

**S5.4****MECCANISMI PATOGENETICI DELL'INFEZIONE DA VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA****Re M.C.**

Sezione di Microbiologia,  
Dipartimento di Medicina Clinica Specialistica e Sperimentale  
Università degli Studi di Bologna

I pazienti HIV-1 sieropositivi presentano, nell'evoluzione della loro malattia, l'interessamento non solo dei linfociti e dei monociti, che rappresentano il bersaglio replicativo del virus, ma anche la degenerazione o l'inibizione della sopravvivenza/proliferazione di cellule nervose e di progenitori ematopoietici che determinano la comparsa di citopenie addizionali con una peggiore prognosi della malattia. Un aspetto patogenetico di grande importanza, segnalato clinicamente sin dagli anni '90, riguarda la comparsa di lesioni di tipo osteopenico/osteoporotico nei pazienti HIV-1 positivi. Queste lesioni inusuali per l'età e per l'assetto ormonale specifico per il metabolismo osseo dei pazienti stessi, rappresentano un problema sempre più importante nella gestione del paziente HIV-1 positivo in quanto questi quadri clinici a carico della struttura ossea sono diventati sempre più comuni in seguito all'applicazione corrente della terapia antiretrovirale a più farmaci (HAART). Tale trattamento ha permesso di contrastare efficacemente la malattia HIV-1 indotta rallentandone la progressione verso gli stadi terminali ma ha portato a tutta una serie di effetti collaterali tra cui l'osteopenia/osteoporosi gioca un ruolo fondamentale. La comparsa di osteopenia e di quadri osteoporotici in pazienti HIV-1 sieropositivi rappresenta un aspetto patogenetico emergente che viene osservato in campo clinico in un numero sempre più consistente di pazienti con conseguenti problematiche nella gestione clinica e terapeutica dei pazienti stessi. Il tessuto osseo è regolato dall'azione opposta degli osteoblasti e osteoclasti che tramite meccanismi di produzione e di riassorbimento osseo regolano di fatto la omeostasi ossea. Recenti studi hanno dimostrato che, un ruolo molto importante sul tessuto osseo è svolto dall'azione di alcune citochine come RANKL, OPG e TRAIL che con differenti modalità intervengono nella regolazione della struttura ossea. L'alterazione dei livelli di queste citochine nei pazienti HIV infetti con riduzione patologica della struttura ossea, avvalorate da recenti studi condotti dal nostro gruppo di ricerca, potrebbero rappresentare un meccanismo operativo *in vivo* in grado di indurre il progressivo deterioramento della struttura ossea osservabile nel corso di infezione.

**S5.5****HCV: DALL'INFEZIONE ALLA CRONICIZZAZIONE****Crovatto M., Mucignat G., Gava G., Da Re A.,  
Giani G.**

Struttura Operativa Semplice Dipartimentale  
Dipartimento di Medicina di Laboratorio  
Azienda Ospedaliera "Santa Maria degli Angeli"  
Pordenone

HCV è uno dei maggiori responsabili di epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma ed è coinvolto anche in una numerosa serie di manifestazioni extraepatiche quali la crioglobulinemia mista, disordini linfoproliferativi, manifestazioni dermatologiche, endocrinologiche e reumatologiche. L'elevata tendenza alla cronicizzazione (>80%) e lo sviluppo polimorfo della malattia indicano che HCV ha sviluppato strategie complesse per antagonizzare ed evadere la risposta immunitaria dell'ospite, per resistere all'azione antivirale degli interferoni e per persistere nell'organismo infettato. I meccanismi proposti per spiegare questa abilità sono molti e vedono implicati da un lato le sue caratteristiche peculiari quali l'elevata possibilità di mutazione e la capacità di influenzare i subsets di cellule T durante la fase acuta dell'infezione, dall'altro le caratteristiche intrinseche del soggetto. La reale dinamica a lungo termine dell'infezione e le tappe del percorso che conducono alla cronicizzazione in realtà sono tutt'ora poco chiare a partire dalle primissime fasi dell'infezione in cui avviene l'interazione con uno o più recettori specifici. HCV è presente in diverse forme circolanti nel soggetto infetto: particelle virali legate a lipoproteine (sono quelle dotate di maggiore infettività) e libere, dotate di envelope e non dotate di envelope e queste diverse forme sembra possano utilizzare recettori diversi per aderire e penetrare nella cellula.

CD81 (tetraspanina), SR-BI (scavenger receptor di classe B, tipo 1), lectine di tipo C (DC-SIGN, L-SIGN, asialoglioproteine, LDL (low-density lipoprotein receptor), glicosaminoglicani sono stati proposti quali recettori. Un ruolo determinante, per quanto riguarda il virus, è rivestito dalle proteine dell'envelope E1 ed E2. Molti pezzi del mosaico che costituisce il meccanismo di entrata nella cellula sono stati identificati, rimane ancora da chiarire come i pezzi si combinano tra loro. L'ipotesi dell'utilizzo di recettori diversi, da parte delle diverse forme è supportata dal sequenziamento del genoma virale di particelle isolate da tessuti diversi: ad esempio cambi negli aminoacidi dell'estremità N-terminale di E2 si hanno più frequentemente in virioni isolati da plasma e fegato che nei virioni associati a lipoproteine presenti nel plasma che verosimilmente, grazie proprio al rivestimento, vengono sottratti alla

pressione del sistema immunitario.

