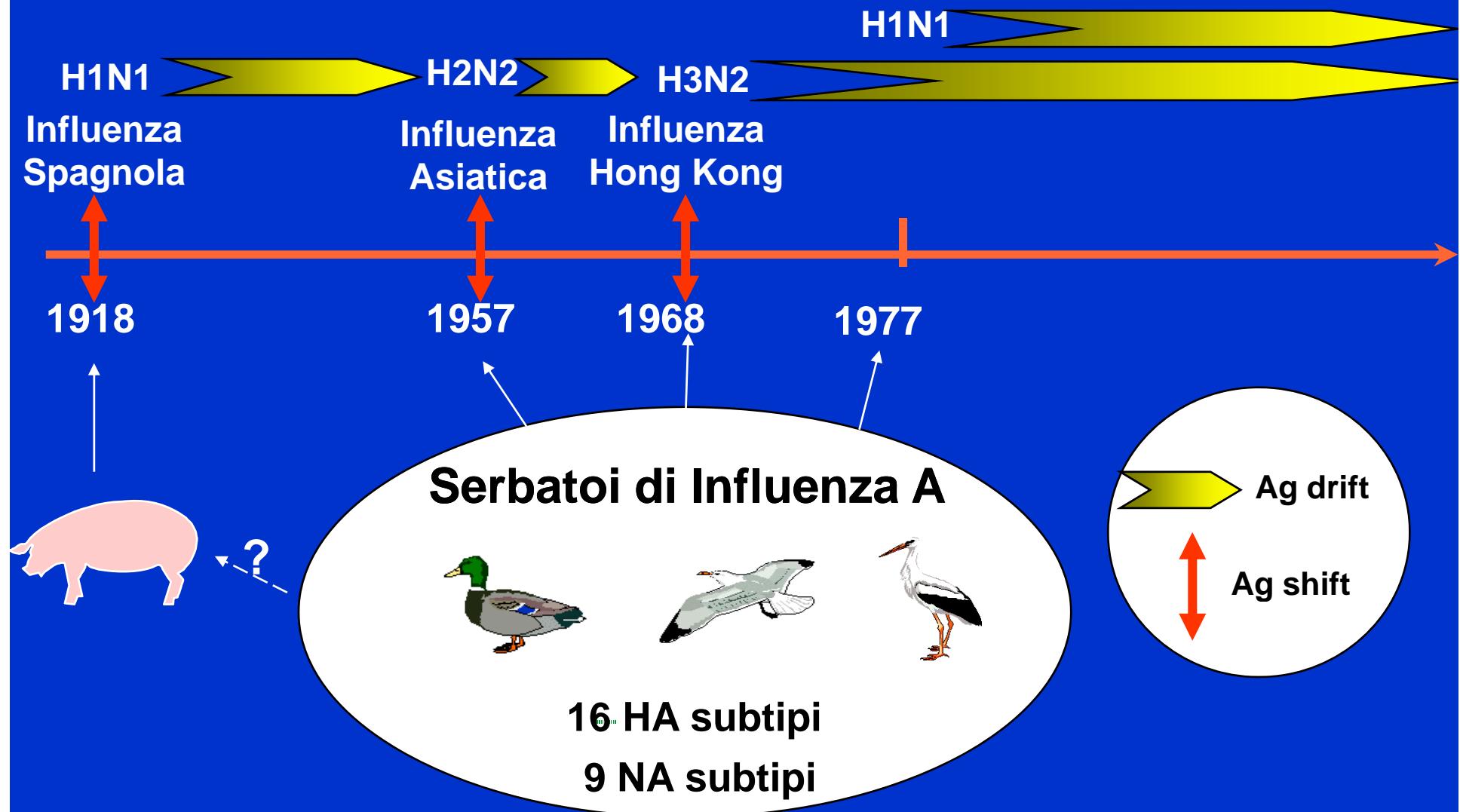
Antigenic Drift



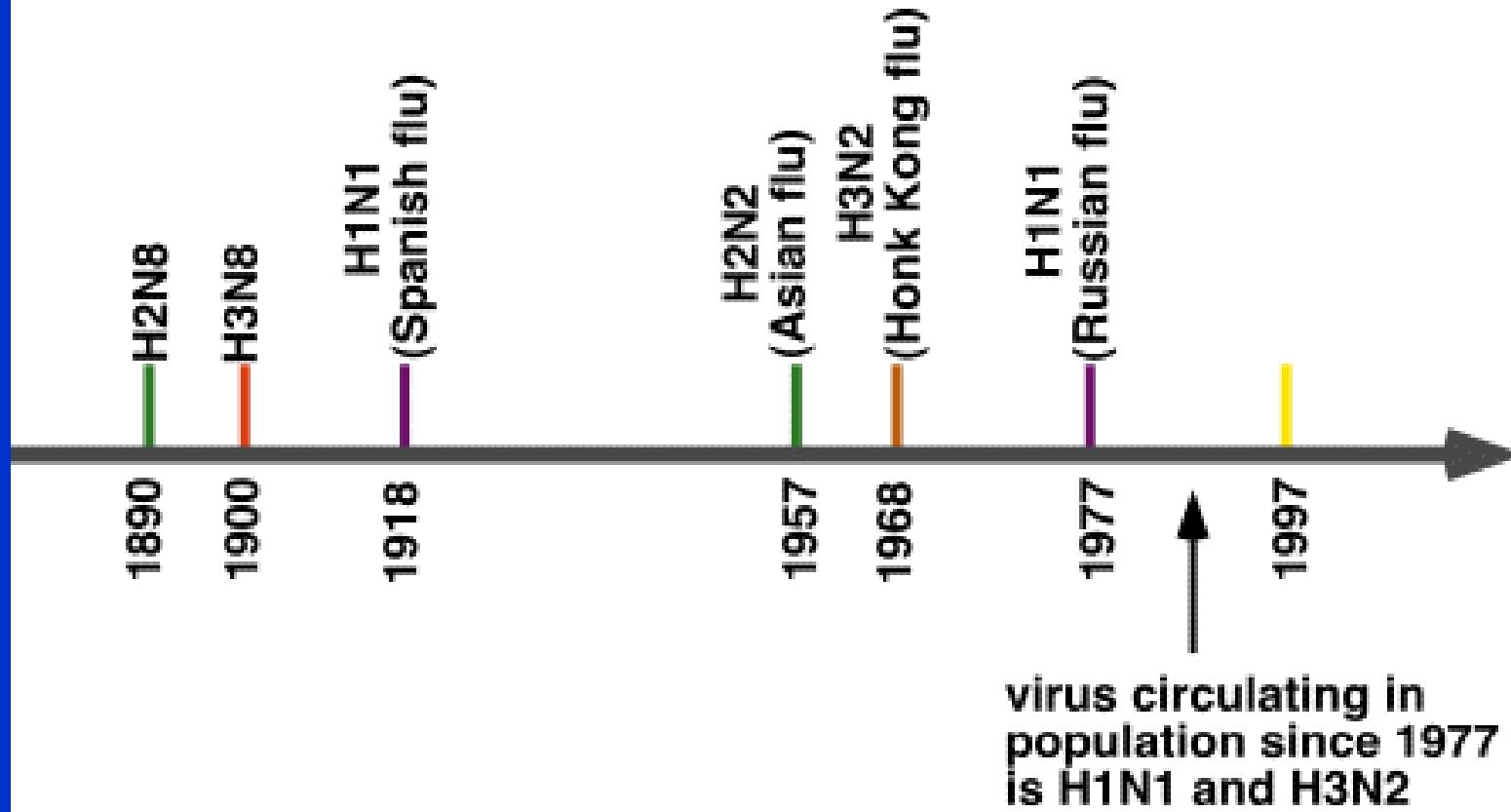
Antigenic Shift



