

VIROLOGIA CLINICA

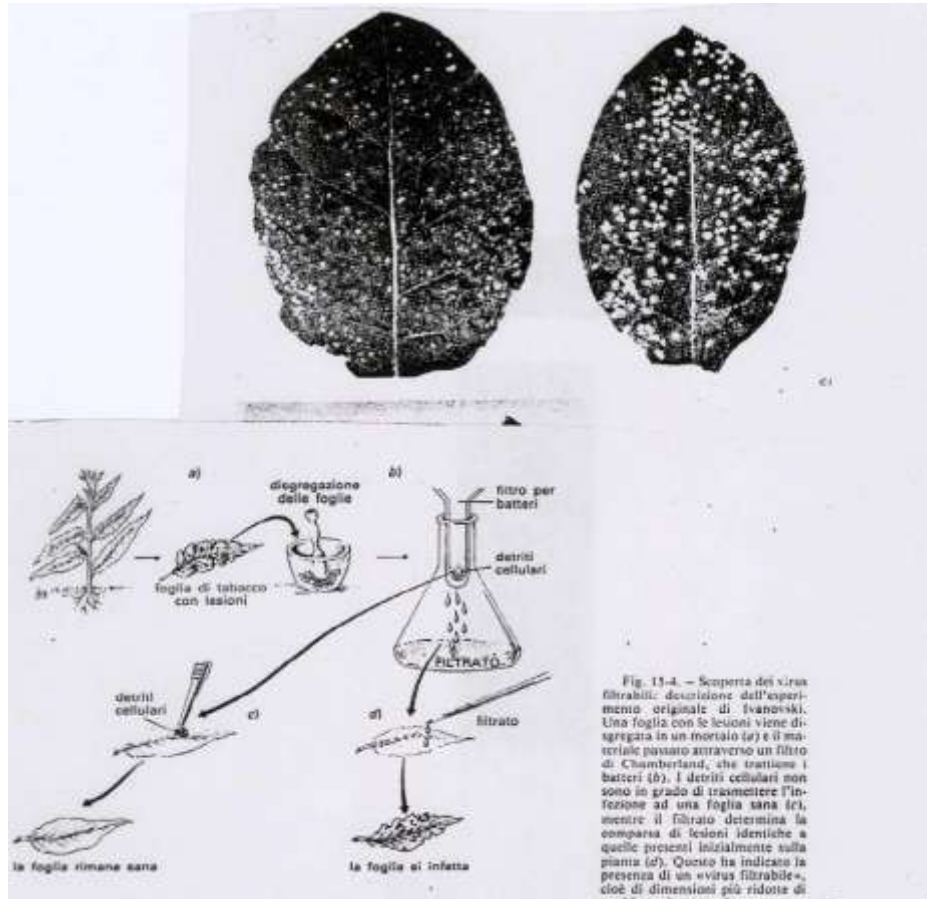
I virus...

- ❑ Prima descrizione di patologia di origine virale: Vaiolo in Cina nel X secolo a.C.
- ❑ Alterazioni simil-vaiolose nella mummia del faraone Ramsete II (circa 2000 a.C.).

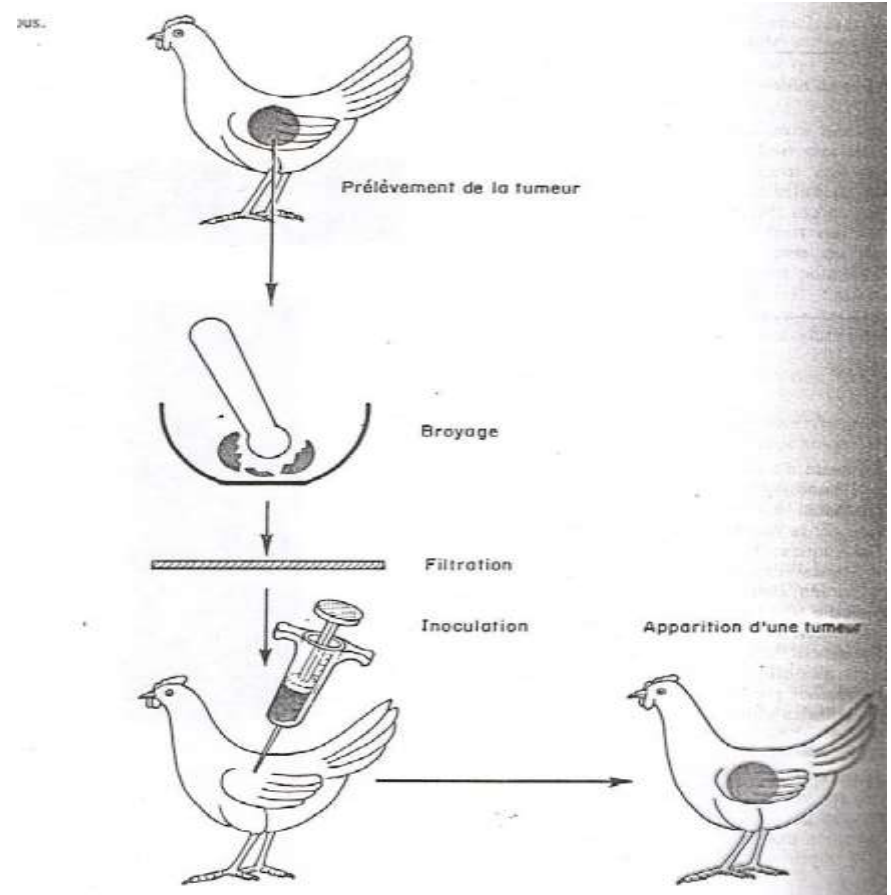


La divinità distruttrice indiana simbolo delle infezioni virali

SCOPERTA DEI VIRUS



Virus del mosaico del tabacco
Ivanowski, 1892



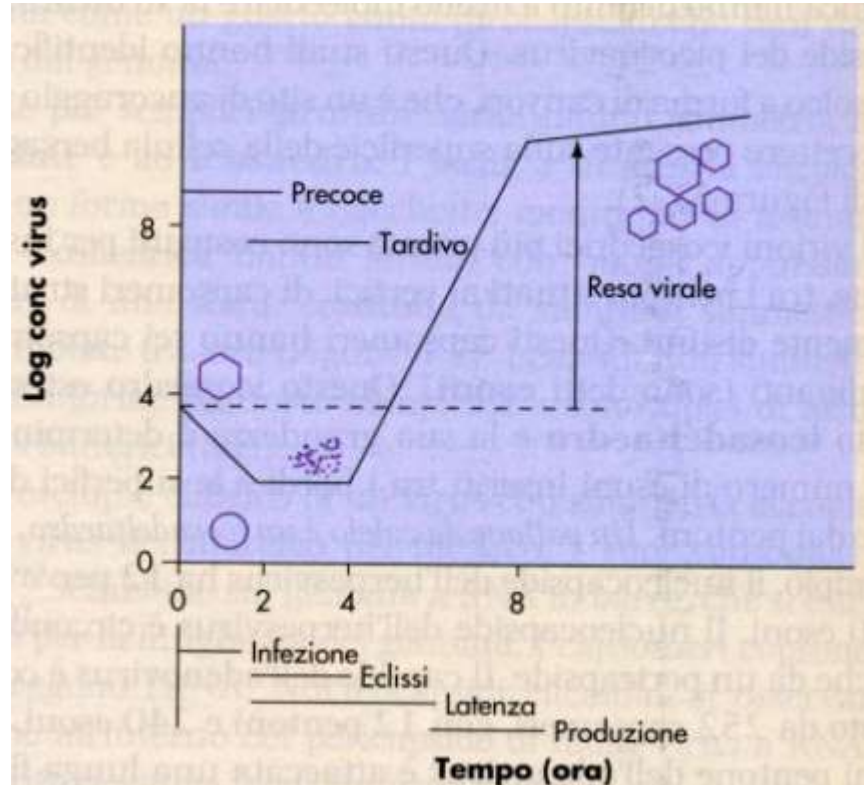
Virus del sarcoma dei polli
Rous, 1911

AGENTI FILTRABILI

CICLO REPLICATIVO VIRALE

Identificazione di una fase di **LATENZA** e di una fase di **CRESCITA**

I virus si moltiplicano “**one step**” (improvvisamente di alcuni log), e non gradualmente ed esponenzialmente come fanno gli organismi cellulari.



Nella fase di **latenza** il virus è entrato nella cellula, il genoma è stato esposto, stanno avvenendo le sintesi virali e non si trova virus infettante. Nella fase di **crescita** c'è la liberazione della progenie infettante, con l'inizio di un nuovo ciclo replicativo

