VIE DI TRASMISSIONE

VIE DI TRASMISSIONE DELLE INFEZIONI

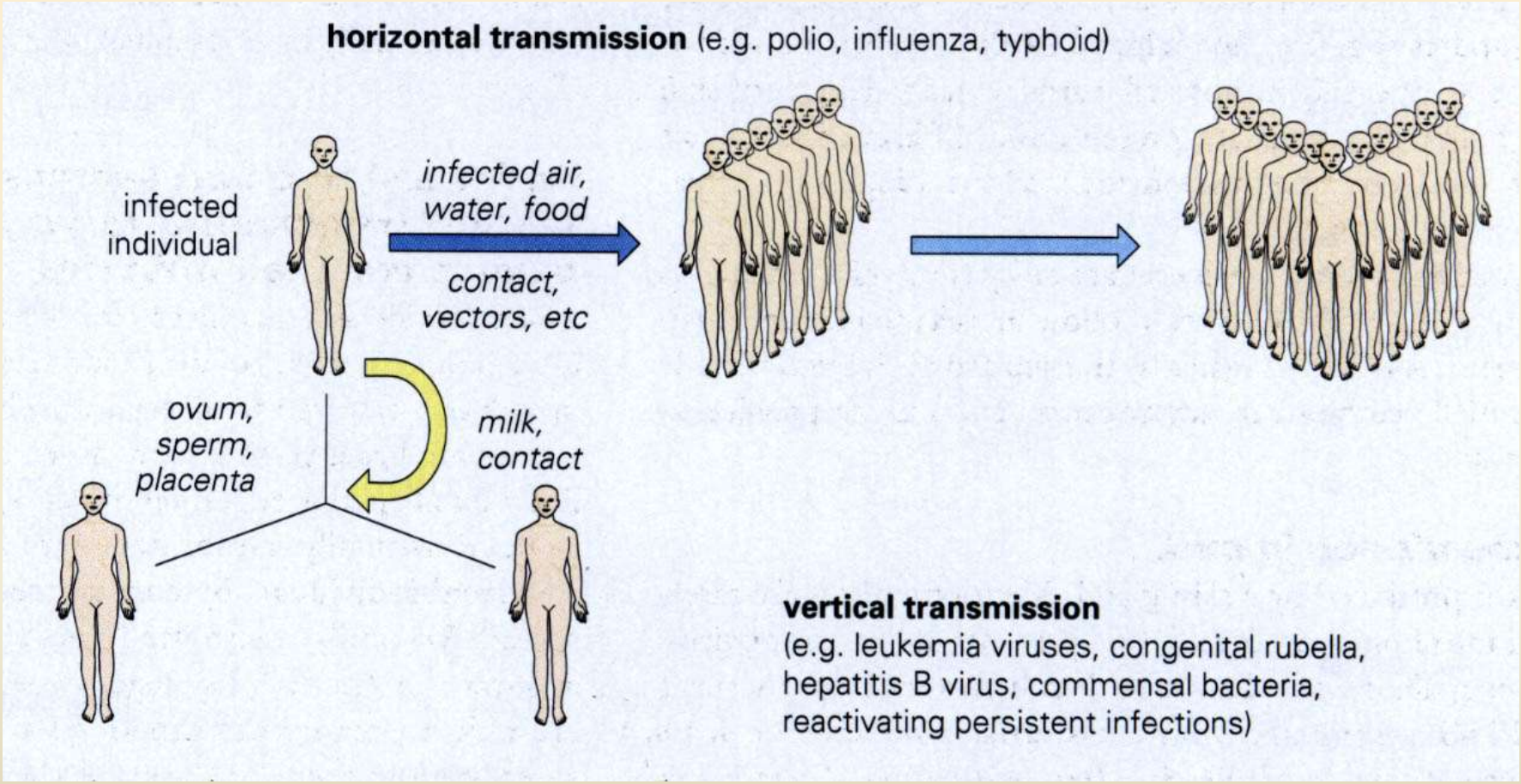
La via di trasmissione di un virus dipende da:

1. **la SORGENTE del virus (dove replica e da quale tessuto viene eliminato)**
2. **la capacità del virus di RESISTERE agli ostacoli (ambiente esterno, barriere dell'organismo)**

Il principale fattore strutturale che influenza le modalità di trasmissione virale è la presenza o assenza del PERICAPSIDE. I virus nudi possono resistere a essiccamento, detergenti, pH, temperatura, mentre i virus con inviluppo sono molto più sensibili e fragili. In generale:

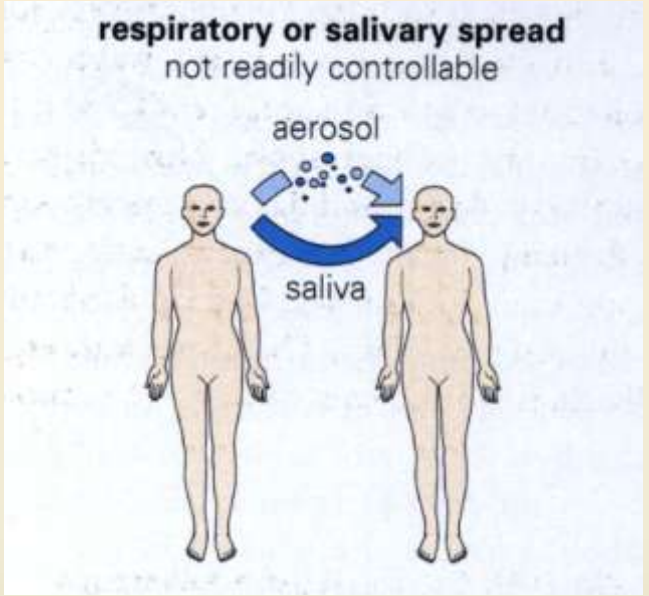
- **i virus NUDI possono essere trasmessi per via inalatoria, orofecale, mediante oggetti (fomiti)**
- **i virus con INVILUPPO devono rimanere in ambiente umido e sono trasmessi mdiante goccioline respiratorie e fluidi biologici, mediante inoculazione, mediante trapianto d'organo.**

VIE DI TRASMISSIONE



RESPIRATORIA

Probabilmente la trasmissione più comune. Il virus è escreto con starnuti, tosse, ecc. anche se il soggetto è asintomatico.



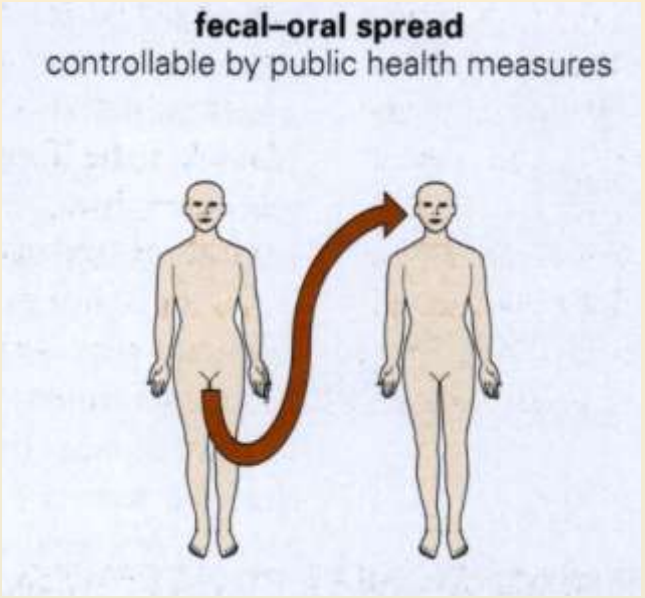
Per i virus sensibili all'<u>essiccamento</u> (enveloped) è necessario un contatto stretto per la trasmissione → infezioni respiratorie più comuni d'inverno, quando molte persone affollano luoghi chiusi.

A volte l'infezione del tratto respiratorio è inapparente. Es: virus morbillo infetta la muscosa del tratto respiratorio, ma la malattia è evidente solo quando il virus raggiunge la cute, dopo la viremia.

ORO-FECALE

Altra comune via di trasmissione.

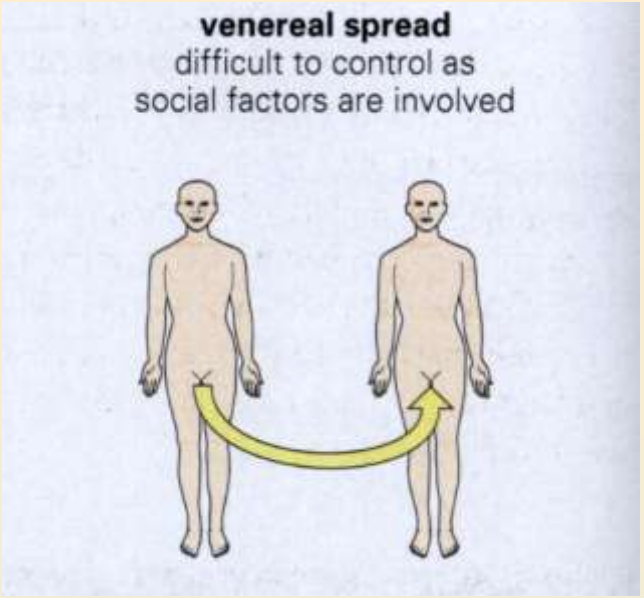
La resistenza del virus alla inattivazione nel tratto gastrointestinale è correlata alla sua struttura → Enterovirus hanno un capside nudo, e non sono inattivati dalla bile, che distrugge l'envelope virale. Il loro capside proteico è anche resistente a pH acido e alle proteasi intestinali.



I virus che infettano il tratto gastrointestinale possono venire escreti per alcune settimane.
Il paziente rimane infettante anche dopo la malattia (portatore asintomatico).

Venerea :

Via sessuale: lacerazioni e piccole lesioni della mucosa facilitano la trasmissione.
Es: AIDS, herpes, epatite, condilomi.



Cutanea:

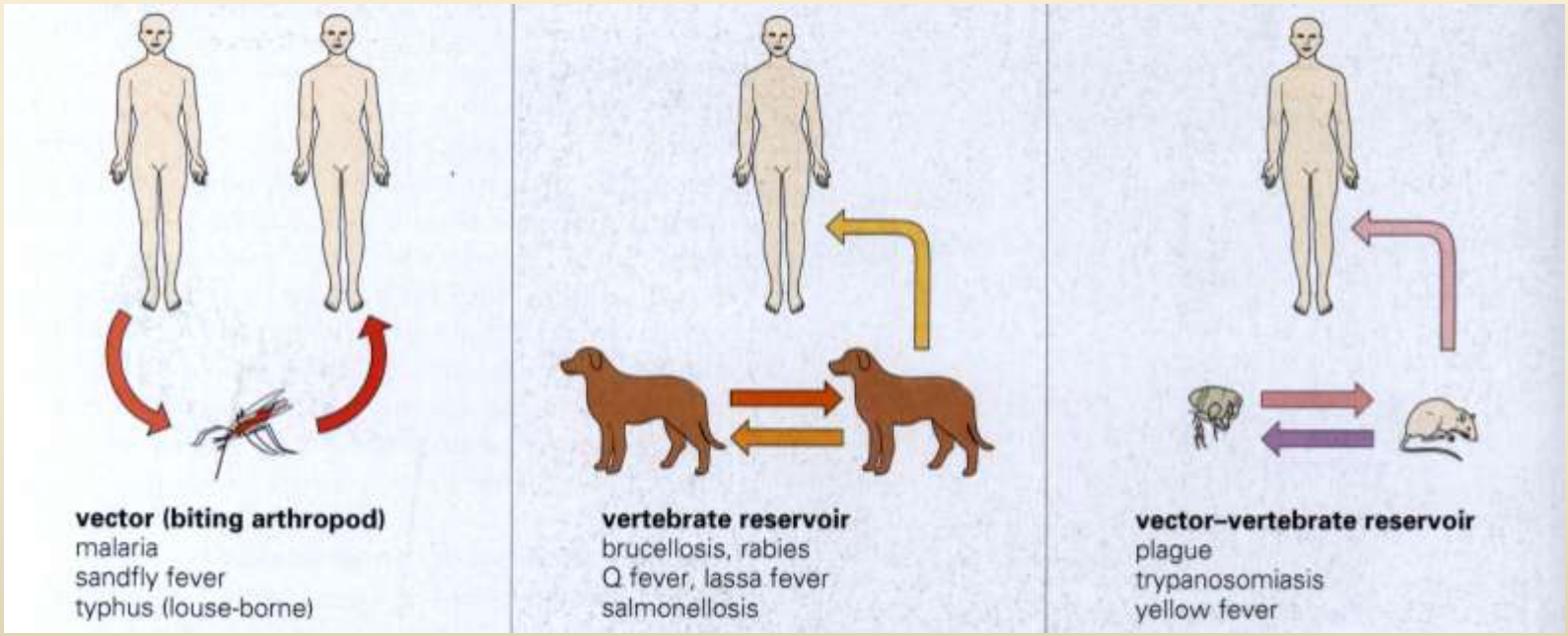
Abrasioni meccaniche degli strati superficiali della epidermide facilitano l'infezione. Interessa pochi virus (HPV, Pox).

