

VIROLOGIA

RETROVIRUS

Sferici (80-120nm), posseggono un envelope con 2 glicoproteine.

Nel core posseggono

2 copie RNA ss

2 copie Trna

trascrittasi inversa e integrasi

La trascrittasi inversa, o retrotrascrittasi, è un enzima che sintetizzano DNA su uno stampo di RNA.

I RETROVIRUS umani comprendono 2 gruppi:

DELTARETROVIRUS che sono associati a tumori e a disordini neurologici. (HTLV 1-2 e 5)

LETIVIRINAE che sono virus lenti, associati a disordini neurologici e immunosoppressione. (HIV-1 e 2)

GENI RETROVIRALI

GAG: proteine del core, del capsido, e della matrice

POL: trascrittasi inversa, proteasi, integrasi

ENV: glicoproteine dell'envelope

PRO: promotore

In retrovirus complessi abbiamo anche TAT che attiva la trascrizione e REV che regola lo splicing dell'RNA.

GENI HIV, geni regolatori

NEF: modifica segnali attivazione cellulare interferendo con la risposta immune

VPU: promuove l'assemblaggio e il rilascio del virus

VIF: aumenta l'infettività in alcuni tipi di cellule

VPR: trasporto cDNA nel nucleo, blocco divisione cellulare

*i geni sono scritti in minuscolo

HIV, virus dell'immunodeficienza umana

Responsabile della sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

Attualmente è il più importante tra i retrovirus. È costituito da:

- Envelope: glicoproteine gp 41 gp 120

- Matrice: proteina p17

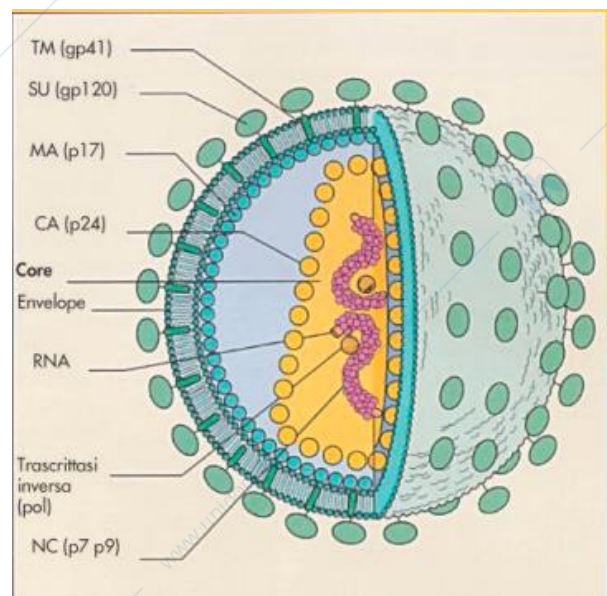
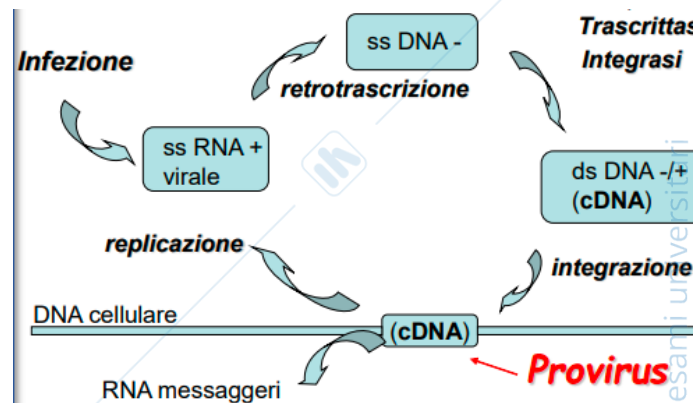
- Capside troncoconico: p24

- Core: 2 copie RNA + (9.7 kb)

Retrotrascrittasi

2 tRNA (per innesco retrotrascrizione Integrasi

Proteine p7 e p9 (che legano l'RNA)



ORIGINE DELL'HIV

Originato in Africa da SIV (immunodeficienza della scimmia) intorno al 1930-40. Probabilmente in seguito a macellazione e consumo, oppure, morso, si è avuta una trasmissione scimmia-uomo (salto di specie).

Dalle aree rurali, alle aree urbane: la diffusione avvenne anche a causa della prostituzione. Molti uomini trovarono lavoro in Congo. Si infettarono tramite prostitute e, rientrando a casa, trasmisero il virus. Agli inizi del 1980 si ebbe un incremento delle infezioni opportunistiche (in particolare in Africa e Stati Uniti) soprattutto in omosessuali, eroinomani...

Nel 1981 fu scoperto il virus.

I gruppi di persone più a rischio vennero definiti dal **"club della 4 H"**:

Homosexuality among males

Heroin use

Hemophilia

Haitian origin

Oggi è diffusa anche tra soggetti diversi da quelli a rischio.

Si conoscono 2 varianti di HIV:

HIV-1 correlato a SIVcpz (scimpanzé, Pan troglodytes troglodytes) (diffuso ovunque)

HIV-2 correlato a SIVsmm (Cercopiteco, sooty mangabey, Cercocebus atys) (quasi esclusivamente in Africa e Sud America, causa immunodeficienza più lieve e procede più lentamente).

Derivano da due specie di scimmie diverse, la probabile via di trasmissione è scimmia-uomo.

È stato dimostrato che il virus ha concentrazioni particolarmente elevate nei liquidi corporei, liquido seminale, secrezioni vaginali e cervicali (della cervice), fluidi rettali e latte materno. In casi rari, la trasmissione è avvenuta anche per via orale, trapianto d'organi, baci. La saliva non è però un metodo di trasmissione documentata.

Le vie di trasmissione:

via sessuale, attraverso rapporti etero e omosessuali non protetti. (sperma e secrezioni vaginali)

via ematica, da sangue ed emoderivati: trasfusioni di sangue contaminato, scambio di siringhe o condivisione di strumenti per l'uso di sostanze psicoattive;

via verticale, da madri infette a figli

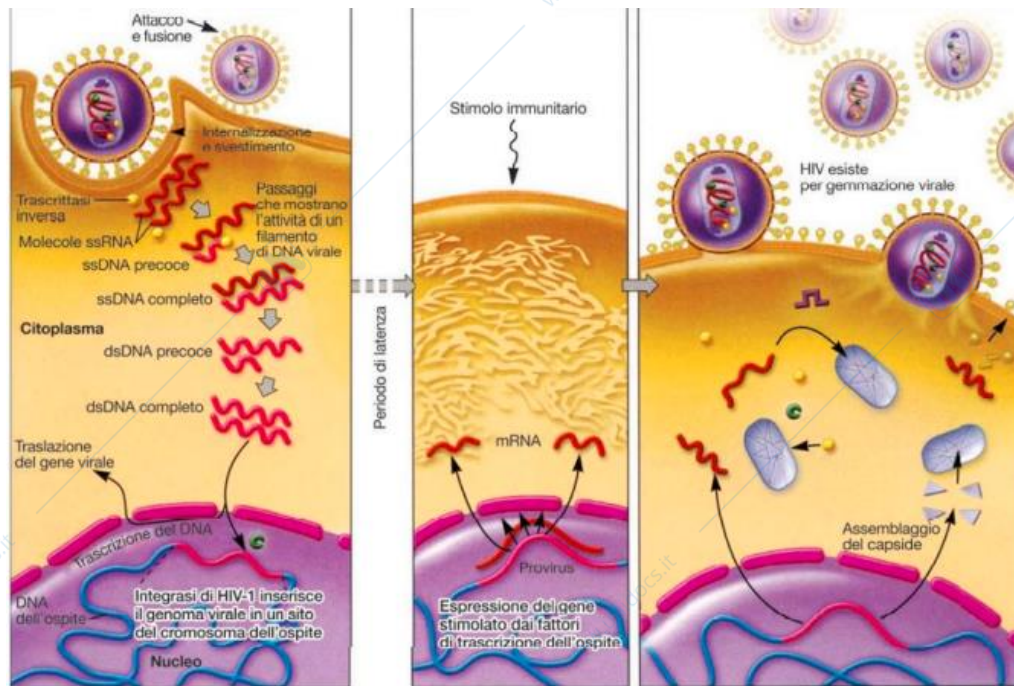
Grazie all'introduzione di test di screening per Ab specifici per HIV la trasmissione per via trasfusionale è diminuita parecchio. Anche quelle in via verticale.

PATOGENESI DELL'HIV

La patogenesi dell'HIV è correlata al suo particolare tropismo per le cellule del sistema immunitario ed al ciclo litico di HIV. L'immunodeficienza è dovuta alla riduzione dei linfociti T H e Tcitotossici.

- L'infezione inizia con l'attacco della gp 120 al recettore CD4 e CXCR4 o CCR5, di monociti, macrofagi, linfociti TCD4+, e cellule dendritiche (cellule di Langerhans).
- Per fusione, il virus entra all'interno della cellula grazie a gp41.
- Nel citoplasma il core viene liberato, l'RNA viene retrotrascritto in cDNA che va nel nucleo e viene integrato (provirus); quindi scapsidazione e integrazione.
- Il virus si replica, esce dalla cellula per gemmazione e inizia una nuova infezione. Nel frattempo, il numero dei linfociti TCD4+ diminuisce perché il turn over cellulare non riesce a tenere il passo con le continue mutazioni virali

La trascrittasi inversa dell'HIV introduce almeno 1 errore ogni 2000 bp; 5 errori per genoma



FASE ACUTA: forte replicazione virale e disseminazione ai tessuti linfoidi

La sintomatologia iniziale avviene dopo 2-4 settimane e può essere: asintomatico, simil-influenzale, simil-mononucleosi infettiva. La latenza clinica o fase cronica (circa dieci anni o di più ma dipende dall'evoluzione virale e dal paziente) non corrisponde alla latenza virale. Il virus, infatti, continua a replicarsi con riduzione di linfociti.

Aumenta progressivamente l'incidenza di infezioni opportunistiche, neoplasie, sindrome da consumo (diarrea e perdita di peso) e demenza AIDS associata.

DIAGNOSI

Nessun test può mettere in evidenza il virus immediatamente dopo l'avvenuta infezione. È necessario aspettare il tempo massimo alla fine del quale si acquisisce la certezza che un test risultato negativo sia tale (periodo finestra). Rischio di trasmissione nel periodo finestra.

D.INDIRETTE

- Indagini sierologiche (indirette): ricerca di anticorpi anti-HIV dopo 30-60 giorni dall'infezione. Test ELISA. Western blot per conferma dei positivi.

