

C.L. in TECNICHE DI FISIOPATOLOGIA CARDIOCIRCOLATORIA E PERFUSIONE CARDIOVASCOLARE  
C.I. "Microbiologia e Microbiologia Clinica"  
AA 2011-2012

# **Virus: Struttura, Composizione chimica, Classificazione e Ciclo replicativo**

**Giovanni Di Bonaventura, PhD**

Nuovo Polo Farmacia (corpo D, III livello)

Università "G. d'Annunzio" – Chieti

fisso 0871 3554812      mobile 3331696559

gdibonaventura@unich.it

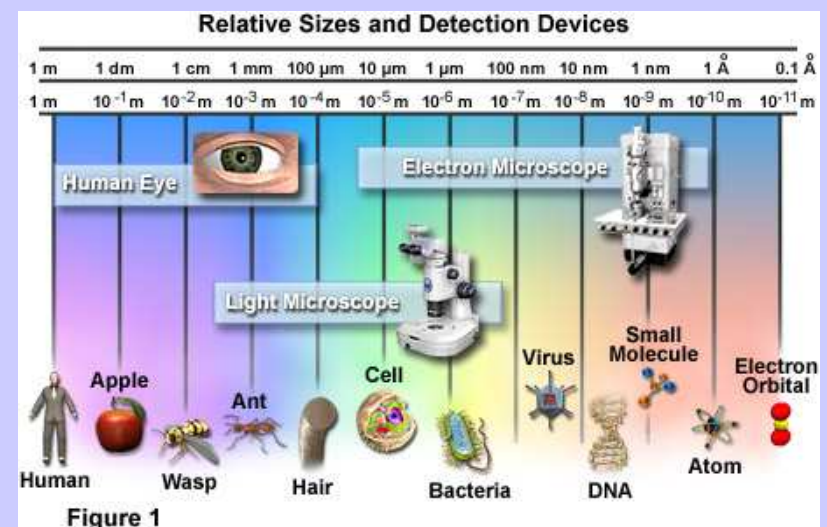
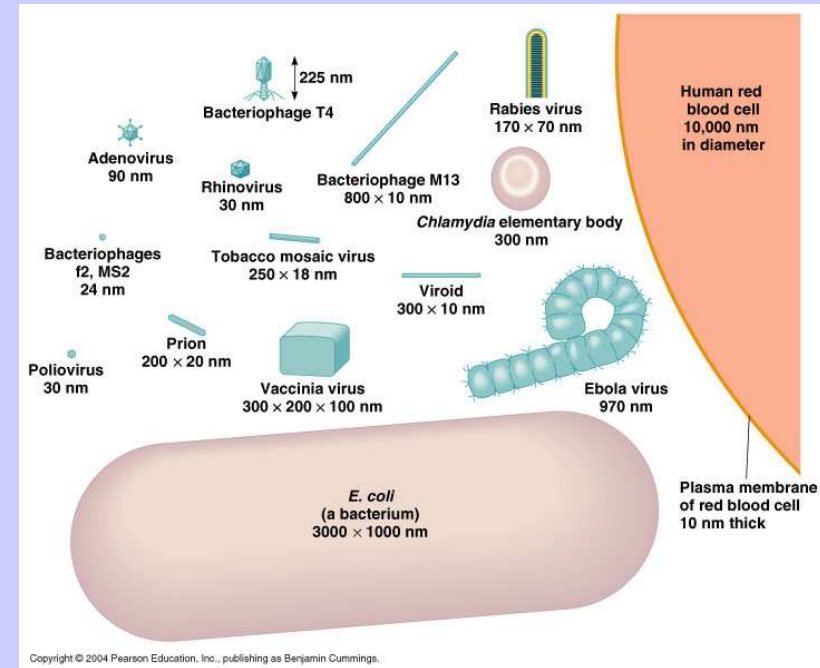


# Cos'è un virus

- Dal latino, *virus* = veleno
- Parassiti endocellulari obbligati (che debbono utilizzare i sistemi metabolici e bioenergetici di un ospite vivente per replicarsi e produrre nuova progenie virale) rappresentati da organizzazioni biologiche di livello sub-cellulare
- Caratteristiche “viventi”
  - si riproducono rapidamente nella cellula ospite
  - possono mutare
- Caratteristiche “non viventi”
  - sono acellulari ... assenza di organuli cellulari
  - metabolicamente inerti in ambiente extracellulare

# Dimensioni

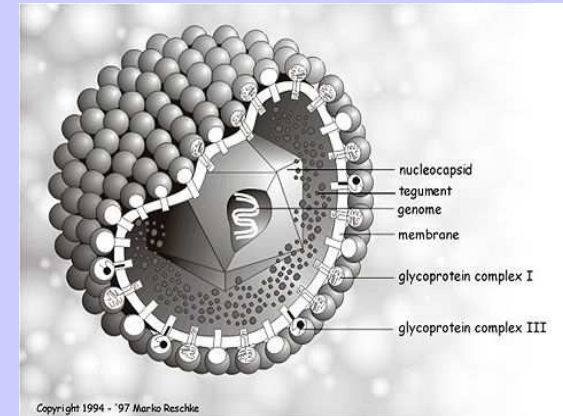
- Dimensioni estremamente variabili:
  - Deossiribovirus: da 18-26 nm (*Parvovirus*) a 200x400 nm (*Poxvirus*)
  - Ribovirus: da 28-30 nm (*Picornavirus*) a oltre 300 nm (*Paramyxovirus*)
- Eccezion fatta per i *Poxvirus*, tutti i virus hanno dimensioni tali da non poter essere osservati al microscopio ottico (invisibilità)



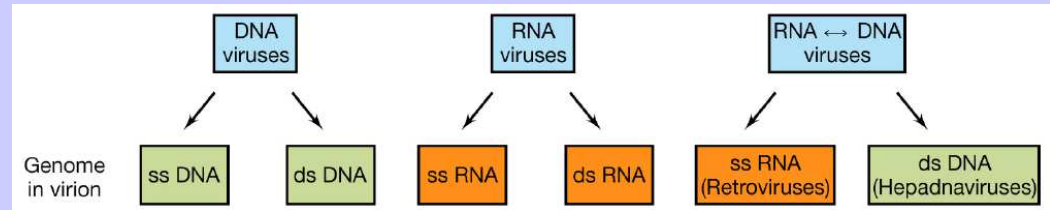
# Struttura del virione

## Nucleocapside

- Genoma
  - Una o poche molecole di acido nucleico (DNA oppure RNA) ad organizzazione lineare, circolare, doppia/singola elica, segmentata
- Capside (core)
  - Involucro proteico che circonda il genoma, generalmente composto da subunità proteiche chiamate capsomeri
- Peplos (pericapside, envelope)
  - Composta da fosfolipidi e glicoproteine; generalmente deriva dalle membrane della cellula ospite attraverso un processo di “gemmazione”. Lo spazio compreso tra il peplos ed il capside è di solito occupato da proteine virus-specifiche (tegumento o matrice virale)



# Genoma virale



- Dimensioni: 3,5 – 250 kbp
- Tipologia ed organizzazione (DNA **oppure** RNA):
  - Unica molecola di DNA (*Deossiribovirus*), generalmente bicatenaria 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)

# Genoma virale

- Il peso molecolare del genoma virale riflette la quantità delle informazioni genetiche in esso contenute.
- Generalmente, nei virus tale quantità è estremamente modesta (PM deossiribovirus > PM ribovirus; *Poxvirus*, può produrre sino a circa 160 proteine da 50 kDa). Quindi:
  - Capside costituito da ripetizioni di poche unità peptidiche;
  - “Embricatura” in serie delle sequenze codificatrici (numerose sequenze utilizzate per la sintesi di due o più trascritti diversi).

