

PATOGENESI VIRALE

(dal greco πατος = dolore)

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** di come il virus ha risolto i suoi tre problemi “esistenziali” (riprodursi, trasmettersi, difendersi)(Es: distruzione della cellula ospite)
- 2) la conseguenza della **RISPOSTA** dell’ospite: spesso la risposta immunitaria non colpisce esclusivamente il virus, ma può causare danni collaterali con danno 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) e molte infezioni virali sono asintomatiche.

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.

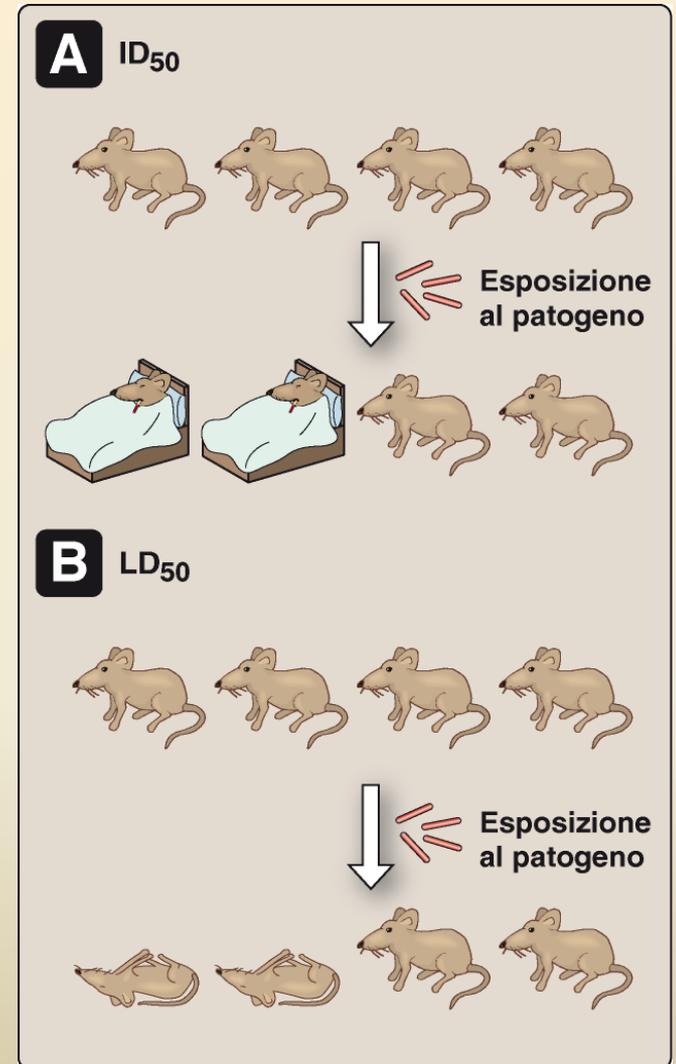
^cLCMV, lymphocytic choriomeningitis virus.

Virulenza

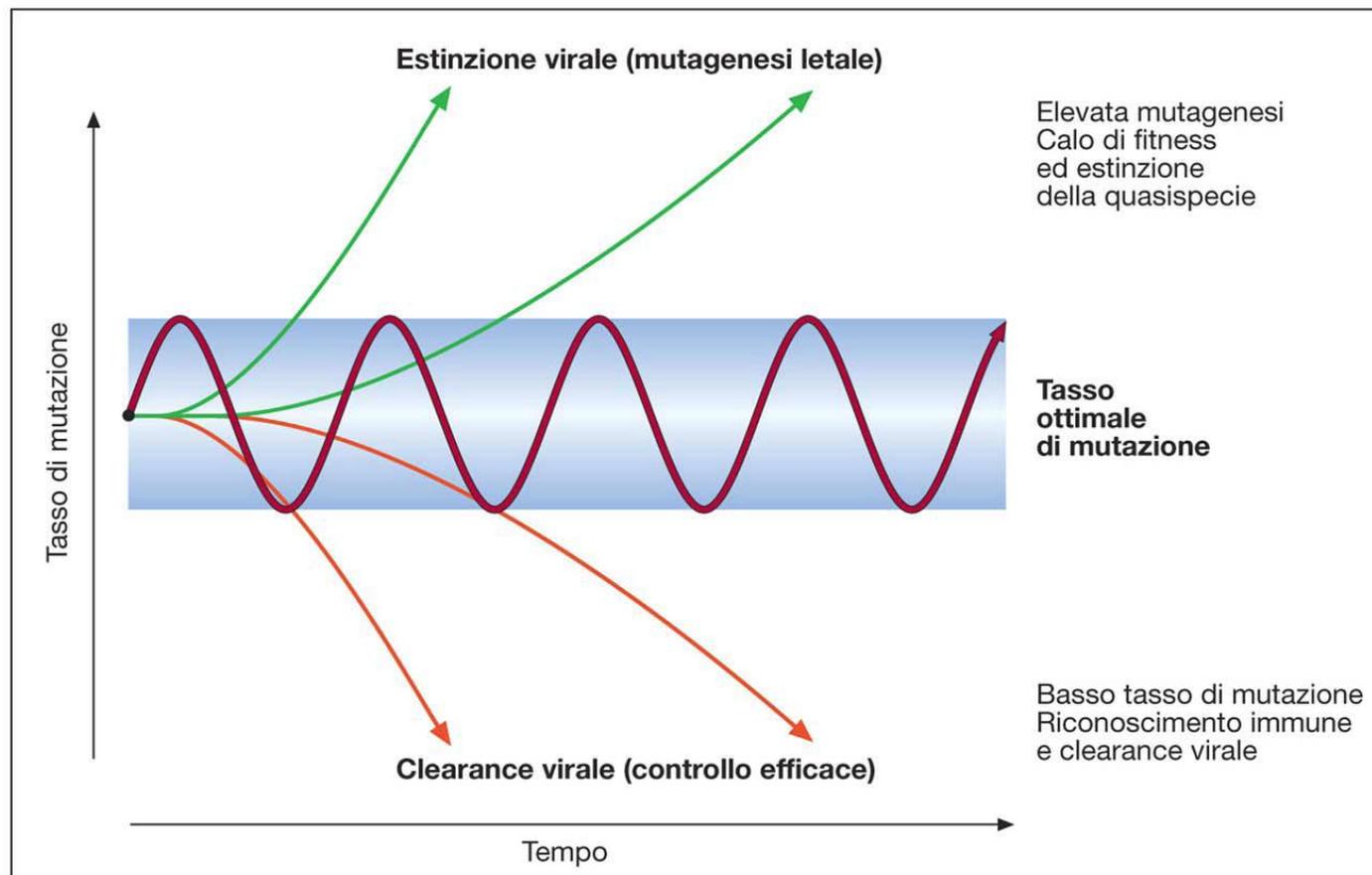
La virulenza è una proprietà relativa, e per quantificare la virulenza si usano parametri come la **Dose Infettante 50** (ID_{50} , la dose che infetta il 50% delle colture) o la **Dose Letale 50** (DL_{50} , la dose infettante che uccide il 50% degli animali inoculati).

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 (o la mancanza di essa) e la virulenza per ciascun tipo di virus può essere determinata da mutazioni nel genoma: **TASSO OTTIMALE**

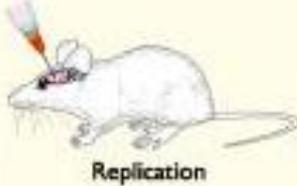
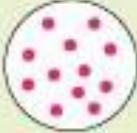


