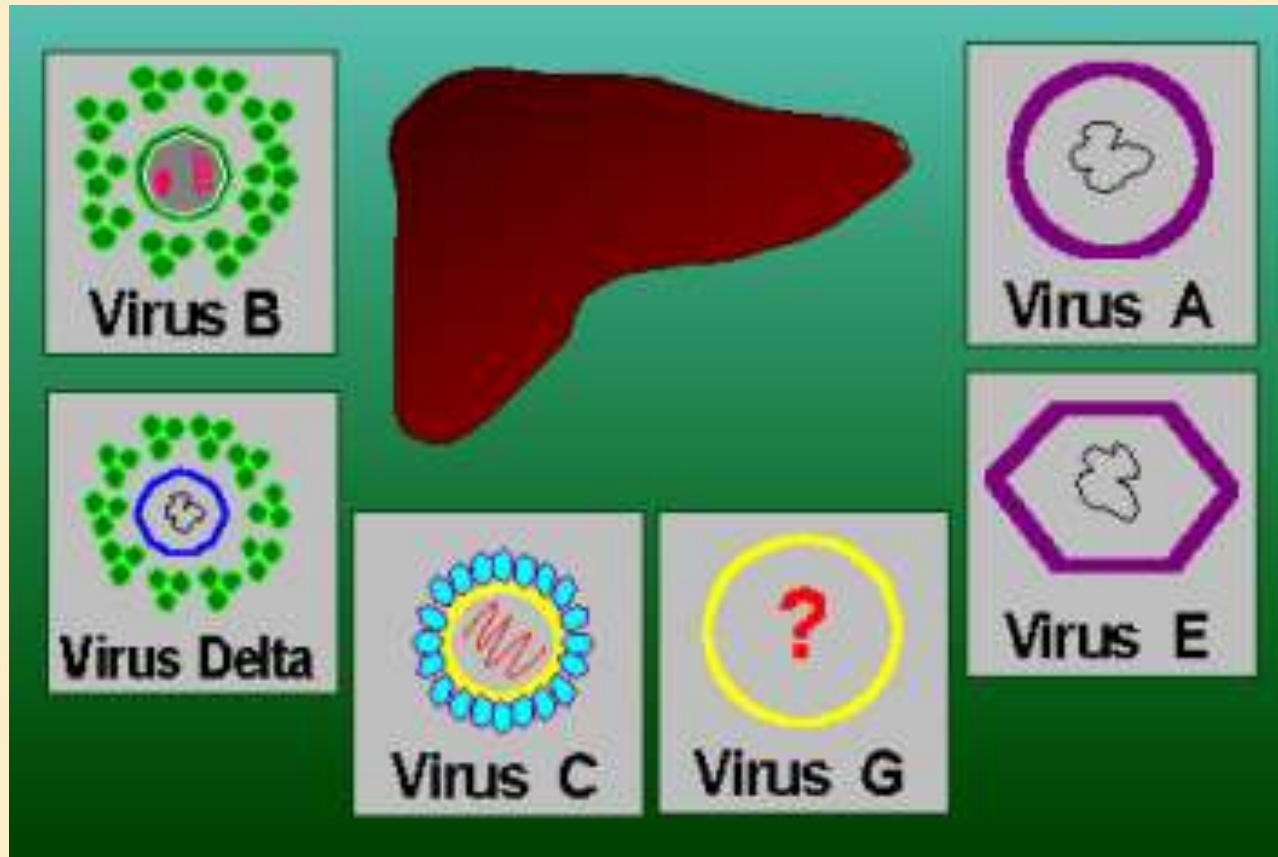


I virus che determinano epatiti sono almeno 6
(G?)

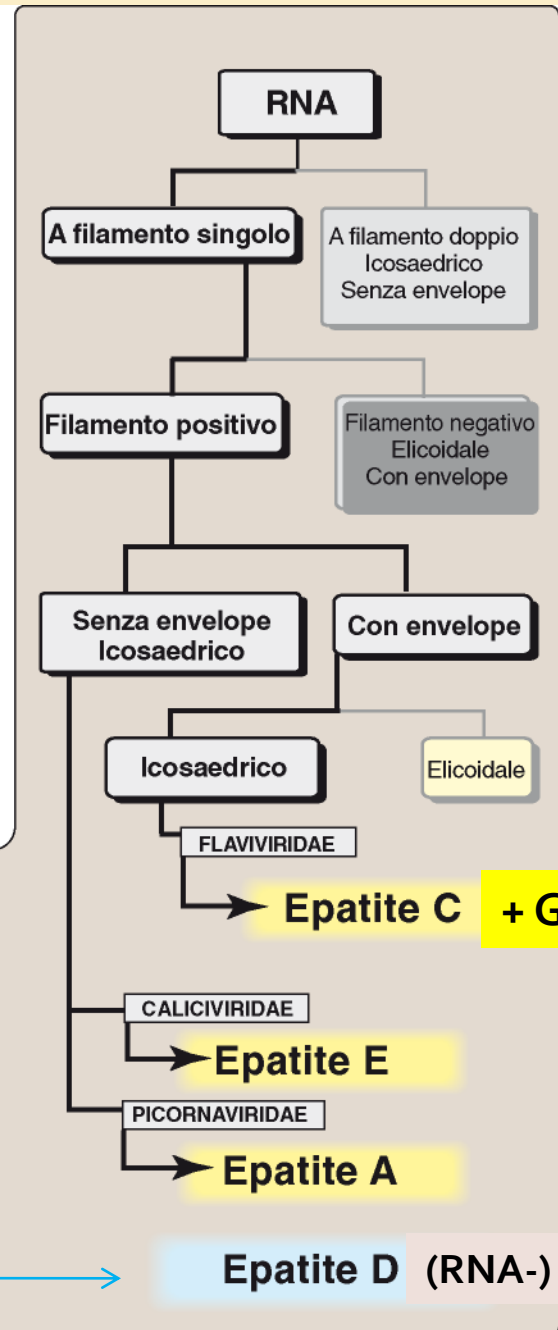
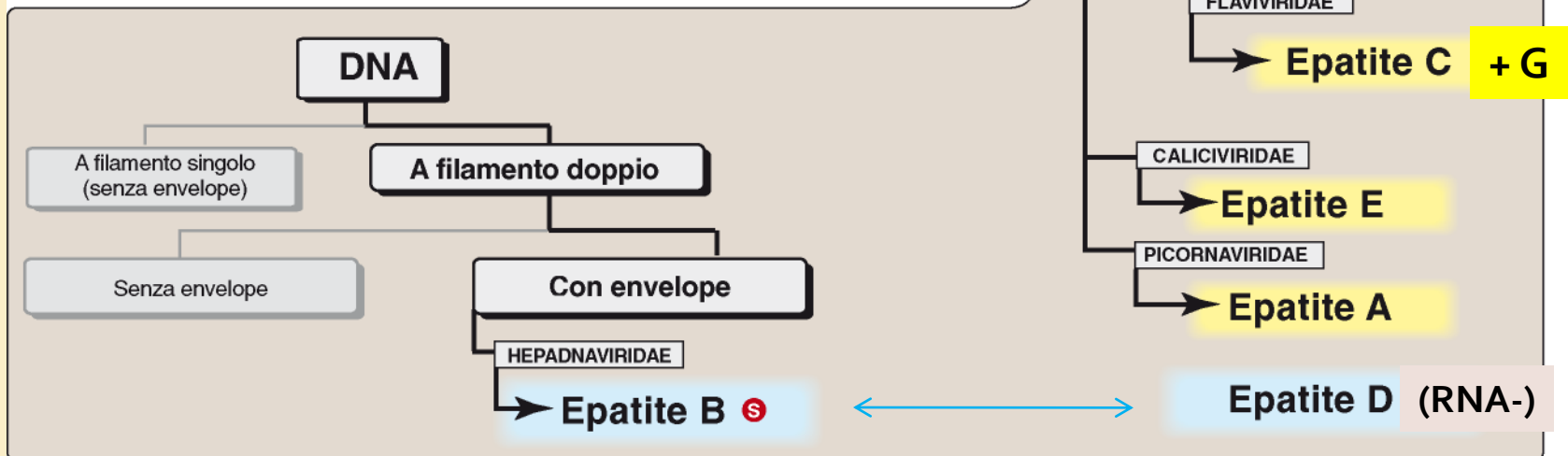


L'epatite (infiammazione del fegato) può essere causata da un'ampia varietà di microrganismi e tossine.

Quelli indicati come virus dell'epatite sono gli agenti che implicano in modo specifico la replicazione negli epatociti con loro conseguente distruzione.

Includono 6 virus: A, B, C, D, E, G

Eccetto HBV che è a DNA, tutti gli altri sono a RNA.



Virus HAV e HBV sono virus epatitici classici
I virus delle epatiti C, E e D (HDV, agente delta) sono
detti virus delle epatiti **non-A non-B** (NANB).

TUTTI infettano e danneggiano il fegato, determinando i
classici sintomi dell'itterizia e del rilascio degli enzimi epatici
(ALT, AST).

Diffondono velocemente perché le persone infettate sono
contagiose prima della comparsa dei sintomi o anche in
assenza di sintomi.

EPATITI VIRALI

Non è possibile distinguere le diverse epatiti sulla base dei sintomi, inoltre i sintomi variano considerevolmente anche se l'agente causale è lo stesso.

I pazienti infettati inizialmente tendono ad avere **sintomi generalizzati simil-influenzali**: spossatezza, mialgia e dolori articolari, nausea, diarrea, febbre. Possono poi comparire sintomi più **specifici**: **ittero***, il fegato si ingrossa, le urine si fanno scure e le feci più chiare.

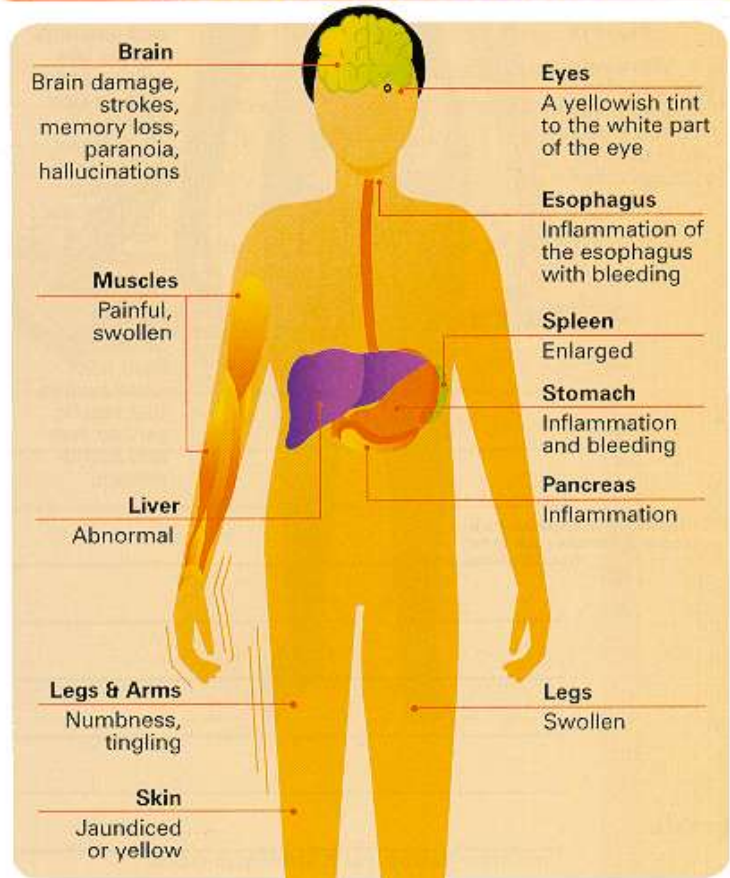
Aumenti dei livelli di **bilirubina**, **ALT** (alanina aminotransferasi) e **AST** (aspartato aminotransferasi) indicano infiammazione del fegato.
NB - E' necessario eseguire **test virologici**, perché potrebbe essere epatite da alcol, tossicità da farmaco, malattia biliare, ecc



* **Ittero** = Quando le funzioni metaboliche del fegato sono alterate, la bilirubina si accumula nel sangue. La bilirubina deriva dalla distruzione dei globuli rossi e contiene un pigmento giallo. Quando si accumula nel sangue, la pelle e gli occhi tendono a diventare gialli

Possibili effetti legati a danno epatico

The unhealthy liver and its possible ill effects*



*** Note**

Every person with liver disease does not experience all these effects. Some of these effects occur only in persons with very serious liver disease.



MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Fecale/orale

HAV

HEV

Infezioni acute

Iniezione, rapporti eterosessuali e omosessuali

HBV

HCV

HDV

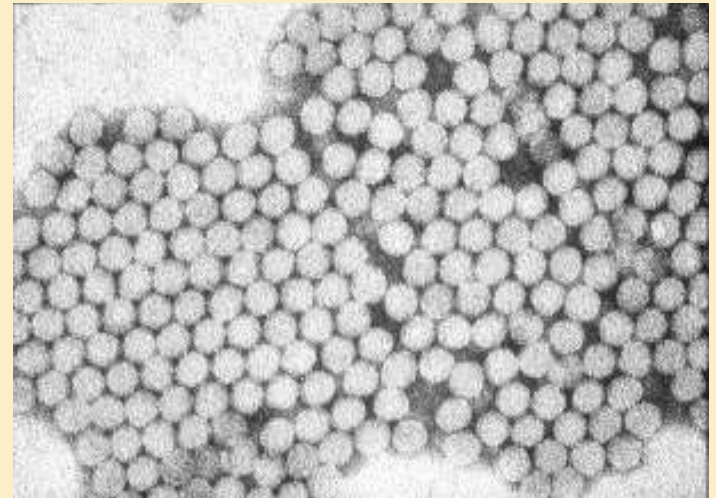
HGV

Infezioni acute e/o croniche

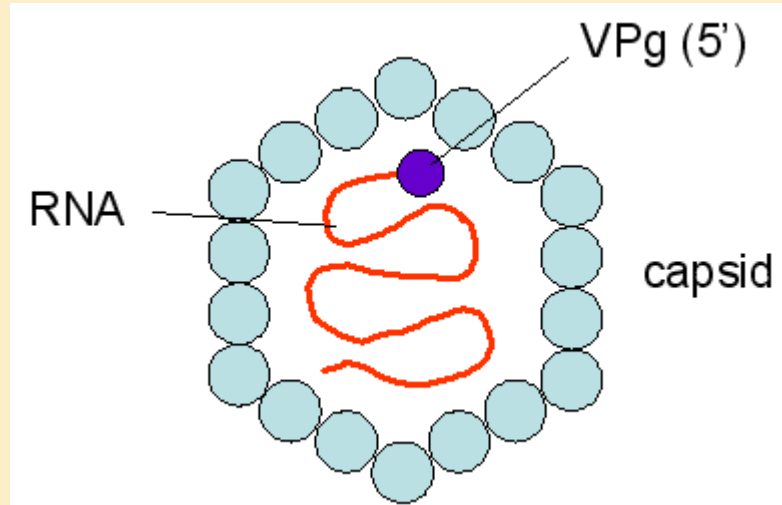
EPATITE A

Epatite A (o epatite infettiva) è causata da **HAV**:

- **PICORNAVIRIDAE**, genere **Enterovirus**, prima conosciuto come *enterovirus 72*, ora nel gruppo **Heparnavirus** (ex Hepatovirus)
- Capside icosaedrico **nudo** (\varnothing 27 nm)
- Genoma **ssRNA(+)** (7.4 kb)
- Si trasmette per via **oro-fecale**
- Incubazione 15-45 giorni
- **Non causa malattia cronica**
- Causa raramente malattia fatale
- 1 solo sierotipo stabile
- Difficile coltura in vitro



HAV: virione



HAV ha **capside nudo icosaedrico**, come tutti i Picornavirus.

