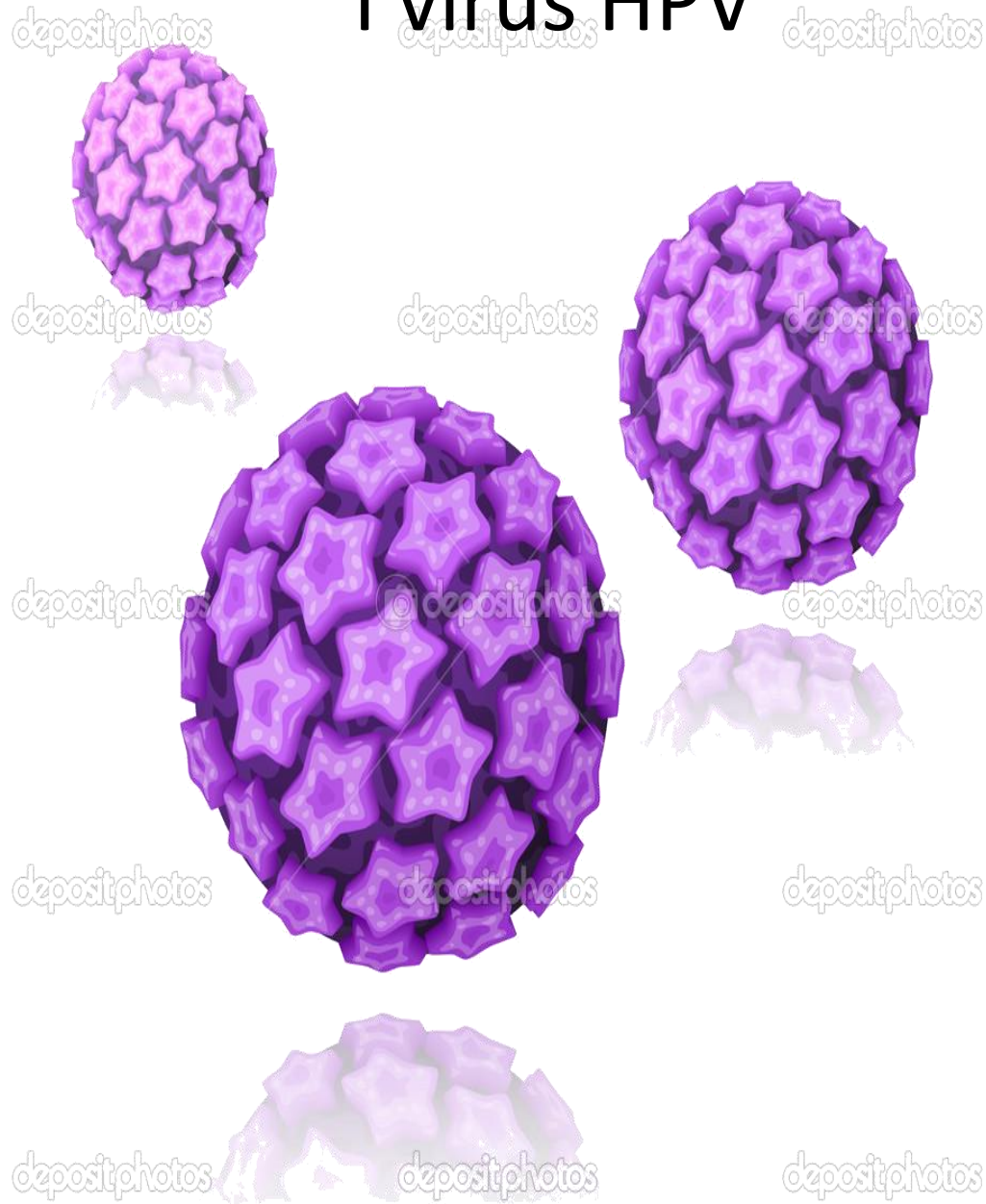


I virus HPV



I Papillomavirus umani appartengono alla famiglia dei PA.PO.VA. virus (Papilloma, Polioma, Vacuolizzante) o Papovaviridae. Sono virus di dimensioni molto piccole, caratterizzati da un piccolo diametro di 55 nm., a capside icosaedrico formato da 72 capsomeri (60 esameri più 12 pentameri) disposti in 20 facce simmetriche, sprovvisti di peploni, a DNA doppia elica, a replicazione nucleare con un genoma di 7900 coppie di basi, a struttura circolare, e del peso di 5.2×10^6 daltoni.

