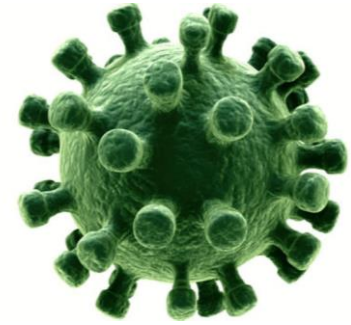




9. Virus: Struttura, Composizione, Classificazione e Ciclo replicativo

Giovanni Di Bonaventura, PhD
Università «G. d'Annunzio», Chieti-Pescara
CdS Infermieristica
CdS Assistenza sanitaria
AA 2017-2018

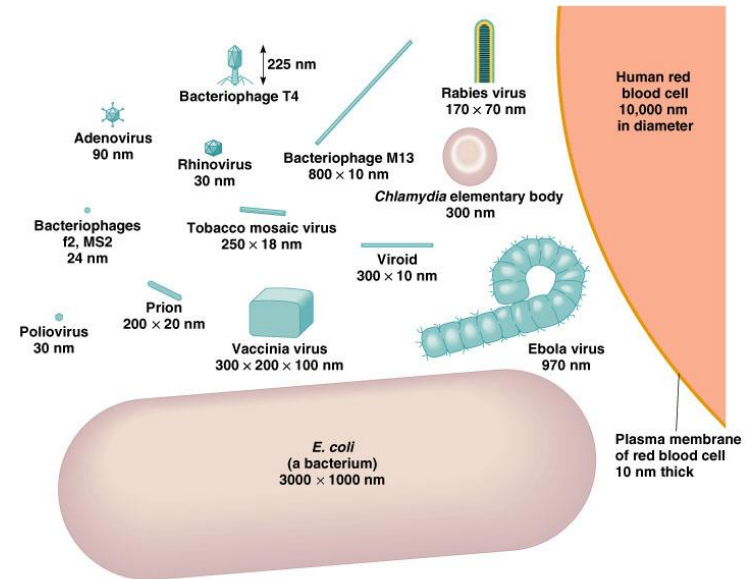
Cos'è un virus



- Dal latino, *virus* = veleno
- Parassiti endocellulari obbligati: debbono utilizzare i sistemi metabolici e bioenergetici di un ospite vivente per replicarsi e produrre nuova progenie virale
- Organizzazione biologica di livello sub-cellulare
- Caratteristiche "viventi"
 - si riproducono rapidamente nella cellula ospite
 - possono mutare (il corredo genetico)
- Caratteristiche "non viventi"
 - sono acellulari ... assenza di organuli cellulari
 - metabolicamente inerti in ambiente extracellulare

Dimensioni

- Dimensioni estremamente variabili:
 - Deossiribovirus: da 18-26 nm (*Parvovirus*) a 200x400 nm (*Poxvirus*)
 - Ribovirus: da 28-30 nm (*Picornavirus*) a oltre 300 nm (*Paramyxovirus*)



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Ad eccezione dei *Poxvirus*, tutti i virus hanno dimensioni tali da non poter essere osservati al microscopio ottico (invisibilità), bensì necessitano del microscopio elettronico.

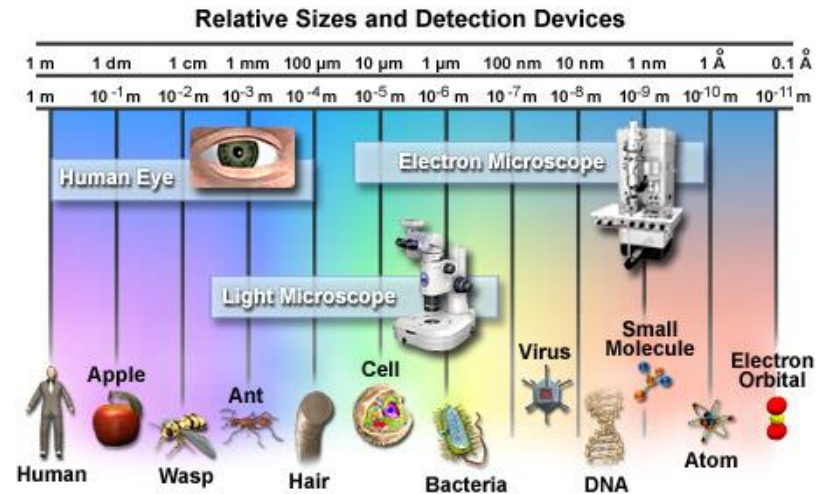


Figure 1

Struttura del virione

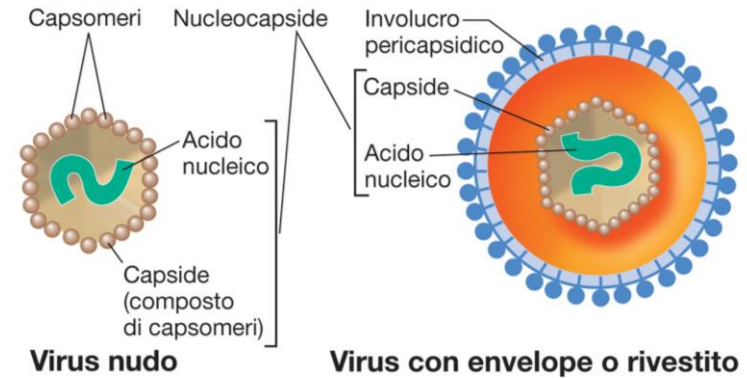
Nucleocapside

■ Genoma

- Una o più molecole di acido nucleico (DNA oppure RNA)

■ Càpside (core)

- Involucro proteico che circonda il genoma, generalmente composto da subunità proteiche chiamate capsomeri

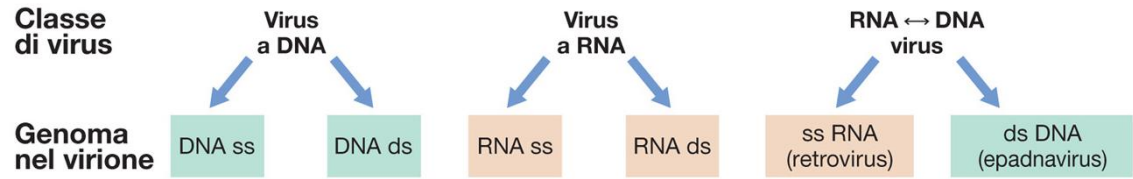


■ Peplos (pericapside, envelope)

- Composto da fosfolipidi e glicoproteine; generalmente deriva dalle membrane della cellula ospite attraverso un processo di "gemmazione". Alcuni virus ne sono sprovvisti ("naked", nudi).

Nei virus dotati di envelope, lo spazio compreso tra il peplos ed il capside ha elevata densità (gel) e di solito vi si trovano proteine virus-specifiche (**tegumento** o matrice virale)

Genoma virale



- Dimensioni: 3,5 – 250 kbp
 - molto limitate (vs batteri)
 - riflettono lo stato di parassita endocellulare obbligato
- Tipologia ed organizzazione (DNA oppure RNA):
 - Unica molecola di DNA (*Deossiribovirus*), generalmente bicaenaria e lineare
 - Doppia elica, circolare (*Papovavirus*)
 - Singola elica, lineare (*Parvovirus*)
 - Unica molecola di RNA (*Ribovirus*), generalmente monocatenaria e lineare
 - Doppia elica (*Reovirus*)
 - Polarità + = funziona da m-RNA (TMV, virus sarcoma Rous)
 - Polarità - = complementare a m-RNA, deve essere trascritto in m-RNA (*Orthomyxo-*, *Rhabdovirus*)
 - Ambisense (polarità positiva/negativa)
 - Frammentazione (segmentazione) RNA in numero costante di segmenti a differente PM (*Ribovirus* di grosse dimensioni, *Orthomyxovirus*)

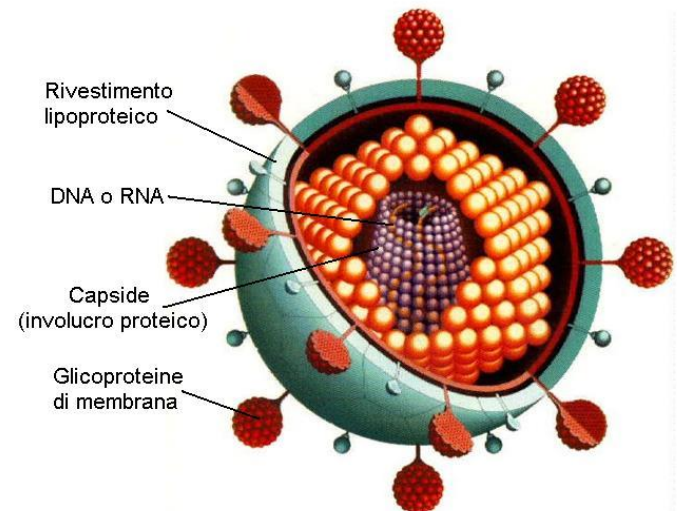
Càpside (core)

- Involucro proteico che circonda il genoma virale
 - all'interno del càpside il genoma è in contatto con proteine regolatrici le fasi iniziali del processo replicativo
- Funzioni:
 - protegge il genoma virale in sede extracellulare
 - nei virus «naked» (sprovvisti di peplos), consente la penetrazione virale nella cellula bersaglio
- Le subunità proteiche del càpside (capsomeri) sono disposte simmetricamente secondo due modalità principali:

1. **simmetria elicoidale**

2. **simmetria icosaedrica**

Esistono, inoltre, virus a **simmetria complessa**.



