

# LA SINDROME DA IMMUNO-DEFICIENZA ACQUISITA (AIDS) - 1

(da: [Pagine Mediche.it](http://Pagine.Mediche.it))

La sigla sta per **Sindrome da Immuno-Deficienza Acquisita** (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome). La malattia è caratterizzata dal progressivo indebolimento di tutte le difese immunitarie dell'organismo, quelle cioè che si mobilitano quando il corpo viene aggredito da microrganismi esterni, come batteri e virus.

## **Origini dell'HIV**

Nel 1981 i CDC di Atlanta (Centers for Diseases Control) segnalano il riscontro di alcuni casi di una rara forma di polmonite, la PCP (Polmonite da *Pneumocystis carinii*), in omosessuali maschi di Los Angeles.

## **Caratteristiche del virus dell'HIV**

L'HIV è un virus con genoma ad RNA appartenente alla famiglia dei Retrovirus, genere Lentivirus. Attualmente se ne conoscono due tipi: HIV-1, diffuso in tutto il mondo (quello che abitualmente conosciamo) e HIV-2, presente solo in alcuni Paesi africani e meno virulento del tipo 1.

## **Patogenesi dell'AIDS**

La probabilità che dopo l'ingresso del virus nell'organismo l'infezione si instauri effettivamente dipende principalmente da due fattori: la carica infettante, cioè il numero di particelle virali penetrate (più la carica virale è alta maggiore è il rischio di infezione), ed il numero di cellule recettive (cioè suscettibili di essere infettate) presenti nella sede di ingresso del virus.

## **Diagnosi dell'AIDS**

Per l'identificazione dell'infezione da HIV sono disponibili varie metodiche, basate sulla identificazione degli anticorpi prodotti dal sistema immunitario contro l'HIV (metodiche sierologiche) oppure sulla ricerca di antigeni e molecole del virus stesso (metodiche virologiche).

## **Epidemiologia dell'AIDS**

Al 31 dicembre 1999 in Italia sono stati notificati 45.605 casi di AIDS. Di questi, il 78% erano di sesso maschile, e l'età mediana della diagnosi (calcolata solo per gli adulti) era di 33 anni per i maschi e di 31 anni per le femmine.

## **Trasmissione dell'AIDS**

L'HIV può essere trasmesso tramite trasfusione di sangue infetto o di emocomponenti preparati con sangue di una persona infetta. Infezioni secondarie ad emotrasfusioni erano descritte soprattutto prima del 1985, anno in cui si è reso disponibile il test per lo screening dei donatori.

## **Quadri clinici dell'infezione da HIV**

Il decorso dell'infezione da HIV è caratterizzato da diverse fasi cliniche, la cui evoluzione è molto variabile potendo essere influenzata da svariati fattori, primo fra tutti l'impiego di una adeguata terapia antiretrovirale.

## **Terapia dell'AIDS**

Negli ultimi due anni sono stati fatti notevoli ed entusiasmanti passi avanti nella terapia dell'infezione da HIV.

## ORIGINI DELL'HIV

### Introduzione

Nel **1981** i CDC di Atlanta (Centers for Diseases Control) segnalano il riscontro di alcuni casi di una rara forma di polmonite, la Polmonite da *Pneumocystis carinii*, in omosessuali maschi di Los Angeles. Successive osservazioni portarono a stabilire che queste polmoniti interessavano soggetti con immunodepressione, e che si manifestavano prevalentemente in chi aveva avuto trasfusioni di sangue o comportamenti sessuali a rischio. In tal modo venne ipotizzata la presenza di un agente infettivo trasmissibile.

Nel luglio **1982**, dato l'incremento del numero di questi casi, le autorità sanitarie americane coniarono il termine di **AIDS (Acquired ImmunoDeficiency Syndrome)** per questa nuova patologia. Nel maggio **1983** il gruppo di Luc Montagnier dell'Istituto Pasteur di Parigi segnalò l'identificazione di un Retrovirus che poteva essere il responsabile dell'AIDS; questa scoperta fu confermata nello stesso anno da Robert Gallo del National Cancer Institute di Bethesda, il quale a sua volta fu in grado di isolare lo stesso virus dal sangue di alcuni malati di AIDS. Questo virus venne inizialmente denominato HTLV-III (Human T-Lymphocytotropic virus tipo 3), data la sua somiglianza con l'HTLV-I, un Retrovirus responsabile di alcune forme di leucemia. In seguito si scoprì che questo virus aveva delle caratteristiche biologiche diverse da quelle dei Retrovirus noti fino a quel momento, per cui venne chiamato con il nuovo termine di **HIV (Human Immunodeficiency Virus)**.