Nonostante la eterogeneità strutturale del genoma, i virus obbediscono al *dogma centrale* della biologia molecolare: **tutta l'informazione genetica fluisce dall'acido nucleico alla proteina**. Dovendo utilizzare l'apparato traduzionale della cellula ospite, **tutti i virus debbono produrre un mRNA che possa essere “letto” dal sistema traduzionale dell'ospite, indipendentemente dalla organizzazione genomica.**

# Capside (core)

- Involucro proteico che circonda il genoma virale
  - all'interno del capside il genoma è in contatto con proteine regolatrici le fasi iniziali del processo replicativo
- Funzioni:
  - protegge il genoma virale in sede extracellulare
  - nei virus sprovvisti di peploni, media la penetrazione del virus nella cellula bersaglio
- Le subunità proteiche del capside (**capsomeri**) sono disposte simmetricamente secondo due modalità:
  1. Simmetria elicoidale
  2. Simmetria icosaedrica
  - ✓ Simmetria complessa



# Capside a simmetria elicoidale

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

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

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

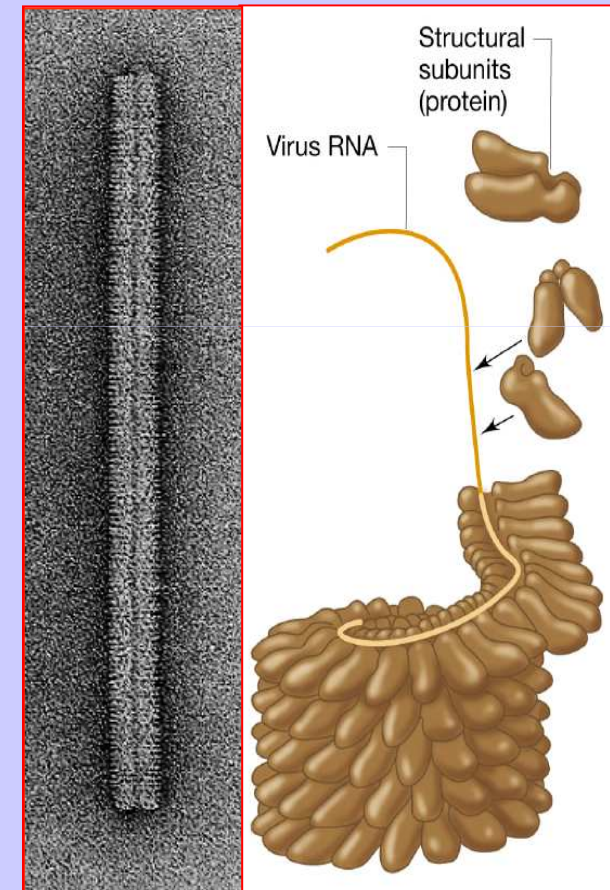
Esempio: virus del mosaico del tabacco (TMV)

Capside: cilindrico, rigido, 15-18 nm di diametro e circa 300 nm di lunghezza, formato da 2.130 capsomeri (158 aa)

Acido nucleico: RNA a singolo filamento di 6.000 nucleotidi

Cristallizzato da Stanley nel 1935

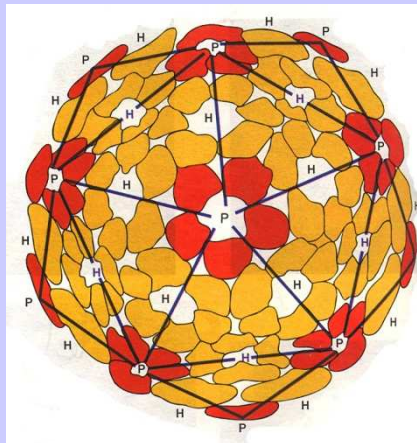
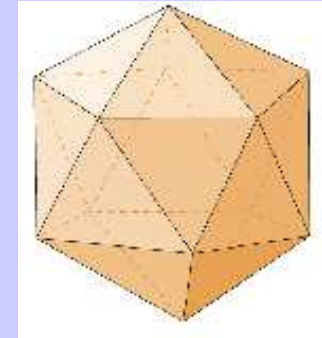
Spesso la ripetizione di una sola proteina rappresenta l'unica possibilità di rivestire un acido nucleico di piccole dimensioni





# Capside a simmetria icosaedrica

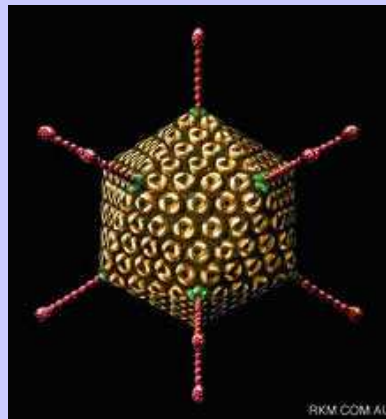
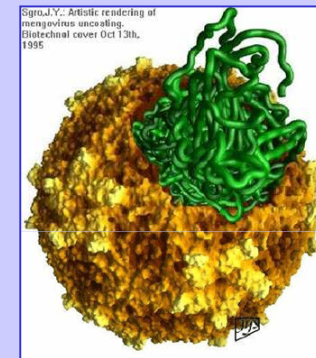
Costituito da due tipi di capsomero (pentone, esone = aggregati strutturali) disposti a formare un **icosaedro** (solido regolare a 20 facce triangolari e 12 vertici). Il genoma virale è impacchettato nel capside con cui non prende diretto contatto.



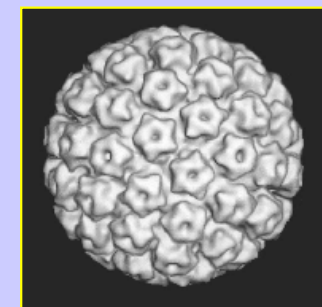
I **pentoni** o **pentameri** possiedono 5 subunità e sono disposti ai vertici dell'icosaedro (provvisti di fibra in *Adenovirus*); gli **esoni** o **esameri** hanno 6 subunità e sono localizzati sulle facce.

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.

Il numero totale di capsomeri per i diversi virus assume valori discreti, calcolati mediante equazioni derivate dalla cristallografia: 12 (*Parvovirus* batteriofagi  $\Phi$ X174, MS2, Qb), 32 (*Poliovirus*), 42, 60, 72 (HPV), 92, 162, 252 (*Adenovirus*), etc.



Adenovirus



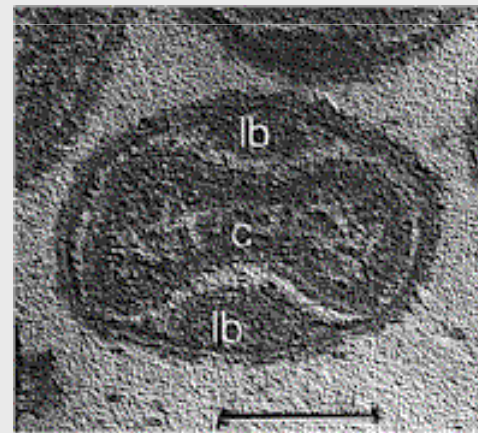
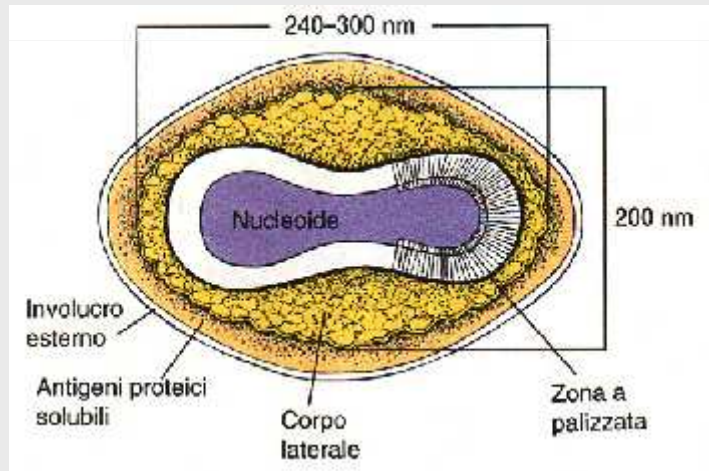
Papilloma virus

# Capside a simmetria complessa

Hanno una struttura complessa non assimilabile né 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 o “a mattone”, sono i virus animali più grandi e possono 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.