Capside costituito da 4 proteine virali (VP1-VP4).

All'interno **ssRNA(+)**, con una proteina virale genomica (VPg) legata a 5'

Resistente: acidi (pH 1), solventi (etere, cloroformio), detergenti, acqua salata, essiccamento, temperatura (4°C per settimane, 56°C per 30 min, 61°C per 20 min).

Inattivato da: cloro nell'acqua, formalina, acido peracetico, raggi UV.

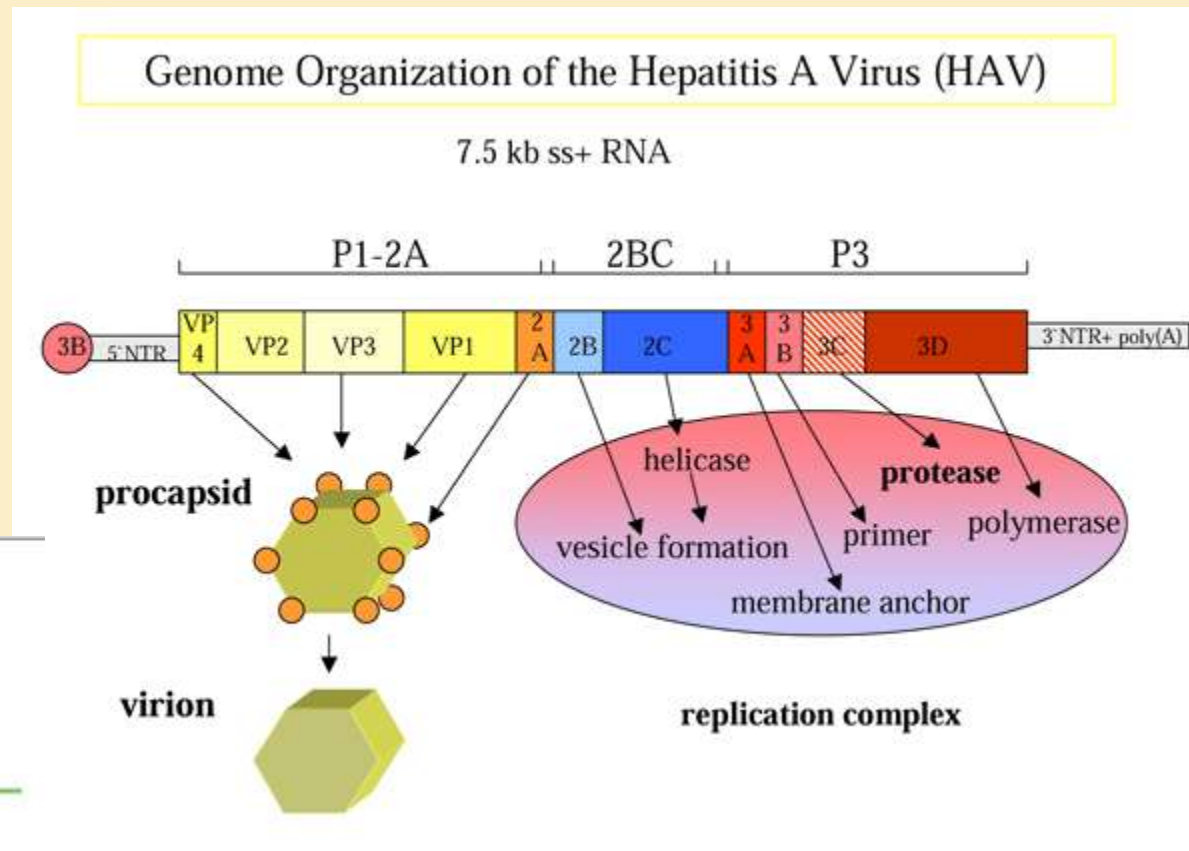
HAV: genoma

HAV ha genoma di **ssRNA(+)** molto semplice, di 7.4 kb

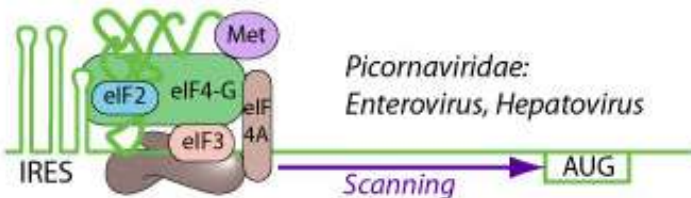
Proteine strutturali codificate: 4

Proteine non strutturali regolatorie (vedi figura).

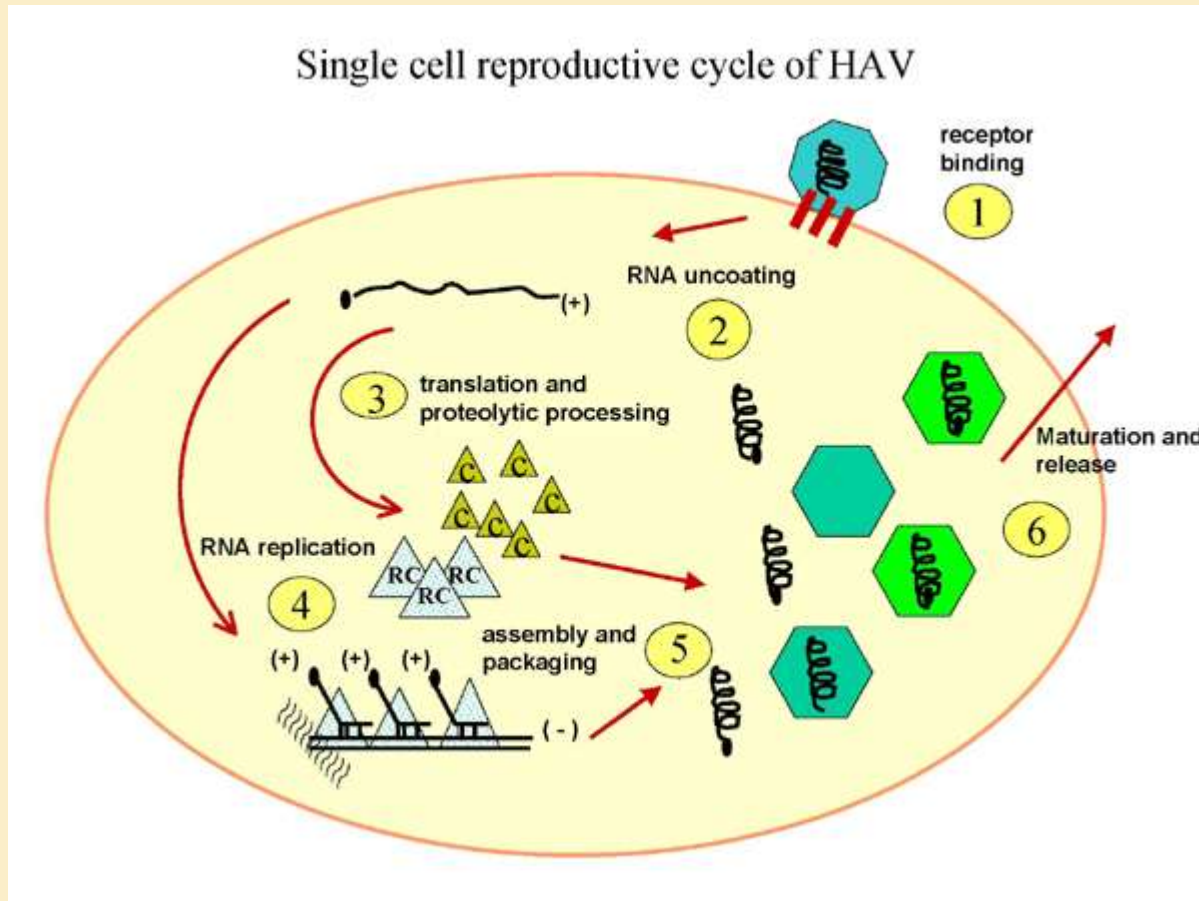
Tutte vengono tradotte in una **poliproteina** che viene poi tagliata dalla proteasi. Traduzione mediata da IRES.



initiation on IRES, scan to AUG



HAV: replicazione



HAV replica molto lentamente nelle cellule (in questo differisce da altri Picornavirus).

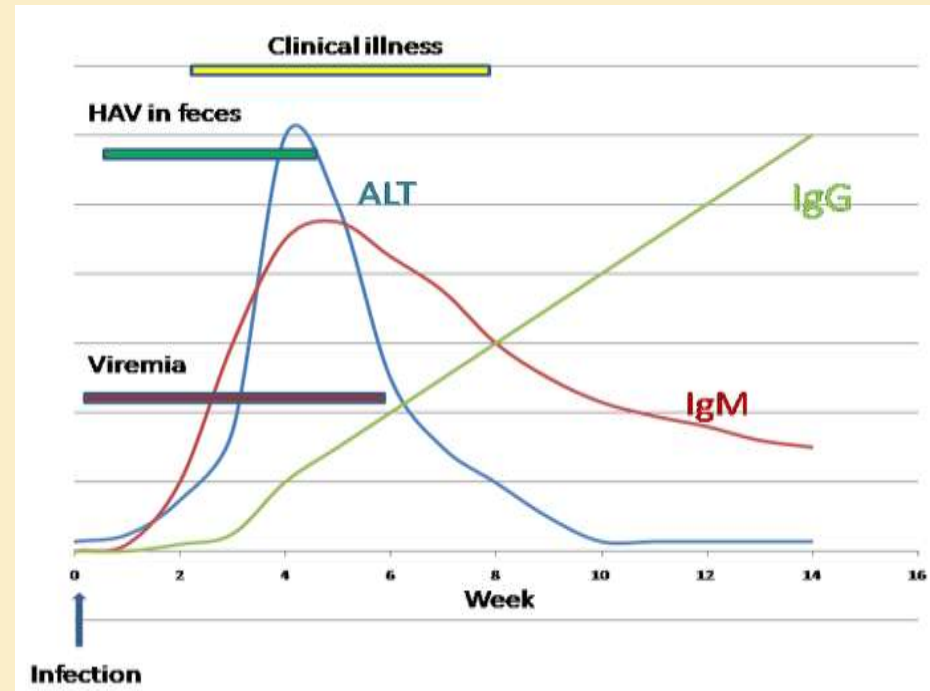
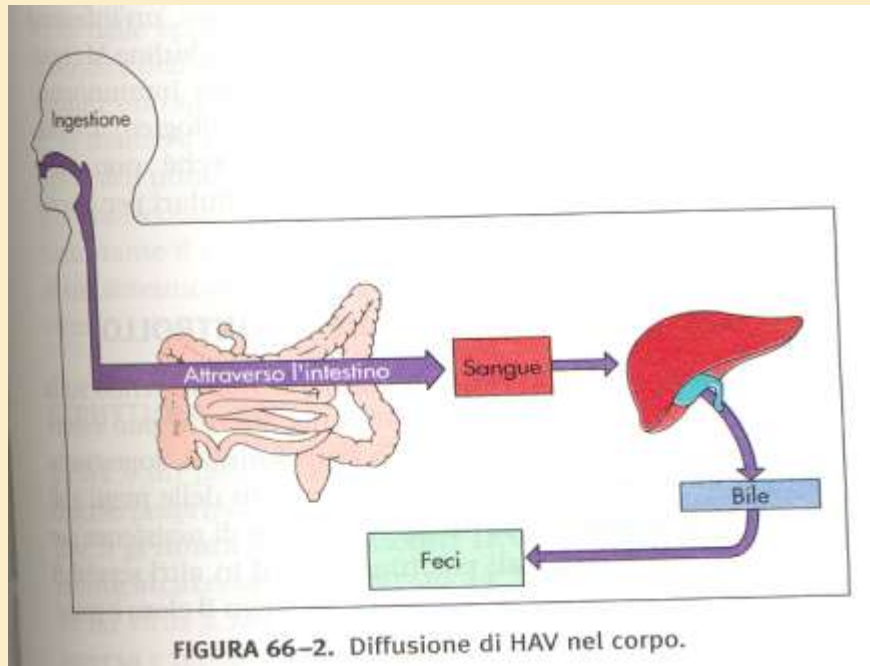
C = Capsid

RC = Replication Complex

EPATITE A: patogenesi

HAV entra per via **ORALE**, arriva al **circolo ematico** attraverso orofaringe o intestino, e raggiunge le **cellule bersaglio** parenchimali del fegato.

