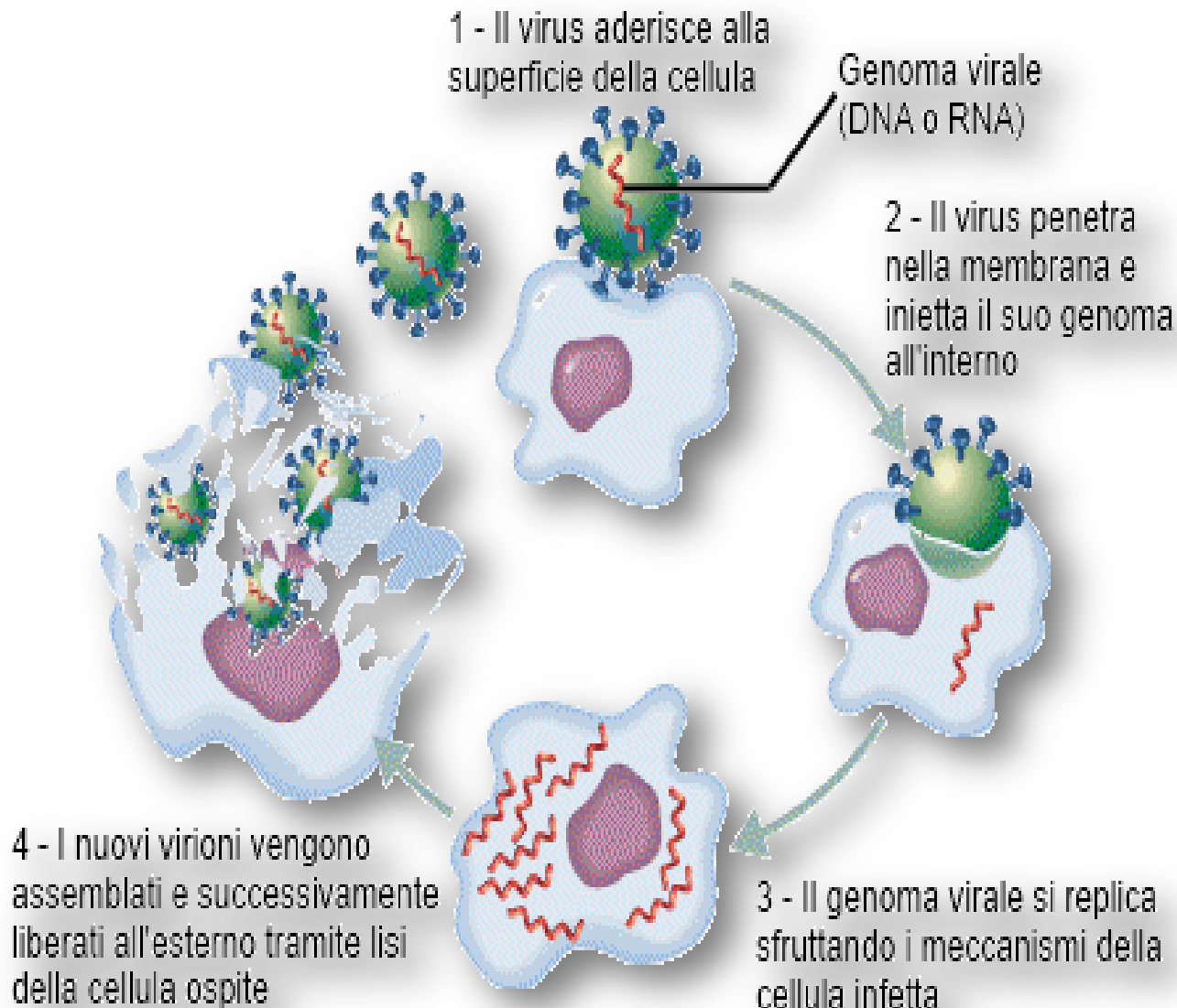


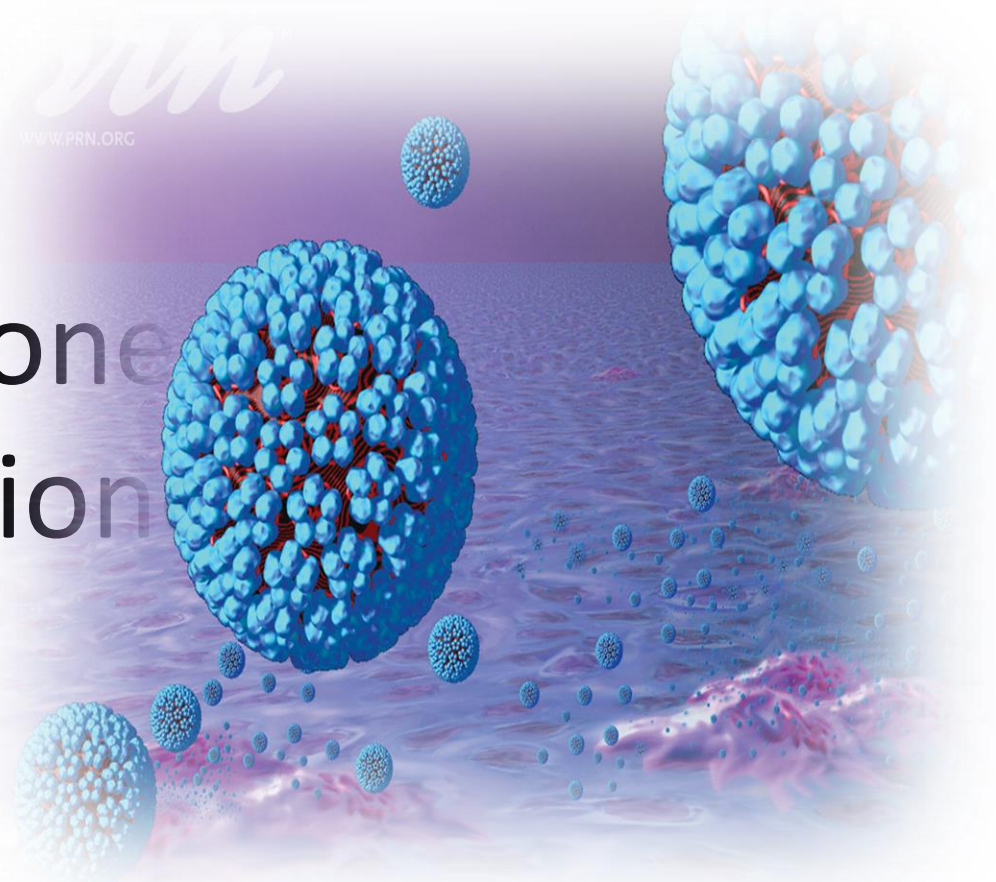
# Il ciclo virale



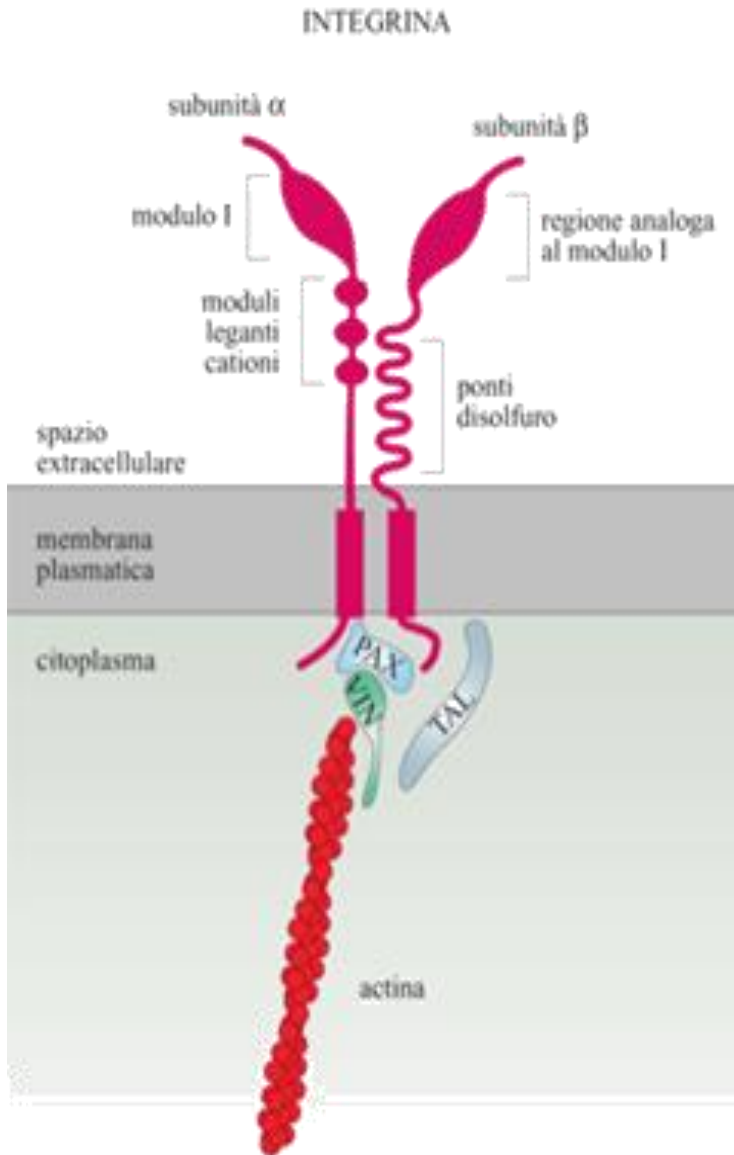
# Il ciclo virale

## Le fasi iniziali

- Adesione
- Penetrazione
- Scapsidazione



# Adesione



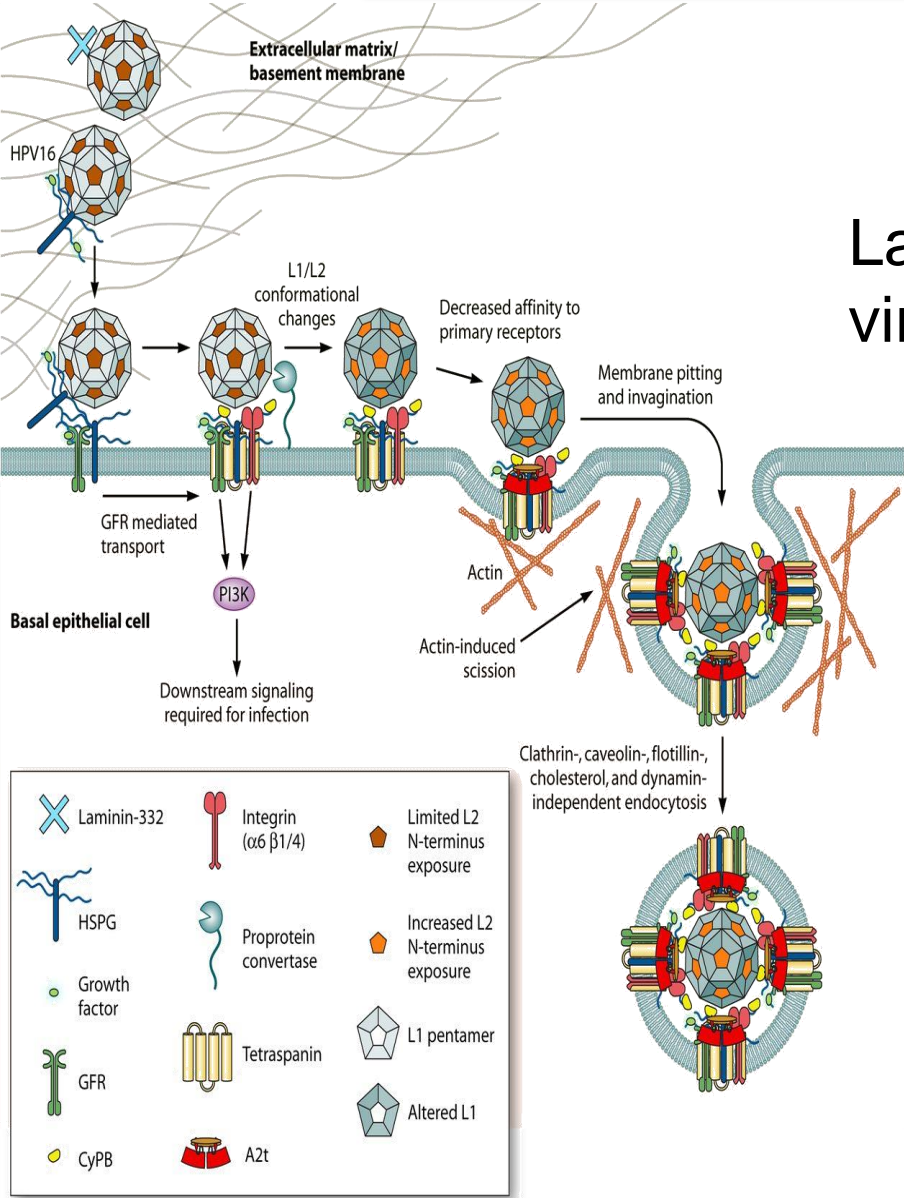
L'integrina  $\alpha 6$  sembra sia il recettore di membrana riconosciuto dal virus.