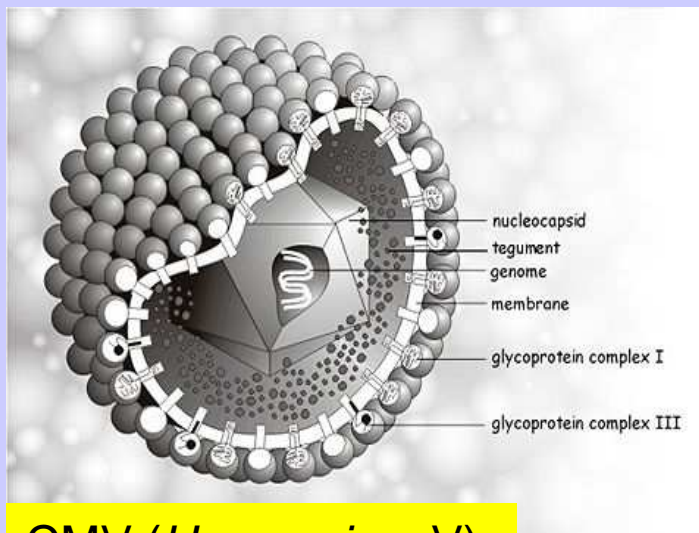
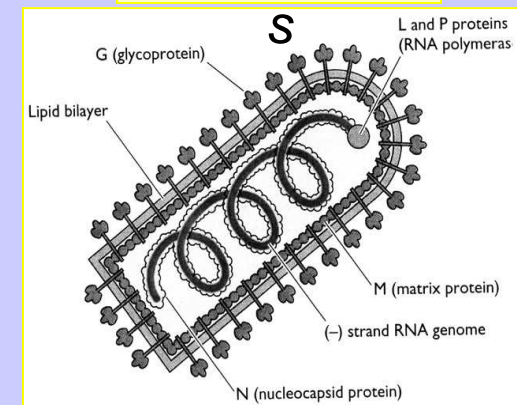
# Peplos (*envelope*)

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; occasionalmente presente anche nei virus icosaedrici (*Herpesvirus*, *Togavirus*).



*Rhabdovirus*



CMV (*Herpesvirus V*)

Il peplos protegge il nucleocapside, determina la specificità dell'interazione virus-cellula e regola alcune fasi della penetrazione virale.

I virus con peplos sono facilmente e rapidamente inattivati da tensioattivi o solventi lipidici che ne scompaginano la struttura. Se rimosso, il virus perde la sua infettività.

# Sensibilità ad agenti fisici e chimici

- **Calore e freddo**
  - Virus naked maggiormente termostabili (scarsa perdita di infettività dopo diverse ore di esposizione a 37°C)
  - Inattivazione infettività virale a 50-60°C per 30 m in
- **Stabilizzazione dei virus con i sali**
  - Tolleranza termica (50°C per 1 h) in seguito a stabilizzazione con :
    - MgCl<sub>2</sub> [1 mol/L] (picorna-, reovirus)
    - MgSO<sub>4</sub> [1 mol/L] (orthomyxo-, paramyxovirus)
  - La stabilità dei virus è importante per la preparazione dei vaccini
- **pH**
  - I virus sono generalmente stabili a pH compresi tra 5 e 9
  - I virus “naked” resistono in ambiente acido (enterovirus), mentre tutti i virus sono distrutti in condizioni di alcalinità
- **Sensibilità a radiazioni ionizzanti**
  - Il grado di sensibilità è direttamente proporzionale alle dimensioni del genoma
- **Sensibilità ad etere, detergenti ed essiccamento**
  - Virus naked = resistenti; virus con envelope = sensibili
- **Sensibilità a disinfettanti**
  - Inattivazione virale per denaturazione proteica (alcooli, fenoli, alogeni)



# Caratteri antigeni

- Dato l'elevato contenuto in proteine (90% circa del peso totale), i virus sono, di norma, ottimi antigeni
- Tipologia di antigeni:
  - Antigeni non strutturali (o precoci), presenti nelle fasi iniziali della replicazione virale.
  - Antigeni "strutturali" (o tardivi), presenti nelle fasi tardive della replicazione virale.
- Determinanti antigeni localizzati sul:
  - Capside (antigeni nucleo-proteici o NP)
    - Nei virus "naked", gli antigeni NP determinano la virus-specificità
    - Possibile presenza di antigeni differenti nello stesso capsido (pentoni vs esoni in *Adenovirus*)
    - Differenze antigeniche nello stesso capsido: negli Adenovirus, nei pentoni risiede la gruppo-specificità, nelle fibre la tipo-specificità
  - Pepsos
    - Antigeni derivanti, in parte, dalla membrana della cellula ospite
    - In essi risiede la virus-specificità

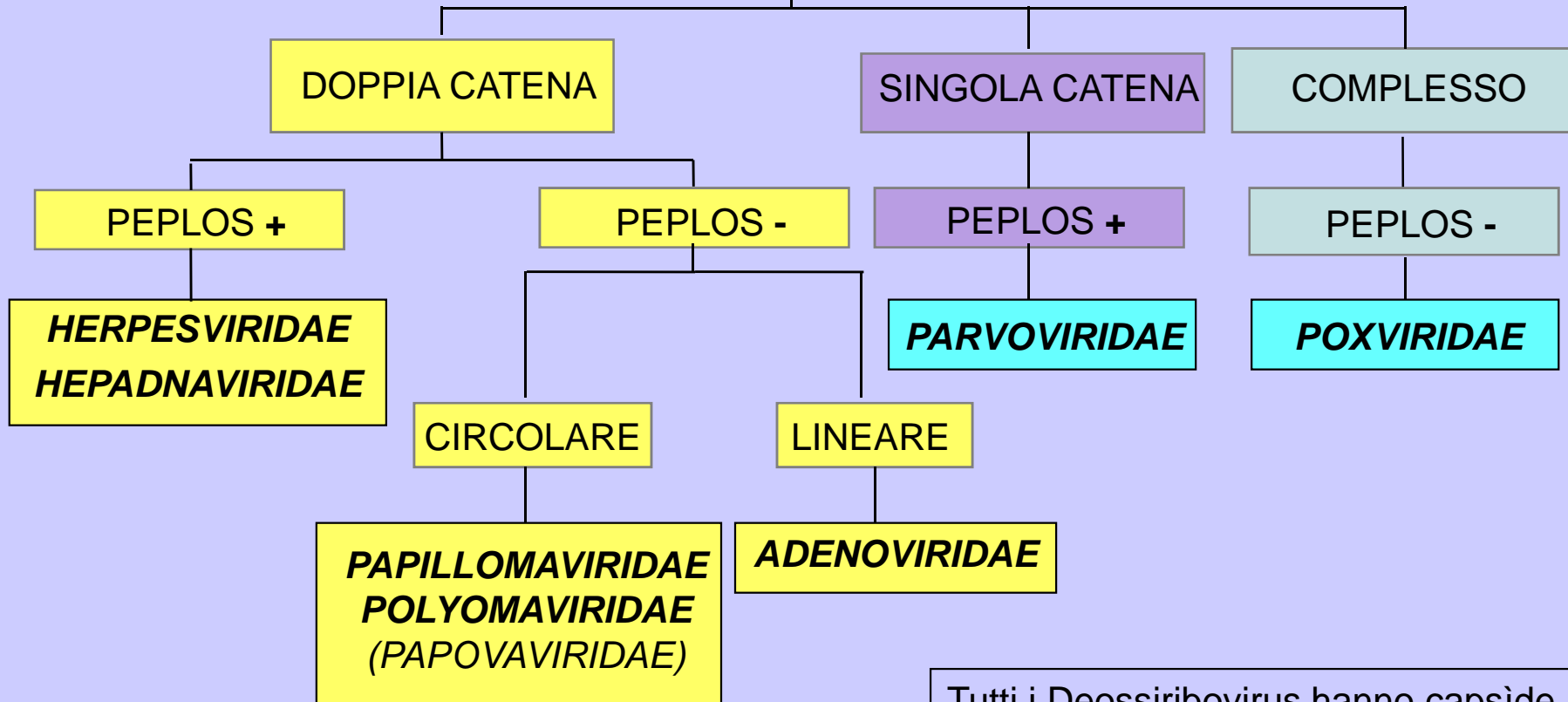
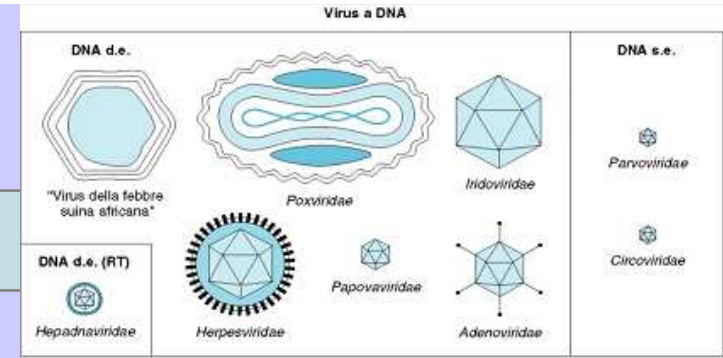
# Classificazione dei virus