Parenterale :

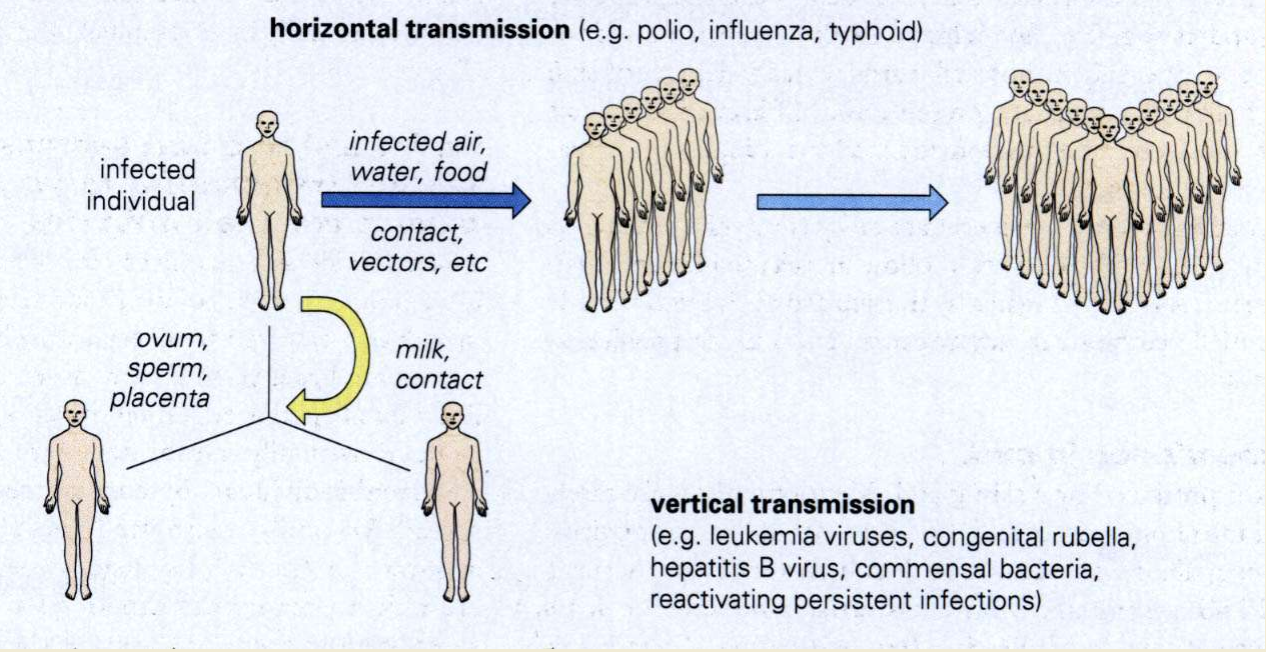
Nel caso di infezioni virali che presentano virus nel sangue. Trasmissione mediante siringhe e contaminazione con sangue infetto.

Zoonosi

Trasmesse da artropodi (punture di insetti) o mammiferi (infezioni zoonotiche: infezioni il cui ospite naturale sono animali, e l'uomo rappresenta un ospite terminale.)



VERTICALE: da madre a figlio



Es: epatiteB, AIDS.

***Via Transplacentare*: attraverso la placenta. Causa infezioni congenite (HIV, rosolia, CMV, ecc).**

***Via Perinatale*: acquisita mentre il feto attraversa il canale del parto infettato . Può anche esserci infezione durante l'allattamento = es HIV può essere trasmesso col latte materno.**

CITOPATOGENESI VIRALE

CITOPATOGENESI

A livello cellulare possono verificarsi 4 diversi tipi di situazione:

TABELLA 49–1. Tipi di infezione virale a livello cellulare

	Tipo	Produzione virale	Destino della cellula
1.	Abortiva	–	Nessun effetto
2.	Citolitica	+	Morte
3.	Persistente		
	Produttiva	+	Senescenza
	Latente	–	Nessun effetto
4.	Trasformante		
	Virus a DNA	–	Immortalizzazione
	Virus a RNA	+	Immortalizzazione

1. Inf. abortiva = l'infezione fallisce

2. Inf. litica = La cellula muore

3. Inf. persistente = senza morte cellulare

4. Inf. trasformante = la cellula viene immortalizzata

Nella patogenesi virale, la citopatogenesi è responsabile dei DANNI DIRETTI.

Ciò si traduce nelle lesioni a carico degli organi in cui avviene la replicazione virale:

- **INFEZIONI CITOCIDE (→ CPE)**
- **INFEZIONI LATENTI (→ RIATTIVAZIONI)**
- **INFEZIONI PERSISTENTI (→ malattie cronicamente evolutive)**
- **TRASFORMAZIONE (→ oncogenesi)**

DANNI DIRETTI

MORTE

- **EFFETTO CITOPATICO (CPE)**
- **Formazione di INCLUSIONI nucleari e/o citoplasmatiche**
- **BLOCCO dei processi cellulari (shut off)**
- **APOPTOSI o morte cellulare programmata**

TRASF. CELL.

- **Perdita del controllo nella PROLIFERAZIONE cellulare.**

EFFETTO CITOPATICO (CPE)

L'insieme di ALTERAZIONI MORFOLOGICHE indotte nella cellula infettata. Sono caratteristiche per i diversi virus e sono utili nel laboratorio diagnostico.

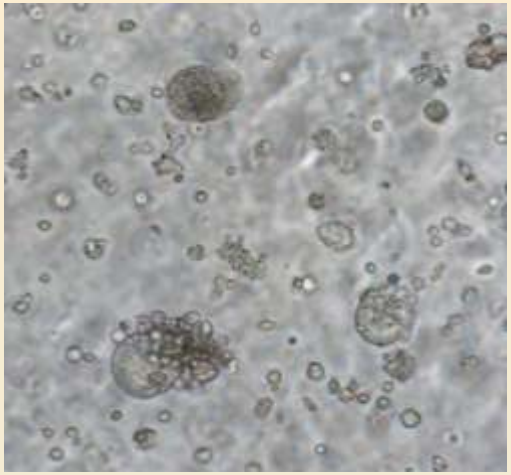
Il CPE non è necessariamente una conseguenza della replicazione virale, anzi a volte può esserci CPE anche senza un ciclo produttivo completo: anche solo il legame fra virus e recettore può causare effetti evidenti come fusione fra cellule, apoptosi, ed alterazioni dei segnali.

Diversi tipi di CPE:

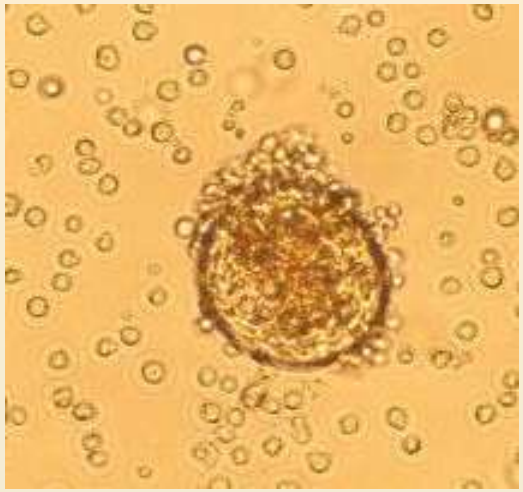
- **arrotondamento delle cellule (*ballooning*) con successiva lisi**
- **formazione di cellule giganti multinucleate (sincizi) dovuti alla presenza di proteine di fusione specifiche del virus (Es: paramixovirus, herpesvirus, alcuni retrovirus)**
- **formazione di ammassi di costituenti virali e/o di strutture cellulari alterate nel nucleo o nel citoplasma della cellula (inclusioni).**
- **Lo shut-off impedisce alla cellula di riparare i danni prodotti dal virus.**

ESEMPI DI CPE

Ballooning (HHV-6)

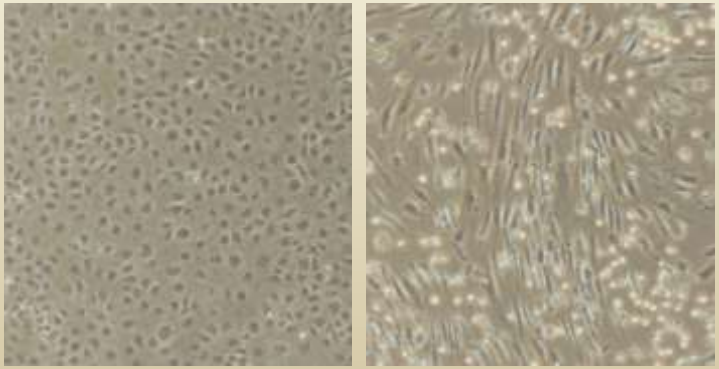


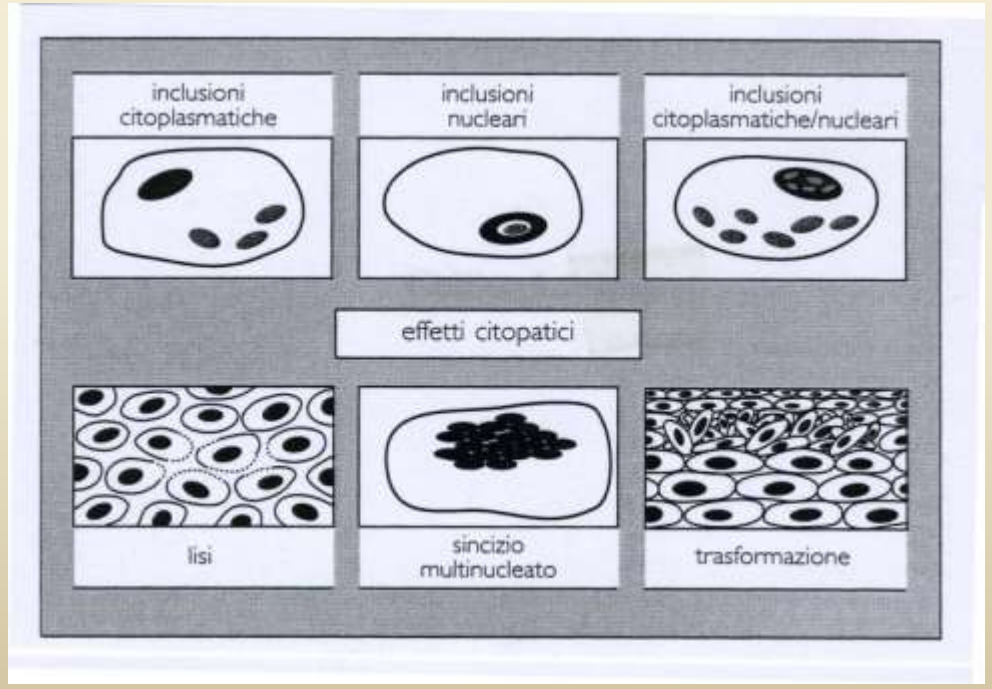
Sincizi (HIV-1)