Le varie ipotesi relative ai meccanismi di entrata del virus nella cellula ed ai meccanismi di consolidamento della sua presenza con conseguente persistenza ed evoluzione dell'infezione verso la cronicizzazione, verranno discussi alla luce delle acquisizioni più recenti.

CD81: membro della famiglia delle tetraspanine

- 4 domini transmembrana
  - corti domini intracellulari
  - 2 loops extracellulari:
  - SEL (small extracellular loop)
  - LEL (large extracellular loop): contiene motivi caratteristici, in particolare CCG (cisteina-cisteina-glicina) coinvolti nella formazione di legami disolfuro
- LEL: 2 sottodomini
- Sottodominio conservato di 3 eliche (blu)
  - Sottodominio variabile di 2 eliche che si inserisce sul dominio conservato (rosse)

ARCHITETTURA DEL RECETTORE:

Le tetraspanine formano associazioni laterali con diversi tipi di molecole (P) ed anche tra di loro (T) per formare complessi multimolecolari definiti "TETRASPANIN WEBS"

SR-BI o Scavenger Receptor class B type I

Glicoproteina di superficie di 509 aa, espressa in molti tessuti dei mammiferi e tipi cellulari ma soprattutto nel fegato, surrenali ed ovaio. Si lega a LDL (lipoproteine acetilate e bassa densità) e HDL (lipoproteine ad alta densità). È un multiligando

- 2 corti domini citoplasmatici
- 2 domini transmembrana

SR-BI umano: contiene 9 potenziali siti di N-glicosilazione e 6 cisteine

*Interazione con sE2 specifica, ma non diretta (secondo i dati ottenuti "in vitro")*

L'interazione con il recettore sembra avvenga a livello di HVR-1 (*modula verosimilmente l'infettività*) di HCV aiutando l'interazione E2-SR-BI direttamente o indirettamente

LECTINE DI TIPO C

DC-SIGN: recettore di adesione per stabilire le interazioni cellulari tra cellule dendritiche e cellule T o cellule endoteliali. E' anche un recettore per l'antigene che internalizza dopo il legame in modo da veicolare l'antigene al compartimento endosoma/lisosoma per la presentazione alle cellule T. *E' espressa sulle cellule dendritiche*

L-SIGN: stabilisce le interazioni cellulari con le cellule T. E' espressa sulle cellule endoteliali sinusoidali nel fegato e nei linfonodi

Sia DC-SIGN che L-SIGN riconoscono strutture di carboidrati sui patogeni

HCV si lega alle cellule che esprimono DC-SIGN ed L-SIGN che però non sono presenti sugli epatociti, per cui sicuramente non costituiscono il recettore per que-

ste cellule. Potrebbero contribuire all'attaccamento o alla persistenza dell'infezione sia "catturando" e riversando particelle virali nel fegato sia modulando le funzioni delle cellule dendritiche

ASIALOGLICOPROTEINE: lectina di tipo C comunemente presente nel fegato. Da determinare il reale ruolo nella penetrazione di HCV nella cellula

RECETTORE LDL (Low-Density Lipoproteins)

Media l'internalizzazione di HCV legandosi alle particelle LDL associate al virione. Ruolo da confermare

GLICOSAMINOGLICANI

Le catene di glicosaminoglicani sui proteoglicani della superficie cellulare forniscono i siti per il legame di diversi virus alle cellule. Nel caso di HCV il legame tra la proteina E2 ed eparan solfato possa servire quale sito di attacco iniziale a cui segue il trasferimento ad un secondo recettore ad alta affinità. Non tutti gli studi confermano questo dato, per cui il problema resta ancora da chiarire.

- CD81 è essenziale per l'ingresso di HCV nella cellula
- Non noto l'esatto ruolo di SR-BI, sembra però intervenga nel modulare l'entrata
- Non è chiaro a quale stadio dell'entrata viene richiesto SR-BI
- SR-BI internalizza alcuni dei suoi ligandi, per cui potrebbe essere in grado di trafficare virioni di HCV a compartimenti a pH inferiore dove può avvenire la fusione di HCV
- SR-BI modula la composizione della membrana cellulare per cui potrebbe permettere l'entrata di HCV tramite modulazione della componente lipidica
- L'espressione di CD81 ed SR-BI su cellule non epatiche non permette l'ingresso di HCV e questo dimostra che sono necessarie molecole aggiuntive, espresse solo a livello della cellula epatica