

D - Microbiologia clinica

D1

Patogenicità dei microrganismi e patogenesi delle infezioni

Patogenicità dei microrganismi

Relazione ospite-parassita

► **Parassitismo, infezione e malattia.** Viene detta *parassitismo* la relazione che si instaura tra un essere vivente ospite e un organismo (di solito più piccolo e con una dipendenza metabolica dall'ospite) parassita, ovvero un simbionte che danneggia o vive a spese di un altro organismo; l'organismo ospite costituisce di fatto l'habitat (microambiente) ottimale per la protezione, la crescita e la moltiplicazione del parassita. Sono certamente numerosi gli agenti fra i virus, i batteri, i funghi, le piante e gli animali; tuttavia, per convenzione, se il termine "parassita" viene impiegato senza una qualificazione specifica (per esempio virus parassita), allora si riferisce specificamente a un protozoo o a un elminto (cestode, trematode, nematode). Se il parassita vive sulla superficie dell'ospite si tratta di un **ectoparassita**, mentre se vive al suo interno è un **endoparassita**. Viene detto **ospite definitivo** l'essere vivente all'interno (o sulla superficie) del quale il parassita raggiunge la sua maturità sessuale o si riproduce, mentre l'ospite nel quale temporaneamente il parassita compie alcuni stadi del suo sviluppo viene detto **ospite intermedio**; rappresenta invece l'**ospite di trasferimento** l'organismo che, pur non necessario per completare il ciclo biologico del parassita, fa da tramite per fargli raggiungere l'ospite definitivo.

Viene detto **patogeno** qualunque essere vivente o agente in grado di indurre alterazioni in una parte o in tutto il corpo dell'ospite, che non è più quindi in grado di svolgere le sue normali funzioni; la sua capacità di determinare un'affezione viene detta **patogenicità**. Si parla di **patogeno primario** se l'organismo è in grado di indurre malattia in un ospite sano per interazione diretta, di **patogeno opportunist** se l'organismo è incapace di causare la malattia in individui sani e immunocompetenti, mentre è in grado di infettare soggetti le cui difese sono molto indebolite. Il patogeno opportunist di norma vive allo stato libero oppure come parte della microflora transitoria o residente dell'ospite, ma può svolgere un'azione patogena in presenza di condizioni favorevoli come il venir meno dell'immunocompetenza dell'ospite (per trapianto, AIDS, neoplasia ecc.).

La relazione simbiotica di dipendenza esistente fra un parassita e il suo ospite è di tipo dinamico; si dice che l'ospite presenta un'**infezione** se il parassita si sta accrescendo e moltiplicando sui o nei suoi tessuti e apparati (**fig. D1.1**), lasciando traccia nel suo sistema immunitario. L'infezione è pertanto diversa dalla **contaminazione** (spesso tappa iniziale dell'infezione), consistente nella presenza di germi patogeni che può esaurirsi senza ulteriore evoluzione e senza lasciare traccia di sé. Un particolare tipo di infezione è la condizione di **portatore sano**, nella quale un patogeno è trasportato da un individuo sano (ossia asintomatico) e trasmesso ad altri individui nei quali può provocare la malattia (la febbre tifoide è un esempio di malattia che può essere contratta da un portatore). Se alla diffusione del patogeno nel corpo umano segue anche un danno alla struttura e al funzionamento di tessuti e apparati, con l'insorgenza di un quadro clinico conclamato e ben caratterizzato, allora si parla di **malattia infettiva** (o da infezione); in **tabella D1.1** sono riportate alcune delle malattie infettive di maggior rilievo raggruppate per apparati colpiti. Il semplice reperimento di un dato microrganismo non sta, pertanto, a indicare necessariamente la condizione di infezione o malattia, dato che molti sono i microbi presenti in modo soltanto transitorio o che sopravvivono su o nell'ospite. Si parla di malattie da **infezione esogena** se sono causate dall'arrivo nell'ospite di un microrganismo patogeno da una qualsiasi sorgente esterna; in alcune malattie da infezione esogena l'agente infettante viene eliminato all'esterno dell'ospite e a queste patologie spetta la denominazione di malattie infettive (*contagiose* o *trasmissibili*). Vi sono poi malattie da **infezione endogena** per localizzazione diversa da quella abituale di un patogeno opportunist che solitamente vive allo stato libero oppure fa parte della microflora transitoria o residente dell'ospite (per esempio batteri intestinali residenti nel crasso che causano infezioni urinarie), o ancora per abnorme crescita di uno dei microbioti normali del corpo umano nel suo sito abituale di residenza (come colon, vagina), agenti che possono svolgere un'azione patogena in circostanze di compromissione del sistema immunitario.

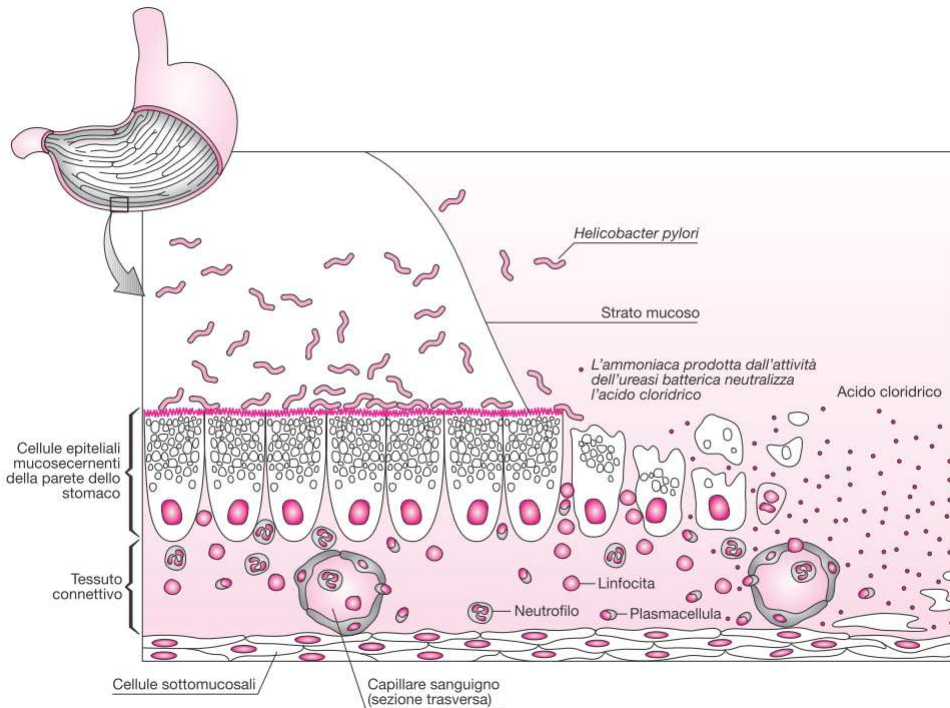


Figura D1.1 Infezione da *Helicobacter pylori*.
Può indurre ulcerazione della parete gastrica.

Tabella D2.1 Esempi di malattie infettive.

SISTEMI COINVOLTI E TIPI DI INFEZIONE	MALATTIE
Pelle e tessuti molli	
Batteriche	Infezioni purulente (formanti pus) da stafilococchi e streptococchi, fasciti da streptococchi, gangrena gassosa
Virali	Herpes, varicella, morbillo, rosolia, verruche, vaiolo
Fungine	Infezioni da <i>Candida</i> , tigne, piede d'atleta
Ossa e articolazioni	
Batteriche	Artriti da stafilococchi, streptococchi, gonococchi, spirochete (malattie di Lyme)
Sistema immunitario	
Batteriche	Tubercolosi, febbre tifoide, tularemia
Virali	Malattia da HIV
Tratto urogenitale	
Batteriche	Gonorrrea, infezioni vescicali indotte da <i>E. coli</i> , infezioni da <i>Chlamydia</i> , sifilide
Virali	Herpes, verruche
Fungine	Candidiasi
Da parassiti	Infezione da <i>Trichomonas</i>
Sistema circolatorio	
Batteriche	Endocarditi da streptococchi, stafilococchi, enterococchi
Virali	Febbre emorragica Ebola
Da parassiti	Malaria
Sistema nervoso	
Batteriche	Tetano, botulismo, meningiti da meningococchi, <i>H. influenzae</i> , pneumococco, bacillo tubercolare
Virali	Encefaliti causate da herpes virus, da virus trasmessi da artropodi (es. West Niles virus); rabbia
Sistemi respiratorio e digestivo superiori	
Batteriche	Angina streptococcica, difterite, infezioni orecchio medio causate da <i>H. influenzae</i> , pneumococco
Virali	Raffreddore comune (molti agenti), herpes
Fungine	Infezioni da <i>Candida</i> (mughetto)
Sistema respiratorio inferiore	
Batteriche	Polmoniti causate da pneumococco, streptococchi, micoplasmi, tubercolosi polmonare, legionellosi, peste, carbonchio
Virali	Influenza, infezione da virus respiratorio sinciziale
Tratto inferiore digerente	
Batteriche	Gastriti e ulcere causate da <i>Helicobacter</i> , diarrea causata da bacilli del colera, <i>Salmonella</i> , <i>E. coli</i> , dissenteria da <i>Shigella</i> ed <i>E. coli</i>
Virali	Diarrea causata da rotavirus, infezioni epatiche causate da virus epatici (A, B, C, e D)
Da parassiti	Diarrea causata da <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba</i>

[Modificata da M. Schaechter, J.L. Ingraham, F.C. Neidhardt, *Microbe*, ASM Press, Washington, 2006.]

