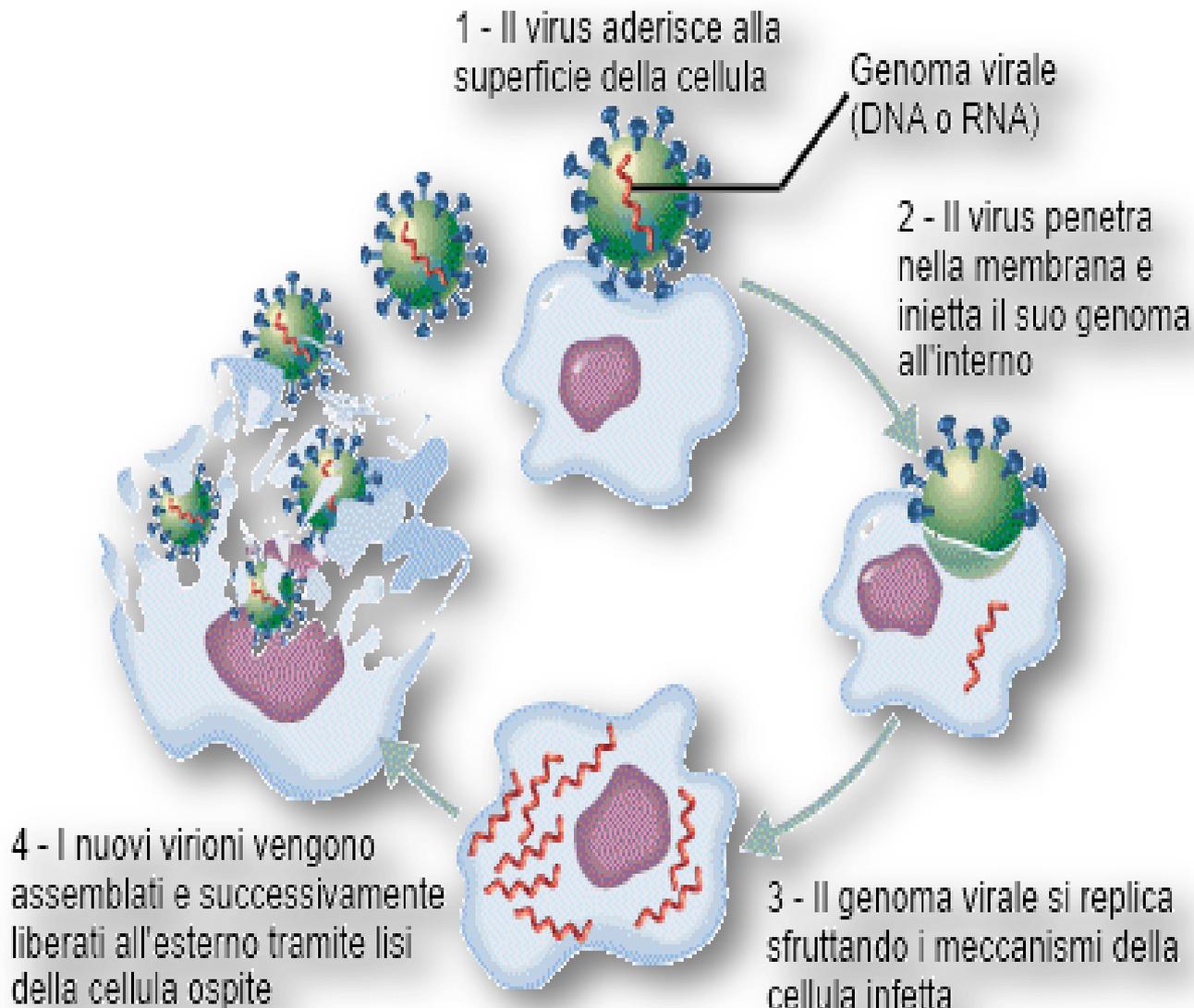


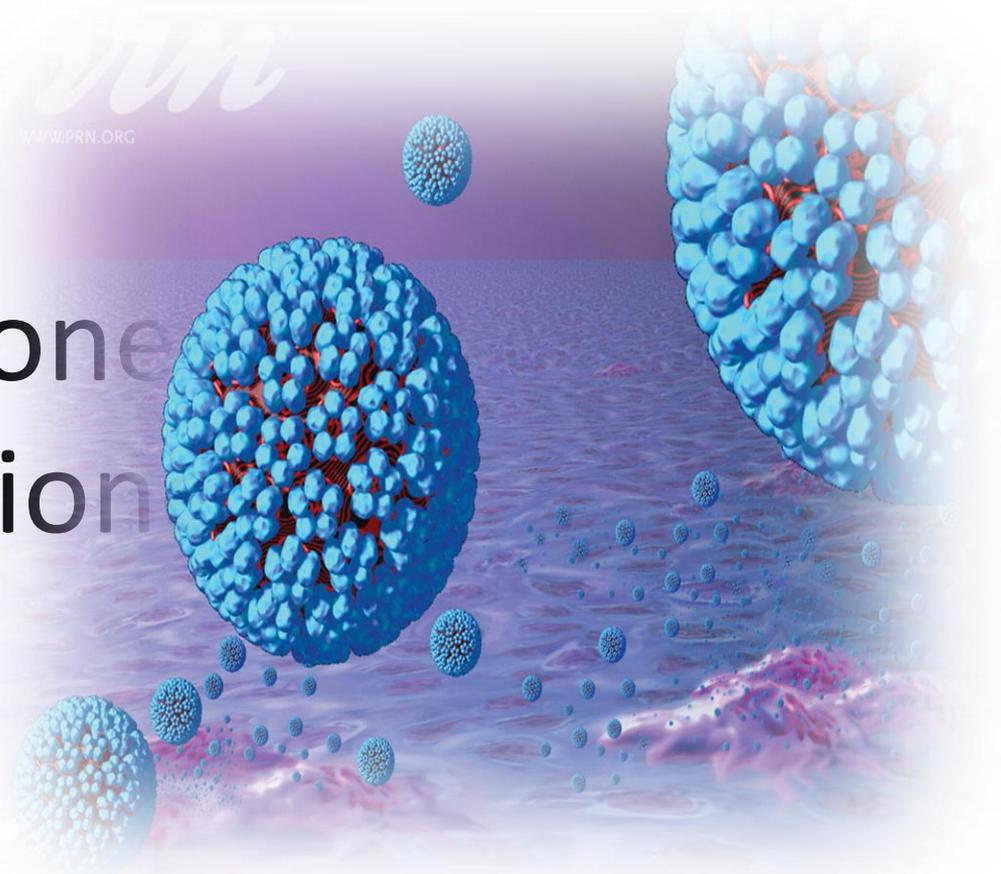
Il ciclo virale



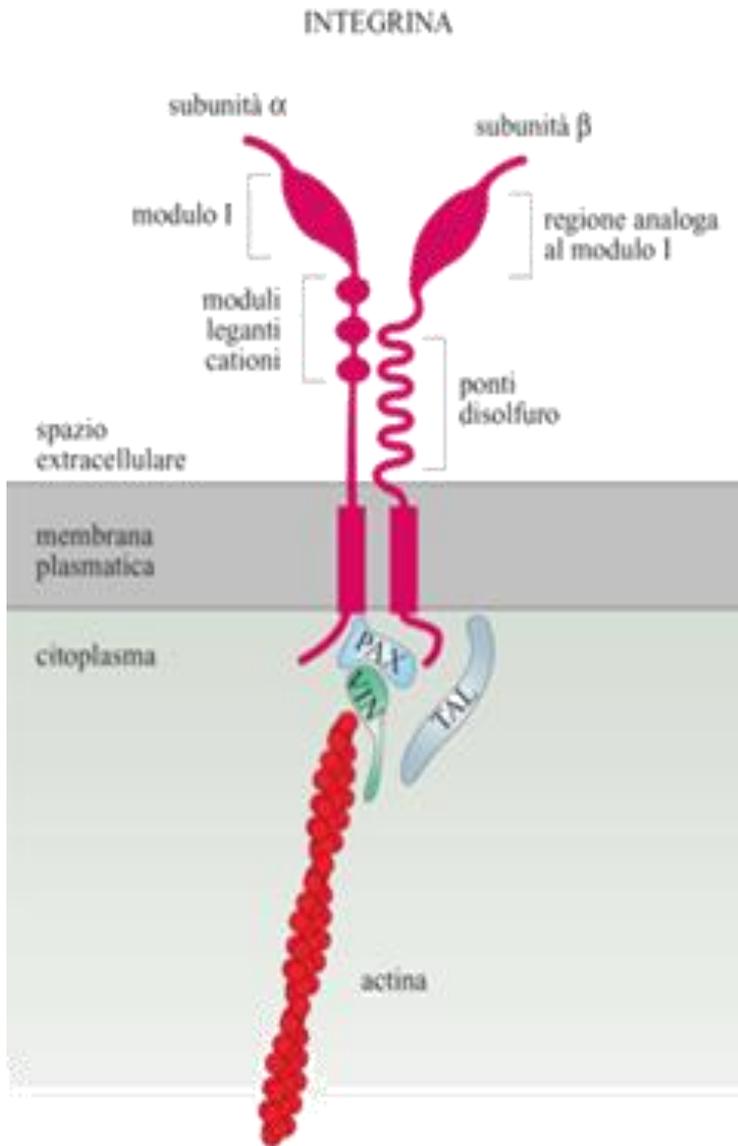
Il ciclo virale

Le fasi iniziali

- Adesione
- Penetrazione
- Scapsidazione



Adesione



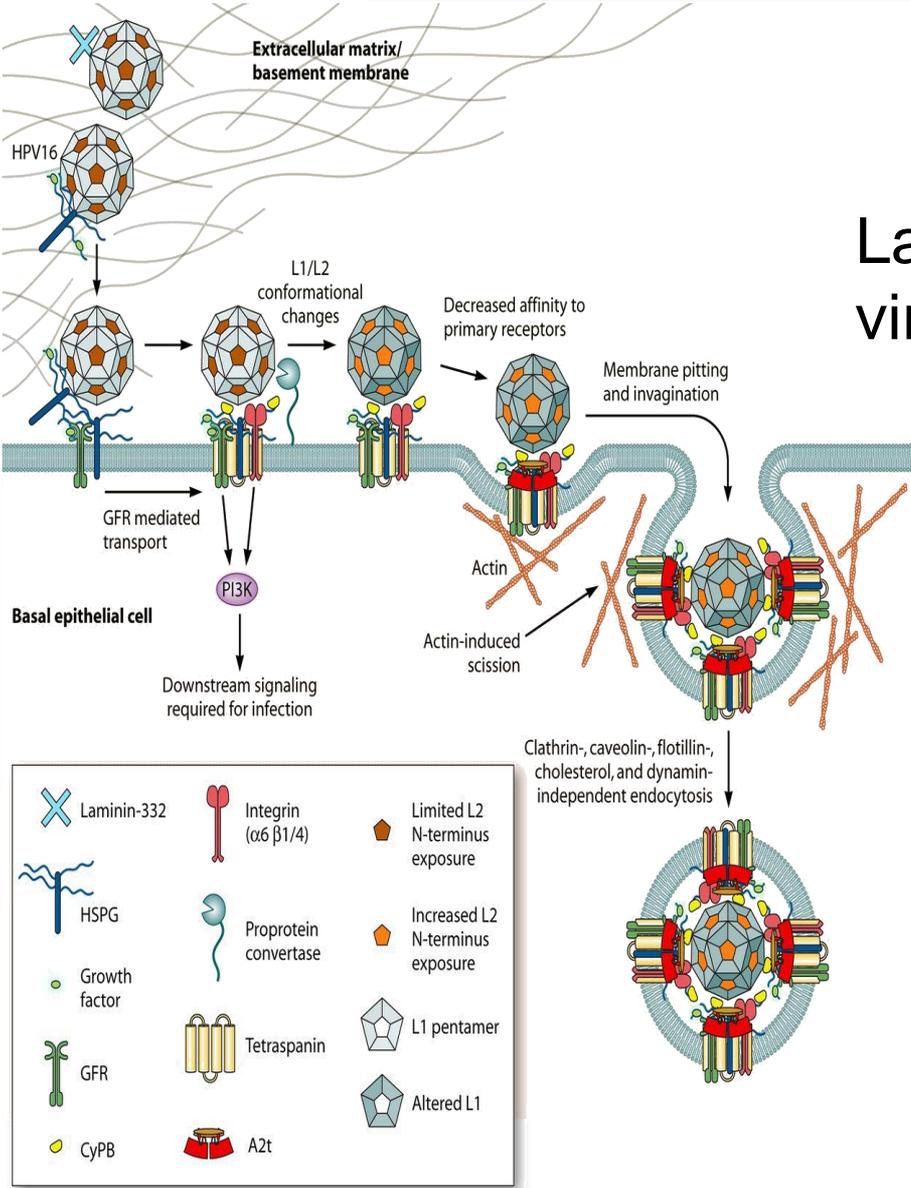
L'integrina $\alpha 6$ sembra sia il recettore di membrana riconosciuto dal virus.