Capside a simmetria elicoidale

A forma simil-cilindrica, è costituito da un numero variabile di copie dello stesso capsomero (unità chimica) avvolte a spirale attorno ad un asse centrale ideale a formare uno spazio elicoidale in cui risiede il genoma (RNA).

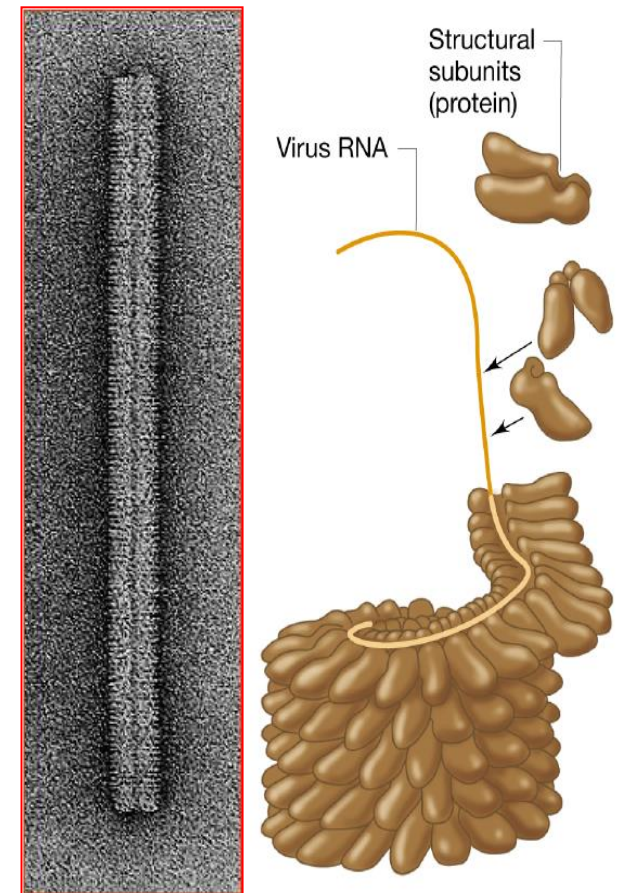
Rhabdovirus, Coronavirus, Paramyxovirus, Orthomixovirus

Spesso, la ripetizione di una sola proteina rappresenta l'unica possibilità di rivestire un acido nucleico di piccole dimensioni.

I virus animali a simmetria elicoidale sono sempre provvisti di envelope.

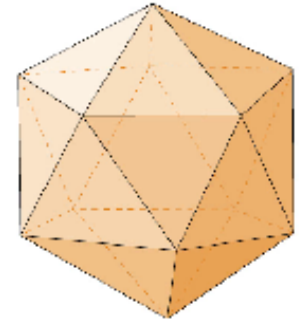
I càpsidi possono essere rigidi (TMV, batteriofago M13) o flessibili (virus influenzali).

Virus del mosaico del tabacco (TMV)

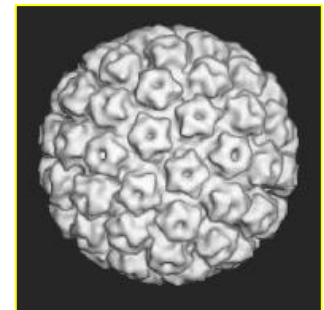
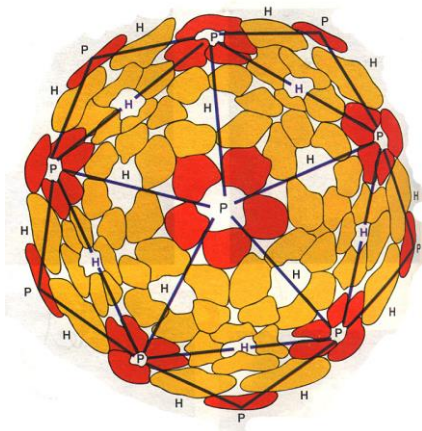


Càpside a simmetria icosaedrica

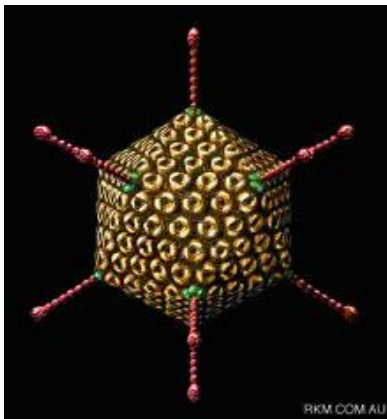
Costituito da due tipi di capsomero (pentone, esone = aggregati strutturali) disposti a formare un **icosaedro** (solido regolare a 20 facce triangolari e 12 vertici). Il genoma virale è impacchettato nel capsìde con cui non prende diretto contatto.



I **pentoni** o **pentameri** possiedono 5 subunità e sono disposti ai vertici dell'icosaedro (provvisi di fibra in *Adenovirus*); gli **esoni** o **esameri** hanno 6 subunità e sono localizzati sulle facce.



Papilloma virus



Adenovirus

Negli *Adenovirus*: a) ogni pentone si prolunga in una o due strutture fibrose (**fibra**) in cui risiede l'antigenicità tipo-specifica; b) i pentoni e gli esoni sono antigenicamente differenti.

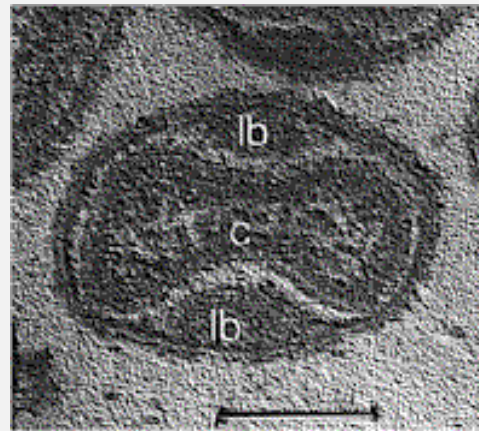
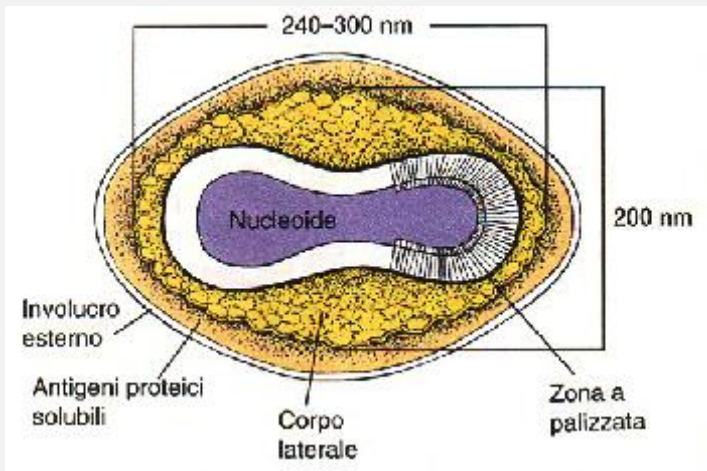
Tutti i Deossiribovirus hanno capsìde icosaedrico, tranne i *Poxviridae*

Càpside a simmetria complessa

Il càpside ha una struttura non assimilabile a quella elicoidale né a quella icosaedrica, in cui i rapporti tra i diversi componenti non sono stati ancora completamente chiariti.

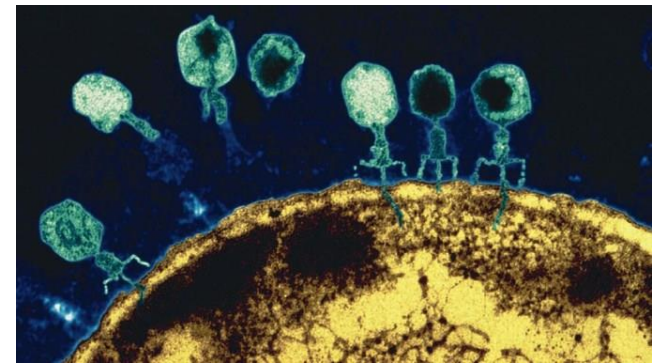
Virus "complessi": *Poxvirus* e batteriofagi di grosse dimensioni (T4).