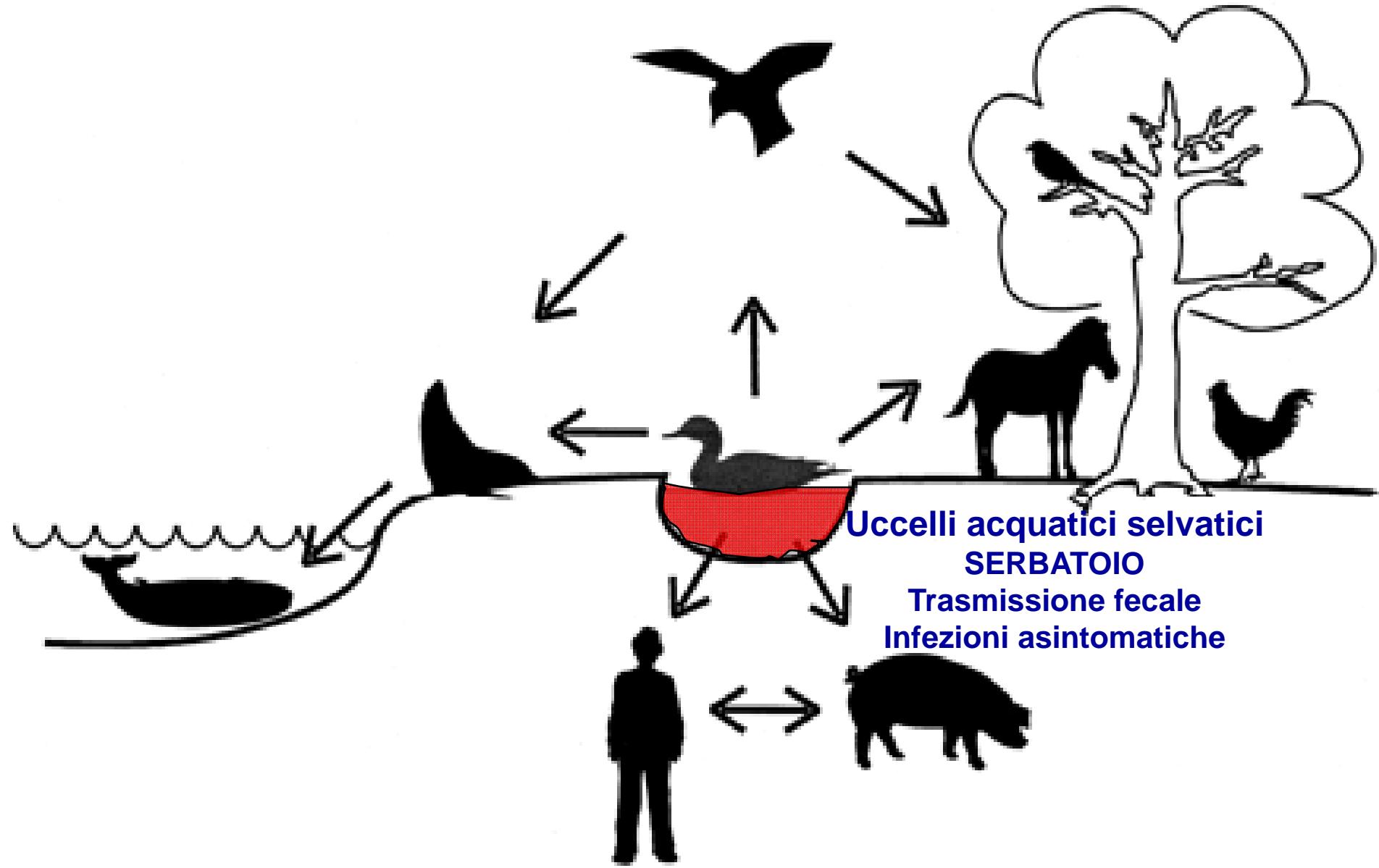
Circolazione dei virus dell'Influenza A negli uomini nell'ultimo secolo



