

S5.2

INFEZIONI LATENTI E PERSISTENTI DA HERPESVIRUS UMANO 6

Di Luca D.

Università degli Studi, Ferrara

L'herpesvirus umano 6 è un virus ubiquitario, e l'infezione primaria, che avviene entro i primi anni di vita, è associata a "Sesta Malattia" e a sindromi febbrili senza esantema e di breve durata, ma può anche essere asintomatica. Il virus si presenta in due varianti, facilmente differenziabili a livello molecolare, che sembrano avere anche differenze patogenetiche. Il virus persiste nell'organismo stabilendo una infezione latente, soprattutto in linfociti e macrofagi, ma sequenze virali vengono rinvenute praticamente in tutti i tipi cellulari ed in molti organi, in quanto il recettore riconosciuto dal virus è la molecola CD46, espressa comunemente. Il virus è in grado di riattivarsi dalla latenza, soprattutto in condizioni di immunosoppressione, e nei trapiantati la riattivazione virale è associata a rigetto dell'organo, a gravi malattie (polmoniti, encefaliti).

Inoltre, la riattivazione di HHV-6 è spesso associata alla riattivazione di HCMV, con tutte le rilevanti conseguenze patologiche.

Inoltre, la presenza di IgM specifiche in circa il 5% di adulti sani suggerisce che spesso si verifica riattivazione asintomatica.

I meccanismi molecolari della latenza virale devono ancora essere chiariti, ma un ruolo importante sembra essere svolto da uno specifico gene, denominato U94. Oltre ad infezioni latenti, HHV-6 stabilisce anche infezioni croniche, associate a bassa produzione di particelle virali, come ad esempio avviene nelle ghiandole salivari, infatti molti soggetti sani, completamente asintomatici, rilasciano piccole quantità di virus infettate tramite la saliva.

La diagnosi di infezione attiva è difficile, a causa della prevalenza dell'infezione, della persistenza di sequenze virali anche in cellule non considerate essere bersaglio patogenetico, e dalla difficoltà di discriminare fra semplice presenza virale (latenza) ed infezione produttiva.

Un esempio di tale difficoltà è rappresentato dall'associazione fra HHV-6 e Sclerosi Multipla, che a distanza di anni da quando è stata proposta, è ancora dibattuta ed incerta, anche se recenti evidenze suggeriscono che in alcuni pazienti il virus possa stabilire infezioni croniche, prevalentemente nel sistema nervoso centrale.

S5.3

LA REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA DI CITOMEGALOVIRUS UMANO IN MODELLI DI INFEZIONE LATENTE IN VITRO

Arcangeletti M.C.

Sezione di Microbiologia. Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio. Università degli Studi di Parma.

Le cellule mononucleate del sangue periferico sono indicate come uno dei probabili siti di latenza del virus citomegalico umano (HCMV).

In questo studio, la linea cellulare monocitaria THP-1 è stata impiegata come modello di infezione latente da HCMV (stipite Towne).

L'induzione del differenziamento mediante trattamento con un estere del forbolo (12-*O*-tetradecanoilforbolo-13-acetato) rende le cellule THP-1 permissive all'infezione da HCMV (modello di infezione litica). I suddetti sistemi sperimentali, latente e litico, sono stati utilizzati per studiare se meccanismi epigenetici di regolazione dei geni cellulari, quali specifiche modificazioni degli istoni, potessero essere coinvolti anche nella regolazione dell'espressione genica di HCMV. Allo scopo, mediante l'applicazione di un protocollo di immunoprecipitazione della cromatina, realizzato con l'ausilio di anticorpi in grado di riconoscere l'istone H3 acetilato o dimetilato a livello di lisina in posizione 9 (K9), è stato dimostrato che in cellule THP-1 non differenziate ed infettate con lo stipite virale Towne (infezione latente), l'*enhancer* dei geni precocissimi di HCMV non sembra essere significativamente associato alla forma acetilata o dimetilata dell'istone H3. Per quanto riguarda l'analisi relativa ai geni di HCMV codificanti per le proteine virali DNA polimerasi, pp65 e pp150, essi sono associati prevalentemente alla forma acetilata in K9 dell'istone H3 nel modello di infezione litica (cellule THP-1 differenziate), mentre durante l'infezione latente è stata osservata un'associazione significativa alla forma dimetilata dello stesso istone.

Questi dati suggeriscono che la metilazione dell'istone H3 in posizione K9 sia coinvolta nella repressione genica di HCMV; al contrario, l'associazione dei geni virali con H3 acetilato è verosimilmente necessaria per l'attività trascrizionale. È plausibile supporre che gli stessi tipi di modificazioni istoniche siano utilizzati per marcare i geni attivi o repressi sia nell'ambito della cromatina cellulare, sia nel genoma di HCMV.