Western Blot (WB)-Immunoblotting è un test che permette di evidenziare la presenza di anticorpi diretti contro le maggiori proteine virali: il test viene definito positivo quando sono presenti almeno 2 degli anticorpi principali; se il test risulta dubbio o indeterminato va ripetuto dopo alcuni mesi. Vi sono poi metodiche basate sulla ricerca di antigeni o componenti virali, che vengono solitamente utilizzate non a fini diagnostici ma per il monitoraggio dell'andamento dell'infezione, in particolare in corso di terapia antiretrovirale.

D.DIRETTE

- Indagini sierologiche di quarta generazione (dirette): ricerca di antigeni strutturali di HIV ed Ab, dopo 2-6 settimane dall'infezione. Si ricerca la **p24** (antigenemia). Marcatore precoce di infezione.

La proteina p24 è un antigene del core virale e la sua presenza nel sangue indica uno stato di attiva replicazione del virus. La positività dell'antigenemia p24 è più frequente nel periodo successivo al contagio e nelle fasi più avanzate della malattia.

- Ricerca del RNA (viremia) da sangue con RT-PCR: 1-4 settimane dall'infezione. Utile anche per seguire l'andamento della terapia.

La **viremia** HIV-RNA consente di ricercare molecole di RNA virale, la cui quantità nel sangue è direttamente proporzionale al grado di attività replicativa del virus. La viremia viene espressa in numero di copie di HIV-RNA per ml; test disponibili: Q-PCR/ROCH e altri. Nella pratica clinica questo test viene oggi impiegato principalmente per due scopi: la stadiazione dell'infezione ed il monitoraggio della risposta alla terapia antiretrovirale.

- PCR su DNA delle cellule mononucleate (provirus)
- RT-PCR real time
- Nei neonati bisogna eseguire il test anticorpale, non prima delle 48 ore perché coperto da Ab materni. Positività del 38% a 48 ore, 93% a 14 giorni e 90% a 4 settimane.
- **Isolamento** del virus: coltivazione di linfociti del paziente (solo per identificare la variante virale).

È la metodica più importante per dimostrare la presenza di una infezione virale, ma nella pratica clinica non viene utilizzata a causa del costo elevato e delle difficoltà operative che richiedono la presenza di un laboratorio molto specializzato. L'isolamento virale oggi viene impiegato essenzialmente a fini di ricerca, o in casi particolari

TERAPIA

Farmaci approvati da FDA:

- | | |
|--|------------------------------------|
| 1. inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa | 3. inibitori della proteasi |
| 2. inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa | 4. inibitore della fusione di gp41 |
| | 5. inibitori di integrasi |

-**Monoterapia (AZT)** inefficace per l'insorgenza di resistenze (varianti genetiche "quasi-specie")

-Dal 1996 **terapia "HAART"** (terapia antiretrovirale combinata, oggi anche chiamata «ART»). Sono tre o più farmaci di differenti classi.

La replicazione del virus non viene mai completamente eliminata (latenza provirale in linfociti T della memoria e macrofagi) ma l'infezione da HIV, anziché progredire verso l'AIDS letale, è trasformata in malattia cronica sotto controllo.

Quando somministrare la terapia?

PEP: profilassi post esposizione. Sospetta infezione professionale e non. Somministrare al più presto ma non prima di 72 ore dall'episodio

PrEP: La PrEP o profilassi pre-esposizione consiste nell'assumere una combinazione di farmaci attivi contro HIV prima dei rapporti sessuali. Correttamente assunta da persone sieronegative a rischio di infezione da partner HIV positivi, la PrEP si è dimostrata efficace nel prevenire l'acquisizione dell'infezione da HIV.

Fam. HERPESIVIRADE

Sono virus eosaedrici, 100-200 nm con envelope (labili), DNA lineare a doppia elica e la replicazione avviene nel nucleo.

Il contagio avviene generalmente in giovane età attraverso secrezioni infette, per via respiratoria o contatto diretto, via transplacentare e trapianti. La caratteristica di tutti gli Herpesvirus è che dopo un'infezione primaria si genera una continua condizione di latenza e riattivazione della malattia.

Interessano l'uomo 8 specie virali:

α-herpesvirinae (repl. rapida)
 v. Herpes simplex tipo 1 (HSV-1)
 v. Herpes simplex tipo 2 (HSV-2)
 v. Varicella-zoster (VZV)

β-herpesvirinae (repl. lenta)
 Citomegalovirus (CMV)
 v. Erpetico umano 6 (HHV-6)
 v. Erpetico umano 7 (HHV-7)

γ-herpesvirinae (repl. rapida)
 v. Epstein-Barr (EBV)
 v. Erpetico umano 8 (HHV-8)

La differenza di queste tre sottofamiglie è data dalla cellula in cui fanno latenza.

Fam. Alfa-HERPESVIRINAE

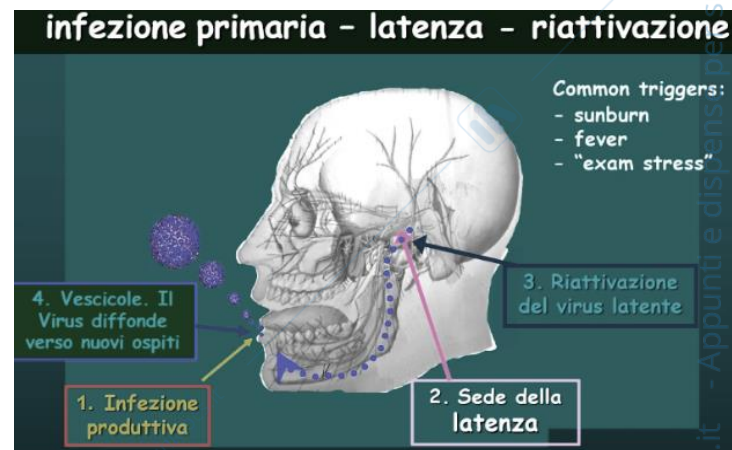
HERPES SIMPLEX 1 "sopra la cintura", infezioni facciali

Si acquisisce durante la prima infanzia, tramite la saliva oppure contatto con oggetti contaminati. Provoca lesioni cutanee o mucose caratterizzate da vescicole riunite a grappolo.

Può provocare:

Erpete labiale, gengivo-stomatite e cheratocongiuntivite.

Il virus entra, si replica a livello di cellule epiteliali dove da l'infezione produttiva. Il virus poi migra nella sede della latenza arrivando ai gangli del trigemino. Si riattiva quando le difese immunitarie diventano più deboli e il virus, quindi, ripercorre la via fino a provocare l'herpes.



HERPES SIMPLEX TIPO 2 "sotto la cintura", infezioni genitali.

La manifestazione è la stessa ma la trasmissione avviene tramite contatti sessuali.

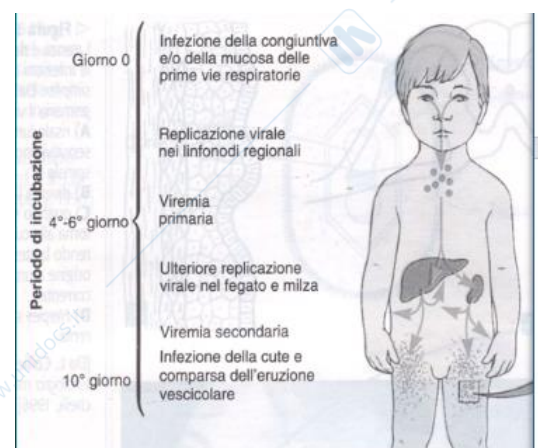
Erpete genitale con latenza nei gangli sacrali.

Nella donna provoca vescicole ulcerate al collo dell'utero, vagina e genitali esterni; nell'uomo vescicole sul pene e uretra. Spesso è in associazione con il cancro al collo dell'utero o della prostata.

VARICELLA-ZOSTER (VZV)

La manifestazione clinica primaria è la varicella (malattia acuta dell'infanzia), il contagio avviene in modo diretto tramite goccioline infette. Questo virus attacca la mucosa delle vie aeree primarie o per via congiuntiva ed effettua la replicazione virale nei linfonodi regionali.

Dopo 4-5 giorni vi è una viremia primaria e successivamente un'ulteriore replicazione virale nel fegato e milza. Viremia secondaria e poi infezione della cute con vescicole.



Dopo circa due settimane dal contagio si hanno sintomi come cefalea, faringite, febbre; esantema ad ondate successive di macule, papule, vescicole e croste. Il virus poi migra lungo le fibre nervose sensitive verso i gangli dorsali dove stabilisce la latenza.

Fuoco di sant'Antonio, recidiva della varicella: In età adulta si può riattivare e ripercorrere la fibra sensitiva a ritroso e manifestarsi nella zona cutanea innervata dalla fibra.

La pelle appare arrossata e si hanno dolori forti, nevrite.

Prevenzione: vaccino vivo attenuato per la varicella (Oka)

Terapia: aciclovir o derivati

La diagnosi di infezione diretta si basa sulla rilevazione dell'acido nucleico con tecniche biomolecolari. Diagnosi indiretta ha scarso significato.

Fam. Beta-HERPESVIRINAE

CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Così chiamato per le dimensioni che la cellula assume durante l'infezione; questa diventa molto grande.

L'infezione è molto diffusa, il 50-60% della popolazione è positiva al citomegalovirus ma per lo più asintomatico. La trasmissione avviene per via sessuale, trapianti, sangue, transplacentare (congenite), durante il parto (neonatale) tramite secrezioni cervicali infette. La presenza del virus viene indagata nelle gestanti nei primi mesi di gravidanza (complesso torch).

Nel bambino può essere trasmesso tramite latte materno o saliva. Negli adulti facendo le zozzerie, sangue o trapianti.

L'infezione produttiva avviene in cellule epiteliali e nei dotti ghiandolari; la latenza in linfociti T, macrofagi, cellule renali, cuore ecc...

Può essere **congenita** da madre con infezione primaria in gravidanza (rischio di morte del feto) o **perinatale** (madre con cervice infetta) o **neonatale** (latte) non provoca malattia nei bambini sani e nati a termine.

Nei bambini e adulti è solitamente asintomatica, vi è una linfocitosi atipica. Nell'immunocompromesso ci sono infezioni opportunistiche gravi.

DIAGNOSI

Indiretta: eseguita su due campioni di siero consecutivi a distanza di 14gg; si ricercano IgG e M.

Dirette: tecniche biomolecolari su plasma, leucociti, liquidi corporei.

Ricerca dell'Ag urinario.

TERAPIA

Solo per infezioni gravi con ganciclovir e foscarnet.

Fam. Gamma-HERPESVIRINAE

VIRUS DI EPSTEIN-BARR (EBV)

Infezione molto diffusa nell'uomo. Si trasmette per contatto con la saliva, si replica all'interno di cellule epiteliali della faringe (infezione produttiva) e infetta/stimola la crescita dei linfociti B (in cui vi è anche la latenza). Poi si attivano e proliferano i linfociti T ⇒ disordini linfoproliferativi.