I **poxvirus**, di forma ovoidale ("a mattone"), sono i virus animali più grandi potendo essere osservati anche al microscopio ottico (1886 - "spore di micrococchi")

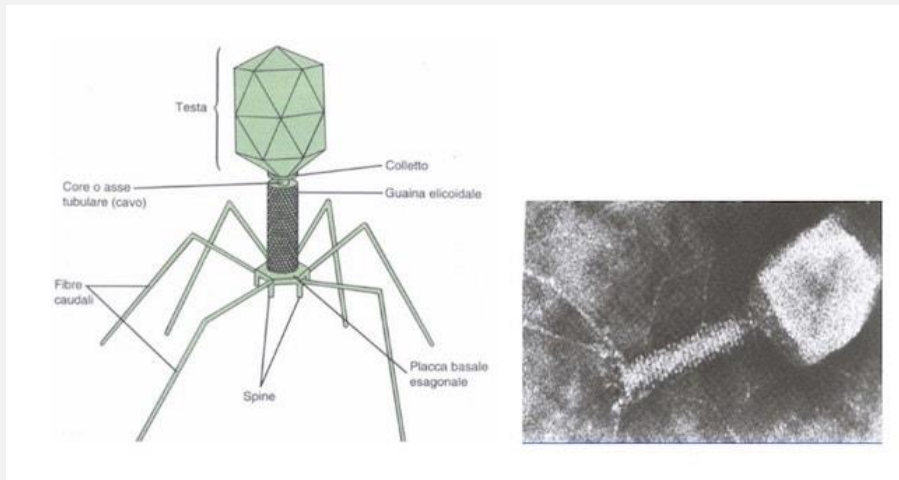


Il genoma (DNA lineare a doppio filamento) è associato a proteine e racchiuso in un **nucleoide**, a forma di disco biconcavo, delimitato da una membrana. Due **corpi laterali**, di forma ellittica, sono disposti tra il nucleoide e l'involucro esterno. L'involucro è di natura membranaria, rivestito da tubuli e fibre.

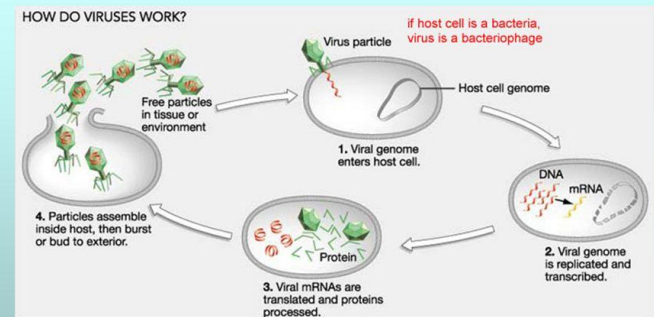
Càpside a simmetria complessa



Batteriofagi. Infettano soltanto le cellule batteriche portandole a morte per lisi, Il riconoscimento è specie-specifico, mediato da un meccanismo antigene-recettore.



Ciclo dei batteriofagi o fagi



I ceppi batterici sono soggetti a infezione da parte di specifici fagi:
Per *Escherichia coli*: T2, T4, T6 e λ

Il genoma (DNA lineare a doppio filamento) è racchiuso in una **testa a simmetria icosaedrica**. Presenta un **collare** ed un **corpo contrattile** ed una **coda** da cui si originano delle **fibre caudali** che mediano l'ancoraggio alla superficie cellulare batterica.

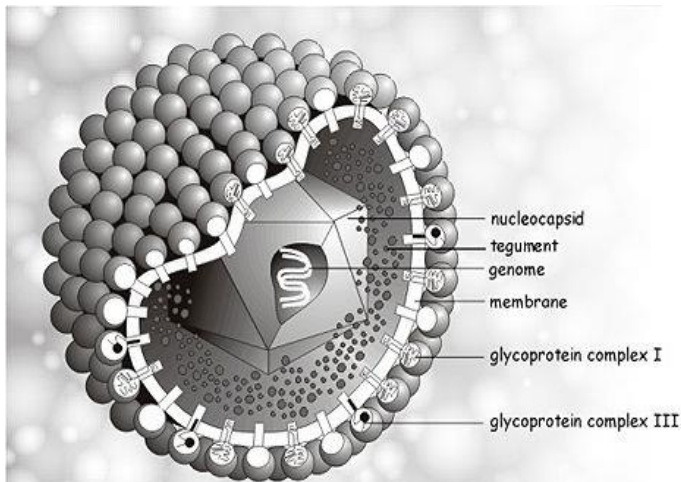
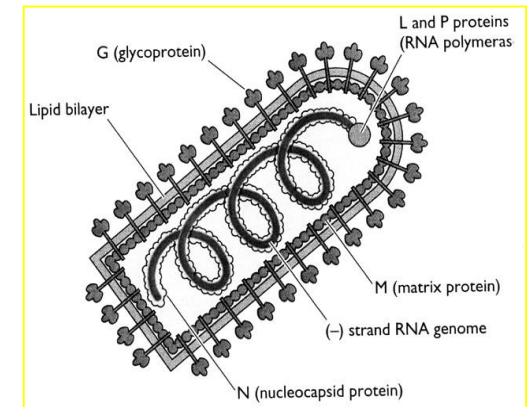
Peplos (envelope)

Involucro di natura lipoproteica contenente il nucleocapside (**involucro pericapsidico**): nel doppio strato lipidico (di natura cellulare) sono inserite glicoproteine (codificate dal virus) proiettate all'esterno (**spicole o spikes**).

Generalmente presente nei virus a simmetria elicoidale (*Orthomyxovirus*, *Rhabdovirus*) e nei virus batterici (fagi); occasionalmente presente anche nei virus icosaedrici (*Herpesvirus*, *Togavirus*).



Rhabdovirus



Cytomegalovirus (CMV)

Il peplos protegge il nucleocapside, determina la specificità dell'interazione virus-cellula e regola alcune fasi della penetrazione virale. Se rimosso, il virus («naked», nudo) perde la sua infettività.

I virus con peplos sono facilmente e rapidamente inattivati da tensioattivi o solventi lipidici che ne scompaginano la struttura.

Caratteri antigeni

- Dato l'elevato contenuto in proteine (90% circa del peso totale), i virus sono, di norma, altamente immunogeni, ossia stimolano una rilevante risposta anticorpale da parte dell'ospite.
- Tipologia di antigeni:
 - «non strutturali» (o precoci), presenti nelle fasi iniziali della replicazione; sono enzimi necessari per la replicazione del genoma virale
 - «strutturali» (o tardivi), presenti nelle fasi tardive della replicazione; sono proteine che si assemblano a formare le strutture del virus in formazione (capside, in particolare)
- Determinanti antigeni localizzati sul:
 - Capside (antigeni nucleo-proteici o NP)
 - nei virus "naked", gli antigeni NP determinano la virus-specificità
 - differenze antigeniche nello stesso capsid: negli Adenovirus, nei pentoni risiede la gruppo-specificità, nelle fibre la tipo-specificità
 - Peploms
 - antigeni derivanti, in parte, dalla membrana della cellula ospite
 - in essi risiede la virus-specificità

Classificazione dei virus

- Natura dell'ospite parassitato
 - virus dei batteri (batteriofagi o fagi)
 - virus dei vegetali
 - virus degli animali
 - virus degli artropodi
 - virus degli vertebrati
- Tipologia ed organizzazione dell'acido nucleico (DNA, RNA, singola/doppia catena, segmentato)
- Simmetria del capside (elicoidale, icosaedrico)
- Presenza/assenza del peplos
- Strategia di replicazione



International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)

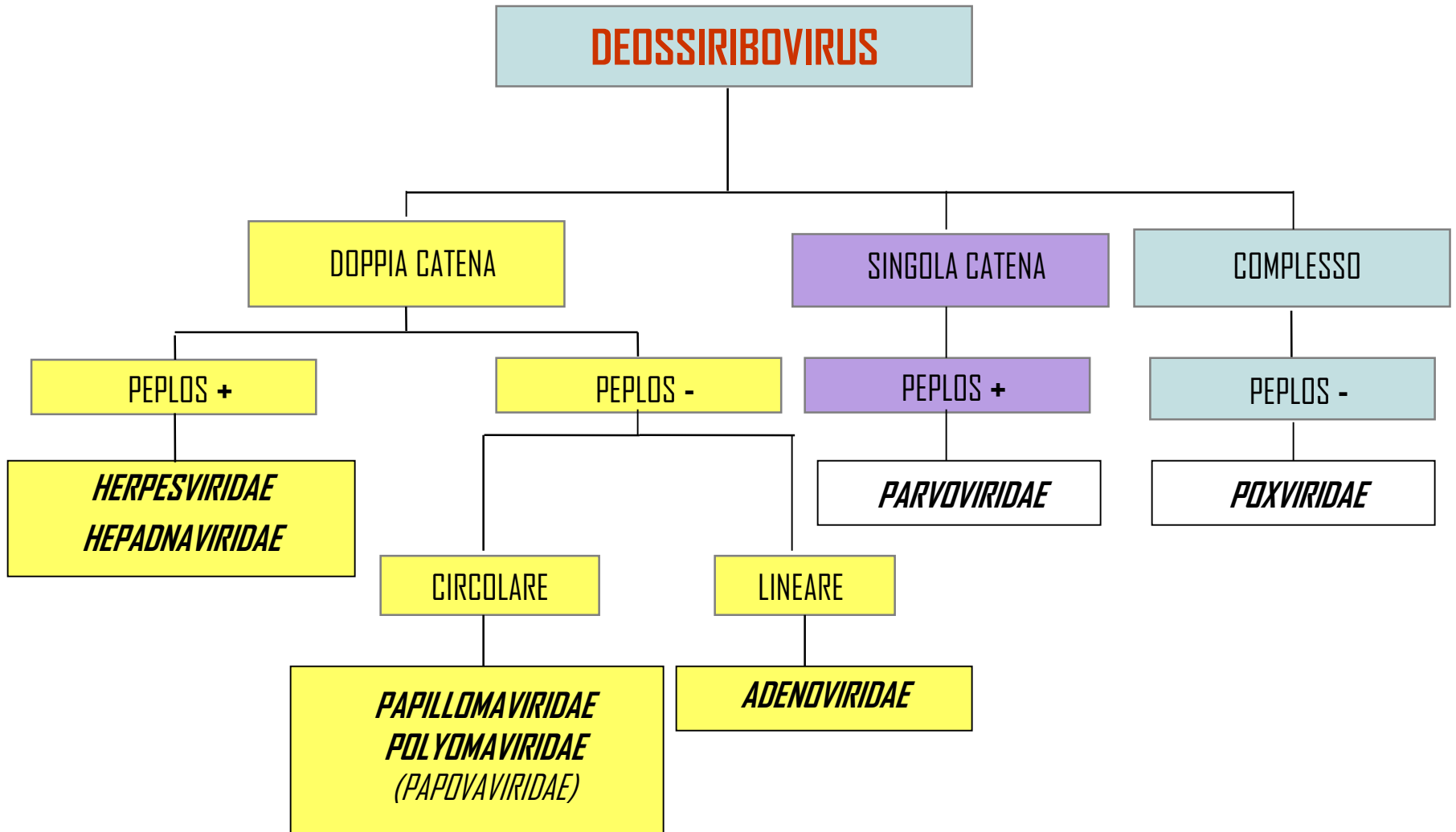
7th Report (2000) of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV):
56 Famiglie (- *viridae*), 9 Sottofamiglie (- *virinae*), 233 Generi (- *virus*), 1.550 Specie.