L'integrina $\alpha 6$ coopera con le subunità $\beta 1$ e $\beta 4$ dell'integrina β , situate sulla superficie cellulare.

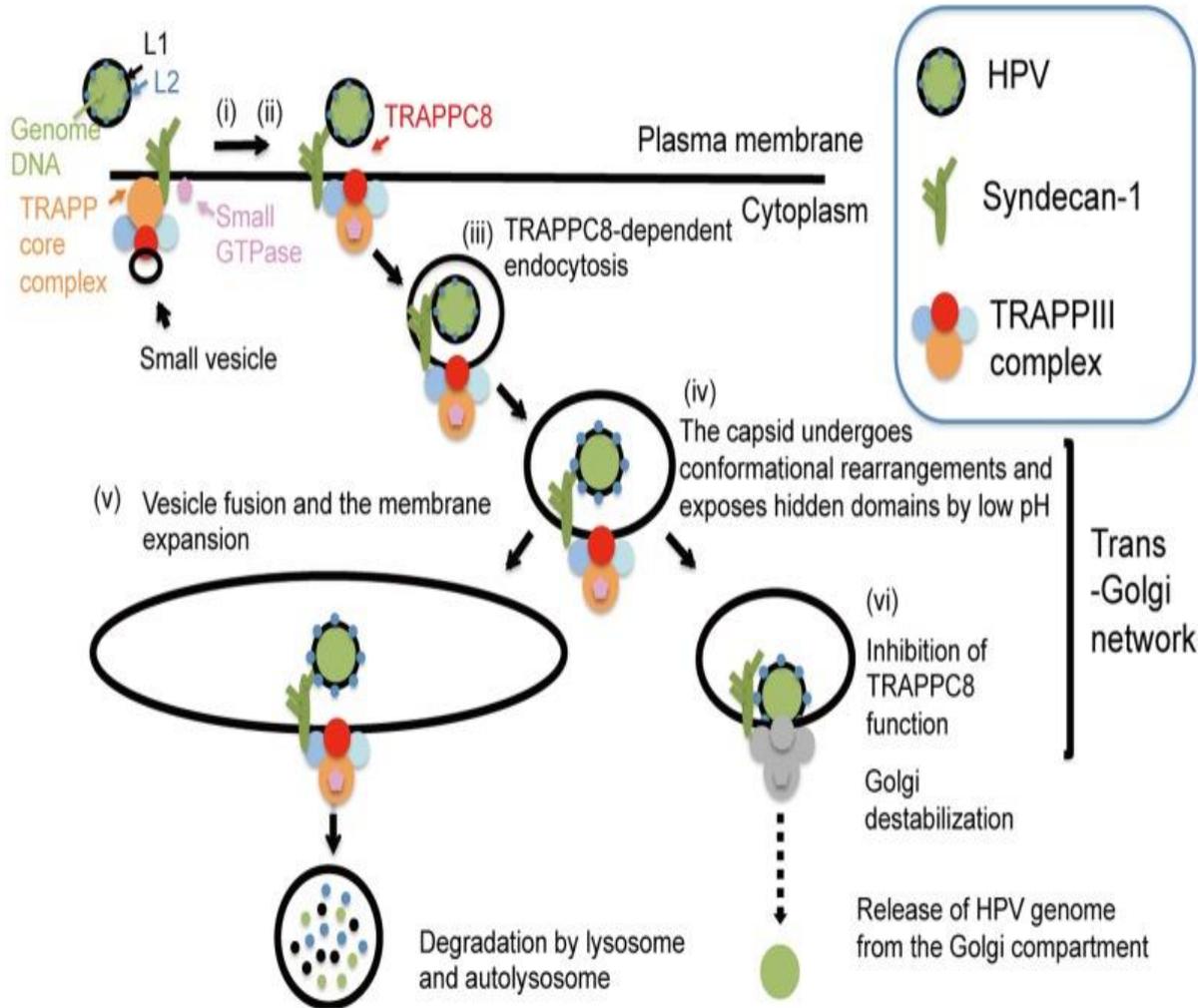
L'integrina $\alpha 6 \beta 1$ viene espressa su un'ampia varietà di cellule, tra cui piastrine, linfociti, cellule endoteliali, mentre **$\alpha 6 \beta 4$ si trova su cellule epiteliali**