La **contagiosità** indica la relativa facilità con cui una malattia è trasmessa ad altri ospiti e dipende soprattutto dalla quantità di agenti infettanti eliminati all'esterno dell'individuo, dalle vie di eliminazione e dalla capacità di sopravvivenza dell'agente infettante fuori dall'ospite, oppure dalla presenza e concentrazione dell'agente in liquidi biologici (per esempio sangue) trasmissibili da parte di specifici vettori.

Costituiscono la **microflora residente** (*microbiota*) i microrganismi permanentemente presenti in un dato distretto corporeo a una data età, mentre per **microflora transitoria** si intendono i microbi non patogeni, o potenzialmente patogeni, che sono presenti sulla cute o sulle membrane mucose per ore, giorni o settimane; la microflora transitoria deriva dall'ambiente e non si impianta stabilmente sulle superfici corporee.

Al fatto che un'infezione microbica possa attecchire o meno concorre in forma determinante il grado di **suscettibilità** dell'ospite, che dipende dalle condizioni delle sue difese aspecifiche e specifiche (immunitarie) come l'età del soggetto, l'avere o meno contratto quel tipo di infezione, l'essere stati sottoposti a immunoprofilassi (vaccinazione o immunoglobulinoprofilassi), la presenza o meno di immunosoppressione (da tumori, AIDS, diabete, trapianto ecc.).

► **Segni e sintomi.** Il riconoscimento di una malattia (**diagnosi**) si fonda sulla presenza di **sintomi**, ovvero cambiamenti soggettivi nelle funzioni corporee che sono avvertiti dal paziente (per esempio perdita di appetito, dolore, vertigine ecc.), e sulla messa in evidenza di **segni**, cioè cambiamenti obiettivi come un'eruzione cutanea o la febbre, che un medico può osservare. A fini diagnostici sono definiti **sintomi patognomonici** quelli importanti e caratteristici di una data malattia, **sintomi accessori** quelli di minore rilievo. Contribuiscono poi alla diagnosi, a volte in forma determinante, gli esami clinico-strumentali (diagnostica per immagini, ECG ecc.) e di laboratorio (esami chimici, sierologici, microbiologici, ematologici ecc.).

► **Sindrome e malattia.** Il termine *malattia* (o morbo) è utilizzato per indicare un quadro clinico ben definito e caratterizzato che costantemente contraddistingue una data patologia e il suo agente eziologico (per esempio tubercolosi, morbillo). Per *sindrome* si intende, invece, il complesso di segni e sintomi che concorrono alla caratterizzazione di un determinato quadro clinico, spesso simile in forme morbose che presentano molteplici agenti eziologici (come nelle sindromi respiratorie rinite, bronchite e polmonite), oppure quadri clinici diversi indotti da uno stesso agente eziologico (come nella sindrome da immunodeficienza acquisita o AIDS).

La progressione da sano a malato segue un modello caratteristico che si verifica in stadi distinti: c'è il **periodo di incubazione**, ovvero il tempo che intercorre fra la penetrazione del patogeno e l'insorgenza di segni e sintomi clinici (tale periodo varia nelle diverse malattie e durante questo tempo il germe invade l'ospite, migra nei tessuti e si moltiplica fino a determinare il quadro clinico). Segue lo **stadio prodromico**, cioè lo stadio iniziale della malattia, ancora non ben marcatamente diagnosticabile per la presenza di segni e/o sintomi non ancora ben definiti. Successivamente si ha il periodo della **malattia acuta**, nel quale la patologia è conclamata e i segni e sintomi sviluppano rapidamente, raggiungono una forte intensità e finiscono abbastanza velocemente; se la malattia non risulta mortale e non cronicizza, si risolve nel **periodo di declino**, durante il quale i segni e i sintomi tendono a scomparire.

► **Anamnesi ed esame fisico.** Nella valutazione clinica la "storia" dei pazienti (**anamnesi**) gioca un ruolo centrale. Una storia di un viaggio in Paesi in via di sviluppo deve far pensare a possibili infezioni parassitarie (malaria, schistosomiasi ecc.), il tipo di attività lavorativa del paziente a volte può orientare la diagnosi (per esempio macellaio-brucellosi, agricoltore/allevatore-carbonchio), così come l'età del paziente (per esempio età pediatrica-infezioni esantematiche, adulti-HPV, anziani-tubercolosi). Mentre una storia clinica di tosse indica la possibilità di infezione delle vie respiratorie, la disuria suggerisce un'infezione a carico dell'apparato urinario.

Un discorso a parte va fatto per l'**esame fisico** del paziente eseguito dal medico curante, che fornisce spesso indizi di conferma della presenza e dell'entità (localizzata o diffusa) della malattia. Il riscontro da parte del pediatra di esantema in precise parti della cute orienta verso una specifica malattia esantematica; la presenza di brividi, febbre e instabilità cardiovascolare deve far pensare a un'infezione disseminata (batteriemia) e quindi al rischio di shock settico. I **segni fisici** di addensamento polmonare indicano una possibile polmonite, se poi a questo quadro sintomatologico si aggiunge un certo torpore, rigidità nucale, fotofobia, vomito e cefalea, ciò indica che il microrganismo responsabile della polmonite può aver interessato anche le meningi (e si rende necessario l'esame diagnostico del liquor).

Relazione fra microrganismo e malattia: postulati di Koch

Quando un particolare microrganismo viene isolato da un tessuto infetto (es. una lesione cutanea purulenta e/o necrotica), non si è nella condizione di poter affermare con certezza che la lesione sia stata indotta proprio da tale microrgani-

smo, e ciò perché l'isolato potrebbe essere semplicemente un membro inoffensivo della flora commensale della cute presente nelle vicinanze, oppure potrebbe trattarsi di un agente patogeno opportunisto che ha infettato la lesione cutanea solo in un secondo momento. Questa difficoltà interpretativa nell'attribuzione dell'eziologia di una malattia si è protratta a lungo e si deve al medico e microbiologo tedesco del XIX secolo **Robert Koch** (1843-1910) la prima dimostrazione diretta che i batteri esercitavano un ruolo eziologico nella patogenesi di una malattia infettiva. Egli si avvalse dei criteri proposti dal suo maestro Jacob Henle (1809-1855) per dimostrare il rapporto causale tra l'agente *Bacillus anthracis* e il carbonchio (una zoonosi degli erbivori) e pubblicò i suoi dati nel 1876. L'esperimento di Koch era consistito nel contagio di topi sani con materiale derivato da topi infetti: i topi sani si ammalarono di carbonchio; successivamente egli trasferì l'infezione con una serie di inoculazioni nei topi, i quali svilupparono il carbonchio. A seguito di questa sperimentazione sul carbonchio e dei suoi studi sulla tubercolosi, Koch fissò una serie di criteri (in suo onore detti "**postulati di Koch**") per cercare di dare una base razionale (metodo scientifico) al processo di dimostrazione che un particolare microrganismo è la causa di una specifica malattia, oltre che di identificazione del patogeno. Va tuttavia sottolineato che tale protocollo si è dimostrato valido nel definire l'eziologia di gran parte delle malattie infettive, mentre non è stato di alcuna utilità nei casi di malattia nei quali non si è ancora in grado di coltivare in vitro il microrganismo sospettato. I postulati di Koch possono essere così sintetizzati (fig. D1.2):

- in tutti i soggetti malati di una determinata malattia deve essere presente (e individuabile) il microrganismo, che invece risulterà assente nei sani;
- il microrganismo sospettato deve essere isolato e fatto sviluppare in coltura pura;
- il microrganismo isolato, se inoculato in un ospite sano, deve essere in grado di indurre la stessa malattia;
- nell'ospite infetto deve essere possibile isolare di nuovo lo stesso microrganismo.