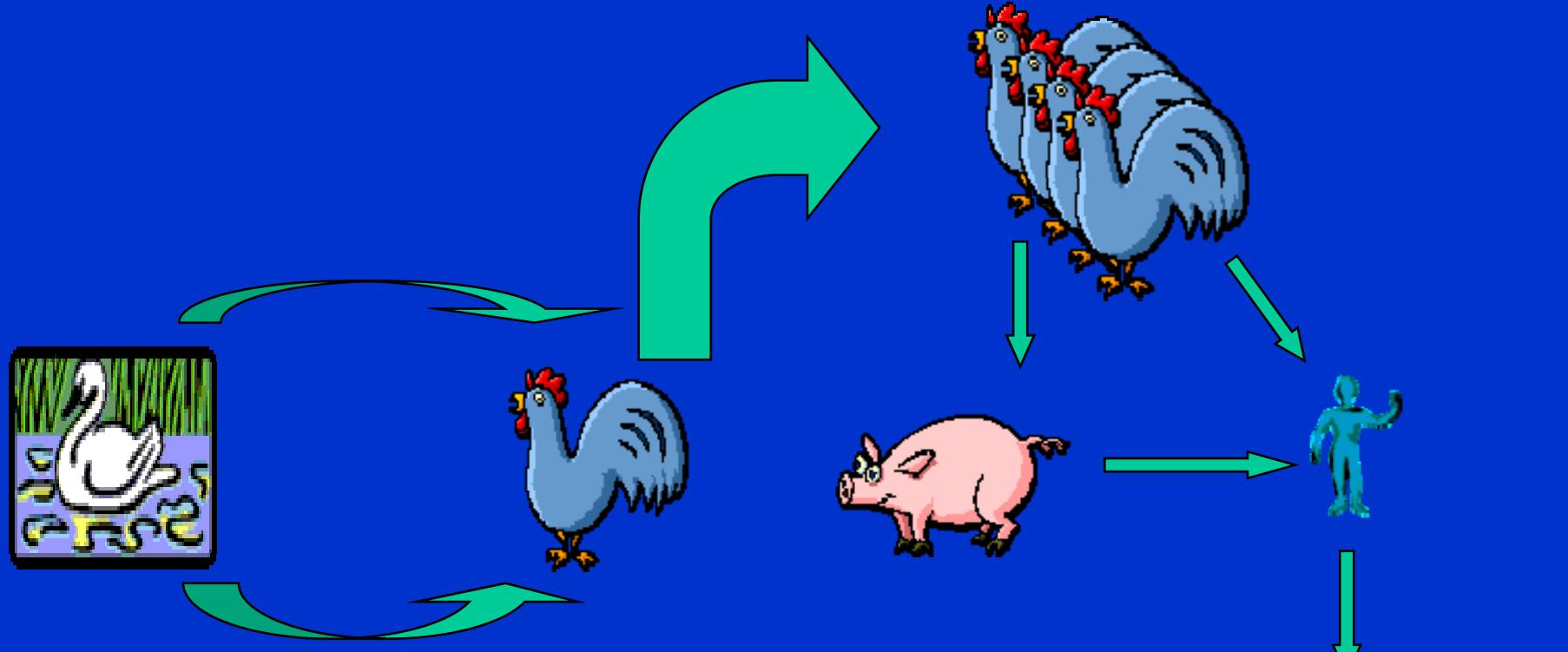
Influenza Type A Pandemics



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 potentialmente pandemico con maggiore affinità per l'uomo ed acquisire la capacità di passare facilmente da persona a persona

AVIAN INFLUENZA









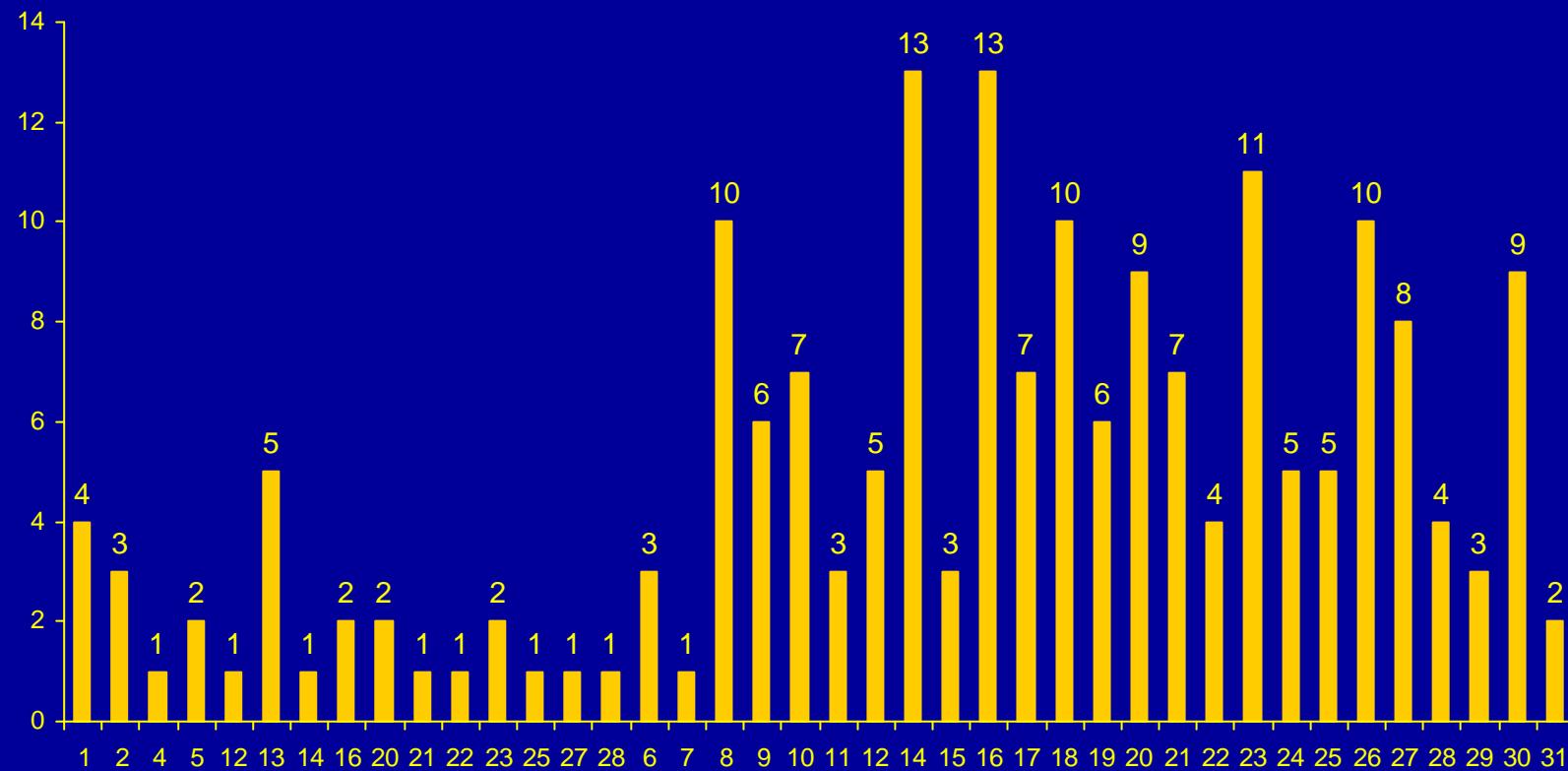




ANALISI DELLA RAPPRESENTAZIONE NEI MEDIA

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



FLU SHOTS

I NEED TO
SEE SOME I.D.