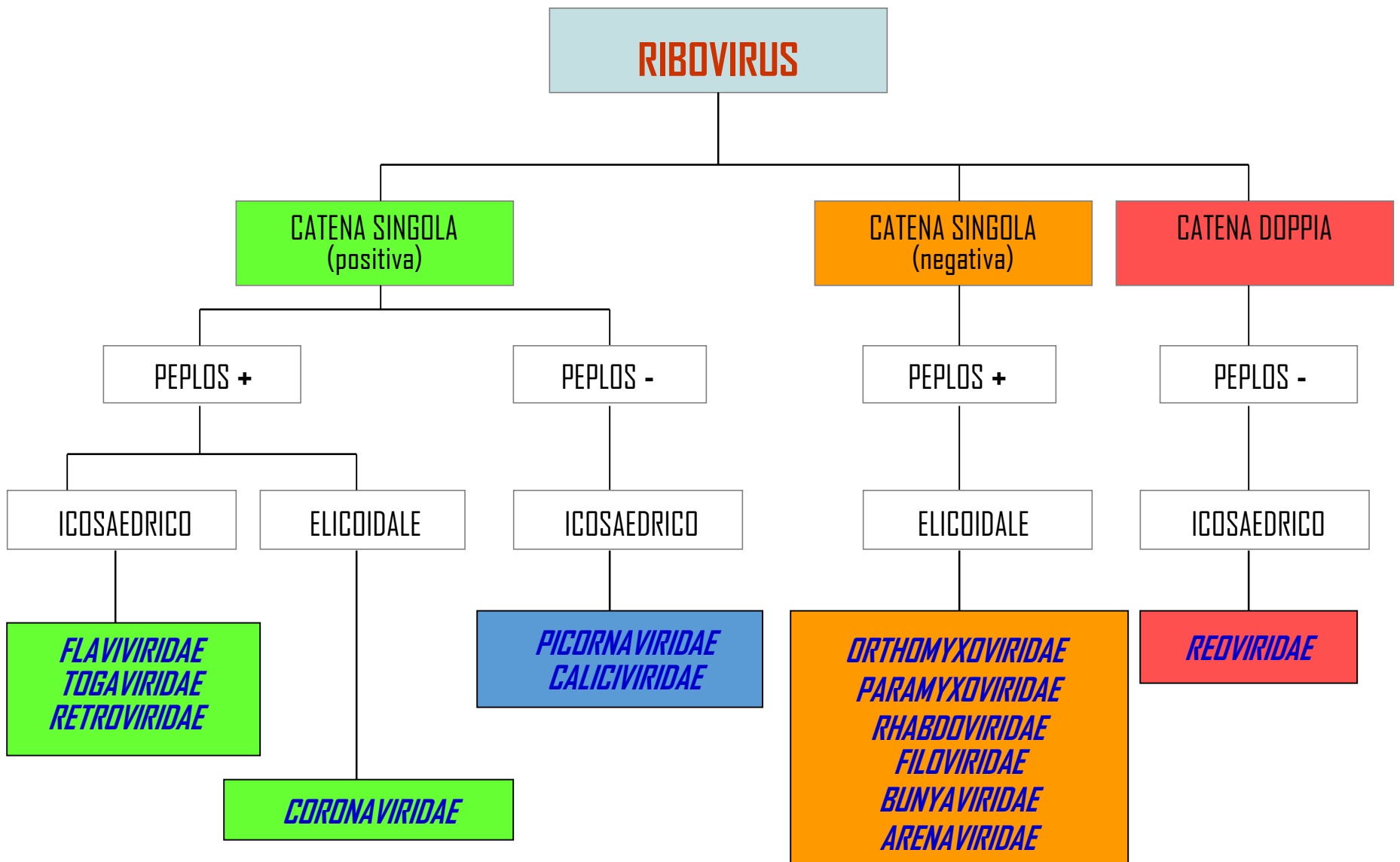
Tabella 32.1 Classificazione dei virus animali.

Famiglia	Nucleocapside	Pericapside	Virione	Genoma	Ospite*
DNA bicatenario					
<i>Adenoviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 lineare, 30-42 kb	V
<i>Herpesviridae</i>	Icosaedrico	Sì	Sferico con tegumento	1 lineare, 120-220 kb	V
<i>Papillomaviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 circolare, 8 kb	V
<i>Polyomaviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 circolare, 5 kb	V
<i>Poxviridae</i>	Complesso	Sì	Ovoidale	1 lineare, 130-375 kb	V, I
DNA monocatenario					
<i>Parvoviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 lineare, 130-375 kb	V, I
RNA/DNA RT**					
<i>Hepadnaviridae</i>	Icosaedrico	Sì	Sferico	1 DNA parz. circolare, 3 kb	V
<i>Retroviridae</i>	Sferico, troncoideale	Sì	Sferico	1 RNA dimerico, 7-11 kb	V
RNA bicatenario					
<i>Reoviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	10-12 lineare, 18-30 kb	V, I, P
RNA monocatenario negativo					
<i>Arenaviridae</i>	Elicoidale	Sì	Sferico	2 lineare, 5-7 kb	V
<i>Bornaviridae</i>	ND	Sì	Sferico	1 lineare, 9 kb	V
<i>Bunyaviridae</i>	Elicoidale	Sì	Sferico	3 lineare, 10-23 kb	V, I, P
<i>Filoviridae</i>	Elicoidale	Sì	Pleomorfo filamentoso	1 lineare, 19 kb	V
<i>Orthomyxoviridae</i>	Elicoidale	Sì	Pleomorfo sferico	8 lineare, 12-15 kb	V
<i>Paramyxoviridae</i>	Elicoidale	Sì	Pleomorfo sferico	1 lineare, 15-16 kb	V
<i>Rhabdoviridae</i>	Elicoidale	Sì	A proiettile	1 lineare, 11-15 kb	V, I, P
RNA monocatenario positivo					
<i>Arteriviridae</i>	Icosaedrico	Sì	Sferico	1 lineare, 13 kb	V
<i>Astroviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 lineare, 7-8 kb	V
<i>Caliciviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 lineare, 8 kb	V
<i>Coronaviridae</i>	Elicoidale	Sì	Pleomorfo	1 lineare, 20-33 kb	V
<i>Flaviviridae</i>	Poliedrico	No	Sferico	1 lineare, 10-12 kb	V, I
<i>Picornaviridae</i>	Icosaedrico	No	Icosaedrico	1 lineare, 7-8 kb	V, I
<i>Togaviridae</i>	Icosaedrico	Sì	Sferico	1 lineare, 10-12 kb	V, I
Agenti subvirali					
Prioni	No	No	No	No	V, F

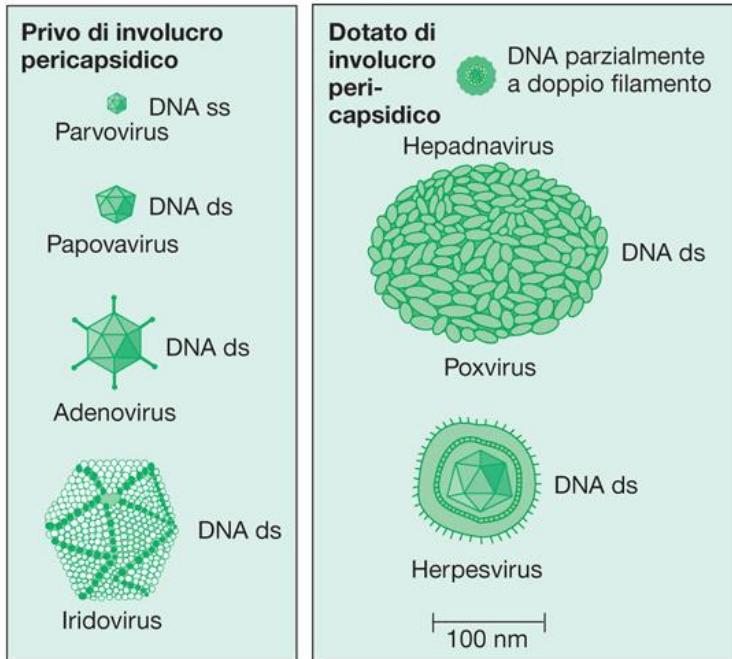
*V: Vertebrati; I: Insetti; P: Parassiti.