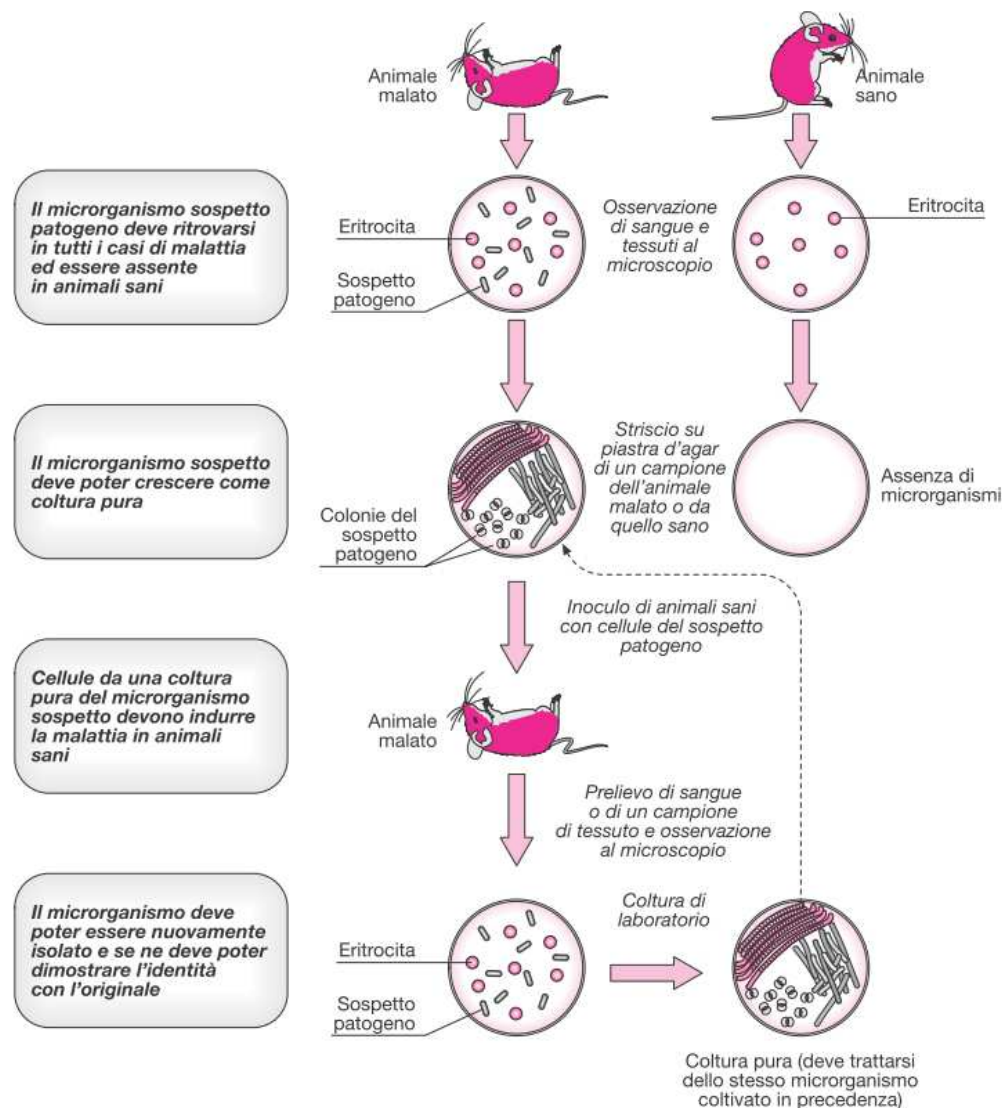


Figura D1.2 Postulati di Koch.

Virulenza

Un **patogeno**, come per esempio un batterio patogeno, può essere concisamente definito tale se si dimostra capace di invadere i tessuti di un organismo ospite, di moltiplicarvisi e di indurre un danneggiamento (più o meno grave) del normale funzionamento dell'organismo ospite. Il latino *virus*, veleno, è alla base del termine *virulentia*, **virulenza**, termine impiegato in ambito microbiologico per riferirsi al grado o all'intensità della patogenicità di un particolare microrganismo. La virulenza viene di norma misurata in via sperimentale stabilendo la **dose letale 50** (LD₅₀) oppure la **dose infettante 50** (ID₅₀): parametri che fanno riferimento alla dose o numero di patogeni in grado, rispettivamente, di uccidere o infettare il 50% di animali da esperimento in un periodo di tempo delimitato. La virulenza dipende da tre caratteristiche microbiche:

- l'**invasività**, ovvero la capacità dell'organismo di moltiplicarsi in vivo, e quindi di diffondersi nei tessuti dell'ospite;
- l'**infettività**, vale a dire quanto il microrganismo è in grado di riuscire a stabilire nell'ospite uno specifico punto focale di infezione;
- il **potenziale patogeno**, ovvero quanta capacità ha il microbo di indurre il danno nell'ospite; nei batteri, per esempio, ciò dipende in gran parte dalla tossigenicità, ovvero dalla capacità del patogeno di sintetizzare tossine (sostanze che danneggiano l'ospite concorrendo, in vario grado, all'avvento della malattia).

Molti batteri (per esempio *Yersinia* spp., *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Pseudomonas aeruginosa*) risultano patogeni perché possiedono grandi frammenti di DNA (cassette geniche dette "isole di patogenicità") che portano geni responsabili della virulenza.

Meccanismi di patogenicità

Dai molteplici modelli già individuati e proposti con cui i microbi inducono il danno nell'ospite possono essere estrapolati i seguenti tre principali meccanismi (figg. D1.3 e 4).

- Alcuni batteri provocano malattia attraverso la secrezione di una singola **tossina** (per esempio *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*), oppure per la loro capacità di **adesione** alle superfici epiteliali, senza invadere i tessuti dell'ospite (come nell'angina da streptococchi di gruppo A). L'immunità verso questi microrganismi può richiedere l'intervento dei soli anticorpi per neutralizzare queste importanti funzioni.
- Nella posizione opposta si trovano i microrganismi (per esempio batteri e virus) che non sono tossici e che provocano infezione/malattia per **invasione** dei tessuti e talvolta delle cellule, il cui danno è da attribuire soprattutto alla **carica microbica** infettante oppure a **meccanismi immunopatologici** (danni tissutali connessi con la risposta difensiva immunitaria). Nel caso d'**invasione endocellulare** (per esempio virus, micobatteri, rickettsie) i microrganismi possono indurre citolisi e devono essere distrutti e degradati da risposte immunitarie cellulo-mediate.

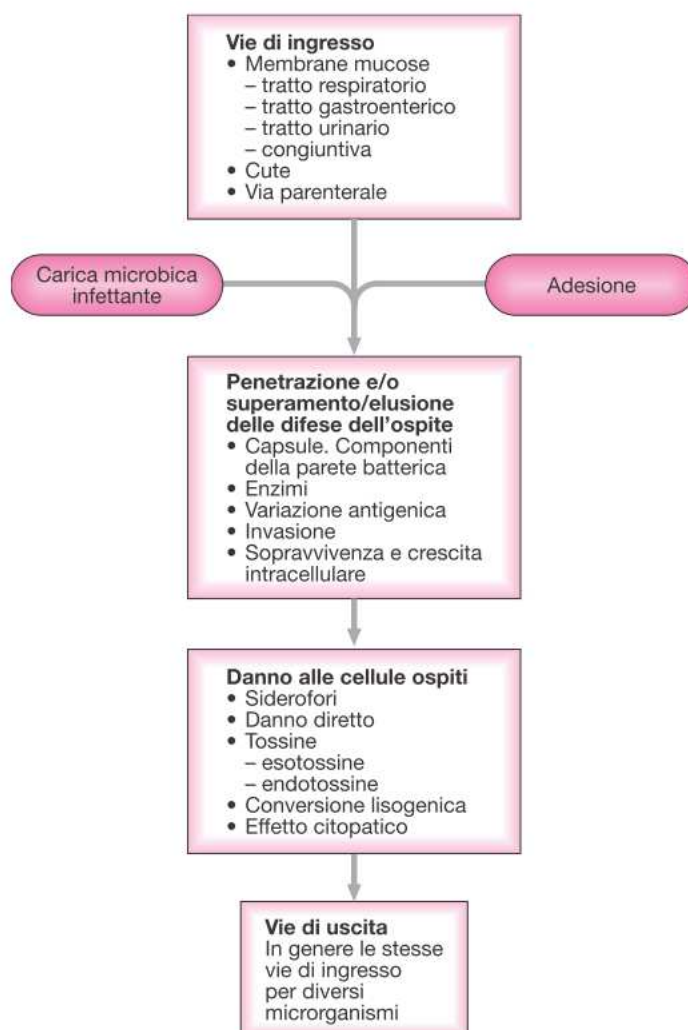


Figura D1.3 Meccanismi microbici di patogenicità.

- La maggior parte dei microrganismi si colloca fra questi due estremi: presentano cioè un certo grado di **invasività locale** connessa a una tossicità locale e ad enzimi microbici che degradano la matrice extracellulare (come in *Staphylococcus aureus* e *Clostridium perfringens*). La resistenza verso questi patogeni vede coinvolte sia le risposte mediate da anticorpi (umorali) sia quelle cellulo-mediate.

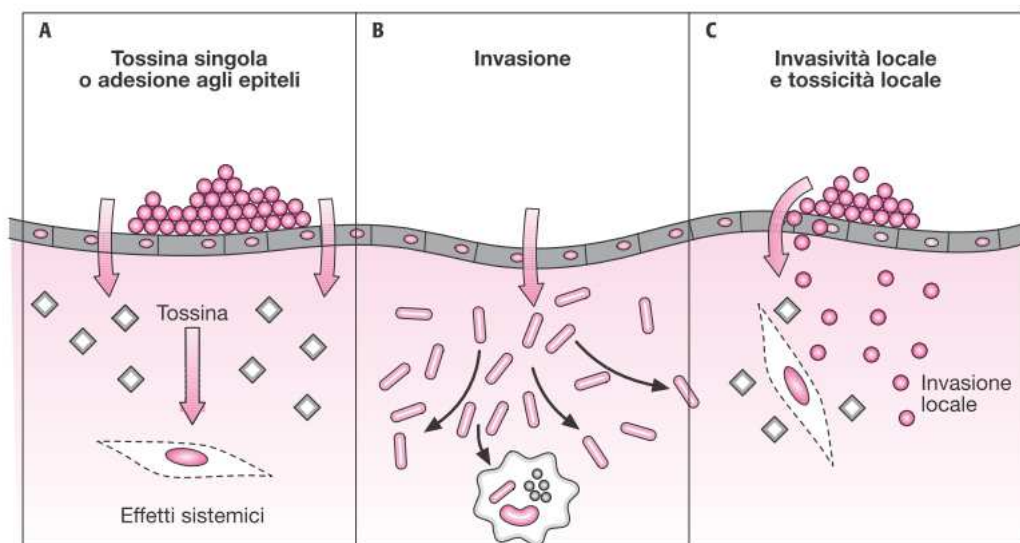


Figura D1.4
Meccanismi microbici di patogenicità.