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

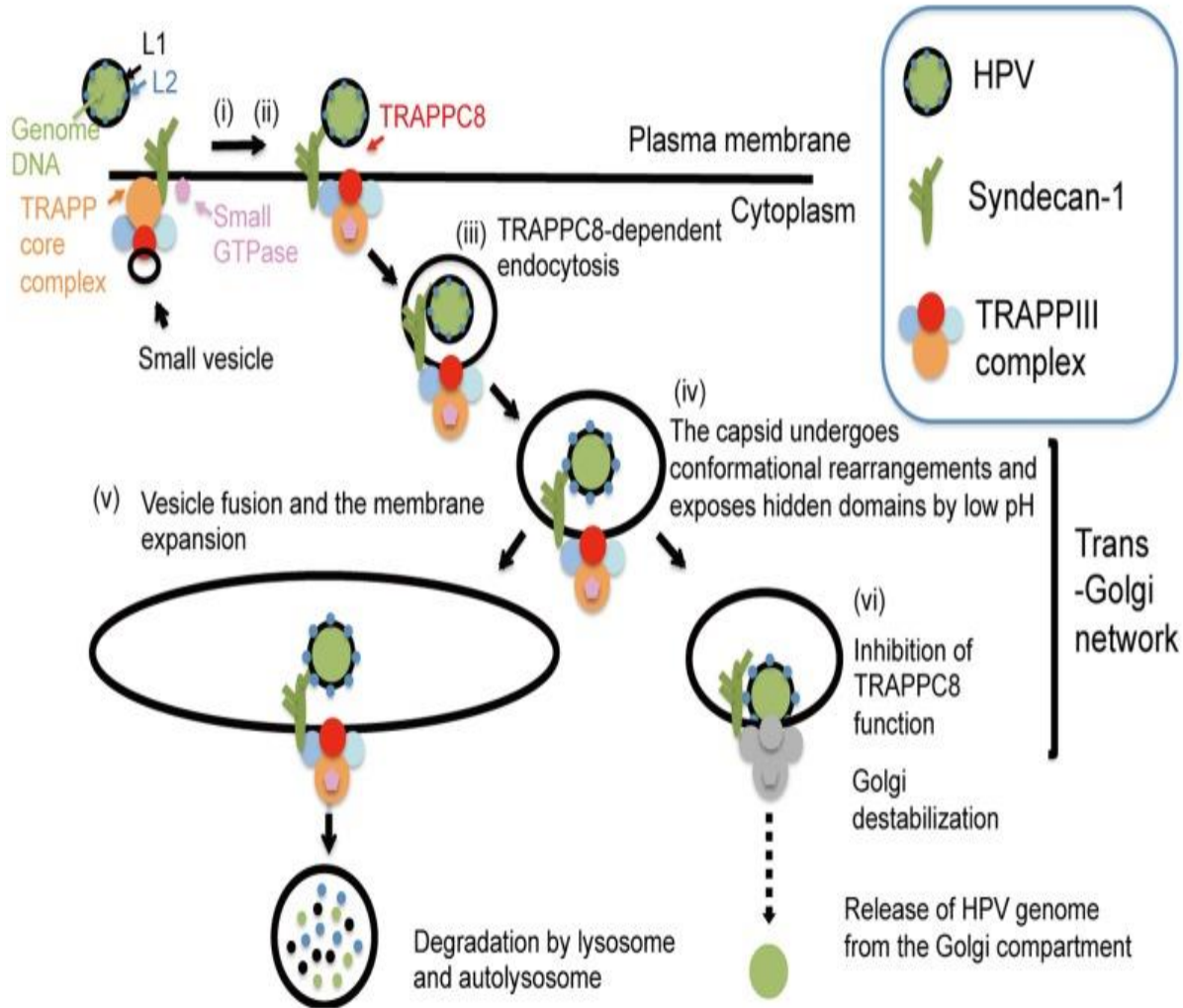
L'integrina  $\alpha 6 \beta 1$  viene espressa su un'ampia varietà di cellule, tra cui piastrine, linfociti, cellule endoteliali, mentre  **$\alpha 6 \beta 4$  si trova su cellule epiteliali**