Caratteristiche degli HPV

- DNA a doppia elica, di 7.9 Kb, circolare, di 55 nm di diametro
- Peso molecolare: 5.2×10^6 Daltoni
- Capside icosaedrico, sprovvisto di peploni
- 100 tipi classificati in base alla specie-specificità della sequenza di basi
- Epitelio-tropici, a-specificità tissutale

Gli HPV vengono suddivisi in base al tropismo per tipo di epitelio in due grandi gruppi:

- 1) cutaneotropi; epitelio squamoso pluristratificato di rivestimento,
- 2) mucosotropi, che colpiscono le mucose genitali, orali e respiratorie.

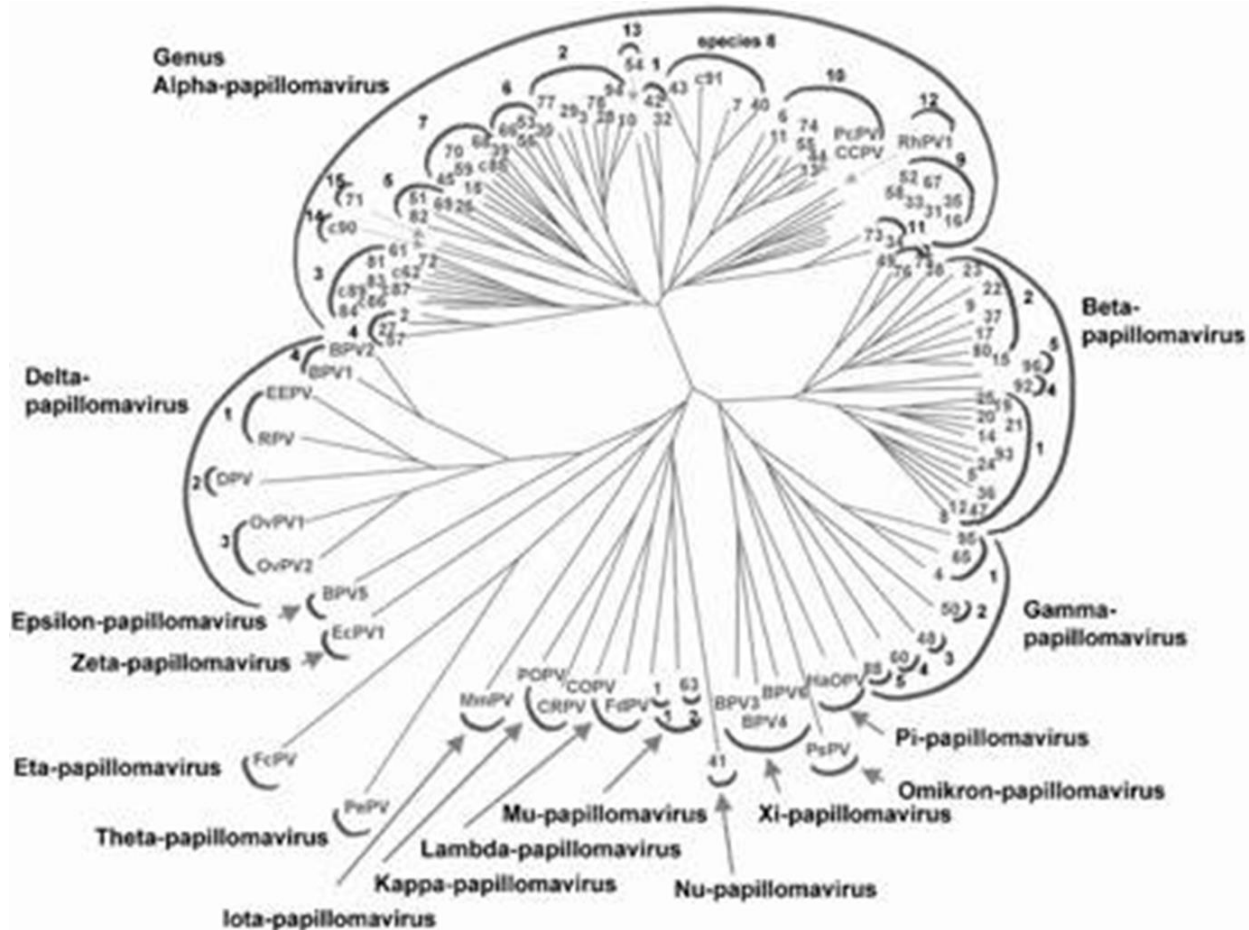
Lo studio di questi virus è stato fino ad ora ostacolato dalla impossibilità di coltivarli in vitro e di infettare o trasformare cellule in coltura. La complessa natura delle interazioni virus-ospite (infezione allo stato latente, infezione produttiva, integrazione del DNA virale in quello cellulare), non è infatti riproducibile in condizioni sperimentali. Ciò è dovuto al fatto che le funzioni replicative del virus, quali sintesi del DNA, sintesi del capside ed assemblaggio del virione avvengono solo in cellule epiteliali squamose differenziate.