(A) Patologia indotta da tossine.

(B) Patologia indotta dall'invasione di microbi.

(C) Patologia indotta dall'interazione fra invasività, tossine ed enzimi microbici.

Infezione del tessuto bersaglio

I batteri, i protozoi e principalmente i virus riescono spesso, una volta penetrati nell'organismo ospite, a raggiungere attraverso il torrente circolatorio (**viremia, batteriemia**) o, nel caso di infezioni del SNC, neuroni periferici e sensoriali (come le fibre olfattive), **organi bersaglio** che esprimono specifici recettori e verso i quali alcuni microbi attuano tropismo (**tab. D1.2**). Fra gli organi bersaglio più coinvolti vi sono il sistema nervoso centrale (per esempio virus della poliomielite e meningococco della meningite epidemica), l'intestino (per esempio vibrione del colera, ameba e shigella della dissenteria), le vie respiratorie (per esempio *Streptococcus pneumoniae* della polmonite, *Bordetella pertussis* della tracheite/pertosse), il fegato (numerosi virus dell'epatite e i plasmodi della malaria), la cute (patogeni esantematici come i virus del morbillo, della varicella e della rosolia, o lo streptococco della scarlattina). Il grado di gravità dell'infezione risulta spesso associato all'importanza e alla funzionalità dell'organo o apparato bersaglio colpito: non grave nei rhinovirus che causano una rinite acuta, fino a molto grave e a volte a rischio della vita in un'infezione cardiaca da echovirus o coxsackievirus, in un'infezione epatica da HBV o HCV, in una meningite o encefalite acuta batterica o virale.

Tabella D1.2 Specificità tissutale in alcune malattie indotte da microrganismi.

PATOLOGIA	TESSUTO INFETTATO	MICRORGANISMO
Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS)	Linfociti T helper	Virus dell'immunodeficienza umana (HIV)
Botulismo	Placca motoria	<i>Clostridium botulinum</i>
Colera	Epitelio dell'intestino tenue	<i>Vibrio cholerae</i>
Carie dentali	Epitelio della cavità orale	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. sanguis</i> , <i>S. mitis</i>
Difterite	Epitelio della gola	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
Gonorrea	Epitelio urogenitale	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Malaria	Sangue (eritrociti)	<i>Plasmodium</i> sp.
Pielonefrite	Midollare del rene	<i>Proteus</i> sp.
Aborto spontaneo (bovini)	Placenta	<i>Brucella abortus</i>
Tetano	Interneuroni inibitori	<i>Clostridium tetani</i>

[Modificata da M.T. Madigan, J.M. Martinko, Brock. *Biologia dei microrganismi*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano 2007.]

Patogenesi delle infezioni virali

I virus possono replicarsi soltanto mediante **parassitismo endocellulare obbligato**: ne consegue che le prime manifestazioni patologiche saranno osservabili a livello cellulare (**citopatogenesi**). Il processo infettivo virale di solito include i seguenti passaggi.

► **Attacco e penetrazione del virus nell'organismo ospite.** Molti virus penetrano nell'uomo di norma attraverso **discontinuità della cute** o le **membrane mucose** (degli occhi, della bocca, del tratto respiratorio, dei genitali, del tratto gastroenterico). Alcuni virus possono invece penetrare per mezzo di **vettori** (insetti ematofagi), oppure attraverso la puntura di aghi, le trasfusioni di sangue e altre pratiche che prevedono la **via parenterale** (tossicodipendenza, tatuaggi, piercing ecc.). Tuttavia è la via inalatoria a rappresentare per i virus la via più comune di infezione. Alcuni virus si replicano e causano danno nell'area d'ingresso senza diffondersi nell'organismo (per esempio virus respiratori e intestinali), altri disseminano e replicano in sedi distanti dal punto di ingresso (per esempio enterovirus che dall'intestino possono poi localizzarsi nel SNC e danneggiarlo).

► **Disseminazione del virus e tropismo nell'ospite.** Le vie di diffusione dei virus nel corpo umano sono principalmente il circolo ematico e il sistema linfatico, distretti ai quali i virus possono accedere per fagocitosi, per trasporto attivo e mediante legame a recettori presenti sulle cellule M dell'intestino (in grado di traslocare il virus alle sottostanti placche del Peyer del sistema linfatico). Il trasporto in circolo del virus è detto **viremia**, e il virus può essere libero nel plasma o associato a cellule (linfociti, macrofagi); successivamente la replicazione del virus nei macrofagi, nelle cellule endoteliali dei vasi sanguigni o del fegato può portare all'amplificazione dell'infezione e indurre una viremia secondaria che precede il trasporto del virus all'**organo bersaglio** (per esempio fegato, cute, cuore, SNC) e l'esordio della sintomatologia. L'accesso al SNC può avvenire con il circolo ematico, le meningi o il liquor infettati, oppure per migrazione dei macrofagi infetti o per infezione di neuroni periferici.

► **Citopatogenesi virale.** L'ampia varietà di risposte all'infezione virale dipende dalle caratteristiche del virus e dal tipo di cellula interessata: **cellula permissiva** (che fornisce il complesso biosintetico per sostenere il ciclo replicativo virale), **cellula non permissiva** (non permette la replicazione di un particolare virus), **cellula semipermissiva** (se sostiene solo alcune fasi della replicazione virale). Molte infezioni virali non inducono cambiamenti morfologici o funzionali rilevabili nella cellula; quando invece tali cambiamenti si verificano è possibile osservare vari tipi di risposte (**fig. D1.5**).

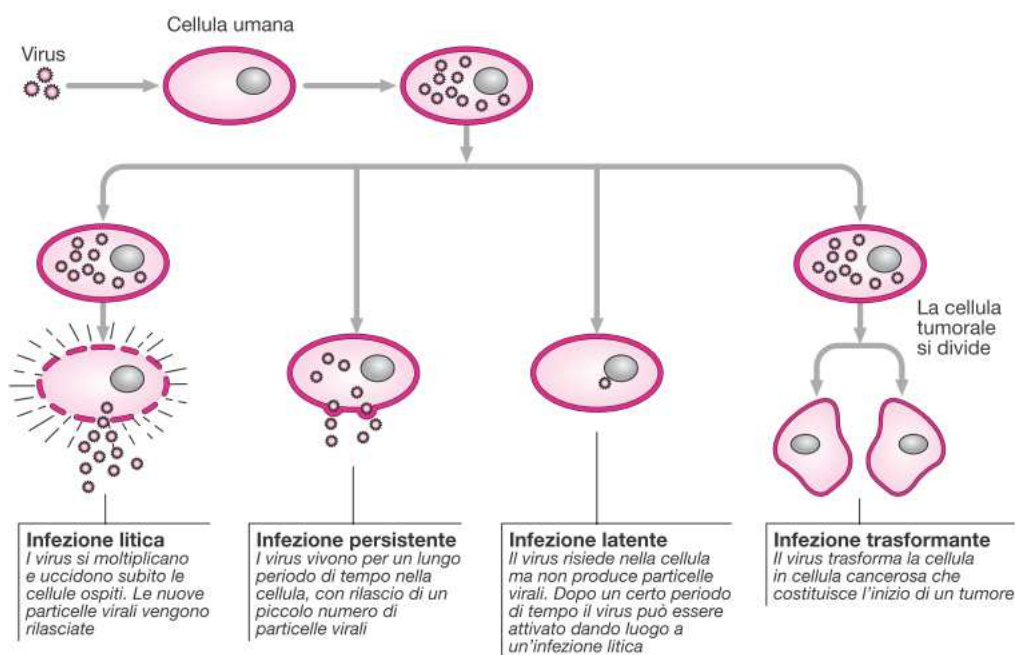


Figura D1.5 Patogenesi virale. Quattro possibili esiti di un'infezione virale.

- **Infezione abortiva** (fallimento): sostenuta da mutanti virali che non si moltiplicano e quindi scompaiono; non si osserva alcuna alterazione cellulare.
- **Morte cellulare per lisi o apoptosi**: nell'infezione litica una cellula permissiva può essere direttamente uccisa dal virus che ne induce la lisi; per gran parte ciò si deve all'inibizione della sintesi delle macromolecole cellulari (DNA, RNA e proteine) e alcuni virus possiedono geni specifici responsabili di questa inibizione. Nell'*infezione litica* grandi quantità di virus progenie sono liberati dalle cellule morte (o che stanno per morire) e tali virus inizieranno a ripetere il processo di replicazione; gli adenovirus e il virus della poliomielite sono esempi di virus che uccidono mediante lisi le loro cellule ospiti. Esistono tuttavia virus (come HIV, adenovirus, virus del morbillo) in grado di distruggere le cellule ospiti senza causarne la lisi ma inducendo *apoptosi*, processo che consiste nella degenerazione nucleare, nella digestione di proteine cellulari a opera di enzimi proteolitici (caspasi) e nella formazione di corpi apoptotici, poi fagocitati dai macrofagi.
- **Infezione persistente** (senza morte cellulare): si verifica quando una cellula viene infettata ma non uccisa dal virus. Tali infezioni comprendono le infezioni (a) *croniche* (non litiche, produttive), (b) *latenti* (sintesi limitata di macromolecole senza produzione di particelle virali), (c) *ricorrenti*, (d) *trasformanti* (immortalizzazione). Alcuni virus trasformano le cellule normali in cellule maligne (trasformazione neoplastica) e ciò rappresenta per certi versi l'opposto della morte cellulare, dato che le cellule maligne hanno minori esigenze per la crescita rispetto alle cellule normali e inoltre hanno una durata indefinitamente prolungata. La trasformazione è un processo genetico irreversibile causato dall'integrazione del DNA virale nel DNA dell'ospite; esempi di virus trasformanti per le cellule umane sono alcuni retrovirus, papillomavirus ed herpesvirus.
- **Effetto citopatico (CPE)**: consiste in un'alterazione osservabile in una cellula infettata da virus, come il *rigonfiamento*, la comparsa di *macchie/corpi* di proteine virali colorabili all'interno della cellula e la *disintegrazione* cellulare. Il riscontro di effetto citopatico in tessuti prelevati da pazienti infetti e in colture cellulari può consentire l'identificazione del virus, al pari del tipo di cellula colpita dal virus.
- **Fusione cellulare**: l'infezione delle cellule da parte di alcuni tipi di virus può indurre una fusione cellulare che porta a *cellule giganti multinucleate*; sono virus dotati di questa capacità gli herpesvirus e i paramyxovirus.

