

## I VIRUS

I virus sono assemblaggi organizzati di proteine, acidi nucleici e altre macromolecole che hanno la peculiare caratteristica di non essere capaci di riprodursi autonomamente; essi infatti sfruttano l'apparato biosintetico della cellula infettata (cellula ospite) per riprodurre il proprio materiale genetico e le proprie strutture proteiche e per tale motivo i virus vengono definiti come parassiti endocellulari obbligati.

Le caratteristiche principali che definiscono un virus sono:

- **Parassitismo Intracellulare Obbligato:** Non possono vivere né riprodursi autonomamente. Devono infettare una cellula ospite e utilizzarne il macchinario metabolico (ribosomi, enzimi, energia) per replicarsi. Fuori dalla cellula, sono inerti.
- **Acellularità:** Non sono costituiti da cellule e non hanno una struttura cellulare completa (mancano di citoplasma, organuli, ecc.).
- **Dimensioni Estremamente Piccole:** Sono molto più piccoli dei batteri e visibili solo al microscopio elettronico (tipicamente tra 20 e 300 nanometri).
- **Genoma Semplice:** Contengono un solo tipo di acido nucleico come materiale genetico: DNA o RNA, mai entrambi. Questo genoma è racchiuso in un rivestimento proteico.
- **Struttura Essenziale:** Il virione (particella virale completa) è costituito da un acido nucleico (DNA o RNA) e un capsido (involucro proteico). Alcuni virus possiedono anche un involucro membranoso (pericapside) esterno, derivato dalla cellula ospite.
- **Specificità d'Ospite e di Tessuto:** Infettano selettivamente solo determinate specie e tipi di cellule, grazie all'interazione specifica tra le loro proteine di superficie e i recettori cellulari.



### L'Acido Nucleico Virale: Il Cuore del Virus

L'acido nucleico è la componente fondamentale di ogni virus, rappresentando il suo genoma. È il "libretto di istruzioni" genetico che contiene tutte le informazioni necessarie al virus per replicarsi all'interno di una cellula ospite.

Ecco le sue caratteristiche principali:

## 1. Tipo di Acido Nucleico: DNA o RNA

A differenza di tutti gli organismi cellulari (che hanno il DNA come genoma), i virus sono unici perché il loro materiale genetico può essere o DNA o RNA, ma mai entrambi contemporaneamente. Questa è una delle principali basi per la loro classificazione.

### Struttura del Genoma

L'acido nucleico virale può presentarsi in diverse forme:

#### DNA:

- \* A doppia elica (dsDNA): La forma più comune, simile al DNA cellulare. Può essere lineare (es. Herpesvirus, Adenovirus) o circolare (es. Papillomavirus).

- \* A singola elica (ssDNA): Meno comune, può essere lineare o circolare (es. Parvovirus).

#### RNA:

- \* A doppia elica (dsRNA): Relativamente raro (es. Rotavirus).

- \* A singola elica (ssRNA): Molto comune e si distingue ulteriormente per la sua "polarità":

- \* Polarità positiva (+): Funziona direttamente come mRNA. Significa che i ribosomi della cellula ospite possono leggerlo e tradurlo subito in proteine virali (es. Coronavirus, Poliovirus).

- \* Polarità negativa (-): Non può essere letto direttamente dai ribosomi. Deve prima essere trascritto in una molecola di mRNA a polarità positiva da un enzima virale (RNA polimerasi RNA-dipendente) che il virus porta con sé (es. virus dell'Influenza, Morbillo).

### Segmentazione

In alcuni virus, il genoma (spesso RNA) è diviso in più segmenti separati (es. il virus dell'Influenza ha 8 segmenti). Questa segmentazione permette il riassortimento genetico (scambio di segmenti tra diversi virus), favorendo la loro evoluzione e la comparsa di nuove varianti.

### Funzione Principale: Codifica e Controllo

L'acido nucleico virale codifica per:

- \* Proteine strutturali: Quelle che andranno a formare il capsido e l'eventuale pericapside dei nuovi virioni.

- \* Proteine non strutturali: Enzimi e fattori necessari per la replicazione virale (es. polimerasi, proteasi) e per la manipolazione della cellula ospite.

### Il Capside Virale: La Scatola di Protezione

Il capsid è il rivestimento proteico che racchiude e protegge l'acido nucleico (genoma) del virus. Immaginalo come una "scatola protettiva" o un "guscio" che avvolge il materiale genetico.