Penetrazione

La penetrazione delle particelle virali avviene per endocitosi



Proposed model of the early stages of HPV infection



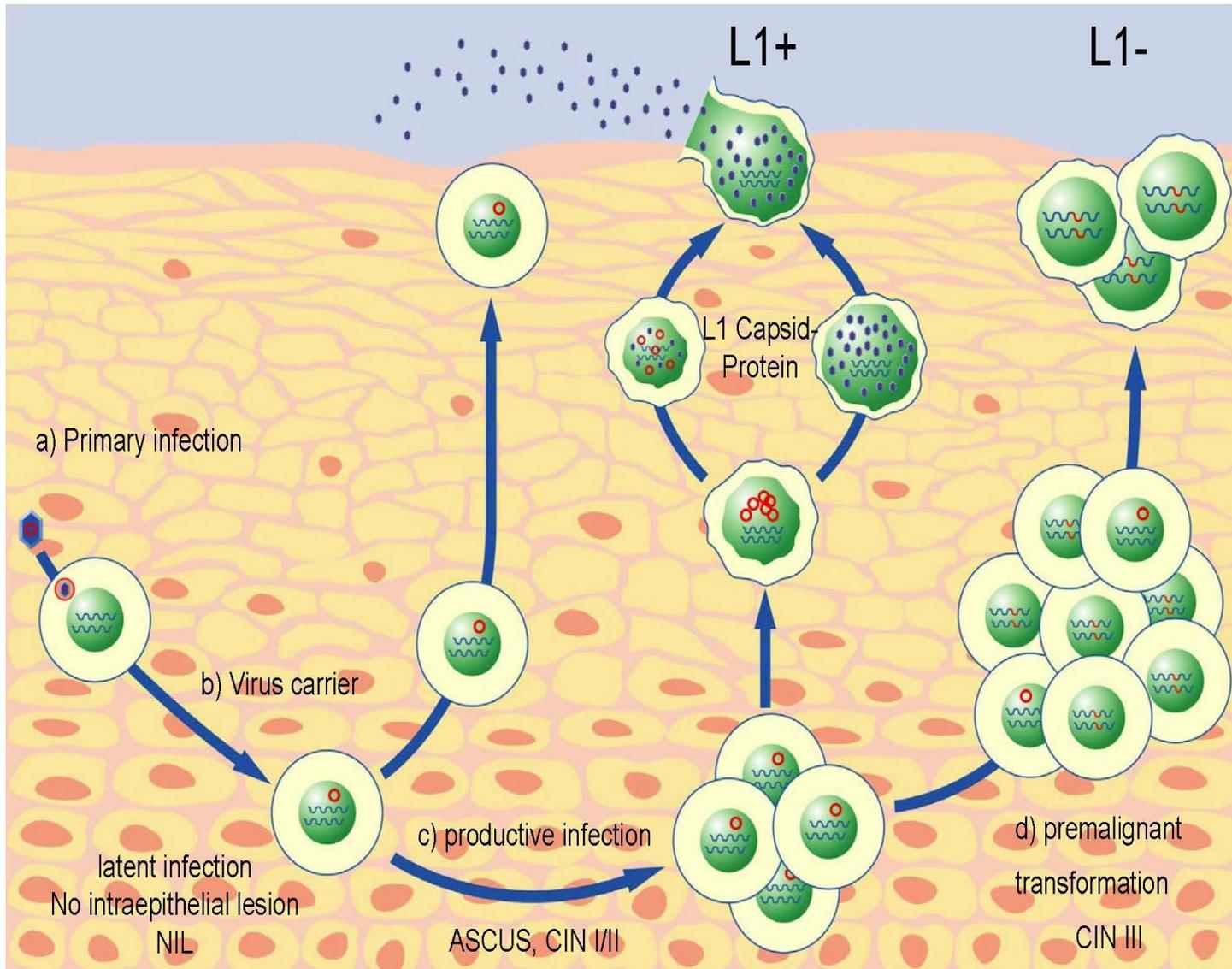
Scapsidazione



Nel nucleo delle cellule infettate non si osservano virioni completi mentre si riscontra un segnale molto forte per proteine L1 e L2.

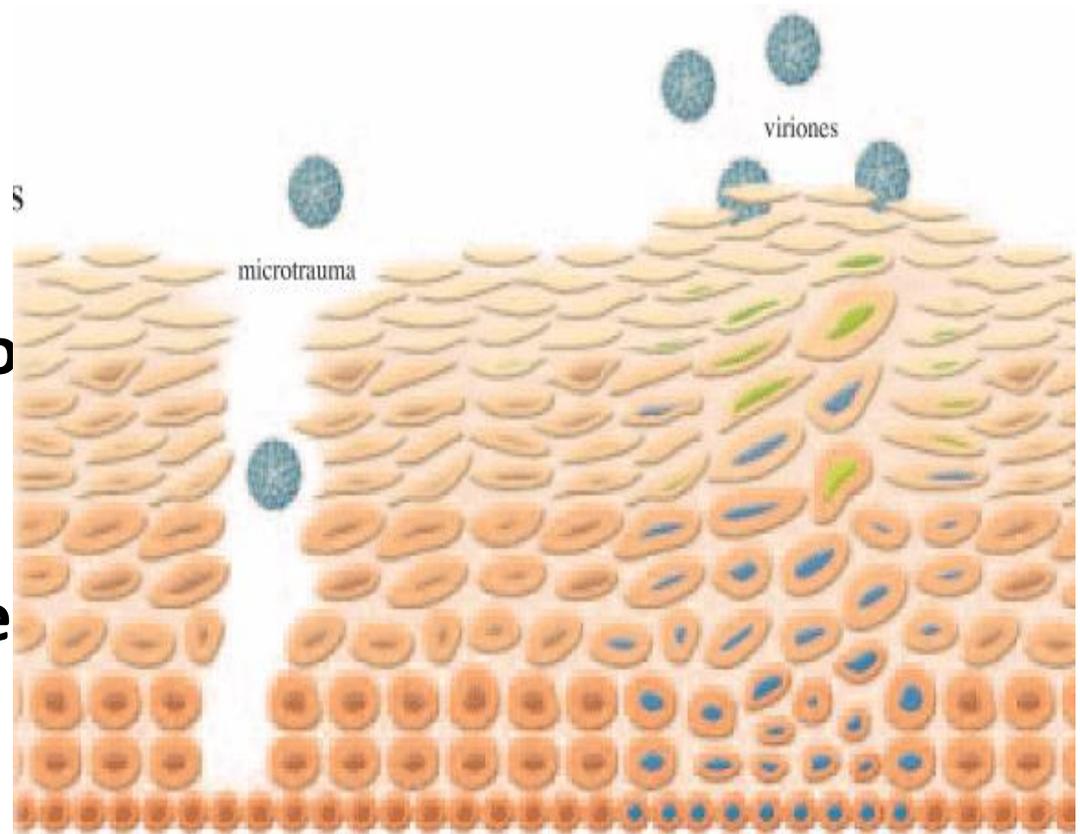
Ciò indica che la scapsidazione del virione si verifica nel citoplasma e che le proteine L1 e L2 migrano nel nucleo grazie a segnali di localizzazione nucleare.

Il ciclo riproduttivo



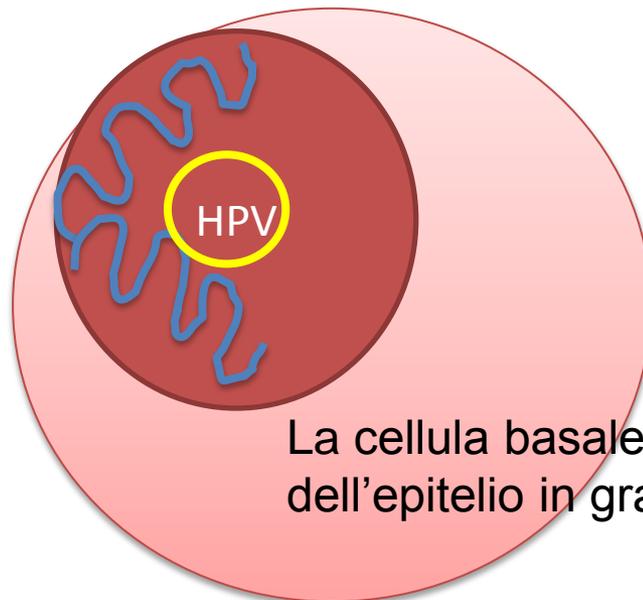
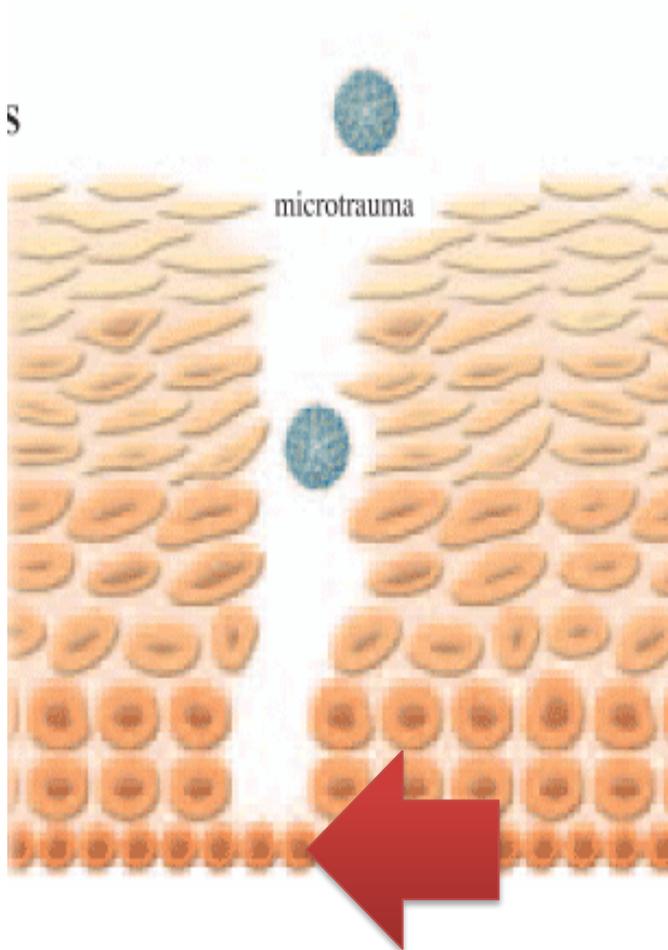
Il ciclo riproduttivo

- Fase non produttiva o latente
- Fase produttiva
- Fase di integrazione e trasformazione neoplastica