Virus Attenuati

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

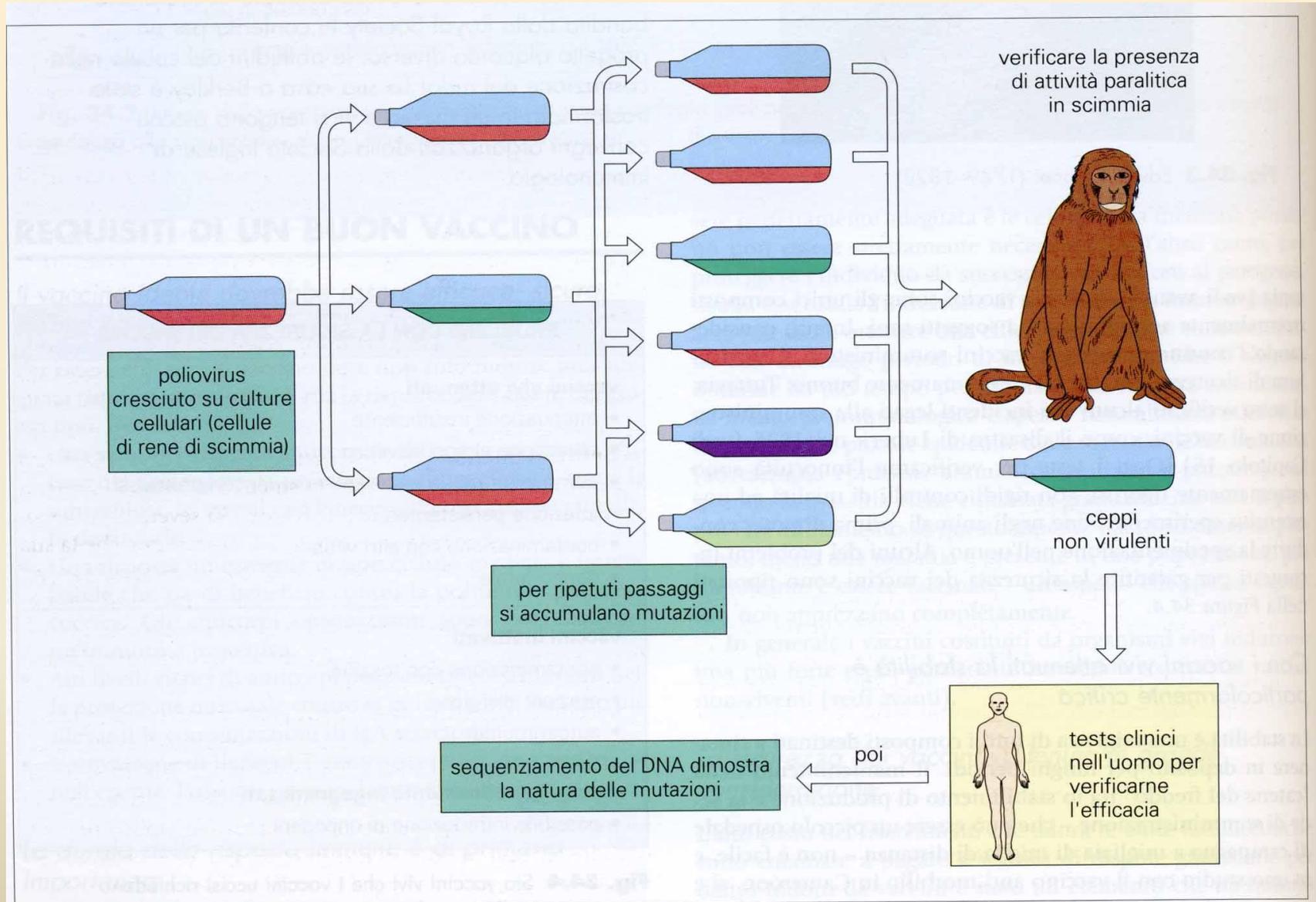


Fig. 34.5 Vaccini vivi attenuati (ad esempio anti-polio) sono stati inizialmente ottenuti facendo crescere i virus in condizioni non naturali, e selezionando i mutanti con ridotta virulenza che si generavano causalmente.