## Composizione e Struttura

- \* È composto da numerose subunità proteiche ripetute, chiamate capsomeri. Questi capsomeri si auto-assemblano in strutture altamente ordinate e simmetriche.
- \* Il modo in cui i capsomeri si assemblano determina la simmetria del capsid, che è una delle caratteristiche morfologiche principali dei virus:
  - \* **Simmetria Elicoidale:** I capsomeri si dispongono a spirale attorno all'acido nucleico, formando una struttura allungata, tubolare o filamentosa. Un esempio è il virus del morbillo o il virus della rabbia.
  - \* **Simmetria Icosaedrica:** I capsomeri formano un poliedro a 20 facce triangolari equilateri. Questa forma è molto efficiente per racchiudere un volume massimo con il minimo di unità proteiche. Esempi includono gli Adenovirus e gli Herpesvirus.
  - \* **Simmetria Complessa:** Alcuni virus, soprattutto quelli più grandi, non rientrano nelle due simmetrie precedenti e presentano una struttura più elaborata e asimmetrica. I Poxvirus (come il virus del vaiolo) e molti batteriofagi (virus che infettano i batteri) sono esempi di virus con simmetria complessa.

## Funzioni del Capsid

- \* **Protezione del Genoma:** La funzione primaria è proteggere l'acido nucleico virale dalla degradazione fisica, chimica ed enzimatica (ad esempio, dalle nucleasi) nell'ambiente extracellulare.
  - \* **Determinazione della Forma Virale:** Il capsid conferisce la forma caratteristica al virione.
  - \* **Riconoscimento e Attacco:** Nei virus nudi (quelli senza involucro esterno), le proteine del capsid sono direttamente responsabili del riconoscimento e del legame ai recettori specifici presenti sulla superficie della cellula ospite, permettendo l'adesione iniziale.
  - \* **Conferimento dell'Antigenicità:** Le proteine del capsid sono spesso riconosciute dal sistema immunitario dell'ospite e inducono una risposta immunitaria.
- L'insieme del capsid e dell'acido nucleico racchiuso al suo interno è chiamato nucleocapsid.

## L'Involucro Membranoso (Pericapsid o Envelope): Un Mantello Esterno

L'involucro membranoso, noto anche come pericapsid o envelope, è uno strato lipidico esterno che circonda il capsid in una sottoclasse di virus, definiti "virus rivestiti" (enveloped viruses). I virus che ne sono privi sono chiamati "virus nudi" (non-enveloped viruses).

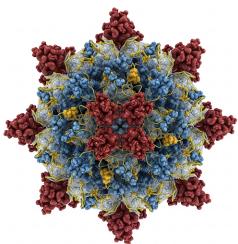
## Composizione e Origine

- \* Il pericapside è una membrana lipidica che il virus acquisisce dalla cellula ospite durante il processo di gemmazione (budding). Mentre il virione figlio si forma e esce dalla cellula, si "avvolge" in un pezzo della membrana cellulare dell'ospite (che può essere la membrana plasmatica, la membrana nucleare o le membrane del reticolo endoplasmatico/Golgi).
- \* Nonostante la sua origine cellulare, il pericapside è arricchito di glicoproteine virali. Queste sono proteine codificate dal genoma virale e modificate (glicosilate) dagli apparati della cellula ospite (es. reticolo endoplasmatico e Golgi) prima di essere inserite nella membrana che diventerà l'involucro virale. Queste glicoproteine sporgono dalla superficie del virione come "spicole" o "peplomeri".

## Funzioni dell'Involucro Membranoso

Le funzioni del pericapside e delle glicoproteine virali sono essenziali per il ciclo infettivo dei virus rivestiti:

- \* **Riconoscimento e Attacco:** Le glicoproteine virali presenti sul pericapside sono le principali responsabili del riconoscimento e del legame specifico ai recettori sulla superficie della cellula ospite. Questo determina il tropismo virale.
- \* **Penetrazione (Fusione):** Nelle infezioni da virus rivestiti, il pericapside media l'ingresso nella cellula. Spesso, si fonde direttamente con la membrana plasmatica della cellula ospite o con la membrana di un endosoma (dopo che il virus è stato internalizzato tramite endocitosi), rilasciando il nucleocapside all'interno.
- \* **Conferimento dell'Antigenicità:** Le glicoproteine virali sono i principali antigeni che scatenano la risposta immunitaria dell'ospite e sono bersagli ideali per lo sviluppo di vaccini e farmaci antivirali.
- \* **Sensibilità Ambientale:** La natura lipidica del pericapside lo rende vulnerabile a solventi lipidici (come alcol o detersivi), calore, disidratazione e pH estremi. Per questo motivo, i virus rivestiti sono generalmente meno stabili nell'ambiente esterno rispetto ai virus nudi e si trasmettono più facilmente tramite contatto diretto o goccioline respiratorie.