SHORTAGE
INFANTS, TODDLERS ONLY

Cox &
Forkum
©2004

www.CoxAndForkum.com

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	CMV
			Roseolovirus	HHV-6	HHV-6
			Roseolovirus	HHV-7	HHV-7
Gammaparvovirus	Variable	Lymphoid tissue	Lymphocryptovirus	HHV-4	EBV
			Radinovirus	HHV-8	KSHV

HERPES SIMPLEX

HSV-1 → e' di solito associato ad infezioni che coinvolgono la metà 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



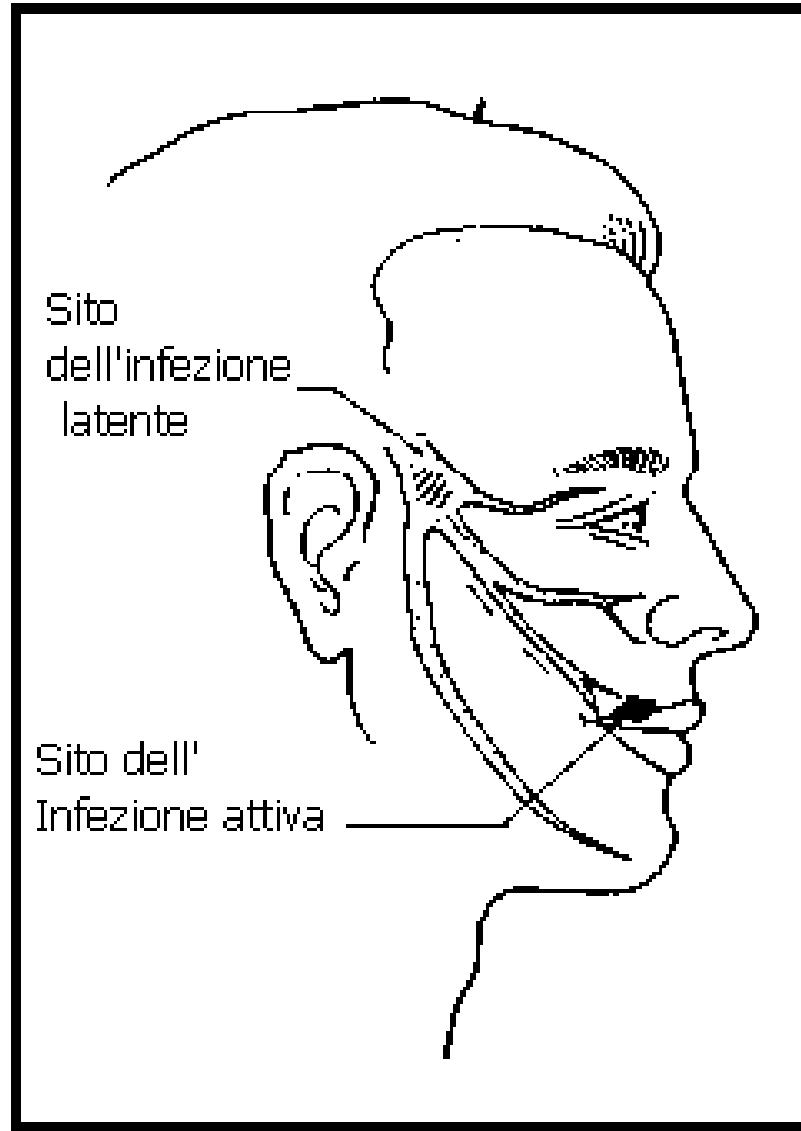
Herpetic Whitlow



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