Citolisi (HSV-1)

Trasformazione (HHV-8)





Meccanismi di citopatogenesi virale

TABELLA 49–2. Meccanismi della citopatogenesi virale

Meccanismo	Esempio
Inibizione della sintesi proteica cellulare	Poliovirus, virus dell'herpes simplex, togavirus, poxvirus
Inibizione e degradazione del DNA cellulare	Herpesvirus
Alterazione della struttura della membrana cellulare	Tutti i virus provvisti di pericapside
Inserzione di glicoproteine	Tutti i virus provvisti di pericapside
Formazione di sincizi	Virus dell'herpes simplex, virus della varicella-zoster, paramyxovirus, HIV
Distruzione del citoscheletro	Virus sprovvisti di pericapside (accumulo), virus dell'herpes simplex
Permeabilizzazione	Togavirus, herpesvirus
Corpi inclusi	
Corpi di Negri (intracitoplasmatici)	Virus della rabbia
Inclusioni ad occhio di gufo (intracitoplasmatici)	Citomegalovirus
Cowdry tipo A (intranucleari)	Virus dell'herpes simplex, virus della panencefalite sclerosante subacuta (morbillo)
Intranucleari basofili	Adenovirus
Intracitoplasmatici acidofili	Poxvirus
Citoplasmatici perinucleari acidofili	Reovirus
Tossicità di componenti del virione	Fibre di adenovirus, proteina NSP4 di reovirus

SHUT-OFF SINTESI CELLULARI

Esempi:

- **Poliovirus sono responsabili dell'inattivazione di una proteina cellulare (*CAP-binding protein*), necessaria per la traduzione dei messaggeri cellulari, deputata all'inserimento della struttura mGpppN in corrispondenza del 5'degli mRNA cellulari, ma non di quelli virali;**

- **il virus influenza possiede un enzima virus-specifico che determina il trasferimento di residui guaninici metilati e di alcuni nucleotidi terminali dall'estremità5' degli mRNA cellulari all'estremità5' degli mRNA virali, inibendo i messaggeri cellulari ma non quelli virali (*CAP stealing*).**

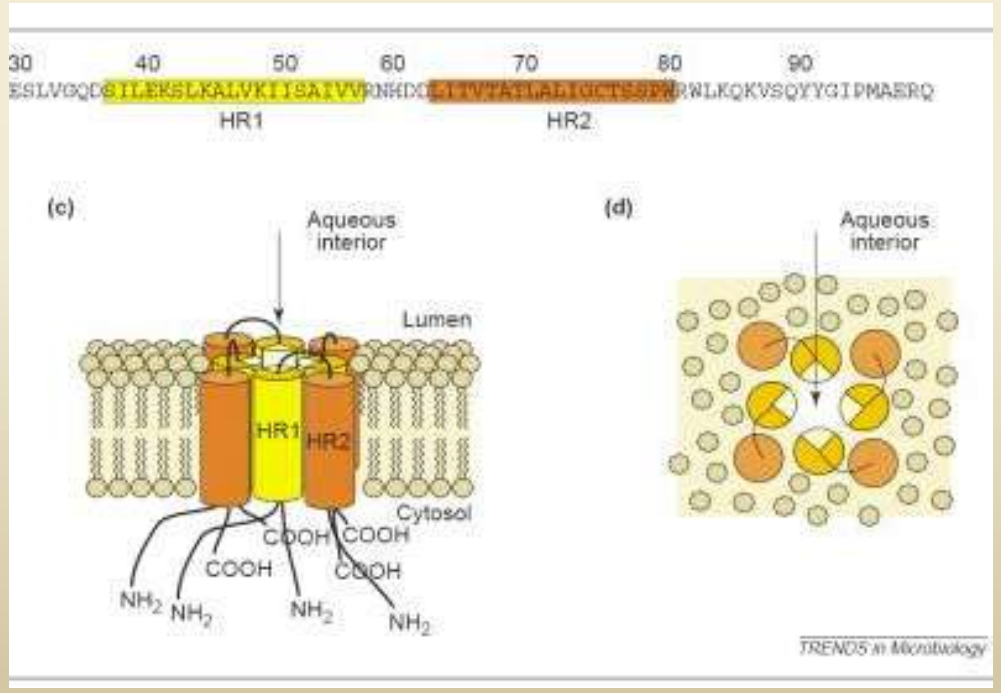
- **I viroidi, piccole molecole di RNA nudo (270-380 basi), causano gravi danni interferendo con la regolazione genica (RNA silencing).**

ALTERAZIONI MEMBRANA CITOPLASMATICA

Esempi:

- **i <u>Poliovirus</u> provocano un aumentato influsso di Na che favorisce le traduzioni virali a scapito di quelle cellulari.**

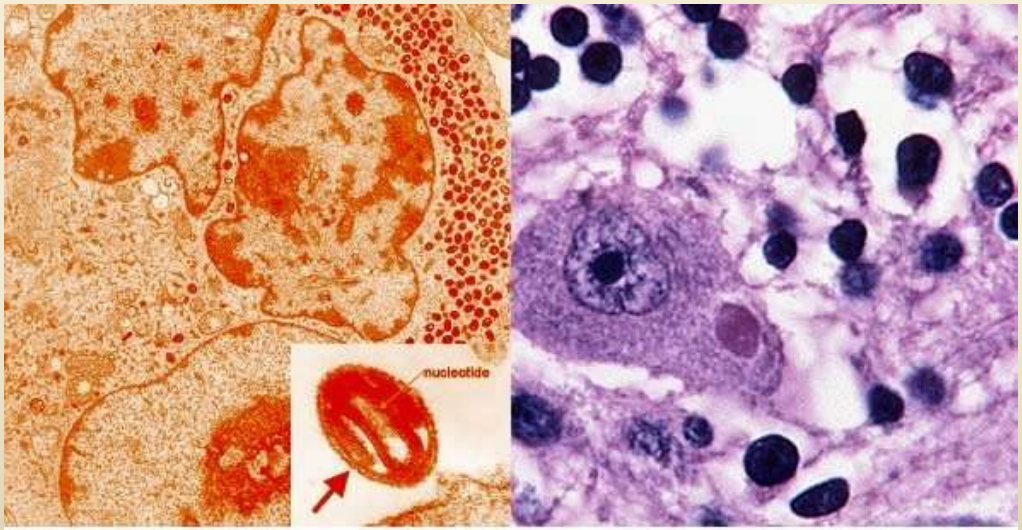
- **gli <u>Enterovirus</u> provocano formazione di pori che induce efflusso di Ca^{++} che impedisce il signalling per la apoptosi prima che il ciclo virale sia terminato.**



INCLUSIONI CELLULARI

I corpi inclusi possono essere il risultato del raggruppamento di subunità o virioni all'interno del nucleo o del citoplasma (es. "corpi del Negri" nell'infezione da virus della rabbia), possono contenere componenti cellulari (es. ribosomi negli Arenavirus) o cromatina (Herpesvirus).

I corpi inclusi possono causare la distruzione della cellula indipendentemente dalla loro composizione.



Corpi inclusi prodotti durante la replicazione del virus. A sinistra corpi del Guarnieri causati dal vaiolo; a destra corpi del Negri prodotti dal virus della rabbia.

TABLE 17.3
VIRAL INCLUSIONS

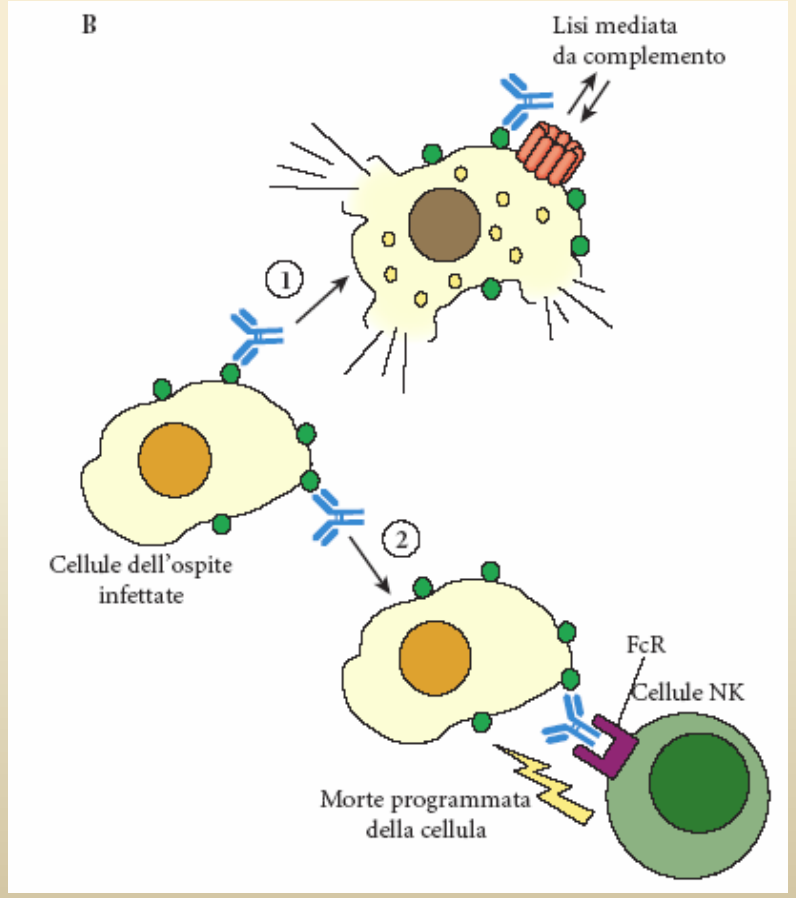
Virus	Nuclear	Cytoplasmic
Herpes simplex	×	
Varicella zoster	×	
Cytomegalovirus	×	×
Adenovirus	×	
Polyomaviruses (JC and BK)	×	
Parvovirus B19	×	
Poxviruses		×
Measles	×	×
Parainfluenza		×
Rabies		×

APOPTOSI

Morte cellulare programmata (suicidio cellulare): fenomeno codificato da geni specifici. Il segnale apoptotico può venire dalla cellula stessa, dal tessuto circostante o da cellule del sistema immunitario. Nel processo apoptotico sono coinvolti molti geni cellulari, tra cui: p53, bcl-2, TNF, Fas-L, ecc.
L'eliminazione delle cellule infette da virus ostacola in maniera molto efficace la diffusione del virus all'interno dell'organismo ospite.

Alcuni virus hanno sviluppato meccanismi atti a OSTACOLARE i processi dell'ospite attivati per combattere in maniera specifica le infezioni virali → inibizione apoptosi.

Oppure, viceversa, altri virus hanno meccanismi atti a FAVORIRE l'apoptosi, dato che la morte cellulare può rappresentare un processo facilitante il rilascio del virus (soprattutto per i virus non dotati di involucro che prevedono la lisi della cellula per la loro liberazione).



Principali virus animali in grado di INIBIRE l'espressione di proteine direttamente coinvolte nel processo apoptotico e relativi bersagli.