Successivamente all'infezione di una cellula procariote da parte di un batteriofago (virus che infetta i batteri) il batterio potrà andare incontro a due a due destini:

## CICLO LITICO E CICLO LISOGENO.

### CICLO LITICO

Il materiale genetico del virus viene incluso nel DNA batterico per poi essere trascritto e tradotto assieme a esso. Si avrà così la produzione delle proteine del capsido e la proliferazione di nuovi elementi virali, i quali raggiungeranno un numero talmente elevato da causare lo scoppio (lisi) e quindi la morte della cellula infettata.

#### Il Ciclo Litico: La Strategia Virulenta di Replicazione Virale

Il ciclo litico è una delle due principali strategie replicative adottate dai batteriofagi (virus che infettano i batteri). È un tipo di infezione "virulenta" perché il suo esito finale è sempre la lisi, ovvero la distruzione e la morte, della cellula ospite. Questo ciclo è caratterizzato da una produzione rapida ed efficiente di nuove particelle virali.

#### Fasi del Ciclo Litico:

##### \* Adsorbimento (Attacco):

Il ciclo inizia con l'adesione specifica del batteriofago alla superficie della cellula batterica. Il fago riconosce e si lega a recettori specifici presenti sulla parete cellulare o sulla capsula del batterio tramite le sue strutture di attacco (spesso fibre della coda). Questa interazione è altamente selettiva e determina quale tipo di batterio il fago può infettare.

##### \* Penetrazione (Iniezione):

Una volta avvenuto l'attacco, il fago inietta il suo materiale genetico (DNA o RNA) direttamente nel citoplasma del batterio. Il capsido proteico del fago, che ha svolto la sua funzione protettiva, rimane all'esterno della cellula, come un "guscio" vuoto. Questo processo è altamente specializzato e differisce significativamente dall'ingresso dei virus nelle cellule animali.

##### \* Biosintesi (Replicazione del Genoma e Sintesi delle Proteine Virali):

Questa è la fase in cui il virus prende il controllo completo del macchinario metabolico del batterio. Il genoma virale appena introdotto dirige la sintesi di enzimi e proteine virali precoci che hanno due scopi principali:

\* **Degradazione del DNA ospite:** Molti fagi producono nucleasi che frammentano il DNA del batterio, impedendo alla cellula di svolgere le proprie funzioni vitali e liberando nucleotidi da utilizzare per la sintesi del DNA virale.

\* **Sintesi delle componenti virali:** Il macchinario batterico viene "reindirizzato" a replicare il genoma virale numerose volte e a sintetizzare le proteine strutturali (che formeranno il capsido, la coda, ecc.) e le proteine non strutturali (come le polimerasi virali, se necessarie) del fago.

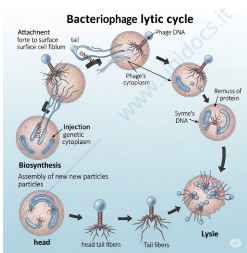
##### \* Assemblaggio (Maturazione):

Le nuove copie del genoma virale e le proteine strutturali virali sintetizzate si auto-assemblano in modo ordinato per formare nuove particelle di fago complete e funzionali (virioni). Questo processo può avvenire spontaneamente o essere facilitato da proteine ausiliarie.

#### \* Lisi e Rilascio:

Nella fase finale, il fago produce enzimi specifici, come il lisozima, che degradano la parete cellulare del batterio ospite dall'interno. Questo provoca la rottura (lisi) della cellula batterica, rilasciando un gran numero di nuovi fagi infettivi nell'ambiente circostante. Questi nuovi virioni sono ora liberi di infettare altre cellule batteriche, propagando l'infezione e continuando il ciclo.

Il ciclo litico è quindi una strategia di replicazione rapida e distruttiva, essenziale per la sopravvivenza dei fagi virulenti e per il controllo delle popolazioni batteriche in natura.



## CICLO LISOGENO

Il materiale genetico del virus viene incluso nel DNA batterico ma non viene né trascritto né tradotto. Questo meccanismo permette di replicare il materiale genetico virale assieme a quello della cellula infetta per poi trascrivere il materiale genetico virale assieme a quello della cellula infetta per poi trascrivere e tradurlo secondariamente in risposta a determinati stimoli attivanti.