Nel marzo 1985 la **FDA** (Food and Drug Administration) approvò il primo test per la determinazione degli anticorpi contro il virus HIV, che venne immediatamente introdotto tra gli esami eseguiti per la sorveglianza di routine dei donatori di sangue. Due anni dopo, nel marzo **1987**, venne registrato negli Stati Uniti il primo farmaco attivo contro l'HIV, la Zidovudina (AZT).

Nel **1991**, dopo un decennio dall'inizio dell'epidemia, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) rese noto che circa 10 milioni di persone in tutto il mondo avevano contratto l'infezione, e che circa la metà di queste erano già decedute per AIDS. Nel **1992** furono effettuati i primi studi finalizzati a dimostrare l'efficacia di una terapia con due farmaci, mentre nel dicembre **1995** la FDA approvò il Saquinavir, il primo di una nuova e promettente classe di farmaci, gli inibitori delle proteasi. Nel luglio **1996**, in occasione della 11a Conferenza Internazionale sull'AIDS tenutasi a Vancouver, Canada, sono stati riportati i successi dei nuovi regimi di terapia combinata con almeno tre farmaci, in grado di azzerare la replicazione virale nel sangue nella maggior parte dei soggetti trattati, arrestando così l'evoluzione dell'infezione.

L'OMS ha stimato che nel corso del **1997** circa 5,8 milioni di persone hanno contratto l'HIV (delle quali 590.000 sono bambini) ad un ritmo di circa 16.000 nuove infezioni al giorno, e che 2,3 milioni di persone sono decedute di AIDS. Nel **1998** sempre l'OMS stima che siano oltre 30 milioni le persone infettate dal virus, con almeno 12 milioni di deceduti dall'inizio dell'epidemia.

L'entusiasmo provocato nei Paesi Occidentali dai successi dei nuovi regimi terapeutici si scontra con la realtà epidemiologica dell'infezione: infatti la grande maggioranza delle persone HIV positive, circa l'85-90%, è concentrata nei Paesi in via di sviluppo e principalmente nell'Africa sub-Sahariana, Paesi che non possono permettersi l'elevato costo dei farmaci indispensabili per la terapia. La Conferenza Internazionale sull'AIDS che si è tenuta a Ginevra nel giugno 1998, il cui motto era **Bridging the Gap**, ha sottolineato questi aspetti, e proprio per questi motivi l'ultima Conferenza Mondiale del giugno 2000, si è svolta a Durban, in Sudafrica.

### **Le origini dell'HIV**

Sebbene varie ipotesi siano state fatte nel corso degli ultimi 15 anni, è ormai chiaro che l'HIV si è formato attraverso un processo di evoluzione naturale. La teoria che ha trovato maggiori consensi circa l'origine dell'HIV sostiene infatti che questo virus sia derivato da mutazioni genetiche di un virus che colpisce alcune specie di scimpanzé africani, il SIV (Scimmian Immunodeficiency Virus); tramite studi di biologia molecolare è stato possibile stabilire una relazione fra l'HIV ed il SIV, identificando una omologia genetica del 98% tra questi due virus, ed arrivando a costruire un vero e proprio albero genealogico virale. L'infezione da HIV sarebbe pertanto una zoonosi, cioè una infezione trasmessa all'uomo da altre specie animali: l'HIV sarebbe migrato dal serbatoio dei primati a quello umano probabilmente con la cacciagione oppure tramite riti tribali che comportavano il contatto con il sangue di questi animali. Il SIV sarebbe poi mutato nell'HIV nel corso di molti anni attraverso successive variazioni genetiche. Tale ipotesi è stata recentemente confermata dal lavoro di un gruppo di ricercatori della University of Alabama di Birmingham, presentata alla 6<sup>a</sup> Conferenza sui Retrovirus e sulle Infezioni Opportunistiche tenutasi a Chicago nel febbraio 1999, dove una particolare specie di scimpanzé, il **Pan troglodytes troglodytes**, è stata riconosciuta quale più probabile sorgente dell'infezione per l'uomo.