Nei bambini è di solito asintomatica.

Nei giovani è nota come malattia del bacio: MONONUCLEOSI INFETTIVA. Si manifesta con febbre, faringite, astenia, splenomegalia, aumento monociti in circolo...

Nell'immunodepresso vi sono disordini linfoproliferativi, linfomi a cellule B (AIDS), linfoma di Hodgkin.

DIAGNOSI

Avviene in modo indiretto mediante ricerca di anticorpi IgM (reazione di Paul Bunnell Davidson) o la ricerca di anticorpi specifici diretti contro antigeni precoci EA e strutturali VCA.

Oppure diagnosi diretta con tecniche biomolecolari.

RHABDOVIRUS

Virus a ssRNA (-), a forma di proiettile, con peplos. Nel nucleocapside è presente una RNA polimerasi- RNA dipendente. Il genere comprende virus patogeni per varie specie animali ma l'unico che interessa la medicina è il virus della rabbia.

Tropismo per vari tipi di cellule: epiteliali, muscolari, nervose.

Spettro d'ospite ampio (tutti i vertebrati omeoterme: volpi, lupi, cani, gatti, marmotte, scoiattoli, pipistrelli, ecc.) con patogenicità variabile (di solito infezione letale).

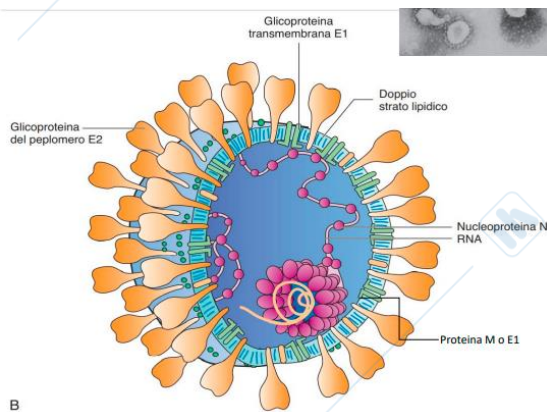
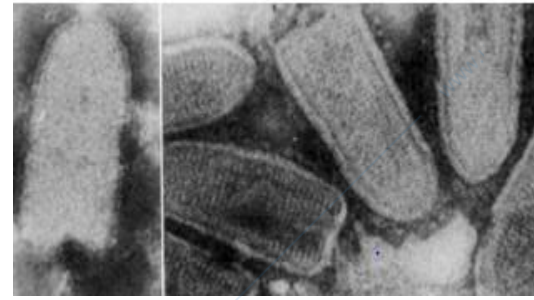
Si trasmette per morso di animale infetto, o leccamento di una ferita di animale infetto o inalazione di feci di pipistrello. Una volta raggiunto il SNC, il virus si moltiplica provocando lesioni gravissime e si manifesta l'idrofobia (spasmi dolorosi faringolaringei al contatto con l'acqua), acrofobia (spasmi dei muscoli respiratori ai minimi soffi d'aria) e scialorrea. Agitazioni psicomotorie, manifestazioni paralitiche; alla paralisi e agli accessi convulsivi fa seguito in genere la morte.

Zoonosi.

Rabbia urbana: legata agli animali domestici, in particolare ai cani e al randagismo; vaccinazione disponibile ai cani.

Rabbia silvestre: legata agli animali selvatici, in particolare alla volpe. Può essere trasmessa ad altri animali.

Terapia: trattamento immediato prevede l'utilizzazione di sieri iperimmuni anche localmente (ferita)



CORONAVIRUS

I Coronavirus sono virus ss RNA (+) dal diametro di circa 80 -160 nm, il che li rende tra i più grandi virus capaci di infettare l'uomo. Con circa 30 kilo basi, i Coronavirus hanno il più ampio genoma tra i virus a RNA. L'aspetto a "corona" è dato dalla presenza della glicoproteina **S (spike o E2)** sul pericapside, e *permette il legame* al recettore cellula ospite e la fusione del pericapside; in quest'ultimo si intercala una glicoproteina di matrice (M o E1). Presenta un capsido a simmetria elicoidale. Nel nucleocapside si ritrova il genoma associato alla proteina N. A differenza degli altri virus con pericapside, i coronavirus grazie alla corona di glicopeptidi, sono più resistenti e possono diffondersi anche per via oro fecale. Alcuni Coronavirus possono avere anche la glicoproteina H1 (o HN).

Suddivisi nei generi:

ALPHACORONAVIRUS

BETACORONAVIRUS

GAMMACORONAVIRUS

DELTAC ORONAVIRUS

Alphacoronavirus e Betacoronavirus derivano dal pool genico dei pipistrelli. I ceppi causa delle principali patologie che interessano l'uomo appartengono al genere Alpha e Betacoronavirus. I coronavirus **causano una percentuale significativa di tutti i raffreddori comuni** negli adulti e nei bambini con maggior incidenza durante l'inverno e l'inizio della primavera. In molti casi i Coronavirus possono causare una **polmonite** o **bronchite batterica secondaria** o aggravare una patologia polmonare cronica preesistente. La trasmissione avviene via aerea o contatto con superfici infette.

Il coronavirus umano scoperto nel 2003 SARS-CoV 1 (beta), causa una grave sindrome respiratoria acuta (SARS) e ha una patogenesi unica, perché causa infezioni del tratto respiratorio superiore e inferiore.

La variante SARS dei Coronavirus, ha le stesse identiche caratteristiche morfologiche degli altri Coronavirus, ma sembra sia una specie del tutto nuova derivata da un serbatoio animale, che ben si è adattato all'uomo.

Un altro focolaio pericoloso provocato da un diverso ceppo di Coronavirus ha avuto inizio nel giugno 2012 in Arabia Saudita. La malattia è stata perciò indicata col nome di sindrome respiratoria mediorientale da Coronavirus (beta) o MERS (dall'acronimo in inglese).

SARS-CoV-2 (2019) ha una somiglianza genetica del 70% con sars-cov-1.

Sebbene i virus respiratori siano trasmissibili solitamente quando il soggetto malato presenta anche i sintomi, il coronavirus SARS-CoV-2 può diffondersi anche da pazienti asintomatici.

INVASIONE CELLULARE

La penetrazione della cellula è effettuata mediante fusione del pericapside con la membrana plasmatica. All'interno del citoplasma, il Coronavirus rilascia il suo ssRNA(+) che si lega ai ribosomi per essere tradotto. La traduzione comporta la produzione di una RNA-polimerasi RNA-dipendente (proteina L) che polimerizza un RNA a singolo filamento negativo da cui replicare nuovi genomi, e 7 mRNA per le proteine virali. A ciascun nuovo filamento di RNA positivo si associa la proteina N, mentre le proteine del pericapside si integrano nella membrana del reticolo endoplasmatico. I nuovi nucleocapsidi vengono trasferiti nel reticolo endoplasmatico; successivamente da questo gemmano vescicole che costituiscono i nuovi virioni che vengono rilasciati per esocitosi.

Recettore per SARS-CoV 2 è: ACE2

L'ACE2 è una proteina enzima convertitore dell'angiotensina (per la regolazione della pressione sanguigna) presente sullo strato superficiale di moltissimi tipi di cellule maggiormente sui polmoni.

DIAGNOSI

Test molecolare (RT-PCR) per la rilevazione dell'RNA virale, da tampone nasale. Può essere eseguito anche su saliva ma solo presso laboratori certificati e specializzati. L' RT-PCR è in grado di rilevare una singola molecola di RNA virale in un microlitro di soluzione; i test dell'antigene richiedono invece che un campione contenga migliaia, se non addirittura decine di migliaia, di particelle virali per microlitro per riuscire a dare un risultato positivo.

Test molecolare rapido per la rilevazione degli antigeni virali, da tampone nasale. Se dotati di "sensibilità e specificità sovrapponibile", come quelli di ultima generazione, rappresentano "una valida alternativa

TEST ANTICORPALE IGM E IGG (TEST SIEROLOGICO SUL SANGUE)

La sostanziale differenza sta nella metodologia di analisi.

- nei test sierologici **QUALITATIVI** si stabilisce solo se una persona ha sviluppato o meno degli anticorpi, secondo una logica positivo/negativo; Viene effettuato su una gocciolina di sangue prelevata dal dito ed esaminata con un kit portatile a risultato immediato
- i test sierologici **QUANTITATIVI**, invece, richiedono un prelievo di sangue ed uno specifico analizzatore in dotazione alle strutture sanitarie. In caso di positività, il test permette di valutare la risposta immunitaria del soggetto all'infezione da SARS-CoV-2 o alla vaccinazione anti Covid-19.

Inoltre, se il test risulta positivo solo alle IgM significa che presumibilmente la persona è entrata in contatto con il virus da una a quattro settimane prima. Se è positivo solo alle IgG, che si manifestano più tardi delle IgM e rimangono a lungo nel sangue, significa che l'infezione è avvenuta da almeno quattro o sei settimane. Invece la positività a entrambe le immunoglobuline suggerisce che l'infezione è in calo perché il contagio è avvenuto diversi giorni prima.

TEST SIEROLOGICO QUANTITATIVO PER GLI ANTICORPI NEUTRALIZZANTI ANTI-RBD

Il test sierologico quantitativo per gli anticorpi SARS - Cov-2 anti-RBD è nuovo test sierologico in grado di cercare in maniera specifica esclusivamente gli anticorpi neutralizzanti, presenti:

- in risposta all'infezione
- in risposta alla vaccinazione.

Gli Ab neutralizzanti sono una particolare categoria di anticorpi molto efficaci nel combattere l'infezione da Coronavirus (e virus in genere), poiché riconoscono nello specifico una regione relativamente piccola della proteina Spike del virus, definita RBD, Receptor Binding Domain. L'RBD è quella regione che permette al virus di agganciarsi alle cellule umane e infettarle. Dopo aver individuato la porzione RBD, questi anticorpi ci si legano e impediscono così al virus di usarla per penetrare nelle nostre cellule. "Questo tipo di anticorpi sono quelli più efficaci nel proteggerci dall'infezione, anche se non sappiamo ancora con certezza per quanto tempo rimangono in circolo"

VIRUS DELL'INFLUENZA

Appartiene alla famiglia delle ORTHOMYXOVIRIDAE.