Virus	Bersaglio
Adenovirus	p53
CMV	p53
EBV	p53
HBV	p53
HPV	p53
Adenovirus	bcl-2
EBV	bcl-2
Poxvirus	caspasi
Adenovirus	TNF-R

Es: HPV, *E6* stimola la degradazione della proteina *p53* attraverso un sistema proteolitico mediato da ubiquitina; *E7* si lega a *Rb* (gene soppressore tumorale) inibendola. In questo modo si ha lo sviluppo del carcinoma cervicale.

Principali virus animali in grado di FAVORIRE l'espressione di proteine direttamente coinvolte nel processo apoptotico e relativi bersagli.

Virus	Bersaglio
HPV	p53
HIV	bcl-2
HBV, HCV, HIV	TNF-R, Fas-ligando

L'apoptosi può rappresentare un processo facilitante il rilascio del virus, soprattutto per i virus non dotati di involucro che prevedono la lisi della cellula per la loro liberazione.

PATOGENESI VIRALE: DANNI INDIRETTI

Dipendono dalle risposte del SISTEMA IMMUNITARIO dell'ospite:

a) **La stimolazione Ag esercitata dai virus infettanti può indurre IMMUNOPATOLOGIA o AUTOIMMUNITA'**

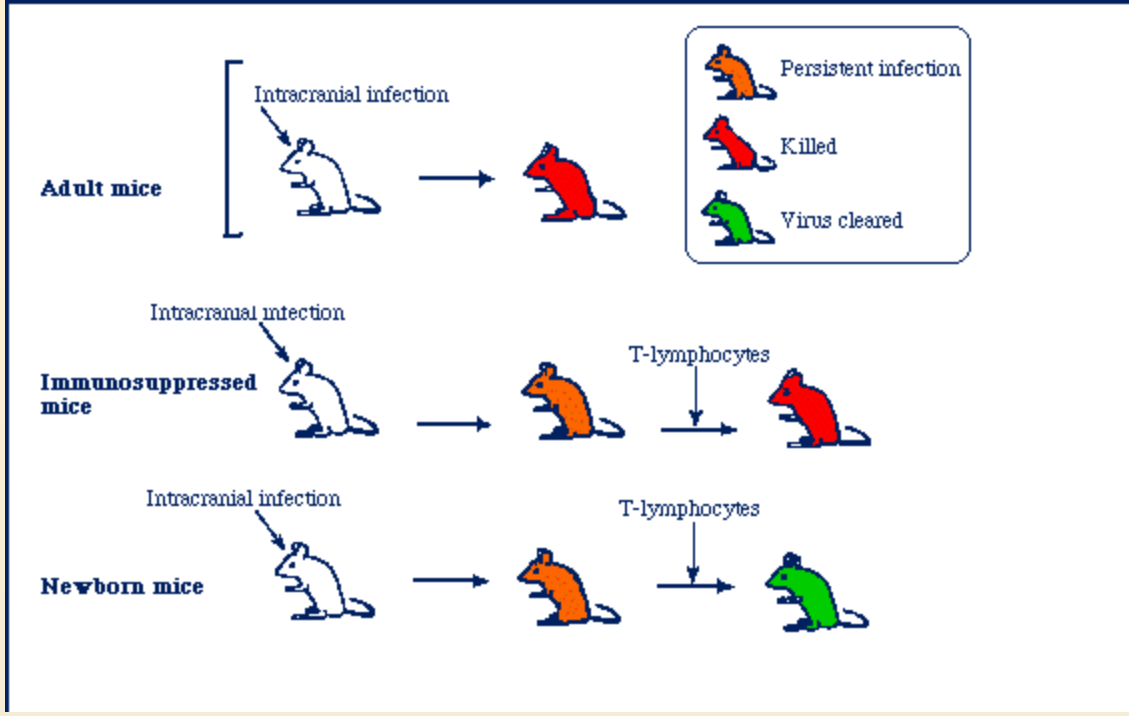
b) **La capacità di alcuni virus di infettare specificamente cellule del S.I. può indurre gravi alterazioni del sistema di controllo della risposta immunitaria.**

Meccanismi patogenetici immuno-dipendenti attivabili in corso di infezioni virali.

Meccanismi patogenetici	Mediatori
Lisi cellule infette	CTL (azione diretta)
	NK e macrofagi (azione diretta, potenziata da IFN e citochine)
	NK, macrofagi e PMN in presenza di Ab specifici (citolisi Ab-dipendente)
	Ab anti-Ag virali, in presenza di C
Fenomeni di ipersensibilità	IgE (reazioni anafilattiche)
	Autoanticorpi
	Complessi Ag-Ab
	Fenomeni di ipersensibilità ritardata
Incremento Ab-dipendente della replicazione di virus capaci di infettare i macrofagi	Macrofagi, recettore Fc, complessi virus-anticorpi

Modello CML di topo

Il virus della coriomeningite linfocitaria (CML) è un Arenavirus che infetta i roditori, occasionalmente trasmissibile all'uomo. Importante modello per lo studio dei processi immunopatologici.



L'inoculazione in topi ADULTI provoca grave infezione generalizzata con interessamento dell'SNC. Processo immunopatologico mediato dai CTL: 1) immunosoppressione protegge dall'infezione letale, 2) ricostituzione di CTL in topi immunosoppressi sviluppa infezione letale, 3) la lisi dei linf T elimina lesioni letali.

L'inoculazione in topi NEONATI (o transplacentare) dà invece infezione persistente asintomatica: quando diventano adulti sviluppano una glomerulonefrite subacuta o cronica che li porta a morte. Gli Ab prodotti nel tempo (non CTL) formano complessi che si depositano nel rene, dando glomerulonefrite.

MEDIATORI e LESIONI dell'attivazione delle risposte immuni in corso di infezione virale:

- **INTERFERONE e CITOCHINE (→ febbre, rinorrea, cefalea, malessere);**

- **IMMUNOCOMPLESSI, attivazione del COMPLEMENTO, IPERSENSIBILITA' RITARDATA (→ risposte infiammatorie locali e danno cellulare);**

- **INFIAMMAZIONE indotta dalla risposta cellulo-mediata (→ danni tissutali);**

- **ACCUMULO DI IMMUNOCOMPLESSI nel sangue e nel rene (→ Es. glomerulonefrite).**

I singoli aspetti della risposta immunitaria saranno trattati estesamente nel capitolo riguardante le Difese dell'ospite.

Danni provocati dalla capacità di infettare specificamente cellule del S.I.

Molti virus hanno la capacità di modificare la reattività delle cellule infettate, oppure di coinvolgerle direttamente nel loro processo replicativo → abbassamento delle capacità di difesa.

Es: in molte infezioni virali c'è una transitoria IMMUNODEPRESSIONE (e.g. negativizzazione del test tubercolinico in corso di morbillo, agammaglobulinemia da EBV, immunosoppressione da CMV, ecc).

Es: virus HIV e sviluppo AIDS

I virus sono in grado di REGOLARE in senso positivo o negativo molti aspetti della risposta immune, attraverso composti che regolano l'azione delle chemiochine cellulari, oppure mimandone l'azione grazie a composti simili ma di origine virale (virochine).

Table 1 | **Virokines and chemokine-binding proteins (CKBPs)**

Virus	Virokines or CKBPs	Cellular receptors or chemokines	Proposed functions	References
HCMV	vCXC-1*	CXCR2	Promotes leukocyte migration to help virus dissemination	105,122
	vCXC-2*	Unknown	Unknown	105,122
HHV6	vCCL4*	CCR2	Recruits macrophages and monocytes	108
KSHV	vMIP-I*	CCR8	Promotes migration of T_H2, monocyte and endothelial cells to help promote virus dissemination; proangiogenic	96–100,102
	vMIP-II*	XCR, CCR, CXCR and CX_3CR	Blocks broad spectrum of chemokine receptors; proangiogenic	59,101–103, 111,123
	vMIP-III*	CCR4	Promotes T_H2 cell migration to help promote virus dissemination; proangiogenic	104
HMCV	MC148*	CCR8	Blocks monocyte infiltration and dendritic cell function	109,110,124
Myxoma virus	M-T7‡	CXC, CC, and CC	Reduces inflammatory infiltrate	113,114
	M-T1‡	CC	Inhibits acute infiltration of leukocytes during viral infection and chemotaxis	113,115
γ-MHV-68	M3‡	CC, CXC, C and CX_3C	Important role in viral pathogenesis	116–119

*Virokines. ‡CKBPs. CCL, CC-chemokine ligand; CCR, CC-chemokine receptor; CXCR, CXC-chemokine receptor; HCMV, human cytomegalovirus; HHV6, human herpesvirus-6; HMCV, human molluscum contagiosum virus; KSHV, Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus; MC148, MCV chemokine homologue-148; γ-MHV-68, γ-murine herpesvirus 68; MIP, macrophage inflammatory protein; T_H2 cells, T-helper-2 cells.

VIRUS IMMUNO-ESCAPING

Il virus è in grado di eludere le difese dell'ospite tramite:

- **ESCAPE MUTANTS favoriti dalla estesa variabilità genetica tipica di molti virus ad RNA (HIV, HCV);**
- **RIDUZIONE dei livelli di HLA DI CLASSE I sulla superficie cellulare (HSV-1);**
- **INIBIZIONE del PROCESSING ANTIGENICO (Adenovirus);**
- **INIBIZIONE delle CITOCHINE PRO-INFIAMMATORIE (Es. IL-2);**
- **INDUZIONE di sintesi di CITOCHINE CELLULARI che stimolano la risposta Th2 (Es: EBV);**
- **SINTESI di un OMOLOGO VIRALE della IL-10, che stimola le risposte Th2.**

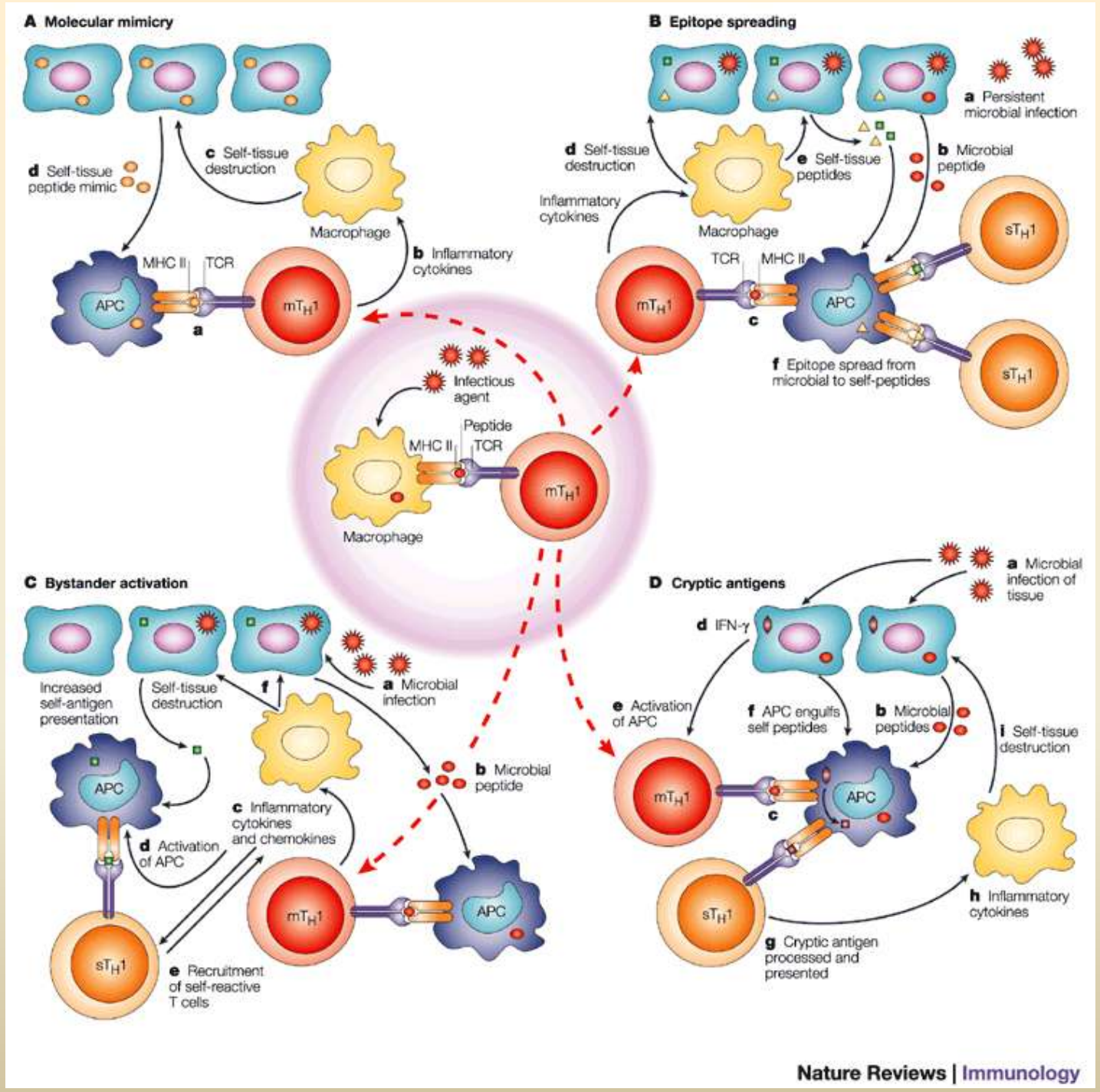
VIRUS e AUTOIMMUNITA'