► **Patologia virale.** In gran parte delle infezioni virali alla penetrazione e alla disseminazione consegue un'insorgenza rapida di sintomi osservabili e in tal caso si parla di **malattia acuta** virale, mentre altri virus possono non riuscire a indurre sintomi clinici manifesti (per infezione asintomatica o inapparente) o determinare solo una lieve insorgenza. Di norma all'infezione iniziale segue la completa eliminazione del virus dal corpo umano a opera del sistema immunitario. Tuttavia, in alcuni virus all'infezione iniziale può far seguito una **malattia cronica** (da infezione persistente) o un'**infezione latente**; alcuni virus (retrovirus, papillomavirus, herpesvirus e virus epatitici) possono indurre nell'uomo una **trasformazione neoplastica**. La suscettibilità di ciascun individuo e la gravità della malattia virale dipendono dal tipo di esposizione, dalla carica virale, dal genoma del virus e da quello dell'ospite, oltre che dallo stato immunitario dell'ospite. La natura e la gravità dei sintomi sono poi correlate alla funzione dell'organo bersaglio (polmone-polmonite, fegato-epatite, cervello-encefalite) e al grado della risposta immunopatologica scatenata.

► **Risposta immune e immunopatogenesi.** Una tipica infezione virale acuta, non complicata, termina per una serie di fattori e il virus è completamente eliminato dall'ospite in un periodo di tempo compreso fra due-tre settimane. Tale importante risultato è da attribuire prevalentemente all'azione del sistema immunitario dell'ospite, che vede la partecipazione sia delle risposte cellulo-mediate sia di quelle umorali (anticorpali). La maggiore o minore importanza di queste due risposte dipende dal tipo di virus coinvolto e di malattia indotta.

- **Risposta umorale.** Gli *anticorpi circolanti* (o umorali, come le immunoglobuline IgM e le IgG) sono in grado di legare una qualsiasi proteina virale, ma nelle infezioni virali risultano determinanti gli anticorpi che reagiscono specificamente con gli epitopi espressi sulla superficie del virione così da inattivarne l'infettività, e il processo è detto **neutralizzazione**. Tale tipo di risposta è risolutiva nelle malattie che presentano una fase di viremia. Importanti sono anche gli *anticorpi secretori* (IgA) nelle infezioni primarie dei tratti gastrointestinale e respiratorio. Gli anticorpi umorali (circolanti) intervengono anche nell'uccisione delle cellule infettate da virus sia nella citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente o **ADCC** (dove le cellule NK, che espongono i recettori Fc, si legano alla porzione Fc degli anticorpi complessati agli antigeni virali espressi sulla superficie della cellula infetta, uccidendola), sia nella lisi complemento-mediata delle cellule infette alle quali si lega l'anticorpo virus-specifico.
- **Risposta cellulo-mediata.** Le risposte difensive immunitarie che l'ospite attiva nell'infezione virale sono soprattutto l'iniziale risposta infiammatoria generalizzata, accompagnata dall'uccisione aspecifica delle cellule infette da parte delle **cellule natural killer** (NK). L'attività NK, potenziata dall'intervento dell'interferone e di altre citochine,

inizia ancor prima della risposta immunitaria virus-specifica. Solo successivamente, per eliminare le cellule infettate da virus, interviene la citolisi da parte dei **linfociti T citotossici** (CTL) virus-specifici, i quali riconoscono gli antigeni peptidici virali esposti sulla superficie delle cellule infettate. Tali risposte cellulari contribuiscono a limitare la diffusione dell'infezione uccidendo le cellule infette prima che esse possano liberare progenie virale.

- **Immunopatogenesi.** Nelle infezioni virali le reazioni di ipersensibilità e quelle infiammatorie determinate dall'immunità antivirale possono rappresentare la causa principale del quadro patologico associato alla **virosi**. Infatti l'iniziale risposta all'infezione virale con liberazione di citochine e interferone e l'attivazione del componente C3 della via alternativa del complemento possono innescare la **risposta infiammatoria locale** e risposte sistemiche, con insorgenza di sintomi sistemici prodromici (come febbre, rinorrea, cefalea e malessere associati a infezioni virali respiratorie e a viremia). La risposta infiammatoria innescata dall'immunità cellulo-mediata provoca danno tessutale tanto maggiore nei virus provvisti di envelope. Nella **viremia** la presenza di grandi quantità di antigeni virali in circolo può innescare la reazione da ipersensibilità da immunocomplessi (di tipo III) contenenti virus o antigeni virali, che attivano il complemento con conseguenti risposte infiammatorie e distruzione tessutale.

► **Diffusione del virus e modalità di trasmissione.** L'ultima fase del processo infettivo virale è rappresentata dalla diffusione del virus nell'ambiente e dalla sua trasmissione ad altri individui, processo che si rende necessario per il mantenimento del virus in una popolazione di ospiti (**fig. D1.6**). La modalità di questa trasmissione dipende in gran parte dai tessuti colpiti che producono la progenie virale e/o dai liquidi in cui essi sono riversati; la progenie virale viene generalmente prodotta nello stesso sito corporeo di ingresso dell'infezione primaria, al momento che precede la comparsa dei sintomi, mentre in alcune virosi nei siti secondari dell'infezione. I tessuti che comunemente sono coinvolti nella diffusione virale sono la cute, le vie respiratorie, il tratto gastrointestinale e i liquidi corporei. Sono rare le malattie nelle quali non si verifica diffusione virale nell'ambiente: la rabbia è una di queste e l'uomo rappresenta l'ospite ultimo che viene ucciso dal virus.

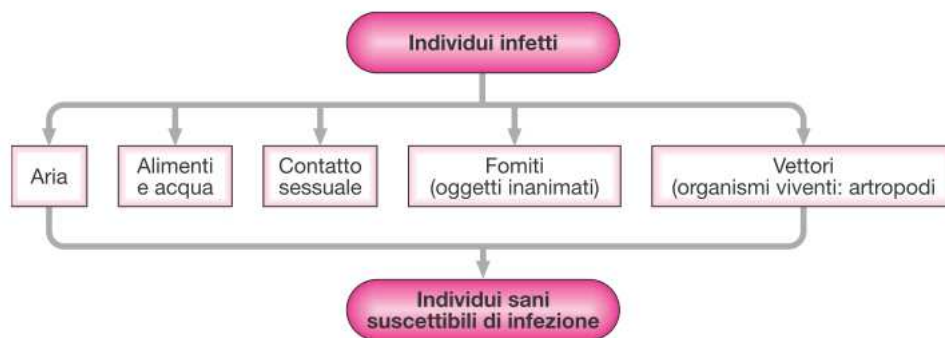


Figura D1.6 Modalità di trasmissione delle malattie infettive.

Patogenesi delle infezioni batteriche

In generale, la genesi di un processo infettivo batterico può essere suddivisa in varie fasi e la patogenicità di un batterio dipende in larga misura dal suo successo nel completare alcune o tutte le seguenti fasi.

- **Penetrazione e adesione del batterio patogeno.** La prima fase del processo infettivo è rappresentata dalla **penetrazione** del microrganismo nell'ospite attraverso uno dei numerosi punti di ingresso del corpo umano: le mucose delle vie respiratorie, del tratto gastrointestinale, del tratto urogenitale, o ancora la cute nei punti in cui sono presenti discontinuità come tagli, punture o ustioni. Successivamente si verifica **elusione** delle difese aspecifiche dell'ospite: una volta penetrato, il batterio patogeno per potersi impiantare deve affrontare e sopraffare una varietà di difese di primo livello; tali difese comprendono la fagocitosi, l'acidità dello stomaco e del tratto urogenitale, i vari enzimi idrolitici e proteolitici presenti nella saliva, nello stomaco e nell'intestino tenue. I batteri che sono provvisti di capsula polisaccaridica esterna (come *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*) hanno una maggiore probabilità di sopravvivenza nei confronti di queste difese di primo livello. Poi alcuni batteri attuano il processo di **adesione** alle cellule dell'ospite: per esempio, *Escherichia coli* utilizza i pili, strutture in grado di far aderire il batterio alla superficie delle cellule, gli streptococchi di gruppo A possiedono strutture simili (fimbrie), mentre altri batteri sono forniti di molecole di adesione di

superficie o pareti cellulari particolarmente idrofobiche con cui aderiscono alla membrana della cellula ospite. L'adesione aumenta la virulenza (**fig. D1.7**) in quanto impedisce ai batteri di essere trasportati via dal muco o eliminati dagli organi attraverso il flusso dei liquidi, come avviene nei tratti gastrointestinale e urinario; essa consente inoltre a ogni cellula batterica adesa di formare una microcolonia.