# Penetrazione

La penetrazione delle particelle virali avviene per endocitosi



# Proposed model of the early stages of HPV infection



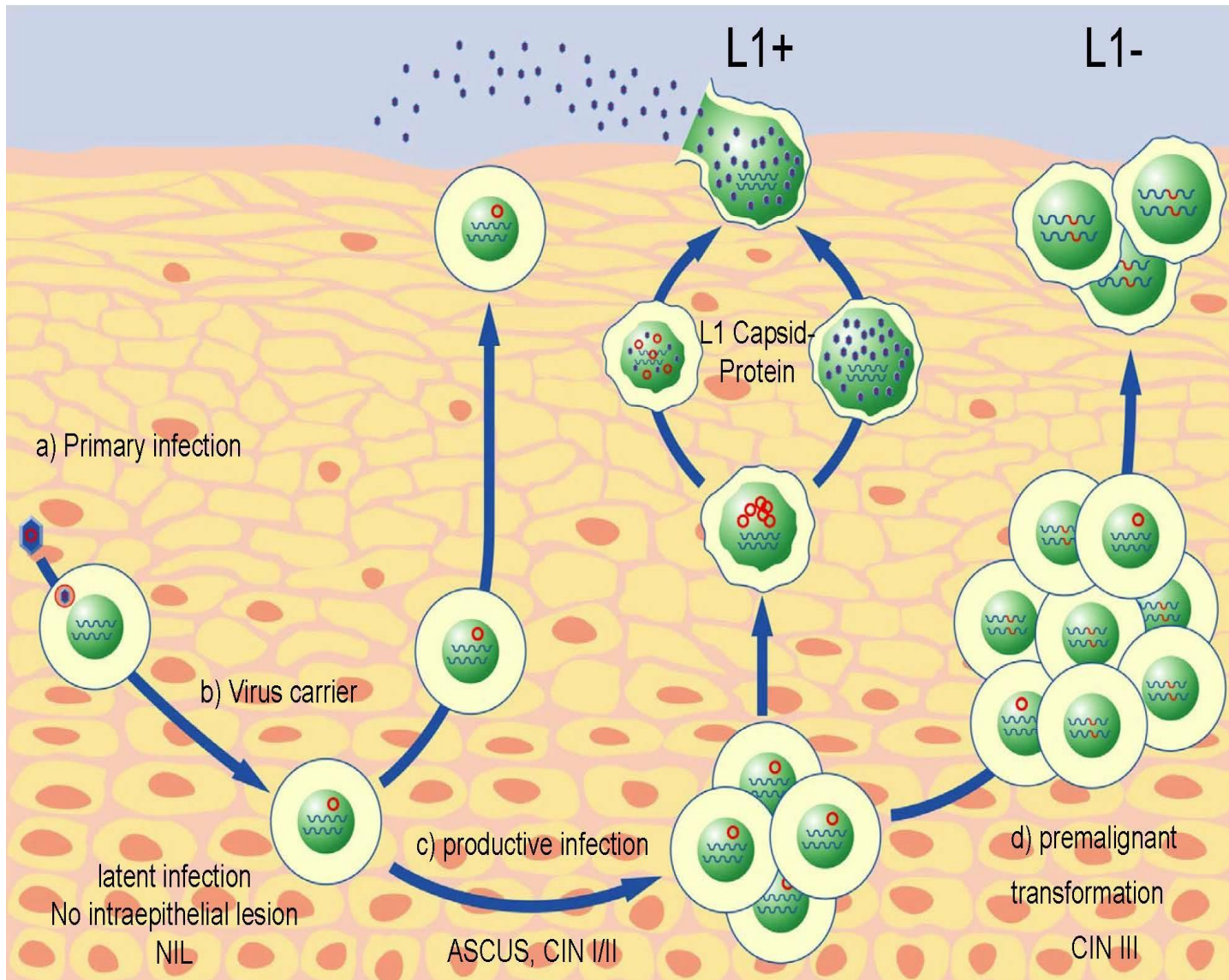
# Scapsidazione



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

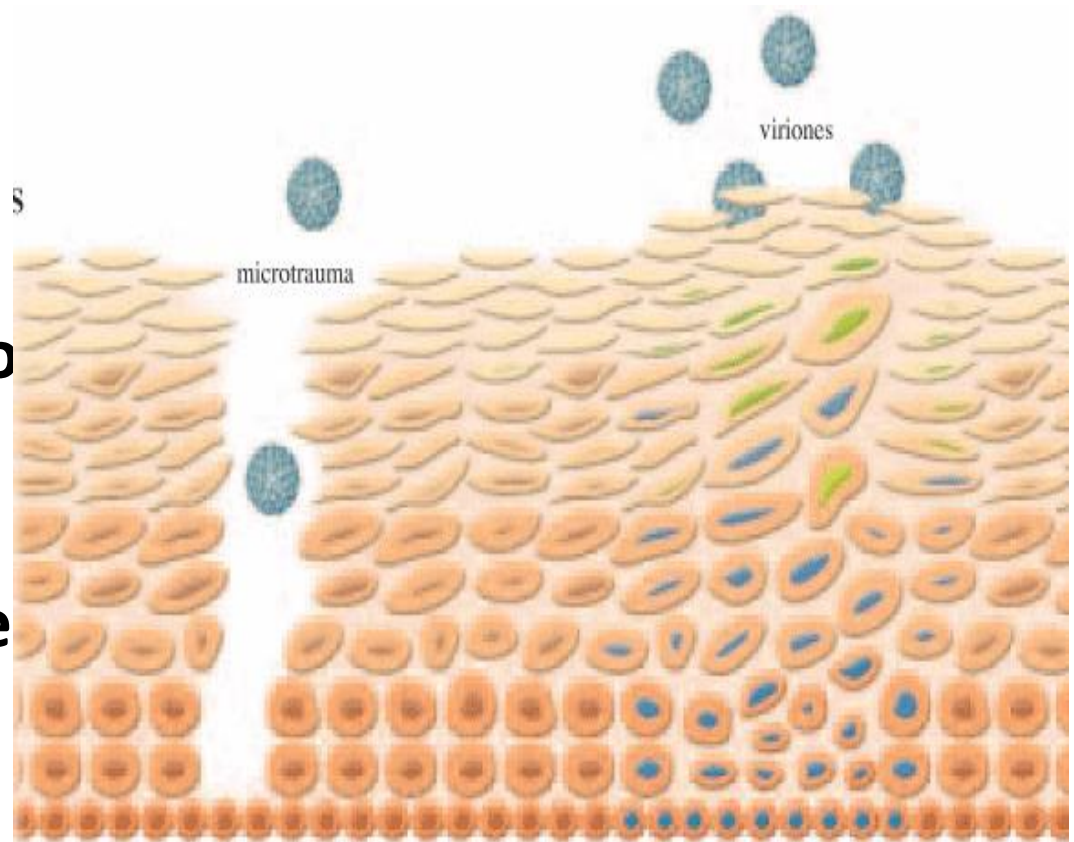
Ciò indica che la scapsidazione del virione si verifica nel citoplasma e che le proteine L1 e L2 migrano nel nucleo grazie a segnali di localizzazione nucleare.

# Il ciclo riproduttivo



# Il ciclo riproduttivo

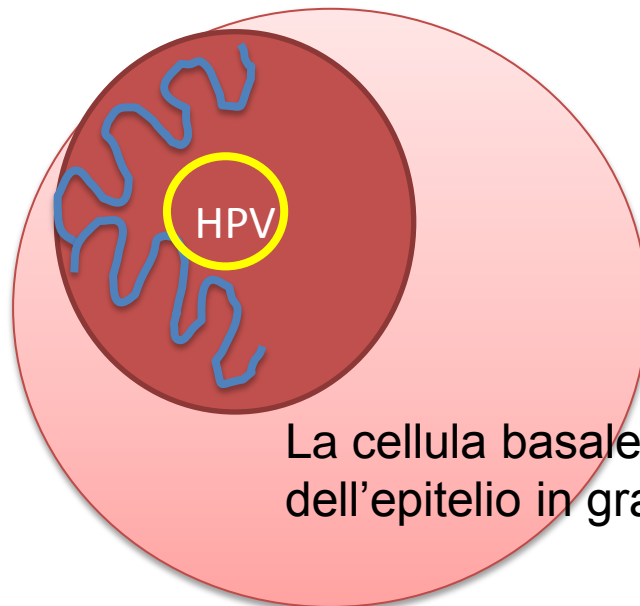
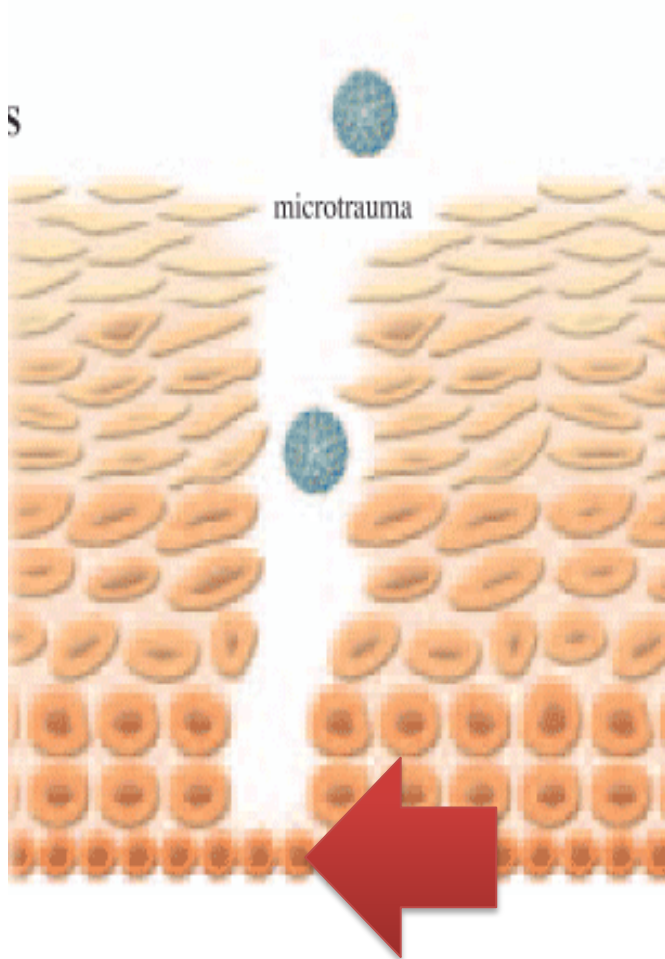
- Fase non produttiva o latente
- Fase produttiva
- Fase di integrazione e trasformazione neoplastica