Innovazioni tecnologiche di recente introduzione hanno permesso di sviluppare sistemi di colture cellulari da espianti di tessuto cervicale che vanno incontro a diversi passaggi, ma restano tuttavia "short term cultures", anche se recentemente terreni privi di siero hanno notevolmente migliorato la durata delle colture consentendo una iniziale maturazione delle cellule

La mancanza di efficaci sistemi di colture in vitro per tali virus è stata tuttavia sostituita brillantemente da altre metodiche, quali il clonaggio molecolare, che hanno rilevato l'estrema eterogeneità degli HPV e ampliato le conoscenze sulle loro proprietà fisico-chimiche.

I PV sono stati rinvenuti in tantissime specie animali; e sono specie-specifici. Fino ad ora sono stati identificati circa 200 differenti tipi di papillomavirus umani (HPV).

La suddivisione in tipi e sottotipi viene effettuata in base alle omologie della sequenza genomica virale; non possono essere invece suddivisi in sierotipi in base alle caratteristiche antigeniche delle proteine del capsido, poiché sono antigenicamente simili tra i diversi tipi di virus. Ogni Papillomavirus isolato dalla stessa specie viene definito come nuovo tipo e numerato progressivamente quando l'ibridizzazione crociata con il DNA di tutti i tipi conosciuti è inferiore al 50%; sottotipo, quando è superiore al 50%, mentre se è vicino al 100% viene considerato come variante di uno stesso tipo. Grazie al clonaggio molecolare in plasmidi o batteriofagi sono stati identificati finora circa 100 tipi di HPV distinti in base alla composizione del DNA e classificati secondo l'ordine di identificazione contraddistinti da un numero. Sequenziati e disponibili nel data base HPV (<https://pave.niaid.nih.gov/lanl-archives/>).



Il genoma di 100 tipi di questi virus è stato completamente sequenziato e caratterizzato: circa 35-40 infettano l'area ano-genitale dei quali alcuni si associano quasi esclusivamente a lesioni benigne mentre altri si associano soprattutto a lesioni di alto grado e carcinoma invasivo.

In base a questa suddivisione e alla loro capacità replicativa nella cellula ospite vengono detti HPV:

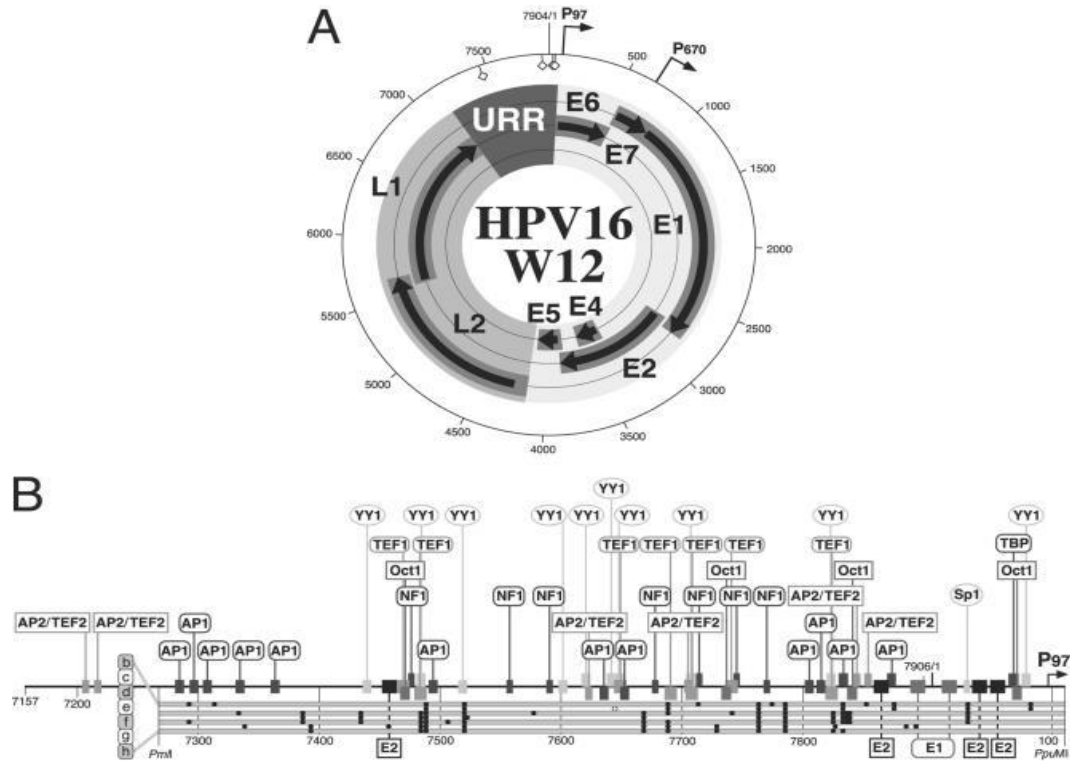
- ad alto rischio, tra questi ricordiamo i tipi 16, 18, 31, 33, 35 spesso coinvolti in lesioni di alto grado,
- a basso rischio, tra cui il 6, 11, 42, 43, 44 associato a lesioni che nella maggior parte regrediscono spontaneamente.

L'HPV 16, in particolare, è stato riscontrato in una percentuale variabile, nei diversi studi, dal 30% al 97% dei carcinomi cervicale, nell'80% dei carcinomi capo-collo.

Negli ultimi dieci anni sono state individuate numerose varianti nella sequenza genomica dell'HPV 16, infatti si parla del prototipo Europeo, di 5 prototipi Africani (Alfa B2, AlfaD1, Af2aE1, Af2aF1 e Af2aF3) e di due Americani (AA-American Asia, NA-Nord America).

Non sempre la presenza del virus è associata ad una lesione, infatti può essere presente nella forma episomiale ed essere spontaneamente eliminato dopo alcuni mesi, ciò si verifica nella maggior parte dei casi(59). Nell'infezione persistente, invece, si hanno delle variazioni morfologiche a carico delle cellule, di bassa o elevata entità, dovute all'integrazione genomica del virus al DNA della cellula ospite compromettendo il comportamento naturale di quest'ultima.

Il genoma è costituito da un doppio filamento di DNA e l'intera informazione genetica viene trascritta, come di norma, attraverso la codificazione dell'RNA messaggero (mRNA);



La prima corrisponde alle ORFs (open reading frames) o “cornici di lettura aperte” che rappresenta l’85% del DNA genomico è suddivisa in sequenze nucleotidiche contraddistinte dalla lettera: E (early) e L (late).

Le prime coincidono con i geni di prima codifica tra cui i principali: E1,E2,E4,E5,E6,E7 con funzione di replicazione, trascrizione e trasformazione, le seconde con i geni L1 e L2 che codificano per la maggior parte delle proteine del capsido.

Un'altra regione funzionalmente distinta e corrispondente a circa 400 paia di basi (bp) cioè al 15% del DNA virale, nota come LCR (long control region) o URR (Upstream Regulatory Region), non codifica per proteine ma regola la trascrizione dei geni precoci (early) e tardivi (late) e controlla la produzione di proteine virali e particelle infettive. Veress et al riportano, in uno studio comparativo tra la variante HPV Europeo e quello Asia-America(AA), come i cambiamenti trovati al terminale 3' e al URR nel HPV AA determinano un'aumentata attività trascrizionale rispetto alla variante Europea.

si divide in 3 domini:

- una regione regolatoria non codificante chiamata “long control region” (LCR) o “upstream regulatory region” (URR) di circa 1Kb
- una regione precoce Early composta da 6 geni, E1, E2, E4, E5, E6, ed E7
- una regione tardiva Late codificante per le proteine strutturali L1 (proteina maggiore) ed L2 (proteina minore) che costituiscono il capsido icosaedrico che racchiude il genoma virale