CONFRONTO CRESCITA VIRUS-BATTERI

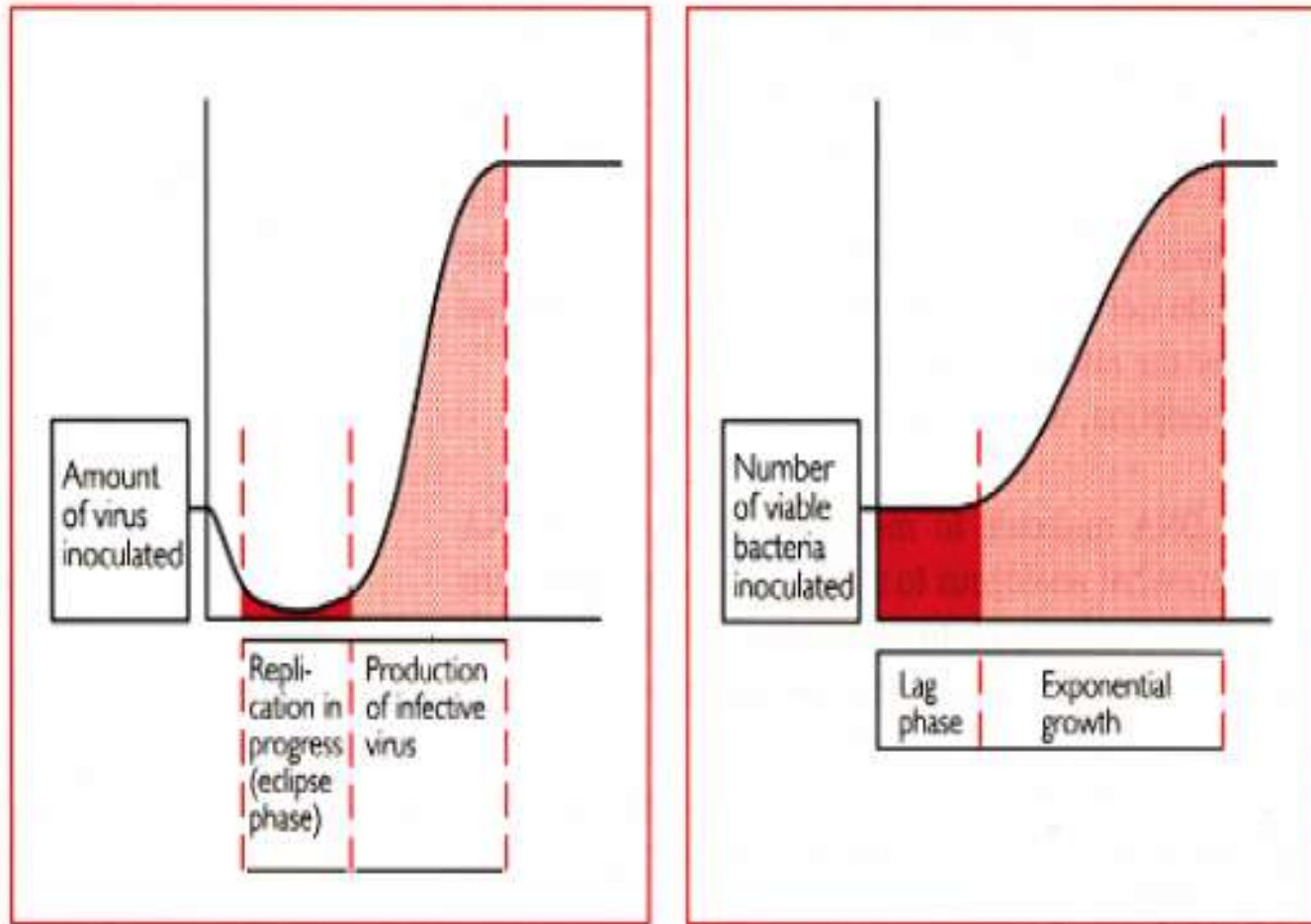
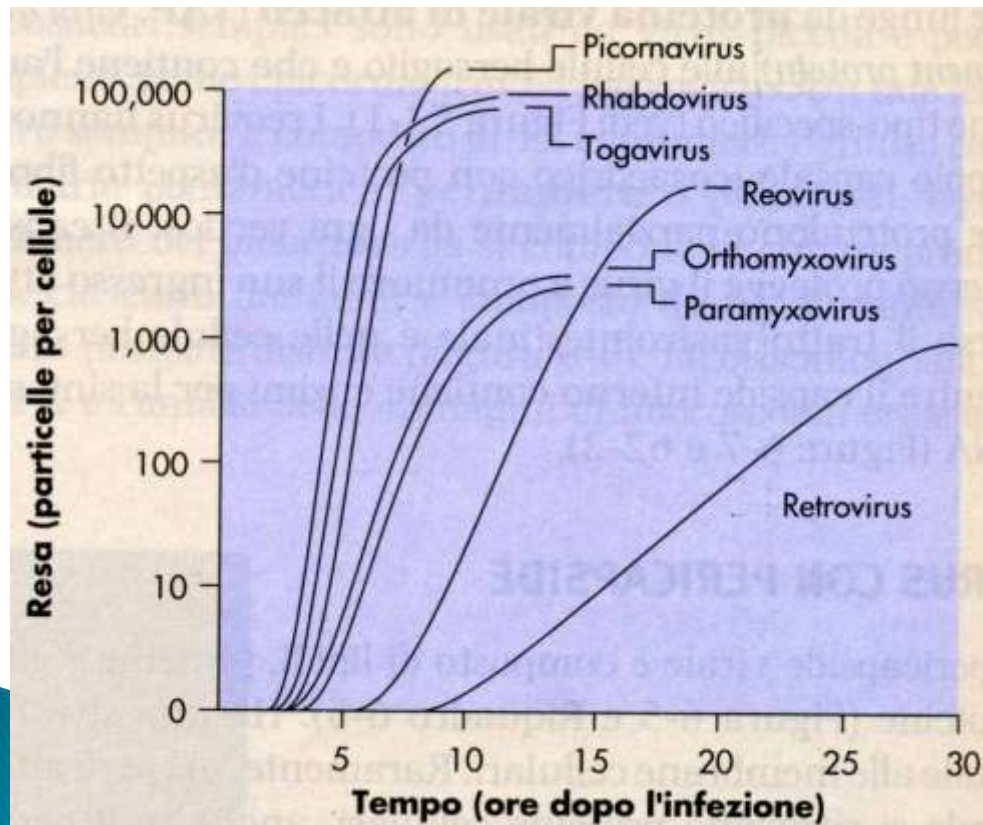


Fig. 2.1 Typical growth curve of a virus compared with that of a bacterium.

Durata del ciclo replicativo

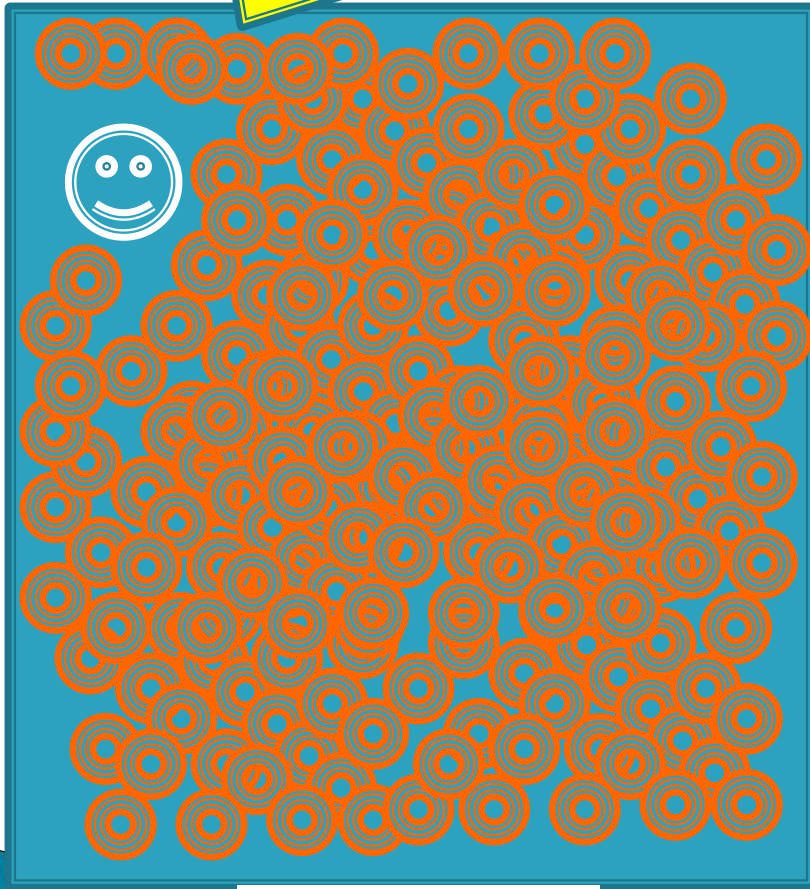
Il tempo che passa fra infezione di una cellula ed il rilascio della progenie virale infettante varia nei diversi virus, e dipende anche dalla fase del ciclo cellulare in cui si trova la cellula al momento dell'infezione.



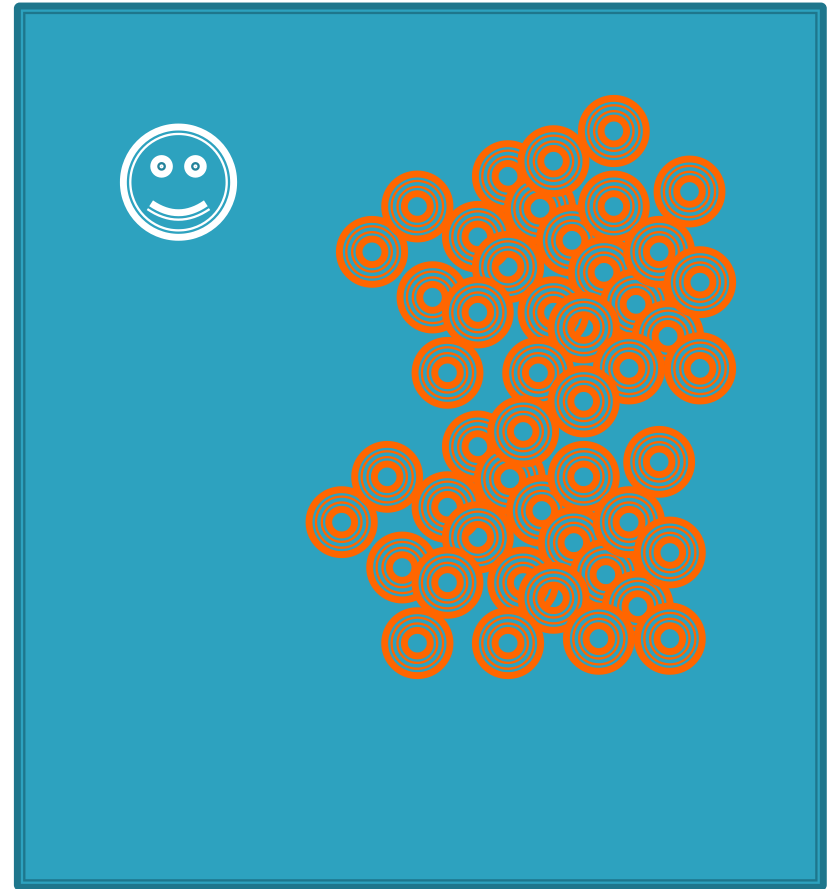
In linea di massima, varia da 6-7 ore (Picornavirus) a 2-3 giorni (Citomegalovirus).

In 5 ore: da 1 unità virale → fino a 100.000 unità (one step)
da 1 unità batterica → 1024 unità (log)

Viral growth = Massive profits!