Abbiamo 3 tipi di virus:

INFLUENZAVIRUS A, infetta uomo e animali

INFLUENZAVIRUS B, infetta quasi ed esclusivamente l'uomo

INFLUENZAVIRUS C, infetta quasi ed esclusivamente l'uomo

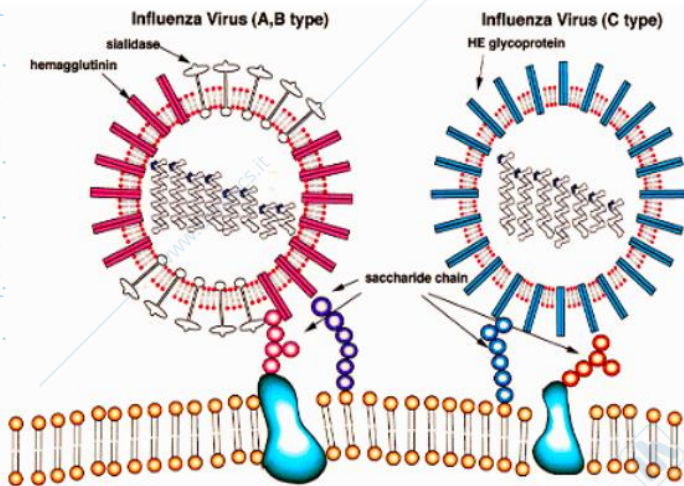
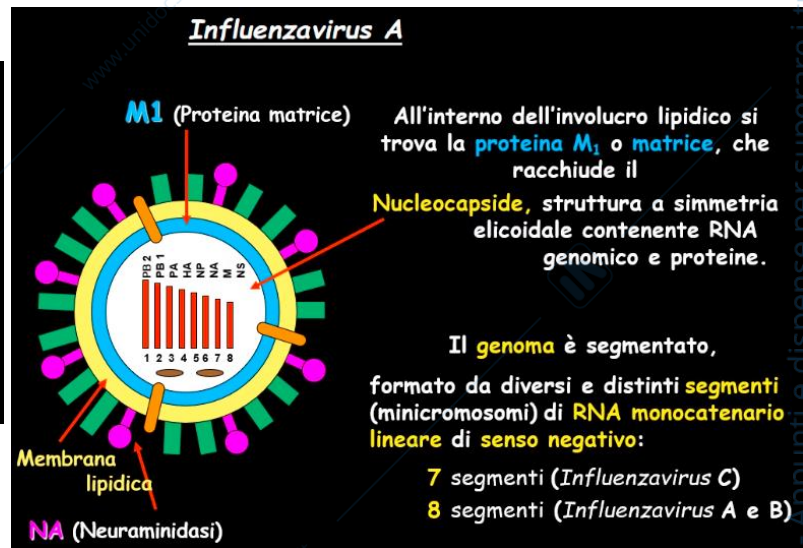
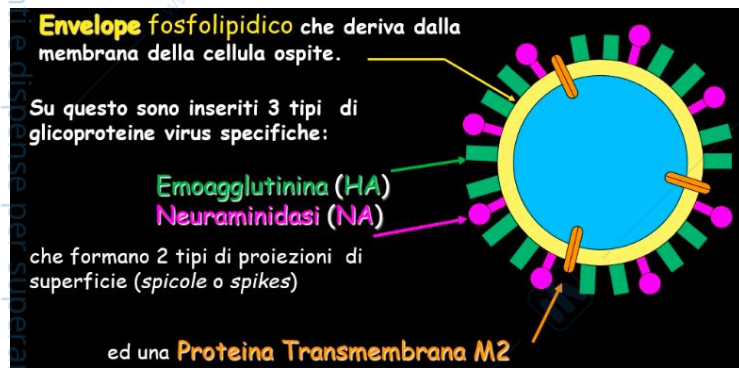
I virus dell'influenza causano nell'uomo ed in alcuni animali una malattia acuta. Il virus dell'influenza di tipo A è il più patogeno per l'uomo, è capace di diffondere in modo epidemico-pandemico.

ORTHOMYXOVIRIDAE è un virus a RNA a singola elica a polarità negativa. Possiede capsidi ed envelope; elicoidale. La particolarità del virus, visto che è a RNA, non si replica nel citoplasma ma nel nucleo. La fase iniziale, quindi, differisce nella sede di replicazione.

Il genoma è segmentato: virus A e B 8 segmenti, in C 7.

Struttura →

Forma sferica o pleomorfa 50-120nm.



promuove il rilascio del virus)

Segmento 7: M1 proteina della matrice, proteina strutturale (interagisce con nucleocapside e mantello; promuove l'assemblaggio). M2: proteina della membrana (forma canali protonici sulla membrana, è bersaglio per l'amantadina), favorisce il denudamento (uncoating) e la produzione di HA

Segmento 8: NS1, proteina non strutturale (inibisce la traduzione dell'mRNA). NS2: proteina non strutturale

Ogni segmento di RNA ha dei geni che codificano per diverse componenti virali.

Segmento 1: PB2, componente della polimerasi

Segmento 2: PB1, componente della polimerasi

Segmento 3: PA, componente della polimerasi

Segmento 4: HA, emagglutina, proteina di attacco (VAP), proteina di fusione, bersaglio degli Ab neutralizzanti

Segmento 5: NP, nucleocapside

Segmento 6: NA, Neuraminidasi (taglia l'acido sialico e

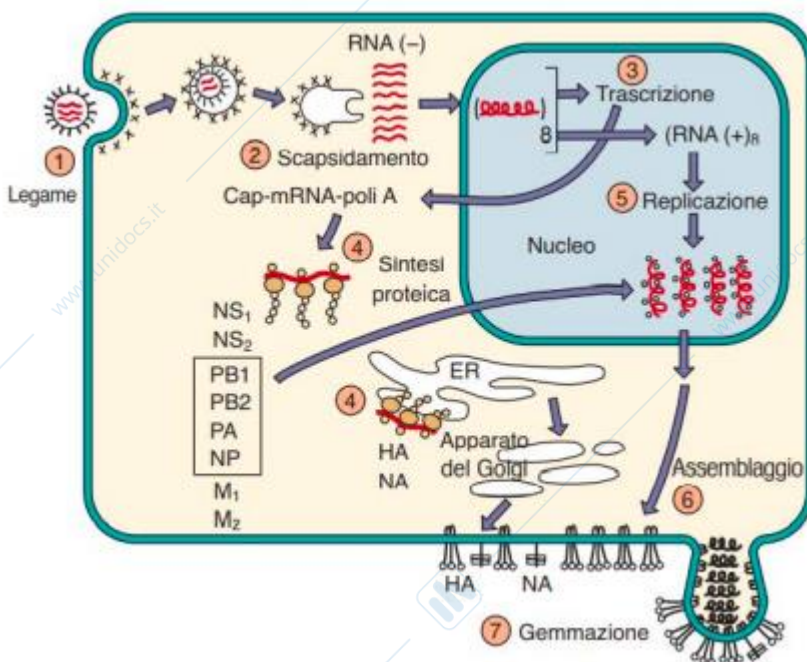
EMOAGGLUTININA

È l'anti recettore che lega il virione al recettore glicoproteico della membrana delle cellule: acido sialico (acido 5-N-acetilneuraminico). È responsabile per l'attacco del virus sulle cellule e per l'inizio del processo di infezione (penetrazione).

NEUROAMINIDASI

La neuroaminidasi taglia il legame tra l'acido sialico e l'emoagglutina (D-galattosio o D-galattosamina).

- Libera i virioni neoformati dalle membrane cellulari, ed impedisce l'aggregazione dei virioni rilasciati.
- Facilita il trasporto del virus attraverso lo strato di mucina presente nel tratto respiratorio, permettendo al virus di arrivare alle cellule epiteliali



- interazione con il recettore (acido sialico); internalizzazione (endocitosi in coated vesicles)
- acidificazione dell'endosoma. HA promuove la fusione dell'envelope con l'endosoma. Il canale protonico formato da M2 provoca acidificazione e promuove la liberazione del genoma nel citoplasma
- Trascrizione geni virali
- Sintesi proteine virali
- Replicazione acidi nucleici
- Assemblaggio
- Liberazione progenie virale

TRASMISSIONE

Inalazione di aerosol e contatto con fluidi corporei o superfici contaminate.

Il virus si replica nelle prime vie aeree e resiste fino a 1 settimana a T ambiente. Periodo di incubazione 1-5 gg.

È un'infezione localizzata alle cellule della mucosa del tratto respiratorio superiore, trachea e bronchi. Provoca necrosi cellulare, e rilascio di pirogeni endogeni (IL-1, IL-6, TNF-alfa) quindi con rilascio di una forte risposta infiammatoria locale a livello della mucosa con linfociti e monociti. Le difese locali (ciglia e muco) vengono compromesse permettendo la penetrazione di batteri nelle basse vie respiratorie e provocare superinfezioni batteriche (polmoniti).

Quindi i sintomi locali sono dovuti al danno cellulare a livello epiteliale.

I sintomi sistemici sono dovuti al rilascio di citochine dovute alla risposta immunitaria.

VIRUS INFLUENZALI CLINICAMENTE RILEVANTI

Type A:

Malattia potenzialmente grave
Epidemico e pandemico virus a rapida modificazione

Type B:

Malattia normalmente meno grave
Epidemico virus più uniforme

Type C:

Malattia normalmente mite o asintomatica
Impatto minimo sulla salute pubblica

gravità	++++	++	+
presente in animali	si	no	no
pandemie	si	no	no
epidemie	si	si	no (sporadico)
variabilità antigenica	shift, drift	drift	drift
genoma segmentato	si	si	si
amantadina, rimantidina	sensibile	no	no
zanamivir	sensibile	sensibile	
glicoproteine	2	2	(1)

CENNI CLINICI

Sindrome influenzale comune, febbre 38-40° che declina dopo 5-6 gg. Mialgia, emicrania, brividi, fotofobia, congiuntivite, tosse secca e rinite.

Complicazioni polmonari sono specialmente nei bambini, ad esempio laringotracheobronchiti, polmoniti virali primarie da virus influenzale. Più raramente porta miosite ed encefalopatie. La causa di morte più frequente è dovuta a sovrapposizione di polmonite batterica e scompenso cardiaco. È fatale in casi in cui i pazienti soffrono già di qualche disturbo.

VARIABILITÀ DEL VIRUS INFLUENZALE

ANTIGENIC DRIFT: accumulo di mutazioni **putazioni puntiformi** che portano piccole variazioni. Sono responsabili delle epidemie stagionali. Avvengono nelle glicoproteine recettoriali che permette di non essere riconosciuti dagli ab-neutralizzanti.

ANTIGENIC SHIFT: è un riassortimento genetico dovuta alla presenza di genoma segmentato. Quando due virus influenzali diversi coinfectano la stessa cellula può avvenire uno scambio di cromosomi. Questo evento causa variazioni notevoli ed improvvise della composizione antigenica di HA e di NA.