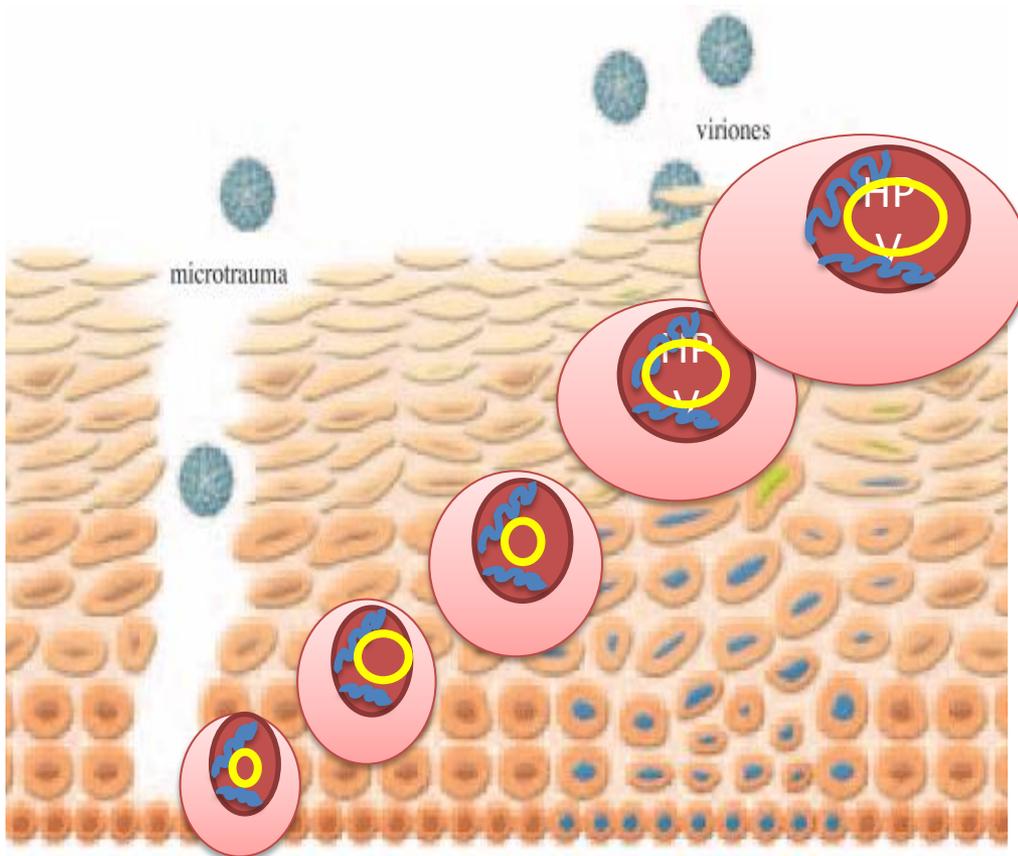
Fase non produttiva o latente

La fase non produttiva implica lo stabilirsi del genoma virale come plasmide nucleare a livello dello strato basale dell'epitelio.



La cellula basale è l'unica cellula dell'epitelio in grado di dividersi

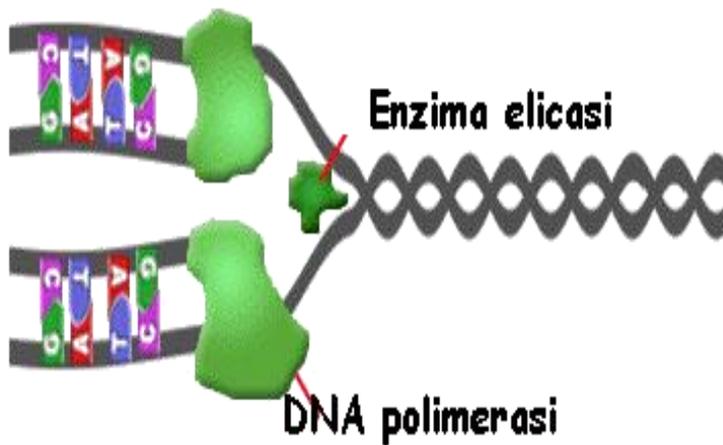
Fase non produttiva o latente



Il DNA del virus rimane nella forma episomiale all'interno del nucleo della cellula ospite

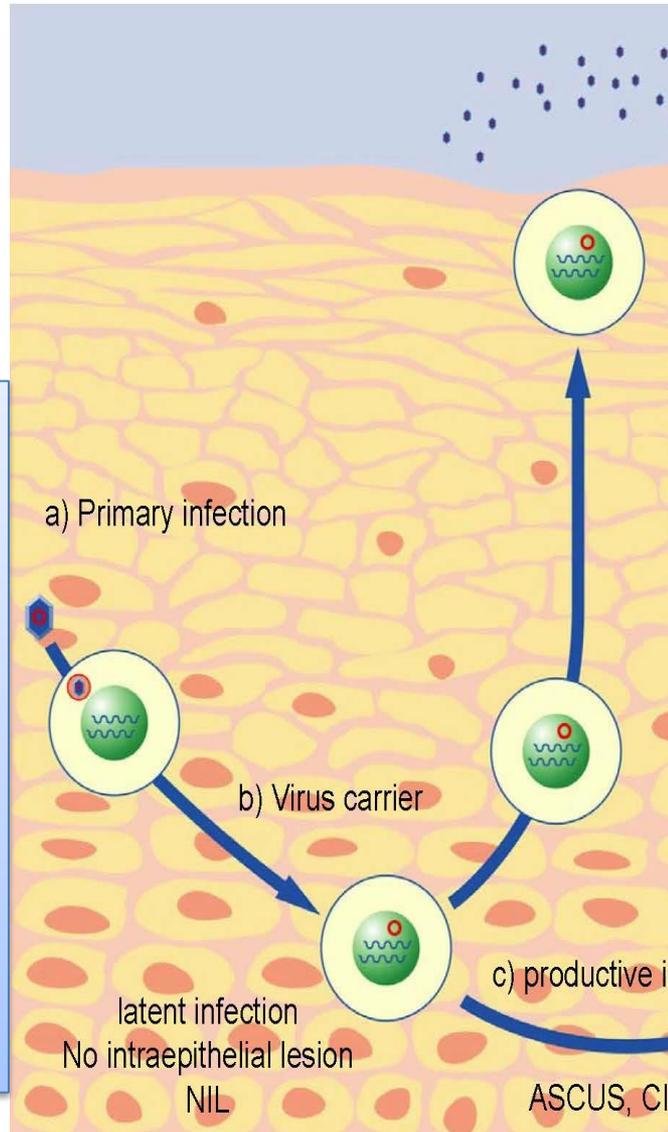
E1

E1 svolge un ruolo importante nella fase plasmidica dell'infezione.



La proteina svolge un'attività ATPasica e 3'-5'elicastica necessaria per l'inizio della sintesi e per l'allungamento del DNA virale, in quanto riconosce regioni ricche di AT situate all'origine della replicazione

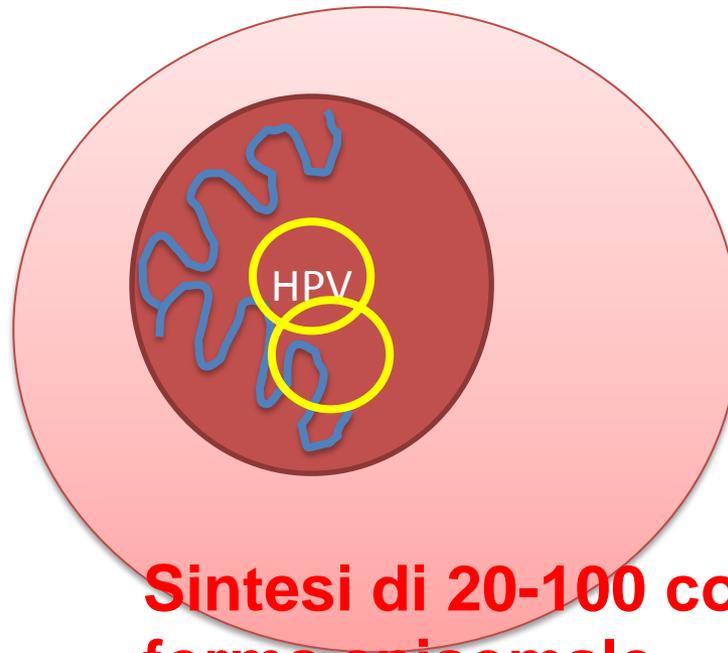
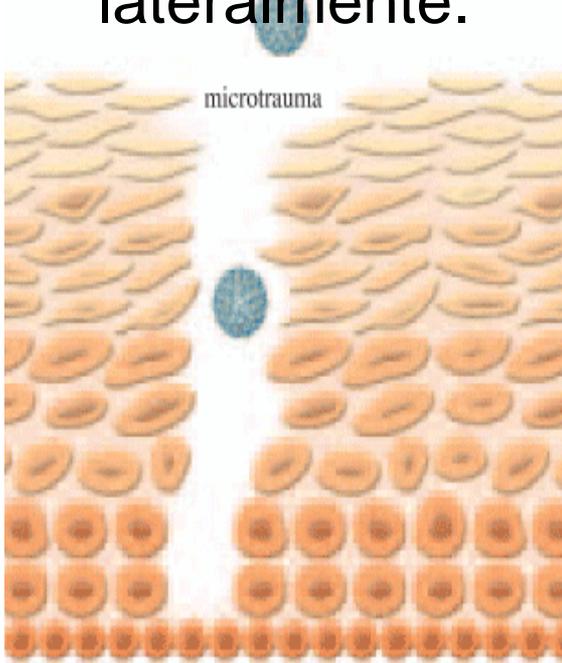
Come possiamo determinare la presenza del virus?