Viral growth



2x growth rate

TIPI DI INFEZIONE

A seconda delle condizioni di permissività dei vari tipi di cellule, l'infezione può essere:

1. **PRODUTTIVA**, quando viene compiuto un ciclo completo di moltiplicazione, con produzione di progenie infettante
2. **RESTRITTIVA**, quando la cellula presenta condizioni di permissività non costanti (es. fase S)
3. **LATENTE**, quando il genoma del virus si mantiene allo stato silente senza replicare, sino a che non si creino le condizioni per lo sviluppo di un ciclo
4. **ABORTIVA**, quando la cellula suscettibile non è completamente permissiva e il virus esprime solo alcuni prodotti (solitamente precoci) senza poter completare il ciclo

PATOGENESI VIRALE

L'azione patogena dei virus è la risultante di **2 fattori** ugualmente importanti:

1. **Patogenicità e virulenza** dell'agente infettante
2. **Risposta** dell'ospite

Patogenesi virale

La patologia può essere:

- 1) una conseguenza **DIRETTA** dell'azione del virus (per le sue necessità di riprodursi, trasmettersi, difendersi)
- 2) Una conseguenza della **RISPOSTA** dell'ospite: la risposta colpisce il virus, ma può causare danni "collaterali" all'ospite.

Sia l'ospite che il virus tendono ad un vantaggio riproduttivo: l'ospite sviluppa difese, il virus subisce continue modifiche.

La selezione naturale favorisce i virus con **scarso potere patogeno** (= che non eliminano l'ospite).

CARATTERISTICHE CHE DEVE POSSEDERE UN VIRUS PER ESSERE PATOGENO:

- **INFETTIVITA'** = capacità di penetrare e replicarsi in un certo tessuto (tropismo)
- **PATOGENICITA'** = capacità di arrecare danno e malattia
- **VIRULENZA** = forza con cui viene indotta la malattia
- **INVASIVITA'** = efficacia con cui viene colpito un certo tessuto o organo bersaglio

Patogenicità e virulenza

Patogenicità = **capacità di causare malattia**

Virulenza = **grado di patogenicità**

Virulenza e patogenicità tendono ad essere usati come sinonimi, ma sono due aspetti diversi dello stesso fenomeno

Es: Due ceppi di virus dell'herpes simplex inoculati nella cute possono causare lesioni vescicolari e sono entrambi patogeni;
Però per uccidere un topo possono essere sufficienti 100 particelle virali del ceppo A e 10,000 del ceppo B: il ceppo A è più virulento.

Patogenicità

La patogenicità è legata da una parte alle **caratteristiche del virus**, dall'altra alla **permissività** e alla capacità di **risposta dell'ospite**.

Un importante determinante di patogenicità è il **tropismo d'ospite**.
Se un virus compie il "salto di specie", pur mantenendo le stesse caratteristiche, può causare malattie molto più gravi nel nuovo ospite.

Table 2. Examples of changes in virulence upon cross-species transmission of viruses^a

Virus	Old host	New host	Virulence
Lentivirus SIVcpz	Chimpanzee	Human (HIV-1)	Mild → lethal
Lentivirus SIVsm	Sooty mangabey	Human (HIV-2)	None → severe
		Macaque (SIVmac)	None → lethal
Yellow fever	Monkey	Human	Mild → severe
Distemper	Dog	Seal, lion	Severe → lethal
Influenza H5N1	Bird	Human	Lethal → lethal
Sindbis	Bird	Human	Severe → none ^b
Nipah	Bat	Human, pig	Mild → lethal
Lassa fever	Rodent	Human	Mild → lethal
LCMV ^c	Rodent	Human	Medium → none
Bornavirus	Horse, sheep	Human	Severe → mild
Herpesvirus A	African elephant	Indian elephant	Mild → lethal
Herpesvirus B	Rhesus monkey	Human	Mild → lethal
Cowpox	Cattle	Human	Medium → mild ^b
Myxoma	Cotton-tail rabbit	European rabbit	Mild → lethal

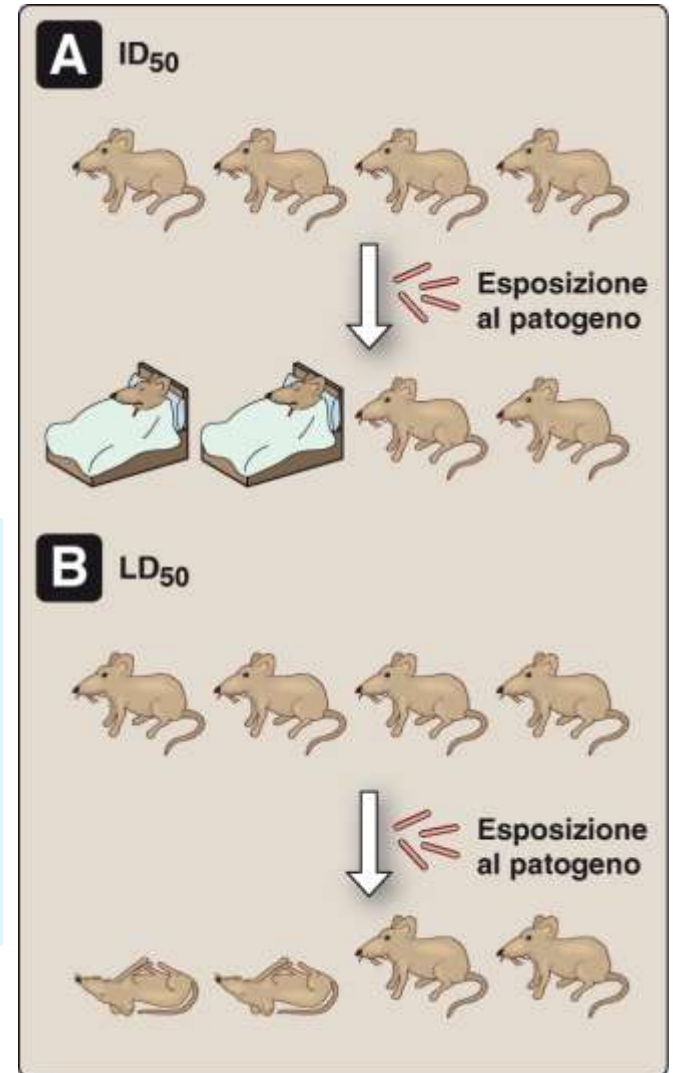
^aSee Ref. [24].
^bExcept when immunosuppressed.
^cLCMV, lymphocytic choriomeningitis virus.

Virulenza

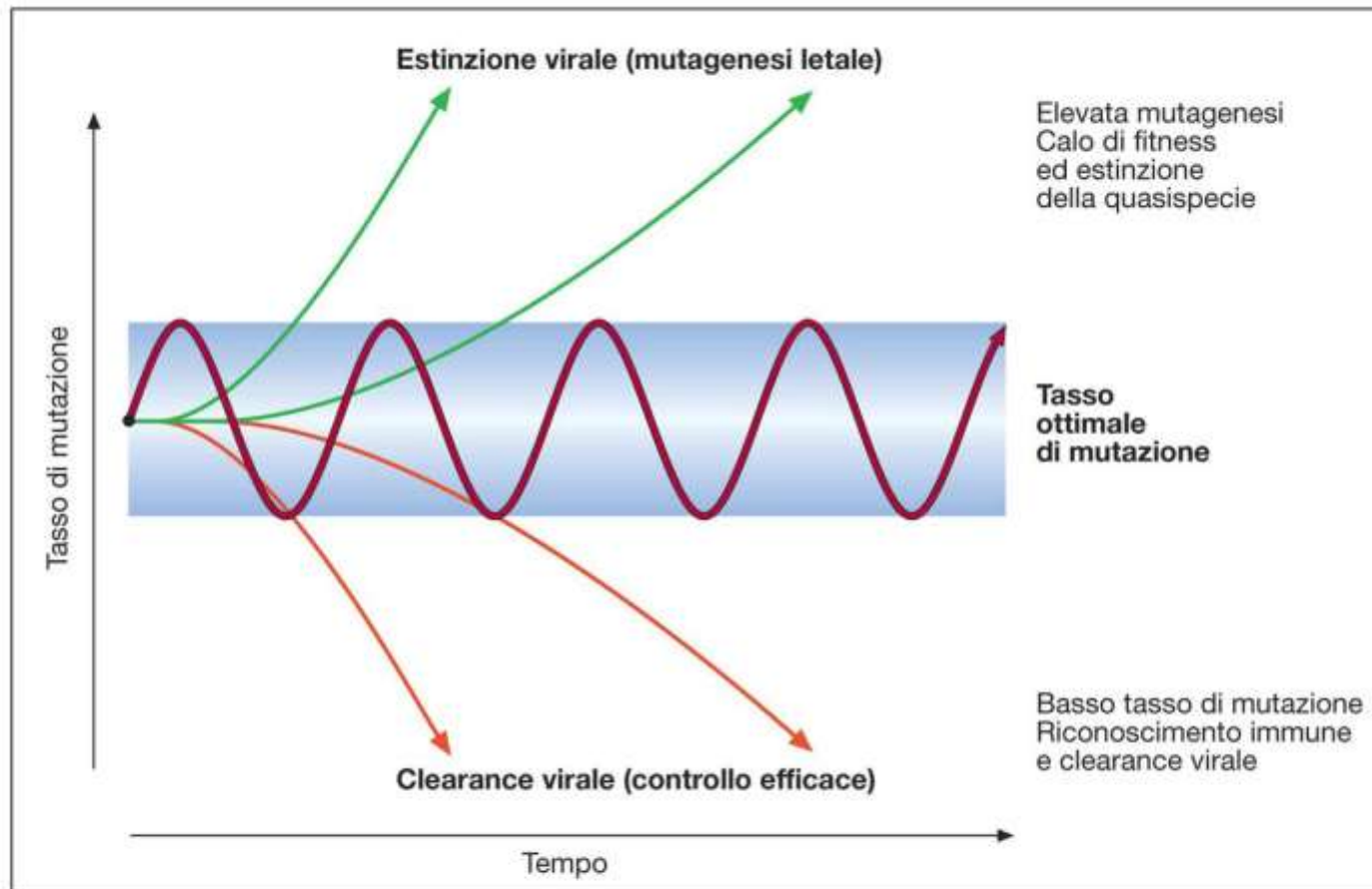
La virulenza è una proprietà relativa, e per quantificare la virulenza si usano parametri come la **Dose Infettante 50** (ID_{50} , la dose che infetta il 50% delle colture) o la **Dose Letale 50** (LD_{50} , la dose infettante che uccide il 50% degli animali inoculati).

Geni virali che condizionano la virulenza sono quelli che:

- ❖ Cambiano le capacità replicative del virus
- ❖ Consentono al virus di diffondere nell'ospite o di passare da ospite ad ospite
- ❖ Sconfiggere i meccanismi di difesa dell'ospite
- ❖ Produrre prodotti tossici



La patogenicità/virulenza di ciascun virus può essere regolata da mutazioni nel genoma: TASSO OTTIMALE









Virus Attenuati

Hanno capacità patogena molto ridotta.