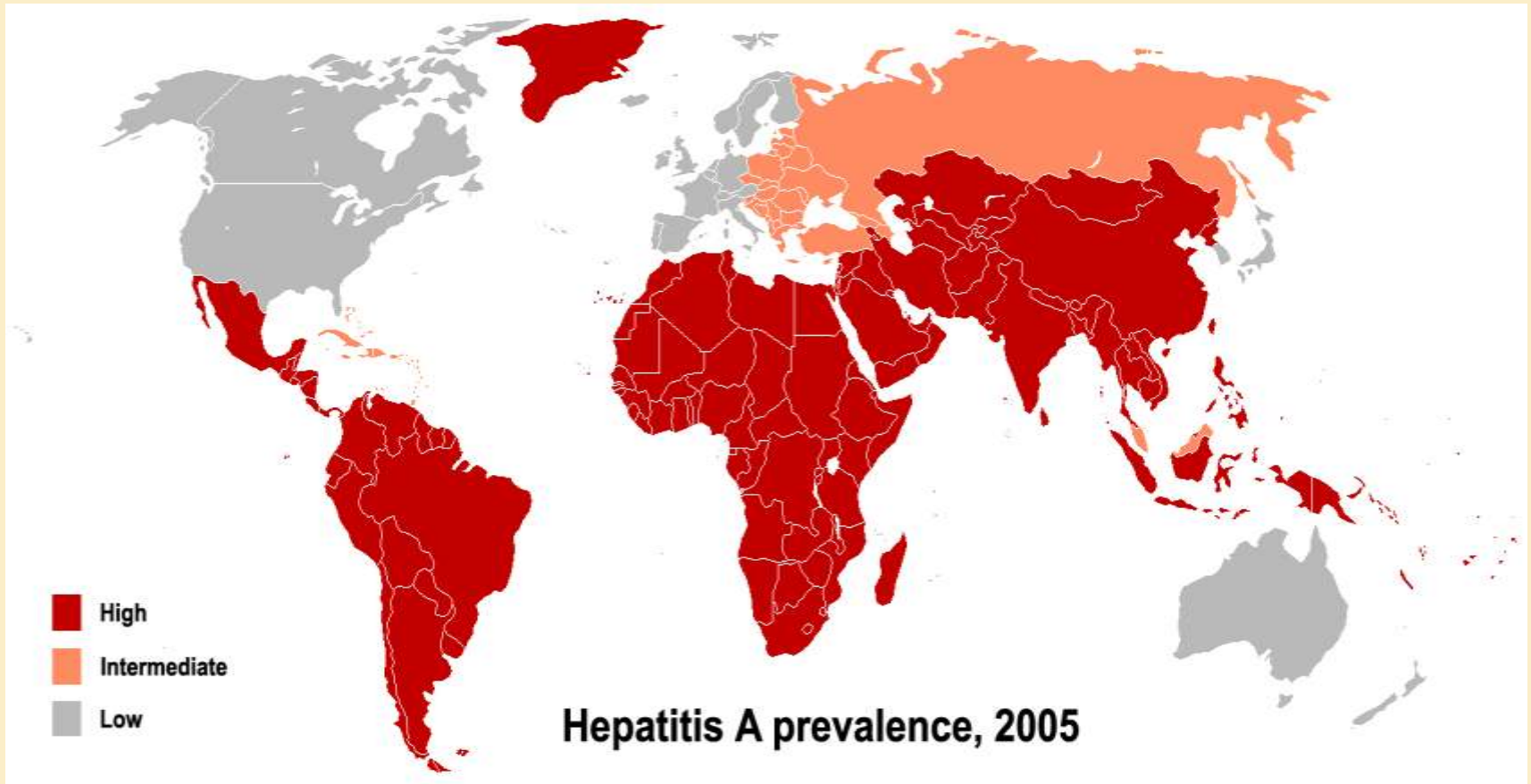
HAV replica lentamente nel fegato senza produrre evidenti effetti citopatici. L'ittero (danno epatico) si sviluppa quando si possono rilevare le **risposte immuni cellulo-mediate e Ab** contro il virus.



ALT = alanino aminotransaminasi

AST = aspartato aminotransferasi

EPATITE A: prevalenza



High = 70% soggetti con Ab anti-HAV

Intermediate = 16-69%

Low = 1-15%

EPATITE A: sintomatologia clinica

- ~ 40% dei casi di epatite acuta è causato da HAV
- il virus **diffonde rapidamente** in una comunità perché la maggior parte delle persone infettate è contagiosa 10-14 giorni prima della comparsa dei sintomi, il 90% dei bambini infettati e il 25-50% degli adulti infettati hanno **infezioni inapparenti ma produttive**.

I sintomi insorgono rapidamente 15-50 giorni dopo l'esposizione al virus.

Sintomi iniziali: febbre, affaticamento, nausea, perdita di appetito, dolore addominale.

Ittero si manifesta nel 70-80% adulti, mentre nel 10% dei bambini al di sotto dei 6 anni.

Guarigione completa nel 99% dei casi.

Epatite fulminante avviene in 1-3/1000 casi, mortale nell'80%.

EPATITE A: prevenzione

Si interviene sulla trasmissione del virus per via oro-fecale:
evitare acqua o cibi contaminati (molluschi), lavaggio delle mani, trattamento dell'acqua potabile con cloro,

PROFILASSI con immunoglobuline sieriche somministrate prima o precocemente durante il periodo di incubazione, è efficace nel prevenire la malattia clinica nell'80-90% dei casi.

VACCINO UCCISO specifico approvato da FDA e disponibile per bambini e adulti ad alto rischio (soprattutto viaggiatori in zone endemiche)

HAV infetta solo l'uomo ed esiste come unico sierotipo, fattori che aiutano ad assicurare il successo di un programma di immunizzazione.

EPATITE B

Epatite B (nota come epatite da siero) è causata da **HBV**:

- Famiglia **HEPADNAVIRIDAE**
- Virione, un tempo conosciuto come particella di Dane, costituito da **nucleocapside icosaedrico** circondato da **envelope** (42 nm diametro)
- Genoma **parziale dsDNA** circolare (3200 nt)
- Replicazione con intermedio di RNA (**retrotrascrittasi**)

- Si trasmette per via **parenterale, sessuale, perinatale**
- Periodo di incubazione circa 3 mesi con esordio subdolo
- Causa **malattia cronica nel 5-10%**
- Associata a carcinoma epatocellulare primario

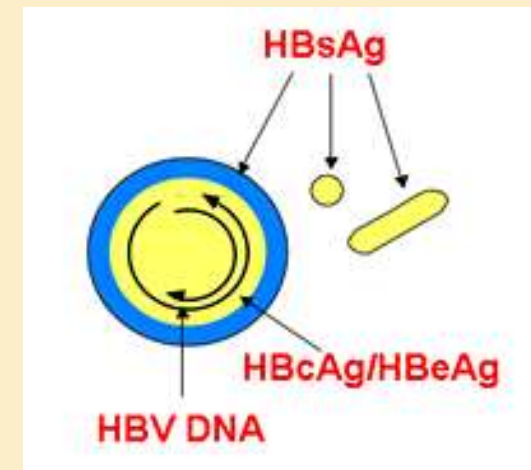
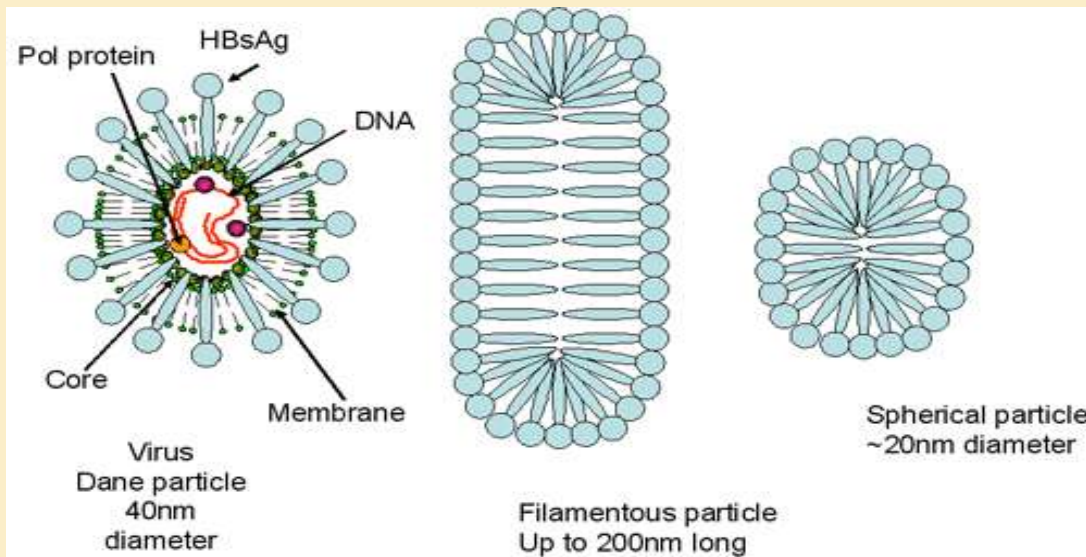
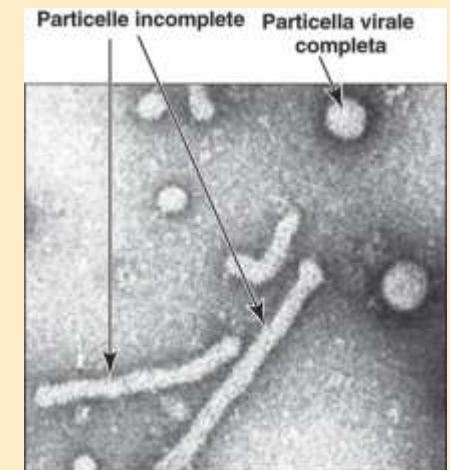
HBV: virione

Particelle di HBV (*particella di Dane*) e di HBsAg.

L'**HBsAg sferico** consiste soprattutto di forme S di HBsAg e di alcune M; l'**HBsAg filamentoso** contiene forme S, M e L.

Il virione include una protein chinasi e una polimerasi con attività RT.

Ag di superficie L, M, S
Ag del core HBc, HBe



HBV: HBsAg

HBsAg, originariamente chiamato **antigene Australia** (scoperto da Blumberg nel 1965), include **3 glicoproteine** codificate dallo stesso gene ma tradotte in proteina partendo da AUG diversi:

1. **S** = gp27, completamente contenuta nella proteina M
2. **M** = gp36, contenuta interamente nella proteina L
3. **L** = gp42

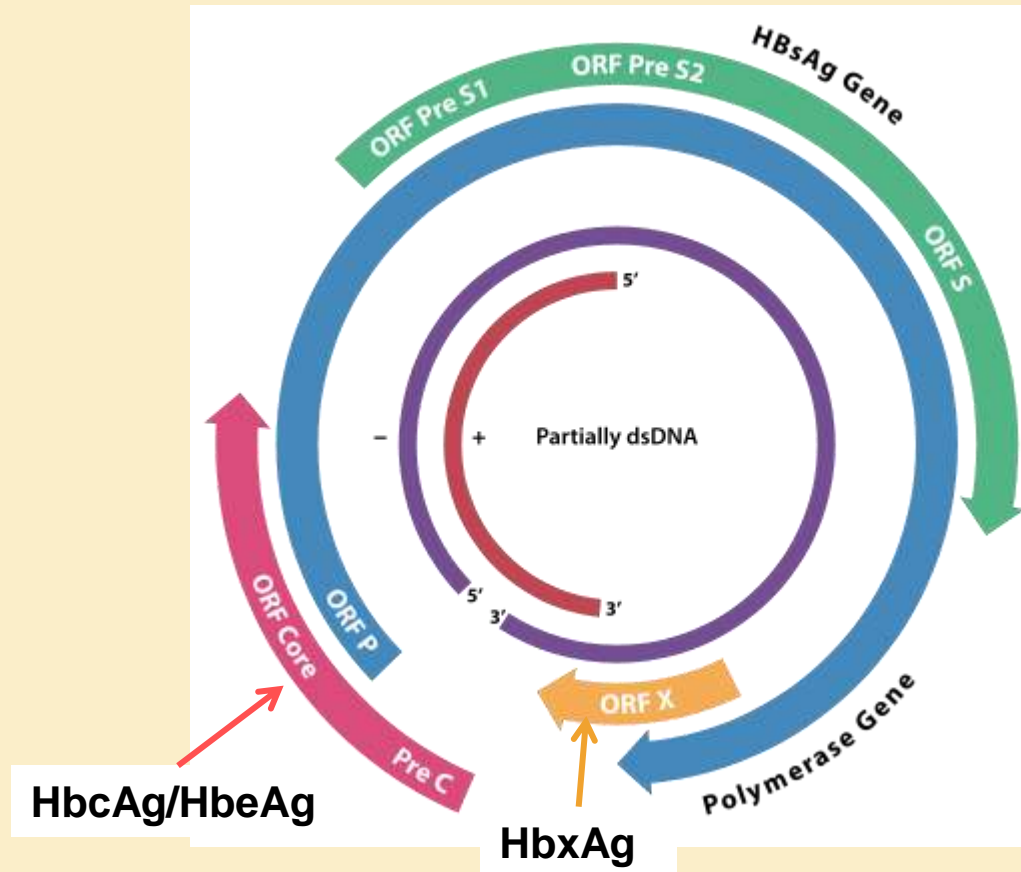
Tutte condividono la stessa parte C-terminale

Anche le particelle costituite solo da HBsAg sono immunogeniche, e furono utilizzate nel primo vaccino commerciale contro HBV.

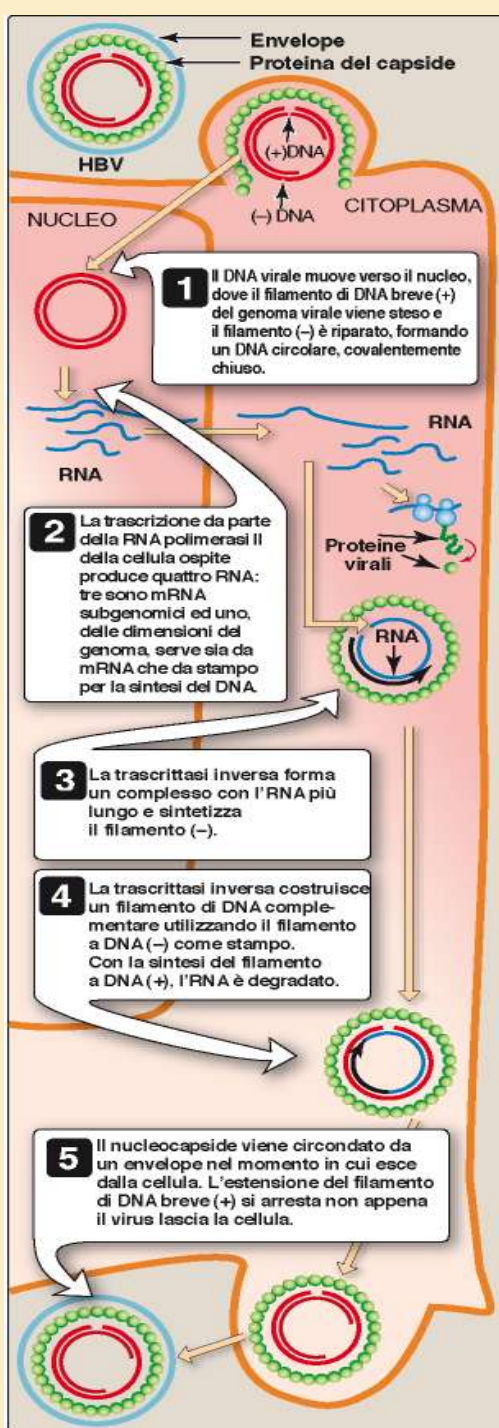
HBV: genoma

Genoma **DNA ds parziale** (3200 nt). Emielica (+) tronca.