	Fase Latente
Pap test	no
Istologia	no
Biologia molecolare	si
Sequenze L1 L2	si
Sequenze E6 E7	si
mRNA E6 E7	no
Immunocito/i sto chimica p16, mcm, hTER, Topa	no

Fase produttiva

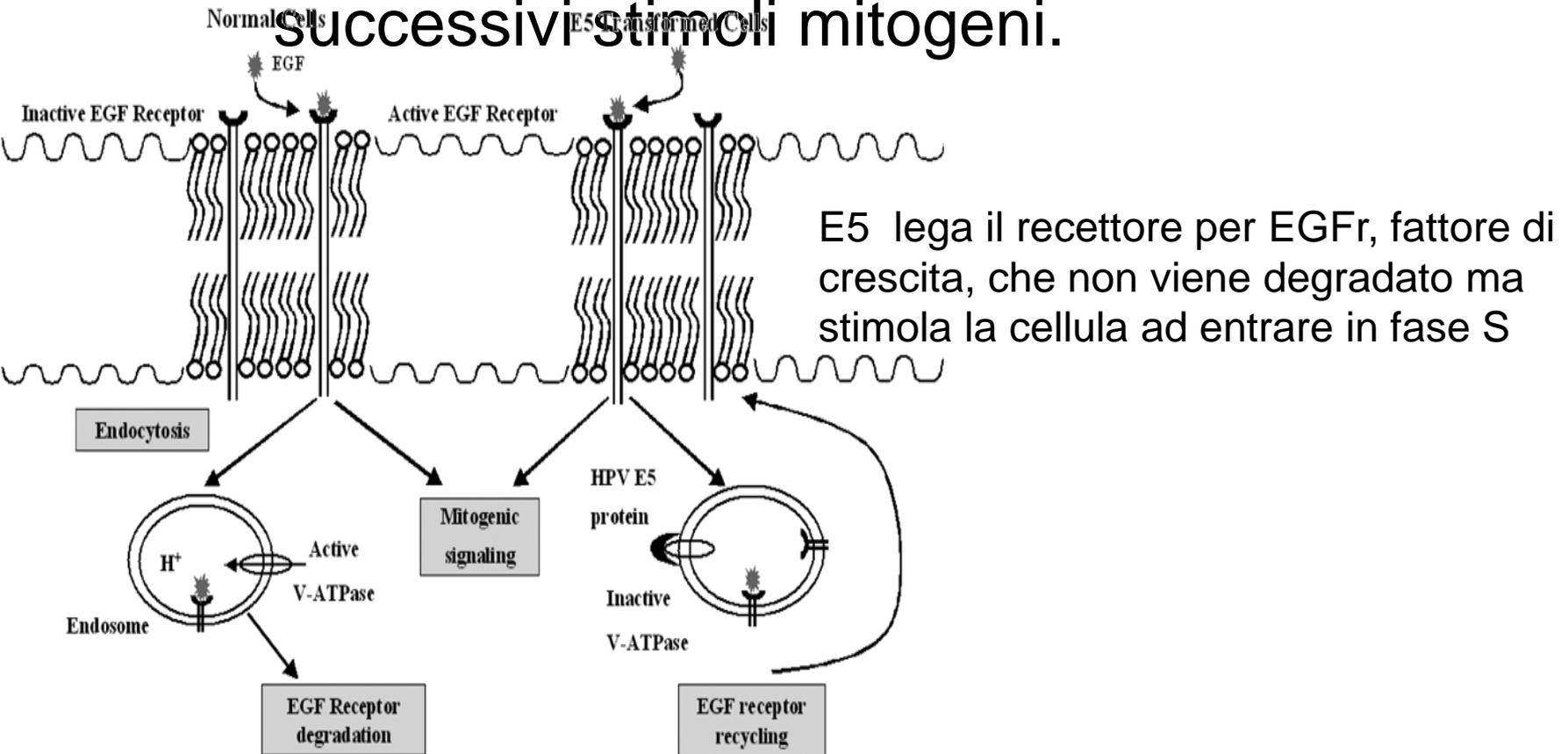
A livello basale l'espressione dei geni virali è limitata a specifici geni precoci; alcuni di questi, in particolare E5, stimola la cellula infettata a proliferare e ad espandersi lateralmente.



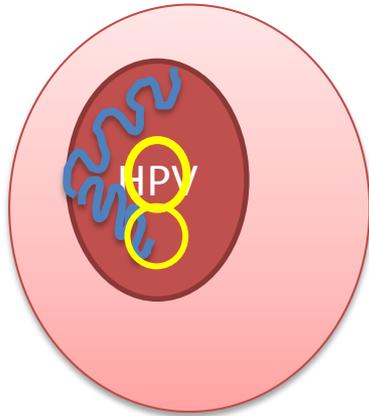
Sintesi di 20-100 copie di DNA in forma episomale

E5

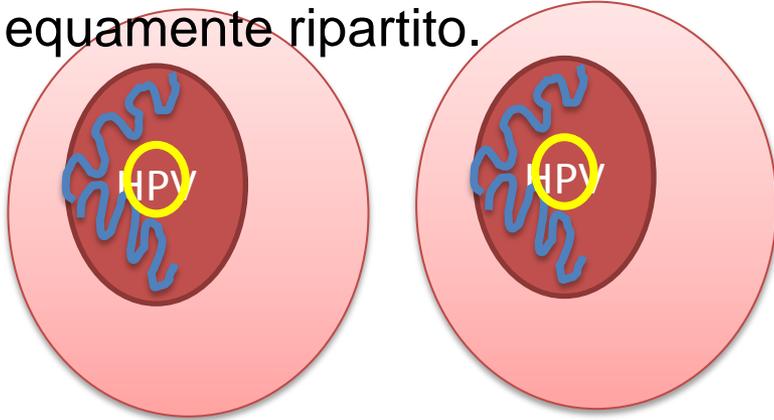
E5 ha un ruolo importante nelle fasi iniziali dell'infezione, predisponendo la cellula a successivi stimoli mitogeni.



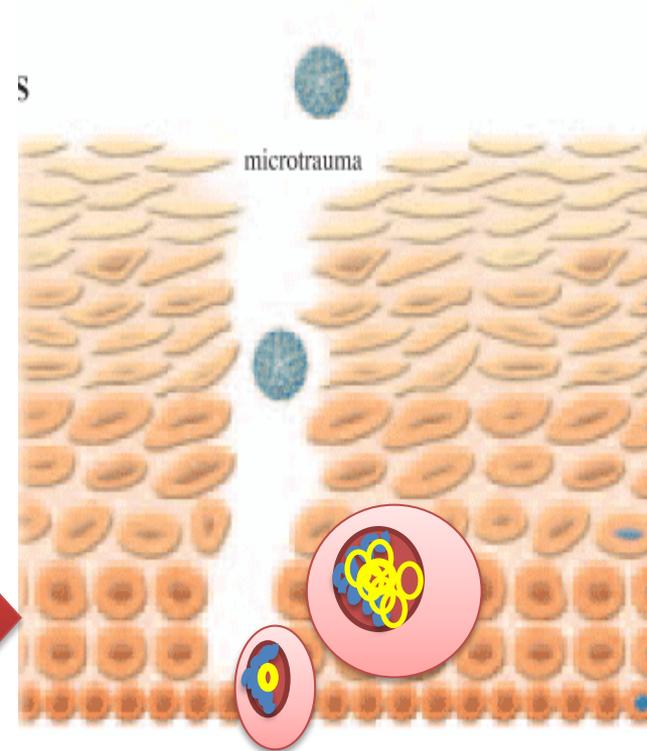
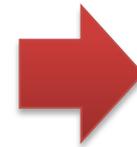
La sua espressione viene persa in seguito all'integrazione del genoma virale



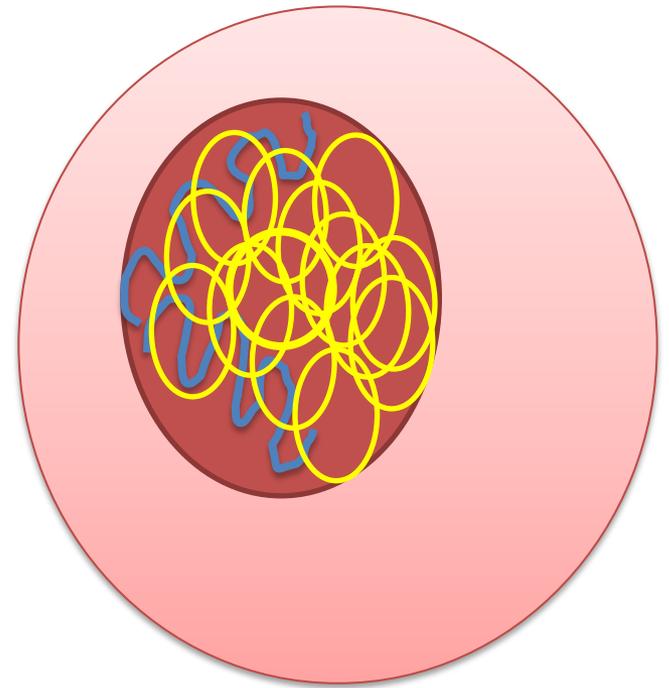
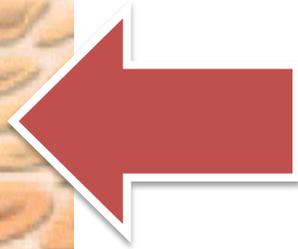
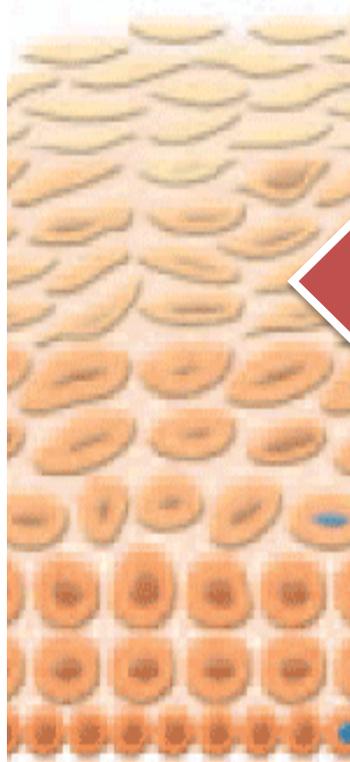
Nelle cellule figlie il DNA virale è equamente ripartito.