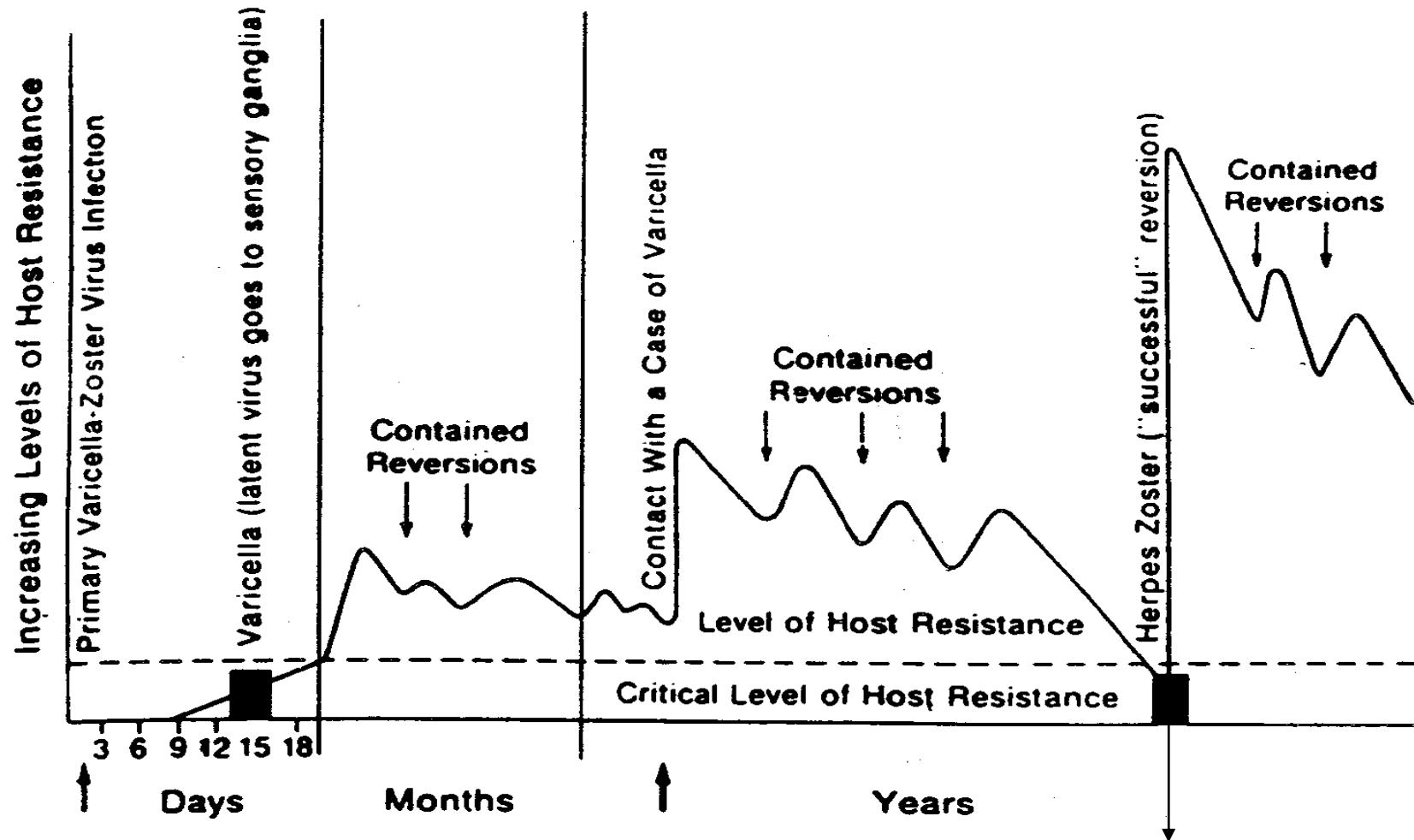
VARICELLA-ZOSTER VIRUS

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

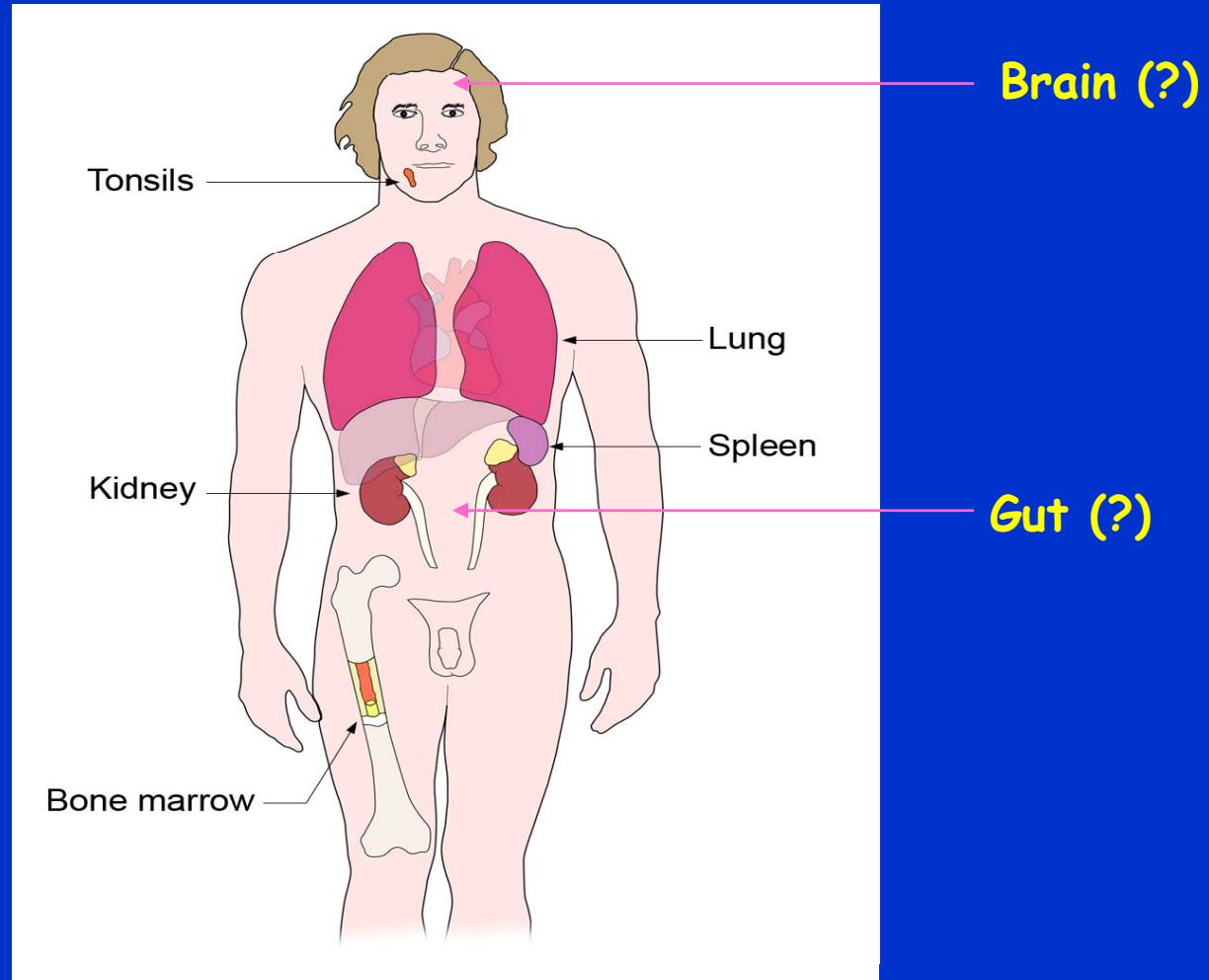
Family: POLYOMAVIRIDAE

- 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



Caldarelli-Stefano, JNV 1999



La Peste

La 1° **pandemia** storicamente descritta inizia 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 1/3 e 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 vita migliorò per i sopravvissuti
 - Salari elevati basati sulla base della domanda e dell'offerta sono forse le basi del capitalismo?