- 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
- Simmetria del capside (elicoidale, icosaedrico)
- Presenza/assenza del peplos
- Strategia di replicazione



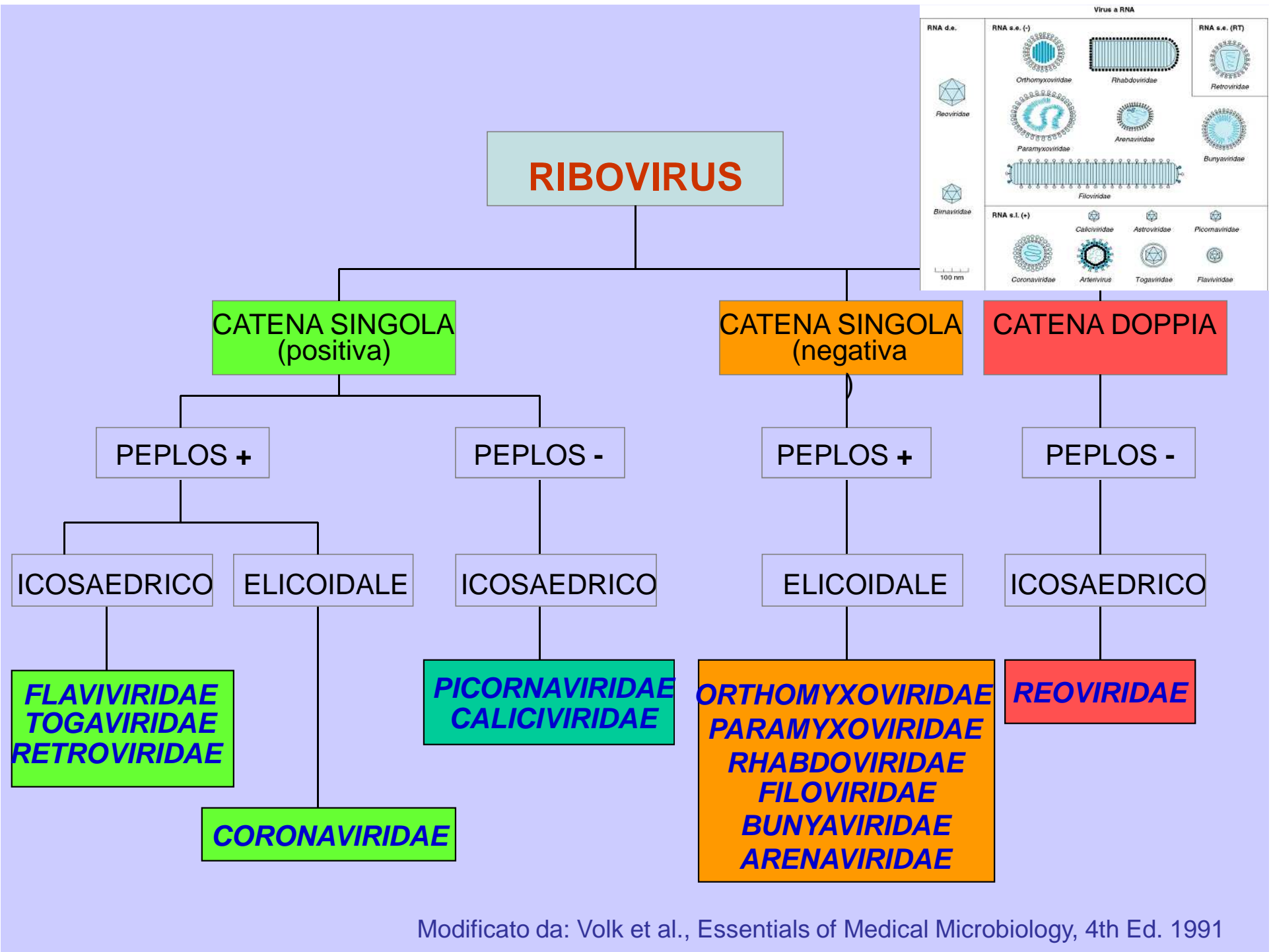
7th Report (2000) of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV): 56 Famiglie (-viridae), 9 Sottofamiglie (-virinae), 233 Generi (-virus), 1.550 Specie