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

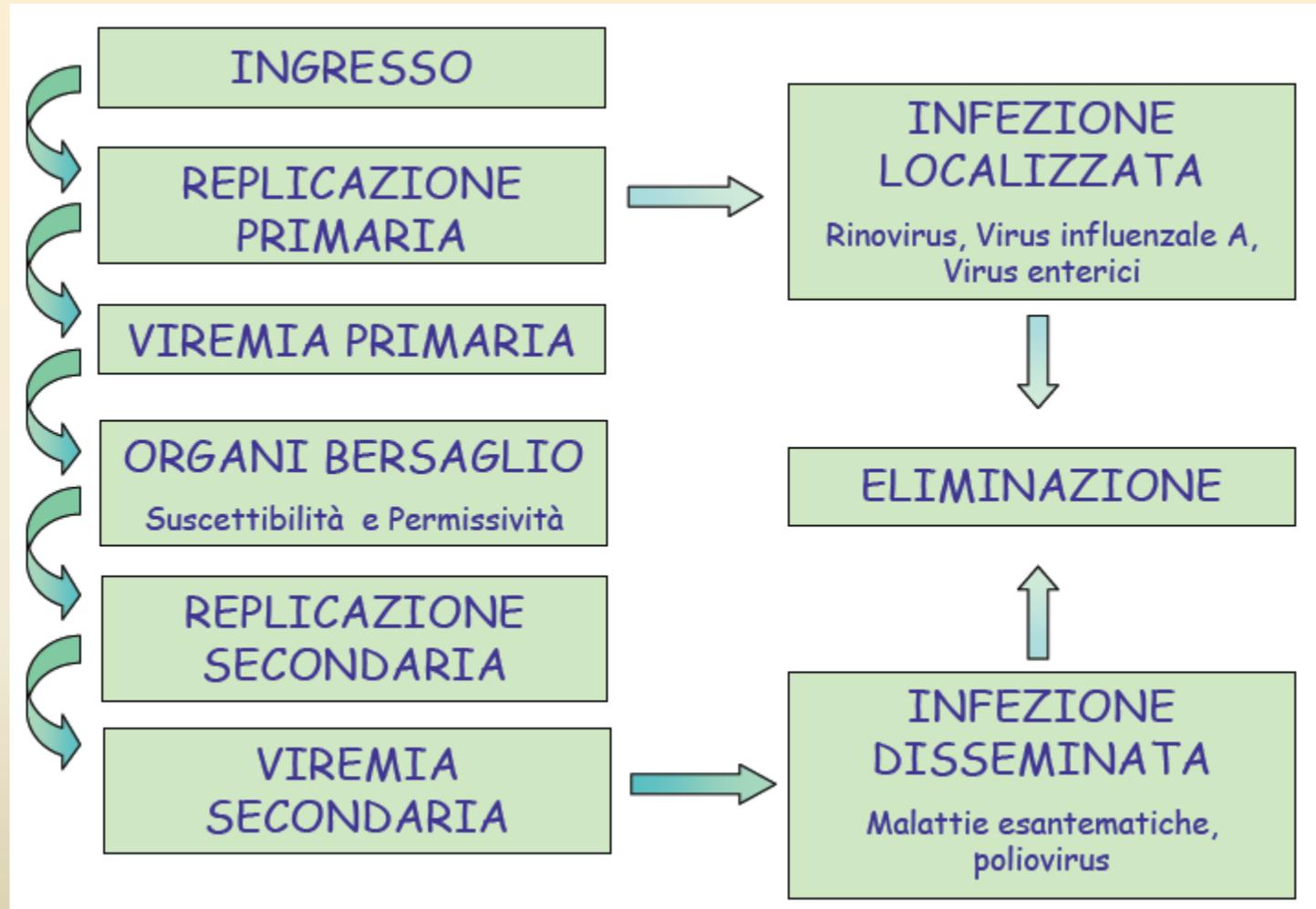
PATOGENESI DELLE INFEZIONI VIRALI

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

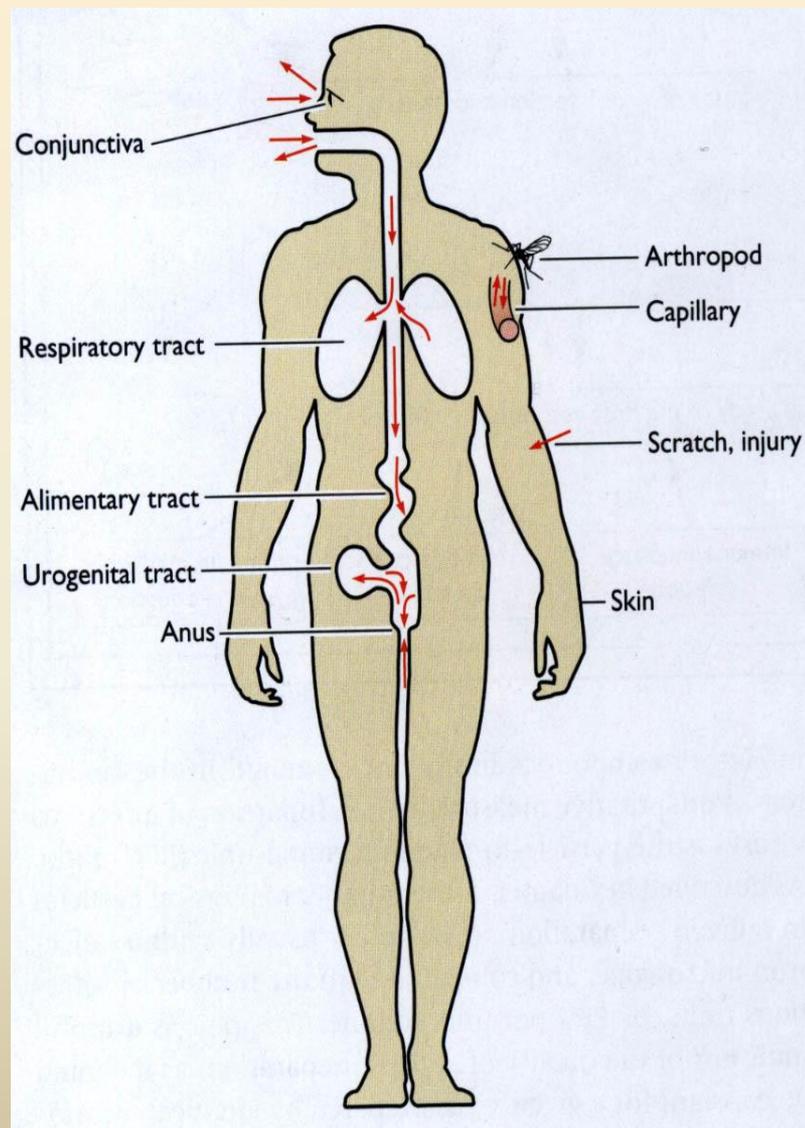
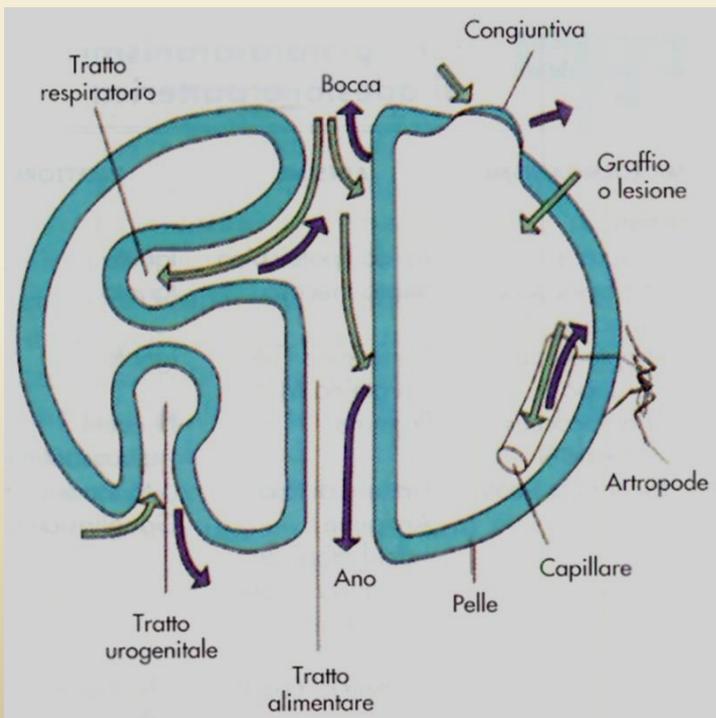
TAPPE COMUNI A QUASI TUTTE LE INFEZIONI VIRALI



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.



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.

- trasmissione per via **respiratoria** (molto comune): scarsamente influenzata dalle condizioni economico sociali, può subire influenze ambientali e stagionali
- trasmissione per via **gastrointestinale** (molto comune): influenzata dalle condizioni economico sociali: alimenti contaminati, scarsa bonifica ambientale
- trasmissione per via **sessuale** (meno comune, ma frequente): influenzata dal grado di promiscuità sessuale; interessa soggetti adulti
- trasmissione attraverso **lesioni della cute** provocate da insetti e animali: può subire influenze ambientali e stagionali
- trasmissione attraverso **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

Esempi di virus che entrano attraverso la pelle

Table 4.1 Examples of viruses entering through the skin

Virus	Disease
Entry via abrasions	
Papillomaviruses	Warts
Poxviruses (cowpox, orf)	Vesicular or nodular lesions on milkers' fingers
Herpes simplex viruses	Herpetic lesions on face, fingers, genitalia
Entry via abrasions or inoculation with contaminated needle	
Hepadnavirus	Hepatitis B
Lentiviruses (HIV)	AIDS
Entry via insect or animal bites	
Arboviruses	Various tropical fevers
Lyssavirus	Rabies

Esempi di virus che entrano attraverso le mucose

Table 4.2 Examples of viruses entering through mucous membranes

Virus	Disease
Entry via respiratory tract	
Orthomyxoviruses	Influenza
Paramyxoviruses	Measles, mumps, parainfluenza, respiratory syncytial disease
Rhinoviruses	Common cold
Varicella-zoster	Chickenpox
Entry via gastrointestinal tract	
Poliovirus	Poliomyelitis
Other enteroviruses	Febrile illnesses affecting muscles or CNS
Rotavirus	Gastroenteritis
Entry via conjunctiva	
Enterovirus type 70	Conjunctivitis
Adenovirus type 8	Keratoconjunctivitis
Entry via genital tract	
Lentivirus (HIV)	AIDS
Hepadnavirus	Hepatitis B
Herpes simplex	Herpetic lesions of cervix, urethra
Papillomavirus	Warts on cervix, possibly cancer

II TAPPA:

DIFFUSIONE DEL VIRUS NELL'ORGANISMO OSPITE

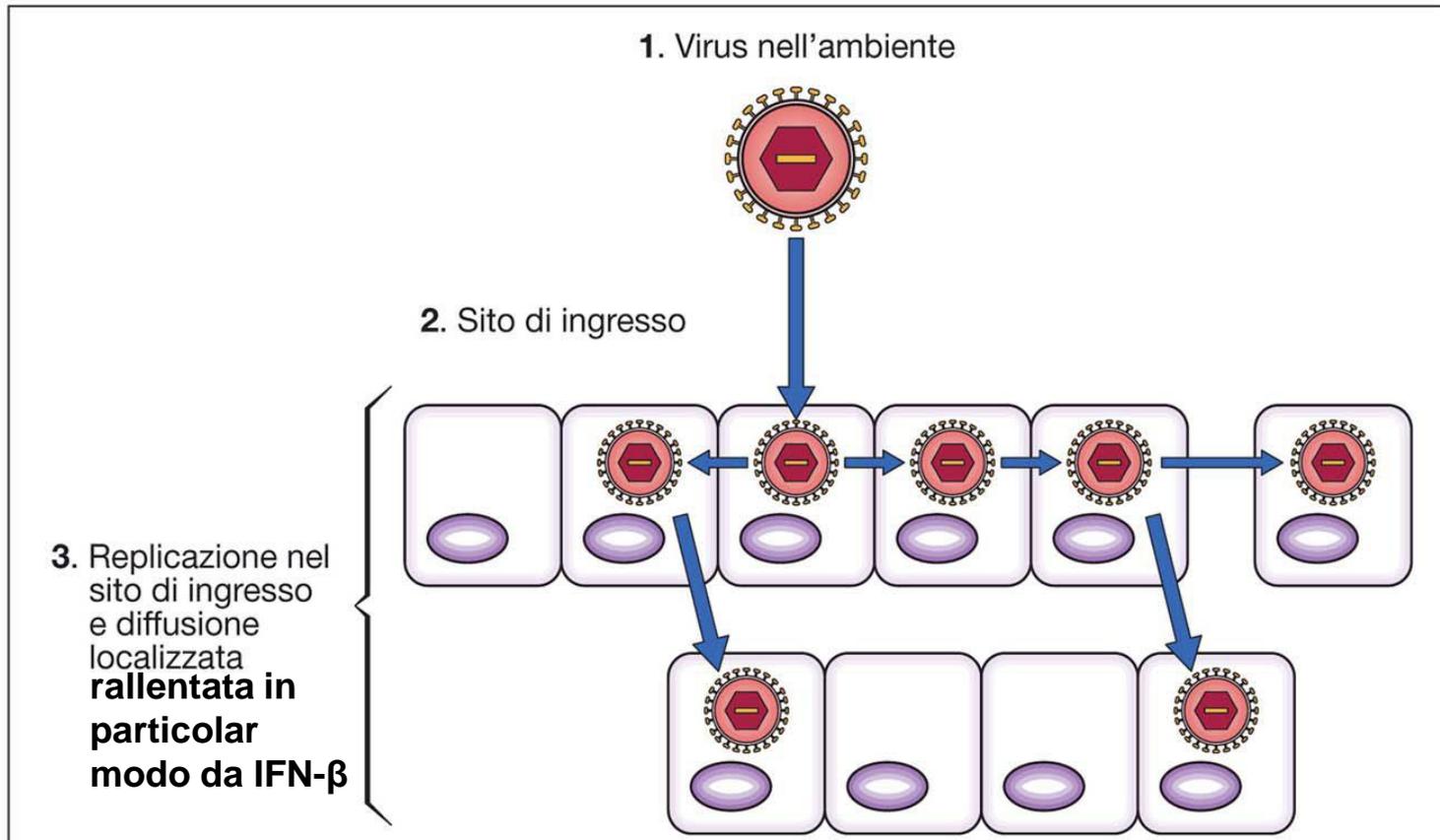
I virioni prodotti possono:

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

1. INFEZIONE LOCALIZZATA



CARATTERISTICHE DELLE INFEZIONI LOCALIZZATE

- Restano **circoscritte ai tessuti del sito di ingresso** o a quelli ad esso contigui (Es: Rhinovirus)
- Di solito infezioni **dell'epitelio superficiale**: cute, congiuntiva e mucose del tratto respiratorio, gastrointestinale e genitale.
- Dopo la penetrazione, il virus compie una **replicazione primaria** nelle cellule permissive dislocate in corrispondenza o in prossimità 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, malattia esclusivamente respiratoria; rotavirus, infezione esclusivamente intestinale) la replicazione primaria può divenire essa stessa causa di **malattia sintomatica**. Ci può essere sintomatologia generale anche se la replicazione è localizzata (Es: influenza)

2. INFEZIONI DISSEMINATE

- La replicazione primaria è di solito limitata e quasi sempre asintomatica o paucisintomatica (manifestazioni della fase prodromica della malattia) (Es: malattie esantematiche, infezioni da virus parotitico, poliovirus, coxsackievirus, ecc.).
- Alla replicazione primaria segue una **diffusione sistemica**, nella quale cioè il virus diffonde **LONTANO dal sito di ingresso**.
- Presuppone la immissione in **circolo** delle particelle infettanti.
- Per alcuni virus la disseminazione per via ematica può proseguire anche e dopo la produzione di anticorpi neutralizzanti, infatti i virioni possono essere veicolati all'interno di cellule (monociti o linfociti attivati).

DIFFUSIONE

Come la penetrazione, anche la diffusione è condizionata dalla capacità del virus di esprimere **caratteri di virulenza** che gli consentano di superare i meccanismi di difesa dell'ospite (sia aspecifici che specifici).

In particolare deve possedere **fattori efficienti a livello linfoematico nei confronti di ambedue le componenti della risposta immune: umorale e cellulare.**

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)

Ciò è molto importante per la diffusione, in quanto 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.

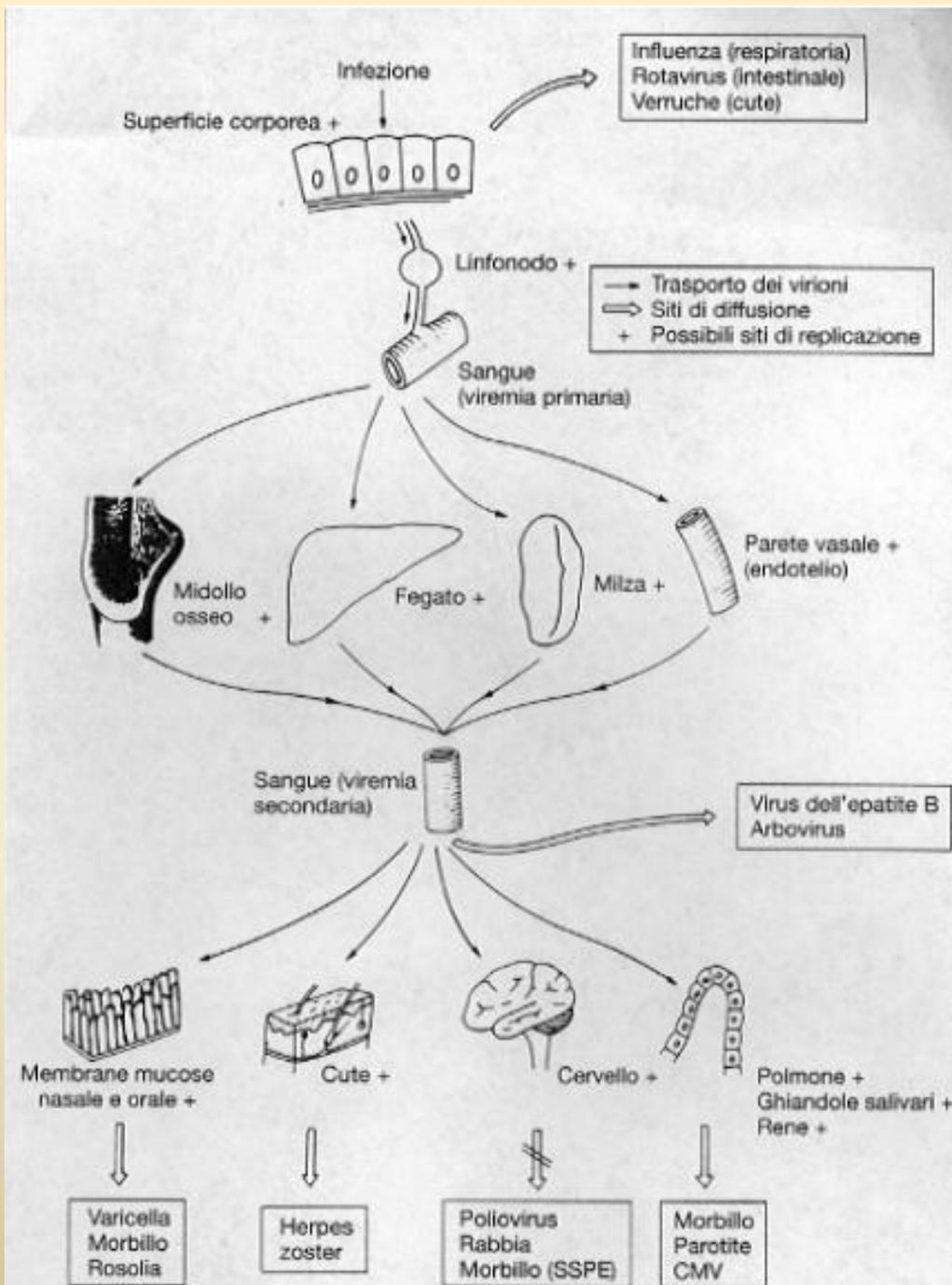
DIFFUSIONE SISTEMICA

schema generale

1. Il virus entra attraverso **tessuto epiteliale/mucose** dove effettua una limitata replicazione.
2. Il virus prodotto migra ai **linfonodi regionali**: alcuni virioni vengono distrutti dai macrofagi, altri passano nel circolo sanguigno determinando una **VIREMIA PRIMARIA** (fase generalmente asintomatica o pauci-sintomatica) che a volte dà origine ai prodromi della malattia e febbre.
3. Dal sangue il virus accede al **sistema reticolo-endoteliale** di organi come fegato, milza, midollo osseo, in cui può replicare.
4. In questo ciclo di amplificazione viene prodotta una grande quantità di virus che si riversa nel circolo sanguigno causando una **VIREMIA SECONDARIA**.
5. Dal circolo sanguigno il virus raggiunge il/gli **organi bersaglio** determinando l'insorgenza della malattia.

*Presuppone il **drenaggio per via linfatica**: nei linfonodi il virus può transitare senza conseguenze, oppure essere fagocitato e degradato dai macrofagi, oppure replicarsi. I macrofagi espongono gli antigeni virali ai linfociti, per le risposte immuni specifiche.*

Diffusione dei virioni nell'organismo umano in corso di infezione.