**RT: enzima con attività di trascrittasi inversa.

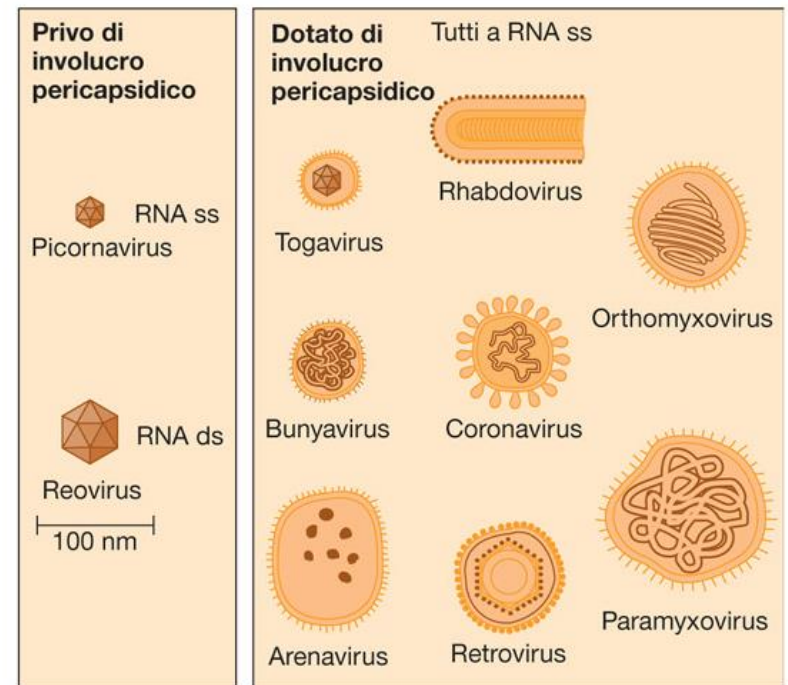




Diversità dei virus animali

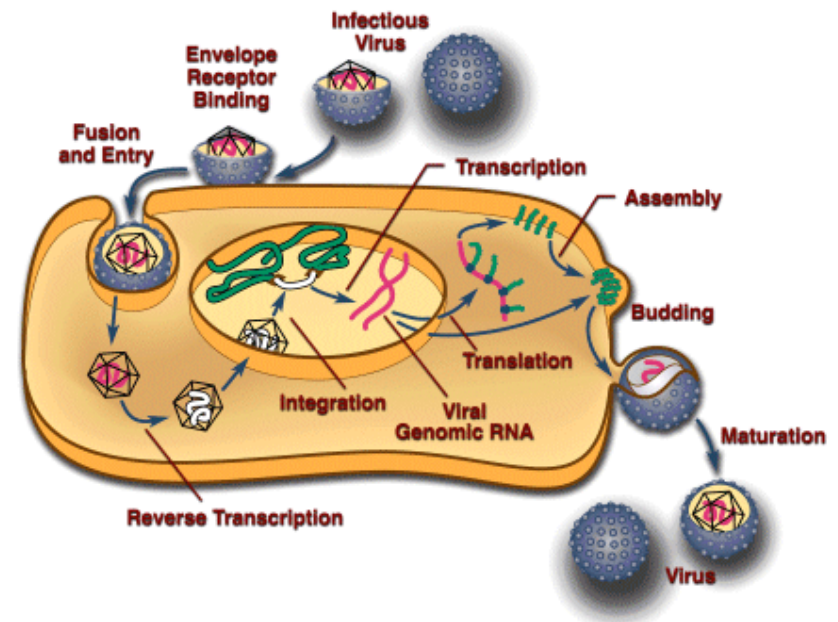


(a) **Virus a DNA**



(b) **Virus a RNA**

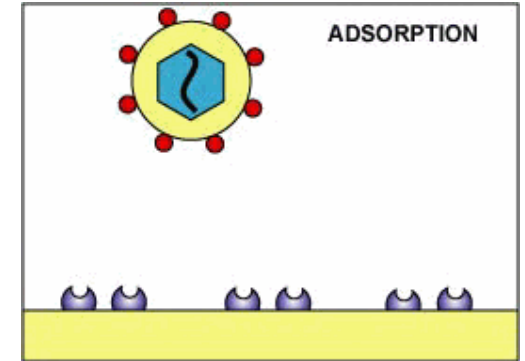
Replicazione virale



1. **Adsorbimento (attacco):** adesione del virus alla superficie cellulare mediata da recettore
2. **Penetrazione:** fusione, endocitosi o traslocazione
3. **Uncoating (spoliazione):** rilascio del genoma virale
4. **Sintesi macromolecole virus-specifiche** necessarie alla formazione della progenie virale
5. **Maturazione:** assemblaggio del virione
6. **Rilascio** dei virioni "maturi"

Replicazione virale

1. Adsorbimento (attacco)



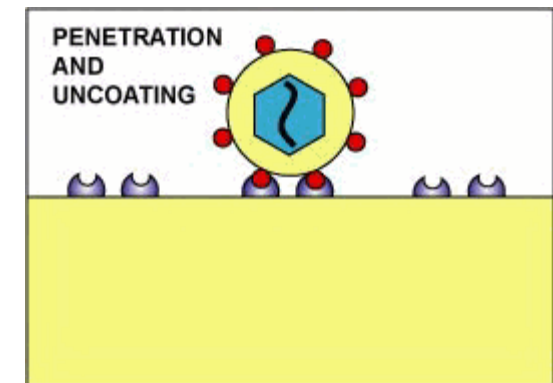
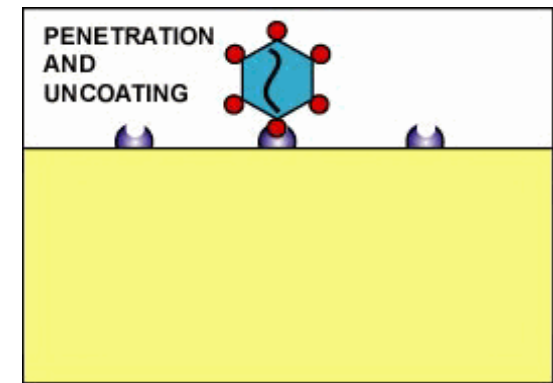
■ Interazione virus-cellula

- Il virione possiede una o più proteine (antirecettori) sulla superficie esterna che interagiscono con componenti specifici della superficie cellulare chiamate recettori
 - Complementarietà strutturale tra recettore ed antirecettore (legame altamente specifico)
 - Processo casuale e passivo (non richiede energia, temperatura-indipendente)
-
- La presenza di idonei recettori alla superficie di una cellula determina:
 - La sensibilità della cellula all'infezione virale
 - Tropismo virale: affinità del virus per determinati "tipi" cellulari

Replicazione virale

2. Penetrazione

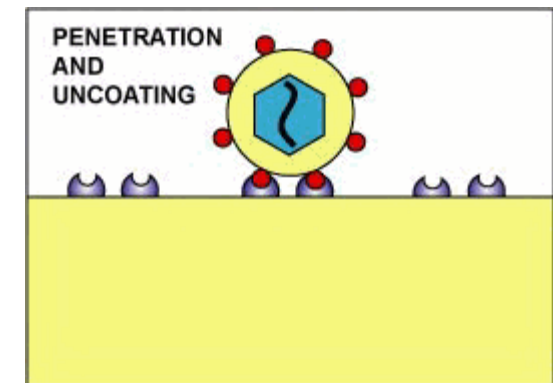
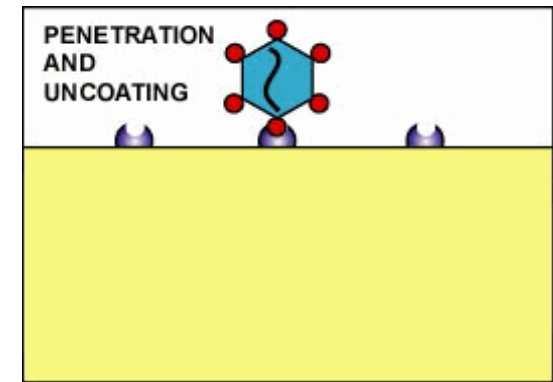
- Nella fase di penetrazione, il virus deve entrare nella cellula ospite :
 - processo "attivo" (richiede energia)
 - avviene solo a temperature ottimali per la cellula
- Nella maggior parte dei virus animali, l'intero virione entra nella cellula mediante un processo di endocitosi.
- Nel caso di alcuni virus animali dotati di envelope, i virioni entrano perdendo l'involucro pericapsidico per:
 - fusione tra peplos e la membrana cellulare (*Herpesvirus, Paramyxovirus*)
 - formazione vescicola endocitica e successiva fusione del pericapside con la membrana endocitica (*Orthomyxovirus, Togavirus*)



Replicazione virale

3. Uncoating

- Alla penetrazione segue l'uncoating, ossia la rimozione (parziale o completa) del capside per liberare il genoma.
- La degradazione del capside è mediata da enzimi cellulari (tranne che per i *Poxvirus*):
 - attivazione di una RNA-polimerasi DNA-dipendente virale all'interno del core con produzione di diversi mRNA
 - traslocazione degli mRNA nel citosol e traduzione in proteine che degradano il capside, liberando il genoma nel citosol



Replicazione virale

4. Sintesi delle macromolecole virus-specifiche

- Affinchè avvenga la moltiplicazione di un virus, è necessario vengano sintetizzate nuove copie del genoma virale e le proteine virus-specifiche.
- Una volta prodotte le molecole di mRNA si può passare alla sintesi delle proteine virali, che possono essere suddivise in due grandi categorie:
 - precoci (funzionali): sintetizzate subito dopo l'infezione, sono necessarie per replicare il genoma virale (enzimi – RNA-pol, DNA-pol - deputati alla sintesi degli acidi nucleici)
 - tardive (strutturali): sintetizzate dopo l'inizio della replicazione, comprendono le proteine del rivestimento (es. proteine del capside e del peplos).