Abbandonano la membrana basale per stratificare e differenziare, rendendo possibile l'ingresso del virus negli strati superiori dell'epidermide

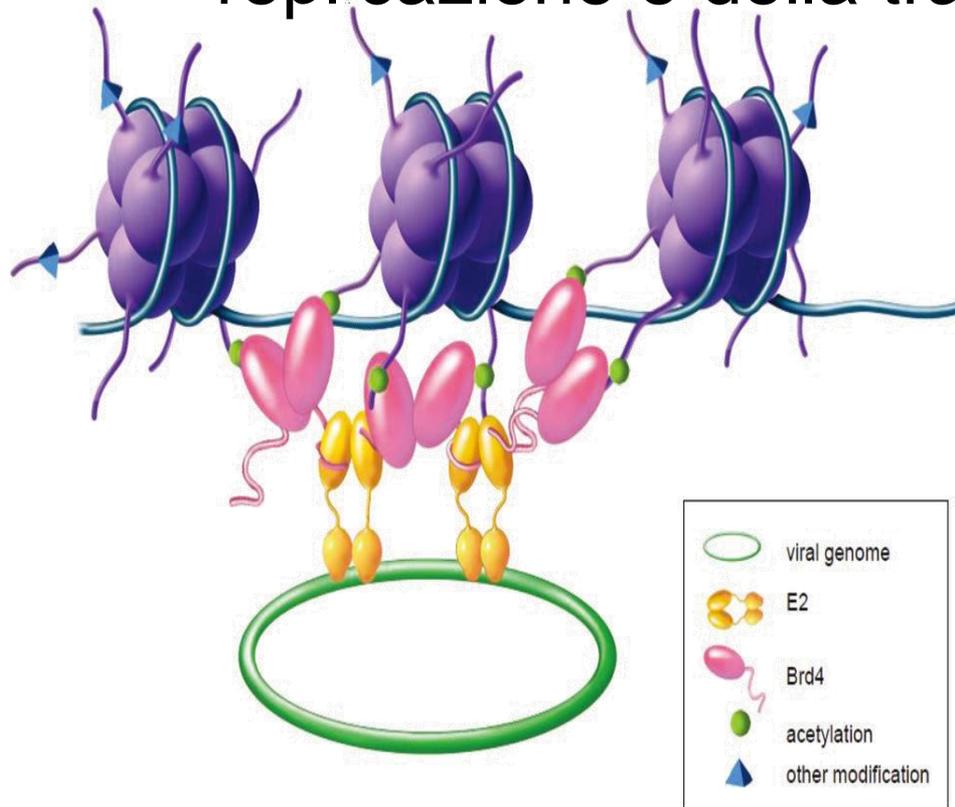


Negli strati intermedi viene perso il controllo del numero di copie genomiche e il DNA è amplificato fino ad avere **migliaia di copie** per cellula



E2

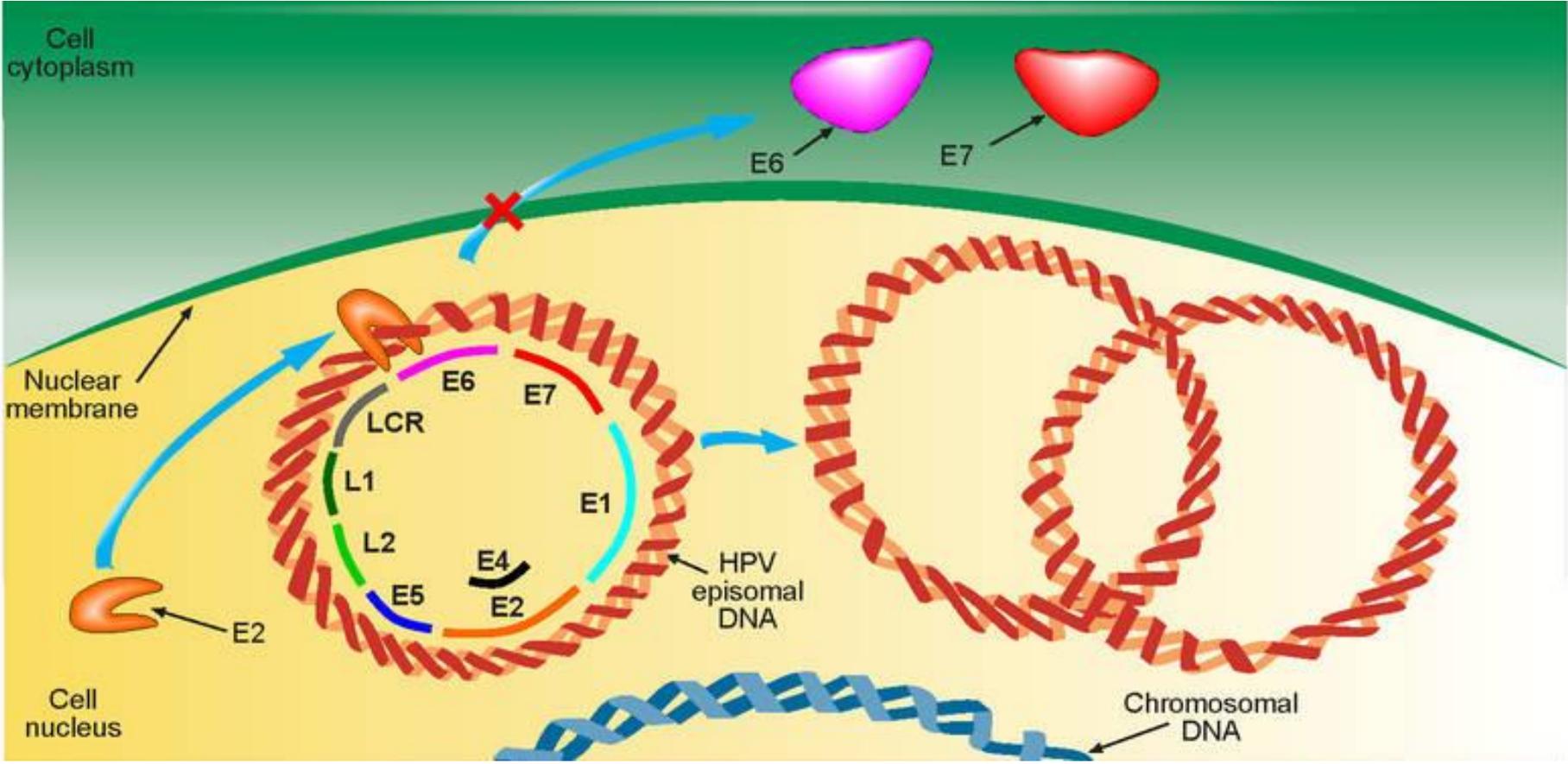
La proteina E2 è un' importante regolatore della replicazione e della trascrizione virale



BRD4 è legato a proteine istoniche associate con DNA attivamente trascritto ed a un complesso trascrizionale pTEFb preservando la memoria cellulare per la re-iniziazione della trascrizione dopo la fase mitotica

Il ruolo di E2 come repressore è molto importante nel regolare i livelli di E6 e E7, le due principali oncoproteine virali

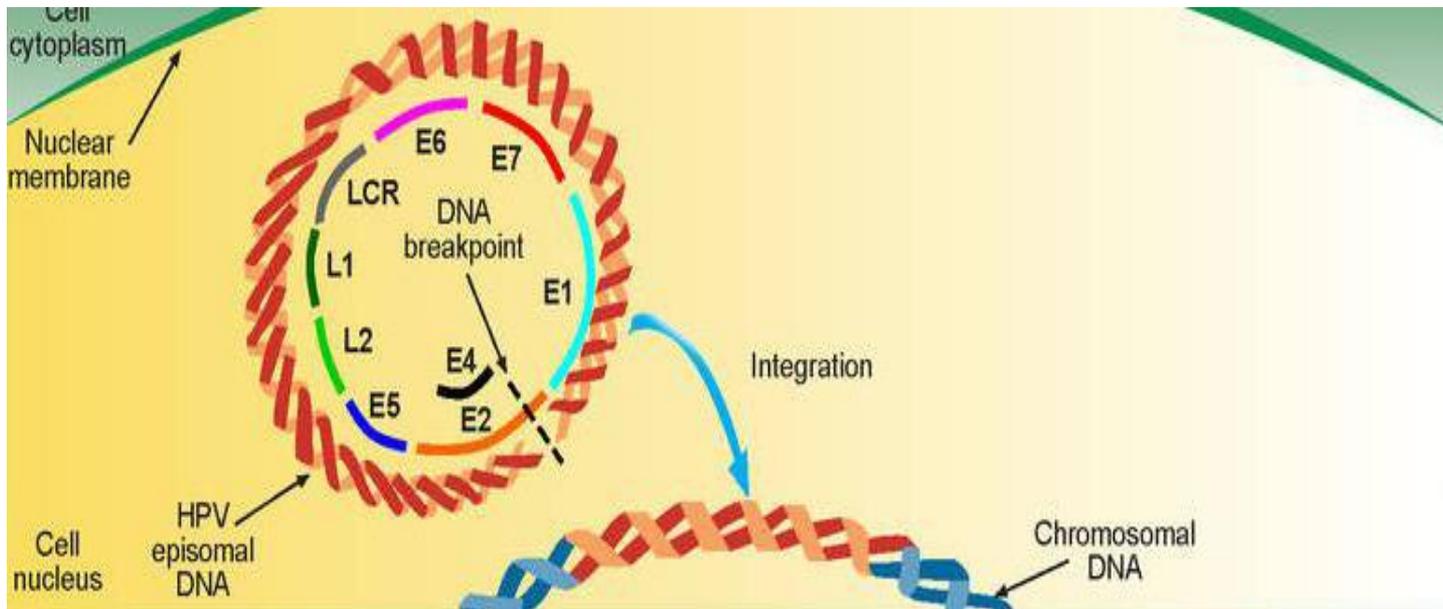
Nella forma episomiale E2 è trascritta e E6 e E7 non vengono trascritte