Molti virus codificano funzioni che assicurano l'efficienza della replicazione, trasmissione, accesso a organi bersaglio, elusione del riconoscimento del sistema immune. Queste funzioni possono **non essere necessarie per la replicazione virale in vitro**, mentre sono **importanti per la patogenicità e la virulenza**.

La perdita di queste funzioni causa l'attenuazione del virus.

Virus	Growth in cell culture	Effect on mice	Virulence phenotype
Wild type			Neurovirulent
Mutation leading to a general defect in replication			Attenuated
Mutation in a gene specifically required for virulence			Attenuated

Come ottenere un virus attenuato

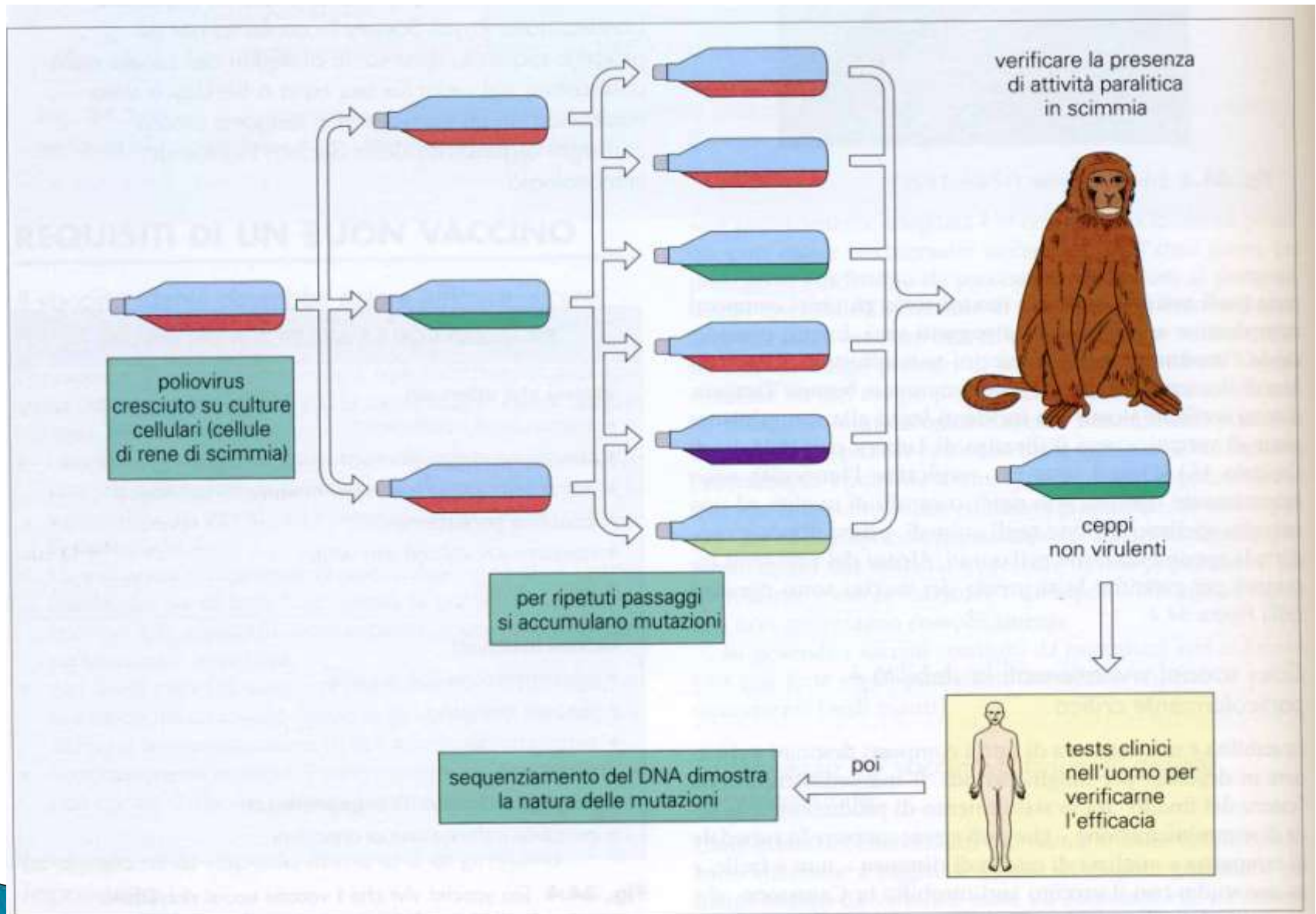


Fig. 34.5 Vaccini vivi attenuati (ad esempio anti-polio) sono stati inizialmente ottenuti facendo crescere i virus in condizioni non naturali, e selezionando i mutanti con ridotta virulenza che si generavano causalmente.

Fattori determinanti nella patogenesi virale

VIRUS



OSPITE

Interazione fra virus e tessuto bersaglio

Accesso del virus al tessuto bersaglio

Stabilità del virus nell'organismo

Temperatura

Acidità e bile del tratto gastroenterico

Capacità di superare la cute o le cellule epiteliali mucose (ad esempio, passaggio dal tratto gastroenterico al circolo ematico)

Capacità di produrre viremia

Capacità di diffusione attraverso il sistema reticolo-endoteliale

Tessuto bersaglio

Specificità delle proteine virali di adsorbimento

Espressione tessuto-specifica di recettori

Azione citopatogena del virus

Efficienza della replicazione virale nelle cellule

Temperatura ottimale per la replicazione

Permissività della cellula per la replicazione

Proteine virali citotossiche

Inibizione delle sintesi macromolecolari della cellula

Accumulo di proteine e strutture virali (corpi inclusi)

Alterato metabolismo cellulare (ad esempio, immortalizzazione cellulare)

Risposte protettive dell'ospite

Risposte immunitarie antivirali aspecifiche

Interferone

Cellule natural killer e macrofagi

Risposte immunitarie antigene-specifiche

Risposte T-cellulari

Risposte anticorpali

Meccanismi virali di evasione delle risposte immunitarie

Immunopatologia

Interferone: sintomi simil-influenzali

Risposte T-cellulari: ipersensibilità di tipo ritardato

Anticorpi: complemento, citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, immunocomplessi

Altre risposte infiammatorie

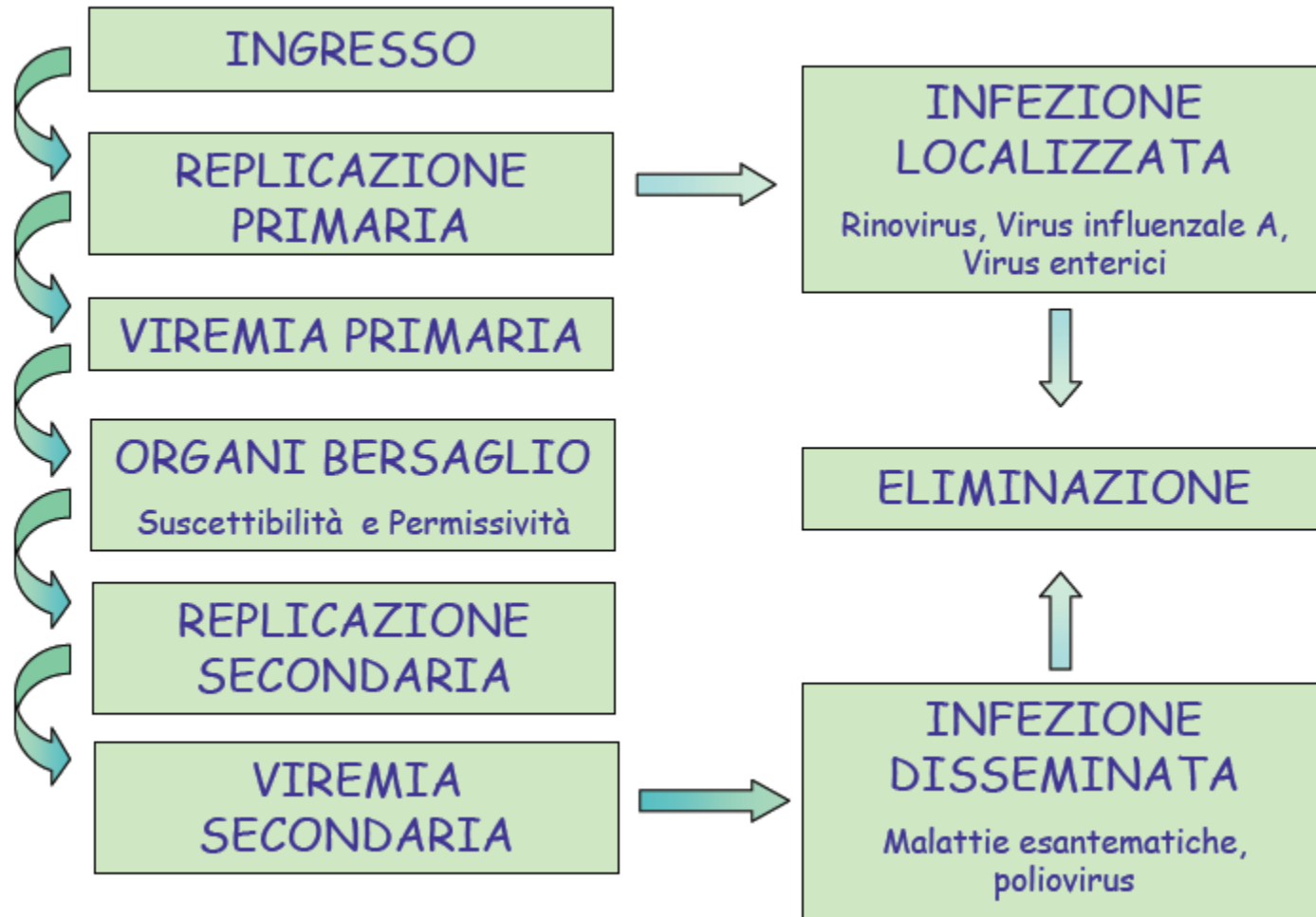
PATOGENESI DELLE INFEZIONI VIRALI

La realizzazione dell'infezione da parte di un virus prevede la penetrazione del virus nell'ospite e la sua replicazione in organi e tessuti specifici.

