

## HERPESVIRUS

Gli **H.** sono virus dotati di **peplos più tegumento** con **DNA lineare e bicatenario** con corte sequenze di basi che si ripetono a tutti e 2 gli estremi della molecola e che favoriscono la **circularizzazione del genoma**, subito dopo il suo rilascio dal capsido. Sono caratterizzati dal fatto di provocare infezioni che, dopo l'esaurimento della fase clinica conseguente alla infezione primaria, si mantengono allo stato latente in alcune cellule, riattivandosi occasionalmente, generalmente in concomitanza con una diminuzione della risposta **immune cellulo-mediata**.

### VIRUS DELL'HERPES SIMPLEX

Sulla base di alcuni caratteri biologici e differenze antigeniche, si distinguono 2 tipi di virus **dell'herpes simplex** denominati di **tipo 1 e di tipo 2**. **L' HSV1** è il principale responsabile delle manifestazioni erpetiche cutanee o mucose, localizzate prevalentemente nella cute della zona **periorale** o nella mucosa buccale e più raramente in altri distretti cutanei. **L'HSV2** è soprattutto il responsabile dell'erpete genitale, localizzato sulla cute e sulla mucosa genitale maschile e femminile ed a trasmissione quasi esclusivamente per contagio sessuale. Le lesioni cutanee o mucose sono caratterizzate da elementi vescicolosi riuniti a grappolo a formare per lo più una chiazza unica. Le vescicole si accompagnano di solito ad **adenopatia satellite** e vanno incontro a rottura, lasciando e guariscono spontaneamente con modesti esiti cicatriziali.

**L'infezione da tipo 1:** si contrae sovente nella prima infanzia, per contagio interumano diretto, o attraverso oggetti contaminati, si manifesta frequentemente con una **gingivo-stomatite vescicolo-ulcerosa** che passa a guarigione spontaneamente. Occasionalmente l'infezione erpetica può interessare la cornea e la congiuntiva e la **cheratocongiuntivite** che ne risulta può portare a gravi compromissioni della capacità visiva. Più rara, l'infezione erpetica a carico dell'encefalo, caratterizzata da un'encefalite con lesioni **necrotico-emorragiche** che può portare a morte o a danni neurologici permanenti.

**L'infezione da tipo 2:** è spesso a trasmissione sessuale e quindi tipica dell'età adulta. Il virus penetra nell'organismo quasi attraverso lesioni delle superfici cutanee o mucose, ed è nella sede di penetrazione iniziale che hanno luogo la moltiplicazione virale e le manifestazioni cliniche dell'infezione primaria. Dalla sede dell'infezione primaria i virus migrano lungo la terminazione nervosa sensitive, raggiungono i gangli nervosi sensitivi corrispondenti. All'interno dei neuroni infettati il genoma virale acquisisce una configurazione circolare. Durante la latenza il genoma virale è totalmente inespresso se si eccettua la produzione di un **RNA-mess virale**. In seguito ad una serie di differenti stimoli, in una frazione dei neuroni che ospitano l'infezione latente, il virus può essere riattivato e dar luogo ad un ciclo completo di replicazione con la produzione di una progenie virale infettante. Il virus prodotto in seguito alla riattivazione migra, lungo le terminazioni nervose sino a raggiungere le zone cutanee o mucose sede della infezione primaria. A secondo dello stato di integrità funzionale del sistema immunitario dell'ospite, l'infezione che ne risulta può essere clinicamente in apparente oppure presentarsi in forma sintomatica e, nei soggetti **immunodepressi**. La frequenza delle riattivazioni sembra correlata alla gravità dell'infezione primaria e, al numero dei neuroni infetti latentemente. A secondo del distretto anatomico cui sono interessati i gangli nervosi sensitivi in cui è localizzata l'infezione erpetica latente, le manifestazioni ricorrenti dell'infezione erpetica possono presentare diverse estensione, sintomatologia e gravità clinica. Le infezioni ricorrenti, a loro volta, rappresentano ulteriori fonti di virus in grado di migrare centripetamente a colonizzare, in forma latente, un'ulteriore quota di neuroni di gangli nervosi sensitivi. Il virus **dell'H.s.** ha uno spettro d'ospite molto ampio e può infettare praticamente tutti gli animali.

## Metodi diagnostici

Con l'isolamento del virus in coltura di cellule a partire dal liquido delle vescicole cutanee, dalla saliva, dal liquido cefalorachidiano. L'identificazione mediante reazioni di immunofluorescenza direttamente sul materiale patologico impiegando anticorpi monoclonali specifici per i virus **di tipo 1 e tipo 2 rispettivamente**.

