

## I VIRUS RESPONSABILI DI EPATITI PRIMARIE

I virus epatitici sono 4: virus dell'epatite **A, B, C, E** ai quali è da aggiungere il virus delta che si presenta sempre ed esclusivamente in associazione con il virus della epatite B, l'infezione da virus delta è in genere denominata **epatite D**.

### IL VIRUS DELLA EPATITE A

Appartiene alla famiglia **picornviridae** in cui rappresenta il virus prototipo del genere **Hepatovirus**. È sprovvisto di involucro pericapsidico, ed ha un genoma formato da una molecola di RNA di polarità positiva. Il virus si lega agli epatociti interagendo con un recettore, una glicoproteina integrale di membrana e viene introdotto attraverso endocitosi mediata dal recettore. La replicazione avviene nel citoplasma e segue lo schema generale della replicazione dei ribovirus. L'epatite A ha un periodo di incubazione relativamente breve (**15-50 giorni**), l'infezione decorre a livello subclinico o con una modesta sintomatologia. La malattia diffonde attraverso il circolo oro-fecale e quindi è particolarmente frequente in presenza di condizioni igieniche scadenti. La diagnosi si basa sulla dimostrazione di **anticorpi anti-HAV di classe IgM** che sono costantemente presenti nell'infezione acuta e si mantengono per almeno 3 mesi dall'inizio della sintomatologia. Anticorpi **Ig G anti HAV** sono anche presenti ma la loro presenza nel sangue si mantiene per quasi tutta la vita come indice di una precedente infezione. Un vaccino, allestito con virus purificato ed inattivato mediante trattamento con formaldeide. La dose iniziale viene seguita da un richiamo a 6-12 mesi di distanza.

### IL VIRUS DELL'EPATITE B

È l'unico **Hepadnovirus** di interesse medico. È formato da uno spesso involucro contenente lipidi che circonda un nucleocapside, il genoma è formato da una molecola di DNA circolare che nel virione maturo è caratterizzata dall'assenza di un tratto, in quanto la molecola è parzialmente bicatenario. Il virione contiene inoltre una DNA-polimerasi virus-specifica. Il meccanismo di replicazione richiede la produzione di un intermedio replicativo formato da **RNA** e la sua successiva trascrizione inversa in DNA, con un procedimento simile a quello dei retrovirus. Il genoma di HBV contiene 4 sequenze codificatrici, denominate **C,P,S,X**. I primi 3 geni, codificano rispettivamente le proteine capsidiche del core virale, l'enzima polimerasico e le glicoproteina. Il **gene P** codifica una proteina con attività enzimatica virus-specifica. Il **gene C** può codificare 2 proteine C. **la proteina C** forma il capsid virale e l'antigene C virus-specifico **HBcAg**. La proteina **C+pre-C**, viene eliminata all'esterno della cellula che espone epitomi antigenici peculiari e viene indicata come antigene "e" **HBeAg**. Il **gene X** codifica una proteina ad attività trans-attivante sulla trascrizione del genoma virale. HBV è specifica per la specie umana, ha uno stretto tropismo con gli epatociti nei quali è internalizzati mediante un meccanismo di endocitosi mediata da recettore. A differenza dei retrovirus, la trascrizione del genoma, non richiede la preventiva integrazione nel genoma cellulare. I virioni completi sono eliminati dalla cellula attraverso un processo di endocitosi, insieme ad una notevole quota di **HBsAg**, che viene prodotta in eccesso e si presenta in circolo assemblato sia in forma di particella rotondeggianti sia in forme filamentose di lunghezza variabile. **L'epatite B** è un'affezione a lunga incubazione che si trasmette esclusivamente per via interumana attraverso l'inoculazione accidentale di sangue infetto e che può trasmettersi, quindi, anche per via sessuale. L'infezione è trasmissibile anche dalla madre al feto, per via trans-placentare. Nel periodo iniziale dell'infezione i virioni sono presenti in circolo in apprezzabile quantità, insieme ad un eccesso di particelle **HBcAg e HBeAg** eliminato dalle cellule infette, per diminuite in seguito alla risposta immune umorale e cellulo-mediata che bloccando il virus nell'ambiente extracellulare ed eliminando le cellule infette porta la malattia a guarigione. In un certo numero di casi, una non efficiente e pronta risposta immunitaria può consentire l'instaurarsi di

un'infezione cronica, con una scarsa sintomatologia ma che in una variabile percentuale di casi, attraverso l'attivazione di fenomeni autoimmuni e di lesioni da **immunocomplessi**, può esitare in gravi ed irreversibili danni epatici o provocare l'insorgenza del carcinoma epatico. La diagnosi eziologica di infezione si basa sulla ricerca di anticorpi **anti-HBcAg** (gli anticorpi contro la proteina capsidica sono i primi a comparire) e **anti-HBsAg**, la cui presenza e diversa combinazione consente di stabilire lo stadio dell'infezione. La terapia avviene con **interferon alfa e beta** ed alcuni inibitori della trascrittasi inversa.