TAPPE

- I **1. l'ingresso** del virus nell'ospite
- 2. la replicazione** nella sede di primo **impianto**
- 3. il superamento** delle difese locali (linfociti, macrofagi, IFN)
- II **4. la diffusione** dalla sede di impianto
- 5. la disseminazione** agli organi bersaglio
- III **6. l'eliminazione** del virus dall'organismo

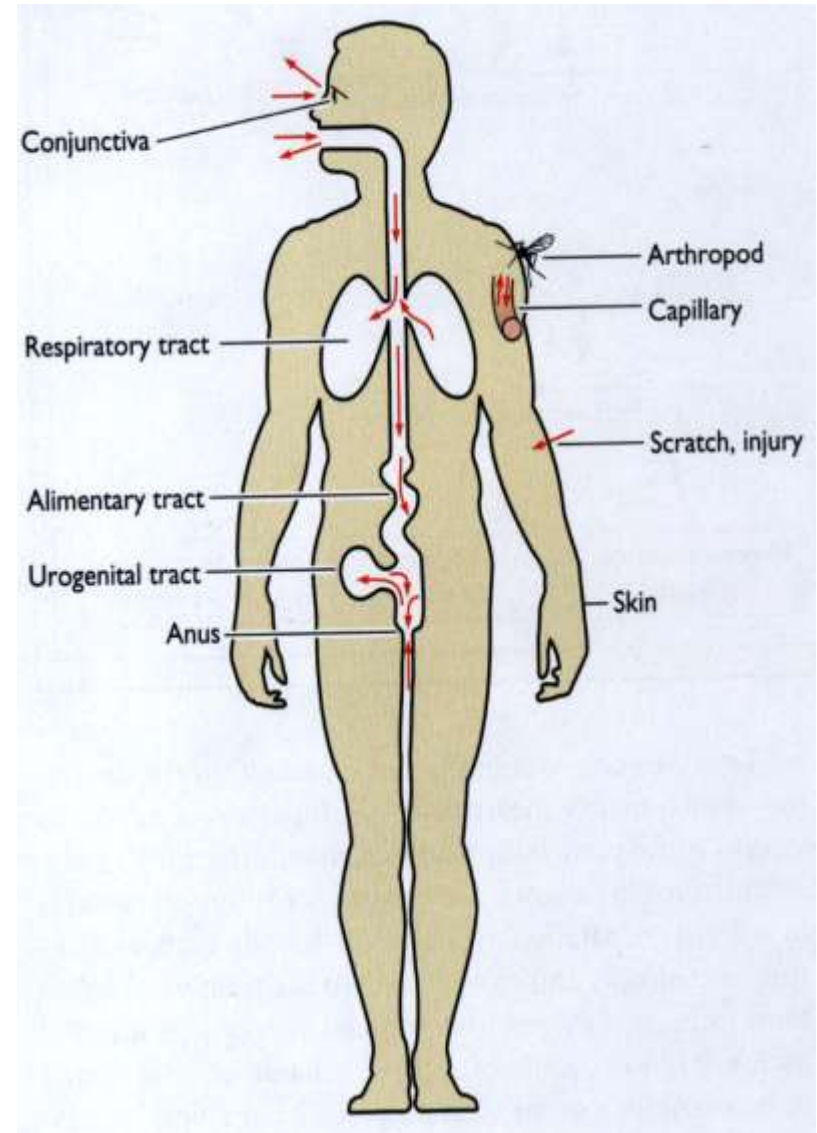
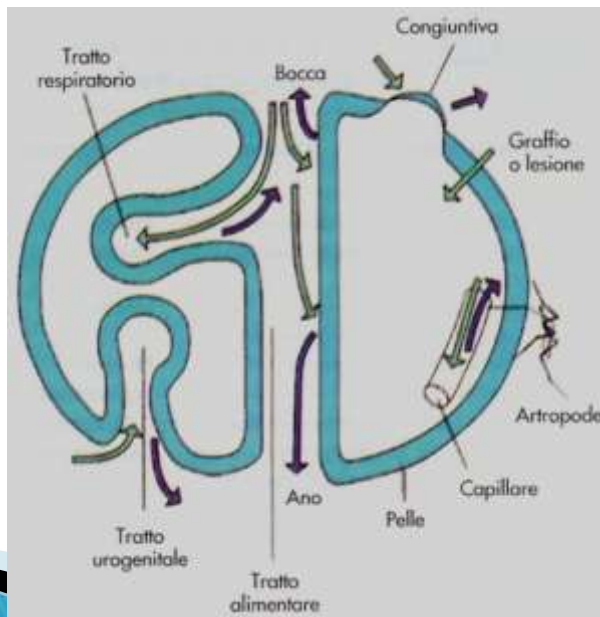
TAPPE COMUNI A QUASI TUTTE LE INFEZIONI VIRALI



I TAPPA: INGRESSO DEL VIRUS NELL'ORGANISMO OSPITE

I virus possono penetrare per via:

- respiratoria
- gastrointestinale
- sessuale
- parenterale
- cutanea (*)
- trapianti



Le vie più comuni sono quella **respiratoria** e **digerente**.

A seconda del virus e delle condizioni dell'ospite, l'infezione può rimanere localizzata nel sito di ingresso (es. raffreddore) oppure disseminarsi.



NB - La **cute** corneificata rappresenta una **barriera** impenetrabile di cellule morte. I virus possono essere introdotti tramite graffi e ferite, morsi, punture di insetti, o inoculati con aghi.

La via d'ingresso condiziona le modalità di TRASMISSIONE e le caratteristiche EPIDEMIOLOGICHE dell'infezione.

- **respiratoria** (molto comune): scarsamente influenzata dalle condizioni economico sociali, può subire influenze **ambientali** e **stagionali**
- **gastrointestinale** (molto comune): influenzata dalle condizioni economico **sociali**: alimenti contaminati, scarsa bonifica ambientale
- **sessuale** (meno comune, ma frequente): influenzata dal grado di **promiscuità** sessuale; interessa soggetti **adulti**
- **lesioni della cute** provocate da insetti e animali: può subire influenze **ambientali** e **stagionali**
- **strumenti medico-chirurgici**, trasfusioni di sangue e prodotti derivati da sangue, trapianti d'organo (soprattutto midollo osseo e rene): interessa particolarmente **individui a rischio**: operatori, politrasfusi, tossicodipendenti

II TAPPA: DIFFUSIONE DEL VIRUS NELL'ORGANISMO OSPITE

I virioni prodotti possono:

1. Replicare solo nella iniziale **sede di impianto estendendo l'infezione nell'ambito del medesimo organo o apparato (rinovirus, influenza): INFEZIONI LOCALIZZATE**

2. Diffondere sistemicamente: INFEZIONI DISSEMINATE. In tal caso la diffusione può avvenire:

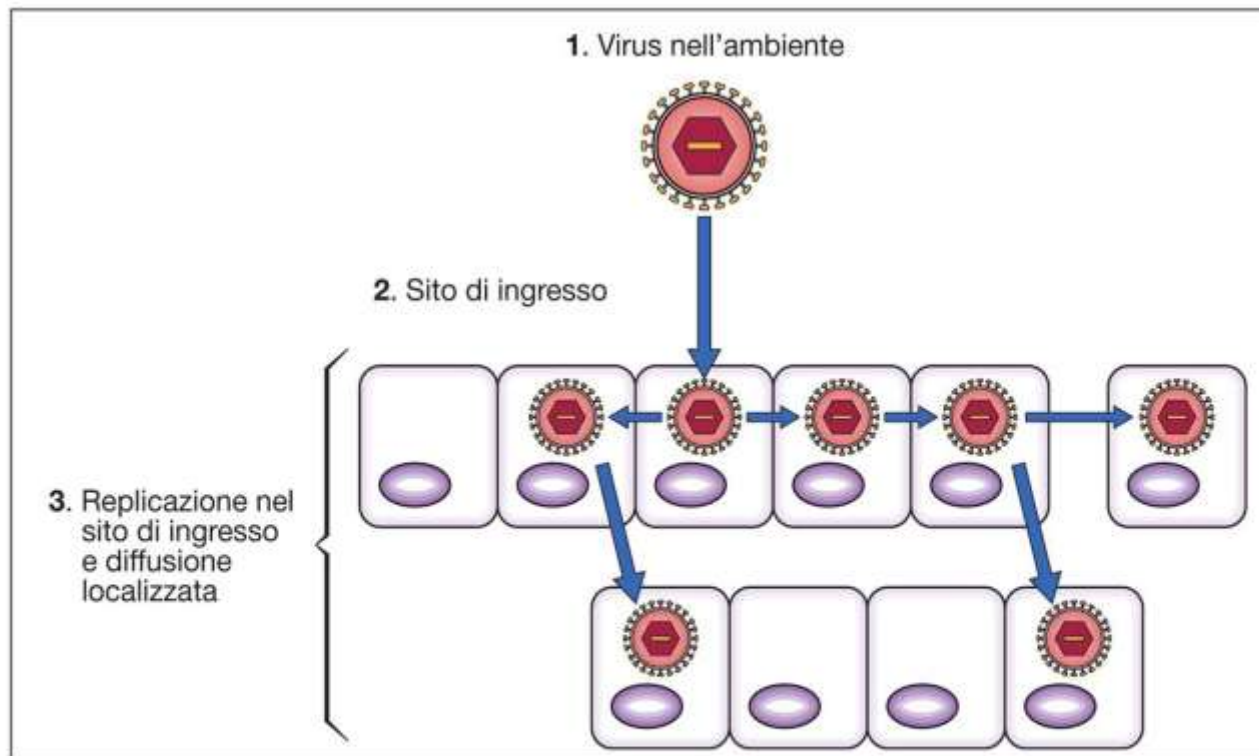
- a) per **via ematica** o **linfatici** (HIV, HCV, HBV)
- b) per **via nervosa**, utilizzando i nervi periferici per raggiungere il SNC (Rabdovirus, α -Herpesvirus)

1. INFEZIONE LOCALIZZATA

Replicazione primaria nelle cellule permissive del sito di ingresso.

Il processo infettivo può rimanere localizzato sia per peculiari caratteristiche del virus, sia per una pronta attivazione delle risposte immunitarie.

Nel corso di alcune infezioni (Es: virus influenzale) ci può essere sintomatologia generale anche se la replicazione è localizzata.