### Il Ciclo Lisogeno: Una Coesistenza Silenziosa

Il ciclo lisogeno è una strategia di replicazione adottata da particolari tipi di batteriofagi, chiamati fagi temperati. A differenza del ciclo litico, il ciclo lisogeno non porta all'immediata distruzione della cellula batterica ospite, ma stabilisce una relazione di coesistenza in cui il genoma virale viene replicato insieme a quello del batterio.

#### Fasi del Ciclo Lisogeno:

##### \* Adsorbimento e Penetrazione:

Come nel ciclo litico, il fago temperato si lega specificamente alla superficie della cellula batterica e inietta il suo acido nucleico (generalmente DNA) nel citoplasma dell'ospite.

##### \* Integrazione:

Questa è la fase chiave che distingue il ciclo lisogeno. Invece di prendere immediatamente il controllo del macchinario cellulare per replicarsi, il DNA del fago si integra direttamente nel cromosoma batterico dell'ospite. Il DNA virale integrato in questo modo viene chiamato

profago. L'integrazione è mediata da enzimi virali specifici (es. integrasi).

**\* Replicazione del Profago (Stato di Lisogenia):**

Una volta integrato, il profago rimane in uno stato latente e inattivo. La maggior parte dei geni virali sono repressi da proteine specifiche (proteine repressore virali). Di conseguenza, non vengono prodotte nuove particelle virali e la cellula batterica non viene danneggiata.

Ogni volta che la cellula batterica si divide, il profago viene replicato passivamente insieme al cromosoma batterico e trasmesso a tutte le cellule figlie. Le cellule batteriche che contengono un profago sono dette lisogene.

**\* Induzione (Passaggio al Ciclo Litico):**

Lo stato di lisogenia non è permanente. In determinate condizioni di stress ambientale per la cellula ospite (ad esempio, esposizione a radiazioni UV, agenti chimici mutageni, carenza di nutrienti, ecc.), il profago può "attivarsi". Questo processo è chiamato induzione.

Durante l'induzione, il profago si escinde (si stacca) dal cromosoma batterico. Una volta libero, il genoma virale inizia a dirigere un ciclo litico, prendendo il controllo della cellula e portando alla produzione di nuovi fagi e alla lisi della cellula ospite.

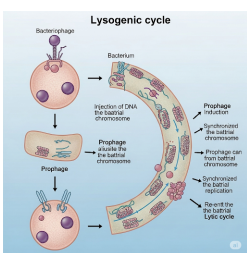
**Importanza del Ciclo Lisogeno:**

**\* Conversione Lisogena:** L'integrazione di un profago può conferire nuove proprietà fenotipiche al batterio ospite. Questo fenomeno è chiamato conversione lisogena. Ad esempio, molti fagi lisogeni codificano per tossine che rendono il batterio patogeno per l'uomo (es. la tossina difterica è codificata da un profago nel *Corynebacterium diphtheriae*, la tossina botulinica nel *Clostridium botulinum*, e alcune tossine enteriche nell'*Escherichia coli* O157:H7).

**\* Vantaggio Evolutivo per il Virus:** Il ciclo lisogeno permette al fago di sopravvivere in condizioni sfavorevoli per la lisi o di diffondersi ampiamente nella popolazione batterica senza uccidere subito l'ospite.

**\* Trasduzione:** Il processo di escissione imperfetta del profago può portare all'incorporazione di geni batterici all'interno del virione. Questi geni possono poi essere trasferiti a un nuovo batterio infettato, un fenomeno chiamato trasduzione, che è un importante meccanismo di scambio genetico tra batteri.

In sintesi, il ciclo lisogeno è una forma di parassitismo virale più "discreta", in cui il virus coesiste con l'ospite, replicando il proprio genoma passivamente, ma mantenendo la capacità di attivare un ciclo litico distruttivo in risposta a segnali specifici.



## IL CICLO DI UN VIRUS ANIMALE

## **Il Ciclo Replicativo di un Virus Animale: Una Sequenza di Eventi Finemente Orchesrati**

Il ciclo di vita di un virus animale è un processo altamente coordinato e si articola in diverse fasi sequenziali, ciascuna delle quali è essenziale per la produzione di nuove particelle virali. Ogni fase rappresenta anche un potenziale bersaglio per i farmaci antivirali.

### **Fasi del Ciclo Replicativo Virale Animale:**

#### **\* Adsorbimento (Attacco):**

\* **Descrizione:** Questa è la fase iniziale in cui il virione si lega alla superficie della cellula ospite. È un processo altamente specifico.