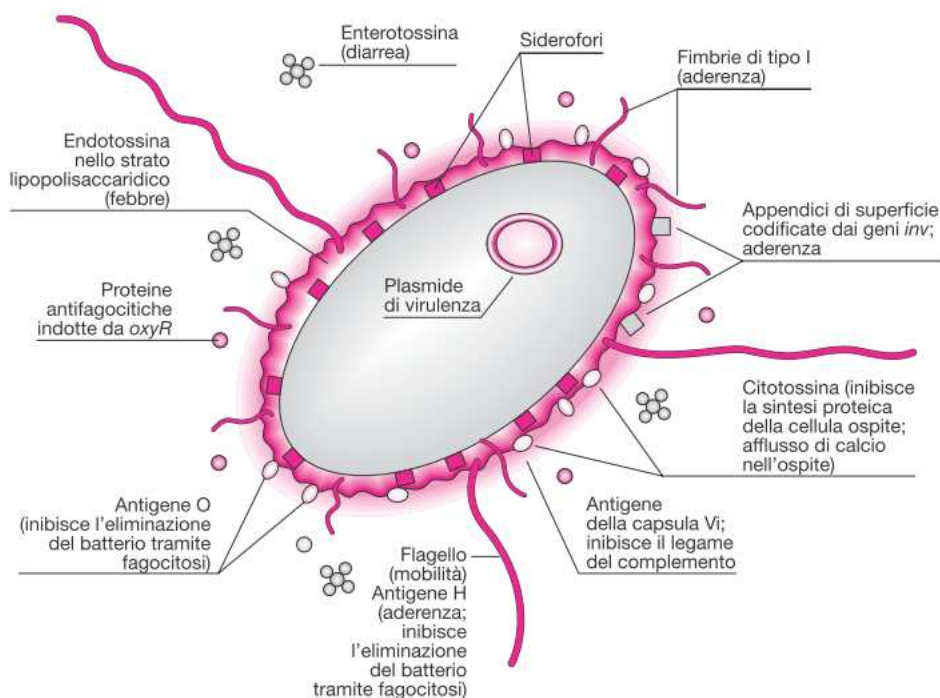


Figura D1.7 Fattori di virulenza coinvolti nel processo di patogenicità di *Salmonella*.

► **Invasione e colonizzazione.** Alla penetrazione e all'adesione segue l'**invasività**, che consiste nella capacità dei batteri di entrare nelle cellule ospiti o penetrare le superfici della mucosa, propagandosi dal sito iniziale dell'infezione. Questo processo di invasione è favorito dai numerosi enzimi batterici, come collagenasi e ialuronidasi, enzimi che degradano i componenti della matrice extracellulare fornendo ai batteri un più facile accesso alla superficie della cellula dell'ospite e ai tessuti. All'invasività segue la **colonizzazione**, qualora un batterio riesca a crescere e a riprodursi con successo, e ciò si verifica solo se è disponibile all'interno dell'ospite un idoneo ambiente (micronutrienti, pH, temperatura, potenziale redox ecc.); i distretti corporei che offrono tali condizioni favorevoli alla crescita saranno sede di colonizzazione e infezione. Alcuni batteri possono crescere e moltiplicarsi attivamente nel plasma sanguigno e la presenza di batteri vitali nel flusso ematico viene definita **batteriemia**, mentre la presenza nel sangue di microrganismi o di loro tossine è detta **setticiemia**.

► **Danni a carico delle cellule dell'ospite.** L'invasione è seguita dall'**infiammazione**, che può essere **piogena**, nel qual caso si ha la formazione di pus, o **granulomatosa**, con la comparsa di lesioni infiammatorie nodulari, in base al tipo di microrganismo coinvolto. Il **pus** prodotto nelle infiammazioni piogene contiene principalmente i granulociti neutrofili (microfagi), mentre le lesioni granulomatoze contengono fibroblasti, linfociti e macrofagi. Molti batteri, in particolare quelli Gram-negativi, sono in grado di eliminare all'esterno della cellula batterica, mediante specifici sistemi secretori, un gruppo di molecole (proteine effettrici) in varia misura tossiche. Tali molecole possono compromettere le funzioni delle cellule eucariotiche (mimando fattori di trasduzione di segnali di membrana, interferendo con le vie di segnalazione ecc.) fino a indurre *apoptosi* oppure *necrosi* per la marcata alterazione di strutture cellulari essenziali.

Oltre all'infiammazione e alla secrezione di proteine a vario titolo tossiche, il danno tissutale può essere indotto in gran parte dei batteri anche dalle **tossine batteriche** (**fig. D1.8**), distinte in esotossine ed endotossine; le **esotossine**, che sono proteine, sono secrete principalmente dai batteri Gram-positivi e solo da alcuni Gram-negativi, mentre al contrario le **endotossine**, che sono lipopolisaccaridi, non sono secrete, ma sono componenti integrali della parete cellulare dei batteri Gram-negativi.

- **Esotossine:** tossine extracellulari di natura proteica ad azione estremamente tossica (un microgrammo di esotossina tetanica può uccidere un uomo adulto; **fig. D1.9**). Le esotossine sono generalmente costituite da due componenti polipeptidiche: una responsabile del legame con la cellula ospite, l'altra dell'effetto tossico. Sono di norma termolabili

(inattivate da un moderato riscaldamento: 60 °C); tuttavia due esotossine risultano termostabili: l'enterotossina stafilococcica e la tossina ST (*heat-Stable Toxin*) di *E. coli*. Il disinfettante formaldeide è in grado di distruggere l'attività tossica delle esotossine senza influire sulla loro antigenicità, e per questo viene impiegato nell'allestimento di vaccini costituiti da tossina detossificata (tossoidi).

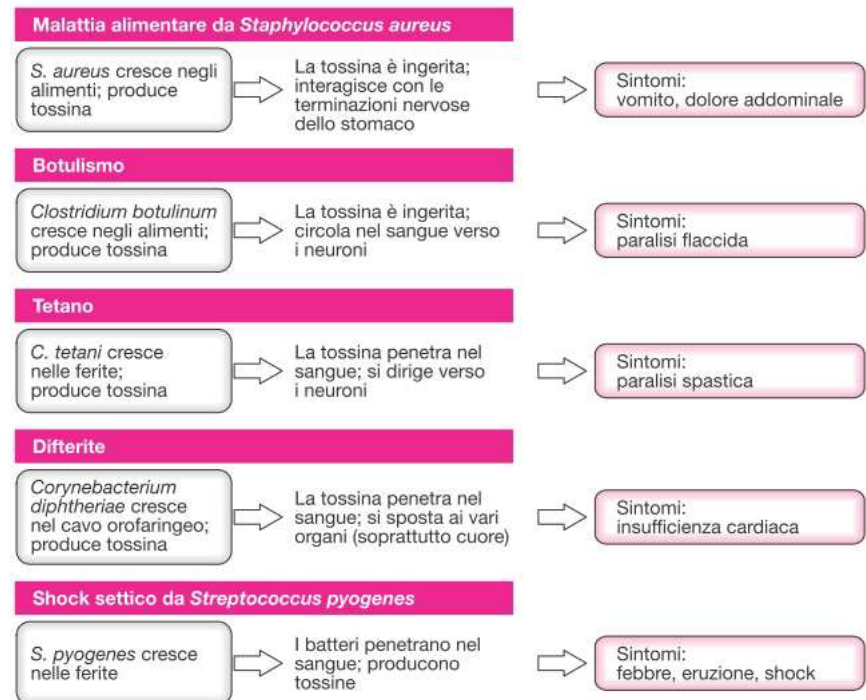


Figura D1.8 Ruoli delle tossine nella malattia.