2. INFEZIONE DISSEMINATA

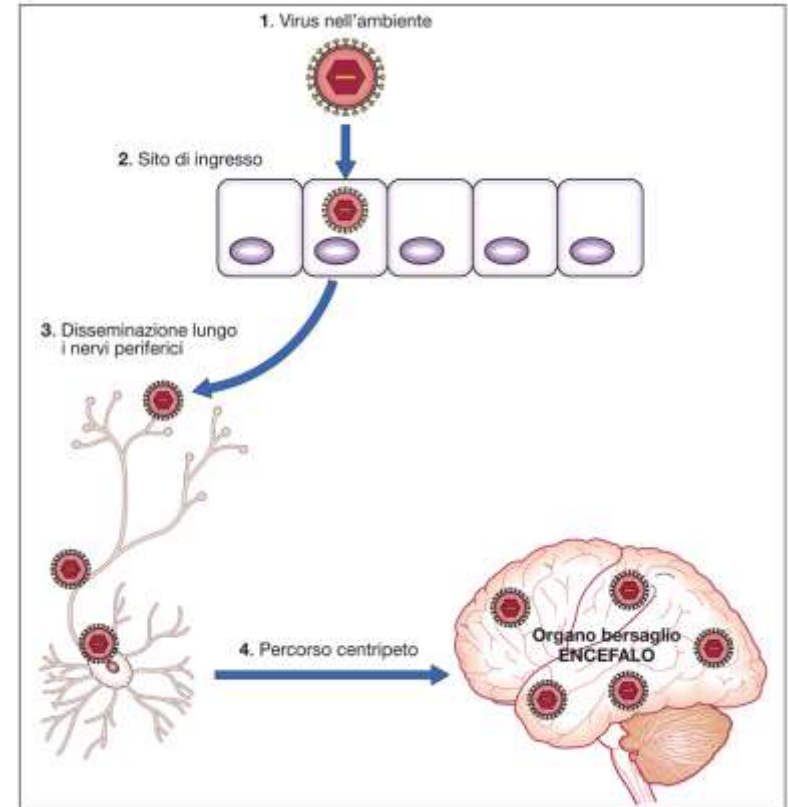
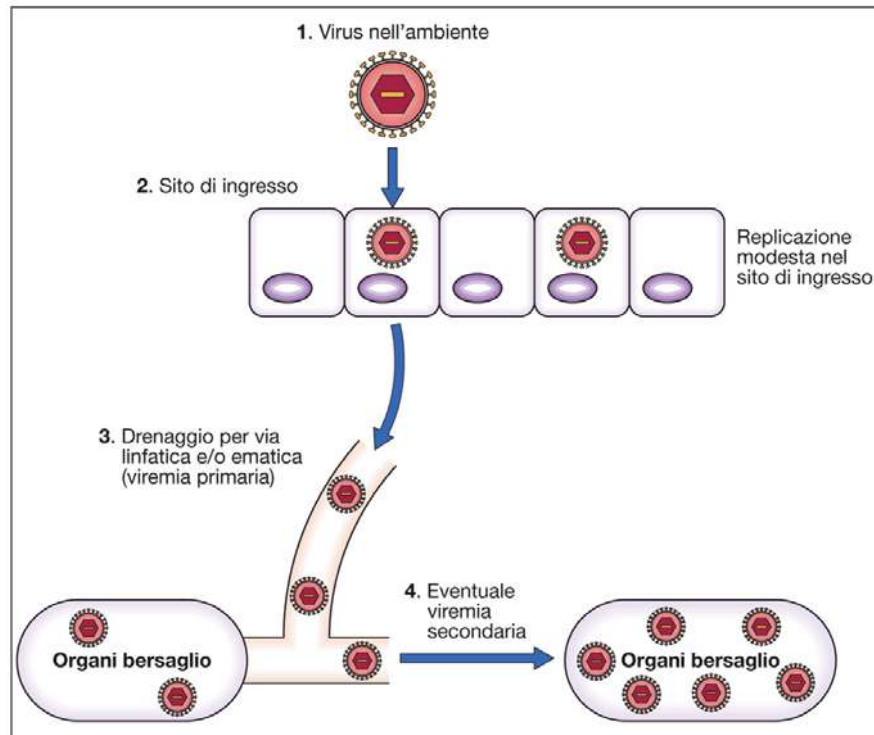
Alla replicazione primaria (quasi sempre asintomatica o paucisintomatica) segue una **diffusione sistemica**, nella quale cioè il virus diffonde **LONTANO dal sito di ingresso**.
Presuppone la immissione in **circolo** delle particelle infettanti.

La diffusione virale può avvenire per vie differenti:

1) **LINFATICA**

2) **EMATICA**

3) **NEURONALE**



DIFFUSIONE

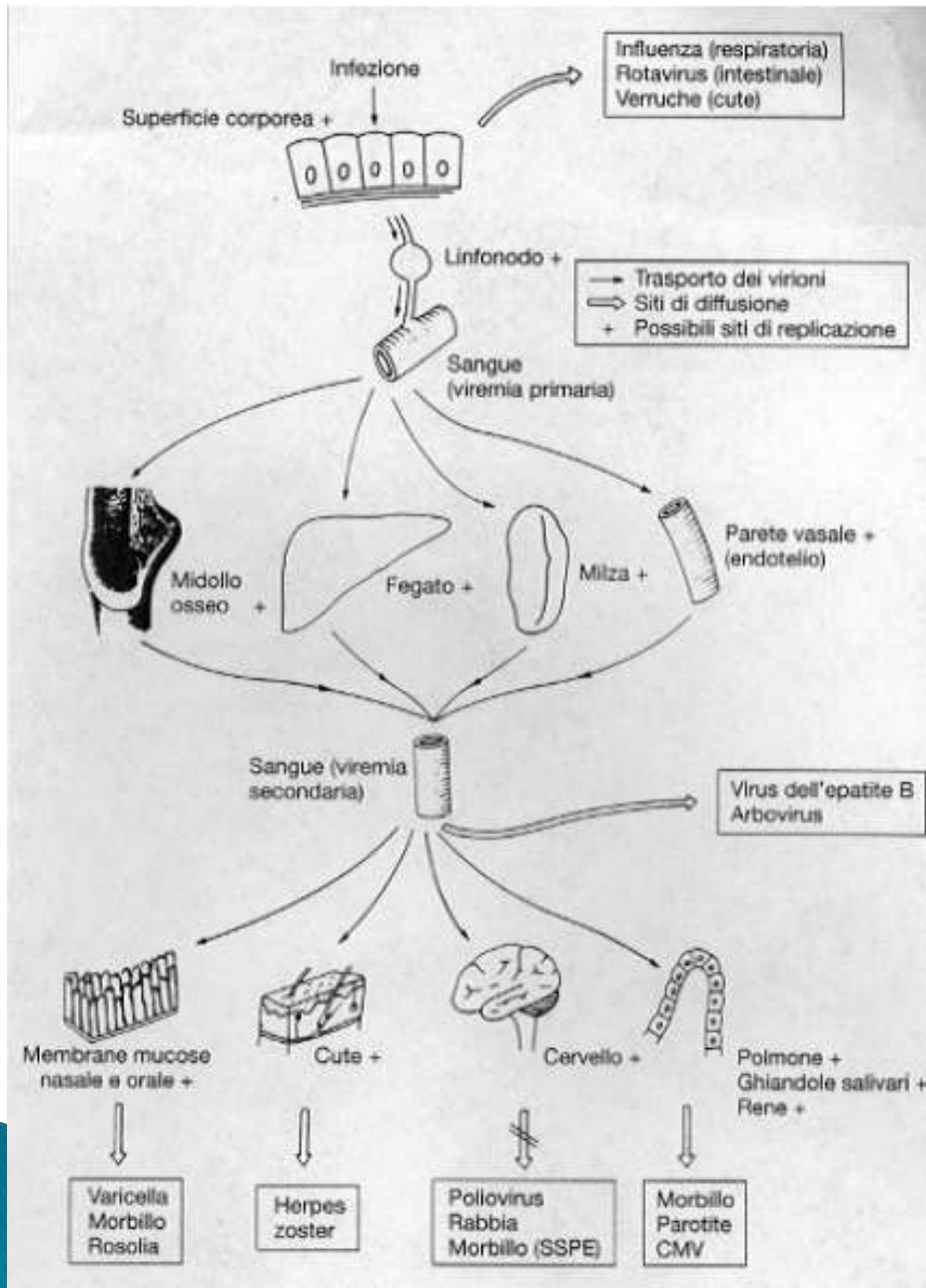
Anche la diffusione è legata alla capacità del virus di esprimere caratteri di virulenza.

In particolare deve possedere fattori che gli consentano di superare i meccanismi di difesa dell'ospite (sia aspecifici che specifici): **fattori efficienti a livello linfoematico nei confronti di ambedue le componenti della risposta immune.**

Es:

Alcuni virus riescono ad infettare i **linfociti** B e T e gli elementi circolanti della serie **monocito-macrofagica** (Es: EBV, HSV, HCMV, rosolia, i virus della febbre gialla, della dengue e di altre febbri emorragiche) → il virus realizza così un sistema di **diffusione protetta** (il virus intracellulare non può essere raggiunto dalle risposte immunitarie), e contemporaneamente modifica e **deprime le risposte** delle cellule che lo contengono.