\* **Meccanismo:** Le proteine virali di superficie (chiamate ligandi, come le glicoproteine del pericapside nei virus rivestiti o le proteine del capsido nei virus nudi) si legano in modo complementare a specifici recettori cellulari presenti sulla membrana plasmatica della cellula ospite.

\* **Importanza:** La presenza di questi recettori è il fattore chiave che determina il tropismo virale (cioè quali tipi di cellule o tessuti il virus può infettare). Ad esempio, il virus HIV si lega al recettore CD4 e ai co-recettori CCR5 o CXCR4 sui linfociti T, mentre il SARS-CoV-2 si lega al recettore ACE2.

#### **\* Penetrazione (Ingresso):**

\* **Descrizione:** Il virione (o il suo materiale genetico) entra all'interno della cellula ospite. Le modalità variano a seconda del tipo di virus (rivestito o nudo).

#### **\* Modalità per Virus Rivestiti:**

\* **Fusione diretta con la membrana plasmatica:** Il pericapside virale si fonde direttamente con la membrana cellulare dell'ospite. Il nucleocapside viene così rilasciato direttamente nel citoplasma (es. Virus dell'Immunodeficienza Umana - HIV, Paramixovirus). Questo processo è mediato da glicoproteine virali di fusione.

\* **Endocitosi seguita da fusione endosomiale:** Il virione viene inglobato dalla cellula tramite endocitosi, formando una vescicola (endosoma). All'interno dell'endosoma, l'ambiente acido (o altri segnali) induce un cambiamento conformazionale nelle glicoproteine virali, causando la fusione del pericapside con la membrana dell'endosoma. Il nucleocapside viene poi rilasciato nel citoplasma (es. Virus dell'Influenza).

#### **\* Modalità per Virus Nudi:**

\* **Endocitosi:** È la modalità più comune. Il virus viene inglobato in una vescicola endocitotica. All'interno della cellula, il capsido si disassembla o il virus forma pori per permettere al genoma di uscire dalla vescicola nel citoplasma (es. Poliovirus, Adenovirus).

\* **Attraversamento diretto della membrana (raro):** Alcuni virus potrebbero formare pori nella membrana per iniettare il proprio genoma, ma è meno documentato rispetto all'endocitosi.

#### **\* Spoliazione (Uncoating):**

\* **Descrizione:** In questa fase, il capsido virale si disgrega o si disassembla, liberando il genoma virale (e a volte anche enzimi virali essenziali) nel citoplasma o nel nucleo della cellula ospite.

\* **Meccanismo:** La spoliatura può essere innescata da cambiamenti di pH (se l'ingresso è avvenuto tramite endosomi), dall'azione di enzimi cellulari (proteasi) o da altri segnali all'interno della cellula. È una fase critica perché rende il genoma virale accessibile al macchinario replicativo cellulare.

\* **Biosintesi (Sintesi delle Componenti Virali):**

\* **Descrizione:** Questa è la fase in cui il virus prende il controllo metabolico della cellula e dirige la sintesi delle proprie macromolecole. È la fase più eterogenea e dipende fortemente dalla classe di Baltimore del virus.

\* **Trascrizione:** Il genoma virale viene utilizzato come stampo per la sintesi di mRNA virale. L'mRNA virale è poi tradotto dai ribosomi della cellula ospite. I virus a RNA spesso portano nel virione una propria RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), poiché le cellule eucariote non possiedono questo enzima.

\* **Traduzione:** L'mRNA virale viene tradotto dai ribosomi dell'ospite per produrre due tipi principali di proteine virali:

\* **Proteine strutturali:** Quelle che andranno a costituire i nuovi virioni (es. proteine del capsido, glicoproteine del pericapside).

\* **Proteine non strutturali:** Enzimi (es. polimerasi, proteasi, trascrittasi inversa per i retrovirus) e fattori che regolano la replicazione virale, la sintesi proteica e modulano la risposta immunitaria dell'ospite.

\* **Replicazione del Genoma:** Vengono sintetizzate molteplici copie del genoma virale, utilizzando gli stampi e gli enzimi (virali o cellulari) appropriati per la classe specifica del virus.

\* **Assemblaggio (Maturazione):**

\* **Descrizione:** Le nuove copie del genoma virale e le proteine strutturali neo-sintetizzate si riuniscono e si auto-assemblano per formare nuovi nucleocapsidi (il capsido con l'acido nucleico all'interno).

\* **Localizzazione:** Questo processo può avvenire nel citoplasma (per la maggior parte dei virus a RNA e alcuni a DNA come i Poxvirus) o nel nucleo della cellula (per molti virus a DNA come Herpesvirus e Adenovirus).