L'HIV sarebbe quindi verosimilmente esistito per lungo tempo in piccole comunità tribali dell'Africa. L'urbanizzazione, soprattutto durante il colonialismo, ha portato a grandi spostamenti di persone e all'acquisizione di costumi più liberi, con conseguente aumento degli scambi sessuali, dovuti anche alla prostituzione. Questi movimenti hanno favorito la diffusione dell'HIV, creando così una "base" di individui infetti, sufficiente alla futura espansione dell'infezione. In seguito, vari fattori quali i contatti con l'Occidente, l'uso di siringhe ipodermiche non sterili per le campagne di vaccinazione, l'impiego di emotrasfusioni nei casi di malaria, hanno favorito la diffusione dell'HIV. Nell'Occidente, libertà sessuale e tossicodipendenza hanno poi

originato l'epidemia che abbiamo conosciuto negli anni '80 e '90. Un articolo pubblicato sulla rivista Nature dal gruppo di David Ho (direttore del Aaron Diamone AIDS Research Center di New York), ha riportato la scoperta di tracce del menoma dell'HIV in un campione di sangue appartenente ad un uomo vissuto a Kinshasa (Congo) e deceduto nel 1959. Tramite analisi molecolari di questo virus, confrontato con altri ceppi virali isolati più recentemente, è stato possibile stimare l'origine dell'HIV prima del 1940, ipotizzando quindi che la trasmissione del virus dallo scimpanzé all'uomo sarebbe avvenuta per la prima volta circa 60 anni fa.

In un altro lavoro, recentemente pubblicato sulla rivista Science, l'analisi di sequenze genetiche del virus, elaborate con sofisticati modelli statistici e con l'ausilio di supercomputers, ha permesso di stimare che il ceppo originario dell'HIV risalga fin dal 1931.

## CARATTERISTICHE DEL VIRUS

L'HIV è un virus con menoma ad RNA appartenente alla famiglia dei Retrovirus, genere Lentivirus. Attualmente se ne conoscono due tipi: HIV-1, diffuso in tutto il mondo (quello che abitualmente conosciamo) e HIV-2, presente solo in alcuni Paesi africani e meno virulento del tipo 1.

Come molti altri tipi di virus, l'HIV è composto schematicamente da tre parti

- 1) **Envelope**: è il rivestimento esterno, formato da una membrana lipidica e da "proiezioni" proteiche, costituite da due glicoproteine denominate gp120 e gp41: la gp41 forma la base di queste proiezioni, mentre la gp120 forma la parte più esterna. Queste strutture sono importanti per i meccanismi che permettono al virus di legarsi alle cellule bersaglio.

- 2) **Matrice**: strato proteico situato all'interno dell'-envelope, che circonda la parte centrale del virus. Contribuisce alla stabilità strutturale della particella virale.

- 3) **Core**: circondato dalla matrice, il core contiene le parti vitali del virus: il materiale genetico, costituito da due catene di RNA, e gli enzimi fondamentali per i processi di replicazione virale, quali la transcriptasi inversa (p51), l'integrasi (p32) e la proteasi (p11). L'RNA contiene tre geni principali che codificano la sintesi di importanti componenti strutturali e funzionali del virus:

- **env**: codifica la produzione della glicoproteina gp160, la quale poi si scinde a formare la glicoproteina di superficie gp120 e la glicoproteina transmembrana gp41, entrambe presenti nell'-envelope;

- **pol**: codifica la sintesi degli enzimi transcriptasi inversa, integrasi e proteasi;

- **gag**: codifica la sintesi della proteina nucleocapsidica p24.

Sono poi presenti altri geni, tat, nef, rev, ecc., responsabili della regolazione delle diverse fasi del ciclo replicativo del virus.

### Replicazione dell'HIV

L'HIV, come tutti i virus, è incapace di replicarsi autonomamente, in quanto necessita dell'apparato metabolico di una cellula; il ciclo replicativo dell'HIV viene solitamente suddiviso in varie fasi.

- 1) **Adesione**: per poter penetrare nella cellula bersaglio l'HIV deve prima di tutto legarsi ad essa; il virus si può legare a cellule che abbiano sulla loro

superficie uno specifico recettore, denominato CD4, al quale aderisce tramite una specifica porzione dell'envelope, costituita da due glicoproteine: la gp120, più esterna, e la gp41, situata più internamente.