Replicazione virale

5. Maturazione (assemblaggio)

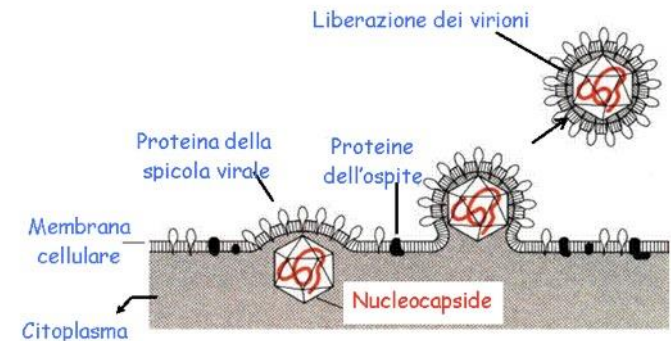
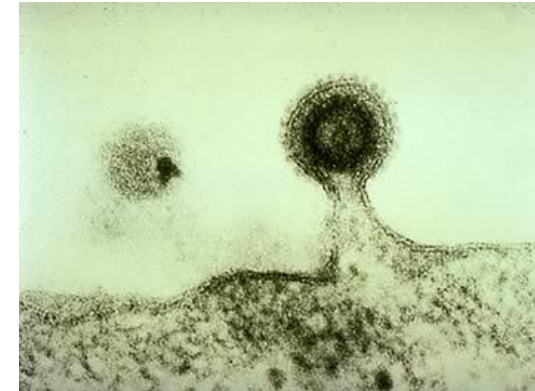
- La sintesi dei càpsidi icosaedrici precede l'inserimento dell'acido nucleico (càpside vuoto o **procàpside**), mentre quelli elicoidali si possono formare solo in presenza di RNA
- Accumulo dei virioni «naked» assemblati in **formazioni cristalline** e liberazione previa lisi cellulare
- In presenza di eccesso di componenti virali, la maturazione virale può rivelarsi un processo inefficace (dal punto di vista del «costo biologico»):
 - formazione di **corpi inclusi** intracellulari, a localizzazione nucleare (herpesvirus) o citoplasmatica (poxvirus) od entrambe (morbillo)
 - la presenza di corpi inclusi può avere un rilevante significato diagnostico: i **corpi di Negri** (cellule nervose) a significato patognomonico per la diagnosi di rabbia; i **corpi del Torres** (febbre gialla); i **corpi del Guarnieri** (Poxvirus)

La maturazione è lo stadio del ciclo replicativo in cui il virus diventa infettivo

Replicazione virale

6. Rilascio (della progenie virale)

- I virus fuoriescono dalla cellula secondo vari meccanismi.
- Per i virus litici (la maggior parte dei virus senza envelope) il rilascio della progenie è un processo semplice e consiste nella lisi (rottura) della cellula che, in tal modo, rilascia i virus neoprodotti.
- I virus con envelope si liberano dalla cellula con un processo chiamato gemmazione.
 - acquisiscono l'envelope a livello della membrana plasmatica con conseguente rilascio del virus, o a livello di membrane intracellulari.
 - la gemmazione può danneggiare la cellula in vario modo: molto (es. rhabdovirus e togavirus) o scarsamente (es. retrovirus).
 - nella maggior parte dei casi, la gemmazione coinvolge membrane citoplasmatiche (retrovirus, togavirus, orthomyxovirus, paramyxovirus, coronavirus, rhabdovirus e hepadnavirus), ma in alcuni casi può coinvolgere membrane nucleari (herpesvirus).

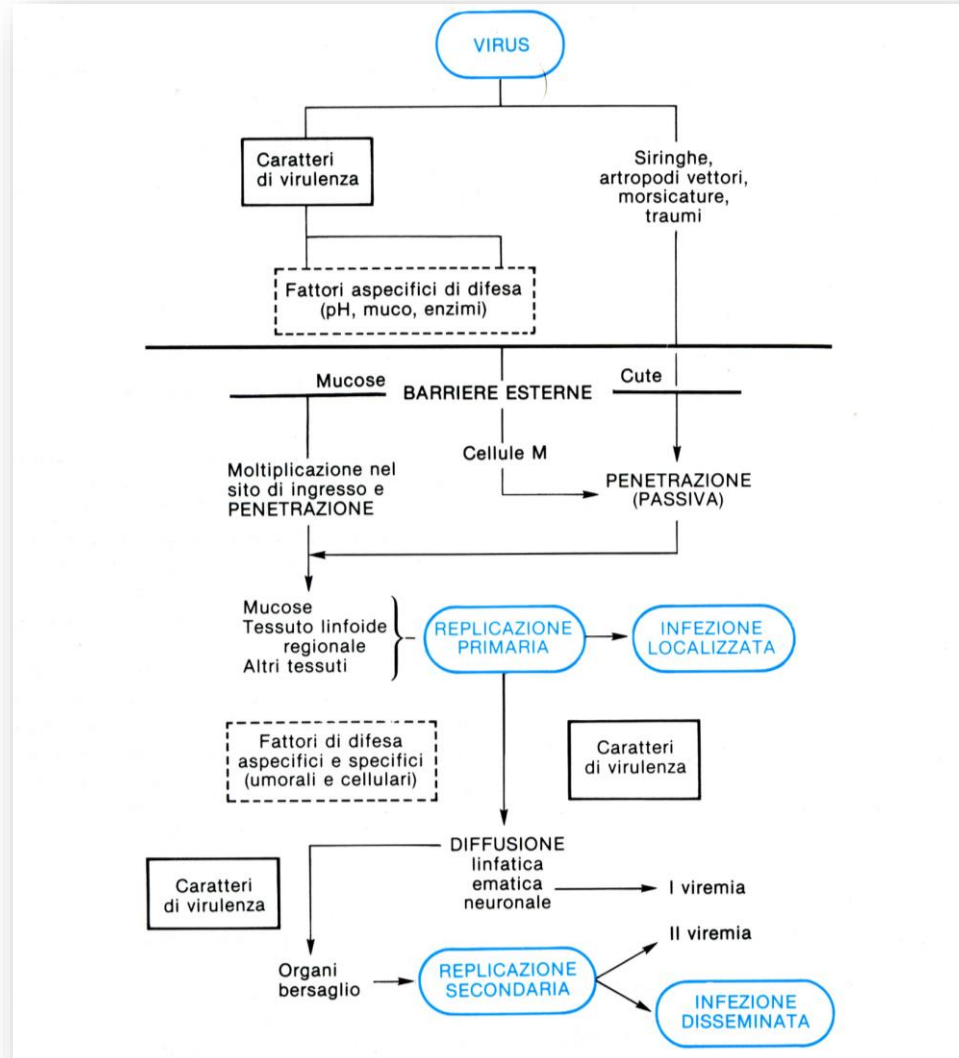


Azione patogena dei virus

- La capacità di produrre malattia *in vivo* è la risultante di due eventi ugualmente importanti e caratterizzanti:
 - **avvenuta infezione**
 - **produzione e manifestazione delle lesioni**
- Ambedue gli eventi sono condizionati in larga parte non solo dal virus ma anche dalle caratteristiche e dalle modalità di risposta dell'ospite

Azione patogena dei virus

Realizzazione dell'infezione: penetrazione e replicazione



Meccanismi di difesa non immuni aspecifici

■ Barriere anatomiche (cute, mucose)

- Integrità
- Cute: essiccamento, acidi grassi cutanei, sostanze inibenti prodotte da batteri commensali
- Mucose alimentari: muco (acido nello stomaco, alcalino nell'intestino), fagociti, sostanze inibenti (sali biliari, enzimi proteolitici)
- Mucose respiratorie: attività muco-ciliare, lisozima, fagociti

■ Inibitori (non anticorpali) sierici e tissutali

- Glicoproteine/lipoproteine in grado di inibire l'adsorbimento virale per analogia strutturale con i recettori cellulari per il virus

■ Fagocitosi

- Non importante come nelle infezioni batteriche; più attiva nei macrofagi che nei leucociti

Meccanismi di difesa non immuni specifici

■ Febbre

- La replicazione virale richiede un optimum termico
- Le variazioni termiche interferiscono con il ciclo di replicazione virale; maggiore sensibilità ai rialzi termici (a 39°C numerosi virus diventano incapaci di replicarsi)