\* **Rilascio:**

\* **Descrizione:** I virioni maturi escono dalla cellula ospite per infettare nuove cellule. Anche questa fase varia in base alla presenza o meno del pericapside.

\* **Lisi Cellulare:** Tipica dei virus nudi (es. Poliovirus, Adenovirus) e di alcuni virus rivestiti (es. Poxvirus). I virioni si accumulano all'interno della cellula finché questa non si rompe (lisi), rilasciando un gran numero di virus. Questo porta spesso alla morte della cellula e a un evidente effetto citopatico (CPE).

\* **Gemmazione (Budding):** La modalità principale di rilascio per i virus rivestiti. I nucleocapsidi assemblati migrano verso una membrana cellulare (spesso la membrana plasmatica, ma anche la membrana nucleare o quelle del RE/Golgi) dove sono state precedentemente inserite le glicoproteine virali. Il nucleocapside spinge contro la membrana, formando una protrusione (gemma) che poi si stacca, avvolgendosi nella membrana e

acquisendo il suo pericapside. Questo processo può non causare la morte immediata della cellula, permettendo al virus di essere rilasciato continuamente e di stabilire infezioni persistenti o croniche (es. HIV, virus dell'Epatite B).

Il ciclo replicativo virale è una meraviglia di efficienza e adattamento, in cui il virus sfrutta al massimo le risorse della cellula ospite per garantire la propria sopravvivenza e propagazione. La comprensione di queste fasi è fondamentale per lo sviluppo di farmaci antivirali, che spesso mirano a bloccare uno o più di questi passaggi critici.

## I RETROVIRUS

I retrovirus rappresentano un tipo particolare di vironi caratterizzati dalla presenza di un enzima chiamato TRASCRIPTASI INVERSA . Il genoma di questi virus si presenta sotto forma di RNA , il quale grazie alla trascrittasi inversa , viene trascritto in una molecola di DNA complementare (cDNA) . Successivamente , il DNA virale così prodotto si integra nel genoma della cellula ospite e viene sottoposto ai processi di trascrizione e traduzione.

In questo modo verranno prodotte , oltre alle proteine funzionali alla sua cellula ospite, anche quelle necessarie alla sopravvivenza e alla replicazione del virus.

Uno dei retro virus più famosi è l'HIV il quale una volta infettati i linfociti T CD4+ provoca l'AIDS.

## I VIRUS ONCOGENI

I virus oncogeni a DNA sono una categoria ben studiata e comprendono alcuni dei più noti agenti virali associati al cancro nell'uomo.

Caratteristiche Generali e Meccanismi di Oncogenesi:

- \* **Integrazione o persistenza del genoma:** Il DNA virale tende a persistere nella cellula ospite, spesso integrandosi nel suo genoma o mantenendosi come episoma (una molecola di DNA circolare che si replica nel nucleo indipendentemente dai cromosomi dell'ospite). Questa persistenza è fondamentale per l'oncogenesi.

- \* **Produzione di oncoproteine virali:** Questi virus codificano per proteine virali (oncoproteine) che interagiscono con, e spesso inattivano, importanti proteine soppressori tumorali della cellula ospite. Le più importanti sono:

- \* **p53:** Una proteina "guardiana del genoma" che avvia la riparazione del DNA o l'apoptosi in caso di danno.

- \* **Retinoblastoma protein (Rb):** Una proteina che regola negativamente il ciclo cellulare, bloccando la proliferazione.

- \* **Inattivando queste proteine,** le oncoproteine virali rimuovono i "freni" alla proliferazione cellulare, permettendo una crescita incontrollata.

- \* **Promozione della proliferazione cellulare:** Alcune proteine virali possono attivare direttamente vie di segnalazione cellulare che promuovono la crescita e la divisione delle cellule.

\* **Inflammatione cronica:** Alcuni virus a DNA inducono un'inflammatione cronica nel tessuto infetto, che può creare un microambiente favorevole allo sviluppo del cancro.

**Esempi di Virus Oncogeni a DNA Umani:**

\* **Papillomavirus Umano (HPV):**

\* **Tipi:** Particolarmente i tipi ad alto rischio, come HPV-16 e HPV-18.

\* **Cancro Associato:** Sono la causa principale del cancro della cervice uterina, ma anche di tumori anogenitali (vulva, vagina, ano, pene) e di una percentuale crescente di tumori orofaringei.

\* **Meccanismo chiave:** Le oncoproteine virali E6 ed E7 di HPV sono fondamentali. E6 promuove la degradazione di p53, mentre E7 inattiva Rb, rimuovendo i principali checkpoint del ciclo cellulare.