1. Ingresso
Possibile
replicazione nella
mucose di primo
impianto

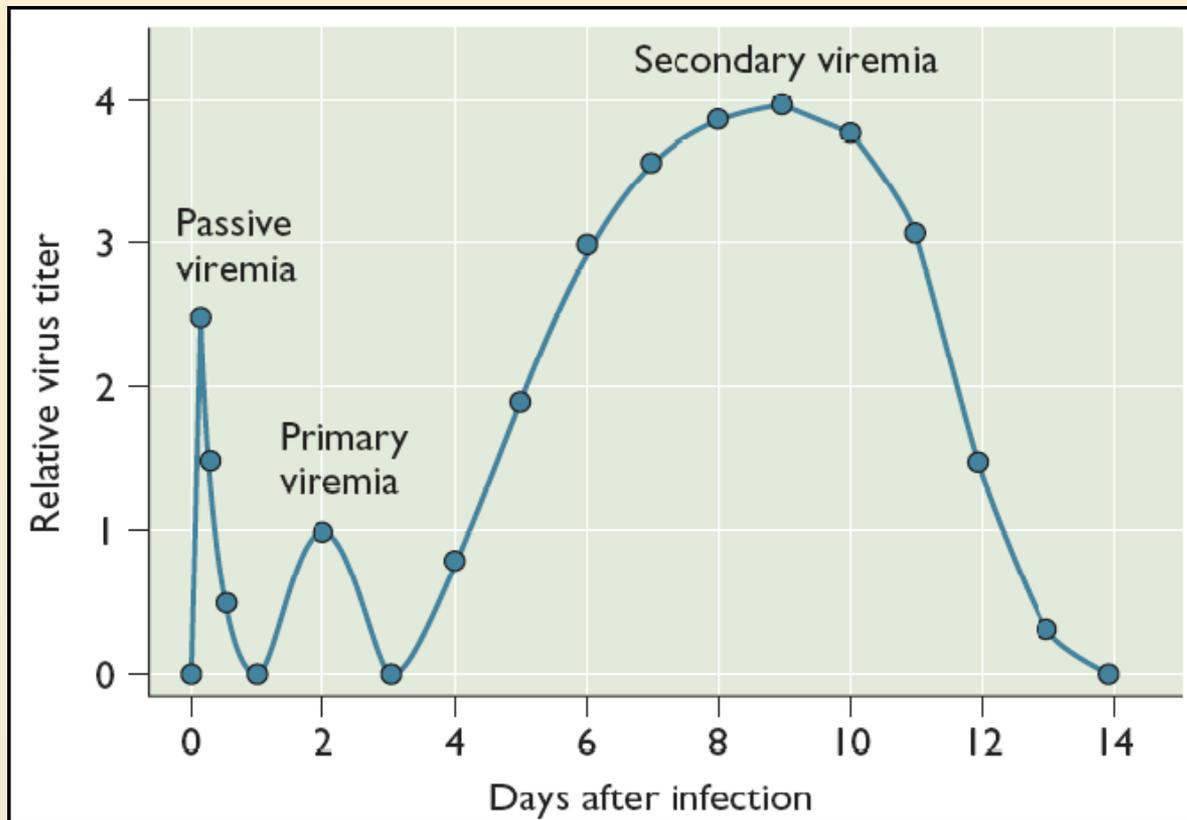
2. Disseminazione
Viremia primaria

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.

Es: virus rabbia, breve replicazione nel sito 1° di infezione (muscolo) → viremia 1^ e diffusione del virus al CNS (cellule target) → replicazione massiva che porta a viremia 2^ e comparsa dei sintomi. La vaccinazione è efficace se fatta prima della viremia 2^ (danni al CNS contenuti).

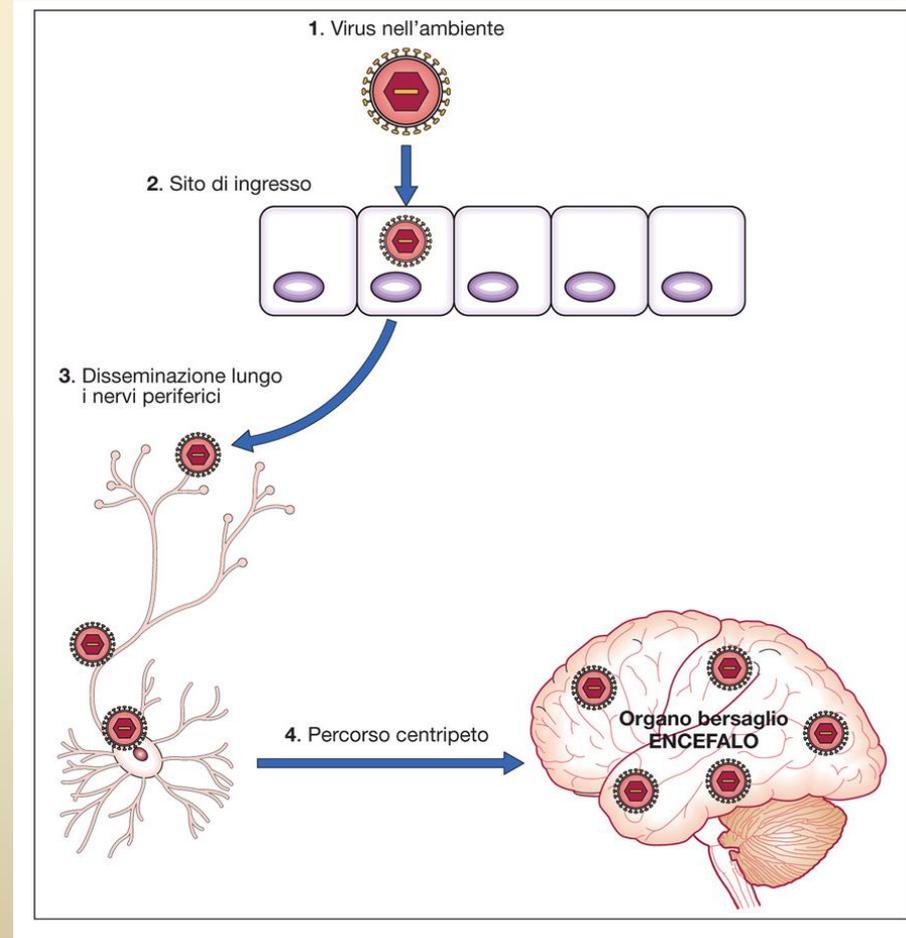
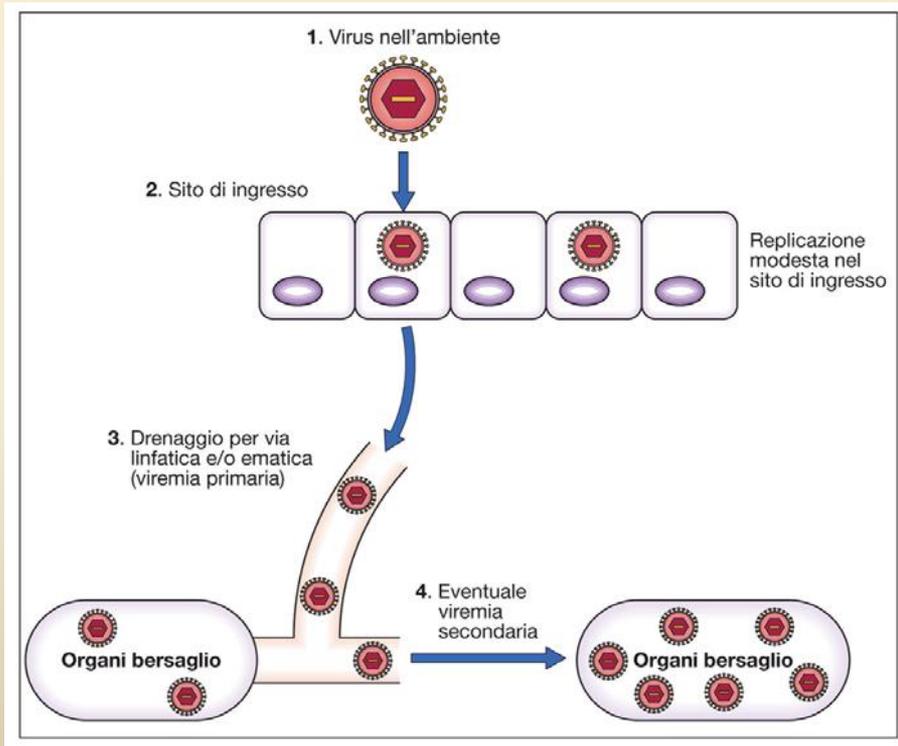
INFEZIONE DISSEMINATA

La diffusione virale può avvenire per vie differenti:

1) **LINFATICA**

2) **EMATICA**

3) **NEURONALE**



* Rabdovirus, α -Herpesvirus, Poliovirus

DISSEMINAZIONE AGLI ORGANI BERSAGLIO

Di solito coincide con l'inizio dei SINTOMI evidenti.