# DEOSSIRIBOVIRUS

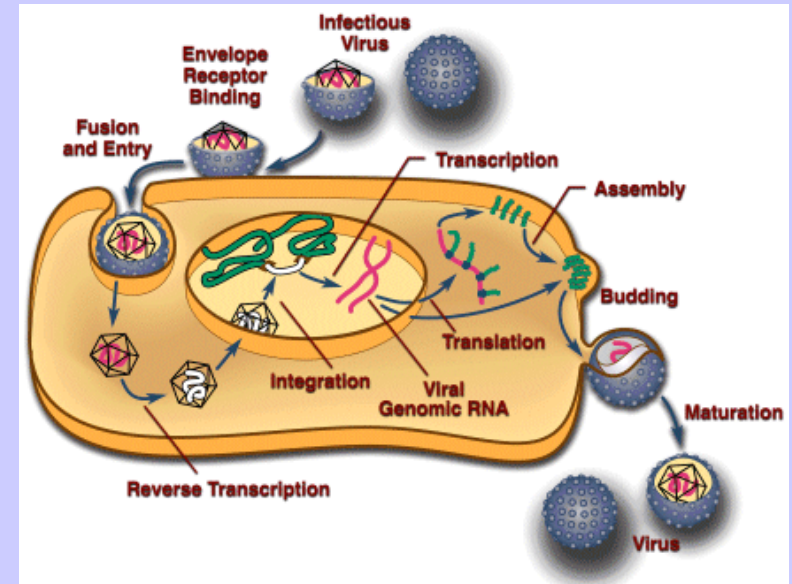


Tutti i Deossiribovirus hanno capside icosaedrico, tranne i *Poxviridae*





# Replicazione virale

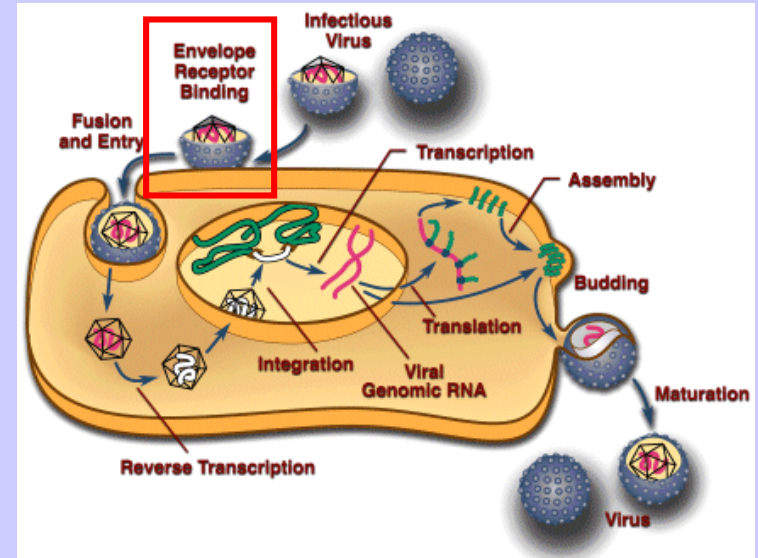


1. **Adsorbimento (attacco):** adesione del virus alla superficie cellulare mediata da recettore
2. **Penetrazione:** fusione, endocitosi o traslocazione
3. **Uncoating (spoliazione):** rilascio del genoma virale
4. **Sintesi macromolecole virus-specifiche**
5. **Maturazione:** assemblaggio del virione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

# Replicazione virale

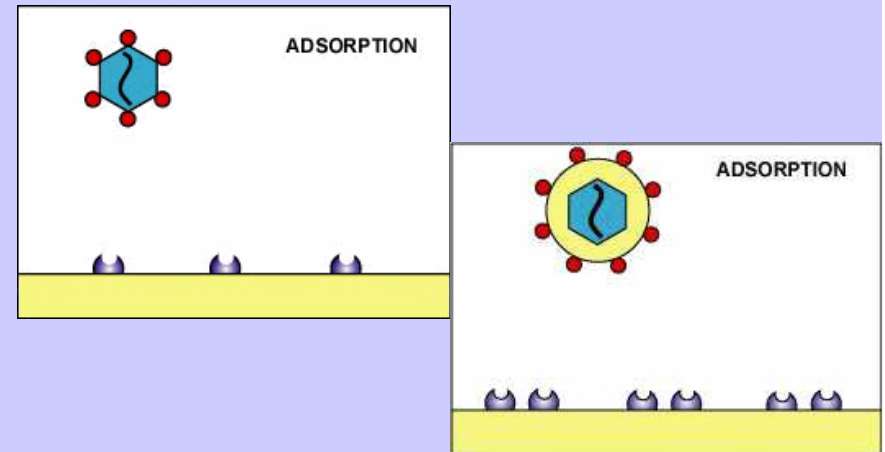
## 1. Adsorbimento (attacco)

- Interazione virus-cellula
  - Casuale. Efficiente, se l'antirecettore (virale) intercetta il recettore (cellulare) specifico
  - Richiede elevate concentrazioni ioniche
  - Processo passivo (no energia, temperatura-indipendente)
    - Adsorbimento virale a recettori isolati, frammenti cellulari, cellule morte
- La “sensibilità” di una cellula ad un'infezione virale è definita dalla presenza di idonei recettori
  - Circa 100.000 recettori alla superficie cellulare
  - Omologia “fortuita” tra antirecettore e recettore
  - Tropismo virale: affinità del virus per determinati “tipi” cellulari
  - Transfezione: infezione di cellule non sensibili (ma permissive)



# Adsorbimento

## Recettore & Antirecettore

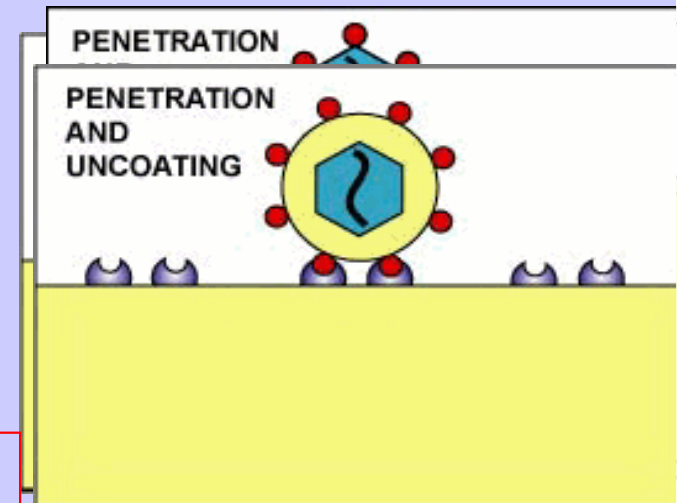
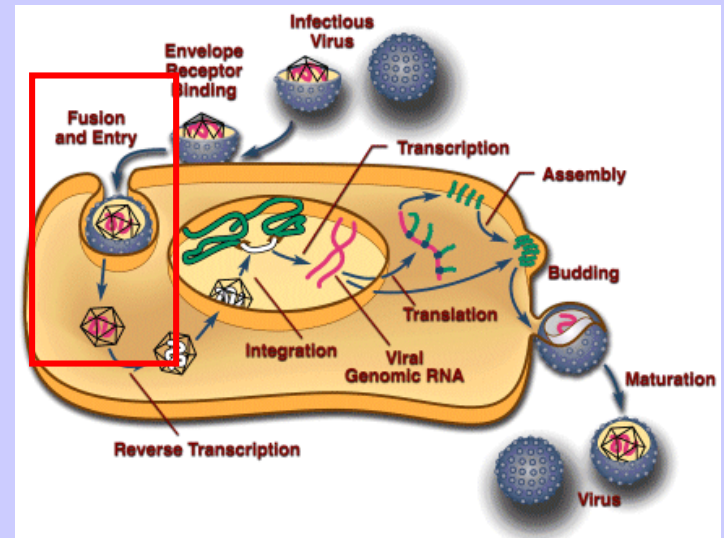


- Recettore (cellulare)
  - Virus della rabbia (*Rhabdoviridae*) = recettori per acetilcolina
  - Virus vaccinico (*Poxviridae*) = recettori per Epidermal Growth Factor
  - Virus Epstein-Barr (*Herpesviridae*) = recettore per il Complemento (CR2) alla superficie dei linfociti B
  - HIV-1 (*Retroviridae*) = ligandi intercellulari (CD4)
- Antirecettore (virale)
  - Presenza di numerosi (e, talvolta, più di un tipo di) antirecettori alla superficie virale
  - Virus “naked” (*Picornaviridae*) = proteine capsidiche
  - Virus con peplos (*Ortho- Paramyxoviridae*) = glicoproteine pericapsidiche
  - Gli anticorpi diretti verso l’antirecettore “neutralizzano” l’infettività virale