## Metodi di immunizzazione

Nel passato sono stati proposti vaccini allestiti con virus inattivati o con virioni privati dell'acido nucleico, ma hanno dato risultati poco incoraggianti. Sono in sperimentazione vaccini contenenti esclusivamente le glicoproteina del peploro purificate.

## Chemioterapici

Un'azione terapeutica interessante è presentata **dalla guanosina aciclica**.

## VIRUS DELLA VARICELLA E DELL'HERPES ZOSTER

**La varicella e l'herpes zoster** sono 2 malattie causate dallo stesso virus (VZV). **La Varicella** è un'affezione esantematica tipica dell'infanzia, che si contrae per via inalatoria ed è caratterizzata dalla comparsa di papulette cutanee, che evolvono in vescicole e quindi in pustole. La malattia passa a guarigione spontaneamente e le complicanze (polmonite, meningoencefalite) sono rare nei soggetti in grado di presentare una normale risposta immunitaria. **L'herpes zoster** è un'affezione esclusiva dell'età adulta e si verifica solo nei soggetti che hanno sofferto di varicella nell'età infantile. Clinicamente si manifesta con la comparsa improvvisa di vescicole cutanee nella zona di cute innervata da un determinato nervo sensitivo., accompagnata da violenti dolori, anche qui la guarigione è spontanea. La patogenesi dello zoster è legata alla persistenza **asintomatica** del virus, dopo la guarigione della varicella, nei gangli dorsali di alcuni nervi sensitivi, lungo le cui terminazioni esso diffonde alla cute, sotto l'influenza di stimoli riattivanti diversi. Quando la capacità immune dell'ospite scende, temporaneamente sotto un particolare livello critico, la replicazione del virus non è contenuta e il virus può diffondere **centrifugamente** lungo le terminazioni nervose sensitive sino a raggiungere il distretto cutaneo interessato dalla relativa innervazione, provocandovi le lesioni caratteristiche. La diagnosi è in genere clinica, nei casi dubbi o nella diagnosi delle complicanze nervose, si può ricorrere all'isolamento del virus e alla ricerca di antigeni virus-specifici nelle cellule presenti nell'essudato delle vescicole. La varicella non richiede l'intervento terapeutico, nello zoster, il trattamento derivati dell'**aciclovir** può ridurre consistentemente il periodo sintomatico.

## Metodi di immunizzazione

Attualmente è disponibile un vaccino allestito con uno stipo di virus della varicella zoster attenuato che si è dimostrato in grado di conferire una buona protezione ai soggetti trattati. La vaccinazione è consigliata nella prima infanzia.

## CITOMAGALOVIRUS

I **citomegalovirus (CMV)** sono così denominati per la caratteristica morfologia presentata dalle cellule infette, le quali si presentano ingrossate, con una voluminosa inclusione intranucleare e una o più inclusioni **intracitoplasmiche** formate da ammassi di virus neoformati e lisosomi. I CMV sono specie-specifici, ossia l'infezione è trasmissibile sperimentalmente solo nell'ambito della specie ospite. Il CMV umano aderisce inizialmente alla superficie cellulare attraverso i

**proteoglicani** presenti all'esterno della membrana cellulare ed interagisce quindi con il recettore specifico per il fattore di crescita dell'epidermide che, rappresenta lo specifico recettore virale che favorisce la penetrazione intracellulari del virus mediante **endocitosi** mediata da recettore. L'infezione da **citomegalovirus** nella specie umana è quasi sempre **asintomatica** ed è molto diffusa. L'infezione primaria si acquisisce in genere nella prima infanzia e decorre perlopiù clinicamente silente. In una percentuale piccola di casi l'infezione si traduce in epatite o polmonite. Come tutti gli appartenenti alla famiglia degli H. , il **CMV** persiste nell'individuo, dopo l'infezione primaria, in uno stato di latenza la cui sede principale è costituita dalle cellule ematiche **mononucleate**. La riattivazione dell'infezione latente si può osservare in qualsiasi età, soprattutto in seguito a malattie debilitanti, malattie con stati di **immunodepressione** e trattamenti farmacologici **immunosoppressivi**. In questi casi l'infezione può decorrere asintomatica ma può anche manifestarsi con forme sistemiche o a prevalente localizzazione polmonare, epatica , cerebrale ed oculare. Per la diagnosi di infezione la CMV, la ricerca del virus può essere eseguita nella saliva o nelle urina o nei leucociti circolanti mediante l'inoculazione dei materiali in coltura di **fibroblasti** umani. Poiché l'isolamento colturale è una pratica lunga, l'identificazione si esegue mediante reazione di **immunofluorescenza** utilizzando anticorpi **monoclonali** nei confronti degli antigeni del virus. La ricerca di anticorpi viene di solito eseguita mediante reazioni **immunienzimatiche** utilizzando come antigeni virioni purificati. Gli anticorpi che si evidenziano in questo modo sono soprattutto anticorpi diretti contro gli antigeni strutturali del virus e la loro presenza è largamente diffusa anche nella popolazione normale, come reliquato di un'infezione ormai esaurita. Per tale ragione solo un titolo elevato o la dimostrazione di un consistente aumento di titolo anticorpale tre 2 prelievi di sangue può essere considerato di valore diagnostico. Viene trattato con **ganciclovir**.