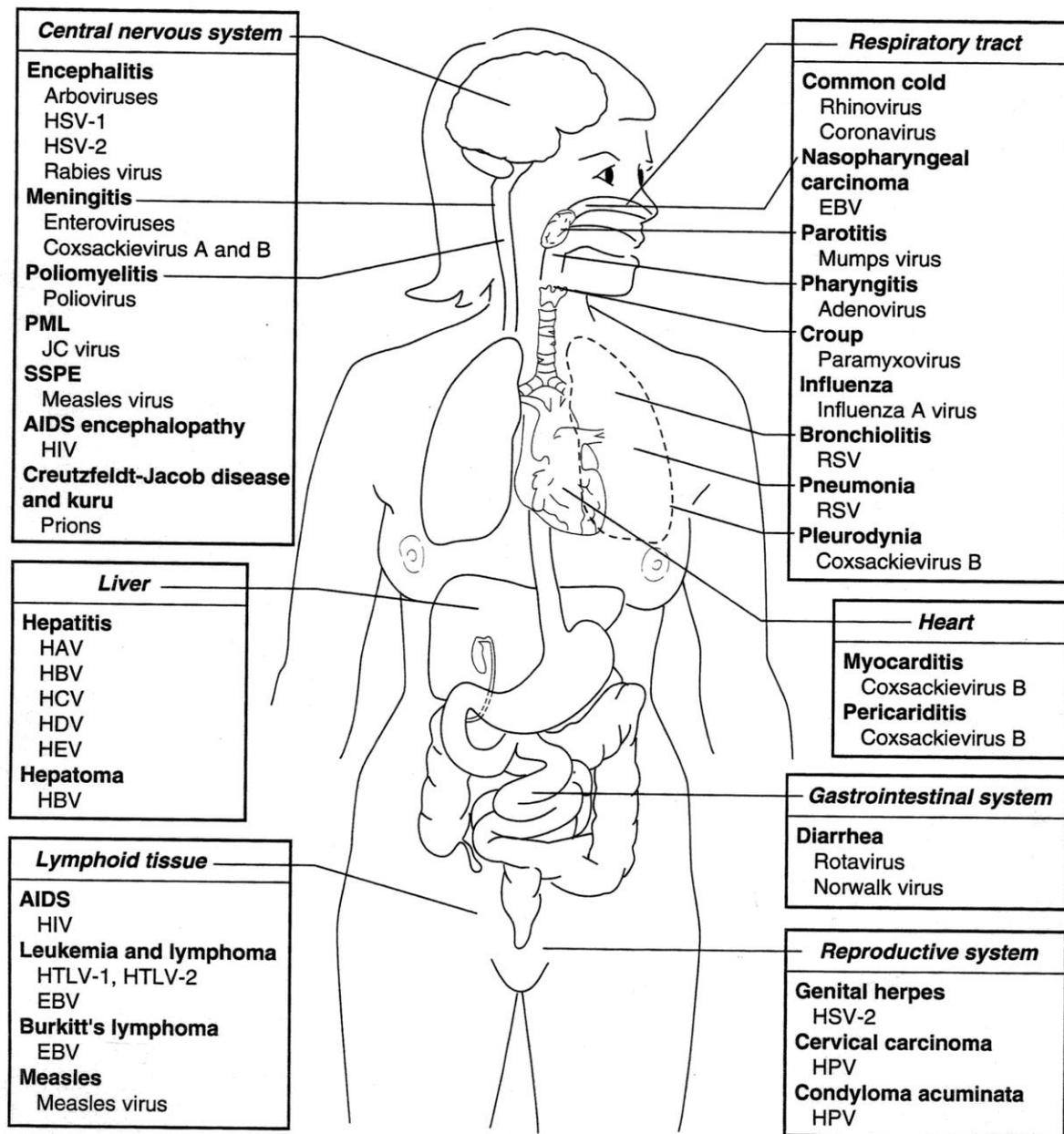
Ogni virus ha i propri organi bersaglio (**TROPISMO**), che dipende dalla presenza/assenza dei **RECETTORI**: virus dermatropi, epatotropi, neurotropi, ecc

VIRUS	RECETTORE	CO-RECETTORE
HIV	CD4	CCR5 or CXCR4
EBV	CR2	
HSV-1	eparan solfato	Ig-like
Poliovirus	Ig-like	
Influenza A	Acido sialico	
Rhinovirus	ICAM-1	

La capacità di infettare le cellule dell'organo bersaglio dipende però anche dallo stato metabolico delle cellule bersaglio (**permissività**).

Es: influenza ormonale nella sensibilità a Coxackievirus: topo neonato sensibile, ma non l'adulto; virus della parotite: si localizza più frequentemente nel testicolo dell'adulto che del bambino

Schema degli organi bersaglio delle infezioni virali



PML = Progressive multifocal leukoencephalopathy
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 leukoencephalopathy; *RSV* = respiratory syncytial virus; *SSPE* = subacute sclerosing panencephalitis.

Di solito l'infezione diventa clinicamente evidente quando il virus raggiunge gli organi bersaglio

I sintomi 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:

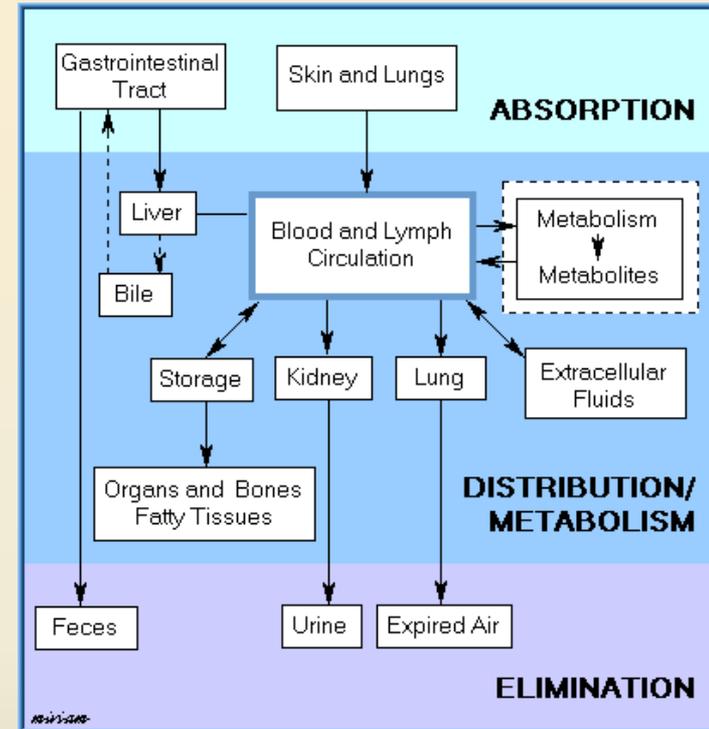
- 1.** Il virus viene completamente **ELIMINATO** dall'organismo, grazie alle difese immunitarie: **RISOLUZIONE** dell'infezione (Es: Raffreddore, Influenza, Epatite A)
- 2.** Le difese dell'organismo contrastano il virus, la malattia si riduce o scompare, ma il virus persiste nell'organismo (infezione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

1. ELIMINAZIONE DEL VIRUS DALL'ORGANISMO OSPITE

Assicura al virus la sua permanenza nella sua particolare sfera ecologica e ne determina le modalità di trasmissione.

Può avvenire attraverso:

- le vie **respiratorie** (Rinovirus, Influenza A);
- l'apparato **digerente** (HAV, Poliovirus);
- la via **ematica** (HCV, HIV, etc);
- le secrezioni **genitali** (HSV-2, Papovavirus, HIV, etc);
- **più vie** in momenti diversi dell'infezione (Enterovirus)
- le **cellule germinali** (Retrovirus in topi portatori).



Le via di eliminazione più frequenti sono quelle **RESPIRATORIA** e **DIGERENTE**.