Autoimmunità = risposta immune verso il "self", che porta ad infiammazione, lisi cellulare, perdita di funzione, perdita d'organo.
Es: lupus eritematoso, sclerosi multipla, artrite reumatoide, colite ulcerosa, sindrome di Sjogren, diabete di tipo 1, ecc.

Un'ipotesi sulla quale si lavora da anni, per la quale ci sono molte evidenze, ma ancora non si sono chiariti cause e meccanismi precisi, è che, in particolari circostanze, una infezione virale possa indurre una risposta autoimmune.

I meccanismi possono essere di diverso tipo: …….

MECCANISMI DI INDUZIONE VIRALE DI AUTOIMMUNITA'

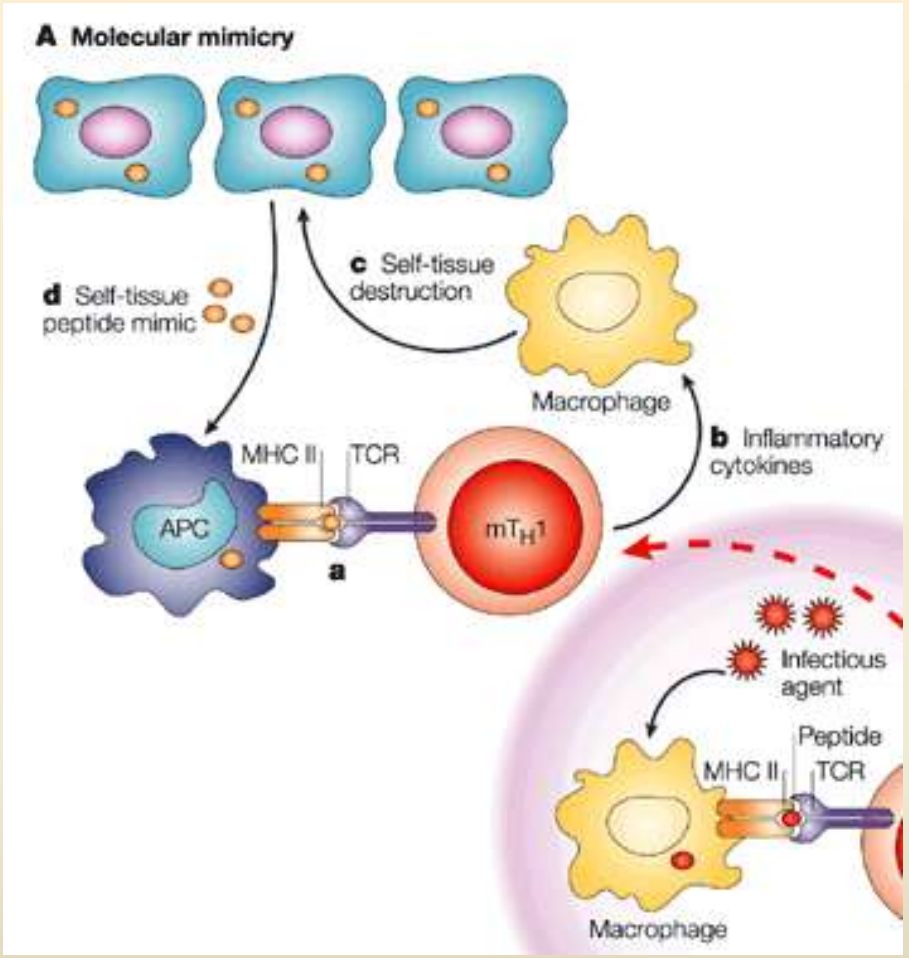


mTh1= attivati dal microrganismo

sTh1= attivati dal self

A. Mimetismo molecolare:
presuppone similitudine tra Ag virali e self (a).

I mTh1 attivati sono cross-reattivi, e riconoscono sia l'epitopo virale che un epitopo cellulare simile, cioè si comportano amche come sTh1.
I linf T cross-reattivi attivati rilasciano citochine e chemiochine infiammatorie (b) che richiamano e attivano monociti-macrofagi, i quali mediano il danno tissutale (c).
Il conseguente rilascio di Ag tissutali e il loro uptake da parte delle APC perpetua la malattia autoimmune (d).



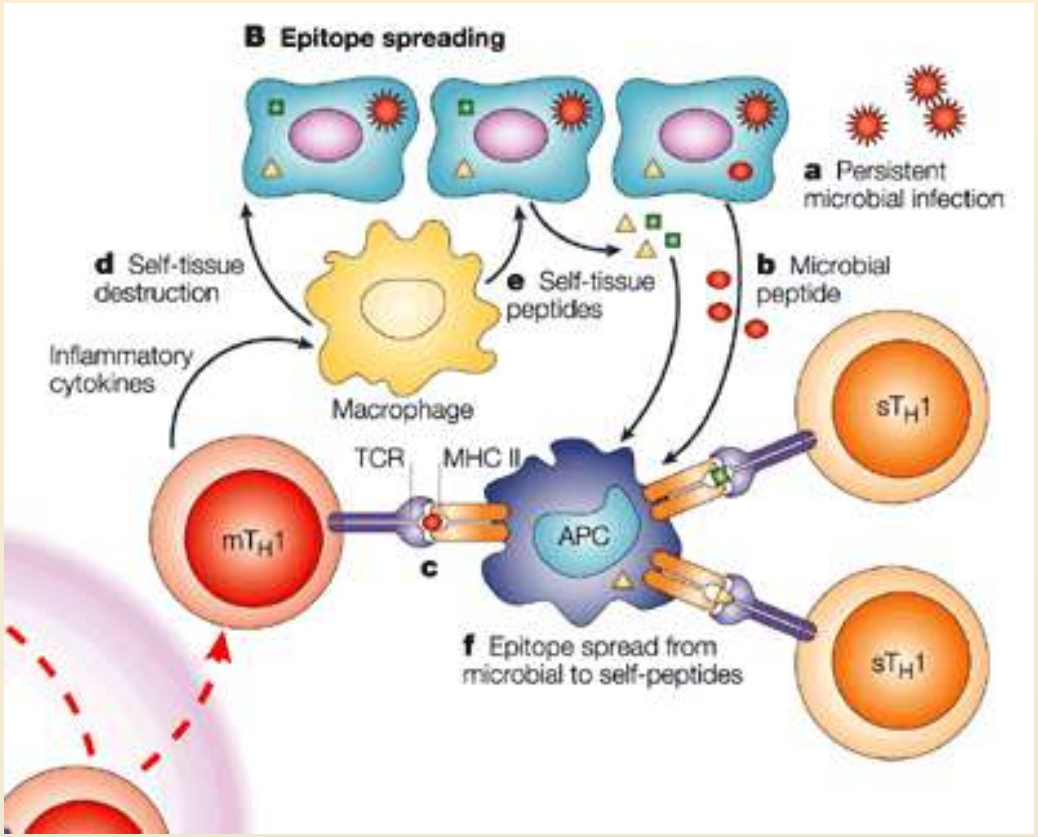
Esempi di Mimetismo molecolare:

- Il virus induce risposte B e T verso proteine virali
- per caso alcuni epitopi virali sono simili o uguali a proteine self, che di per sè non attivano il sistema immunitario
- gli Ab o i linfociti T indotti dal virus reagiscono anche contro gli epitopi self
- questa risposta verso il self può attivare processi autoimmuni

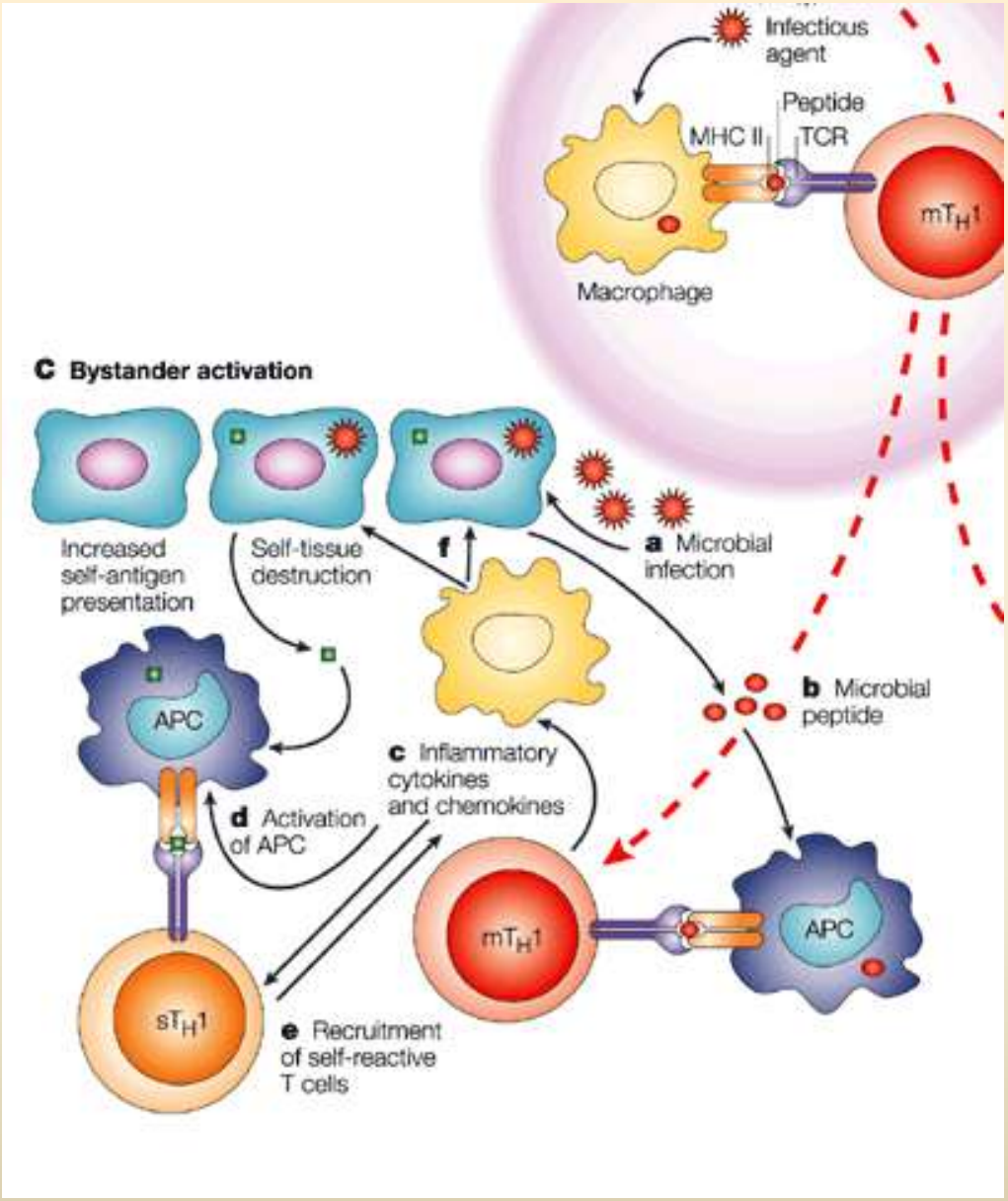
NB - il riconoscimento di un epitopo self non indica necessariamente malattia. Il processo autoimmune richiede che la risposta interferisca con una attività essenziale della proteina, o che scateni una cascata di eventi che porta a processi infiammatori.