### VIRUS DI EPSTEIN-BARR

Agente **etiologico della mononucleosi infettiva** che è una malattia **linfo proliferativi** diffusa nei giovani adulti, caratterizzata da febbre, faringite, linfadenite e splenomegalia, insieme ad alterazioni della funzione epatica ed alla comparsa in circolo di caratteristici grossi **linfociti T**. In circa il 50% dei casi la malattia si accompagna alla presenza di un essudato grigio biancastro maleodorante, sulle tonsille. La malattia, che di norma evolve spontaneamente in guarigione. Il virus è eliminato attraverso la saliva e la sede anatomica della prima infezione è rappresentata dall'epitelio oro-faringeo dove il virus si replica e può dar luogo ad un'infezione che può durare anche alcuni anni, durante i quali il soggetto infetto, anche se clinicamente asintomatico, funziona da sorgente di infezione. Precocemente dopo l'infezione dell'epitelio oro-faringeo, l'infezione si trasmette anche ai linfociti B dei quali il virus può arrivare durante il loro transito attraverso gli epiteli mucosi **orofaringei** o per il tramite delle cellule dendritiche presenti nelle mucose che si infettano e trasportano il virus nei linfonodi durante il loro ricircolo fisiologico, al contrario delle cellule delle mucose **orofaringee** e delle cellule **dendritiche** , i linfociti B non sono di norma permissivi per il virus EB che vi instaura una infezione latente. Oltre al complesso degli antigeni nucleari indicati con l'acronimo EBNA i linfociti B trasformati dal virus presentano una serie di antigeni di membrana virus-specifici nei cui confronti viene evocata un'intensa risposta immunitaria cellulomediata che si traduce in una notevole proliferazione di linfociti T la cui presenza aumentata in circolo è responsabile del quadro ematologico periferico della mononucleosi infettiva. Nella patogenicità del virus EB interviene anche una proteina virus-specifica che presenta una assoluta omologia di struttura con l'interleuchina 10 di cui mima l'attività sopprimendo, l'attività delle cellule NK ed inibendo la produzione di **interferon gamma**.

## Identificazione

Durante la **mononucleosi infettiva** si producono anticorpi esterofili di tipo **IgM** che sono stati dimostrati empiricamente in grado di agglutinare i globuli rossi di pecora. Anticorpi dello stesso tipo si producono anche in altre situazioni patologiche o possono essere presenti in individui normali. Tuttavia gli anticorpi esterofili contro i globuli rossi di pecora che si producono nella **mononucleosi infettiva** non vengono eliminati da un assorbimento del siero con rene di cavia (che elimina gli anticorpi esterofili presenti nei soggetti normali) e sono invece eliminati da un assorbimento del siero con globuli rossi bovini, mentre gli anticorpi esterofili che si producono nella malattia del siero sono eliminati da ambedue i trattamenti. La ricerca degli anticorpi esterofili previo assorbimento del siero con rene di cavia da emazia bovine è un ottimo strumento per la diagnosi di **mononucleosi infettiva**. In casi incerti si può ricorrere alla ricerca di anticorpi nei confronti di diversi antigeni non strutturali o strutturali del virus, in alcune linee **linfoblastoidi** infette che si possono mantenere in coltura.