NB: molte proteine condividono le stesse sequenze codificanti ma hanno inizio da diversi AUG.



HBV: replicazione



HBV ha tropismo definito per il fegato, assorbimento mediato da **HBsAg**.

Sono stati suggeriti diversi **recettori**: R per transferrina, R per asialoglicoproteina, endonexina. HBV si fonde con la membrana e il core entra nel citoplasma.

Il DNA migra al NUCLEO dove viene completato (enzimi cellulari: **cccDNA**) e trascritto in RNA genomico e messaggeri.

mRNA nel citoplasma viene tradotto in proteine.

Il core si assembla: proteine (HBcAg, HBeAg) più filamento RNA+ genomico.

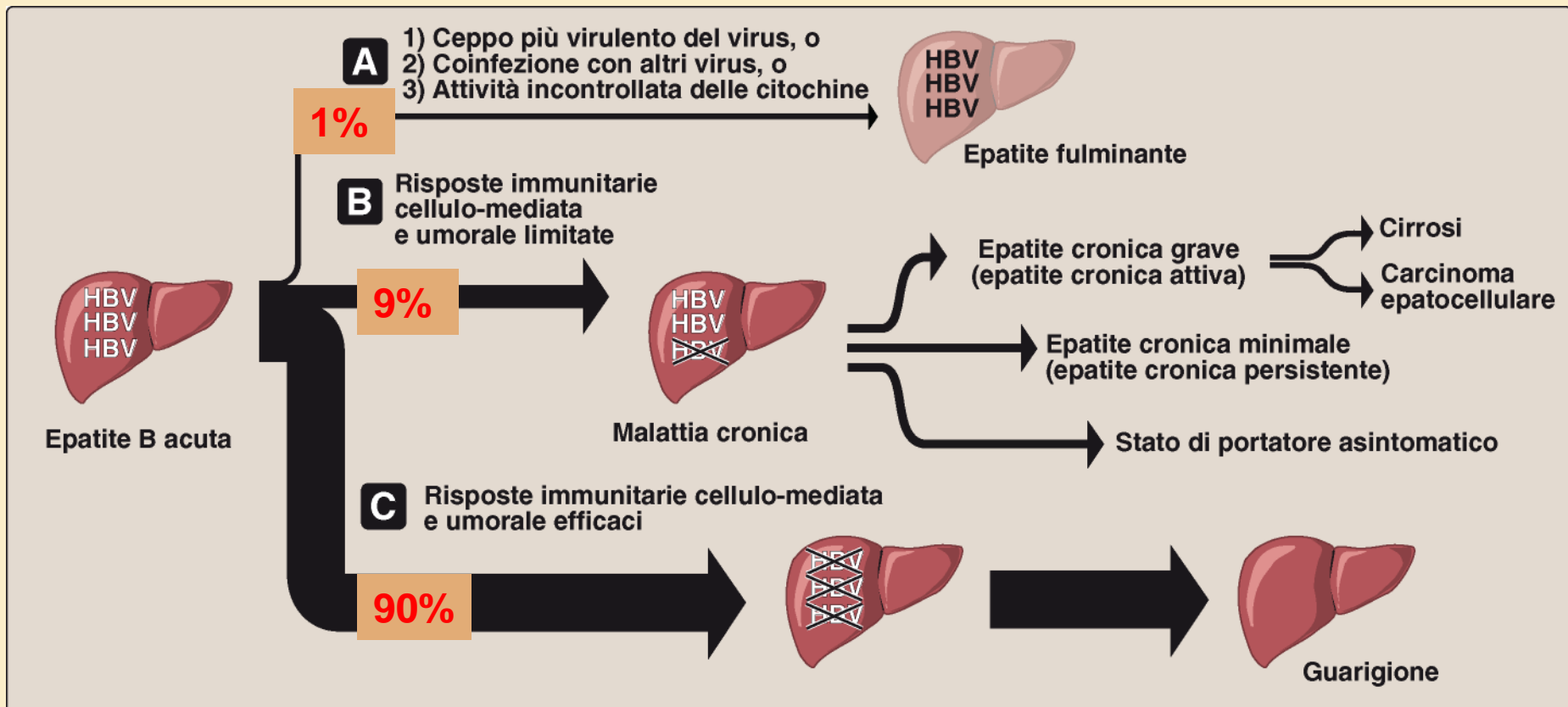
Il filamento RNA+ è copiato in filamento DNA- (RT), che poi viene copiato parzialmente in un filamento DNA+.

Il core si associa a HBsAg presente sulla membrana e si circonda di envelope uscendo dalla cellula.

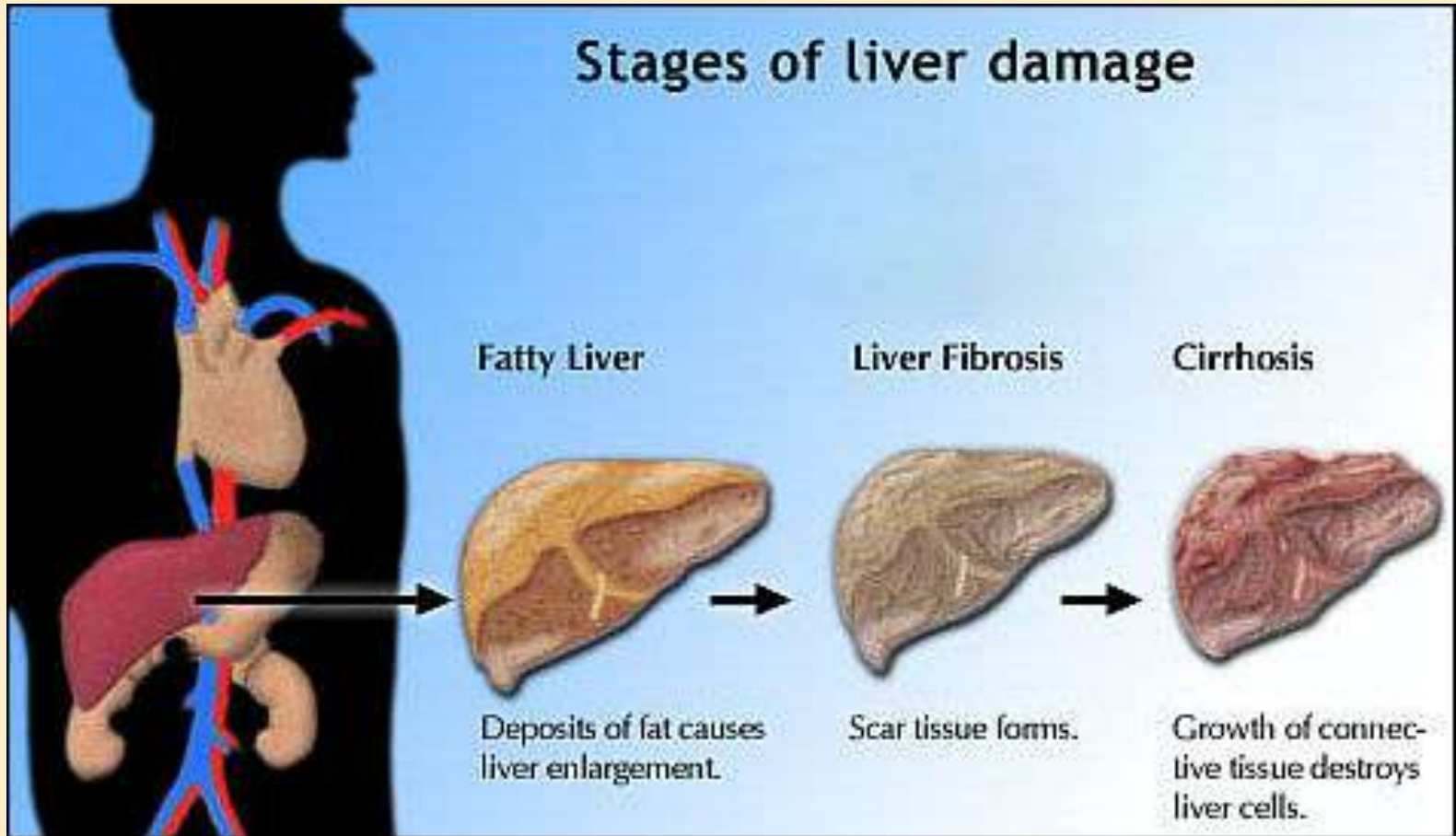
HBV: patogenesi

HBV può causare una malattia sintomatica o asintomatica, **acuta o cronica**,

Quali di queste situazioni si sviluppa sembra determinato dalla **risposta immune** del soggetto.



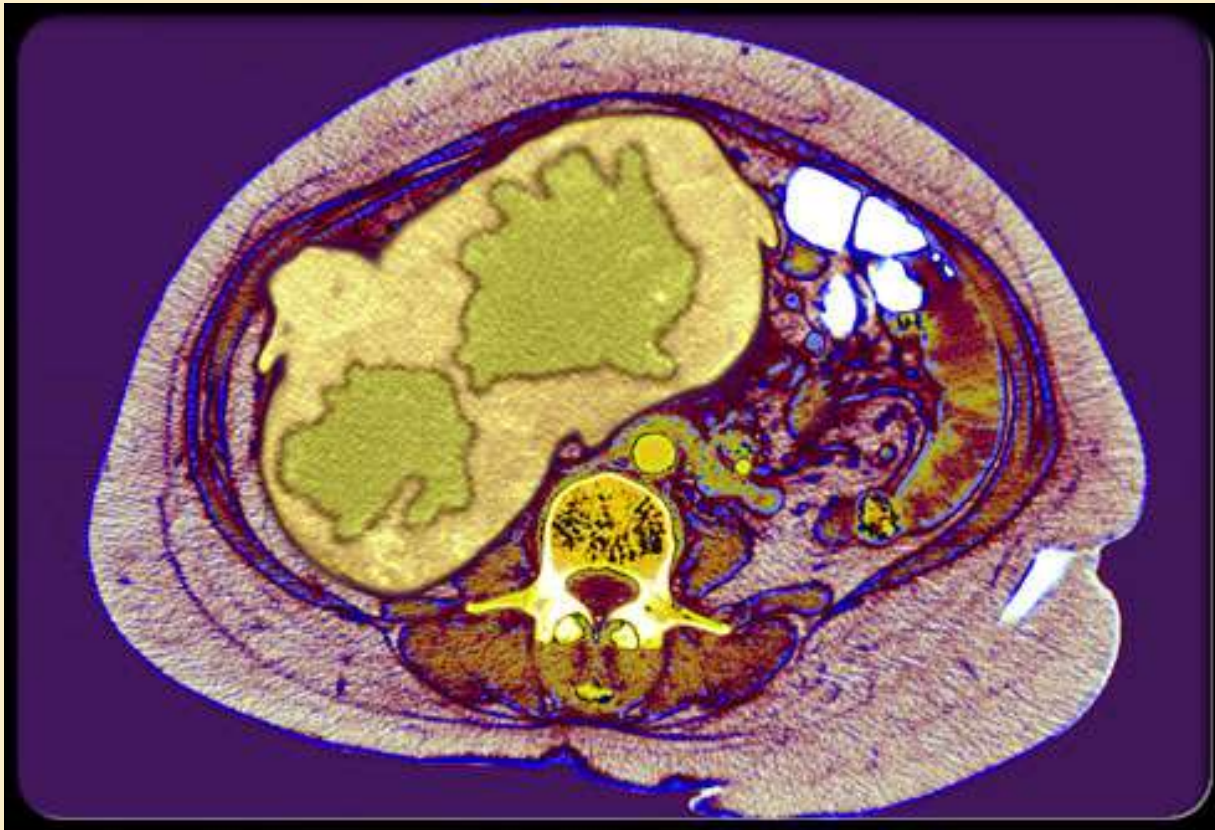
Stages of liver damage



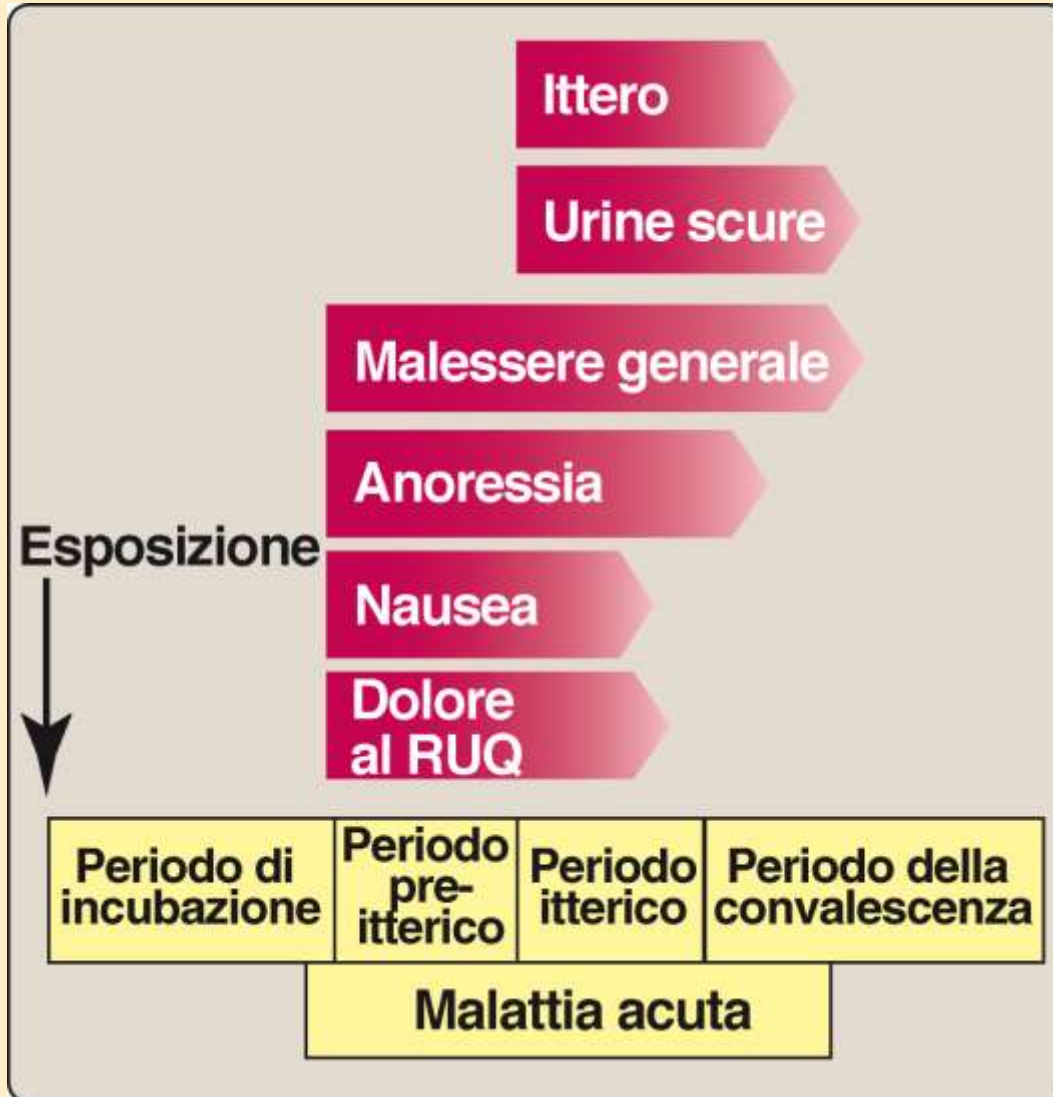
Una delle complicazioni più frequenti della **epatite cronica** è la **CIRROSI**. Il danno al fegato (che può essere evidenziato mediante biopsia) provoca **insufficienza epatica**, con sintomi che includono affaticamento, nausea, perdita di peso, gonfiore alle gambe e addome, ittero. L'evoluzione della patologia **può essere letale**.