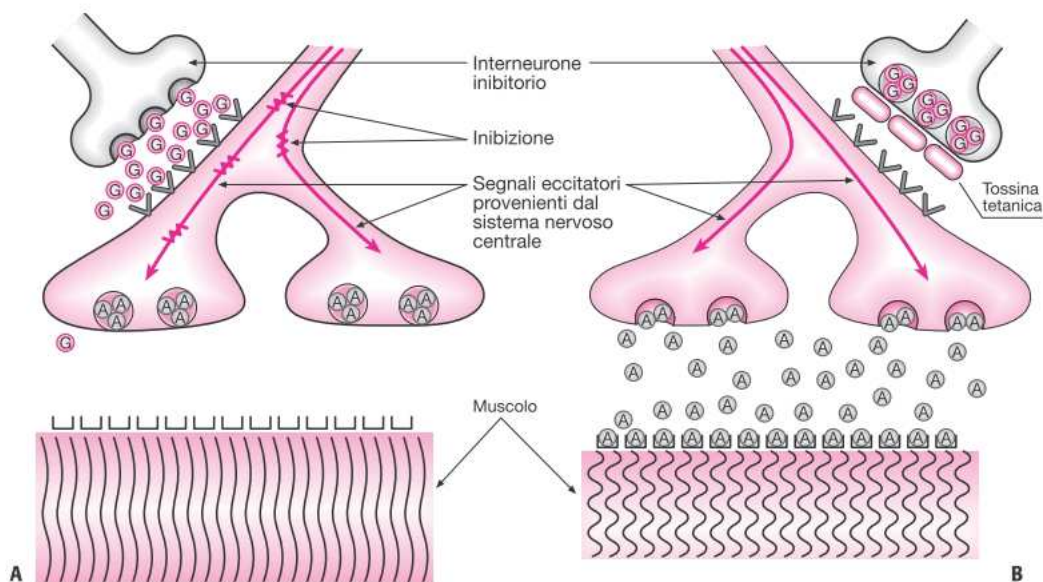


Figura D1.9 Azione della esotossina prodotta da *Clostridium tetani* sulla placca motrice. **(A)** In condizioni normali il rilascio di glicina blocca la liberazione di acetilcolina permettendo il rilassamento muscolare. **(B)** La tossina tetanica si lega agli interneuroni inibitori bloccando il rilascio di glicina; ciò provoca rilascio di acetilcolina e conseguente contrazione muscolare.

- **Endotossine:** componenti lipopolisaccaridiche (LPS), termostabili, della membrana esterna dei batteri Gram-negativi (**fig. D1.10**), liberate nella circolazione dell'ospite a seguito della lisi della cellula batterica. L'LPS consta di varie componenti ed è la porzione lipide A che è responsabile dell'attività tossica. Le endotossine LPS possono indurre febbre, shock (**fig. D1.11**), ipotensione e trombosi, un quadro clinico detto **shock settico**; tali effetti si devo-

no all'attivazione dei macrofagi, con rilascio di citochine, attivazione del complemento e attivazione della cascata della coagulazione. La morte può intervenire per insufficienza di numerosi organi.

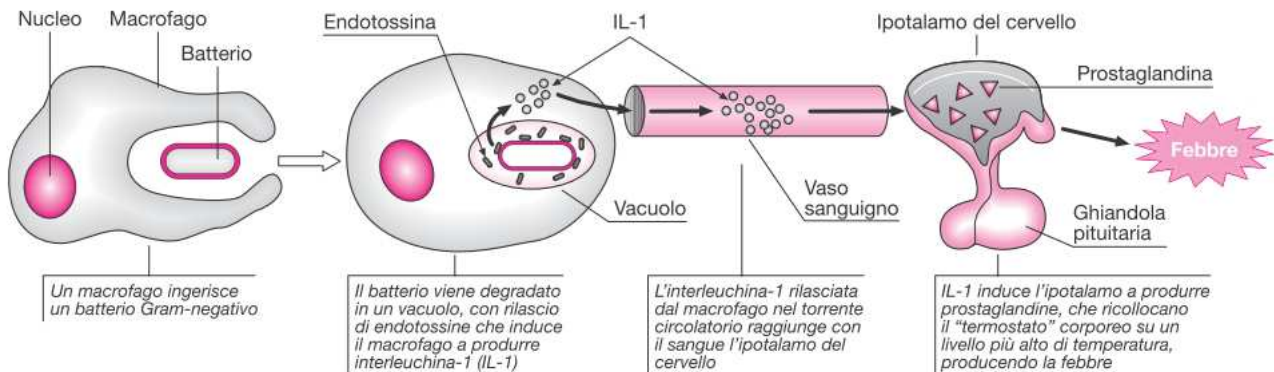


Figura D1.10 Endotossine e risposta pirogena. Lo schema illustra il meccanismo secondo il quale le endotossine provocano la febbre.

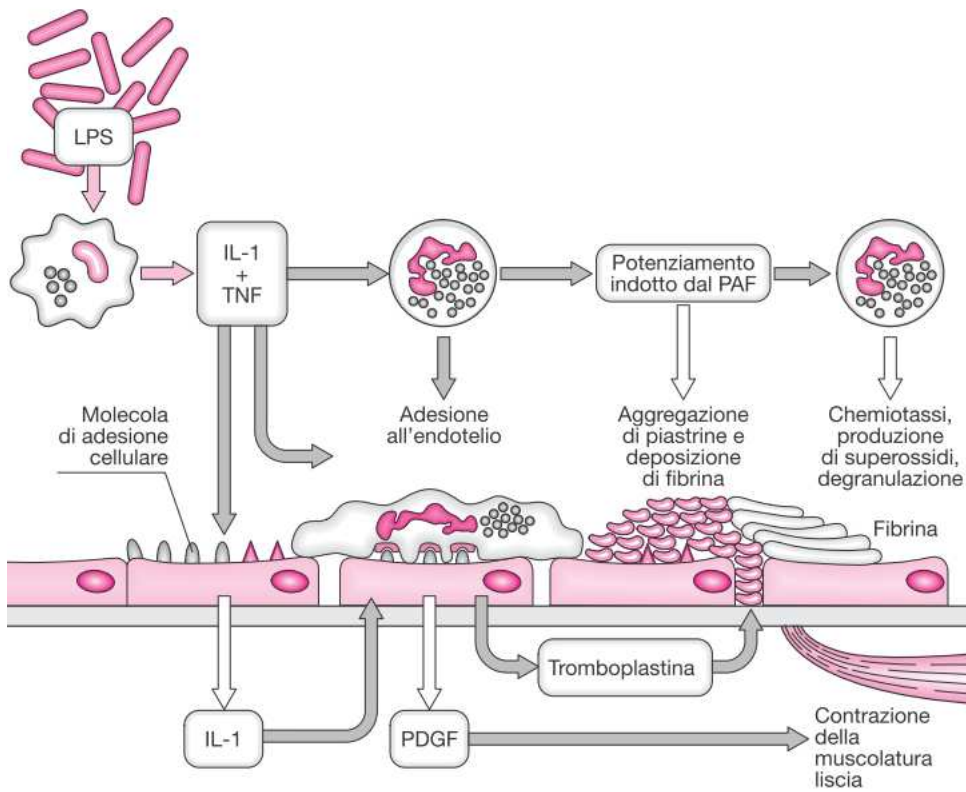


Figura D.11 Shock da endotossine.

► **Risposta immune e immunopatogenesi.** Numerosi meccanismi difensivi aspecifici e immunitari si sono sviluppati nel corso dell'evoluzione per distruggere le pareti cellulari di vari gruppi di batteri. I batteri Gram-positivi sono forniti di una membrana plasmatica e di una parete di peptidoglicano, mentre i batteri Gram-negativi possiedono in aggiunta una membrana esterna al peptidoglicano costituita da un doppio strato lipidico nel quale è contenuto sul lato esterno il lipopolisaccaride (LPS). Gli enzimi lisosomiali e il lisozima sono attivi sullo strato di peptidoglicano, mentre le proteine cationiche e il complemento sono attivi nei confronti del doppio strato lipidico esterno dei batteri Gram-negativi. La parete cellulare dei micobatteri ricca di lipidi/cere è particolarmente resistente alla degradazione, che si presume possa verificarsi solo dall'interno della cellula infettata ad opera di enzimi batterici. La risposta anticorpale risulta poi efficace nei confronti di quei batteri che possiedono fimbrie o flagelli, annessi che possono rappresentare dei facili bersagli per gli anticorpi. Esistono poi batteri che possiedono una capsula esterna che li rende più resistenti alla fagocitosi o all'azione del complemento. Bisogna inoltre considerare che alcune componenti microbiche hanno proprietà adiuvanti,

ovvero vengono riconosciute dal sistema immunitario come segnali aspecifici “di pericolo” e stimolano così alcuni aspetti delle risposte immuni.

- **Immunopatogenesi.** Spesso i sintomi di un’infezione batterica sono determinati dalla risposta infiammatoria e/o dall’eccessiva risposta immunitaria scatenate dall’infezione. La risposta nei confronti della parete batterica e in particolare dell’endotossina batterica risulta di norma protettiva, tuttavia a volte può indurre sintomi letali, come nella sepsi e nella meningite. Distruzione tissutale può verificarsi a seguito del danno ai tessuti indotto nel sito di infezione da neutrofili, macrofagi e complemento, e per l’insorgenza di granuloma indotto dai linfociti T CD4 e dai macrofagi a seguito di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. È inoltre possibile un danno a livello dei glomeruli renali per deposito di immunocomplessi che causa la glomerulonefrite streptococcica; a volte il danno può verificarsi per mimetismo antigenico: il batterio espone una proteina simile a quella di un tessuto corporeo e gli anticorpi anti-proteina batterica cross-reagiscono con quella tissutale inducendo danno (per esempio la proteina M di *Streptococcus pyogenes*, che presenta mimetismo antigenico con il tessuto cardiaco).

► **Diffusione del batterio e modalità di trasmissione.** L’ultima fase del processo infettivo batterico è rappresentata dalla diffusione del microrganismo nell’ambiente e dalla sua trasmissione ad altri individui; infatti, perché il patogeno possa sopravvivere, occorre che lasci l’ospite e penetri in un nuovo ospite o in un serbatoio, e se ciò non avviene il ciclo della malattia si interrompe e il batterio non si perpetuerà. La maggior parte dei batteri impiega diversi **meccanismi passivi di allontanamento** dall’ospite: un patogeno o la sua progenie lasciano l’ospite attraverso feci, urine, goccioline di saliva, muco, saliva, cellule desquamate. La modalità di trasmissione ad altri individui dipende in gran parte dai tessuti colpiti dall’infezione (apparato respiratorio-via aerea, digerente-via fecale-orale, genitourinario-via sessuale ecc.) e può avvenire per **contatto diretto** interumano oppure per **contatto indiretto** se mediato da *veicoli* (oggetti inanimati: acqua, alimenti, stoviglie, giocattoli ecc.) o *vettori* (strutture biologiche come artropodi, ratti ecc.).