È un fenomeno che riguarda solo i virus influenzali di tipo A e consiste nella comparsa nell'uomo di un nuovo ceppo virale con una proteina di superficie (HA e/o NA) appartenente a un sottotipo diverso da quelli comunemente circolanti nell'uomo. Gli shift antigenici sono dovuti o a riassortimenti tra virus umani e animali (aviari o suini) oppure alla trasmissione diretta di virus non-umani all'uomo

COMPORAMENTO EPIDEMIOLOGICO

Il virus influenzale A causa:

- Piccole epidemie
- Pandemie ad intervalli maggiori (antigenic shift)

Il virus influenzali B causa:

- Episodi epidemici (a carattere sporadico=

Infatti, la variabilità genetica-antigenica del virus produce, ad intervalli di tempo, la comparsa di virus con differenze nella struttura della neuroaminidasi e/o della emoagglutinina. Anche differenze modeste sono sufficienti a rendere meno efficace l'azione degli anticorpi neutralizzanti.

Perchè la variabilità genetica è così comune per il virus influenza A?

- l'RNA polimerasi non possiede attività "proof reading"
- il virus ha genoma segmentato.
- il virus ha ampio spettro d'ospite e possono effettuare la ricombinazione genetica. I virus tipo B e C hanno spettro d'ospite ristretto e vanno incontro solo ad antigenic drift

PANDEMIA

Si parla di pandemia nel momento in cui si VERIFICA LA TRASMISSIONE UOMO-UOMO

PROFILASSI: vaccini e terapie che inibiscono per influenza A i canali ionici cellulari e per Ae B le neuraminidasi.

ENTEROVIRUS

Virus a RNA ss+, i più piccoli dei ribovirus (picornavirus), sprovvisti di peplomo. Si replicano nel citoplasma e i virioni si liberano per lisi cellulare. Comprendono i seguenti generi: poliovirus, rhinovirus, coxsackievirus, echovirus, virus epatite A (enterovirus 71, enterovirus non polio).

Sono stabili ai detergenti, a trattamenti fognari blandi e possono sopravvivere a lungo nell'ambiente esterno.

Sono patogeni esclusivamente per l'uomo. Si diffondono principalmente per via oro-fecale, e via aerea. L'eliminazione asintomatica può perdurare per più di un mese con conseguente eliminazione del virus nell'ambiente. Prevalenza estivo-autunnale.

POLIOVIRUS

Via oro-fecale; spesso l'infezione è asintomatica. Può causare poliomielite (paralisi muscolare flaccida) in soggetti non immuni.

Esistono 3 sierotipi 1,2,3.

La trasmissione può avvenire tramite feci o ambiente infetto; dopo l'ingestione la replicazione virale avviene nell'orofaringe e continua nella mucosa. Migra poi all'intestino tenue (placche Peyer) dove progredisce verso i linfonodi fino a provocare diffusione per via ematica. (prima viremia)

Risposta anticorpale → infezione asintomatica

In alcuni casi, dopo un'ulteriore moltiplicazione nelle cellule fisse e mobili del sistema reticoloendoteliale, e una "seconda viremia" i virus possono arrivare ad organi bersaglio.

Può provocare poliomielite abortiva con coinvolgimento del SNC (meningiti) o paralitica (distruzione *motoneuroni*) /non paralitica (con ripresa delle funzionalità).

Profilassi: vaccino di Salk (inattivato) o di Sabin (vivo attenuato).

RHINOVIRUS

Costituiscono la causa principale del raffreddore, infezioni non gravi ed autolimitanti. Questi virus crescono meglio alla temperatura di 33°C e ciò spiega la loro predilezione per la mucosa nasale. Non tollerano il pH acido. I virus entrano attraverso il naso, la bocca e infettano il tratto respiratorio superiore. La replicazione virale avviene nel naso. Le cellule infettate secernono due sostanze (bradichinina e istamina) che sono responsabili del "naso che cola" (rinorrea).

Prevalenza autunno-primavera. Virus stabile, resiste a lungo in ambiente. Esistono molte varianti.

COXSACKIEVIRUS

Sono trasmessi per contagio diretto o oro-fecale. Provocano una vasta gamma di manifestazioni morbose che vanno da forme lievi ad affezioni assai gravi. Causano faringite vescicolare, febbrile...infezioni miocardiche e pericardiche, infiammazioni al miocardio ecc...meningite asettica, raffreddore.

VIRUS DELL'EPATITE

Gruppo di virus diversi per struttura, tipo di acido nucleico e tipo di replicazione. Diverse vie di trasmissione e decorso della malattia. Hanno in comune l'organo bersaglio: FEGATO.

5 virus epatotropi umani: A, B, C, D, E, (G).

Epatiti virali:

-HAV (**Hepatitis A Virus**), Picornaviridae senza envelope (Heparnavirus), RNA monocatenario a polarità positiva (ORO-FECALE, Familiare, ematica rara)

-HBV (**Hepatitis B Virus**), Hepadnaviridae con envelope, DNA circolare, parzialmente bicatenario (PARENTERALE-SESSUALE)

-HCV (**Hepatitis C Virus**), Flaviviridae con envelope, RNA monocatenario a polarità positiva (PARENTERALE-

SESSUALE) HDV (**Hepatitis D Virus**), Virus difettivo si replica solo in presenza di HBV, RNA monocatenario a polarità negativa. PARENTERALE)

-HEV (**Hepatitis E Virus**), Hepeviridae senza envelope, RNA monocatenario a polarità positiva (ORO-FECALE)

-HGV – HFV? (**Hepatitis G Virus – Hepatitis F Virus**), Flaviviridae? con envelope, RNA monocatenario a polarità positiva PARENTERALE

Causano:

Malattia asintomatica o anitterica: maggior parte dei casi

Epatite acuta: ittero, iperbilirubinemia, urine scure, feci chiare, aumento delle transaminasi, (nausea, vomito, affaticamento, fotofobia, mialgie, cefalea, ecc.)

Epatite fulminante: raramente

Epatite cronica: solo da virus B, C, D, (G). L'aumento delle transaminasi sieriche persiste oltre sei mesi, (con possibili complicanze: cirrosi, epatocarcinoma)

VIRUS EPATITE A- HAV

Picornavirus (Enterovirus 72) inserito recentemente nel genere degli Heparnavirus.

Piccolo (27nm), icosaedrico, nudo. Genoma: RNA ss + legato ad una proteina Virale VPg. Presenta 1 solo sierotipo.

Trasmissione orofecale (40% casi di epatite acute); esposizione al sangue infetto.

PATOGENESI

ingestione cibo o bevande contaminate. Si moltiplica nelle cellule epiteliali intestino tenue. Provoca viremia e nel fegato si replica nel periodo di incubazione di 2-6 sett.

Fase acuta: febbre, nausea, dolori addominali, anoressia.

Provoca ittero in alcuni casi. Vi è una guarigione spontanea completa nel 99% dei casi dando immunità permanente. Non cronicizza. Fulminante in 1/1000 casi. Disponibile vaccino.

DIAGNOSI

L'infezione è rilevata mediante ricerca IgM verso HAV nel siero (ELISA); l'infezione pregressa è rilevata mediante ricerca IgG verso HAV: uguale approccio per evidenziare immunità post vaccinale.

Ricerca RNA virale nel siero o plasma dopo il periodo finestra con RT-PCR.

VIRUS EPATITE E – HEV

Hepeviridae; piccolo (32nm), icosaedrico, nudo; trasmissione oro-fecale.

Da solo sindromi acute, non cronicizza. Pericoloso in gravidanza. Diffuso nei paesi in via di sviluppo poracci.

VIRUS EPATITE B – HBV

Epatite da siero. "Particella di Dane": 43 nm, icosaedrico con envelope.

Dna circolare. Il virione comprende una polimerasi con attività di retrotrascrittasi e ribonucleasi H.

Core con HBcAg (proteina capsidica) ed HBeAg.

Envelope con HBsAg antigene glicoproteico di superficie (conosciuto come Antigene Australia).

L'HBsAg (antigene Australia) include 3 glicoproteine (L, M e S).

Il genoma virale presenta 4 sequenze codificatrici (P, C, S e X)

P codifica per proteine funzionali > C per HBcAg ed HBeAg

S per HBsAg (L, M ed S)

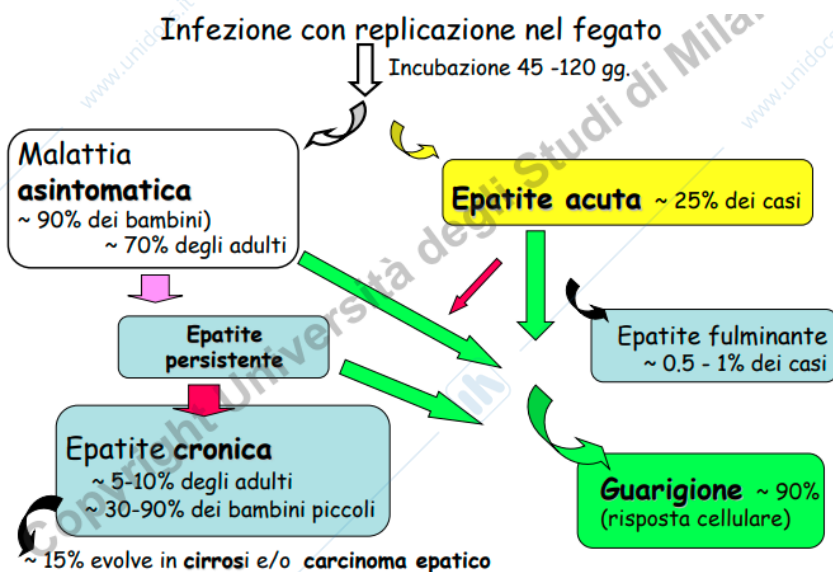
X per una proteina transattivante

Virus presente nel sangue, sperma, secrezioni vaginali, saliva, latte. Quindi l'infezione è trasmessa per via: parenterale, sessuale, perinatale e neonatale.