Un'altra complicazione è il **CARCINOMA EPATOCELLULARE**, che può originare da infezioni croniche da virus dell'epatite B o C. I pazienti con **epatite cronica** devono essere monitorati per la comparsa di tumore: analisi sangue, risonanza magnetica, TAC, ecc possono rivelare la presenza di lesioni nel fegato (area verde della figura), che possono poi essere diagnosticate mediante biopsia. I tumori identificati precocemente possono essere trattati chirurgicamente. Ma la maggior parte dei tumori al fegato è difficilmente trattabile.



HBV: fase acuta



Incubazione (45-120 gg), fase **pre-itterica** di 3-7 gg (febbre, malessere, anoressia, mialgia, nausea), fase **itterica** acuta (1-2 mesi) con urine scure e ittero, fegato ingrossato e dolente.

Nel 90% degli adulti evoluzione favorevole e la convalescenza (vari mesi) è seguita da **guarigione**.

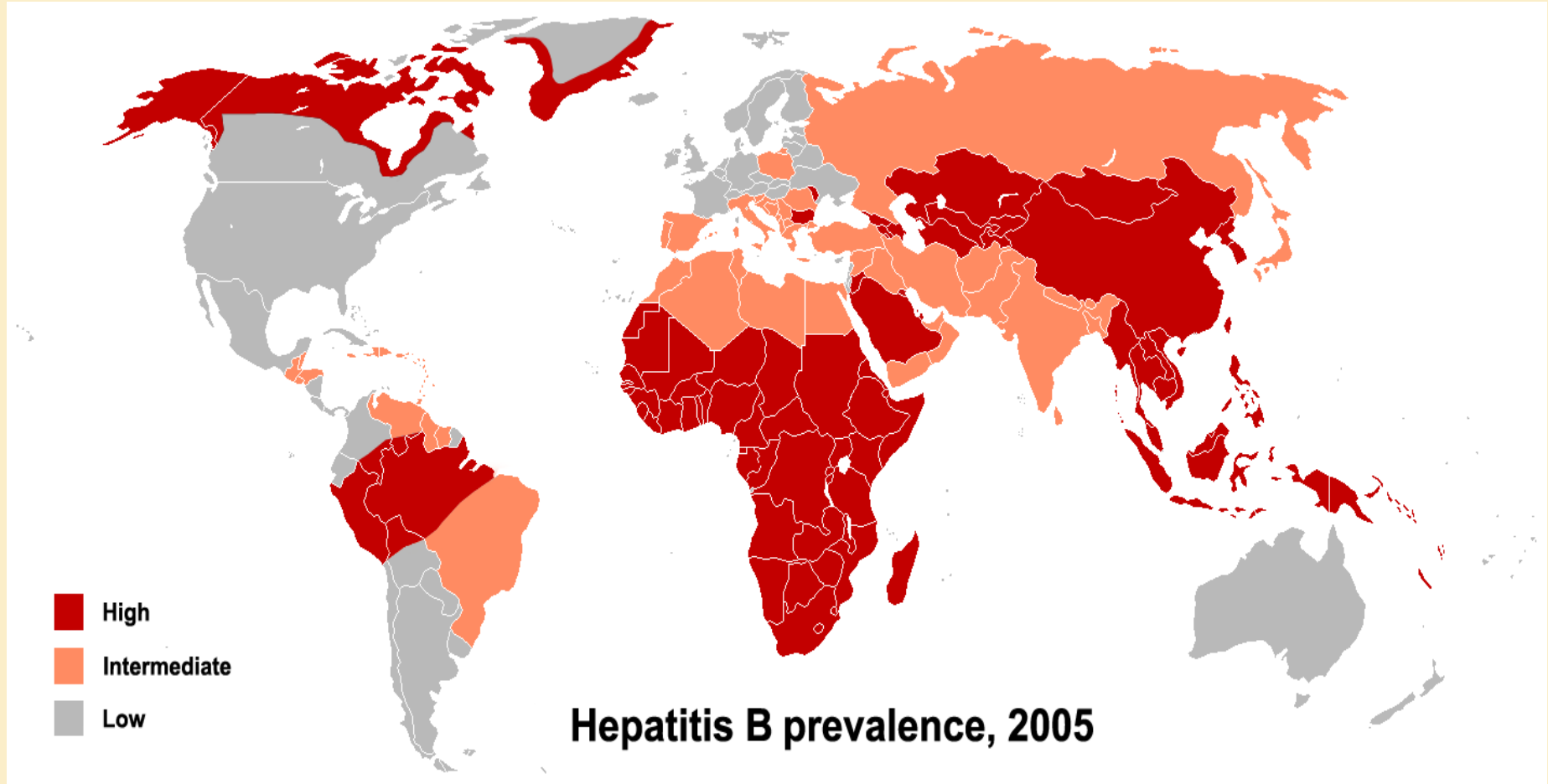
MARCATORE SIERICO	GUARITO	CRONICO ¹	VACCINATO
HBeAg	-	+	-
HBsAg	-	+	-
Anti-HBc	+	+	-
Anti-HBs	+	-	+

L'assenza di anti-HBs è indice di infezione cronicizzata.

Il vaccino attualmente utilizzato, contenente l'antigene ricombinante di superficie virale, evoca solo anticorpi anti-HBsAg, che sono anticorpi neutralizzanti.

¹Un anno dopo l'infezione iniziale

HBV: prevalenza



High = >8% soggetti con HBsAg

Intermediate = 2-7%

Low = <2%

HBV: rischio, terapia e prevenzione

Immunizzazione corrente

- Tutti i neonati e i bambini non vaccinati dall'età di 11 anni

Maggiore rischio di epatite B

- Persone con più partner sessuali
- Partner sessuale o contatti familiari con soggetti HBsAg-positivi
- Omosessuali maschi attivi
- Tossicodipendenti per via endovenosa
- Viaggiatori in aree a elevata endemia della malattia
- Individui che per motivi occupazionali sono esposti a sangue o altri liquidi corporei
- Pazienti sottoposti a emodialisi
- Pazienti che ricevono concentrati di fattori della coagulazione

Terapia antivirale con:

IFN- α

Lamivudina (inibitore RT)

Adefovir (inibitore RT)

Entecavir (inibitore RT)

Vaccino ricombinante a subunità

(non infettante): costituito dall'Ag di superficie **HBsAg** ottenuto per mezzo della tecnica del DNA ricombinante dalle cellule di lievito.

In seguito alla somministrazione di 3 dosi, l'immunità perdura approssimativamente per 5-7 anni o più (controllo periodico titolo Ab).

EPATITE C

Epatite C (epatite trasfusionale non-A non-B) è causata da **HCV**:

- Famiglia **FLAVIVIRIDAE**, genere *Flavivirus* (identificato nel 1989)
- Capside icosaedrico circondato da **envelope** (30-60 nm diametro)
- Genoma **ssRNA(+)** lineare (9.1 kb)

- Si trasmette soprattutto mediante **sangue infetto** e per via **sessuale**
- Infetta solo uomini e scimpanzè
- Viremia 1-3 settimane dopo infezione: dura 4-6- mesi nell'infezione acuta e >10 anni in quella persistente

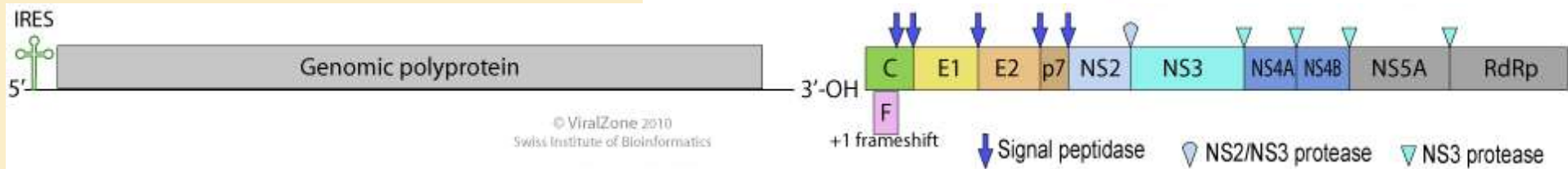
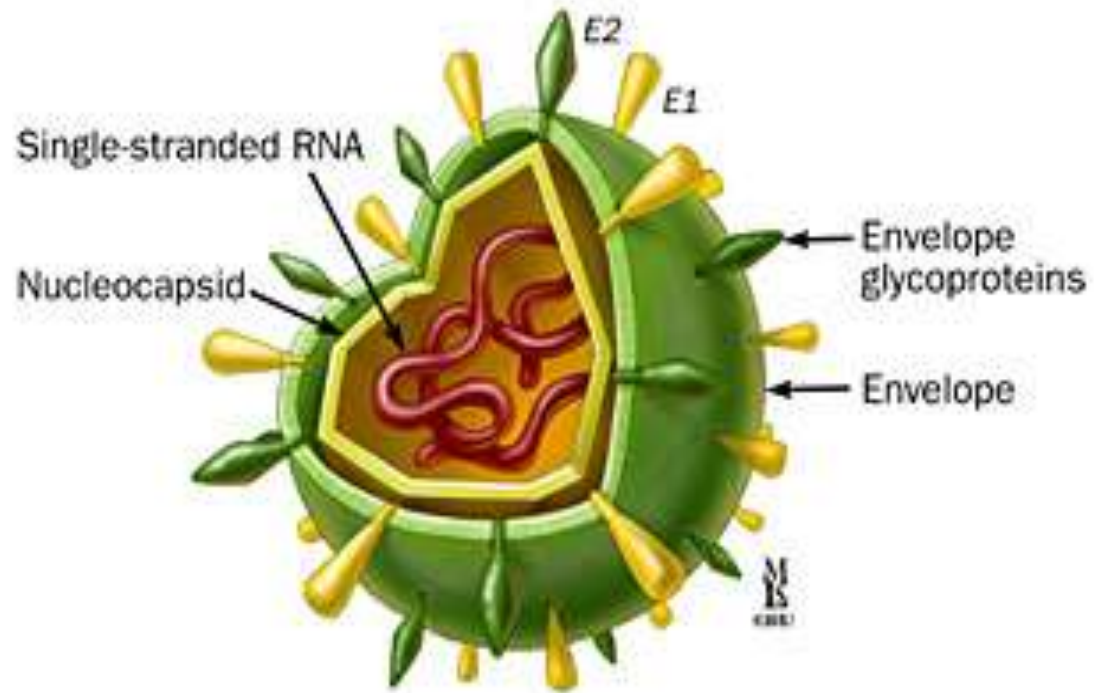
- **Causa 3 malattie: acuta con guarigione (15%), acuta con cirrosi (15%), persistente (70%)**
- Associata a **carcinoma epatocellulare primario**

HCV: virus

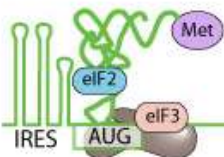
L'infezione inizia con interazione **E2** con proteoglicani **eparan-solfato** cellulari.

Genoma trascritto in **singola poliproteina**, poi tagliata in 10 proteine mature.

mRNA tradotti mediante IRES.



initiation on IRES, directly on AUG



Flaviviridae:
Hepacivirus, Pestivirus

Si conoscono 6 genotipi, ognuno dei quali con sottotipi multipli.

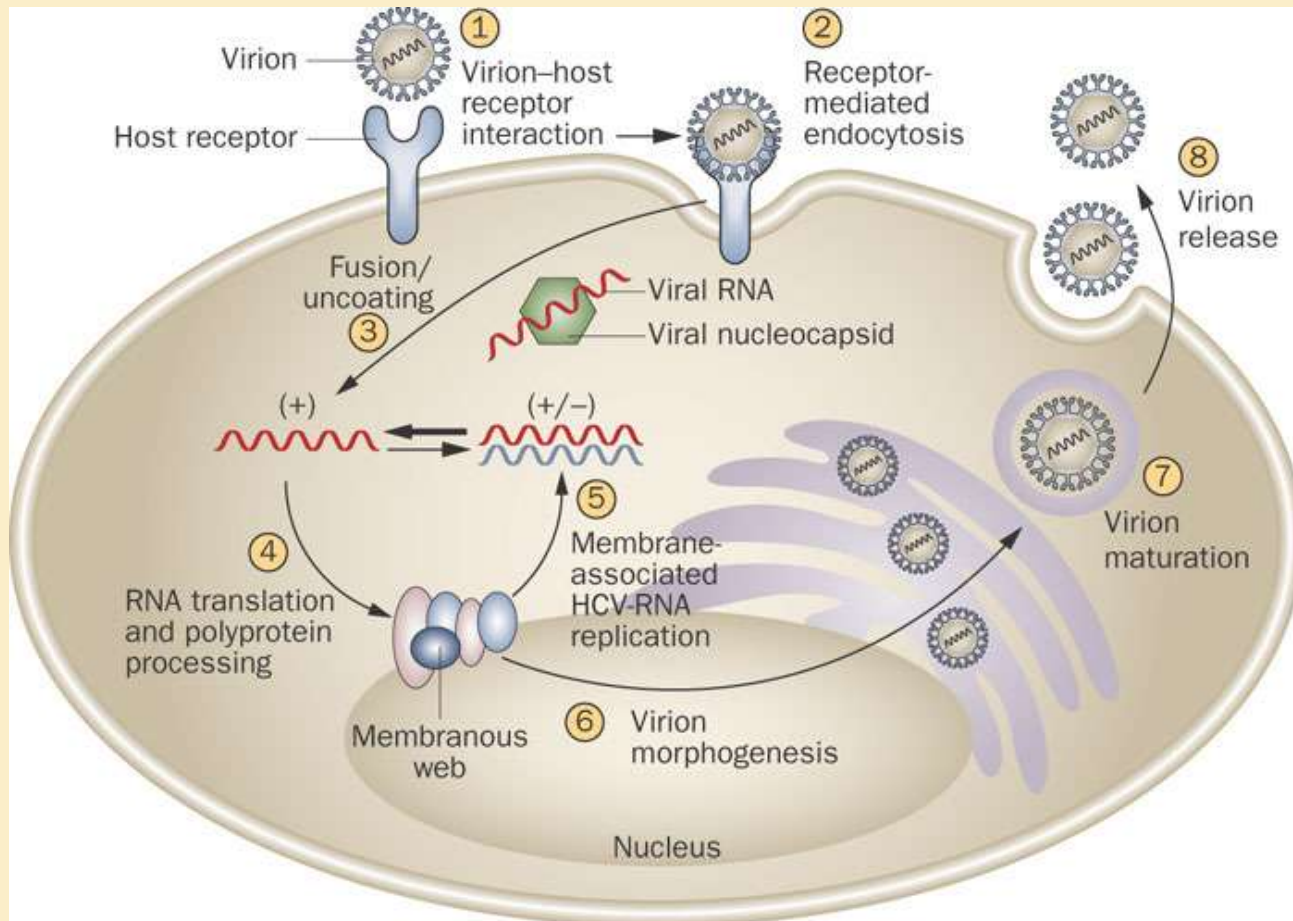
Glicoproteine E1 e E2 subiscono variazioni durante l'infezione a causa di regioni ipervariabili presenti nei loro geni.