Protein	Sequence	Immunological cross-reactivity demonstrated
Poliovirus VP2	*STTKESRGTT*	Yes
Acetylcholine receptor	*TVIKESRGTK*	
Papilloma virus E2	*SLHLESLKDS*	Yes
Insulin receptor	*VYGLESLKDL*	
Rabiesvirus glycoprotein	*TKESLVIIS*	Yes
Insulin receptor	*NKESLVISE*	
HIV p24	*GVETTTPS*	Yes
IgG constant region	*GVETTTPS*	
Measles virus P3	*LECIRALK*	No
Corticotrophin	*LECIRACK*	

B. Epitope spreading:
presuppone un'infezione virale persistente (a) che causa l'attivazione di specifici mTh1 (b,c), che attivano macrofagi che mediano il danno tissutale (d). Ciò provoca il rilascio di molti peptidi self (e) che vengono inglobati dalle APC.
Le APC presentano i peptidi self a Th1 (sTh1)(f): si ha quindi una estensione (spread) della risposta da Ag virali a Ag cellulari.
Il protrarsi del danno tissutale può ulteriormente estendere (spread) la risposta autoreattiva a epitopi multipli self (f).



C. Bystander activation : consiste in una **attivazione non specifica di linfociti Th1 autoreattivi**. L'attivazione di mTh1 specifici (a,b) induce **INFIAMMAZIONE**, con rilascio di citochine e chemiochine (c), che provocano il richiamo e l'attivazione di APC (d) che presentano Ag self ai linf T richiamati a loro volta dalle citochine proinfiammatorie e infiltranti il sito di infezione. L'attivazione di tali Th1 autoreattivi avviene sia attraverso meccanismi TCR-dipendenti che indipendenti (e). Gli sTh1 attivati in questo modo mediano il danno tissutale (rilascio di citochine e richiamo di macrofagi) e perpetuano il danno autoimmune (f).



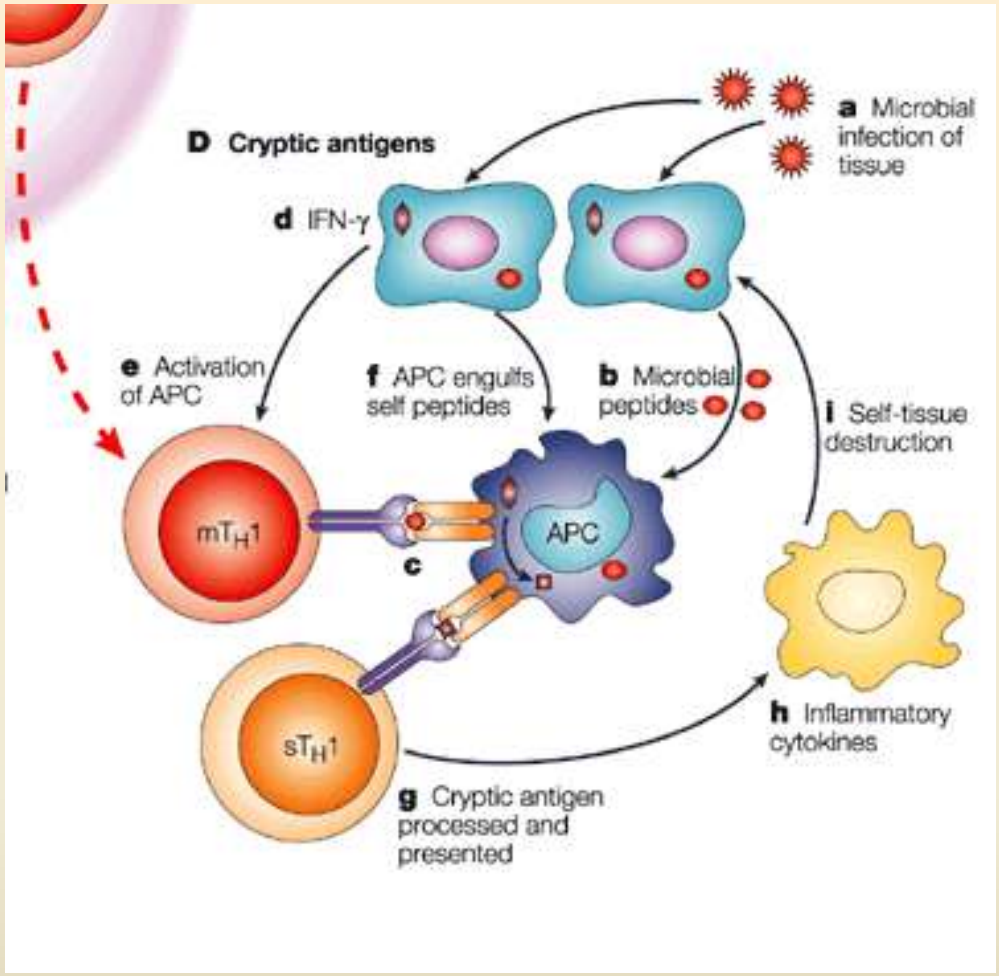
D. Cryptic antigen:

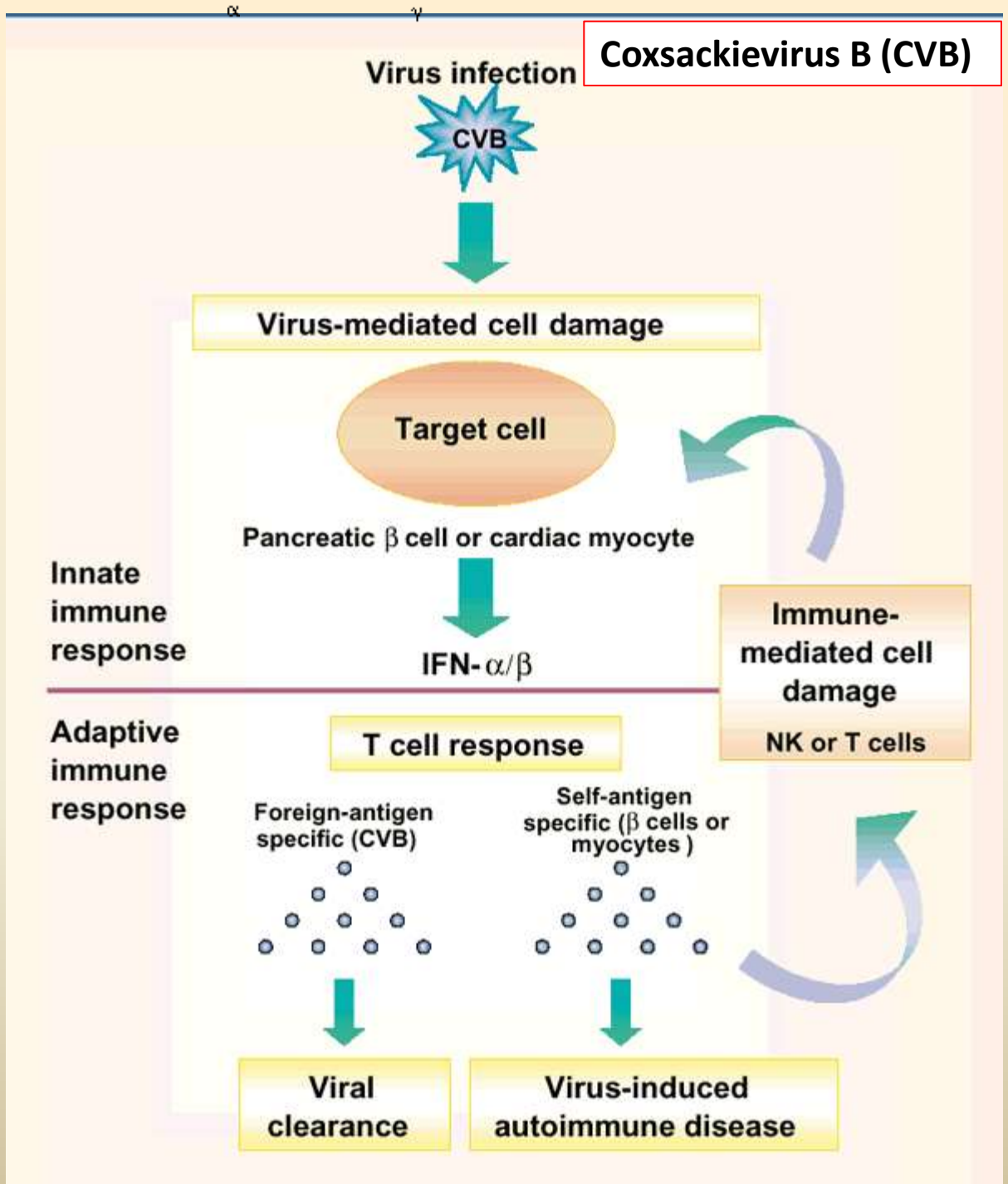
l'autoimmunità viene innescata da un "processing" alternativo dei peptidi self.

L'infezione (a), induce secrezione di IFN dalle cellule infettate (d) e dai mTh1 stimolati dal contatto con le APC (b,c).

Se le APC attivate dall'IFN inglobano Ag self (f), il loro stato attivato può portarle ad aumento della produzione di proteasi e a un differente processing degli Ag self, provocando la presentazione di epitopi criptici.

La presentazione di tali epitopi può attivare sTh1 autoreattivi (g), I quali poi rilasciano citochine infiammatorie che richiamano e attivano macrofagi, responsabili del danno tissutale (h,i).