La perdita di E2 è il primo stadio di trasformazione neoplastica

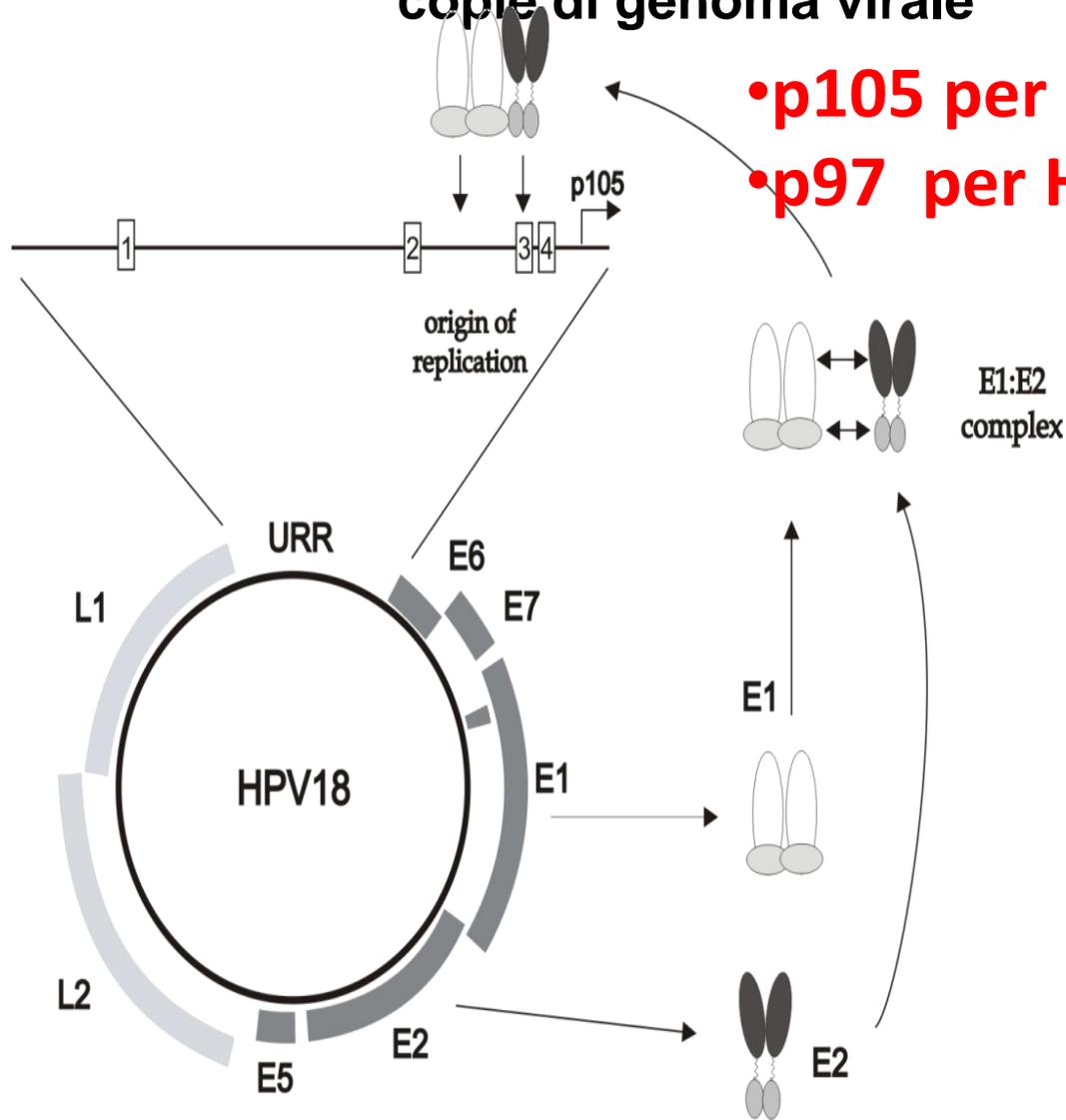
E2 non viene espressa

Quando il genoma virale si integra nel genoma dell'ospite



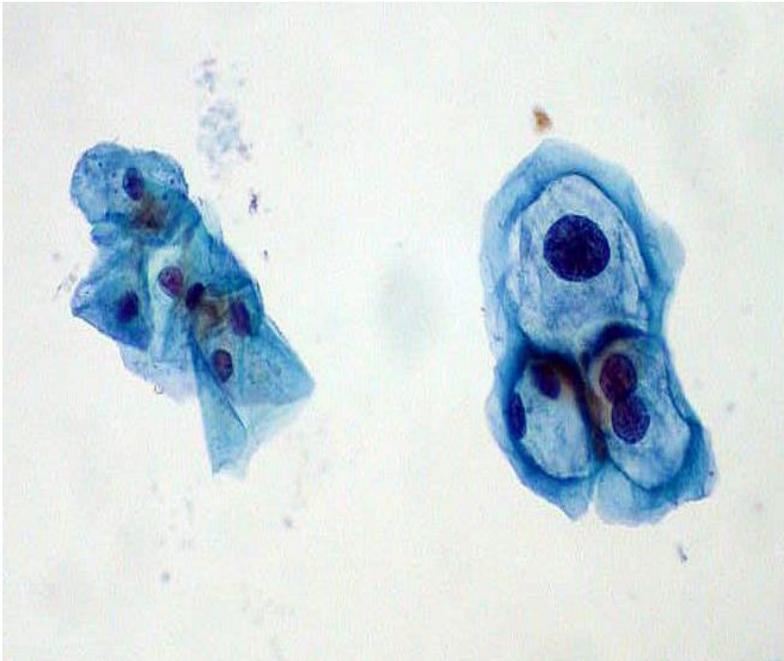
Questo dà via libera alla trascrizione di E6 e E7 che agiscono sui geni oncosoppressori bersaglio p53 e pRb

E2 e E1 sono espressi a partire da un promotore precoce, svolgendo un ruolo attivo nel controllare il numero di copie di genoma virale



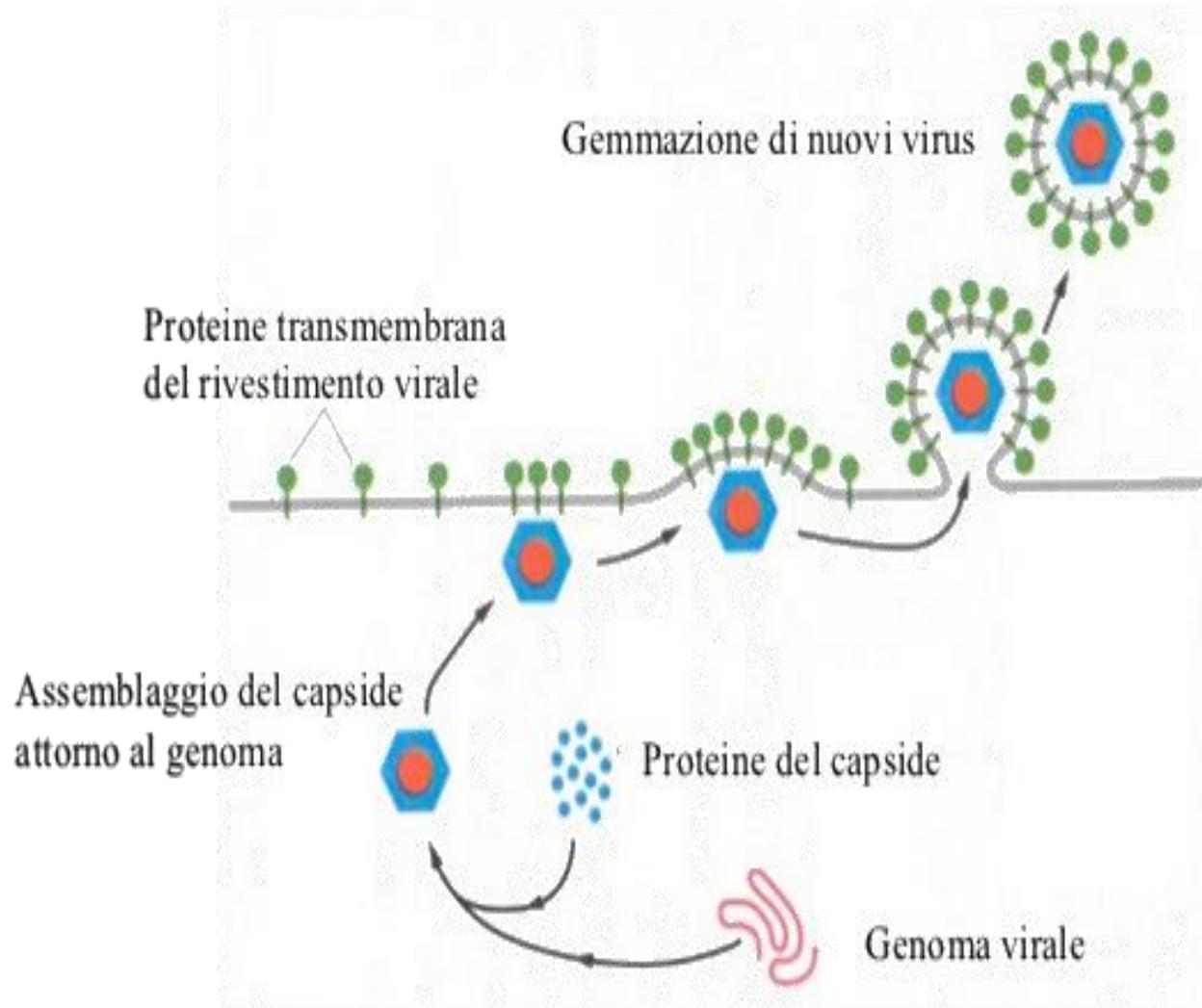
E4

E4 non è essenziale alla replicazione o alla trasformazione virale ma all'uscita del virione.