## IL VIRUS DELTA

Il virus delta non è in grado di replicarsi autonomamente (virus difettivo), e richiede la presenza di HBV per iniziare l'infezione e per replicarsi. La necessità della cooperazione con HBV è riflessa anche nella organizzazione del virione di delta che consiste in una particella, formata da un involucro lipoproteico derivato **dall'HBsAg dell'HBV** che racchiude il genomavirale ed un paio di proteine specifiche che formano l'antigene delta. Il genoma è formato da una molecola di RNA monocatenario, di polarità negativo e con forma circolare. Il genoma del virus delta è in grado di codificare una proteina, con peculiari caratteri antigeni che rappresenta appunto l'antigene delta (**delta-Ag**). Questa proteina è presente in **2 forme**: una più piccola che è essenziale per la replicazione del genoma, ed una più grande, che è un potente inibitore della replicazione del genoma virale e ne promuove l'impaccamento nel virione, dove l'RNA è complessato ad ambedue le forme di sigma-Ag a formare il nucleo-capside virale. Il genoma virale si replica nel nucleo cellulare e la sua replicazione è un enigma. Anche per il **virus Delta**, si suppone l'intervento della RNA-polimerasi II della cellula che, generando una intera sequenza di (+) **RNA genomico** (antigenoma) che verrebbe successivamente ritrascritta nella sequenza di (-) **RNA genomico** definitiva, ed una sequenza **sub-genomica di RNA-messaggero** che verrebbe poi tradotta nell'antigene sigma. Il nucleo-capside, che viene assemblato nel nucleo della cellula infetta, viene quindi trasferito nel citoplasma dove si associa ad una membrana cellulare alterata per la presenza delle glicoproteine specifiche del pericapside del **virus HBV** e fuoriesce dalla cellula avvolto in un involucro pericapsidico che è lo stesso (**HBsAg**) di quello del virus della **epatite B. La sovrainfezione** da virus Delta in soggetto infetto da HBV porta di norma ad un aggravamento della sintomatologia e ad un maggior rischio di cronicizzazione.

## IL VIRUS DELL'EPATITE C

**HCV** è un ribovirus con genoma formato da una molecola di RNA a polarità positiva, provvisto di involucro pericapsidico. HCV si lega ad un recettore rappresentato dalla molecola di superficie indicata come CD81, presenti alla superficie cellulare in associazione con **alcune integrine**. Una volta introdotto nelle cellule, il virus ha un ciclo di replicazione che, segue quello degli altri ribovirus a genoma positivo. Il genoma, codifica un'unica molecola proteica che viene poi tagliata nelle 3 proteine strutturali (una proteina che si lega al genoma formandone il capside e due proteine **E1 (antirecettore) -E2 (attività fusogena)** che vengono glicosilate e, una volta complessate tra di loro, vanno a formare i peplomeri inseriti nell'**envelope**) in **5 proteine non strutturali o NS**, dotate di attività enzimatica essenziali alla replicazione virale. Il virus presenta una discreta variabilità genetica che si traduce nella dimostrata presenza di almeno 6 tipi genotipi principali. **L'epatite C** è un'infezione subdola, lentamente progressiva che sovente rimane asintomatica fino alla comparsa di segni clinici si scompensano delle funzioni epatiche o, addirittura, alla comparsa di un carcinoma epatico primitivo. L'infezione si trasmette esclusivamente per via ematogena, con un periodo di incubazione che oscilla **da 5 a 10 settimane**. L'infezione iniziale è sintomatica solo in circa il 15-20% dei soggetti infetti. Tuttavia, una notevole proporzione delle infezioni sintomatiche, evolve in **cirrosi**. L'infezione cronica da virus **HCV** è associata frequentemente alla cosiddetta **crioglobulinemia mista di tipo II** (una patologia linfoproliferativa benigna) ed è stata implicata

come possibile fattore eziologico del **linfoma non-Hodgkin** a cellule B la cui proliferazione verrebbe indotta dalla stimolazione del complesso **CD81**, che è presente alla superficie nelle cellule B e che, sembra utilizzato dal virus come recettore. La diagnosi si basa sulla ricerca di anticorpi contro antigeni del virus, per la terapia si utilizza **interferon-alfa**.

### **IL VIRUS DELLA EPATITE E**

**HEV è un ribovirus**, sprovvisto di involucro pericapsidico, con genoma formato da una molecola di RNA a polarità positiva. Il genoma presenta tre distinte **sequenze trascrivibili o ORF: ORF1, ORF2, ORF3**. **ORF1** codifica la poliproteina non-strutturale (con attività enzimatica), **ORF2** codifica la proteina principale del capsido, mentre **ORF3** codifica una proteina che, da una parte interagisce con il prodotto di **ORF2** ed ha probabilmente una funzione nel corretto assemblaggio del capsido e, dall'altra, si lega ad alcune proteine con azione pro-infiammatoria, prodotte dal fegato, contribuendo, a creare ambienti favorevoli alla replicazione ed alla persistenza del virus. **HEV** si trasmette per **via oro-fecale**, il periodo di incubazione è di **25-55 giorni**. La diagnosi si basa sulla ricerca anticorpale nei confronti di antigeni virali.