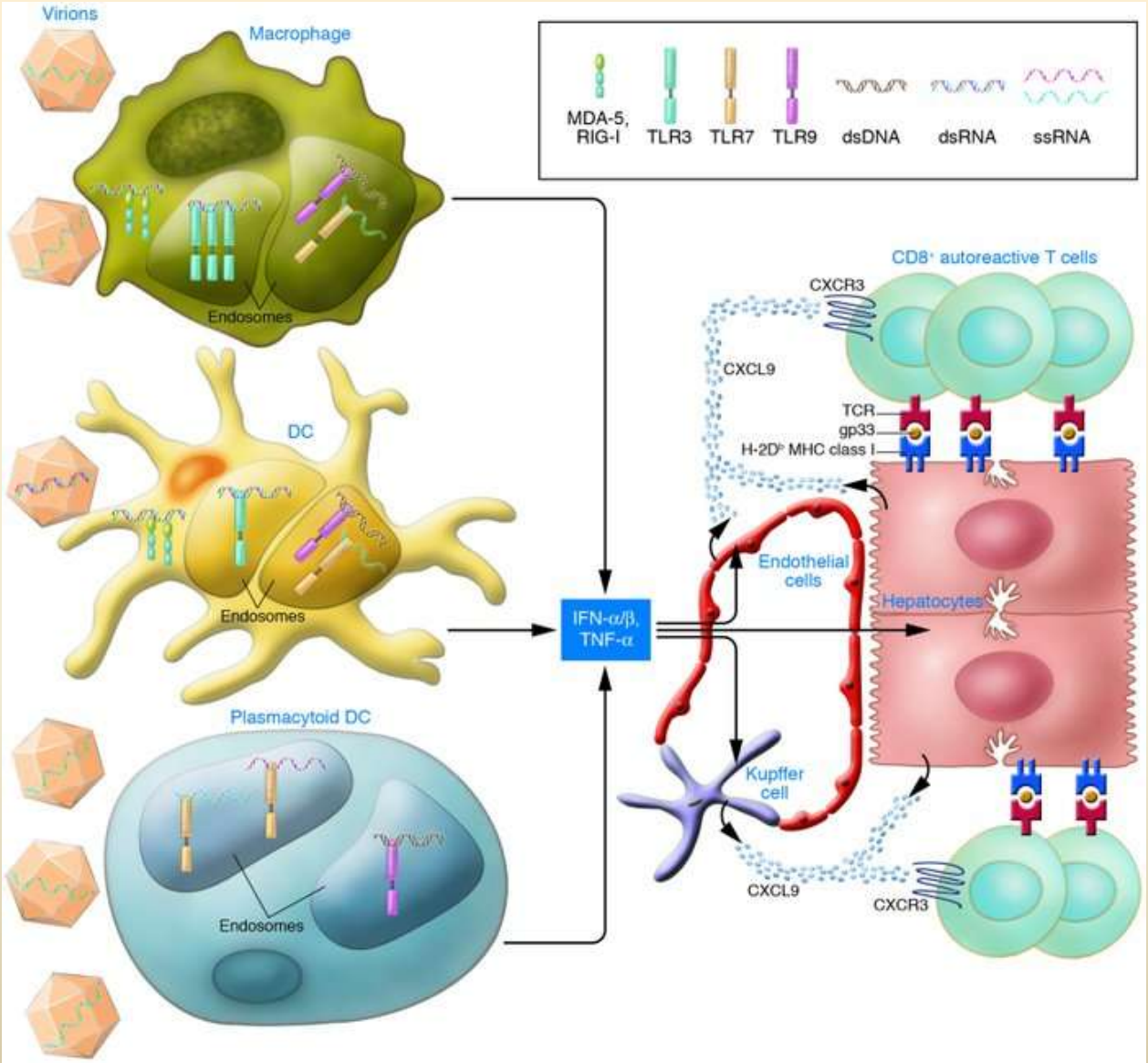


Malattia autoimmune da CVB.

Il danno da CVB nelle β-cellule pancreatiche o nei miociti cardiaci, porta ad una risposta locale con produzione di citochine e **IFN-α/β.** In individui resistenti gli IFN bloccano la replicazione virale e favoriscono l'eliminazione del virus. Ma in individui **predisposti geneticamente** gli **IFN** e altre **citochine proinfiammatorie** possono anche stimolare una risposta autoimmune verso Ag self delle β-cellule o dei miociti.
Tale risposta produce un danno immuno-mediato e lo sviluppo di una malattia autoimmune.

NB-I pazienti con cardiomiopatie infiammatorie hanno Ab che cross-reagiscono con i peptidi derivati dalla proteina virale B3 e con i peptidi derivati dal traslocatore mitocondriale delle adenine.

Epatite autoimmune da LCMV (modello murino): collaborazione TLR-citochine nell'autoimmunità

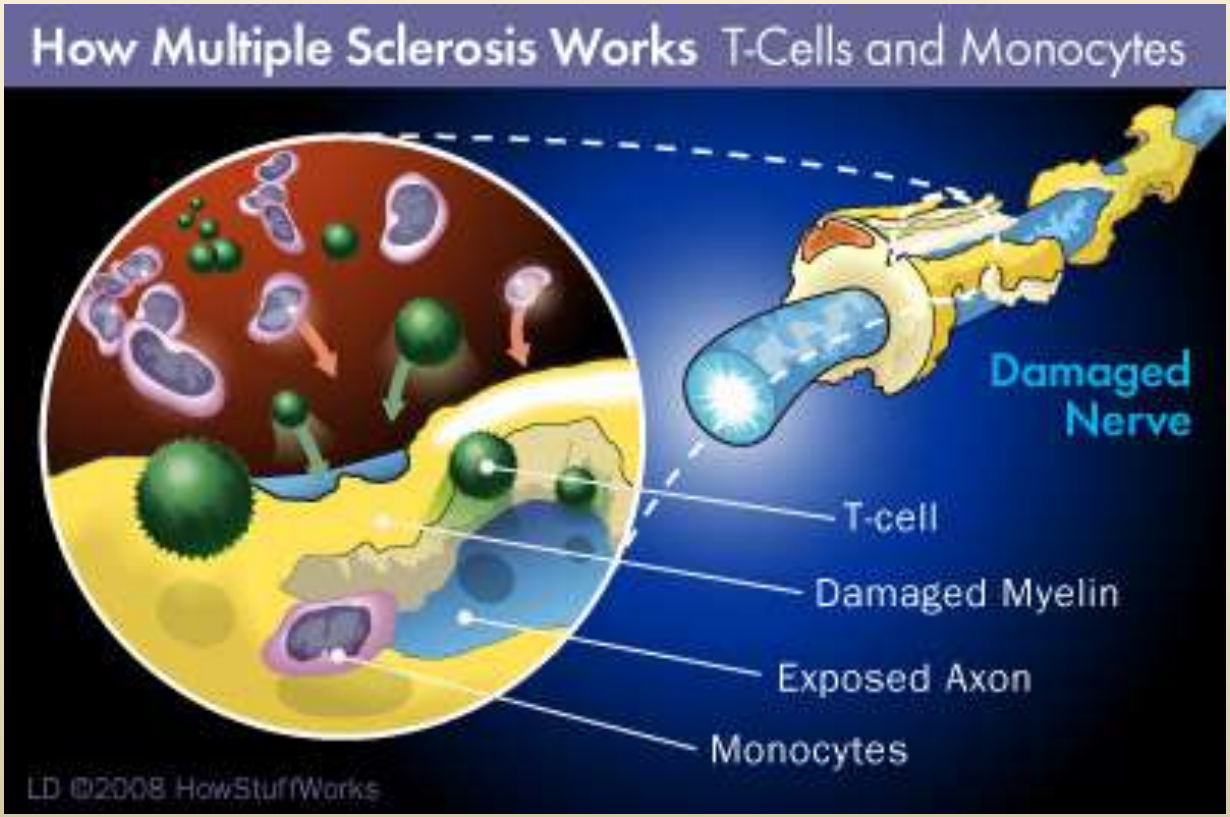


LCMV attiva TLR-3 nelle APC (macrofagi e DC).
Le APC attivate rilasciano IFN-α/β e TNF-α, che inducono il rilascio di CXCL9 (T cell chemoattractant) da parte di epatociti, cellule di Kupffer, cellule endoteliali e altre. Il CXCL9 attira linf T CD8+ e CXCR3+ (recettore per CXCL9) auto-reattivi, che causano il danno al fegato.

La figura illustra anche il potenziale coinvolgimento di altre APC, come le DC plasmacitoidi, e altri sensori virali, come TLR7, TLR9 e la proteina MDA-5 (RNA helicases Melanoma Differentiation Associated protein 5) e il gene inducibile da Retinoic Acid -1 (RIG-I) nello stimolare autoimmunità.

SCLEROSI MULTIPLA

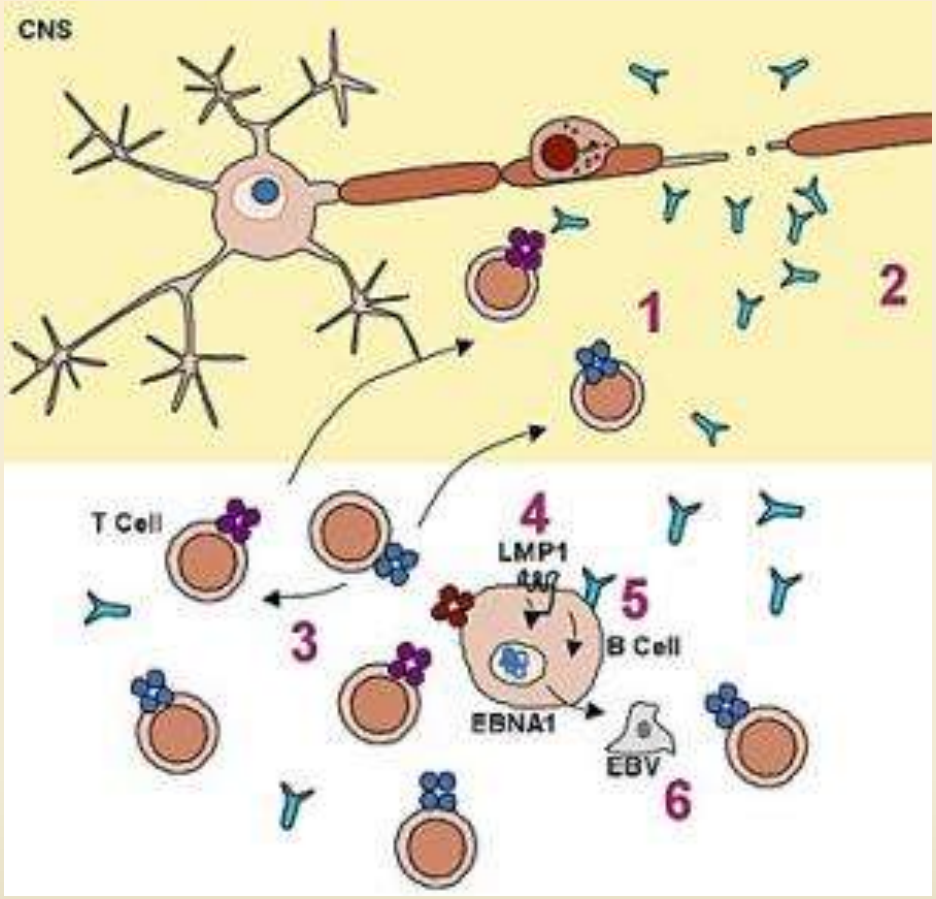
Ci sono diversi lavori che suggeriscono come la risposta all'infezione virale causata da diversi virus (EBV, HHV-6, HSV-1, alcuni retrovirus endogeni, coronavirus, ecc.) possa indurre una risposta ANTIMIELINA.
E' interessante notare che pazienti con SM hanno spesso altre malattie autoimmuni (predisposizione genetica).



Ipotesi infezione da EBV:

Cellule T (1) o Ab (2) contro EBNA1 possono riconoscere e attaccare per errore auto-Ag del CNS: mimetismo antigene.

Oppure le cell T EBNA1-specifiche potrebbero diventare cell auto-reattive specifiche per la mielina mediante attivazione da citochine solubili pro-infiammatorie (come IFNγ): bystander activation (3).