NB - In alcuni casi un virus può avere più vie di eliminazione, ma solo una di esse è efficiente per la trasmissione (s: virus morbillo viene eliminato per via respiratoria e con le urine, ma viene trasmesso solo per via respiratoria)

2. INFEZIONE PERSISTENTI

Ci possono essere varie possibilità:

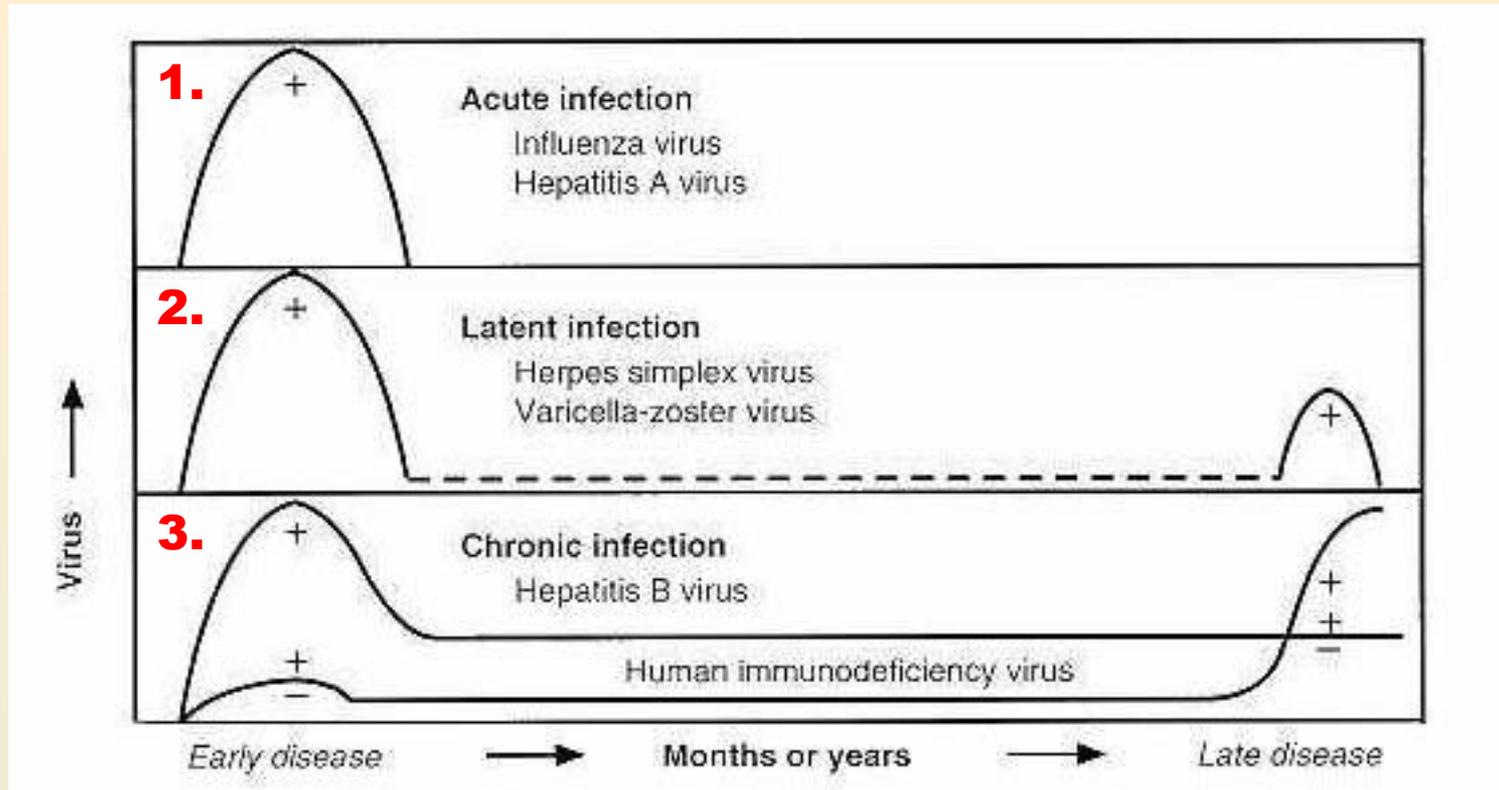
1. Infezione CRONICA:

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.

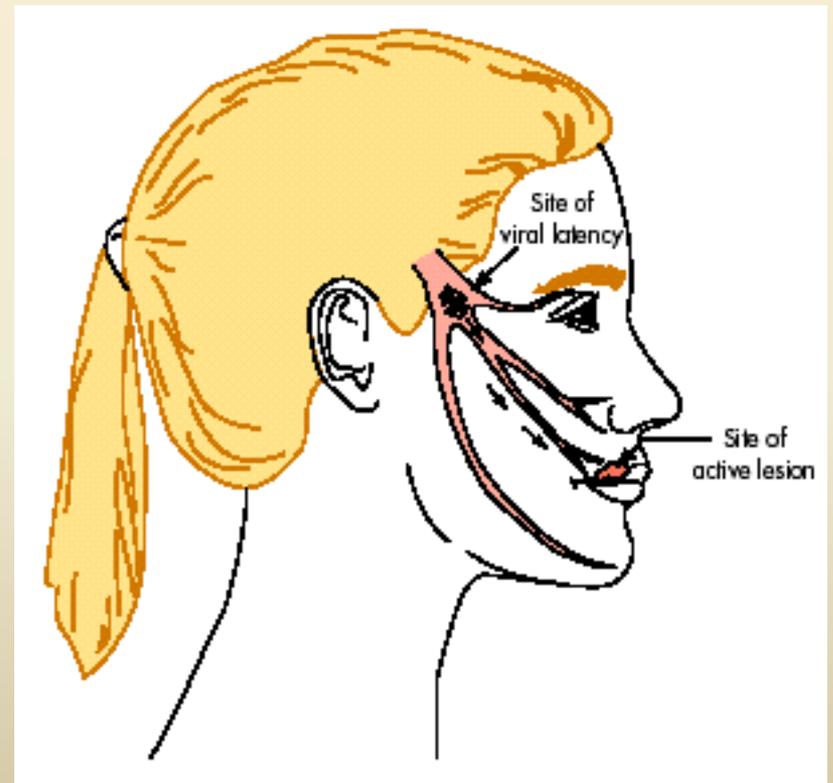
Casi 2 e 3. L'infezione diventa persistente.

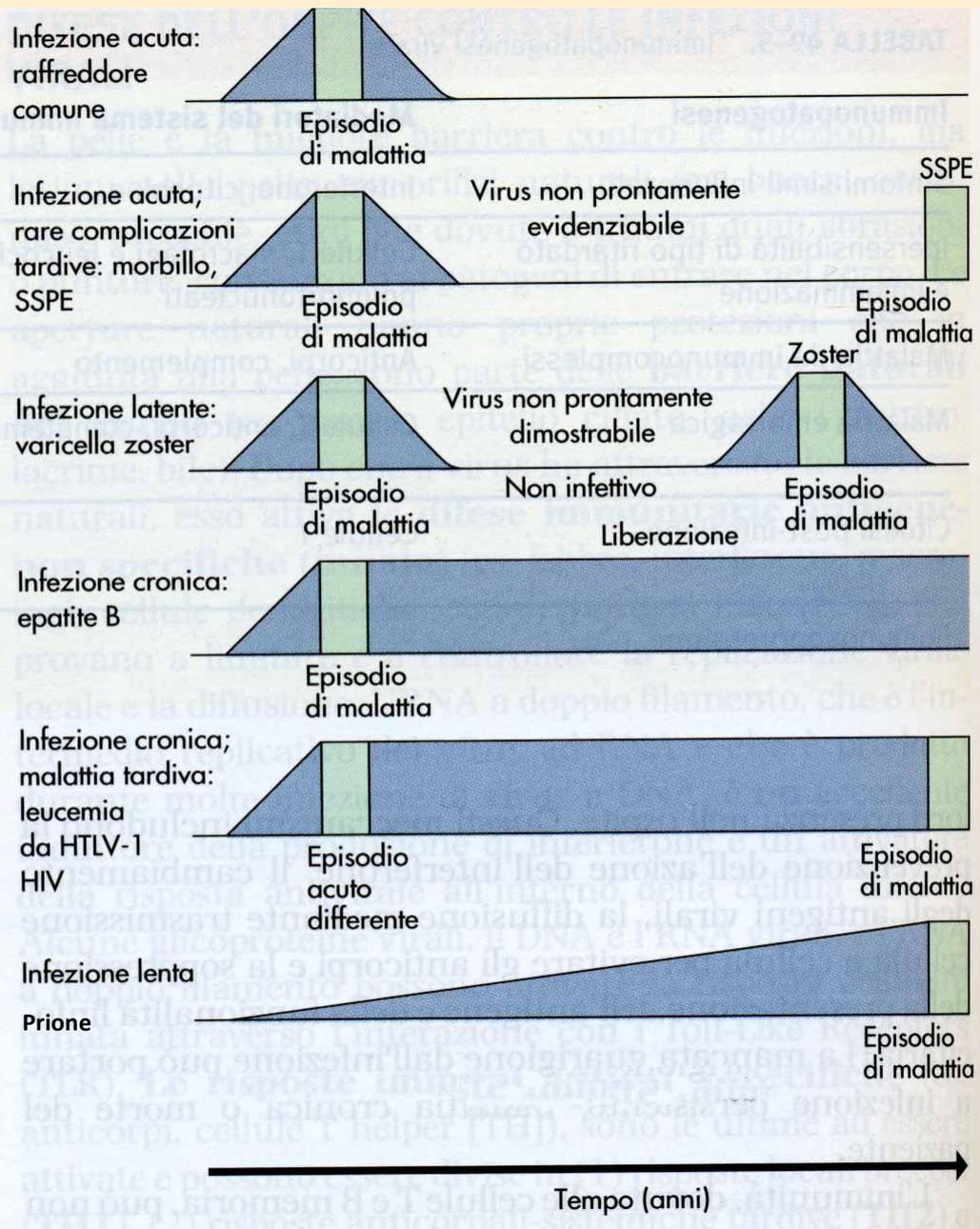
Nelle infezioni latenti il virus "scompare" per poi ricomparire in seguito ad eventuale riattivazione (2). Nelle infezioni croniche c'è continua presenza del virus, che continua a replicare a livelli molto bassi e per lungo tempo, causando sintomi più leggeri ma in progressiva evoluzione (3).