\* **Virus di Epstein-Barr (EBV):**

\* **Tipi:** Herpesvirus umano 4 (HHV-4).

\* **Cancro Associato:** Associato a diverse neoplasie, tra cui Linfoma di Burkitt (endemicamente), Carcinoma nasofaringeo, Linfoma di Hodgkin, e alcune forme di linfoma e tumori gastrici.

\* **Meccanismo chiave:** EBV esprime diverse proteine latenti (es. EBNA1, LMP1, LMP2A) e microRNA che promuovono la proliferazione cellulare, inibiscono l'apoptosi e alterano la sorveglianza immunitaria.

\* **Virus dell'Epatite B (HBV):**

\* **Tipi:** Appartiene alla famiglia degli Hepadnaviridae (Classe VII di Baltimore, dsDNA-RT).

\* **Cancro Associato:** È un fattore di rischio maggiore per il carcinoma epatocellulare (HCC), il tumore primario del fegato più comune a livello mondiale.

\* **Meccanismo chiave:** L'oncogenesi è multifattoriale. Comprende l'inflammatione cronica e la rigenerazione epatica indotte dall'infezione persistente, che aumentano il rischio di mutazioni. Inoltre, la proteina virale HBx e l'integrazione del DNA virale nel genoma dell'ospite possono influenzare vie di segnalazione cellulare che promuovono la crescita tumorale.

\* **Herpesvirus Umano 8 (HHV-8) / Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (KSHV):**

\* **Tipi:** Herpesvirus umano 8.

\* **Cancro Associato:** Causa il Sarcoma di Kaposi, una neoplasia vascolare, oltre a alcune forme di linfoma (es. linfoma primario delle cavità) e la malattia di Castleman multicentrica.

\* **Meccanismo chiave:** Codifica per diverse proteine che mimano o inattivano proteine cellulari coinvolte nel controllo del ciclo cellulare e nella segnalazione (es. una ciclina virale, un'omologa della proteina anti-apoptotica Bcl-2).

\* **Poliomavirus Umani (es. Merkel cell Polyomavirus - MCPyV):**

\* **Tipi:** MCPyV è stato scoperto nel 2008.

\* **Cancro Associato:** Associato al Carcinoma a cellule di Merkel, un raro ma aggressivo tumore della pelle.

\* **Meccanismo chiave:** Le proteine T (Large T antigen e Small T antigen) virali alterano il controllo del ciclo cellulare e interagiscono con Rb e p53.

## Virus Oncogeni a RNA

I virus oncogeni a RNA rilevanti per l'uomo appartengono principalmente alla famiglia dei Retroviridae (Classe VI di Baltimore), che, pur avendo un genoma RNA, utilizzano un intermedio DNA per la loro replicazione e integrazione.

**Caratteristiche Generali e Meccanismi di Oncogenesi:**

- \* **Retrovirus e Trascrittasi Inversa:** Questi virus utilizzano l'enzima trascrittasi inversa (RT) per convertire il loro genoma RNA in una molecola di DNA a doppia elica (chiamata provirus).
- \* **Integrazione del Provirus:** Il provirus DNA si integra in modo stabile nel genoma della cellula ospite. Questa integrazione è un evento cruciale per l'oncogenesi.
- \* **Meccanismi di Oncogenesi:**
  - \* **Oncogeni virali (v-onc):** Alcuni retrovirus oncogeni "acuti" (più comuni negli animali che nell'uomo) hanno acquisito geni cellulari (proto-oncogeni) e li hanno modificati (v-onc), inserendoli nel proprio genoma. Quando il virus infetta una cellula, questi v-onc vengono espressi in modo incontrollato, portando a una rapida trasformazione neoplastica. (Es. Virus del Sarcoma di Rous, il primo oncovirus scoperto, contenente v-Src).
  - \* **Mutagenesi inserzionale:** Questo è un meccanismo più comune per i retrovirus oncogeni umani. L'integrazione del provirus nel genoma dell'ospite può avvenire in prossimità di un proto-oncogene cellulare (c-onc). L'attività del promotore/enhancer virale integrato può allora stimolare un'espressione eccessiva e incontrollata del c-onc cellulare, attivando la crescita cellulare. Allo stesso modo, l'integrazione può disattivare un gene soppressore tumorale.
  - \* **Proteine virali trans-attivanti:** Alcuni retrovirus codificano per proteine che agiscono come fattori di trascrizione e attivano l'espressione di geni cellulari coinvolti nella proliferazione, senza che il virus debba integrare un oncogene cellulare (es. HTLV-1).
  - \* **Infiammazione cronica e immunosoppressione:** Come per i virus a DNA, l'infezione cronica e l'infiammazione possono favorire l'ambiente oncogeno.