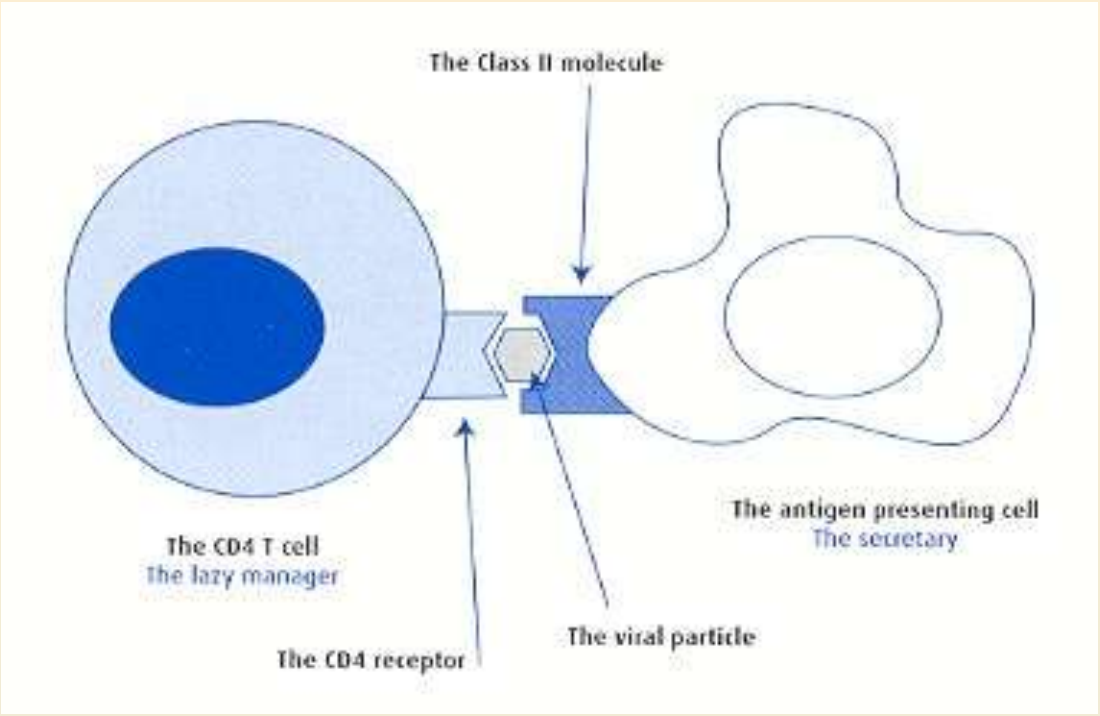
Altri virus sono stati ipotizzati come agenti scatenanti la Sclerosi Multipla:

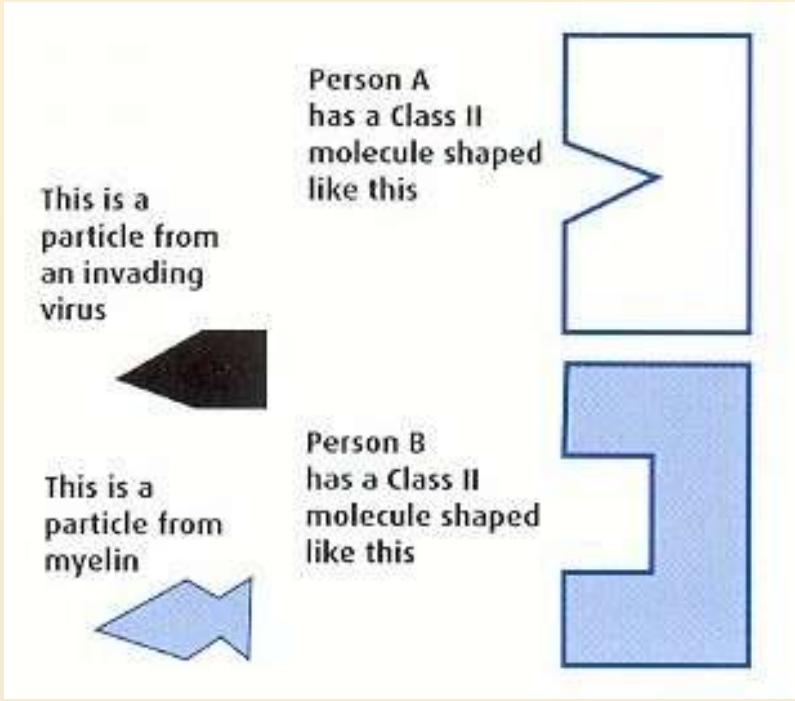
HHV-6,
Retrovirus endogeni,
…

Spesso sono agenti presenti in quasi il 100% della popolazione.

Perché solo alcuni soggetti sviluppano la malattia autoimmune?

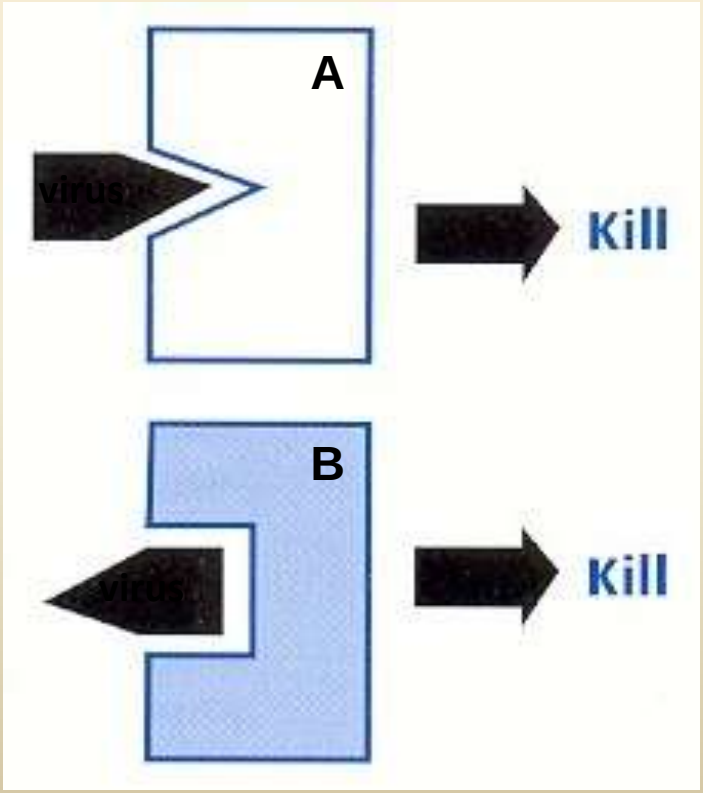
L'immunologia della sclerosi multipla

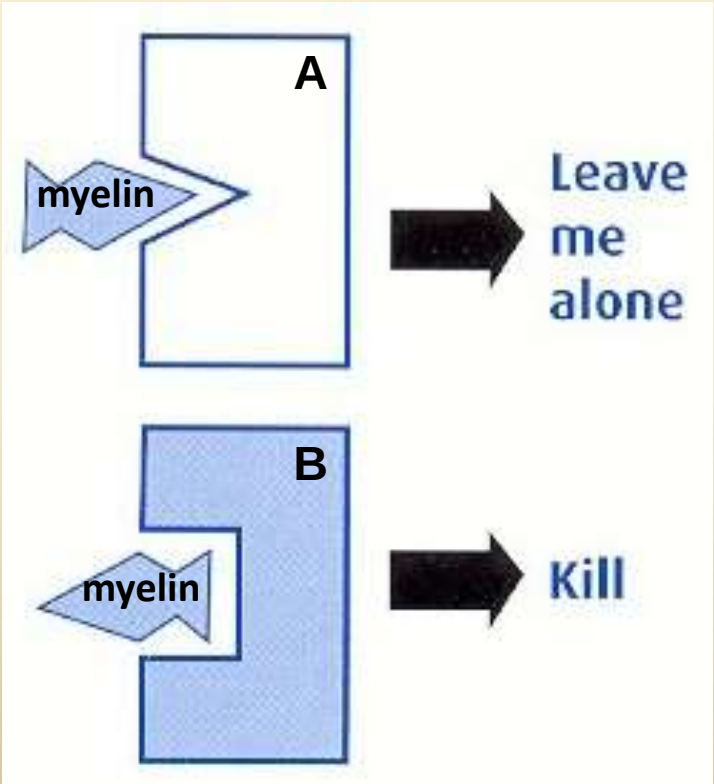




Essenzialmente, per il SI di una persona un virus può mimare la mielina, mentre per un'altra lo stesso virus può apparire completamente diverso dalla mielina.
Quindi, un virus può causare MS in una persona ma essere del tutto innocuo in un'altra. La differenza sta nel MHC-II.

Quando la persona A e la persona B sono infettate dallo stesso virus, la cell CD4 "vede" diverse parti della particella mediante diverse molecole del MHC-II,
In entrambi I casi il SI risponde contro il virus.
Cosa accade quando la stessa cell CD4 "vede" la mielina?
Nella persona A gli epitopi sono riconosciuti come diversi e lasciati stare.
Nella persona B la mielina sembra simile al virus infettante, così il SI attacca la mielina.



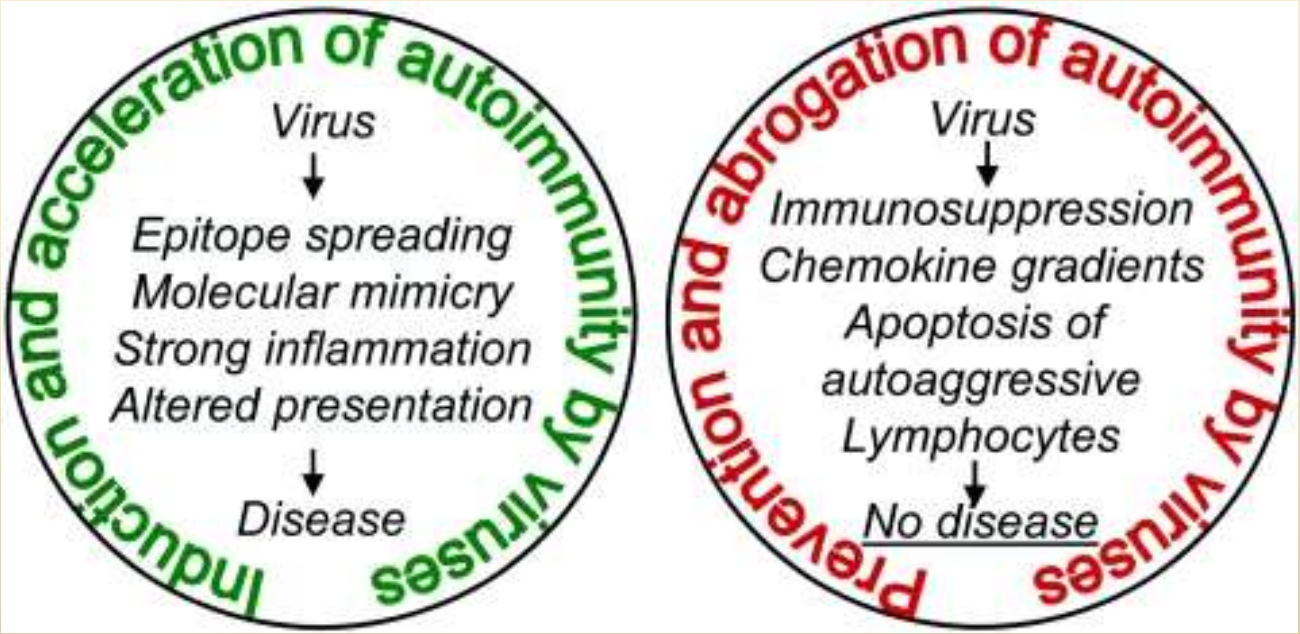


Ciò vale in generale per tutte le malattie autoimmuni:
le infezioni virali possono rappresentare uno stimolo allo sviluppo della malattia in soggetti predisposti geneticamente.

LA DOPPIA FACCIA
VIRUS-AUTOIMMUNITÀ

- **L'infezione virale può iniziare o accelerare la malattia autoimmune attraverso I meccanismi di epitope spreading e mimetismo Ag, portando allo sviluppo di un'infiammazione che attiva le APC e la possibile presentazione di Ag self.**

- **Dall'altra parte della moneta, l'infezione virale può portare a immunosoppressione e secrezione di citochine anti-infiammatorie come IL-10 oTGF-β, con la conseguente attivazione della morte delle cellule autoreattive.**



(Clin Microbiol Rev 2006)