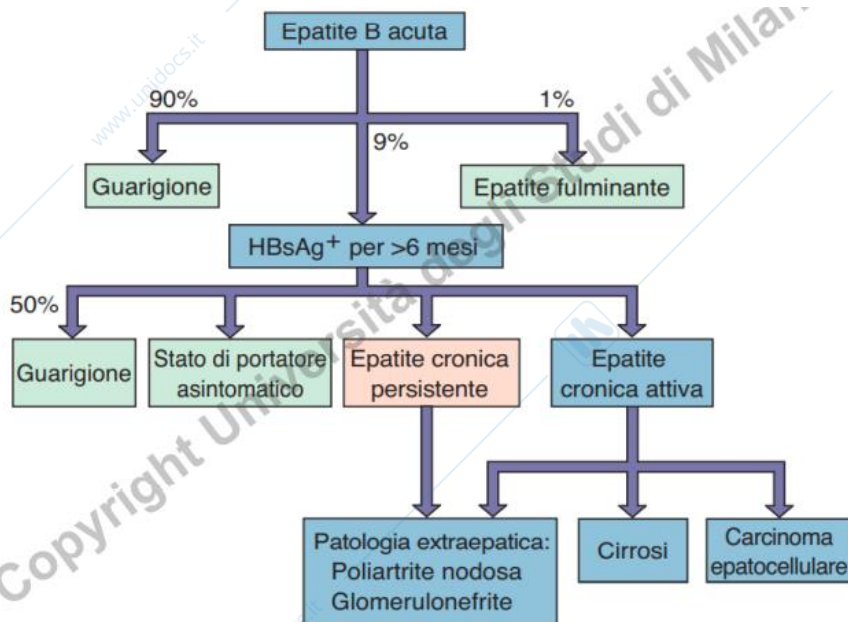
Immunità cellulo mediata e infiammazione sono responsabili della sintomatologia e della risoluzione dell'infezione.

La replicazione di HBV è unica per vari motivi. Si replica mediante un RNA intermedio per azione della retrotrascrittasi che ha anche attività ribonucleasica, ma non integrasica; inoltre rilascia particelle antigeniche, sferiche o cilindriche (HBsAg).

PATOGENESI



- L'HBV è causa di sindromi sia acute sia croniche che sono individuate in base alla risposta immunitaria
- Può scatenare fenomeni di ipersensibilità da immunocomplessi (Ab e HBsAg) con complicazioni a carico dei vasi (vasculite), della cute (rash), delle articolazioni (artralgia), e dei reni
- Il danno epatico è dovuto a cambiamenti degenerativi (rigonfiamento cellulare, necrosi), ma è reversibile se l'infezione guarisce, mentre può essere permanente (cirrosi) nelle forme croniche, fulminanti o in caso di coinfezione con HDV
- HBV può causare epatocarcinoma primario



VIRUS EPATITE D - HDV

Virus sferoidale, envelope con HbsAg, RNA ss neg circolare.

Per replicarsi utilizza RNA polimerasi della cellula ospite (non ha la capacità di codificarne una). mRNA e RNA genomico si formano nel nucleo.

Può replicarsi solo se nella cellula è presente anche HBV perché utilizza HBsAg per formare l'envelope.

Trasmissione identica ad HBV (tossicodipendenti, emofilici)

Aumenta la gravità dell'infezione da HBV (40% di mortalità)

Protezione vaccinale contro HBV efficace anche contro HDV

VIRUS EPATITE C - HCV

Simmetria: icosaedrica (50 nm), con envelope. Genoma: RNA ss +

Trasmissione esclusivamente interumana: parenterale (sangue, siero, essudati), via sessuale.

Malattia con sintomi più lievi rispetto all'epatite B ma rischio molto maggiore di **cronicizzazione**.

Il ciclo replicativo segue quello classico dei virus a RNA a polarità positiva.

Il virus è classificato in 6 genotipi, i genotipi 1 e 4 sono quelli più aggressivi e non rispondono alla terapia con interferon.

Incubazione 6-7 settimane; inizio subdolo con sintomi lievi. Nel 15-20% dei casi c'è guarigione, 70% cronicizzazione, 15% progressione rapida a cirrosi (deposizione tess.fibroso). Se abuso di alcol, cirrosi e carcinomi epatocellulari.

Il virus non consente la morte della cellula e causa un'infezione cronica persistente. C'è risposta cellulosa mediata con danno tissutale per la continua stimolazione a riparare il danno.

DECORSO CLINICO

Nonostante una vigorosa risposta immune umorale e cellulare, HCV induce infezione cronica nella maggioranza dei soggetti infetti attraverso un meccanismo di "immune escape": continua insorgenza di varianti genetiche (quasispecie) che eludono il riconoscimento del sistema immune. Insorgenza promossa dalla rapida replicazione virale (1011- 1013 virioni/giorno) con breve emivita (2,7 ore) e dall'alto tasso di mutazione.

Fattori di rischio: alcol, età. HIV, HBV.

DIAGNOSI

- La ricerca di anticorpi verso HCV (metodi immunoenzimatici, e/o chemoluminescenti) e dell'RNA virale, in combinazione
- La ricerca (determinazione quantitativa "Viral load") è utile nella fase acuta, ma è utilizzata soprattutto nel monitoraggio della terapia;
- È utile la genotipizzazione

	A	E	B	D	C
Fonte del virus	Feci	Feci	Sangue e fluidi derivati	Sangue e fluidi derivati	Sangue e fluidi derivati
Vie di trasmissione	Oro-fecale	Oro-fecale	Ematica - parenterale	Ematica - parenterale	Ematica - parenterale
Infezione cronica	NO	NO	SI	SI	SI
Prevenzione	Vaccino	Bere acqua sicura	Vaccino	Vaccino Evitare comportamenti a rischio	Screening donatori, evitare comportamenti a rischio

FAM. PARAMYXOVIRIDAE

Virus a RNA ss a polarità negativa, provvisti di envelope. Presentano RNA polimerasi-RNA dipendente. Hanno caratteristiche simili agli Orthomyxovirus ma il genoma non è segmentato.

I generi sono differenziati in base alle caratteristiche delle glicoproteine che mediano l'adsorbimento (antirecettori)

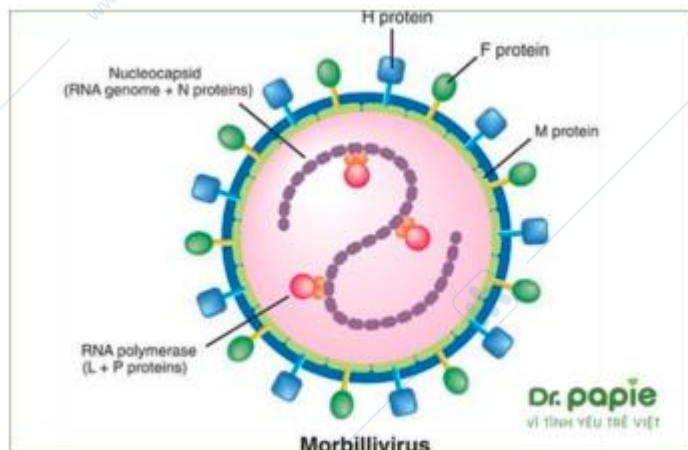
Morbillivirus (glicoproteine H ed F)

Pneumovirus e metapneumovirus (glicoproteine G ed F)

Respirovirus e rubulavirus (glicoproteine HN ed F)

- La proteina F (comune) ha attività fusogena
- La proteina H (antirecettore) ha attività emoagglutinante e
- La proteina HN (antirecettore) ha attività emoagglutinante e neuroamminidasi
- La proteina G (antirecettore. G per indicare solo che si tratta di una glicoproteina) al momento non è correlabile ad alcuna attività

Sono responsabili delle maggior parte delle malattie dell'infanzia come MORBILLO E PAROTITE e infezioni respiratorie acute nell'infanzia e di affezioni respiratorie: parainfluenzale, respiratorio sinciziale e metapneumovirus. Sono virus che penetrano attraverso le vie respiratorie o la congiuntiva; talvolta provocano infezioni sistemiche.



Virus del Morbillo 1954 (Measles)

- RNA ss(-) e RNA polimerasi RNA dipendente
- Envelope con spicole H ed F
- Replica nel citoplasma
- Recettore cellulare CD46 (presente in quasi tutti i tipi di cellule, e CD150 presente sui linfociti T e B attivati).

Patologia che si acquisisce per via aerea. Entra e si replica nelle vie superiori, entra nei linfociti e monociti e arrivando quindi nel sistema linfatico (viremia cellulosa associata) provocando un esantema. Il periodo di incubazione è di 8-12 giorni, poi, inizia una fase

prodromica con sintomatologia simil-influenzale (fase infettiva) per poi sfociare in una fase acuta eruttiva con manifestazione delle macule sul corpo dovuta alla risposta immunitaria.

Causa malattia acuta e molto infettiva, si trasmette con goccioline di saliva. Le manifestazioni cliniche comprendono febbre, tosse e raffreddore, macchie di Koplik, congiuntivite e poi rash maculo-papulari. A volte può dare complicanze come otite media, polmoniti ed encefaliti. Dopo la convalescenza dalla malattia vi è l'immunità permanente.

Vaccino vivo attenuato disponibile MPR contro morbillo, parotite e rosolia.

VIRUS PAROTITE (mumps)

L'uomo è l'ospite naturale, è un virus contagioso trasmesso via goccioline di saliva. Colpisce prima l'epitelio delle vie aeree superiori per poi raggiungere in 2-4 settimane i linfonodi regionali (incubazione); dopodiché inizia l'infezione e la viremia.

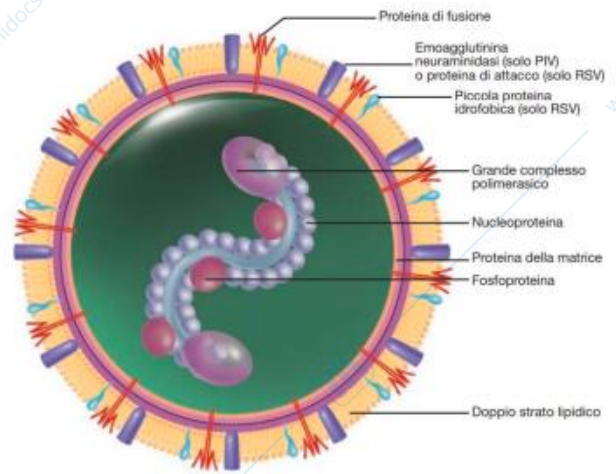
La replicazione virale nelle cellule epiteliali duttali provoca il rigonfiamento delle parotidi per via della risposta cellulomediata. La parotite (orecchioni) si contrae per contagio interumano tramite la saliva. Una volta entrato, il virus si localizza nelle prime vie aeree dove si replica, e poi raggiunge i linfonodi locali. Da qui tramite viremia primaria, raggiunge le ghiandole salivari. L'affezione è moderatamente febbrile e passa a guarigione spontaneamente. Il virus però può raggiungere meningi, pancreas, ovaie e testicoli e dare complicanze. Nei maschi in età è relativamente presente la comparsa di orchite a cui può seguire (molto raramente) atrofia testicolare e sterilità. Dà immunità permanente.