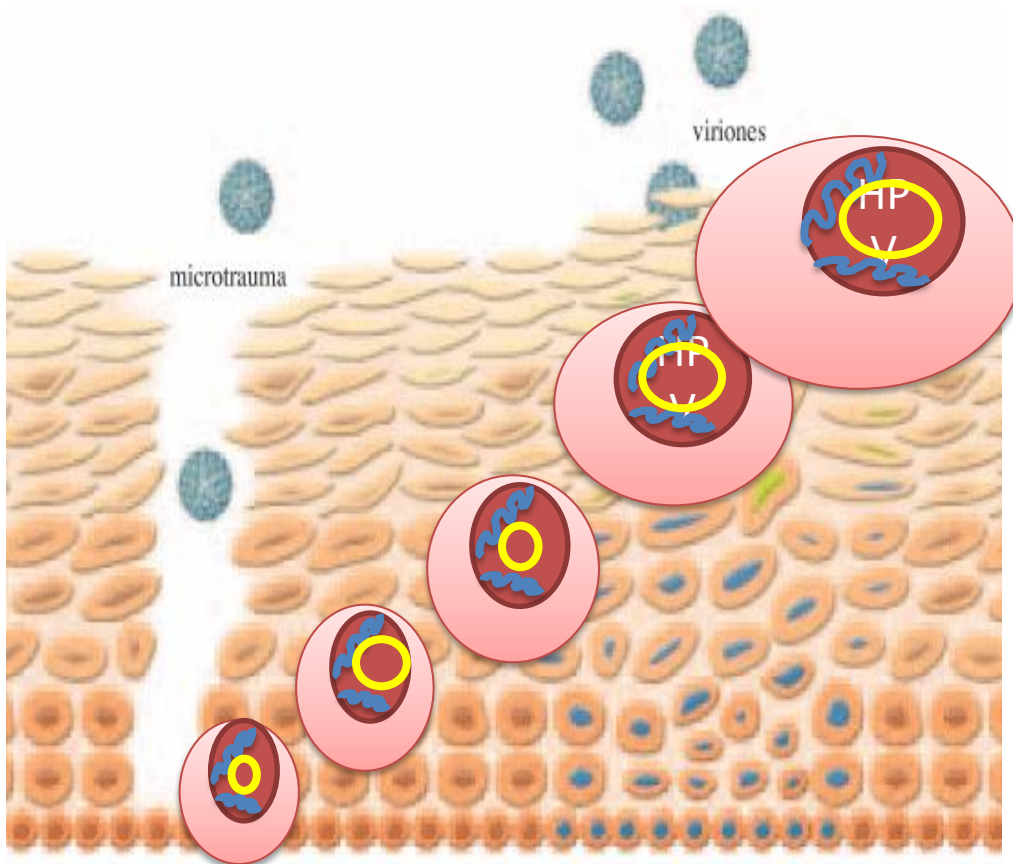
## Fase non produttiva o latente

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

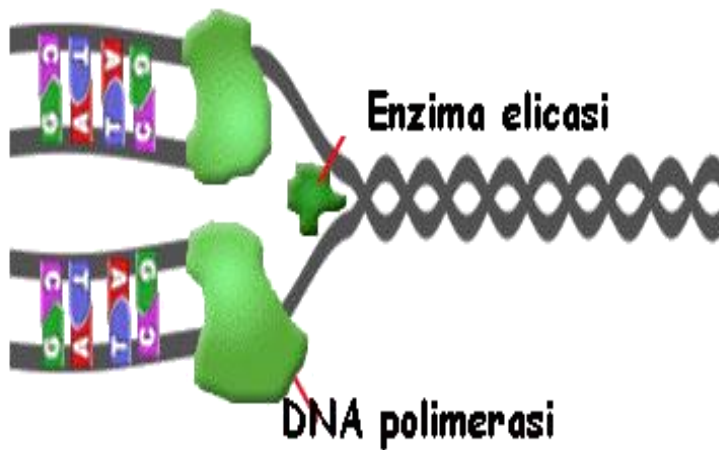
# Fase non produttiva o latente



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

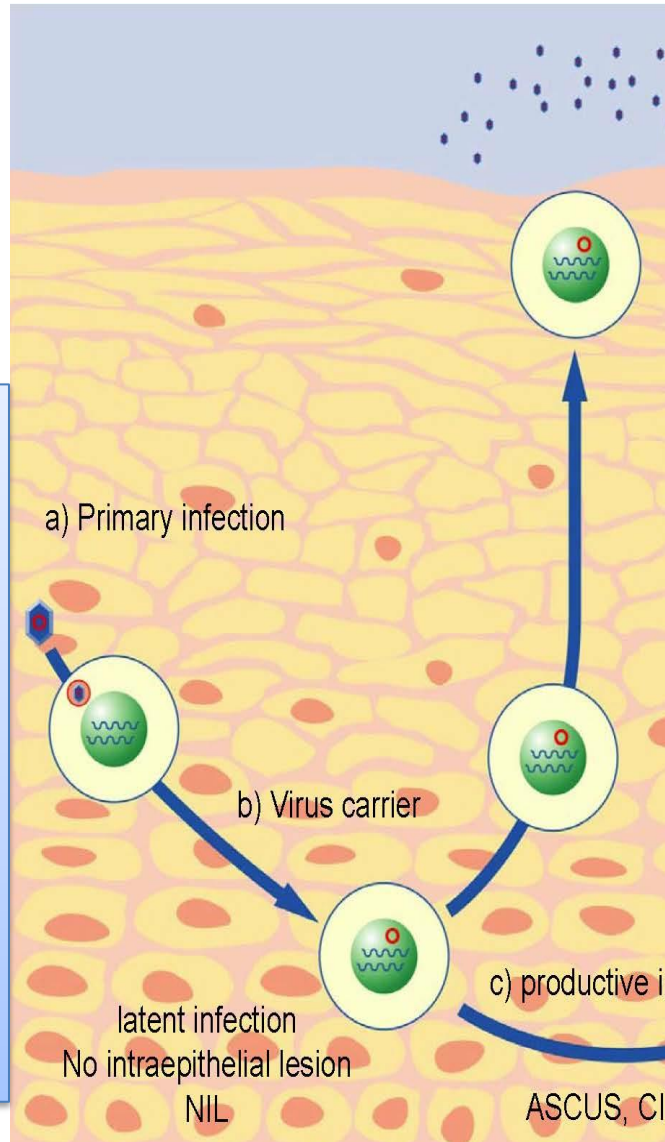
# E1

**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

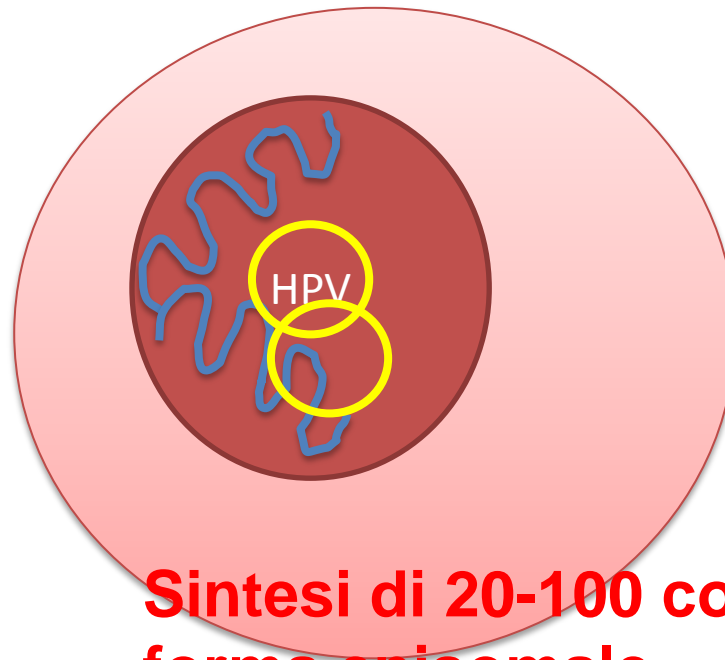
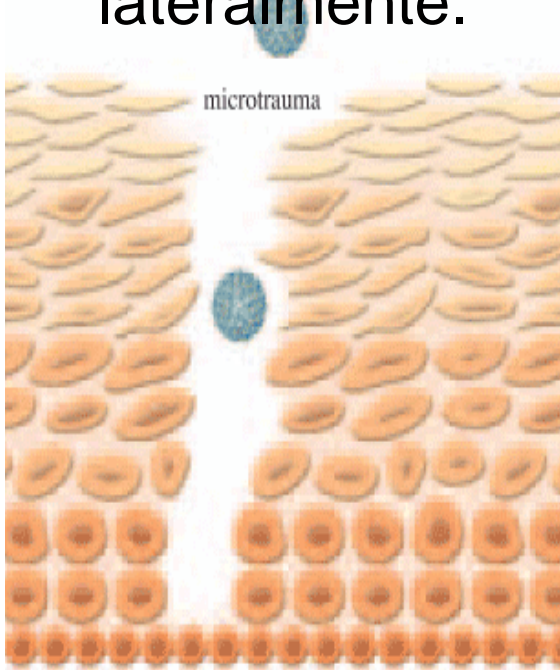
Come possiamo determinare la presenza del virus?