Conseguenze Religiose

- Preoccupazione 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



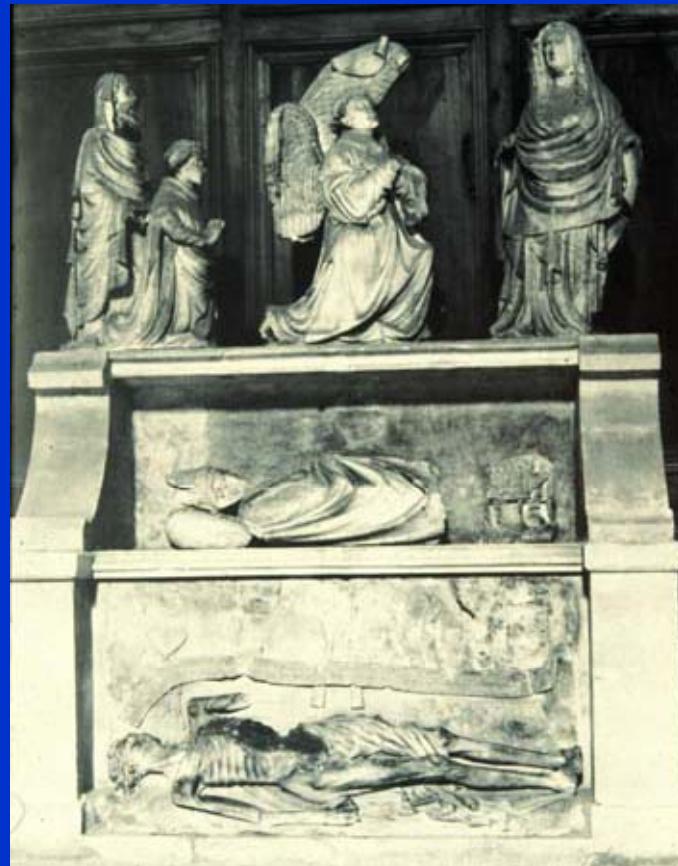
Conseguenze culturali

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

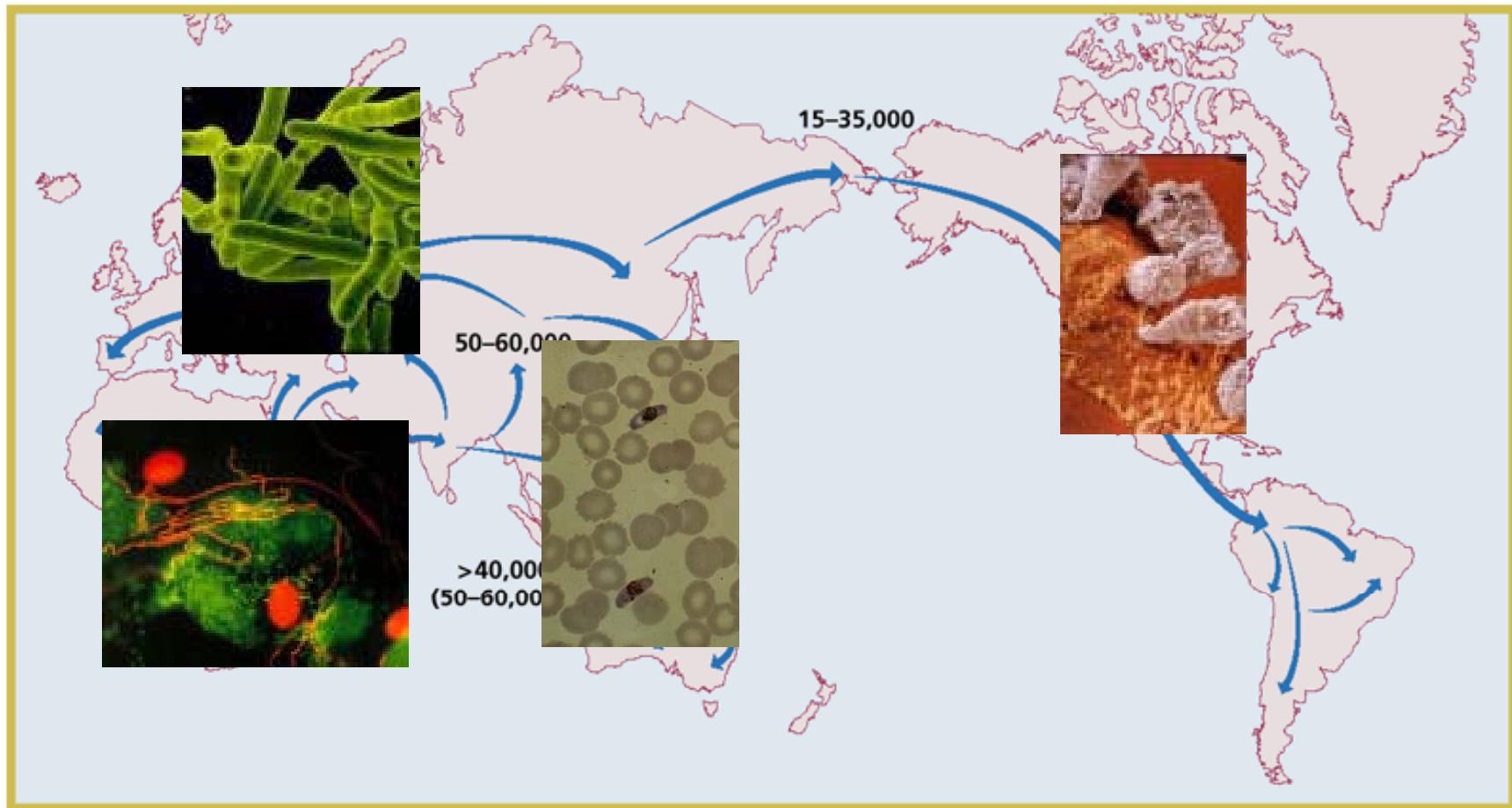
Dance of Death



Preoccupation with Death



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



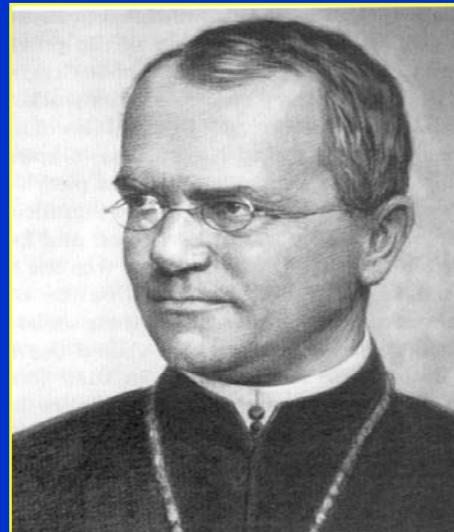
Genetic variants conferring an advantage to better adaptation will be selected

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



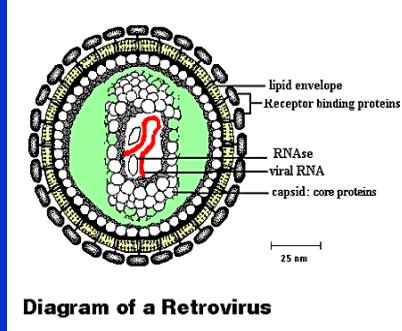
Mendel-Human traits are determined by individual genes which function independently of other genes and of environmental influences



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 !!