Strategie microbiche per sottrarsi alle difese dell’ospite

► **Batteriche.** Nel percorso evolutivo dell’ospite uomo e dei batteri patogeni, questi ultimi hanno sviluppato una serie di modalità per eludere le difese dell’ospite (**fig. D1.12**). La strategia microbica è tesa a evitare l’uccisione dell’ospite e quella degli stessi batteri, in quanto non gioverebbe alla loro sopravvivenza, ed è quindi più finalizzata alla protezione dalle difese dell’ospite che alla loro distruzione. I principali meccanismi di elusione sono (**tab. D1.3**):

- **parassitismo e crescita intracellulare**, che alcuni batteri (per esempio micobatteri, clamidie, rickettsie, franciselle) sono in grado di attuare rendendosi così non attaccabili dalle risposte immuni umorali (anticorpali); tali batteri vengono controllati dalle reazioni immunitarie di tipo T_H1 nelle quali cellule T CD4 attivano i macrofagi e causano reazioni infiammatorie;
- **sopravvivenza nei fagociti** (monociti, neutrofili, macrofagi), che alcuni batteri sono in grado di attuare perché riescono a fuoriuscire dal fagosoma prima della sua fusione con il lisosoma (come in *Listeria monocytogenes* e *Shigella*), mentre altri attuano una resistenza agli enzimi lisosomiali grazie al loro strato esterno ceroso (come *Mycobacterium tuberculosis*) oppure impediscono la fusione dei fagosomi con i lisosomi (*Chlamydia*);
- **resistenza alla fagocitosi**, che in molti batteri avviene con la produzione di una capsula mucoide viscosa che non consente ai fagociti di aderire e attaccarsi al batterio; altri batteri sintetizzano proteine di superficie specializzate come la proteina M (per esempio *Streptococcus pyogenes*) che impediscono l’aderenza fra batterio e fagocita. Altri ancora sintetizzano leucocidine che distruggono i fagociti, o proteasi che scindono il fattore C5a del complemento, molecola in grado di attrarre i fagociti nel sito infetto;
- **elusione del sistema del complemento** mediante, per esempio nei batteri, la presenza di capsule che ne evitano l’attivazione; altri batteri sono in grado di allungare o modificare le catene O dei loro LPS, prevenendo così l’attivazione del complemento;
- **elusione delle risposte immuni specifiche**, che alcuni batteri attuano producendo capsule che non sono antigeniche in quanto simili ai componenti dei tessuti dell’ospite (come in *Streptococcus pyogenes*), oppure generando varianti antigeniche dei pili che rendono inefficaci verso i nuovi pili gli anticorpi specifici consentendo l’aderenza al tessuto, o ancora producendo proteine (come la A e la G di alcuni streptococchi) che interferiscono con l’opsonizzazione mediata da anticorpi legandosi all’Fc delle Ig;
- **variazione antigenica**; in molti batteri la capacità di eludere il sistema immunitario dell’ospite si basa sul cambiamento (commutazione, ingl. *switch*) dei propri antigeni di superficie attraverso due principali meccanismi: *variazio-*

ne di fase (ovvero capacità reversibile che alcuni batteri hanno di attivare e disattivare l'espressione dei geni che codificano per gli antigeni di superficie), *variazione antigenica* (che implica una modificazione del gene che codifica per un antigene di superficie espresso, e ciò avviene attraverso ricombinazione genica con una delle numerose e variabili sequenze del DNA inesprese).

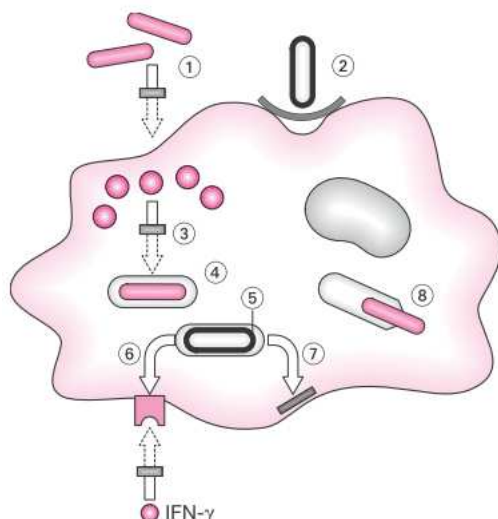


Figura D1.12 Meccanismi di elusione messi in atto dai batteri. I batteri, soprattutto quelli che sono parassiti intracellulari obbligati, hanno sviluppato la capacità di eludere vari aspetti del *killing* operato dai fagociti. **(1)** Alcuni di essi possono produrre repellenti o tossine che inibiscono la chemiotassi; **(2)** altri possiedono capsule o rivestimenti esterni che inibiscono l'attacco dei fagociti; **(3)** alcuni consentono l'internalizzazione ma liberano fattori che bloccano la successiva stimolazione dei meccanismi di *killing*. Alcuni, come *Mycobacterium tuberculosis*, una volta internalizzati, secernono molecole che inibiscono la fusione del lisosoma con il fagosoma, oltre alla pompa protonica che acidifica il fagosoma così che il pH non si abbassi. **(4)** Essi possono anche secernere la catalasi che scinde il perossido di idrogeno. **(5)** Microrganismi come *M. leprae* possiedono rivestimenti esterni molto resistenti; sono inoltre circondati da glicolipidi fenolici che eliminano i radicali liberi. **(6)** Anche i micobatteri liberano un lipopolisaccaride che rende i macrofagi incapaci di rispondere ai segnali di attivazione mediati dall'IFN- γ . **(7)** Le cellule infettate spesso perdono la loro

capacità di agire come cellule presentanti l'antigene. **(8)** Molti microrganismi (come *M. leprae*) sono in grado di uscire dai fagosomi per replicarsi nel citoplasma. Infine, il microrganismo (per esempio *M. tuberculosis*) può addirittura uccidere il fagocita.

Tabella D1.3 Controstrategie microbiche verso difese specifiche dell'ospite.

DIFESE SPECIFICHE	CONTROSTRATEGIA DEI MICROBI
Il macrofago processa gli antigeni	Il microbo uccide i macrofagi
IgG opsonizza la cellula microbica	Il microbo lega la porzione Fc alla propria superficie, per cui la IgG risulta posta in posizione errata intorno al microrganismo Capacità di mutare gli antigeni di superficie (variazione antigenica), cosicché gli anticorpi sono incapaci di riconoscere l'antigene
sIgA intrappola i microbi nella mucina	La proteasi microbica distrugge la sIgA
Le cellule T citotossiche individuano e uccidono le cellule infette	Alcuni virus limitano l'esposizione delle proprie proteine sulla superficie delle cellule umane infette, ostacolando così il riconoscimento da parte delle cellule T
Le cellule T helper impongono il tipo di risposta (T _H 1 o T _H 2)	Alcuni microbi evocano una risposta T _H inappropriata

[Da A.A. Salyers, D.D. Whitt, *Microbiologia*, Zanichelli, Bologna, 2002.]

► **Virali.** Nel corso dell'evoluzione i virus patogeni per gli animali e per l'uomo hanno sviluppato una serie di strategie per eludere le difese dell'ospite e tali meccanismi di fuga sono spesso alla base della loro patogenicità. I meccanismi di evasione virale sono sostanzialmente indirizzati a reprimere la risposta immunitaria dell'ospite oppure a sfuggirvi e possono essere così riassunti:

- un primo stratagemma, che è anche quello più usato da molti virus (per esempio HIV, virus dell'afta epizootica, virus dell'influenza), è la **variazione antigenica** che coinvolge le regioni mutanti presenti sulle proteine esposte dal virione, ovvero la capacità di mutare e alterare i siti antigenici del virione;
- altri virus (es. herpesvirus: HSV e CMV) tendono ad **abbassare il livello di espressione delle proteine di superficie** del virus;

- vi sono poi virus (per esempio HIV) che possono **infettare direttamente le cellule immunitarie** (i linfociti T) causando la loro deplezione e attenuandone la funzione;
- diversi virus (per esempio HIV, virus del morbillo e citomegalovirus) inducono **fusione delle cellule ospiti** e con ciò favoriscono il passaggio di altri virus da una cellula all'altra senza venire intercettati dagli anticorpi circolanti;
- esistono virus, come gli herpesvirus, che sono in grado di indurre nei neuroni una **sottoespressione** o addirittura **assenza di molecole MHC** (complesso maggiore di istocompatibilità), mentre altri come gli adenovirus inducono la sintesi di proteine che ne inibiscono la funzione;
- vi sono poi virus (per esempio virus dell'epatite B, HBV) che inducono nelle cellule infettate la **produzione di grandi quantità di antigeni virali** non associati al virus completo, i quali liberati in circolo finiscono per legarsi agli anticorpi specifici neutralizzanti, che non saranno quindi più in concentrazioni sufficienti per legarsi ai virioni infettanti.