|  | <b>Fase Latente</b> |
|--|---------------------|
| <b>Pap test</b>                                      | no                  |
| <b>Istologia</b>                                     | no                  |
| <b>Biologia molecolare</b>                           | si                  |
| <b>Sequenze L1 L2</b>                                | si                  |
| <b>Sequenze E6 E7</b>                                | si                  |
| <b>mRNA E6 E7</b>                                    | no                  |
| <b>Immunocito/i stoichimica p16, mcm, hTER, Topa</b> | no                  |

# Fase produttiva

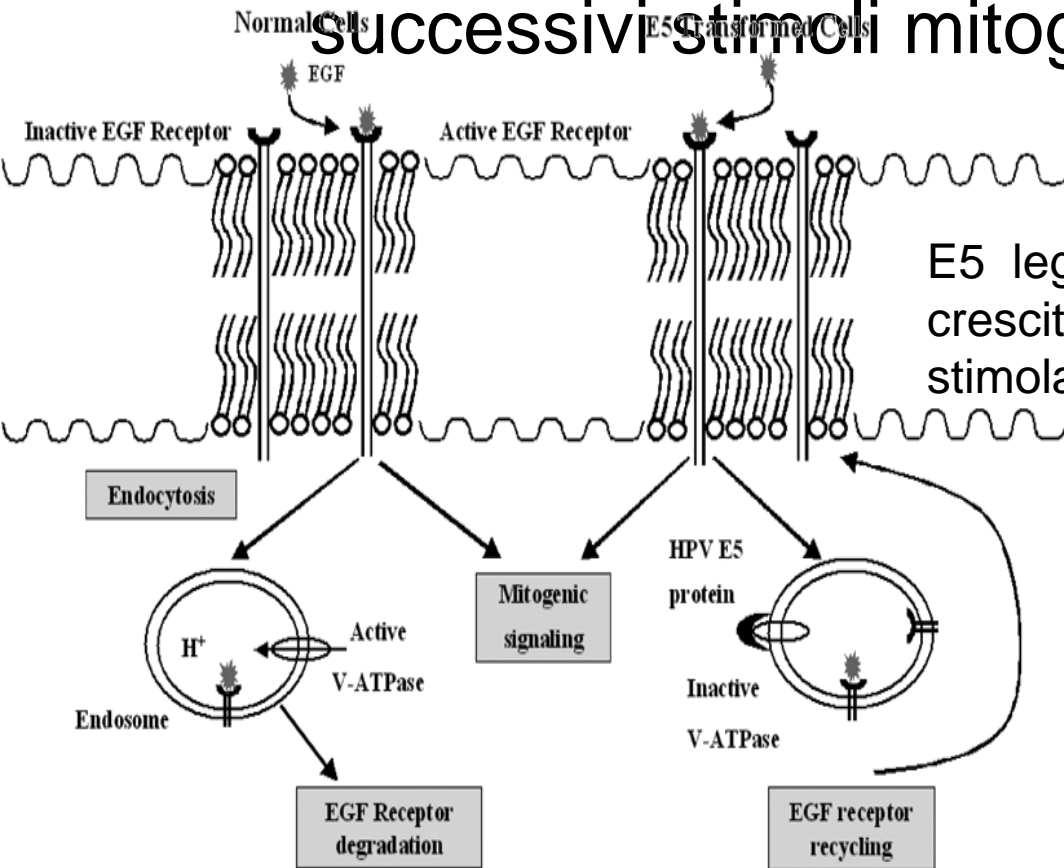
A livello basale l'espressione dei geni virali è limitata a specifici geni precoci; alcuni di questi, in particolare E5, stimola la cellula infettata a proliferare e ad espandersi lateralmente.



**Sintesi di 20-100 copie di DNA in forma episomale**

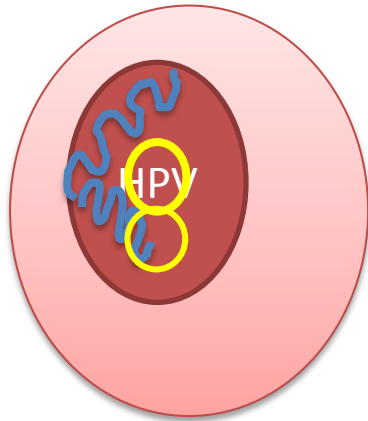
# E5

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

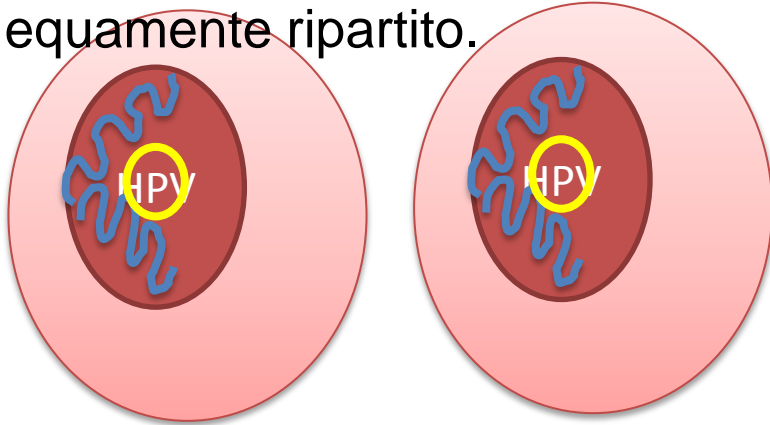


E5 lega il recettore per EGFr, fattore di crescita, che non viene degradato ma stimola la cellula ad entrare in fase S

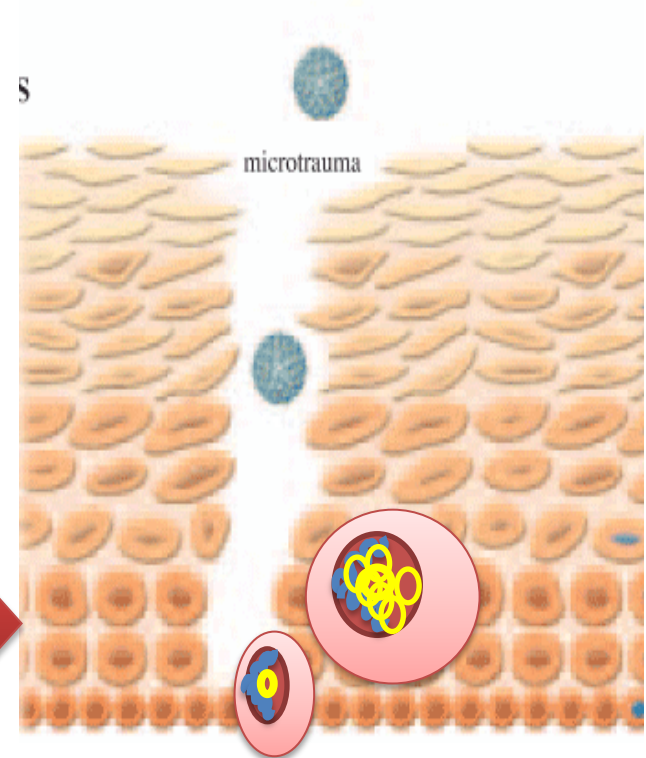
**La sua espressione viene persa in seguito all'integrazione del genoma virale**



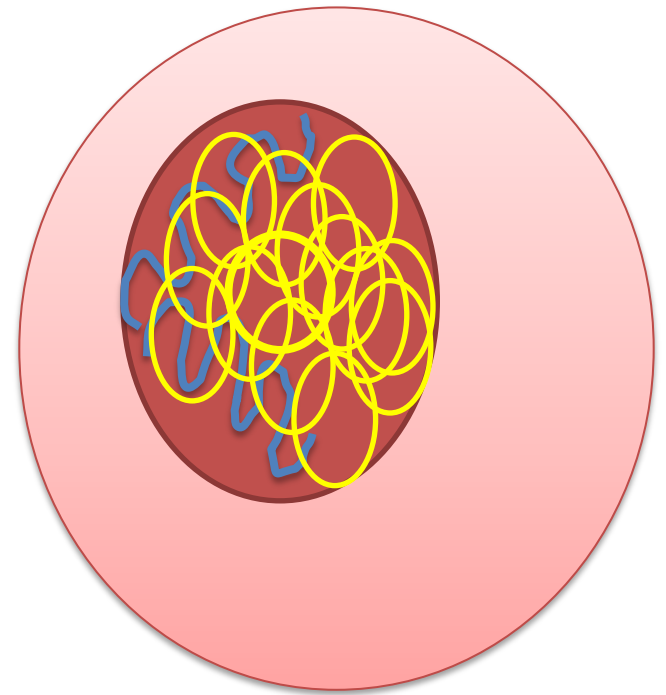
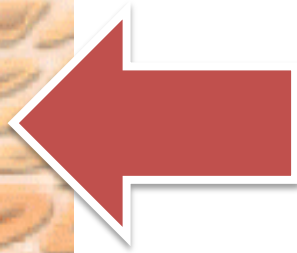
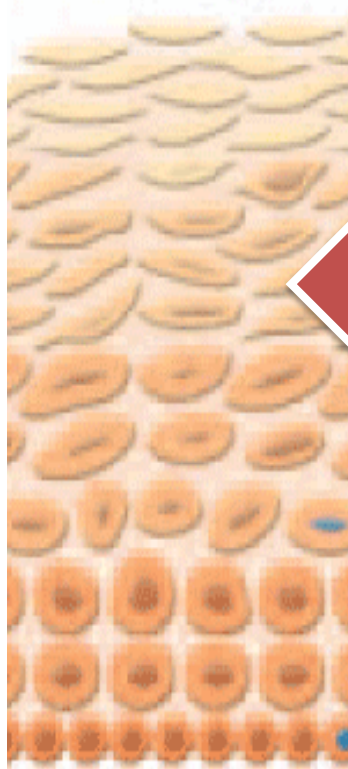
Nelle cellule figlie il DNA virale è equamente ripartito.