# Replicazione virale

## 2-3. Penetrazione+uncoating

- Ingresso nella cellula (penetrazione) e separazione fisica (uncoating) tra genoma virale e componenti strutturali esterni del virione, con perdita dell'infettività del virus parentale
  - Processo "attivo" (richiede energia)
  - Avviene solo a T ottimali per la cellula
- Virus "naked"
  - Traslocazione trans-membrana
  - Trasferimento per endocitosi
- Virus con pericapside
  - Fusione tra peplos e la membrana cellulare
    - *Herpesvirus, Paramyxovirus*
  - Formazione vescicola endocitica e successiva fusione del pericapside con la membrana endocitica (*Ortho-, Togavirus*)



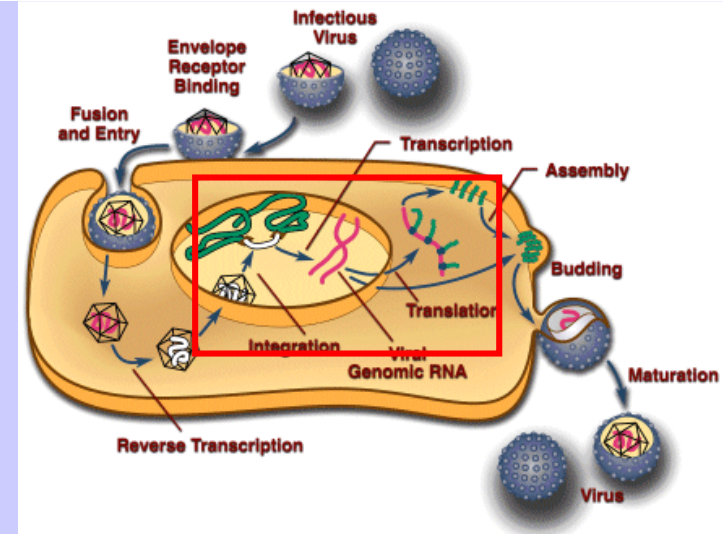
# Uncoating (fase di “spoliazione”)

- La fusione del pericapside con la membrana cellulare od endosomale richiede l'intervento di **proteine “fusogene”** presenti nel pericapside
  - Fusione tra pericapside e membrana cellulare
    - Proteine “fusogene”, attive a pH neutro, sono attivate da modificazioni conformazionali indotte nell'antirecettore in seguito ad interazione con il recettore cellulare
  - Fusione tra pericapside e membrana endocitica
    - Proteine “fusogene” attivate dall'acidificazione endosomale modulata attivamente dal virione attraverso canali ionici per H<sup>+</sup>
- La degradazione del capside è mediata da enzimi cellulari (tranne che per i *Poxvirus*)

# Replicazione virale

## 4. Sintesi macromolecole virus-specifiche

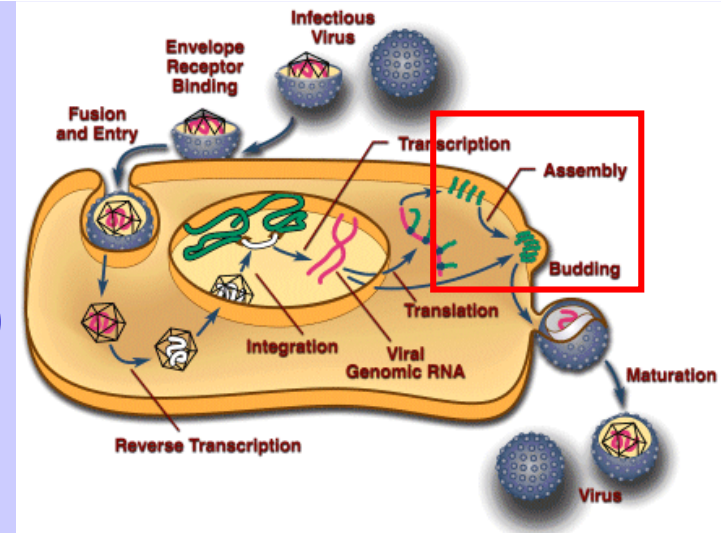
- Acido nucleico e **proteine strutturali** materiali che debbono essere per garantire la replicazione virale
- Tuttavia, durante la replicazione vengono sintetizzate anche **proteine non strutturali** (che rendono possibile la replicazione del genoma ed inibiscono le sintesi macromolecolari cellulari)
- Nel caso dei Deossiribovirus, e principalmente nei fagi, le proteine vengono sintetizzate in una sequenza temporale:
  - **Proteine precoci** (codificate dal genoma parentale), che consentono la replicazione dell'acido nucleico ed inibiscono le sintesi macromolecolari cellulari
  - **Proteine tardive** (codificate da copie dell'acido nucleico parentale), comprendenti le proteine strutturali e proteine inibenti la sintesi delle proteine precoci





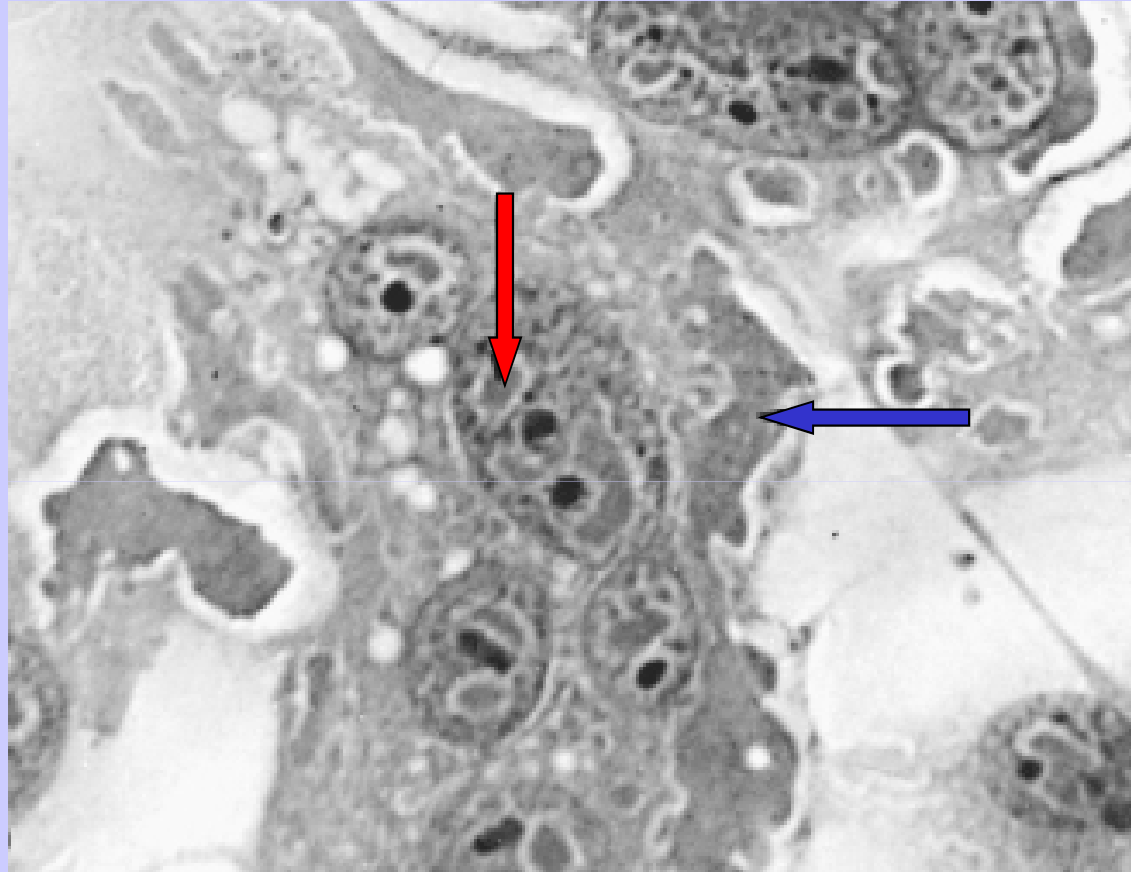
# Replicazione virale

## 5. Maturazione (assemblaggio)



- La sintesi dei capsidi icosaedrici precede l'inserimento dell'acido nucleico (capside vuoto o **procapside**), 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:
  - 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)