■ Risposta infiammatoria

- Alterazioni del microcircolo
 - edema ed accumulo leucocitario
 - aumento temperatura locale
 - ristagno circolazione con iperemia
 - riduzione tensione O_2 , caduta ATP, abbassamento pH

■ Sistema dell'Interferon

- Strumento più importante per il controllo intracellulare della replicazione virale
- Possibili applicazioni terapeutiche

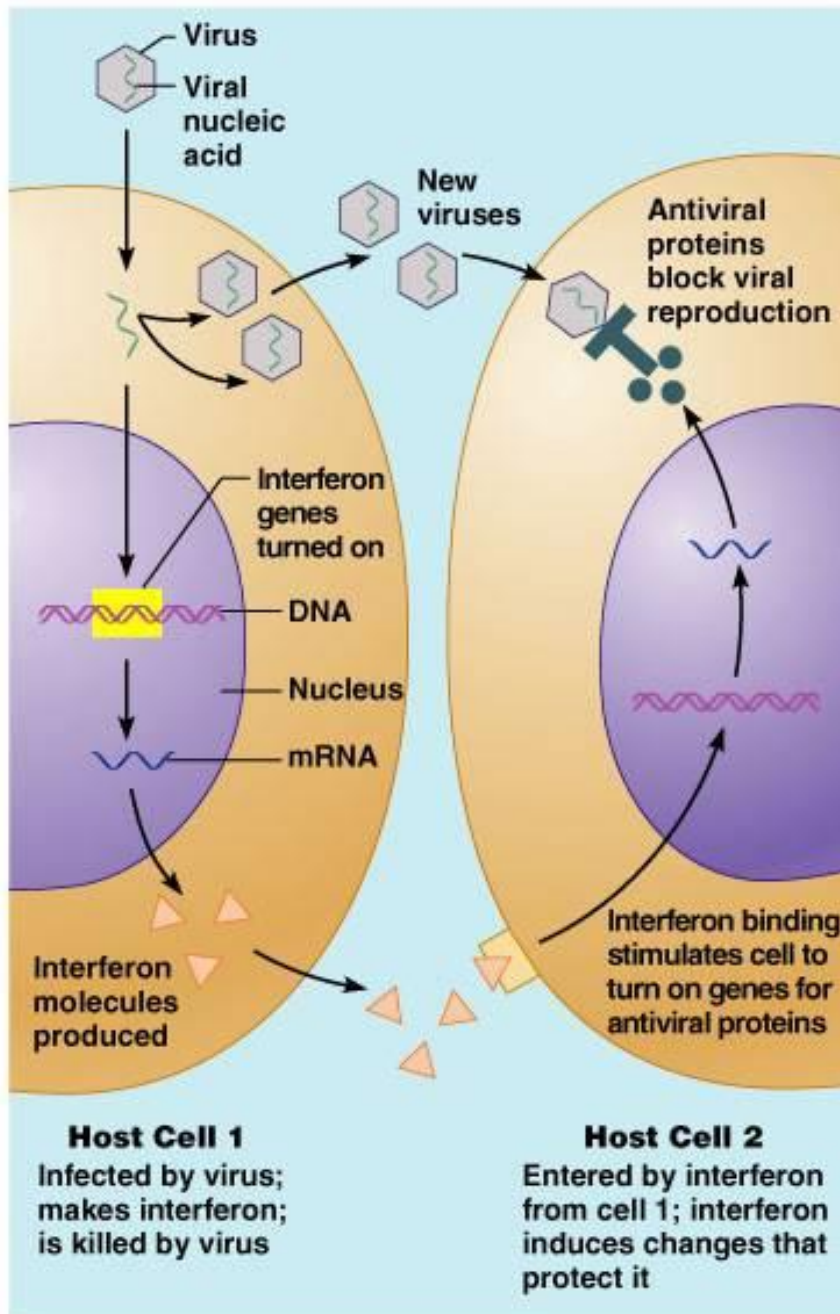
Meccanismi di difesa non immuni specifici

Interferon – tipologie e caratteristiche

- Famiglia di proteine glicosilate (α , β , γ) o meno (α) che - seppur differenti per struttura, origine cellulare e stimolo inducente – sono accomunate dalle seguenti caratteristiche:
 - sono **indotte**, ossia sintetizzate a seguito di vari stimoli, in primis da un'infezione virale
 - **non posseggono attività antivirale diretta**, ma agiscono mediante proteine effettrici
 - la loro **azione non è specifica per il virus inducente**, essendo capaci di inibire la replicazione di qualsiasi virus
 - sono dotate di **specie-specificità**, essendo attive verso cellule della stessa specie di quella che le ha prodotte
 - **persistenza limitata** (poche ore o giorni), sebbene lo stato antivirale indotto permane per 48 h dopo la loro scomparsa

Interferon

Meccanismo di azione



- Gli interferoni vengono prodotti da linfociti B (α), cellule fibro-epiteliali (β) e linfociti T (γ), per presenza di cellule estranee (α), acidi nucleici estranei (β) e antigeni presentati da macrofagi o altre APC (γ).
- Quando una cellula è infettata da un virus, produce e rilascia interferon che si lega ai recettori di superficie di cellule vicine.
- Queste vengono indotte alla produzione di proteine effettrici che prevengono la sintesi delle proteine virali, bloccando così la diffusione dell'infezione.

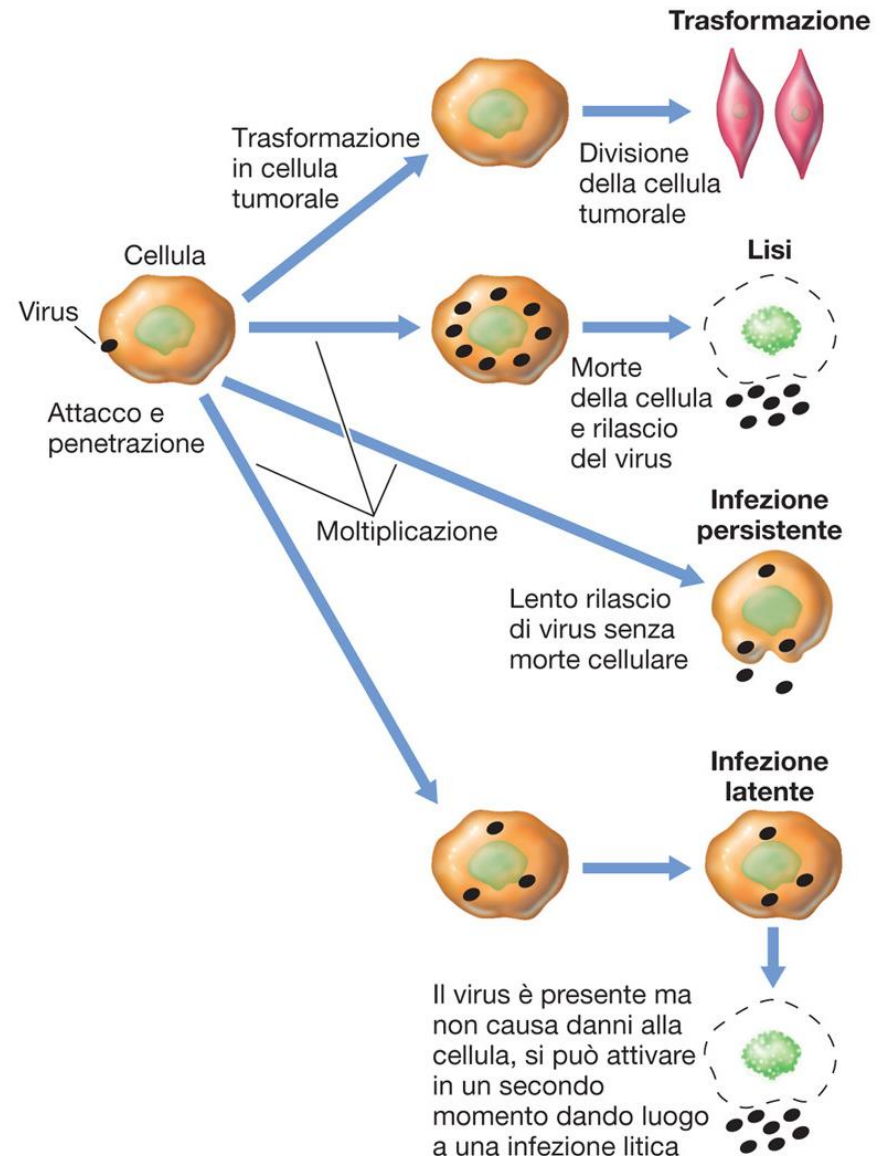
Azione patogena dei virus

Produzione e manifestazione delle lesioni

- Una volta avvenuta l'infezione, negli organi "bersaglio" si manifestano delle lesioni anatomo-funzionali in seguito a:
 - azione diretta sulle cellule (effetto citopatogeno)
 - induzione della risposta immune (con possibile modificazione del tipo di rapporto instaurato dal virus con la cellula)
 - depressione della risposta immune
- Tali meccanismi patogenetici possono intervenire singolarmente od in associazione nel determinismo della malattia