DIFFUSIONE SISTEMICA: schema generale



1. Ingresso

Possibile replicazione nella mucose di primo impianto

2. Disseminazione

Viremia primaria

3. Infezione organi interni

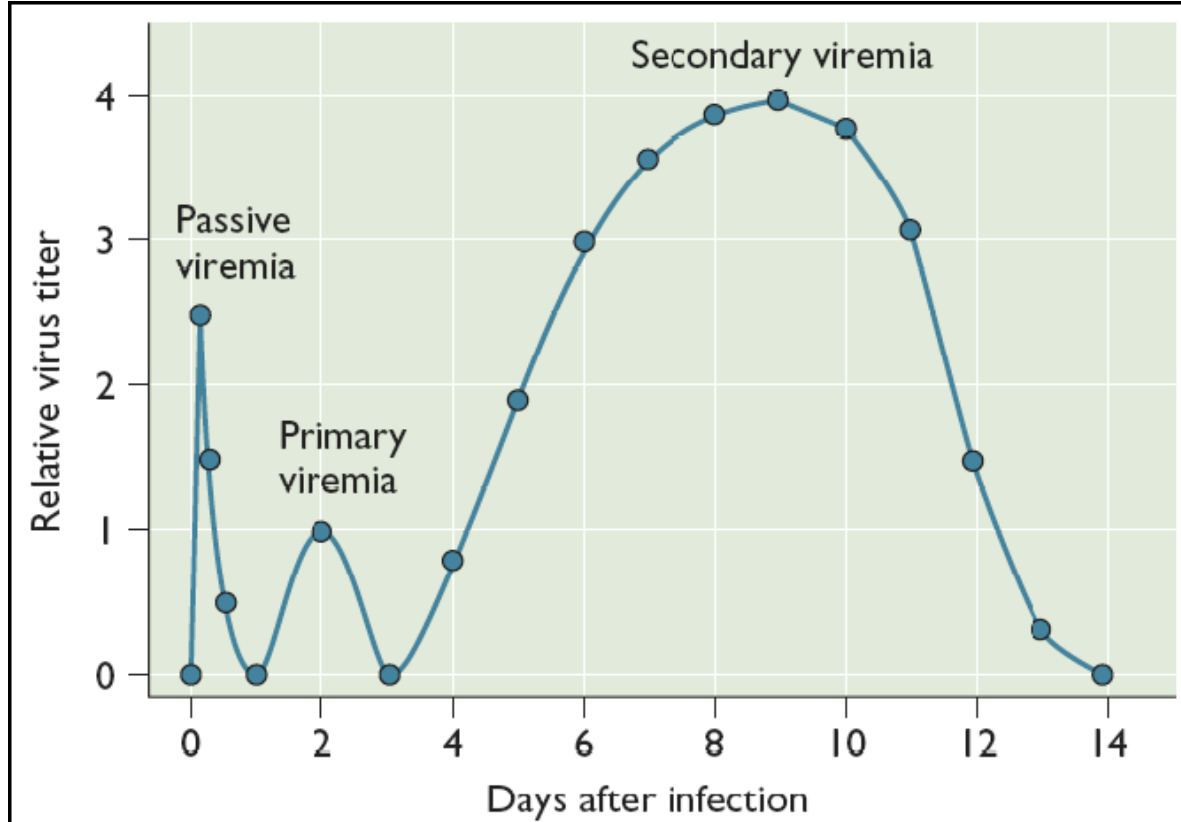
Possibile massiva replicazione

4. Disseminazione

Viremia secondaria

5. Infezione organi bersaglio

VIREMIA = presenza di virus nel sangue



Viremia PASSIVA: il virus è immesso in circolo senza che ci sia stata replicazione attiva (Es: trasfusione, puntura di insetto).

Viremia ATTIVA: il virus è introdotto nel circolo come conseguenza della replicazione attiva iniziale.



Viremia PRIMARIA: il virus è immesso nel sangue dopo la replicazione primaria nel sito di ingresso.

Viremia SECONDARIA: il virus viene prodotto e immesso nel sangue nel corso di una infezione disseminata: maggiore carico virale in circolo.

DISSEMINAZIONE AGLI ORGANI BERSAGLIO

Di solito coincide con l'inizio dei **SINTOMI**.

Ogni virus ha i propri organi bersaglio (**TROPISMO**), che dipende dalla presenza/assenza dei **RECETTORI**: virus dermatropi, epatotropi, neurotropi, ecc

PML = Progressive multifocal leucoencephalopathy
SSPE = Subacute Sclerosant PanEncephalitis
Croup virale = laringotracheobronchite acuta
Pleurodynia = complicazione polmonare-pleurica

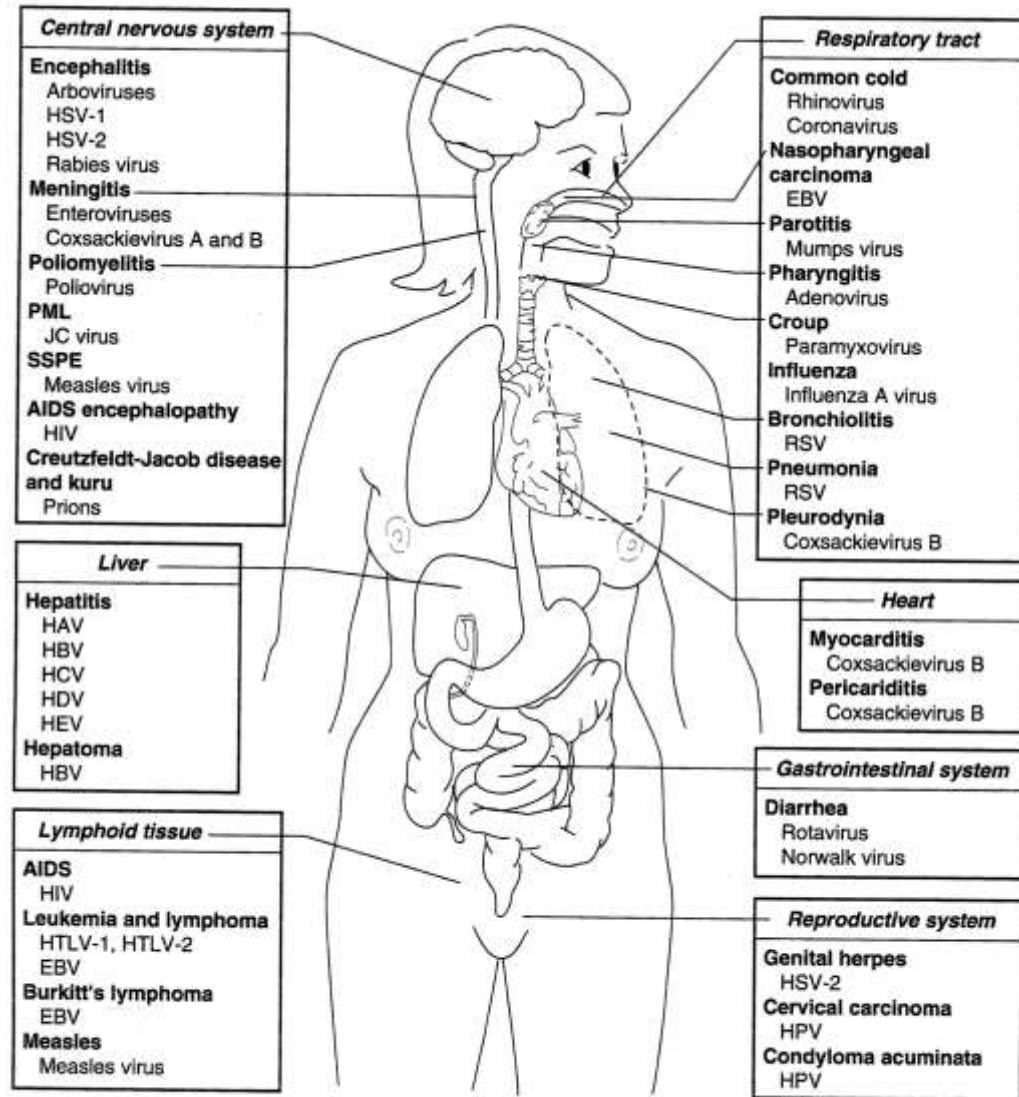


FIGURE 26-1. Target organs and tissues for the most important human pathogenic viruses. EBV = Epstein-Barr virus; HAV = hepatitis A virus; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus; HDV = hepatitis D virus; HEV = hepatitis E virus; HPV = human papillomavirus; HSV = herpes simplex virus; HTLV = human T-lymphotropic virus; PML = progressive multifocal leucoencephalopathy; RSV = respiratory syncytial virus; SSPE = subacute sclerosing panencephalitis.

I sintomi della malattia virale dipendono:

- 1. dalla replicazione del virus** (che danneggia l'organo bersaglio)
- 2. dalla risposta dell'organismo all'infezione**
(Es: i sintomi dell'influenza dipendono da IFN e citochine, sostanze prodotte dall'organismo; nel corso dell'epatite B le cellule del fegato infettate dal virus sono distrutte dalla risposta immune dell'ospite)

Periodo di INCUBAZIONE

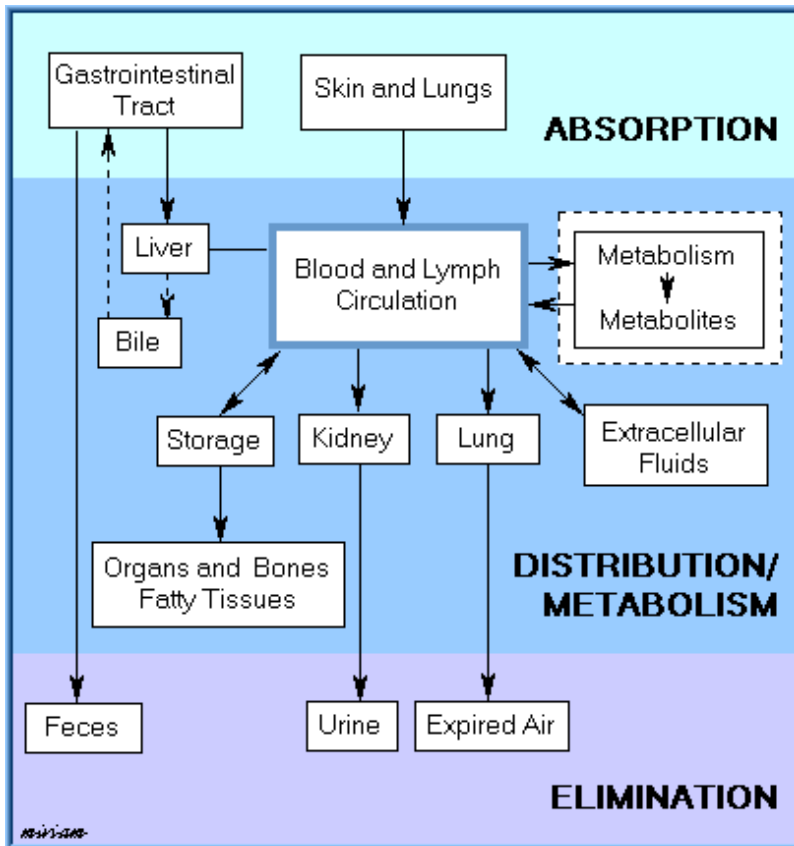
È il tempo che intercorre fra inizio dell'**infezione** e **malattia** clinicamente evidente.

Cambia a seconda del virus e coincide con lo sviluppo delle varie fasi (replicazione nel sito di ingresso, viremia, organi bersaglio, ecc.).

TABELLA 49-4. Periodi di incubazione delle più comuni infezioni virali

Malattia	Periodo di incubazione (giorni)*
Influenza	1-2
Raffreddore comune	1-3
Bronchiolite, "croup"	3-5
Patologia respiratoria acuta (da adenovirus)	5-7
Dengue	5-8
Herpes simplex	5-8
Enterovirus	6-12
Poliomielite	5-20
Morbillo	9-12
Vaiolo	12-14
Varicella	13-17
Parotite	16-20
Rosolia	17-20
Mononucleosi	30-50
Epatite A	15-40
Epatite B	50-150
Rabbia	30-100
Papilloma (verruche)	50-150
HIV (sindrome da immunodeficienza acquisita)	1-10 anni

III TAPPA: ESITO DELL'INFEZIONE



Si possono verificare diverse possibilità:

1. Il virus viene completamente **ELIMINATO** dall'organismo, grazie alle difese immunitarie: **RISOLUZIONE** dell'infezione (Es: Raffreddore, Influenza, Epatite A). La via di eliminazione influenza la trasmissione.
2. Le difese dell'organismo contrastano il virus, la malattia si riduce o scompare, ma il virus persiste nell'organismo (infezione **PERSISTENTE**).