Esempio INFEZIONE LATENTE: HSV

Dopo la risoluzione dell'infezione primaria, il virus permane nell'organismo in cellule specifiche, senza replicarsi ed esprimendo solo pochissimi geni virali. In condizioni particolari può riattivarsi, dando luogo alle recidive: si instaura una nuova infezione acuta produttiva, seguita da nuova latenza.

Es: Virus dell'herpes simplex dopo la guarigione entra in latenza nei gangli nervosi (es. trigemino) e, riattivandosi, causa malattia nella zona innervata





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 LENTE

Sono caratterizzate da un lunghissimo periodo di incubazione che può durare alcuni anni, seguito da una malattia progressiva: non si ha mai una fase acuta.

Vi appartengono le infezioni da “agenti non convenzionali” detti **PRIONI**: con progressiva degenerazione spongiforme del SNC, con esito letale.

Tab. 42.5. Malattie da virus lenti e non tradizionali.

Malattia	Agente	Ospiti	Periodo di incubazione	Natura della malattia
Malattie umane Kuru	Prione	Umani, scimpanzè, scimmie	Da mesi a anni	Encefalopatia spongiforme
Malattia di Creutzfeldt-Jakob	Prione	Umani, scimpanzè, scimmie	Da mesi a anni	Encefalopatia spongiforme
Malattie animali Scrapie	Prione	Pecore, capre, topi	Da mesi a anni	Encefalopatia spongiforme
Encefalopatia trasmissibile del visone	Prione	Visone, altri animali	Mesi	Encefalopatia spongiforme
Encefalopatia spongiforme bovina	Prione	Bovini	Da mesi a anni	Encefalopatia spongiforme
Visna	Retrovirus	Pecore	Da mesi a anni	Demiellizzazione del sistema nervoso centrale

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.

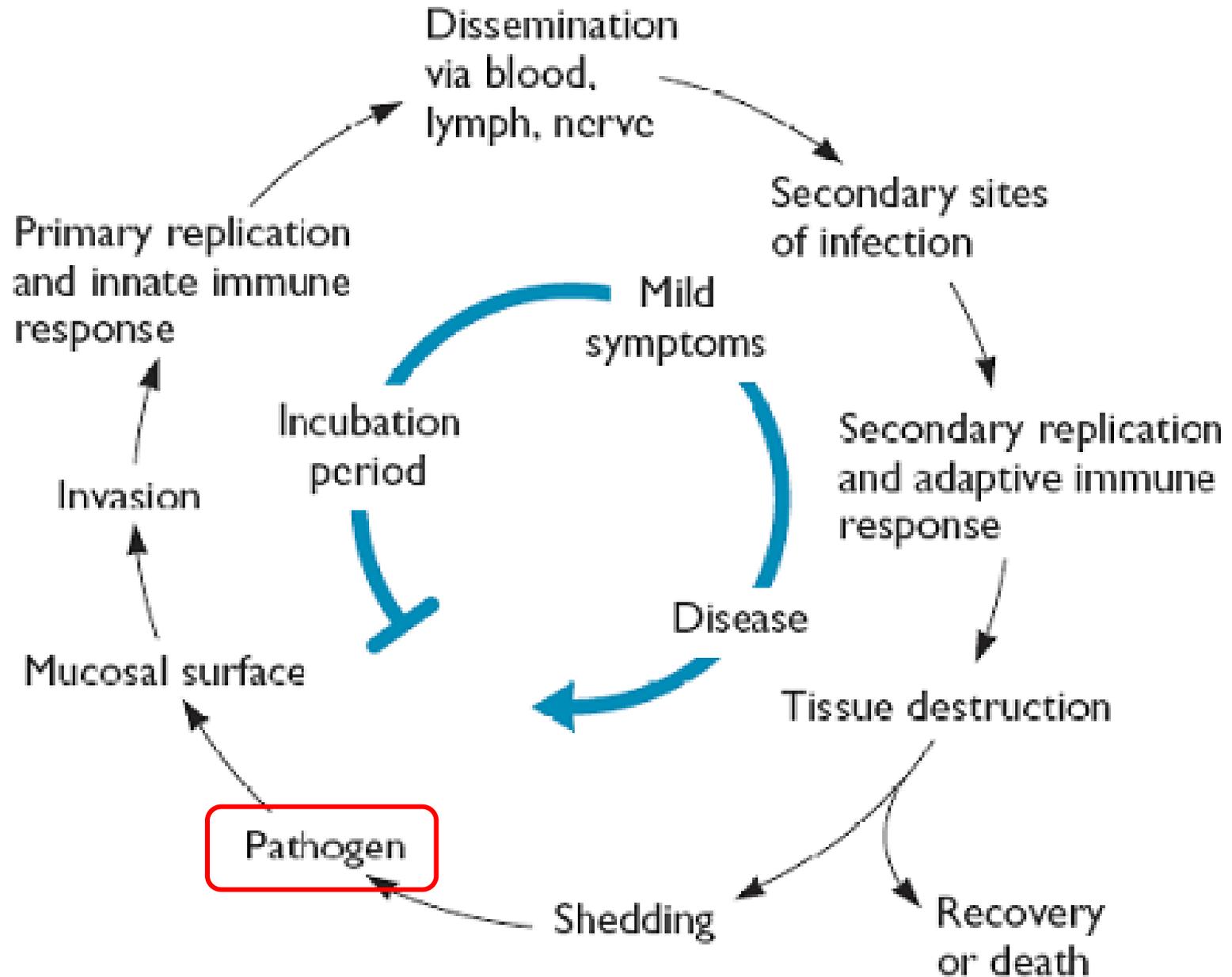
Hanno una **grande importanza epidemiologica** perchè rappresentano una importante fonte di disseminazione del virus; conferiscono immunità.

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.

Infezioni virali clinicamente manifeste	Infezioni virali asintomatiche
1. Il virus è direttamente citopatico e distrugge nella sua replicazione le cellule infettate	1. Nessun danno al tessuto infettato da parte della replicazione virale
2. Il virus, ancorché non direttamente citopatico, induce nella sua replicazione una risposta citotossica verso le cellule infettate	2. Il tessuto infettato non ha un ruolo funzionale di rilievo
3. Il virus non è citopatico, ma nel corso dell'infezione fa acquisire alla cellula infettata, attraverso diversi meccanismi, le caratteristiche di "cellula trasformata"	3. Il danno prodotto dall'infezione è al di sotto della soglia di funzionalità del tessuto infettato
	4. Il tessuto è rapidamente riparato successivamente al danno prodotto dalla replica virale

Riassunto: schema della patogenesi virale



Concetto dell' ICEBERG delle malattie virali

FREQUENZA DI MALATTIA CLINICAMENTE EVIDENTE	
infezione	% con malattia clinicamente evidente*
<i>Pneumocystis jiroveci</i> **	0
Poliomielite (bambini)	0.1–1.0
Virus di Epstein–Barr (bambino di 1-5 anni)	1.0 [†]
rosolia	50
influenza (giovane adulto)	60
pertosse tifo malaria antrace	} >90
gonorrea (maschio adulto) morbillo	} 99
rabbia HIV (?)	} 100
*infezione primaria **precedentemente <i>P. carinii</i> [†] 30-75% nei giovani adulti	