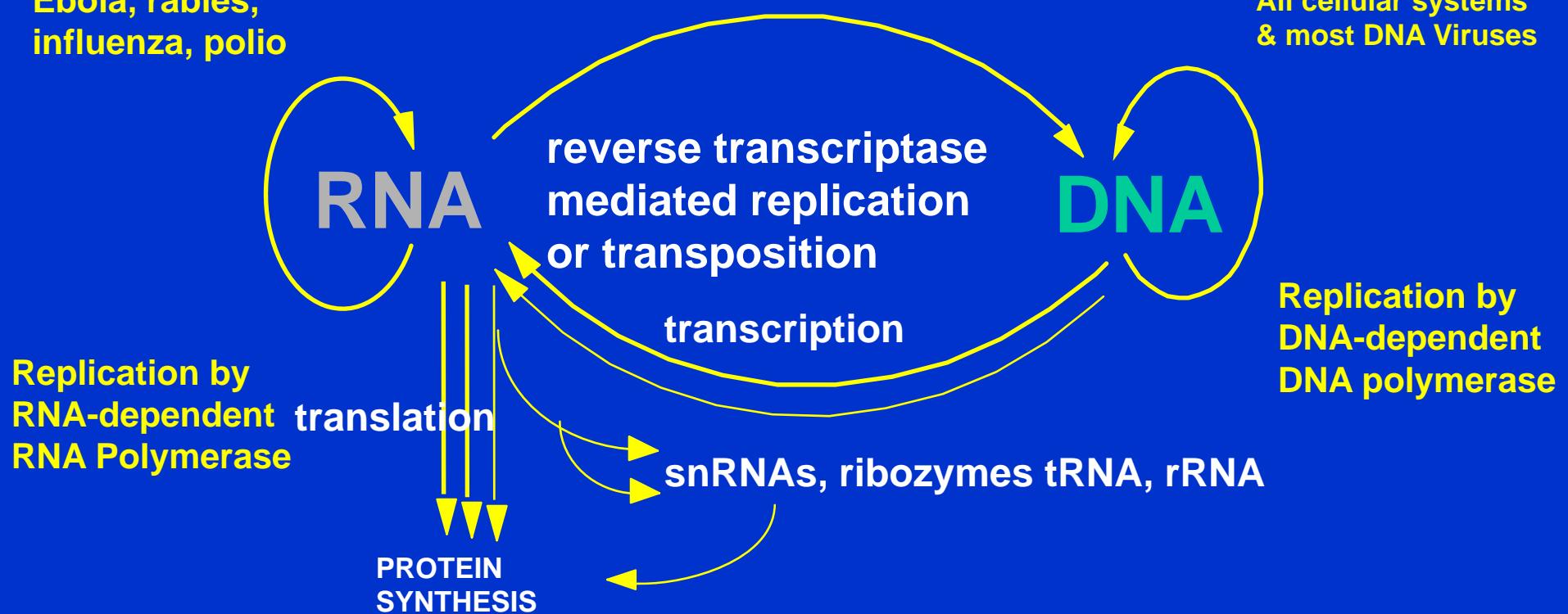


Retroid Agents

Retroviruses, retrotransposons,
pararetroviruses, retroposons,
**retroplasmids, retrointrons, and
retroids**

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

All cellular systems
& most DNA Viruses

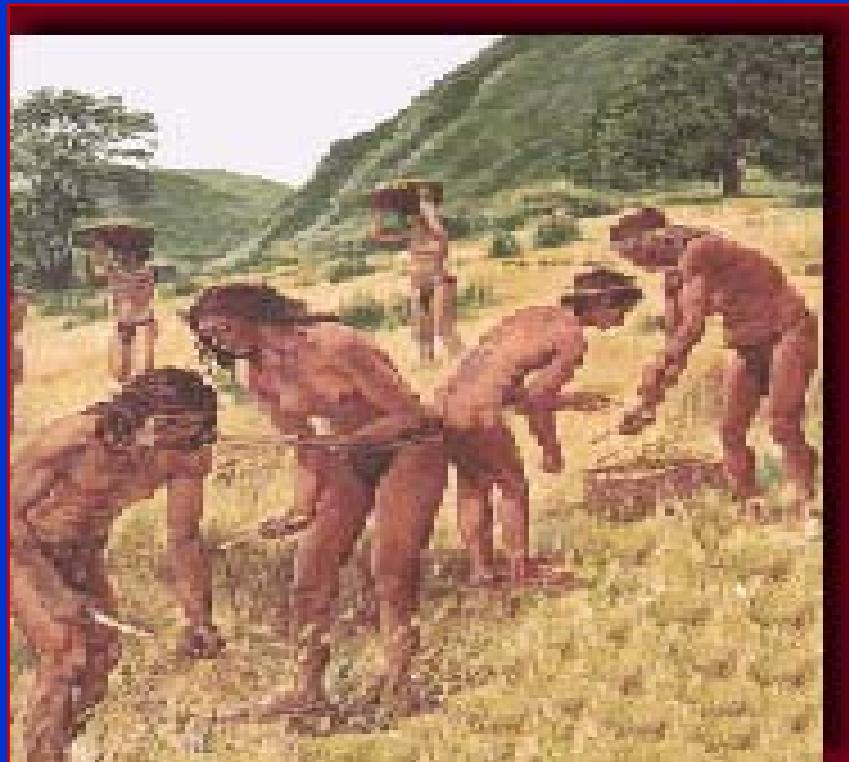


Retrovirus Endogeni

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 chromosomes X clone bWXD547
- 7) RHERV Human sapiens chromosome 4 clone BB9M23 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 *Saccharomyces cerevisiae*
- 23) DIRS Slime mold retrotransposon ,*Dictyostelium discoideum*
- 24) Copia Copia Retrovirus, BACR08I01 *Drosophila melanogaster*

B) Retroposons:

- 25) LINE H-Lin-Human LINE

C) Retrointons:

- 26) Intron NADH (nad1) gene mitochondrial gene class II intron *Vicia faba*

4) Retroplasmids:

- 27) PMAUP mitochondrial plasmid , *Neurospora crassa*

5) Retrons:

- 28) Retron Retron EC86,*E. Coli*

6) Archea:

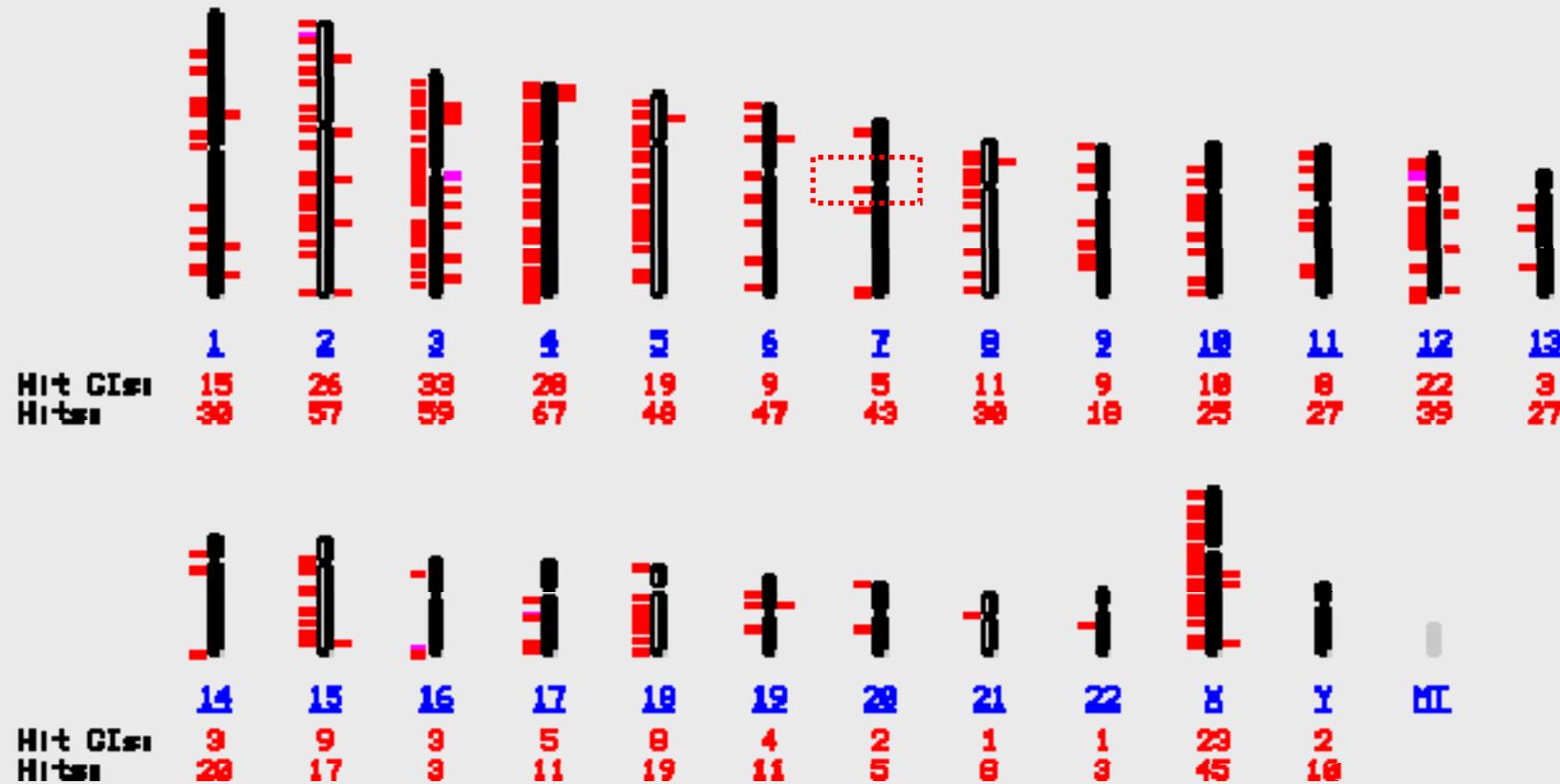
- 29) Archaea RT from *Methanosaerina acetivorans*

7) TERT:

- 30) HTERT Human Telomere Elongation Reverse Transcriptase

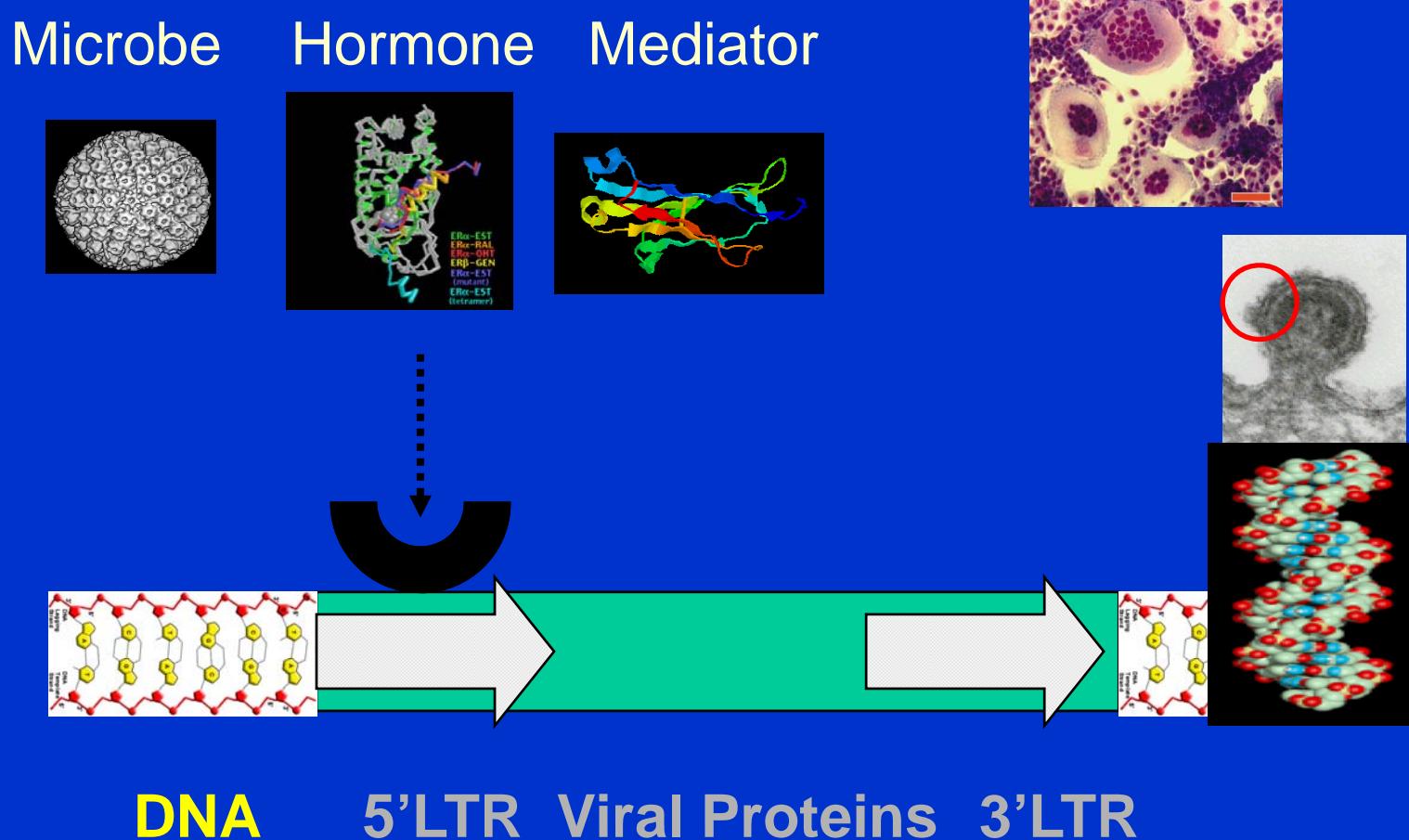
Herv-W Envelope

Chromosomal Distribution



Endogenous Retroviruses

Activation and Transcription



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