HCV: replicazione

Avviene negli **epatociti** e nelle **cellule mononucleate**.

Il legame del dimero E1/E2 al R **CD81** espresso su cellule non epatiche permette di mantenere il virus al di fuori del fegato.

Il virus replica come altri flavivirus. Il virione può gemmare nel RE restando associato alle cellule, che non muoiono: **persistenza virale**.



HCV: patogenesi

La capacità del virus HCV di restare **associato alle cellule** e prevenirne la morte favorisce **l'infezione persistente**.

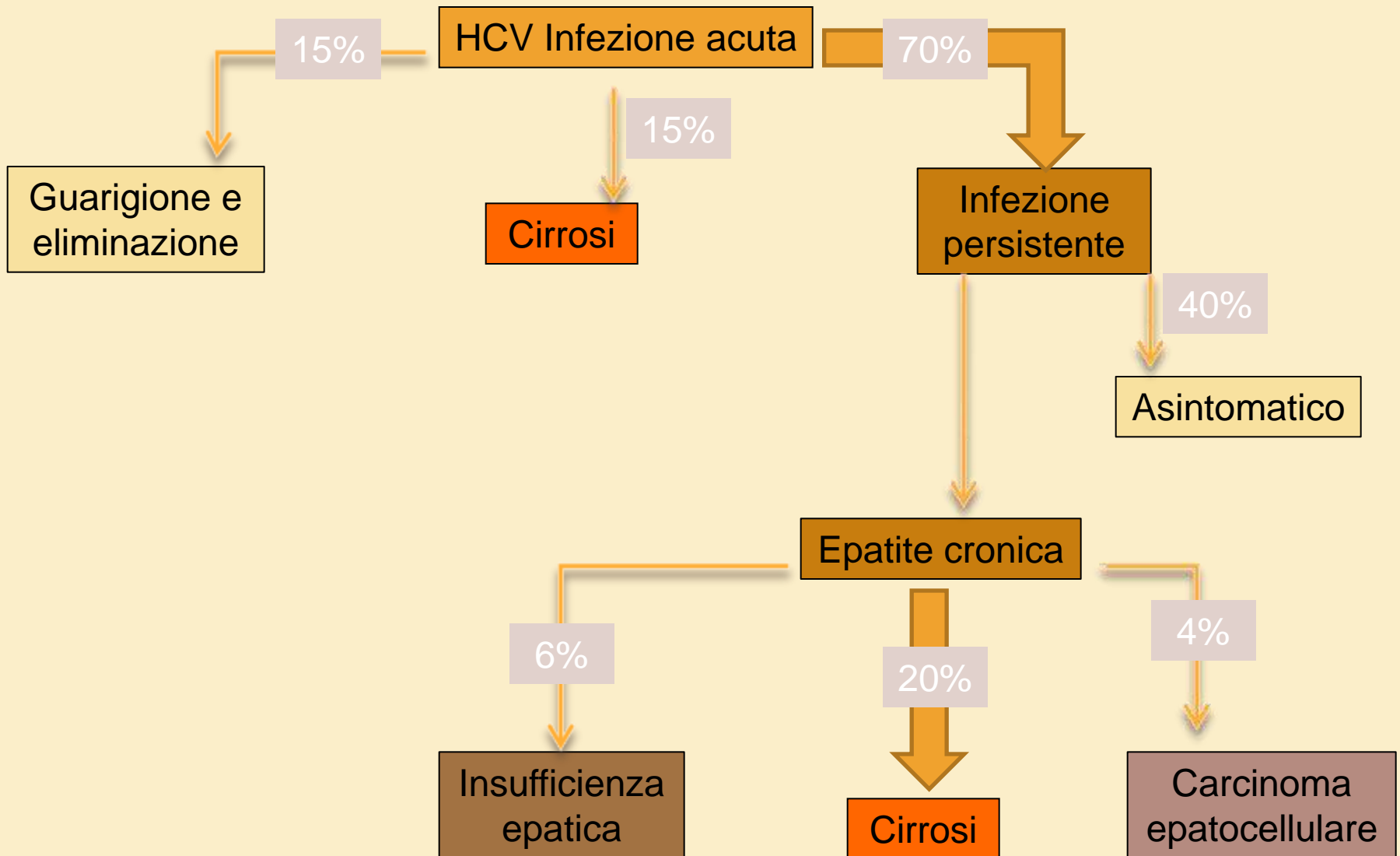
Il principale responsabile per il danno provocato è la reazione immuno-patologica cellulo-mediata.

Classificazione stadi malattia a seconda di: estensione dell'infiltrazione dei linfociti, dell'infiammazione, della fibrosi e della necrosi.

Il continuo processo di riparazione del fegato e l'induzione della crescita cellulare durante l'infezione cronica sono fattori predisponenti per il **carcinoma epatico.**

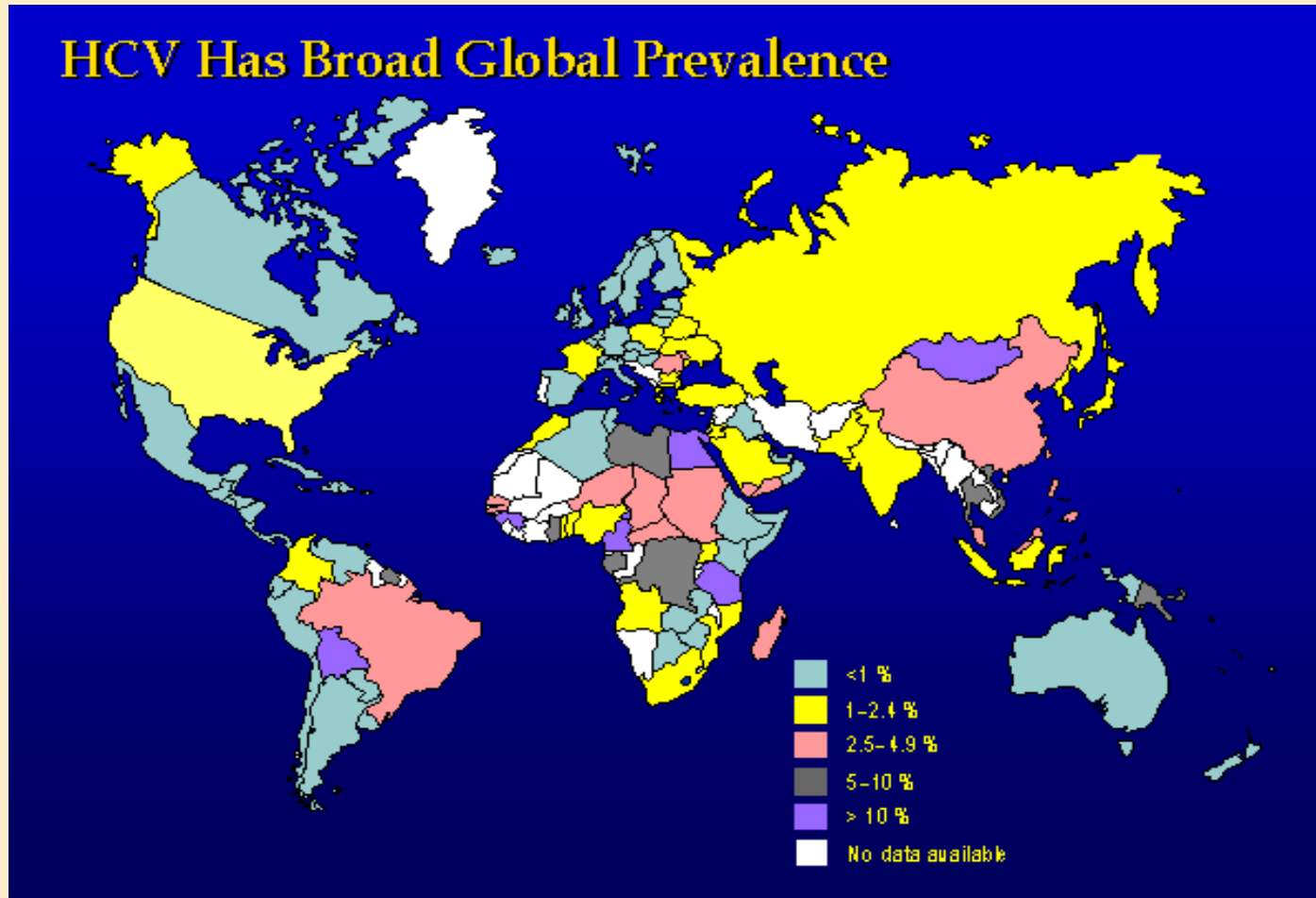
Gli Ab non sono protettivi e l'immunità contro HCV sembra non durare molto (esperimenti su scimpanzè).

HCV: sindromi cliniche



HCV: prevalenza

Distribuzione **worldwide**. Infetta solo uomo e scimpanzè.
Nel mondo **170 milioni** di portatori di HCV.



HCV: diagnosi, terapia e prevenzione

Diagnosi si basa sul ritrovamento di **Ab anti-HCV**, oppure rilevazione dell'**RNA genomico**.

La sieroconversione avviene entro 7-31 settimane dall'infezione .

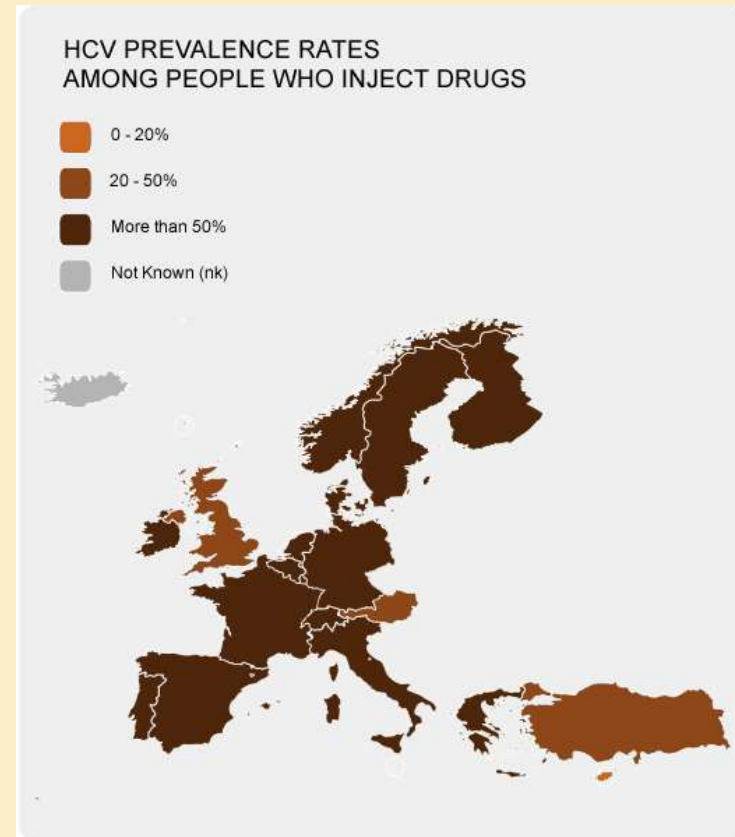
Il test è usato per lo **screening dei donatori di sangue**.

Terapia con **IFN- α** , da solo o con **ribavirina**, sono gli unici trattamenti conosciuti per HCV.

La terapia combinata può dare guarigione fino al 50%.

Prevenzione: rischio connesso a trasmissione sangue.

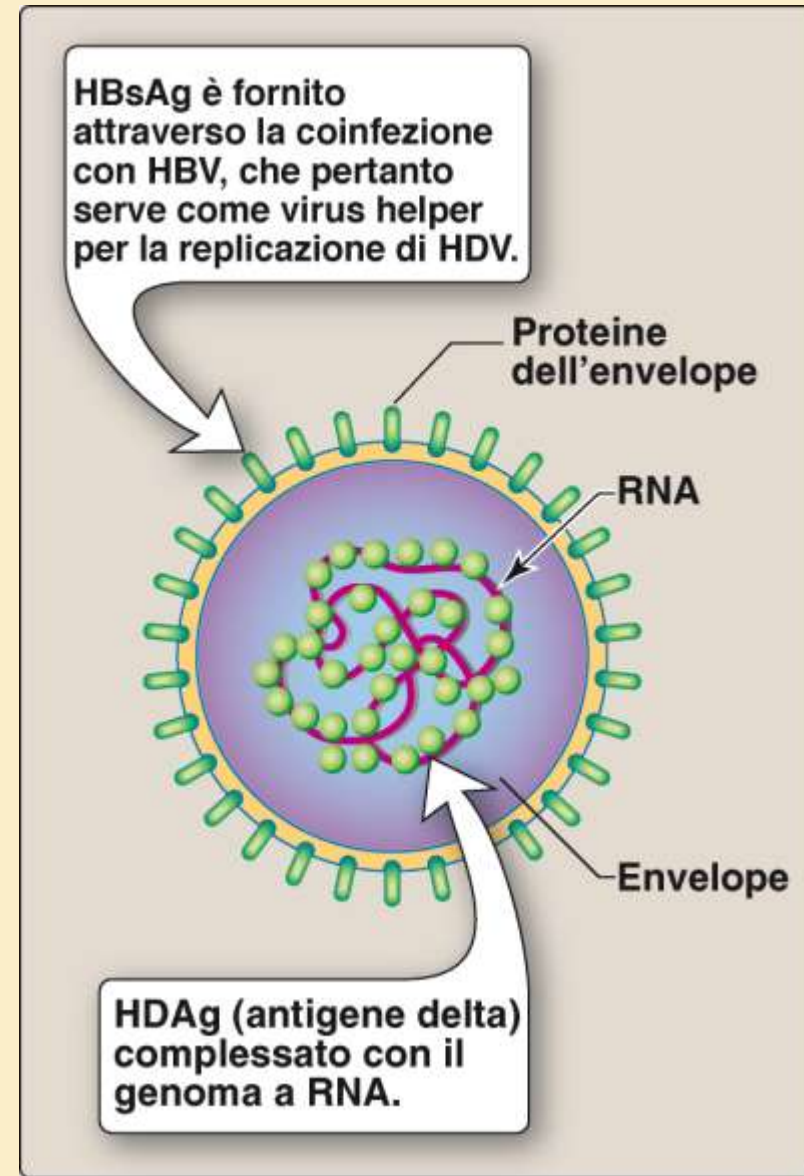
Non c'è vaccino.