# Corpi di inclusione



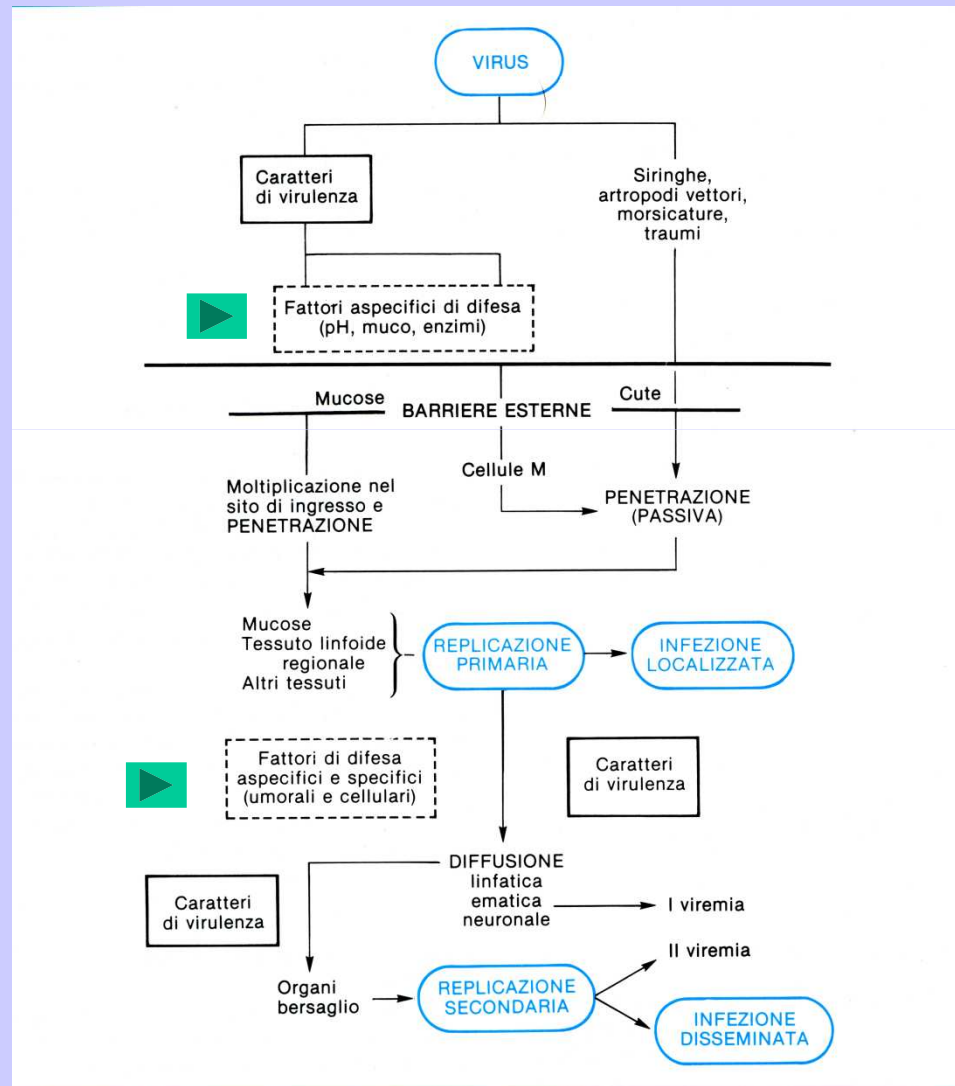
Virus del morbillo in cellule renali umane (colorazione E&E, 400x). La cellula gigante polinucleata contiene **inclusioni nucleari acidofile** ed **inclusioni citoplasmatiche**.

# Azione patogena dei virus

- La capacità di produrre malattia in vivo deve essere valutata in base a due eventi ugualmente importanti e caratterizzanti:
  - **Realizzazione dell'infezione**
  - **Produzione ed estrinsecazione delle lesioni**
- Ambedue tali 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 (continuità dello strato corneo)
  - 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
- 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<sub>2</sub>, 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) o meno ( $\alpha$ ) che - sebbene differiscano per struttura molecolare, origine cellulare e stimolo inducente – sono accomunate dalle seguenti caratteristiche:
  - Proteine cellulari **indotte** da 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 capaci di agire in cellule della stessa specie, o di specie tassonomicamente vicine a quelle in cui sono state prodotte
  - Hanno **persistenza limitata** (poche ore o giorni), sebbene lo stato antivirale indotto permane per 48 h dopo la loro eliminazione



# Interferon

## meccanismo di azione

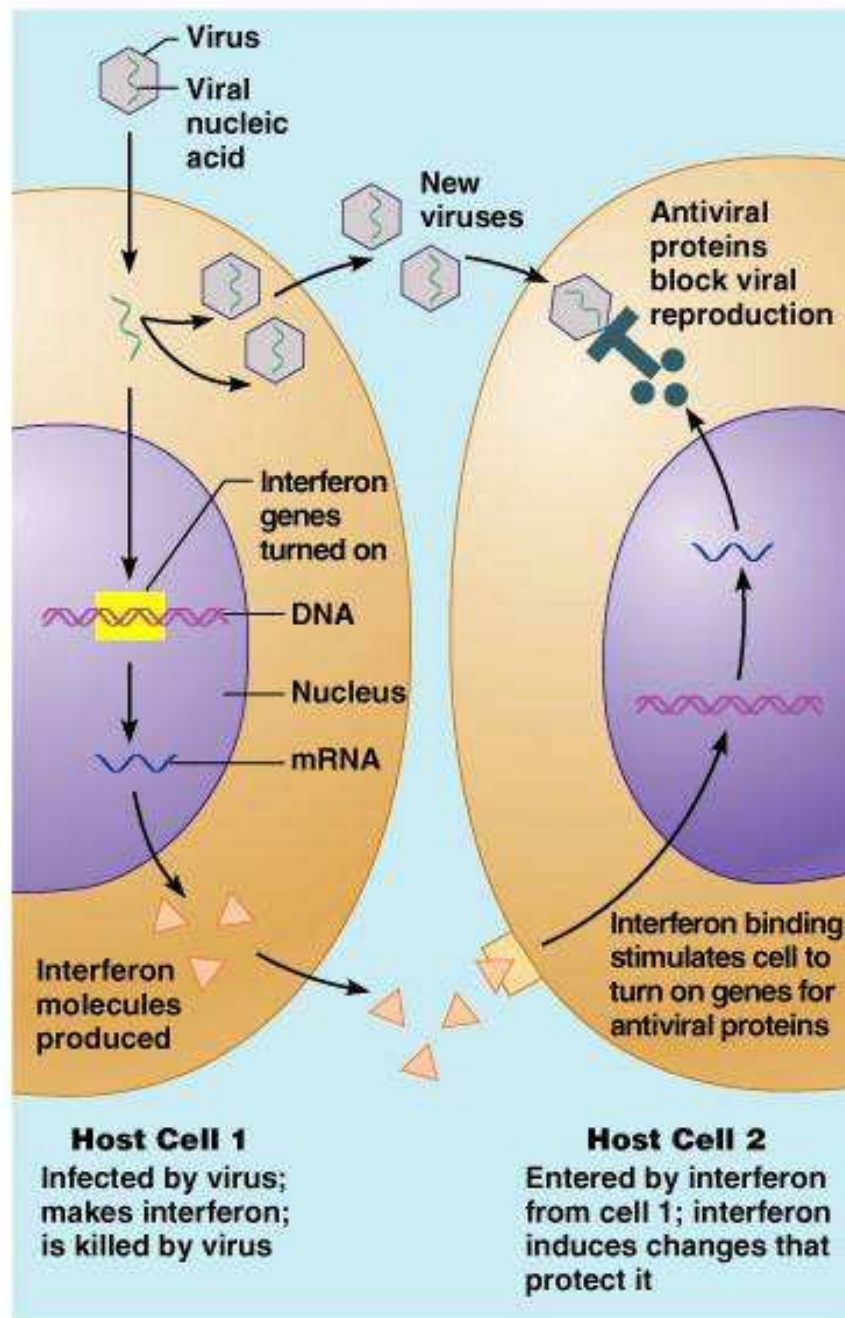
Gli interferoni vengono prodotti da:

- linfociti B ( $\alpha$ )
- cellule fibro-epiteliali ( $\beta$ )
- linfociti T ( $\gamma$ ),

in presenza di:

- cellule estranee ( $\alpha$ )
- acidi nucleici estranei ( $\beta$ )
- antigeni presentati da macrofagi o altre APC ( $\gamma$ ).

Quando una cellula è infettata da un virus, produce e rilascia interferon che si lega ai recettori di superficie di cellule vicinore. 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 ed estrinsecazione delle lesioni

- Realizzatasi l'infezione, negli organi "bersaglio" vengono a determinarsi delle lesioni anatomico-funzionali in seguito a:
  - Azione diretta sulle cellule (effetto citopatogeno)
  - Induzione della risposta immune (con possibile modificazione della 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

# Produzione ed estrinsecazione delle lesioni

## Effetto citopatogeno – Infezioni citocide

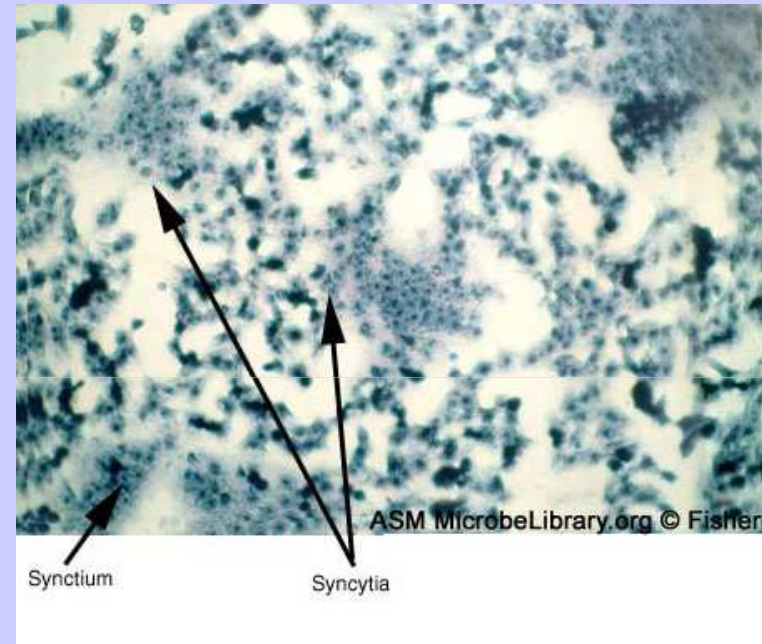
- Infezioni produttive, caratterizzate cioè dal rilascio di una nuova progenie virale infettante in seguito a morte cellulare
- Malattie acute, con breve periodo di incubazione (influenza, poliomelite, encefalite da togavirus ed erpetiche, enterite)
- *In vitro*:
  - **Lesioni degenerative ingravescenti** col progredire del ciclo di replicazione virale, che raggiungono la massima intensità nel rilascio della progenie virale in seguito a lisi cellulare (virus con capside isometrico, sprovvisti di peplos)
  - **Lesioni degenerative, tardive** rispetto alla liberazione della progenie virale (virus con peplos non sinciziogeni: *Orthomyxovirus*)
  - Formazione di **sincizi** o **policariociti**, in seguito a fusione di cellule infette e successiva comparsa di lesioni degenerative (virus con envelope: *Paramyxovirus*, alcuni *Herpes* e *Poxvirus*)
- *In vivo*
  - **Degenerazioni citoplasmatiche** (ballonizzazione, pochilocitosi, vacuolizzazione), **nucleari** (picnosi, marginazione ed aggregazione cromatinica) o **fusione cellulare** (cellule “giganti”)

# Effetti citopatici dell'infezione virale



CMV CPE in the kidney

CMV.  
Citomegalia



Virus del morbillo.  
Sincizi

# Produzione ed estrinsecazione delle lesioni

## Effetto citopatogeno – Infezioni citocide

- Le infezioni citocide sono dovute principalmente a:
  - **Inibizione dell'attività biosintetica** macromolecolare della cellula ospite, ad opera di proteine “precoci” virali
  - **Modificazioni della membrana cellulare**
    - Alterata (aumentata) fluidità, depolarizzazione transitoria, alterazione del trasporto trans-membrana di metaboliti e ioni con uscita di  $K^+$  ed ingresso di  $Na^+$ , (Poliovirus,  $Na^+$  favorisce la traduzione virale), ma anche di colina e deossiglucoso
  - **Alterazioni lisosomiali.** Proteine “tardive” virali causano lesioni (dapprima reversibili, quindi irreversibili) dei lisosomi con rilascio degli enzimi idrolitici nel citosol e conseguente danno cellulare

# Produzione ed estrinsecazione delle lesioni

## Effetto citopatogeno – Infezioni latenti e persistenti

- Realizzazione di un parassitismo “controllato” che non causa morte cellulare
  - **Infezioni latenti:**
    - **Integrazione del genoma virale in quello dell'ospite** (o si mantiene, circolarizzato, in forma episomale). Si replica ad ogni ciclo cellulare conferendo nuovi caratteri o rimanendo silente senza produzione di antigeni virali e di progenie virale
    - **Infezioni asintomatiche in vivo** (*Herpesvirus*, *Retrovirus*) con possibilità di recidive (riattivazioni – erpete labiale) in presenza di condizioni predisponenti
  - **Infezioni persistenti:**
    - **Continua produzione di antigeni virali** e, spesso, di progenie virale
    - **Lesioni cellulari dovute alla continua esposizione all'azione della risposta immune**, piuttosto che all'azione diretta del virus
    - **Malattie cronicamente evolutive** (epatite cronica attiva di tipo B) o malattie “lente” caratterizzate da lunghi periodi di incubazione (panencefalite subacuta sclerosante da virus del morbillo)



# Produzione ed estrinsecazione delle lesioni

## Effetto citopatogeno – Trasformazione

- L'infezione sostenuta *in vitro* da virus oncogeni (DNA-virus: polioma-, herpes-, papilloma-, epatiti, adenovirus; RNA-virus: retrovirus) causa un accumulo di mutazioni nel DNA cellulare risultante nella perdita del controllo fisiologico della replicazione (trasformazione):
  - immortalizzazione, assenza inibizione da contatto (formazione di colonie su agar), morfologia irregolare
  - anomalie cromosomiche strutturali (delezioni, traslocazioni) e numeriche (aneuploidia)
  - elevata attività glicolitica, proteasica e DNA-sintetasi
  - comparsa di nuovi caratteri antigeni (rigetto in seguito a trapianti in animali immunocompetenti consanguinei)
- L'equivalente *in vivo* della trasformazione è la oncogenesi virale
  - Comparsa di tumori in seguito ad inoculazione di cellule trasformate in animali neonati