## HERPESVIRUS UMANO 6

HHV6 è un membro della famiglia degli herpesvirus, distinto dagli altri per caratteri biologici, antigenici e di organizzazione del genoma. Il virus è essenzialmente **T-linfotropo**, si replica in vitro preferenzialmente nei linfociti T attivati, provocando la formazione di sincizi e uccisione delle cellule. Il virus infetta anche altri tipi di cellule, in rapporto con la diffusione pressoché ubiquitaria delle glicoproteine di superficie **CD46**, che sembra essere il recettore specifico per il virus. La prima infanzia, che ha il picco di maggiore incidenza fra i 6 ed i 24 mesi di vita, si accompagna alla comparsa di lievi forme febbrili e comparsa **dell'esantema maculopapuloso** tipico della **Roseola infantum nota anche come VI malattia**. L'infezione si può riattivare in seguito alla comparsa di deficit immunitari e in corso di **AIDS**. Sono state identificate 2 distinte varietà di **HHV6**, **denominati A e B**. Le 2 varianti si differenziano per caratteri antigenici, comportamento del DNA, capacità di crescita in diverse linee cellulari. La variante **HHV6B** è quella associata alla **VI malattia**, la **variante A** è quella che si isola dai **soggetti immunodepressi**.

## HERPESVIRUS UMANO 7

**HHV7** virus ubiquitariamente presente nella saliva umana. Presenta uno stretto tropismo per i linfociti **TCD4+**, e la molecola di superficie **CD4** rappresenta il suo recettore specifico. La patologia legata alla prima infanzia è caratterizzata da una sintomatologia indistinguibile dalla **VI malattia**.

## HERPESVIRUS UMANO 8

**Il sarcoma di Kaposi** è una patologia proliferativa caratterizzata da lesioni alla cute e delle mucose, in cui un abbondante infiltrato infiammatorio si accompagna alla neoformazione di piccoli vasi ematici. Attraverso tecniche di biologia molecolare, un gruppo guidato da MOORE mise a confronto il DNA estratto dalle cellule con lesioni di KC con il DNA di cellule normali dello stesso individuo. Mediante questa tecnica, il gruppo fu in grado di evidenziare nelle cellule delle lesioni 2 sequenze nel DNA che erano assenti nelle cellule normali. Queste 2 sequenze mostravano un'elevata analogia con sequenze del virus E-B, da qui si giunse all'isolamento di un nuovo virus definito HHV8. insieme al virus di E-B questo virus è stato classificato nella sottofamiglia **Gammaherpesvirinae** in quanto accertato il suo tropismo per le cellule **linfocitarie B**. I linfociti B rappresentano verosimilmente anche la sede in cui il virus permane allo stato latente; d'altra parte, è stato ipotizzato che pure i monociti possano svolgere lo stesso ruolo. Nell'ambito dei gammaherpesvirus, **HHV8** rappresenta al momento l'unico virus, di interesse per la specie umana,

appartenente al genere **Rhadinovirus**. Come per gli altri componenti di questo genere, il DNA genomico di **HHV8** presenta un segmento centrale a basso contenuto di GC, fiancheggiato da sequenze terminali ripetute, ad elevato contenuto di **GC**. Questa particolare struttura fa sì che, durante i processi di centrifugazione in laboratorio, l'acido nucleico vada facilmente incontro a frammentazione. Inoltre, caratteristica saliente di questi virus è il fatto che, nel corso dell'evoluzione, il loro genoma sia andato via via arricchendosi di geni cellulari, in un processo che è stato definito di pirateria molecolare. Il genoma di **HHV8** contiene numerosi geni omologhi a geni cellulari, e questi potrebbero essere coinvolte nel processo di trasformazione oncogena, conferendo **ad HHV8** un ruolo cruciale **nell'eziopatologia del linfoma e del sarcoma di Kaposi**, ai quali il virus si trova costantemente associato. HHV-8 si pensa sia necessario per lo sviluppo del sarcoma di **Kaposi** ma di per sé non sufficiente, necessitando della concomitanza di altri fattori connessi alle alterazioni del sistema immunitario. Si trasmette per lo più per via sessuale. La ricerca di anticorpi mediante immunofluorescenza indiretta, può essere utilizzata a scopo diagnostico, la ricerca si effettua cimentando il siero del paziente, opportunamente diluito, con preparazioni fissate di una linea cellulare di cellule cronicamente infette **da HHV8**, nelle quali il virus è presente allo stato latente. Le cellule infette latentemente esprimono in antigene nucleare **LNA** che reagisce con gli anticorpi presenti eventualmente nel siero in esame e **l'immunocomplesso** si evidenzia con la comparsa di una colorazione fluorescente verde.