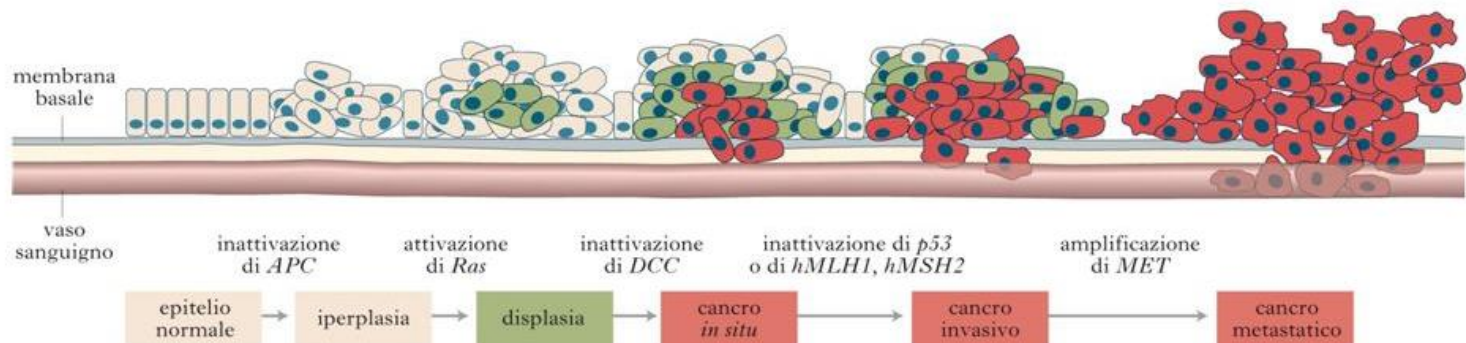
Possibili effetti di una infezione virale

- La gran parte dei virus animali causa **infezioni litiche**: produttive, ossia che rilasciano una nuova progenie virale infettante a seguito di lisi (e, quindi, morte) cellulare. Malattie acute, con breve periodo di incubazione (influenza, poliomelite, encefalite da *Togavirus* ed erpetiche, enterite)
- **Infezione persistente (cronica)**: il virus replica lentamente; la malattia si riduce o scompare; il paziente conduce vita normale fino alla comparsa della malattia (HIV, HBV, HCV)
- **Infezione latente**: asintomatica (assenza di malattia); il virus NON si replica ma NON viene eliminato; può riattivarsi dando una infezione litica (*Herpesvirus*, varicella-zoster)
- In alcuni casi l'infezione causa la **trasformazione** della cellula in cellula tumorale. Gran parte dei virus tumorali appartiene al gruppo degli *Herpesvirus*.



Trasformazione cellulare

- Alcuni virus a DNA (polioma, herpes, papilloma, epatiti, adenovirus) ed alcuni retrovirus (RNA-virus) stabiliscono infezioni persistenti che possono stimolare una replicazione cellulare incontrollata causando la trasformazione (immortalizzazione) delle cellule
- Diversi virus oncogeni possiedono differenti meccanismi per rendere immortali le cellule:
 - attivando o fornendo geni che stimolano la crescita
 - rimuovendo i meccanismi di inibizione che limitano la sintesi del DNA e la crescita cellulare
 - prevenendo l'apoptosi (morte cellulare programmata)



Trasformazione cellulare

Proprietà di una cellula «trasformata»

- L'infezione sostenuta *in vitro* da virus oncogeni causa un accumulo di mutazioni nel DNA cellulare risultante nella perdita del controllo fisiologico della replicazione (trasformazione):
 - morfologia irregolare
 - immortalizzazione: possono essere mantenute in coltura indefinitamente
 - assenza di inibizione da contatto (crescono in strati sovrapposti) e movimento cellulare
 - anomalie cromosomiche strutturali (delezioni, traslocazioni) e numeriche (aneuploidia)
 - elevata attività enzimatica (glicolitica, proteasica e DNA-sintetasi), ma diminuita necessità di siero e fattori di crescita
 - comparsa di nuovi caratteri antigeni (rigetto in seguito a trapianti in animali immunocompetenti consanguinei)
- L'equivalente *in vivo* della trasformazione cellulare è la oncogenesi virale
 - comparsa di tumori in seguito ad inoculazione di cellule trasformate in animali neonati

Farmaci antivirali

Caratteristiche e tossicità

Il farmaco antivirale ideale dovrebbe:

- in grado di inibire selettivamente le funzioni virali senza danneggiare la cellula ospite
- ridurre i sintomi della malattia senza modificare l'infezione virale in modo da non ostacolare la risposta immunitaria dell'ospite

La tossicità di un farmaco in alcuni casi può essere accettata se non esistono alternative, come ad esempio nella terapia della rabbia o della febbre emorragica sintomatiche.

Naturalmente un buon farmaco deve essere molto più tossico sul virus che sull'ospite.

La selettività del trattamento si misura con l'indice terapeutico del farmaco:

Indice terapeutico (I.T.):
$$\frac{\text{Dose minima di farmaco che è tossica per le cellule}}{\text{Dose minima di farmaco che è tossica per il virus}}$$

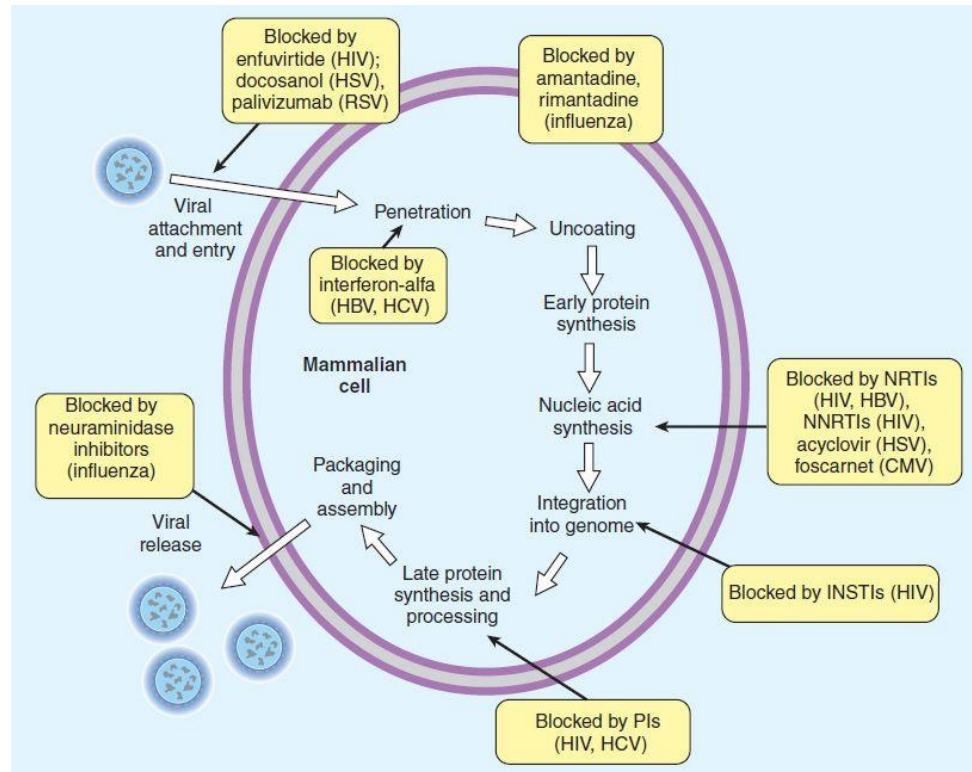
Farmaci efficaci hanno un indice terapeutico di 100-1000.

Farmaci antivirali

Bersagli di azione

Bersagli della terapia antivirale:

- in teoria qualsiasi stadio del ciclo replicativo virale può essere considerato bersaglio per la terapia.
- in realtà è molto difficile sviluppare farmaci antivirali in grado di distinguere i processi replicativi del virus da quelli della cellula ospite.



Farmaci antivirali

Classificazione

- Analoghi dei nucleosidi* (acyclovir, ganciclovir, zidovudina **vs** herpesvirus, HIV)
 - i più numerosi; inibiscono la replicazione dell'acido nucleico sostituendosi ai nucleosidi (guanosina, citidina, adenosina, uridina)
- Analoghi dei nucleotidi* (cidofovir **vs** CMV)
 - differiscono dai precedenti per presenza gruppo fosfato; inibiscono la DNA polimerasi virale bloccando l'allungamento della catena DNA
- Inibitori non nucleotidici della trascrittasi inversa (HIV)
- Inibitori della proteasi (ritonavir, indinavir, saquinavir **vs** HIV)
 - inibiscono (per competizione con substrato) la proteasi virale con formazione di virioni inattivi
- Altri tipi di farmaci antivirali
 - Interferoni: bloccano la penetrazione cellulare (IFN-alpha -beta **vs** HBV, HCV, HPV, herpes-zoster)
 - Amantadina: interferisce con la maturazione del virus oppure ne blocca la capsidazione (influenza A)
 - Foscarnet: inibitore DNA-polimerasi (CMV, herpesvirus, varicella-Zoster)

* I **nucleotidi** sono unità ripetitive degli acidi nucleici (DNA e RNA). Sono costituiti da tre gruppi:

- una base azotata, purinica o pirimidinica;
- uno zucchero a cinque atomi di carbonio (zucchero pentoso), che insieme alla base azotata costituisce un nucleoside;
- un gruppo fosfato che, insieme al nucleoside, completa il nucleotide.