EPATITE D

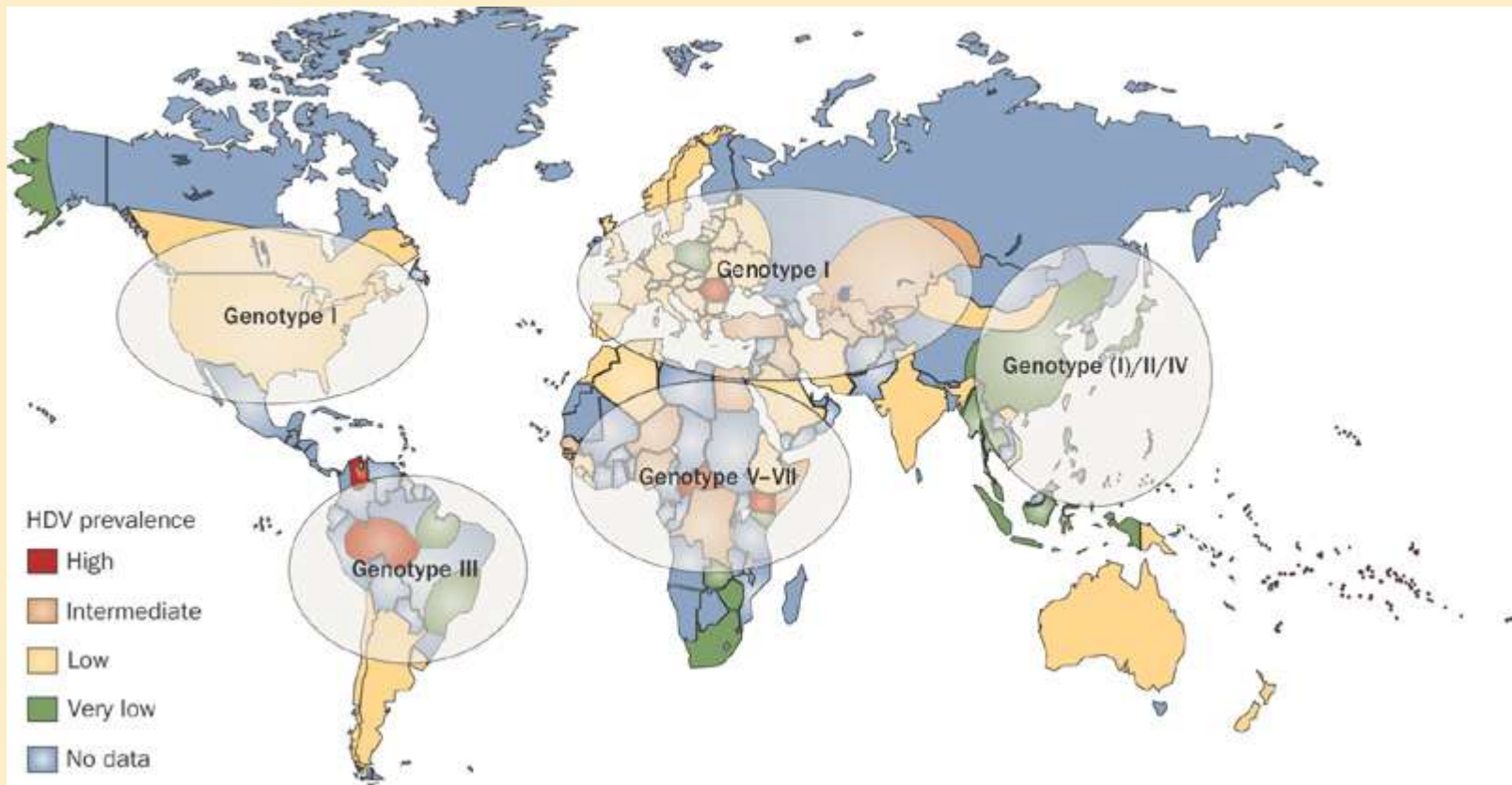
Epatite D è causata da **HDV**:

- HDV o agente Delta, non appartiene ad alcun gruppo di virus animali: **VIRUSOIDE** simile ai VIROIDI delle piante
- Genoma **ssRNA(-) circolare**, molto piccolo (1700 nt): codifica per 1 proteina (Ag delta) con cui il genoma è complessato all'interno del virione
- Virione formato dal complesso nucleoproteico RNA-Ag delta, circondato da **envelope di HBsAg** fornito da HBV (35-37 nm)
- richiede HBV come **virus helper** per infezione e replicazione



HDV: infezione

- **Trasmesso come HBV** (sangue, via sessuale)
- Causa epatiti più gravi (**coinfezione**), responsabile del 40% epatiti fulminanti
- Circa 15 milioni di persone al mondo sono infettate con HDV



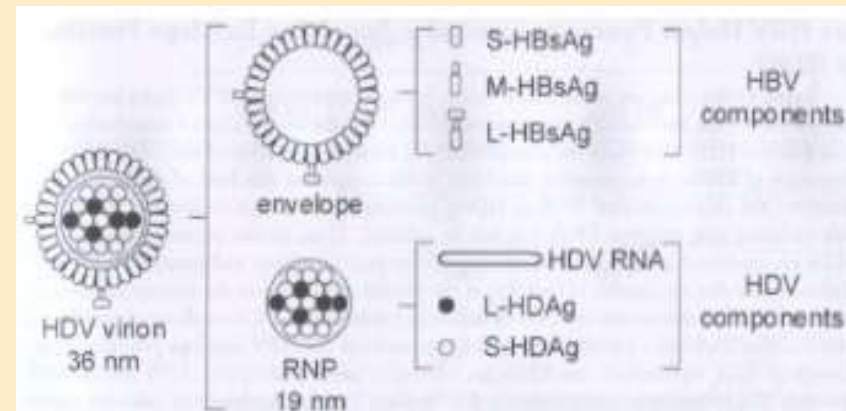
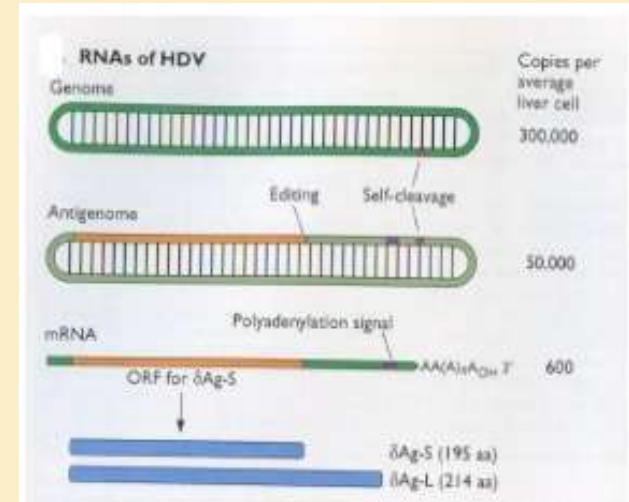
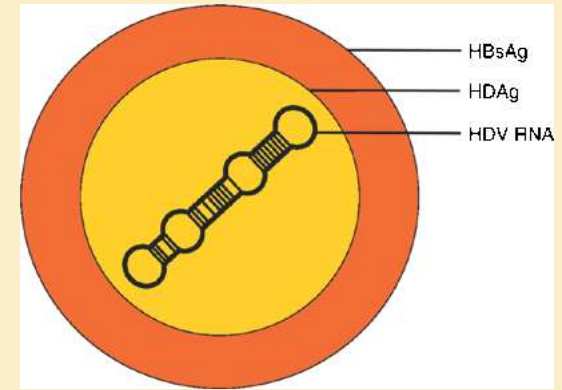
HDV: replicazione

HDV si lega agli epatociti come HBV (HBsAg).

I processi di trascrizione e replicazione sono **insoliti**. Il genoma a RNA è replicato (rolling circle) e trascritto nel nucleo da parte di un enzima cellulare (**RNA polimerasi II**), probabilmente modificato in seguito alla formazione di un complesso con la proteina Delta.

Il genoma con la proteina Delta poi si associa ad **HBsAg** per formare un virione, ed il virus è quindi rilasciato dalla cellula.

NB-C'è alta complementarità tra RNA virale e RNA 7S degli epatociti umani (piccolo RNA citoplasmico componente del 'signal recognition particle', la struttura implicata nella traslocazione delle molecole secretorie e membrana-associate): HDV causa morte degli epatociti sequestrando e(o degradando l'RNA 7S).

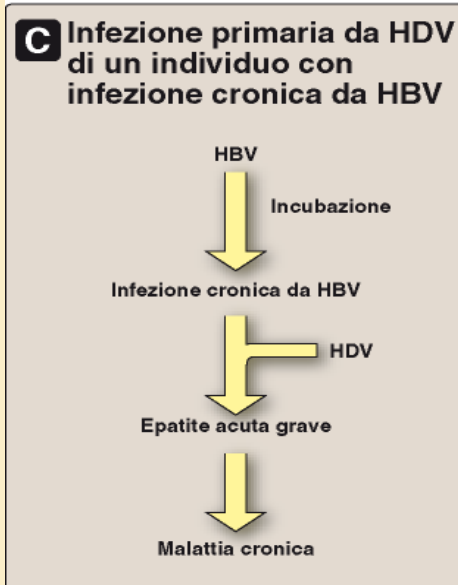
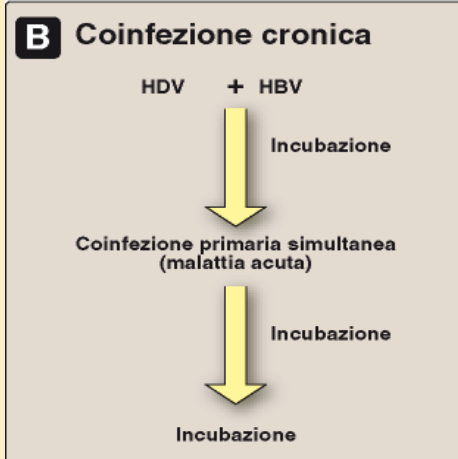
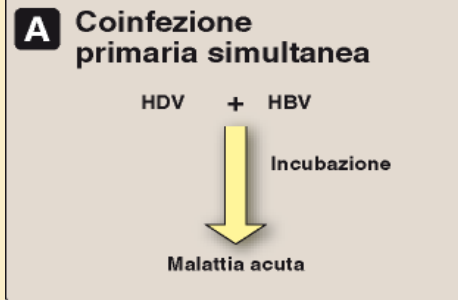


HDV: patogenesi

HDV può replicare e causare malattia solo in una persona con infezione attiva da HBV.

Una persona può essere **COINFETTATA** simultaneamente dai due virus, oppure **SUPERINFETTATA** da HDV dopo infezione cronica da HBV.

- A. Malattia **acuta** con maggiore probabilità di epatite **fulminante**
- B. Aumento progressione malattia **cronica**, con **rischio** più frequente di cirrosi, insufficienza epatica, HCC
- C. Porta a comparsa di **epatite acuta grave** dopo breve incubazione (che può dare epatite fulminante), che porta nel 70% dei casi a infezione **cronica** che spesso è di tipo **grave**



HDV: diagnosi, terapia e prevenzione

Diagnosi: L'infezione da HDV viene di solito diagnosticata trovando l'**Ag delta in circolo** (vedi Tabella successiva).

Terapia: **Non è disponibile alcun trattamento specifico** per l'infezione da HDV. Però, dato che dipende da HBV per la replicazione, i metodi utili contro HBV sono efficaci anche contro HDV.

Prevenzione: **Non esiste alcun vaccino specifico** contro HDV, tuttavia gli individui vaccinati per HBV sono anche protetti verso una eventuale infezione con HDV.

Table 1 A summary of diagnostic tests for the evaluation of patients with HDV infection

Table 1 | A summary of diagnostic tests for the evaluation of patients with HDV infection

Test	Purpose	Remarks
Anti-HDV IgG antibody	Detects IgG antibodies against HDV, indicates previous or ongoing contact with HDV	Should be the first diagnostic screening test employed and should be performed in all HBsAg-positive patients
Anti-HDV IgM antibody	Detects IgM antibodies against HDV, indicates acute HDV infection or chronic HDV infection with disease activity	Can be used to determine disease activity in patients who test positive for anti-HDV IgG antibodies. Available tests are not standardized
HDV RNA qualitative	Detects HDV RNA Indicates HDV replication and active infection	Gold standard to determine HDV infection. Test can be false-negative if primers are not optimized for all HDV genotypes
HDV RNA quantitative	Determines the level of HDV RNA in the blood	Can be useful in the context of antiviral treatment to predict treatment response. There is no association between serum HDV RNA levels and the grade or stage of liver disease
HDV genotyping	Determines the HDV genotype	Different HDV genotypes may be associated with distinct clinical courses
HBsAg quantitative	Determines the level of HBsAg in the blood	HBsAg is associated with HDV RNA levels. HBsAg clearance is associated with HDV eradication and thus HBsAg monitoring can be useful during antiviral treatment
HBeAg/anti-HBe antibody	Determines the presence of the HBeAg and the presence of anti-HBe antibodies	About 15–20% of patients with HDV infection test positive for HBeAg, which can be associated with HBV replication. Treatment with HBV polymerase inhibitors might be indicated if IFN- α treatment is not possible
HBV DNA quantitative	Determines the level of HBV DNA in the blood	Indication for treatment with HBV polymerase inhibitors depends on the amount of HBV DNA detectable in the blood
Anti-HCV antibody/HCV RNA	Determines the presence of the antibodies against HCV and the presence of HCV RNA	Up to one third of patients in Europe with HDV infection are coinfecting with HCV. Screening for HCV should be performed at least once. HCV RNA is frequently suppressed by coinfection
Liver biopsy	Histological evaluation of and grading or staging of liver disease	Should be performed in all patients with hepatitis D as noninvasive markers of liver fibrosis are not proven to be able to accurately predict the stage of liver disease in patients with HDV infection

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBe; hepatitis B early antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HDV, hepatitis D virus.