VIRUS PARAINFLUENZALI

RNA ss (-) con envelope. H e N sono organizzati in una unica spicola. Si conoscono 4 tipi antigeni: 1, 2, 3 e 4. L'infezione è legata all'epitelio delle vie respiratorie. Si replica come tutti i virus a RNA neg; la sintesi dell'RNA avviene nel citoplasma. Liberazione della progenie per gemmazione dalla membrana plasmatica.

Nei neonati e bambini l'infezione può spesso diffondere alla laringe, trachea e bronchi. (tipi 1,2 e 3); costituiscono il 15-20% delle infezioni respiratorie non batteriche, che portano ad ospedalizzazione. Negli adulti da infezioni lievi e sono frequenti nelle stagioni invernali.

Diagnosi: diretta tramite RT-PCR per rilevazioni di Ag o ELISA; indiretta con test di neutralizzazione per aumento titolo Ab.



VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV) E METAPNEUMOVIRUS

Agenti eziologici delle basse vie respiratorie, presenta manifestazioni epidemiche tutti gli inverni o inizio primavera; l'incidenza da metapn. È più bassa rispetto a RSV. Trasmissione per via inalatoria.

In adulti sani e nei bambini la malattia è lieve con sintomi influenzali. Può avere un decorso grave in soggetti a rischio. No vaccino.

PAPILLOMAVIRUS

Comprendono molti virus specie specifici. L'uomo è interessato a 100 genotipi di HPV (Human Papillomavirus). Sono virus che infettano le cellule epiteliali e l'epidermide delle mucose provocando:

- infezioni produttive che causano lesioni benigne
- infezioni integrative con trasformazione delle cellule infettate in senso displastico o neoplastico.

Sono virus nudi, stabili in ambiente esterno. Simmetria icosaedrica e capsidi con 2 proteine:

- L1 antirecettoriale
- L2 deputata al trasporto del DNA nel nucleo della cellula ospite

Il genoma è composto da DNA a doppia elica circolare formato da 7-8 geni E non strutturali e 2 geni L strutturali.

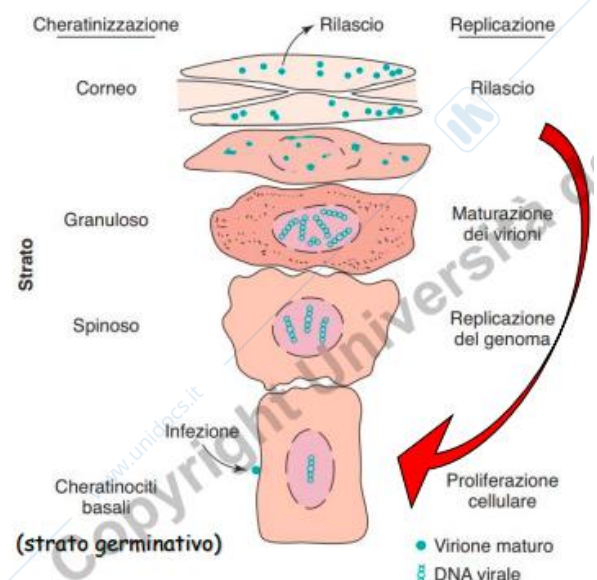
Trasmissione sessuale o contatto diretto o indiretto, perinatale. Ha incubazione di settimane o mesi.

Ci sono genotipi a *rischio di trasformazione* **HR** e basso rischio **LR**.

INFEZIONE E REPLICAZIONE

Tutti gli HPV hanno tropismo per l'epitelio squamoso stratificato di cute o mucosa. L'infezione avviene solo nelle cellule basali. Qui vengono espressi solo alcuni geni ed il virus non si replica; la replicazione virale completa avviene solo nelle cellule differenziate dell'epidermide. Possono causare infezioni litiche nelle cellule permissive, ma danno infezioni abortive, persistenti o latenti, o trasformanti (immortalizzazione), in cellule non permissive.

Nello strato spinoso-granuloso le cellule sono più differenziate e diventano permissive. Nello strato granuloso-corneo: sintesi di proteine capsidiche (L1, L2), e assemblaggio dei virioni. Nel corneo vi è il rilascio dei virioni. L'aumento del numero di cellule provoca l'ispessimento dello strato basale e spinoso con formazione di verruche, condilomi o papillomi.



Le proteine E6 e E7 sono coinvolte nella trasformazione e oncogenesi perché si legano a p53 e p105RB.

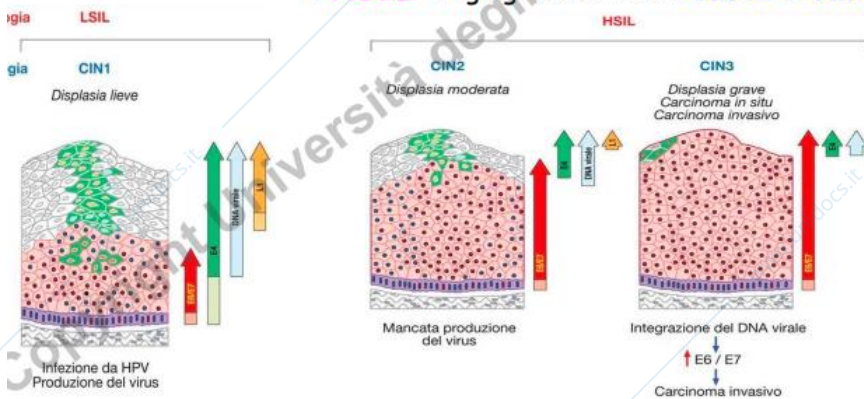
HPV dopo il suo decorso tende ad estinguersi, se però persiste e c'è un concomitante difetto dell'immunità, aumenta l'integrazione del DNA virale della cellula ospite provocando una proliferazione incontrollata con conseguenti alterazioni citologiche: displasie e neoplasie.

Il passaggio **dell'infezione da produttiva ad integrativa** comporta **progressive alterazioni cellulari e tissutali** classificate come:

LSIL = Low grade SIL (lesione squamosa intraepiteliale) o

CIN1 = Neoplasia Cervicale Intraepiteliale di grado 1

e **HSIL** = High grade SIL con **CIN2** e **CIN3**



Negli epiteli cheratinizzati (cute) i papillomi prendono il nome di:

- Verruche (volgari, piane, plantari, anogenitali ecc.), papule più o meno rilevate, di colore diverso (grigiastro, bruno, rosse).

Epidermodisplasia Verruciforme (EV): elevata suscettibilità ad HPV cutanei. A partire dall'adolescenza, sviluppo e diffusione progressiva di verruche che non regrediscono con tendenza ad evolvere in "tumori squamosi della cute".

Negli epiteli non cheratinizzati (mucose) i papillomi sono indicati come: condilomi acuminati e piani a livello ano-genitale -

vaginale - della cervice uterina.

Anche nel cavo orale possono svilupparsi papillomi.

Diagnosi

HPV non crescono in colture di cellule tradizionali.

Citomorfologia per tratto anogenitale con screening PAP Test (papanicolau) → prelievo di cellule esfoliate dalla cervice o vagina + colorazione con EE. Rileva lesioni precancerose o coilociti. Se ci sono anomalie si ricerca HPV DNA con PCR.

Epidemiologia

HPV è endemico, tra 18-25 anni vi è la max incidenza e nei 75% dei casi è inapparente e a risoluzione spontanea.

Esistono farmaci e vaccini.

ARBOVIRUS

Sono virus trasmessi da artropodi vettori (ARthropod-BORne virus) la cui persistenza in Natura è legata alla possibilità di mantenere un ciclo: ospite vertebrato-artropode vettore. Sono ad RNA. La distribuzione degli Arbovirus è, di norma, limitata a quelle aree geografiche dove esistono i vertebrati infetti e gli insetti vettori. Nelle infezioni da Arbovirus, la specie umana è interessata accidentalmente. Comprendono diversi generi: togavirus, bunyavirus, flavivirus.

In generale il rischio di contrarre malattie trasmesse da vettori è correlato a due fattori: 1. rischio di introduzione del virus con la presenza di una persona infettata e in fase di viremia; 2. rischio di trasmissione del virus attraverso insetti vettori competenti ed efficienti (intensità dell'infestazione, caratteristiche eto-biologiche, ecc.). I vettori più comuni sono zanzare e zecche.

TOGAVIRUS

Si divide in RUBIVIRUS E ALPHAVIRUS.

Ai Rubivirus appartiene solo il virus della rosolia. La rosolia è un'affezione dell'età pre-scolare e scolare. Si presenta con febbre, esantema. La malattia passa a guarigione in pochi giorni lasciando un'immunità permanente. Nell'adulto

il decorso può essere più grave, soprattutto nelle donne, dove i possono presentare artralgie e talvolta parestesia. La sua trasmissione non è mediata da artropodi vettori.

Il virus penetra per via inalatoria e si moltiplica nelle prime vie aeree; da qui passa ai vasi linfatici e poi in circolo, raggiungendo i capillari della cute e delle mucose, o nelle donne gravide, attraversa la barriera placentare (prima infezione). L'infezione è molto pericolosa, infatti, se contratta in gravidanza (effetto teratogeno). Infatti, la rosolia congenita può dare: cecità, sordità, microcefalia e ritardo dello sviluppo mentale, oltre che il rischio di aborto. L'infezione è particolarmente grave se contratta nel primo trimestre di gravidanza ma anche dopo, il rischio non è mai completamente assente.

ALPHAVIRUS- Zanzara tigre (trasmette altri virus strani che sono difficili da dire e scrivere quindi non li metto)

ZIKAVIRUS

EBOLA VIRUS

Il nome deriva dal fiume della Repubblica Democratica del Congo dove venne scoperto nel 1976. Sono stati identificati sei diverse specie di virus Ebola. (mio preferito è BOMBALI EBOLAVIRUS).

Il virus infetta monociti, macrofagi, e cellule dendritiche. Replica velocemente con infezione litica. Ciò provoca il rilascio di numerose citochine che provocano infiammazione e febbre. L'infezione litica prosegue nelle cellule del sistema reticolo endoteliale, provocando danni all'integrità dei vasi sanguigni, ed una risposta infiammatoria esagerata. Si ha un danno epatico, una forte viremia, con coagulazione intravasale disseminata. Il virus infetta le cellule endoteliali microvascolari, compromettendone l'integrità e dando così fenomeni emorragici, e shock ipovolemico. Mortalità elevata. L'infezione in comunità umane avviene attraverso il contatto diretto con sangue, secrezioni, organi o altri fluidi corporei (es saliva, urina, vomito) di animali e soggetti infetti (vivi o morti), e indiretto con ambienti contaminati da tali fluidi.