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



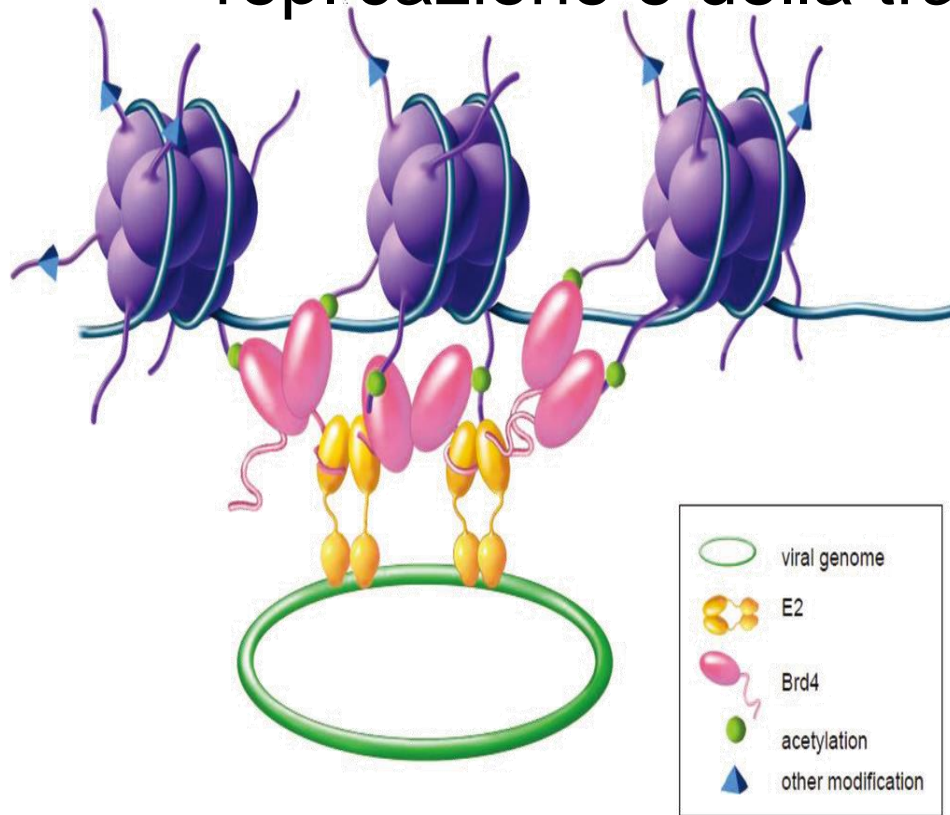
Negli strati intermedi viene perso il controllo del numero di copie genomiche e il DNA è amplificato fino ad avere **migliaia di copie** per cellula





## E2

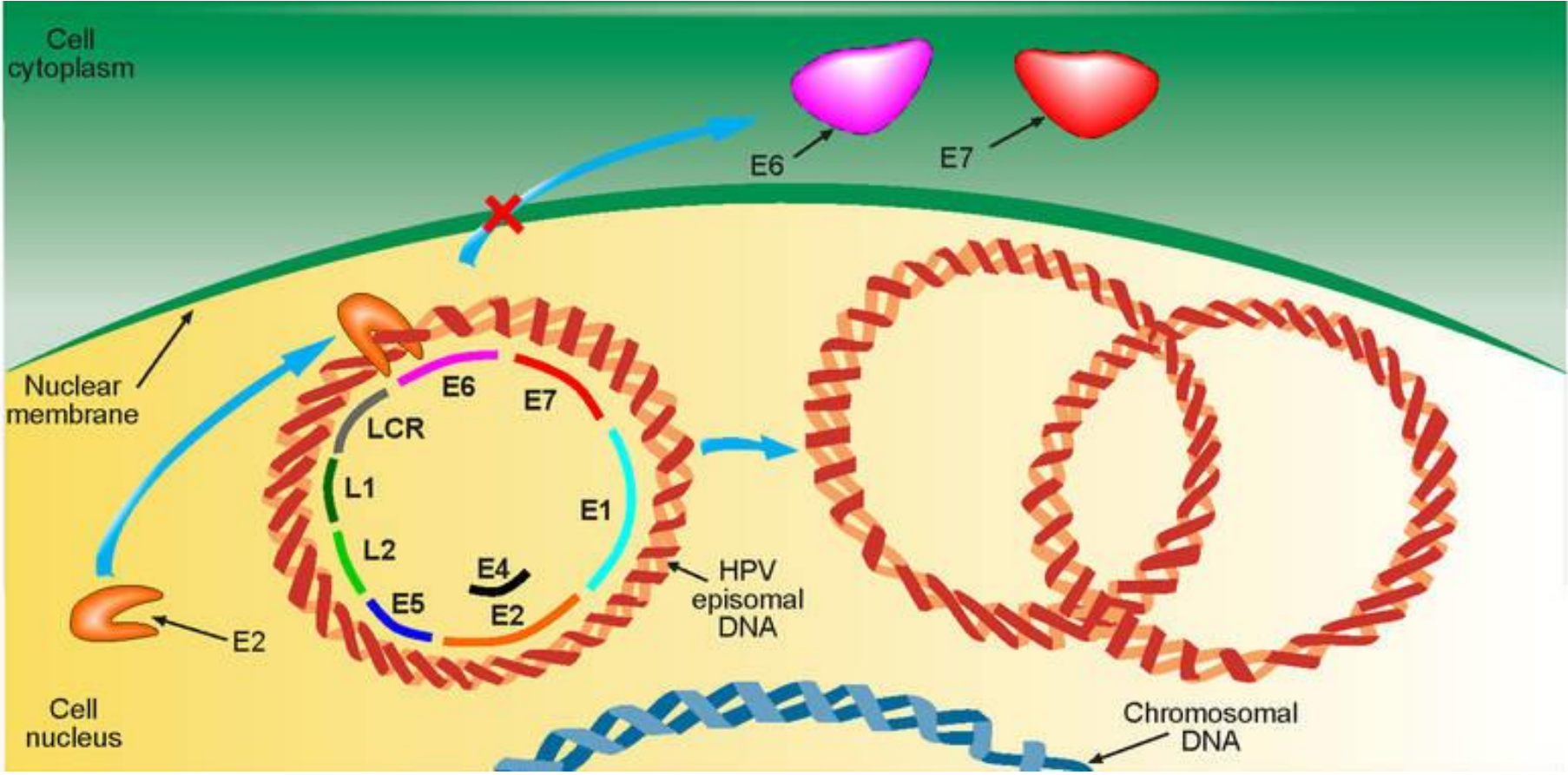
La proteina E2 è un' importante regolatore della replicazione e della trascrizione virale



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

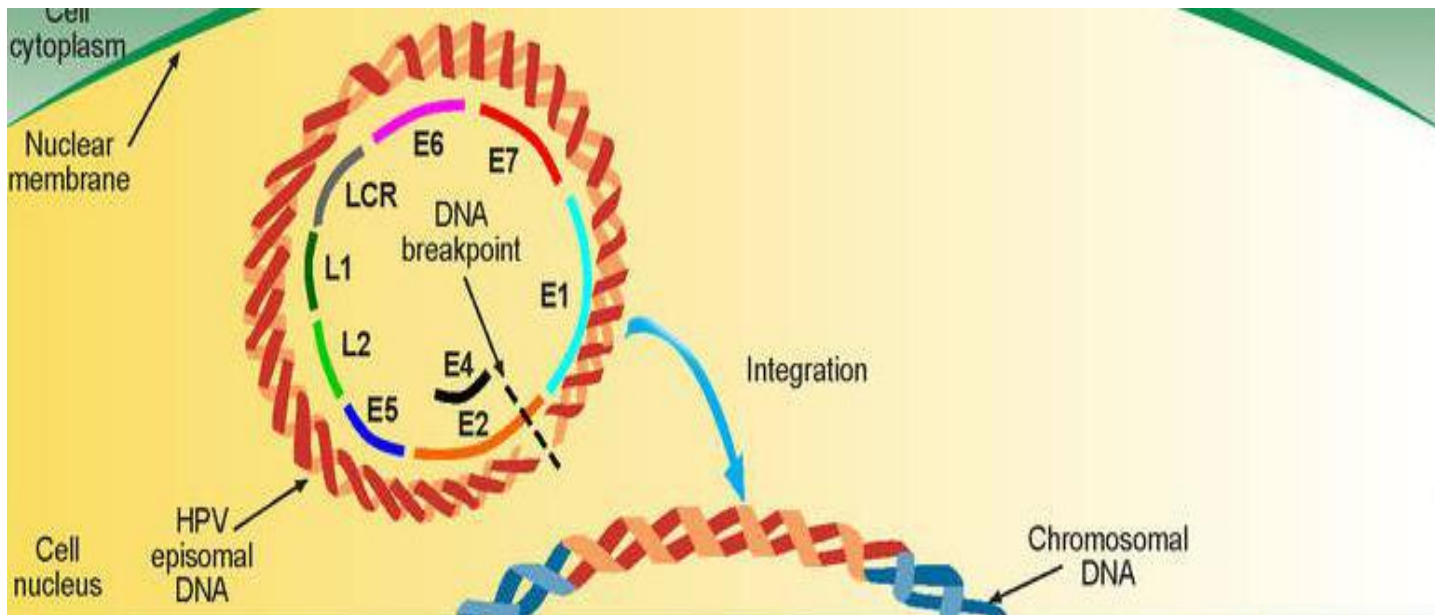
Nella forma episomiale E2 è trascritta e E6 e E7 non vengono trascritte