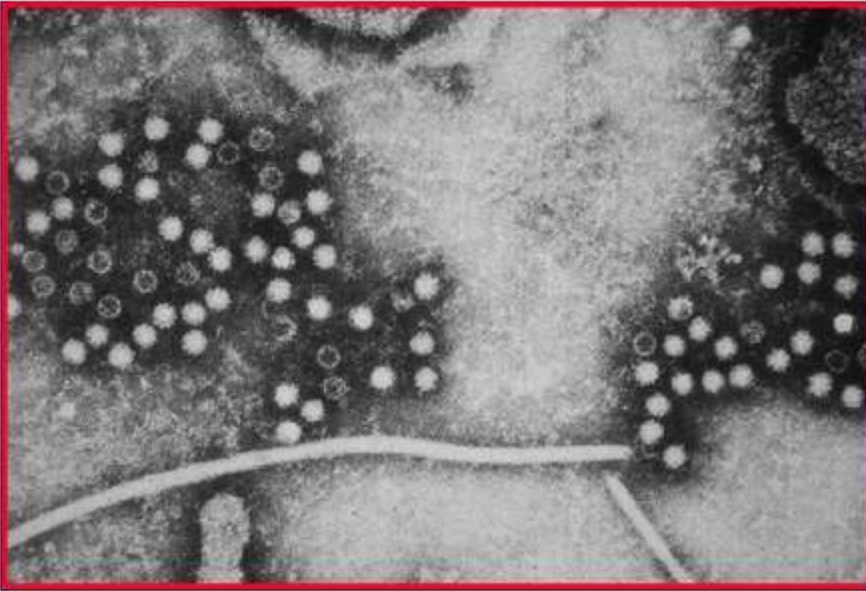
EPATITE E

Epatite E (epatite E-NANB), la **E** sta per **enterico o epidemico** è causata da **HEV**:

- Famiglia **CALICIVIRIDAE**, genere *Hepevirus* (classificazione incerta)
 - Capside icosaedrico **nudo** (circa 30 nm diametro)
 - Genoma **ssRNA(+)** (circa 7 kb)
-
- Si trasmette per via **oro-fecale**, soprattutto con acqua contaminata
 - Sintomi e decorso **simili a quella causata da HAV: solo epatite acuta**, i sintomi possono insorgere più tardi
 - Mortalità 1-2% (10 volte superiore a HAV)
 - Infezione grave soprattutto in **gravidanza** (letale 20%)

HEV: virus

Hepatitis E Virus

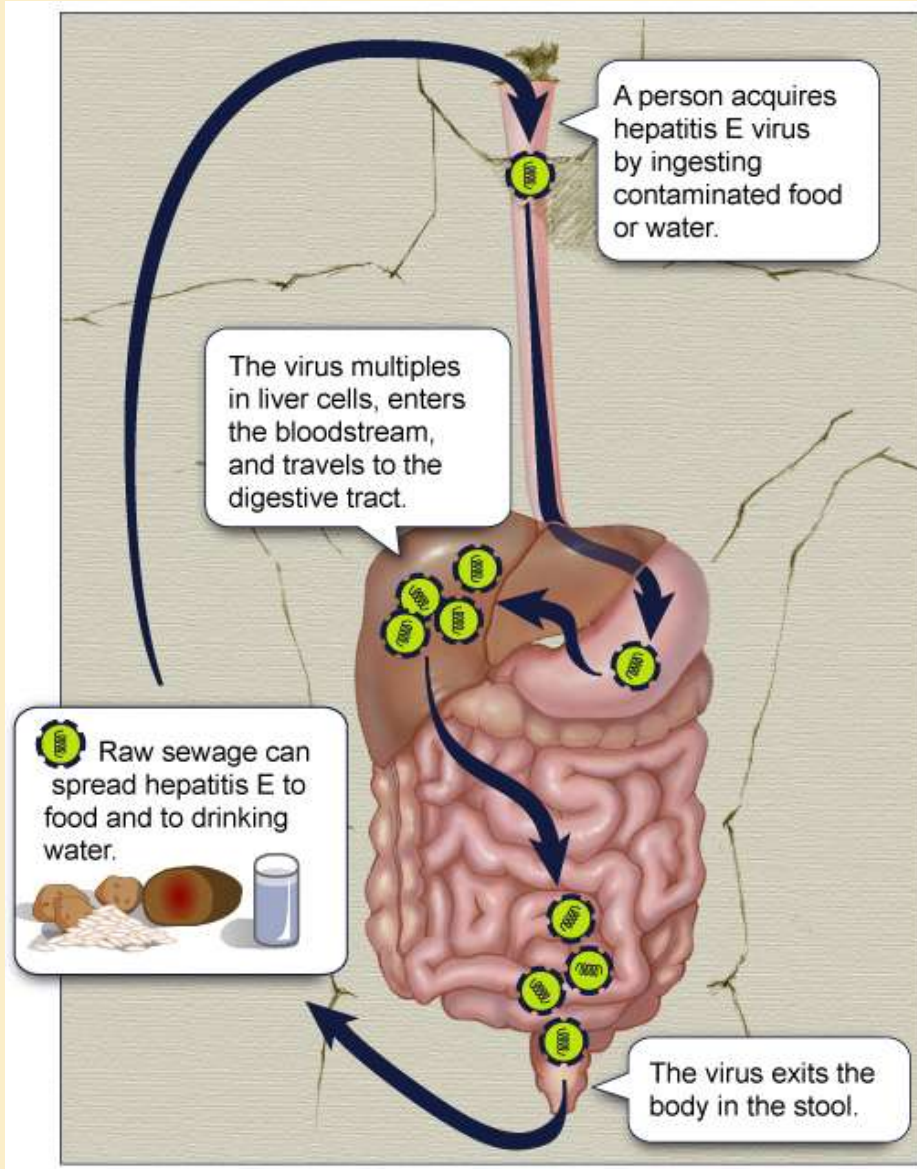


Calicivirus = piccole particelle virali sferiche, sprovviste di envelope

Capside icosaedrico nudo costituita da un'unica proteina.

Particella di 27-34 nm.

HEV: infezione



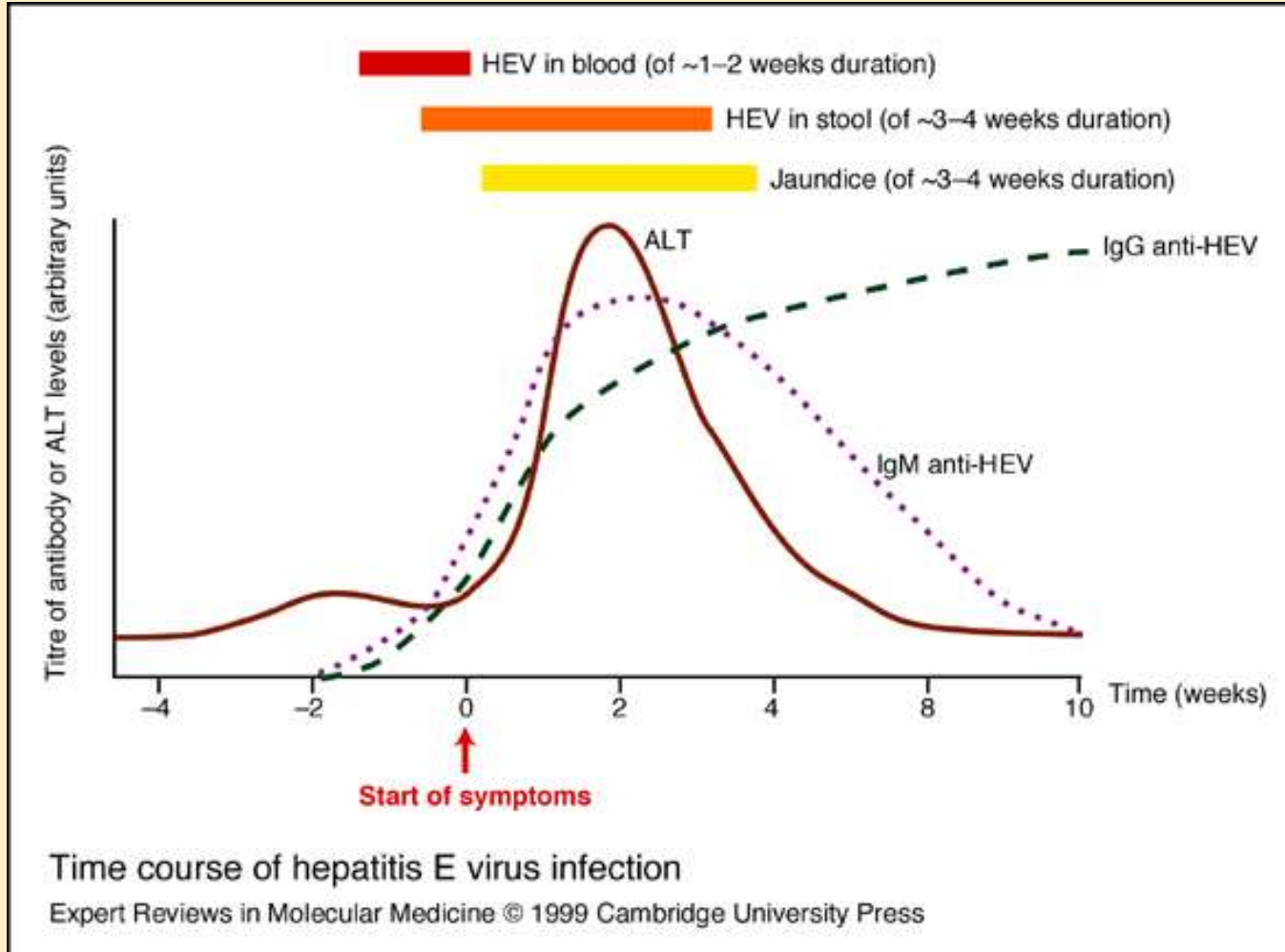
E' la causa principale di epatite trasmessa per via **oro-fecale attraverso l'acqua contaminata** nei paesi in via di sviluppo.

Picco di incidenza nei **giovani** adulti.

Malattia particolarmente grave nelle **gestanti** (mortalità elevata).

Segni e sintomi simili a quelli delle altre forme di epatite virale acuta.

HEV: infezione



HEV: diagnosi, terapia e prevenzione

Diagnosi: Si individua l'**RNA virale** nelle feci degli individui infetti mediante rtPCR.

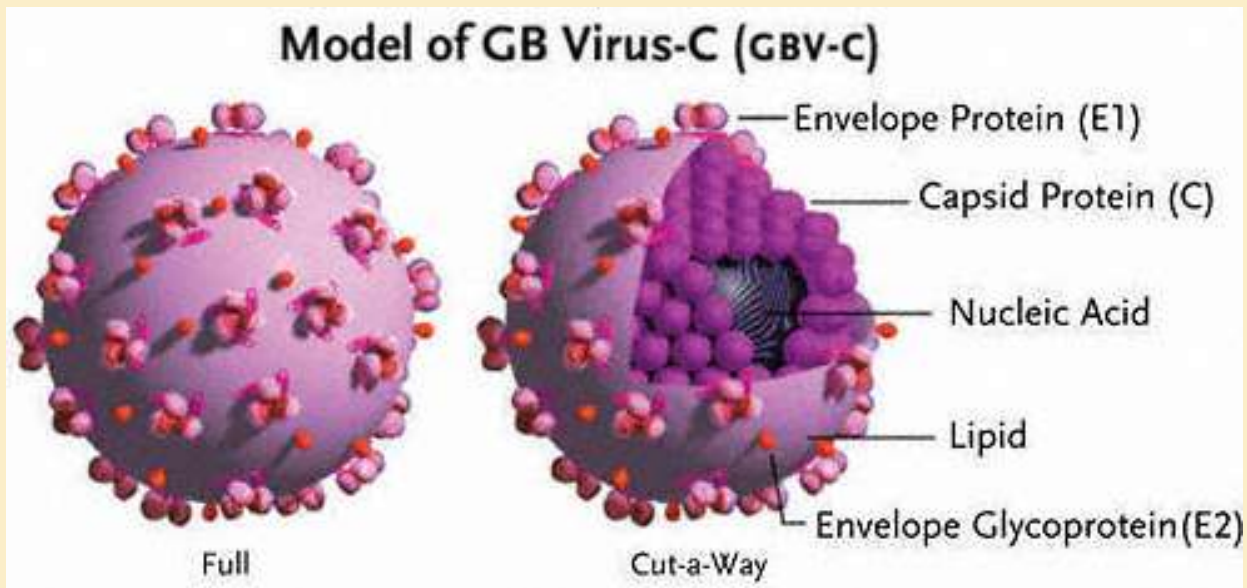
Terapia e Prevenzione: Attualmente non è disponibile alcun trattamento antivirale specifico o vaccino. Prevenzione sul circuito oro-fecale.

EPATITE G

HGV assomiglia per molti aspetti a HCV.

HGV appartiene alla famiglia **Flaviviridae**.
Trasmesso attraverso il **sangue**.

Identificato mediante **RT-PCR** e altri metodi per la rilevazione del suo RNA.



EPATITE G ?

In realtà il virus è noto anche come GB virus-C (GBV-C).

Entrambi I virus sono stati scoperti simultaneamente in due diversi laboratori, poi si è visto che era lo stesso virus.

HGV/GBV-C descritto per la prima volta 1995-96.

Virus presente nel **2-5% della popolazione generale.**

Causa **infezione persistente** (durata fino a 9 anni) nel 15-30% degli adulti.

HGV/GBV-C è spesso ritrovato in **co-infezioni con altri virus**, come hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), e Human Immunodeficiency Virus (HIV).

Non c'è molta evidenza che l'Epatite G (Hep G) collegata all'infezione da HGV/GBV-C provochi un danno epatico evidente. Praticamente nessun caso con sintomi come quelli indotti dagli altri Hepatitis virus.

E' possibile che HGV/GBV-C possa NON ESSERE un vero "hepatitis virus".