**Esempi di Virus Oncogeni a RNA Umani:**

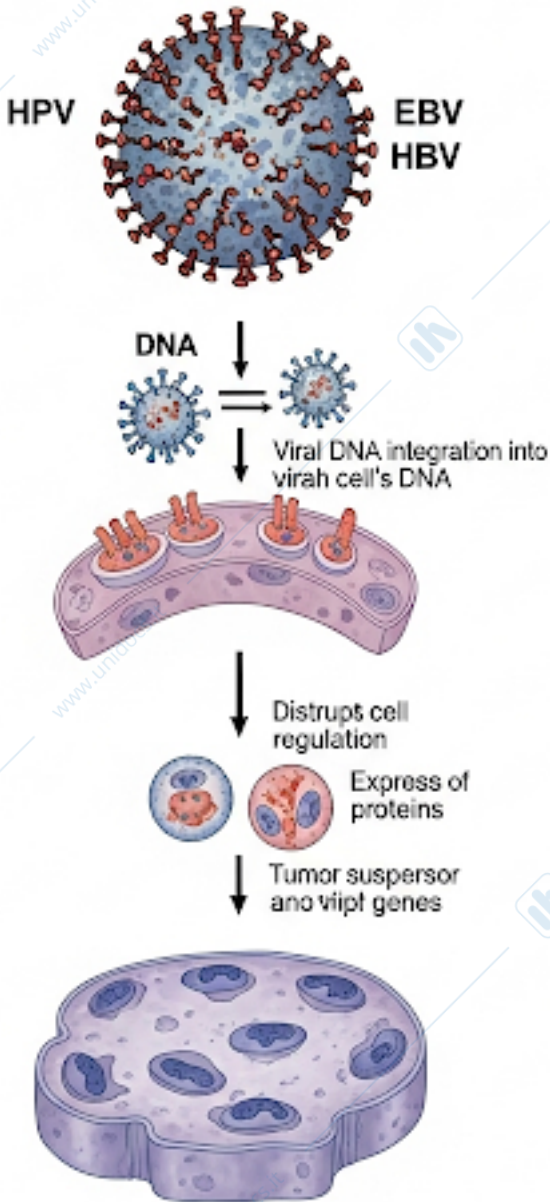
- \* **Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1):**
  - \* **Tipi:** È un retrovirus umano.
  - \* **Cancro Associato:** Causa la leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto (ATLL), una rara e aggressiva neoplasia che colpisce i linfociti T CD4+. È endemico in alcune aree geografiche (es. Giappone, Caraibi, Africa).
  - \* **Meccanismo chiave:** HTLV-1 non contiene un oncogene virale. Invece, la sua proteina virale Tax è fondamentale. Tax è una proteina trans-attivante che stimola la trascrizione di geni cellulari coinvolti nella proliferazione cellulare (es. IL-2, GM-CSF) e inibisce i geni soppressori tumorali (es. p53), promuovendo l'instabilità genomica. La lunga fase di latenza (decenni) è un'altra caratteristica.
- \* **Virus dell'Epatite C (HCV):**
  - \* **Tipi:** Appartiene alla famiglia dei Flaviviridae (Classe IV di Baltimore, ssRNA+).
  - \* **Cancro Associato:** È una causa primaria di carcinoma epatocellulare (HCC) a livello globale, in particolare nelle regioni dove l'infezione cronica è diffusa.

\* Meccanismo chiave: Sebbene non sia un retrovirus e non integri il suo genoma, l'oncogenesi da HCV è strettamente legata all'infiammazione cronica e al danno cellulare persistente nel fegato. Questa infiammazione cronica porta a cirrosi e fibrosi, che creano un ambiente altamente proliferativo e mutageno. Inoltre, alcune proteine virali di HCV (es. Core, NS3, NS5A) sono state implicate nell'interferenza con vie di segnalazione cellulare (es. MAPK, STAT3) e nell'inibizione dell'apoptosi, contribuendo alla trasformazione epatica. La ricerca sui virus oncogeni è fondamentale non solo per comprendere le cause del cancro, ma anche per sviluppare strategie di prevenzione (es. vaccini contro HPV e HBV) e nuove terapie (es. farmaci antivirali per HCV che riducono il rischio di HCC).

### Human oncogenic virus

**A**

#### DNA viruses



**B**

#### RNA viruses