FUNGHI FILAMENTOSI

I funghi filamentosi o muffe presentano un'organizzazione pluricellulare (ife > micelio) e si riproducono asessualmente per conidiogenesi (Ascomiceti e Basidiomiceti) o sporogenesi (Zigomiceti). Ogni elemento di disseminazione che proviene dalla riproduzione sessuata od asessuata prende il nome di spora.

Importante elemento tassonomico per l'identificazione dei miceti. Nel ciclo vitale di un fungo, le due modalità di riproduzione, sessuata ed asessuata, possono essere entrambe presenti, escludersi od alternarsi.

Riproduzione per via asessuata. Nei funghi imperfetti, chiamati deuteromiceti, è l'unico tipo di sporulazione.

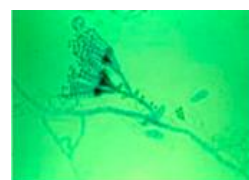
Produzione di spore asessuate (mitospore):

In strutture specializzate derivanti dalle ife:

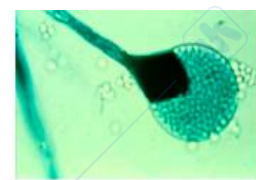
- Conidi (prodotte dai conidiofori)
- Sporangiospore (prodotte nello sporangio sacculiforme)

Per modificazione delle ife (tallospore):

- Artrospore (cilindriche, a parete spessa, prodotte per frammentazione dell'ifa)
- Clamidospore (a parete ispessita, prodotte dal rigonfiamento di un tratto ifale)
- Blastospore (prodotte per gemmazione di una cellula parentale, possibile formazione di pseudoife)



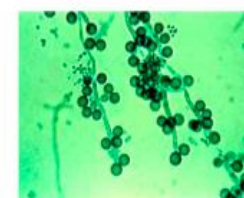
conidi



sporangiospore



artrospore



clamidospore

Riproduzione sessuata: "stato perfetto" con fase di plasmogamia, cariogamia e meiosi.

→ Produzione di spore sessuali:

Oospore (derivano dalla fecondazione di una struttura femminile, oogonio, da parte di una cellula maschile, anteridio.

Zigospore (fecondazione eterotallica ifa+/ifa- a formare una singola spora a parete spessa) → Zygomycetes

Ascospore (formate all'interno dell'asco, racchiuso in un corpo fruttifero o ascocarpo, variabile per forma e dimensione) → Ascomycetes

Basidiospore (formate nella parte finale di una struttura chiamata basidio) → Basidiomycetes

→ Deuteromycetes riproduzione ignota, asessuata mediante conidi

DERMATOFITI

I DERMATOFITI sono funghi capaci di invadere lo strato corneo della cute o altri annessi cutanei costituiti da tessuto cheratinizzato, quali i capelli e le unghie. Le DERMATOFITOSI (note come Tigne) sono infezioni a carico di cute ed annessi cutanei.

Generi

Trichophyton

Microsporum

Epidermophyton

E possono essere antropofili, zoofili (principale causa di dermatofitosi nell'uomo), geofili a seconda del serbatoio.

La patogenesi parte dal trasferimento di spore dai serbatoi alla cute/annessi dell'uomo. Adesione ai cheratinociti e germinazione. Provoca reazione infiammatoria locale con formazione di macula rotondeggiante a margini rilevati.

TINEA PEDIS, piede d'atleta, fungo da piscina insomma. Ci sono vari tipi di tinea che interessano varie aree del corpo.

ONICOMICOSI, unghie.

ASPERGILLI

5 specie sono patogene. Da infezioni esogene. Aspergilloso allergica o locale non invasiva. Contagio per inalazione di spore, da reazioni di ipersensibilità con sintomi quali asma, broncopneumite allergica o colonizzazione micotica.

Aspergilloso invasiva o micotossicosi.

FUNGHI DIMORFI

Il dimorfismo fungino è la capacità di **alcune specie fungine** di modificare reversibilmente la loro espressione morfologica, **passando dalla forma pluricellulare (muffa) a quella unicellulare (lievito)** in base a variazioni ambientali (nutritive, pressione di CO₂, potenziali di ossido-riduzione), in particolar modo a **variazioni della temperatura**:

- **FORMA A MUFFA (M)**: forma saprofitica (ambientale), a 25°C in terreno normale (in vitro); comporta la disseminazione delle spore e rappresenta la risposta a condizioni ambientali sfavorevoli
- **FORMA A LIEVITO (Y)**: la forma parassitaria tissutale (in vivo) a 37°C in terreno arricchito (in vitro); viene favorita dalla presenza di un terreno ricco

Transizione di fase.



- La transizione è reversibile: **Y ↔ M** (sia *in vitro* che *in vivo*)
- Il fenomeno della transizione dimorfa sembra essere correlato a: i) attivazione o repressione selettiva di geni che codificano in particolare per la sintesi della TUBULINA, coinvolta nella morfogenesi dei microtubuli (citoscheletro); ii) cambiamento di composizione della parete cellulare

Inoltre, altri cambiamenti ambientali, come la presenza di metalli o agenti chelanti, possono innescare le transizioni delle fasi morfologiche

Sporotrix schenckii

Forma cutanea e linfocutanea:

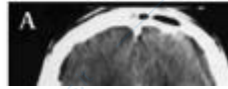
- Infezione ad impianto traumatico in zone esposte
- Cute → sottocutaneo → canali linfatici → linfonodi
- Nodulo non dolente (sito di penetrazione) → ulcera (produzione di pus) → necrosi.
- Le lesioni si sviluppano in sede sottocutanea, dopo circa una settimana, lungo il decorso dei vasi linfatici in direzione prossimale, a partire dal sito di inoculazione traumatica del fungo (principalmente sulle estremità del corpo: arti superiori e, più raramente, su superfici esposte di piedi e viso).

• **Forme extracutanee:**

- osteo-articolare (più frequente; inoculazione o disseminazione ematogena)
- polmonare (inalazione, 1^{aria}, o 2^{aria}, a carattere fibronodulare e cavitario)
- meningea (più grave, inoculazione o disseminazione ematogena)

• **Forme disseminate:**

- secondarie ad inalazione, ingestione (rara, 1% dei casi)
- interessano uno o più organi; diffuse lesioni cutanee

**Campioni:** Aspirato, pus, biopsia

Altre infezioni batteriche (micetozoa actinomicetici, infezione da *M. tuberculosis* e micobatteri atipici, *Nocardia*) simulano le micosi sottocutanee

• **Microscopia.**

- Esame diretto (KOH), esame istopatologico (PAS, E&E, Gomori)
- Evidenziazione di cellule lievitiiformi gemmanti (37°C) od ife con conidi disposti "a rosetta" (25°C); materiale di Splendore-Hoepli attorno al lievito (corpo asteroide)

Coltura

- Semina su Sabouraud Dextrose Agar (SDA) + cicloeximide
- incubazione a 37°C (5 gg) = colonie lievitiiformi (umide, bianche, giallastre)
- incubazione a 25°C (3-7 gg) = colonie filamentose (radiate, inizialmente umide, biancastre e pieghettate al centro; dopo 7-15 gg bruno-nerastre, pigmentazione giallastra diffusibile)

Macroscopico

ù

Quando vengono inalati da un ospite di un mammifero, i funghi sospesi nell'aria colonizzano i polmoni, dove alla temperatura di 37 ° C., le ife miceliali si comportano come propaguli infettivi, diventano lieviti patogeni e causano la polmonite. Una volta stabilita l'infezione nei polmoni, i lieviti possono diffondersi ad altri organi.

Histoplasma capsulatum

Inalazione di microconidi e localizzazione alveolare

Trasformazione a lievito (37°C)

Fagocitosi macrofagica e neutrofila di conidi/lieviti mediata da CD18

Sopravvivenza intramacrofagica (modificazione del pH, uptake di Fe²⁺ e Ca²⁺, resistenza a ROS)

Migrazione verso linfonodi mediastinici, linfa, sangue (attraverso SRE)

Dopo alcune settimane, si sviluppa una immunità cellulo-mediata: attivazione macrofagica linfociti-T-dipendente e killing del microrganismo

Comparsa di malattia in funzione della efficacia della immunità a lungo termine:

- immunocompromissione (es. CD4+ in HIV+): infezione causata anche da inalazione di piccole dosi
- immunocompetenza: necessaria l'inalazione di una dose elevata

La gravità dipende dallo stato di salute dell'individuo. Causa istoplasmosi, tosse, febbre...

Esami istologici con colorazioni specifiche (diagnosi presuntiva) → Esame colturale (definitivo).

Anche tecniche molecolari e sierologiche.

LIEVITI

Distribuzione ubiquitaria. Sono presenti: nelle acque, nel terreno, dove concorrono a vari cicli biologici, sui vegetali e sulla frutta. Alcune specie possono parassitare gli animali, a livello delle vie respiratorie o dell'apparato digerente, mentre altre possono vivere come normali commensali dell'organismo umano, a livello delle superfici corporee, della mucosa enterica o delle prime vie respiratorie

Organismi eucarioti con tallo unicellulare, costituito da cellule rotondeggianti od ovali, con aspetto e consistenza cremosa che ricorda quella delle colonie batteriche. Talvolta sono pigmentate (Rhodotorula).

Si riproducono per gemmazione. Possono andare incontro a gemmazioni successive formando strutture allungate dette pseudoife. L'insieme delle pseudoife forma il pseudomicelio.

PATOGENI OPPORTUNISTI

CANDIDA, CRYPTOOCOCCUS, MALASSEZIA FURFUR e altri emergenti.

Fattori di rischio sono terapie con antibiotici a largo spettro, cortisone, chemioterapie, nutrizione parenterale, cateteri, chirurgia demolitiva...Gli agenti eziologici sono ad esempio funghi ecc...

CANDIDA che poi candida non è

Più comune è l'albicans; normali commensali, vengono isolati anche dall'ambiente tipo acqua, terreno...circa 200 specie.

Patogenicità: Adesività, enzimi, pleomorfismo (immuno-invasione), tossine ad alto peso molecolare.

Struttura cellulare: mannani che interferiscono con le difese immunitarie (in particolare Th1) e recettori specifici che riducono l'azione di fagocitosi.

Manifestazione clinica soprattutto in vagina ma anche bocca, unghie, bronchi, polmoni, cuoio capelluto...può cronicizzare.

BBL CHROMagar CANDIDA

Facilita il riconoscimento delle specie di lieviti da un'unica piastra

Precisione nell'identificazione di Candida albicans

Identificazione presuntiva di C. tropicalis e C. krusei (resistenti al fluconazolo)

Facile individuazione di colture miste di lieviti

Particolarmente utile nel monitoraggio di pazienti immunocompromessi e di pazienti sottoposti a terapia intensiva, che spesso richiedono un trattamento antimicotico a lungo termine