# La perdita di E2 è il primo stadio di trasformazione neoplastica

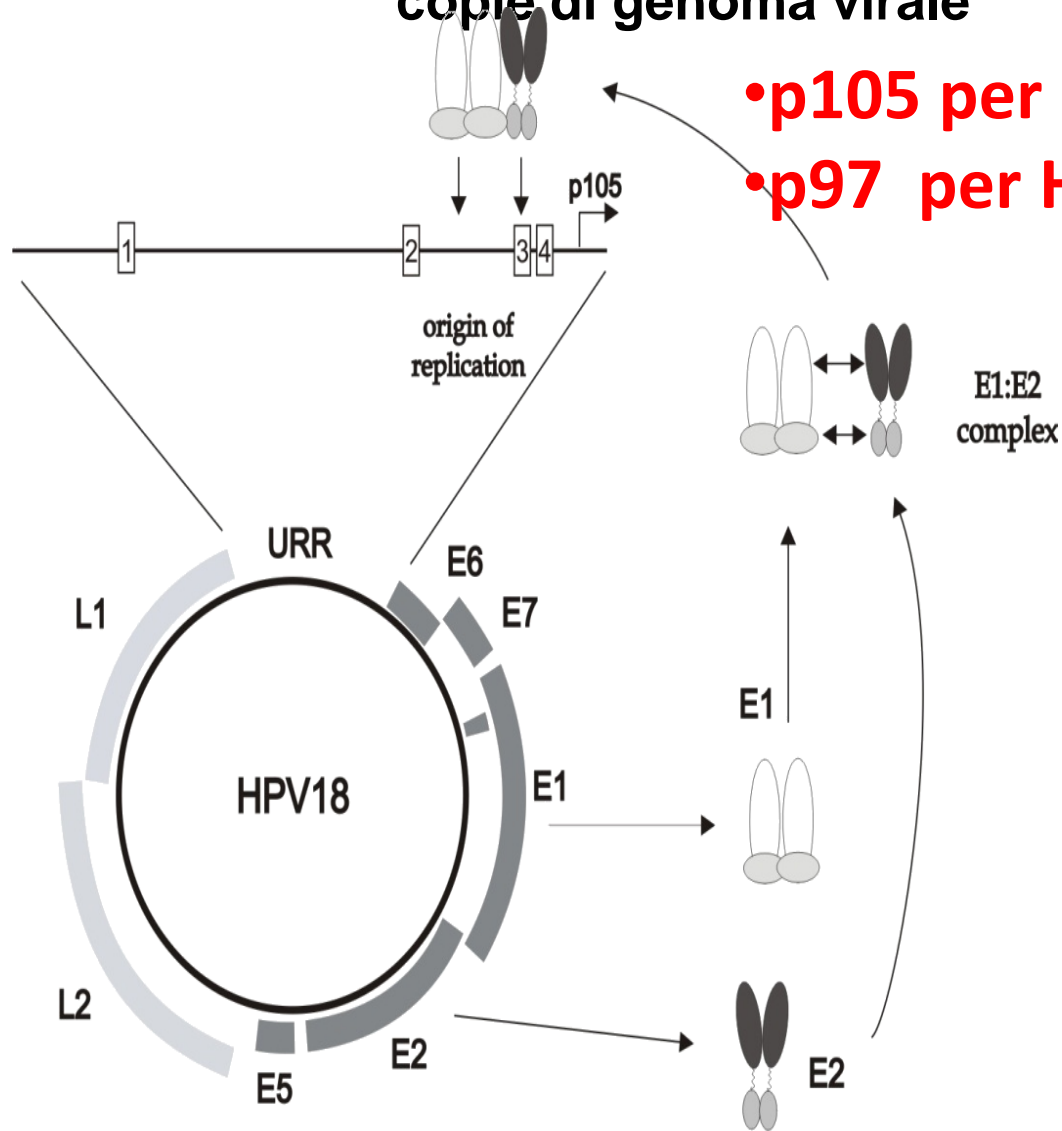
## E2 non viene espressa

Quando il genoma virale si integra nel genoma dell'ospite



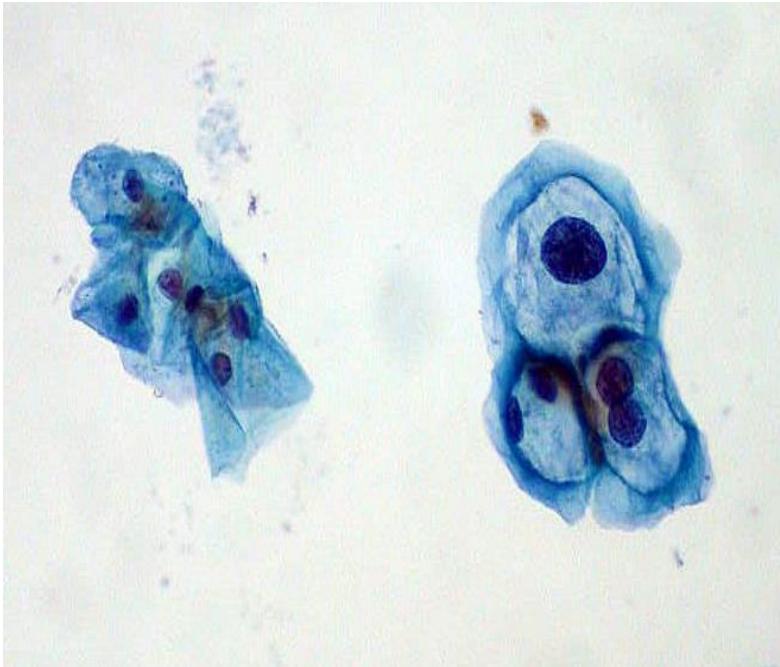
**Questo dà via libera alla trascrizione di E6 e E7 che agiscono sui geni oncosoppressori bersaglio p53 e pRb**