2. INFEZIONE PERSISTENTI

Ci possono essere varie possibilità:

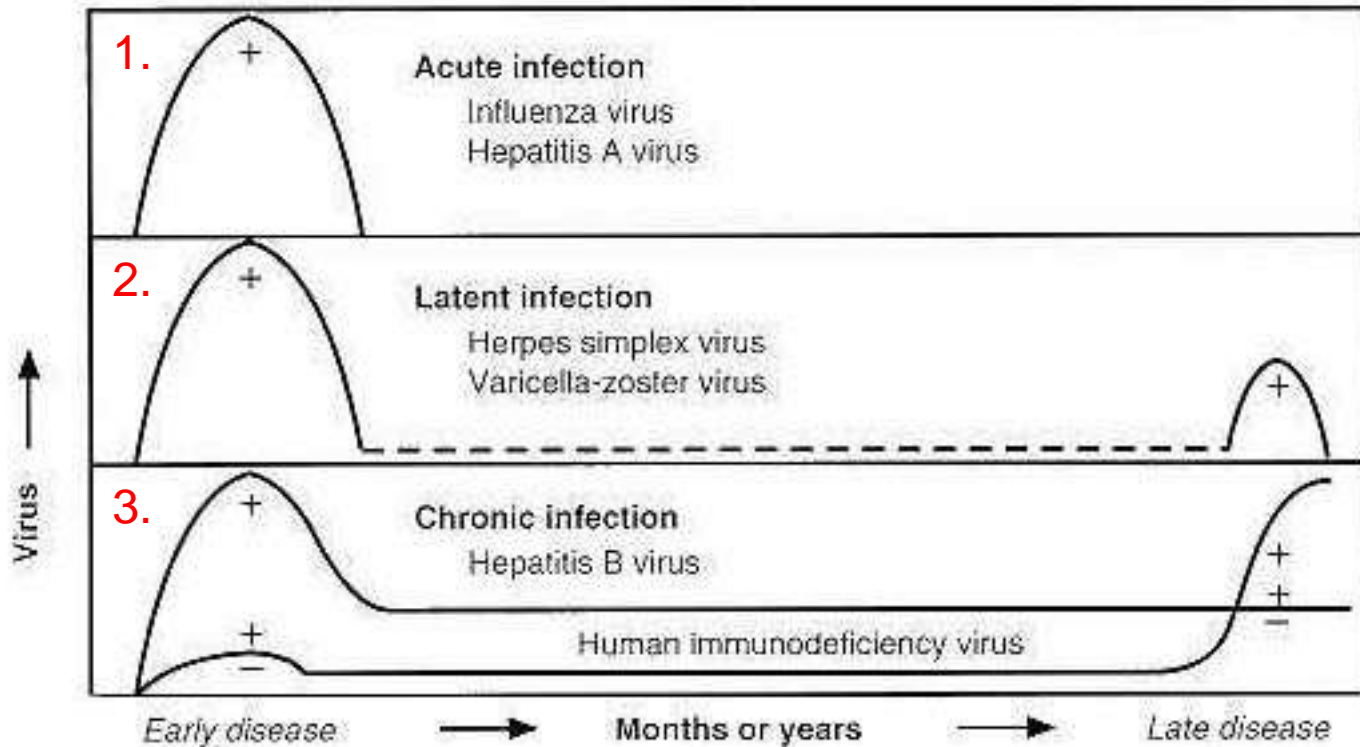
1. Infezione CRONICA:

le difese dell'organismo contrastano il virus, la malattia si riduce o scompare, ma il virus persiste nell'organismo, **replicando a bassi livelli**. Il paziente conduce una vita quasi normale anche per molti anni, finchè gradatamente non si sviluppa una grave malattia (Es: HBV, HCV, HIV)

2. Infezione LATENTE:

le difese dell'organismo impediscono al virus di replicare, la malattia finisce, ma il virus non è eliminato dall'organismo. Il genoma del virus rimane in alcune cellule, **senza replicare** (latente). In condizioni particolari, può riattivarsi dando luogo alle *recidive*. Si verifica una infezione produttiva, generalmente limitata, seguita da una nuova latenza (Es: HSV, VZV).

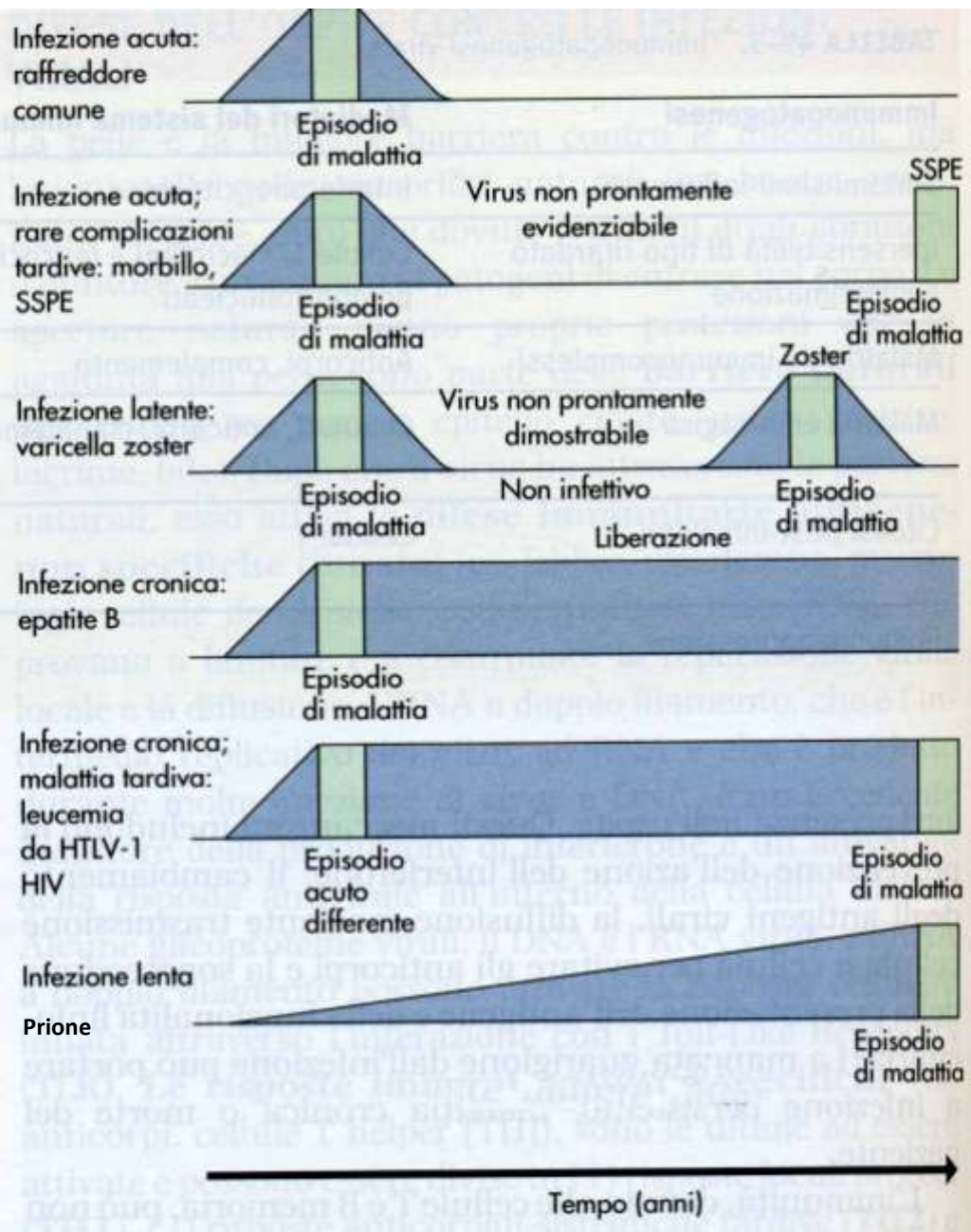
INFEZIONI ACUTE e PERSISTENTI



Caso 1. Il virus scompare dall'organismo e c'è guarigione completa.

Casi 2 e 3. L'infezione diventa persistente.

Nelle infezioni latenti il virus "scompare" per poi ricomparire in seguito ad eventuale riattivazione (2). Nelle infezioni croniche c'è continua presenza del virus, che continua a replicare a livelli molto bassi e per lungo tempo, causando sintomi più leggeri ma in progressiva evoluzione (3).



Infezione acuta e diversi tipi di infezione persistente.

BLU rappresenta la presenza di virus
VERDE indica l'episodio di malattia

(SSPE = *Panencefalite Subacuta Sclerosante*)

INFEZIONI PERSISTENTI: ONCOGENESI

In seguito all'infezione con alcuni specifici tipi di virus si possono sviluppare tumori (ONCOGENESI VIRALE).

Si stima che circa il 10% dei tumori possano essere associati ad infezione virale.

Alcuni virus stabiliscono infezioni **persistenti** che possono stimolare la cellula a proliferare in modo incontrollato: inibiscono l'apoptosi, attivano geni che causano la divisione cellulare, inattivano proteine che regolano la proliferazione cellulare (oncosoppressori), ecc.

Es: Human T lymphotropic Virus = leucemie

Papillomavirus = carcinomi della cervice uterina

Epatite B e C = tumori del fegato

Virus di Epstein Barr = linfomi

Herpesvirus umano 8 = Sarcoma di Kaposi.

INFEZIONI INAPPARENTI O ASINTOMATICHE

Sono **molto comuni**: infezioni transitorie, che non causano malattie evidenti e sintomi chiari.

Hanno una **grande importanza epidemiologica** perchè rappresentano una importante fonte di disseminazione del virus; conferiscono immunità.

Si verificano quando l'organismo riesce a controllare l'infezione prima che raggiunga l'organo bersaglio.

Es: oltre il 90% di adulti ha anticorpi contro il virus varicella-Zoster, ma solo la metà di essi ricorda di avere avuto la varicella.