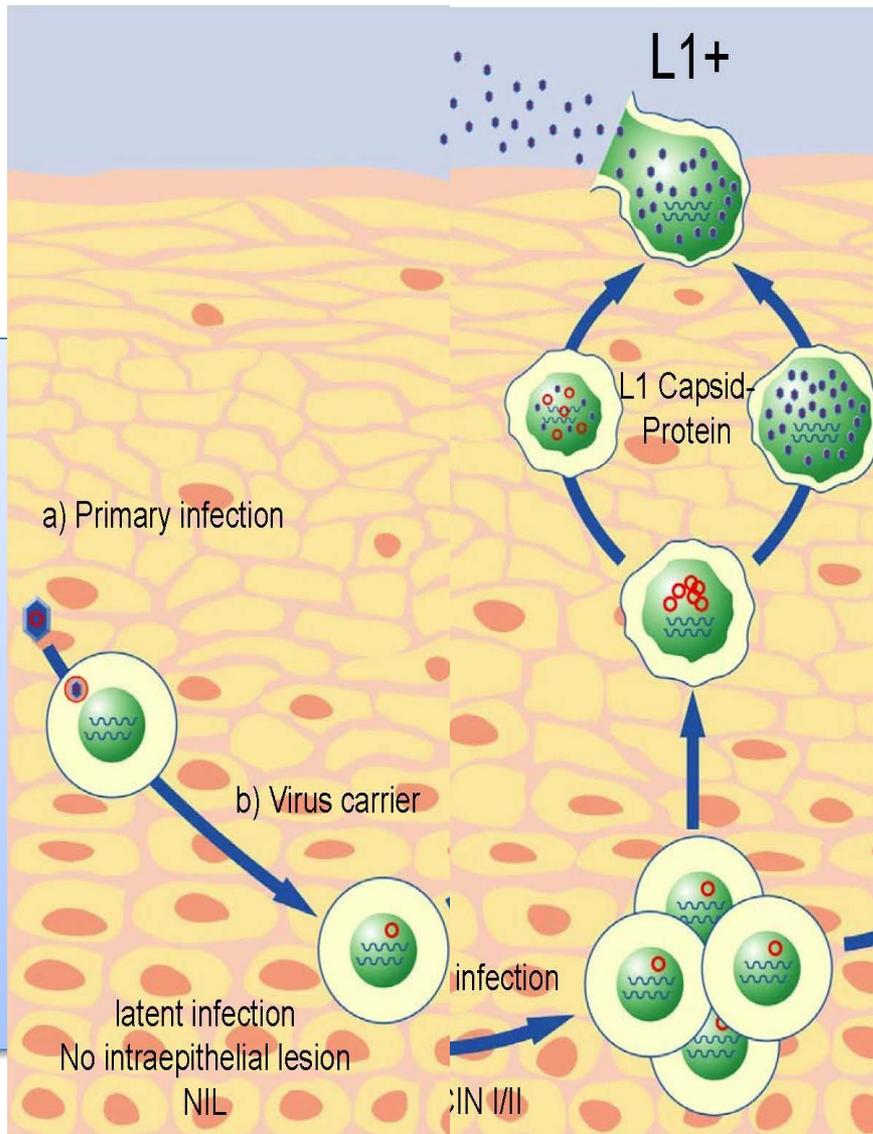


E4 svolge un ruolo nell'infezione produttiva: la proteina si trova associata al citoscheletro di citocheratina, di cui induce il collasso, che presumibilmente contribuisce alla liberazione della progenie virale

Assemblaggio virione ed uscita dalla cellula

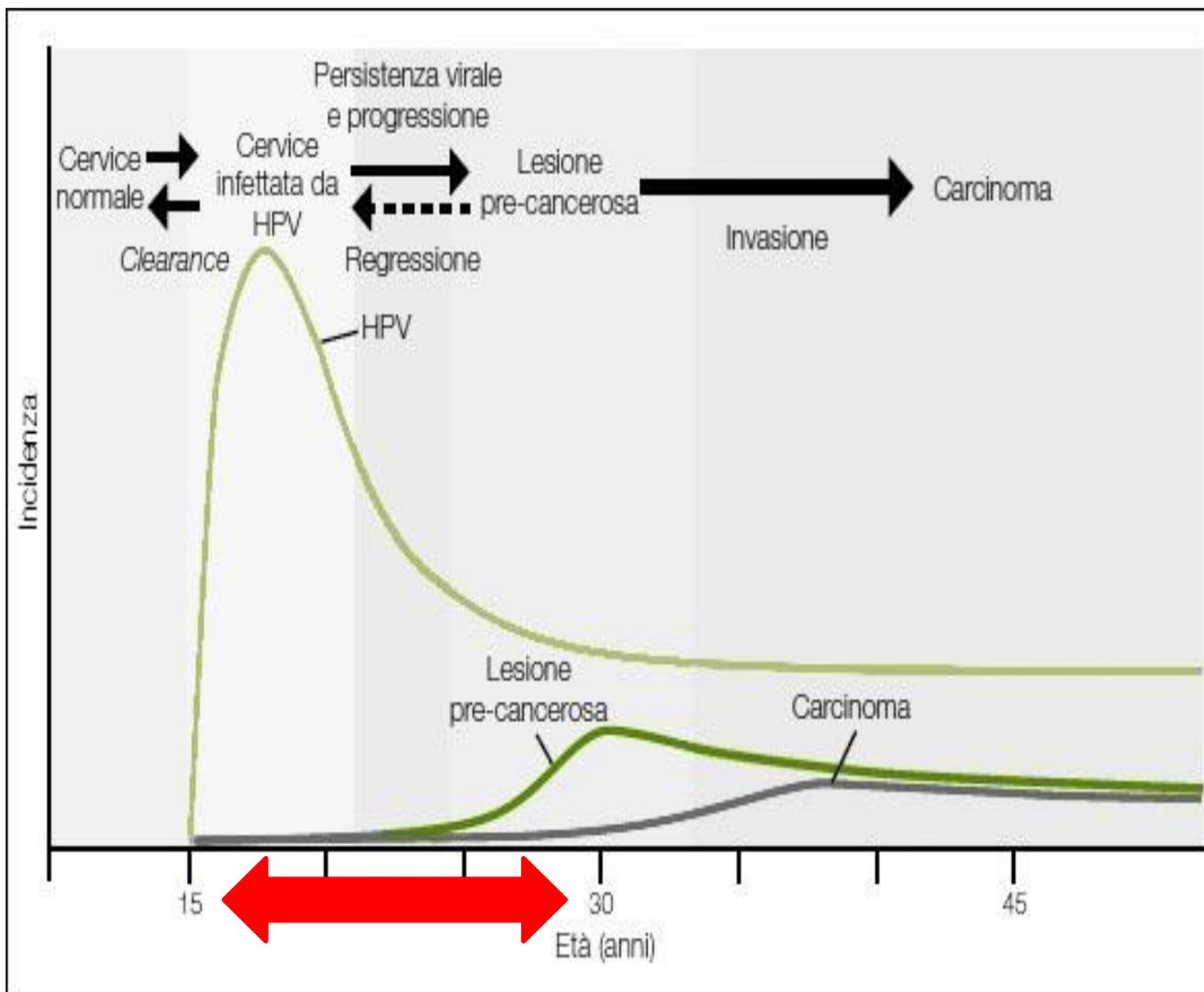


Come possiamo determinare e la presenza del virus?



	Fase produttiva
Pap test	si
Istologia	si
Biologia molecolare	si
Sequenze L1 L2	si
Sequenze E6 E7	si
mRNA E6 E7	no
Immunocitochimica p16, mcm, hTER, Topa	-/+

	Fase Latente	Fase produttiva
Pap test	no	si
Istologia	no	si
Biologia molecolare	si	si
Sequenze L1 L2	si	si
Sequenze E6 E7	si	si
mRNA E6 E7	no	no
Immunocito/istoc himica p16, mcm, hTER, Topa	no	-/+



La fase latente è molto espressa sotto i 30 anni, motivo per cui lo screening primario con HPV test non è indicato

Risulterebbero troppi test positivi con approfondimenti non necessari