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



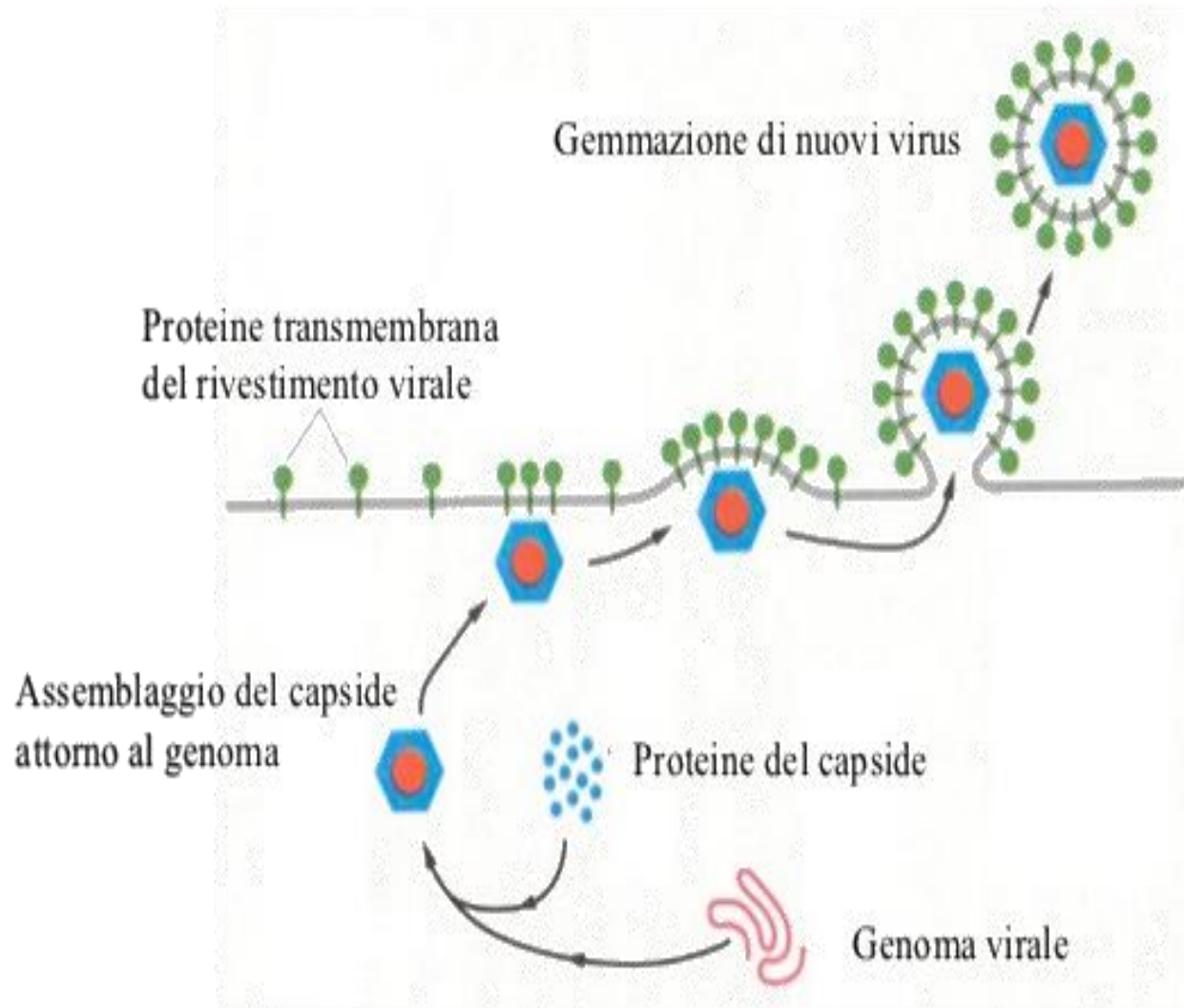
## E4

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

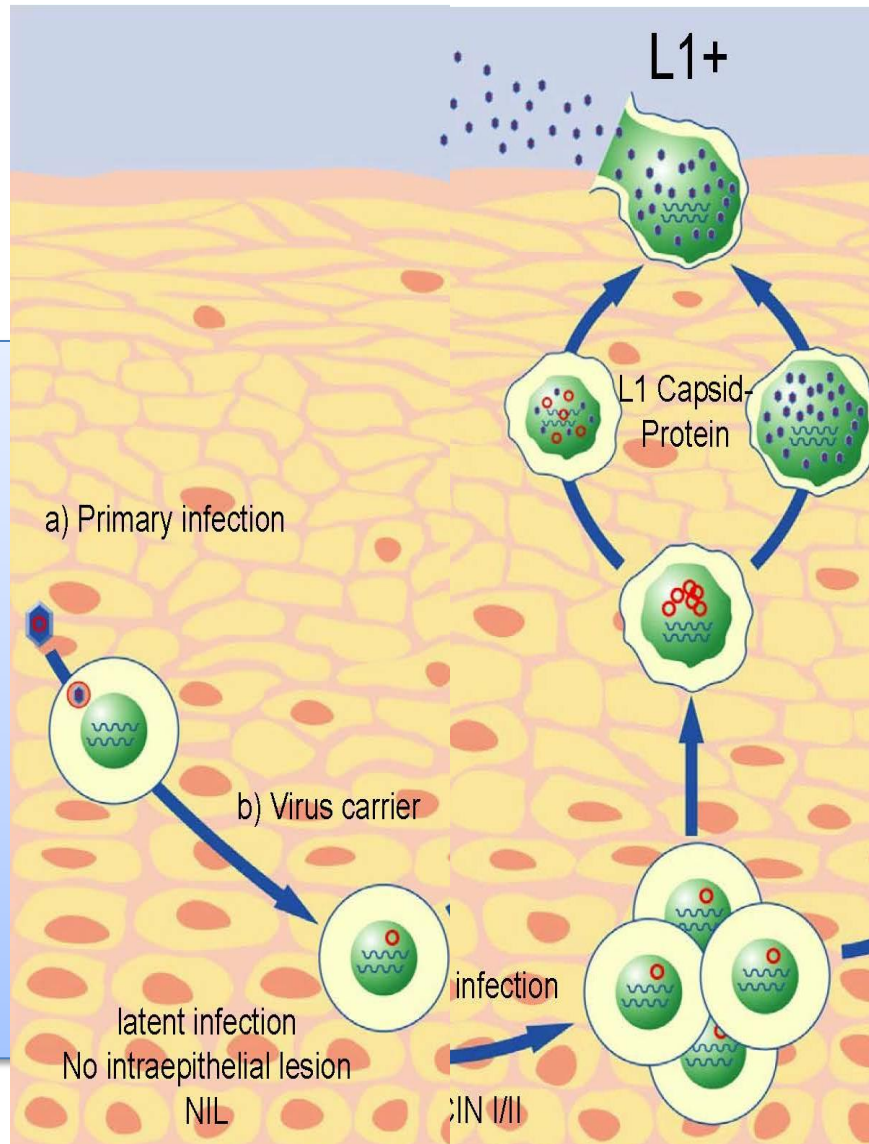


E4 svolge un ruolo nell'infezione produttiva: la proteina si trova associata al citoscheletro di citocheratina, di cui induce il collasso, che presumibilmente contribuisce alla liberazione della progenie virale

# Assemblaggio virione ed uscita dalla cellula



Come possiamo determinare e la presenza del virus?

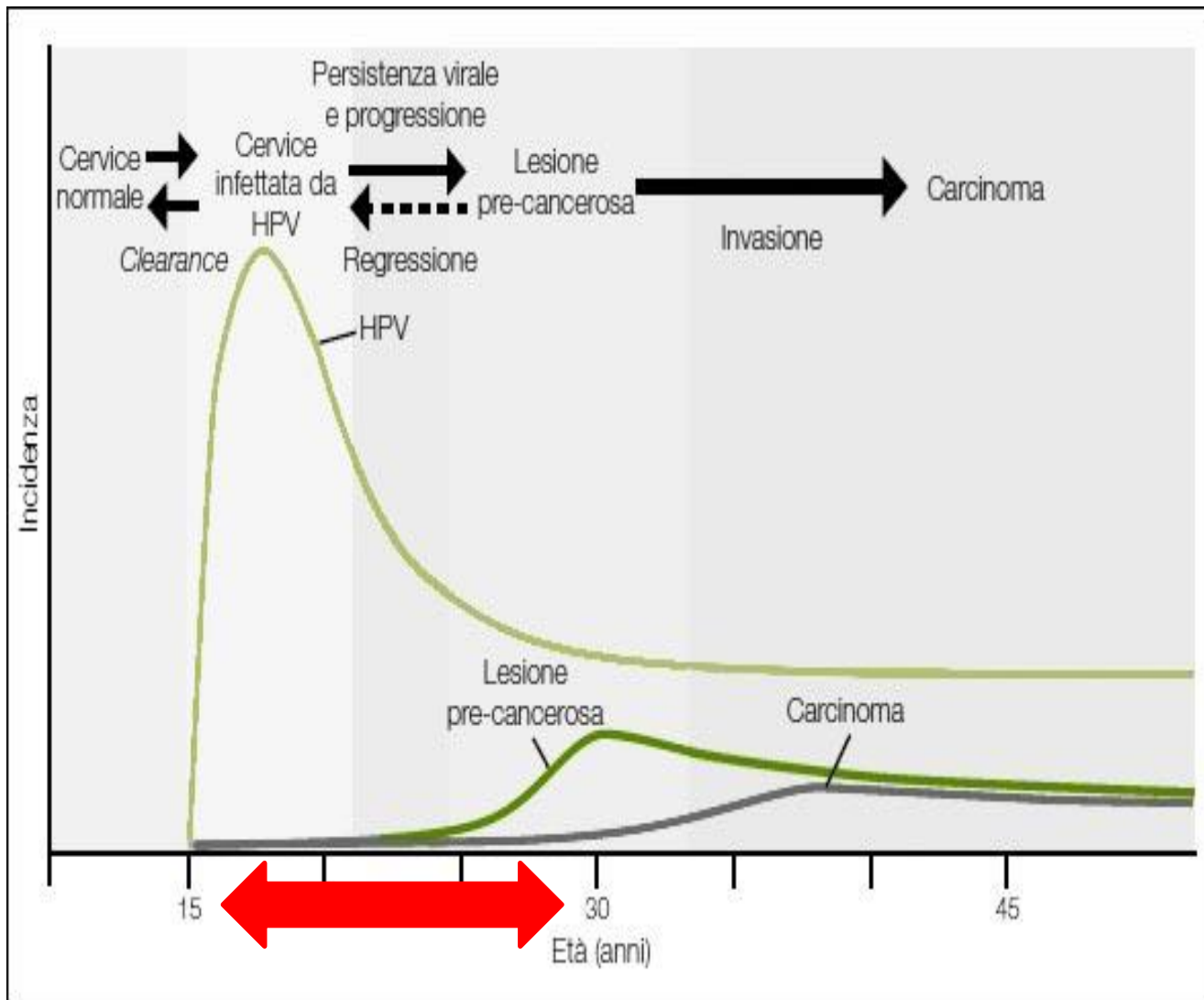


|  | Fase produttiva |
|--|-----------------|
| Pap test                               | si              |
| Istologia                              | si              |
| Biologia molecolare                    | si              |
| Sequenze L1 L2                         | si              |
| Sequenze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

---

|  | <b>Fase Latente</b> | <b>Fase<br/>produttiva</b> |
|--|---------------------|----------------------------|
| Pap test   | no                  | si                         |
| Istologia  | no                  | si                         |
| Biologia<br>molecolare                             | si                  | si                         |
| Sequenze L1 L2                                     | si                  | si                         |
| Sequenze E6 E7                                     | si                  | si                         |
| mRNA E6 E7   | no                  | no                         |
| Immunocito/istoc<br>himica p16, mcm,<br>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**