Il primo legame avviene quindi tra la gp120 ed il recettore CD4; è necessario però anche un secondo legame, che avviene tra la gp120 ed un corecettore presente sulla superficie della cellula (il principale di questi corecettori è stato denominato CCR5; si è visto che persone affette da una difetto genetico di questo corecettore sono in grado di resistere all'infezione).

2) **Fusione**: una volta avvenuto anche questo secondo legame con il corecettore, la gp120 subisce una variazione della propria struttura ed una modifica della posizione, permettendo così l'esposizione della gp 41; questa è in grado di fondersi con la membrana cellulare, aprendo la porta all'ingresso del virus nella cellula.

3) **Penetrazione** nella cellula: avvenuta la fusione il virus penetra nella cellula. Soltanto il core virale entra però all'interno della cellula, mentre il rivestimento glicoproteico dell'envelope rimane all'esterno della cellula.

4) **Uncoating**: una volta penetrato nella cellula, il core perde il proprio rivestimento proteico che viene degradato in un processo chiamato uncoating (svestimento); in questo modo si libera la parte centrale del virus che contiene il genoma ad RNA e gli enzimi virali.

5) **Trascrizione inversa**: è il processo con il quale le informazioni genetiche del virus contenute in una singola catena di RNA vengono copiate in una doppia catena di DNA. Questo processo, che avviene nel citoplasma della cellula nelle prime ore successive all'infezione, necessita dell'intervento di uno specifico enzima virale, la transcriptasi inversa. La trascrizione inversa si svolge in tre fasi:

a) sintesi di una catena di DNA complementare all'RNA virale;

b) degradazione della catena di RNA originaria;

c) costruzione della seconda catena di DNA complementare alla prima.

Il risultato è quello di ottenere un DNA a doppia catena contenente tutte le informazioni genetiche che erano presenti nel genoma originario ad RNA. Questa nuova molecola di DNA virale prende il nome di Provirus.

6) **Integrazione**: il Provirus viene trasportato nel nucleo della cellula. In questa sede, grazie all'intervento di un altro enzima virale, l'integrasi, viene inserito nel genoma cellulare, dove rimane per tutta la vita della cellula (l'unico modo per eliminare il Provirus è quello di uccidere la cellula). A questo punto l'HIV, sotto forma di Provirus, può rimanere in fase di latenza anche per lunghi periodi di tempo, duplicandosi solo con la replicazione della cellula stessa.

7) **Trascrizione del Provirus**: ad un certo momento il virus può attivarsi: in questo caso il DNA virale "ordina" alla cellula la produzione di propri componenti, quali le proteine strutturali, gli enzimi e l'RNA genomico. Il Provirus, come il resto del cromosoma della cellula, è in grado di utilizzare l'RNA polimerasi cellulare per trascrivere il proprio DNA in RNA. Completata la trascrizione, il nuovo RNA virale esce dal nucleo della cellula e viene trasportato nel citoplasma. In questa sede l'intervento dei ribosomi cellulari porta alla sintesi delle nuove proteine virali.

8) **Intervento della Proteasi**: subito dopo la loro "costruzione" le proteine

virali non sono ancora in grado di funzionare adeguatamente; è necessario l'intervento di un altro enzima virale, la proteasi, il quale agisce modificando la struttura delle proteine in modo da renderle perfettamente funzionanti: si formano così gli enzimi e le proteine strutturali del virus.

9) **Assemblaggio**: i componenti virali neoprodotti (proteine e genoma) vengono quindi trasportati alla periferia della cellula dove vengono assemblati tra loro dando origine al core del nuovo virus.

10) **Gemmazione**: si chiama così il processo di fuoriuscita delle nuove particelle virali dalla cellula infetta: il core del nuovo virus si avvicina alla membrana cellulare e la attraversa per fuoriuscire dalla cellula stessa; durante questo passaggio viene rivestito dell'involucro glicolipidico, l'envelope . A questo punto la nuova particella virale (virione) è completata, ed è così in grado di andare ad infettare un'altra cellula bersaglio e di dare inizio ad un nuovo ciclo replicativo.



[CONTINUA](#)