Sbobina Patologia 15.05.2019 I ora
Sbobinatore: Sara Bonaventura
Controllore: Agnese Bressan

Lezione tenuta dal prof. Crovella
Breve introduzione sui trapianti, il professore sottolinea che a Trieste non c'è un centro specializzato di trapianti di organi solidi perché questo si trova a Udine. Vengono invece effettuati trapianti nell'ambito dell'oncoematologia in pazienti pediatrici.
Mette a disposizione delle slide su richiesta.
Ogni centro trapianti è organizzato a livello regionale, per poi unirsi ulteriormente in macroregioni. C'è poi un'ulteriore organizzazione in Italia ed infine tutte queste unità fanno fede alle regole dettate a livello Europeo dalla European Federation for Immunogenetics (EFI). Viene lasciato poco spazio alla fantasia, come in oncologia, vengono dettate delle regole condivise in tutti i centri. Questo permette al SSN di poter tipizzare l'HLA, condividerlo con l'EFI e poter trovare il corretto cross match tra donatore e ricevente.
Se ne parla poco a livello chirurgico, mancano trapiantatori, perché è un lavoro pesante, non ci sono orari e la reperibilità è continua, così come per la componente organizzativa. Tutto questo è informatizzato per poter trovare il donatore perfetto sia per organi solidi che per midollo; probabilmente ci farà una lezione il dottor Mascaretti, direttore del centro trapianti di Trieste, proviene dal San Gerardo di Monza dove si trova un centro molto importante. È sicuramente una figura di riferimento.

Rigetti dei trapianti

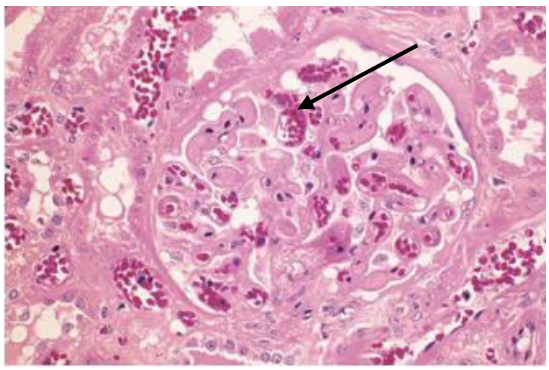
Le reazioni immunologiche responsabili del rigetto dei trapianti sono le stesse delle malattie infiammatorie autoimmuni. Il rigetto, una reazione del sistema immunitario del ricevente che riconosce il tessuto trapiantato come estraneo e reagisce contro di esso, è la maggiore limitazione ai trapianti. È un processo nel quale le cellule del trapiantato vengono distrutte dai linfociti T e dagli anticorpi prodotti contro gli antigeni dei tessuti del trapianto. Questo è il problema centrale, dal momento che il donatore non sarà uguale al ricevente.
Oltre alla tipizzazione HLA di tipo primo, i pazienti vengono trattati con farmaci immunosoppressivi per abbassare le difese immunitarie, la parola magica che caratterizza la nostra ricerca e la pratica clinica è: differenze antigeniche tra donatore e ricevente.
Più riusciamo a *matchare* il donatore con il ricevente dal punto di vista antigenico con la tipizzazione di HLA ad alta risoluzione (o MHC classe prima, sono sinonimi) grazie ai registri (in cui troviamo sia donatori di organi che di midollo), più successo avrà l'operazione. Ci sono delle liste di trapianti con delle classi di priorità che indicano quali sono le priorità per ricevere un trapianto e si basano su degli score. I punteggi sono legati agli HLA, allo stato di salute del paziente, all'età del paziente. Questo sistema in cieco mi permette di eliminare l'emotività e poter associare il miglior paziente.
Questi antigeni esterni possono essere o presentati direttamente alle cellule T dalle APC (cellule del donatore), oppure sono le cellule del ricevente che catturano questi antigeni. La reazione o inizia dal donatore o dal ricevente.
Questi modi per riconoscere gli alloantigeni vengono definiti come modalità indirette e coinvolgono CD8+, che si svilupperanno in linfociti T citotossici e CD4+ che diventeranno cellule effettrici che producono citochine. La via invece diretta, che è mediata dai CTL, è quella più importante per il rigetto definito acuto o immediato. Questo tipo di rigetto ci permette di riconoscere subito il problema, cosa che con il rigetto cronico (via indiretta) non possiamo fare, questo ci permette di essere più *effective* nel combattere l'aggressione immunologica.
Il rigetto viene classificato come:

- Iperacuto
- Acuto
- Cronico

1. Rigetto iperacuto

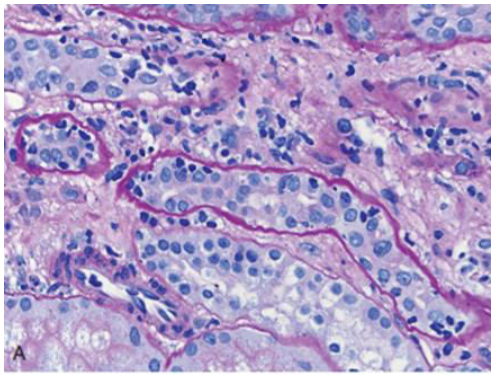
È legato ad anticorpi preformati per antigeni specifici presenti sulle cellule endoteliali del donatore. Sono anticorpi IgM specifici per antigeni di gruppi sanguigni o per molecole MHC che siano state introdotte con un'esposizione (es. trasfusione di sangue, gravidanza, trapianto precedente). Essendoci a priori, avrò tutto il

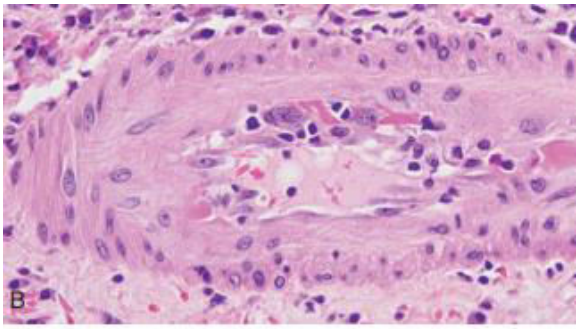
set di difesa preformato che attaccherà immediatamente quello che vien da fuori. Salvo errori, questo è estremamente difficile che avvenga con trasfusioni o con gravidanze. Quello che succede è: gli alloantigeni vengono immediatamente riconosciuti dagli anticorpi, attivazione del complemento, danno endoteliale, trombosi.
Il rigetto iperacuto è estremamente raro.
Nell'immagine possiamo notare un rigetto iperacuto di trapianto allogenico di rene: sono evidenti i trombi di piastrine e fibrina, l'iniziale infiltrato dei neutrofili e il grave danno ischemico del glomerulo.



2. Reazione Acuta[1]

Abbiamo delle T cells e anticorpi che sono attivati da alloantigeni del donatore, questo succede alcune settimane dopo il trapianto. Quali sono i ruoli che svolgono i linfociti T? CTL CD8+ distruggono le cellule del donatore, CD4+ secernono citochine che inducono infiammazione, danneggiano le cellule del donatore, abbiamo una reazione contro i vasi dell'organo, con conseguente danno vascolare. In questi casi si attua la terapia immunosoppressiva.





Nell'immagine A possiamo vedere l'esito di un trapianto di rene con rigetto, sono visibili i tubuli collassati ed è presente infiltrato infiammatorio.

Nell'immagine B invece possiamo notare una vasculite da rigetto in un trapianto renale con infiltrato infiammatorio che attacca l'endotelio danneggiato (endotelite).

---

[1] Nota dello sbobinatore, dal Robbins (pg. 227):

Il rigetto acuto si può dividere in:

1. **Rigetto cellulare acuto mediato da linfociti T**
   All'esame istologico può essere osservato in due forme:
   - **Tubulointerstiziale** (tipo 1), estesa infiammazione con infiltrato dei tubuli, detta tubulite, associata a danno tubulare focale. Si rivela la presenza di Linfociti T CD4+ e CD8+ che esprimono marcatori di attivazione, come la catena alfa del recettore dell'IL-2.
   - **Forma vascolare,** infiammazione dei vasi (endotelite) a volte associata a necrosi delle pareti vascolari (tipo 3). Nei vasi coinvolti le cellule endoteliali si rigonfiano e in alcuni punti i linfociti si infiltrano tra l'endotelio e la parete del vaso. È importane riconoscere se il rigetto è mediato dalla risposta cellulare perché, in assenza di reazione umorale concomitante, i pazienti rispondono rapidamente alla terapia immunosoppressiva.
2. **Rigetto acuto mediato da anticorpi**
   Si manifesta principalmente con lesioni ai glomeruli e ai vasi di piccole dimensioni. Le lesioni sono caratterizzate da infiammazione dei glomeruli e dei capillari peritubulari, associata ad accumulo di C4d (prodotto di degradazione del complemento originato durante l'attivazione classica anticorpo-dipendente. Anche i vasi di piccole dimensioni mostrano trombosi focale.

Posso poi avere una reazione mediata da anticorpi e complemento, questi si inseriscono a livello dell'endotelio, ciò provoca infiammazione, vengono reclutati i neutrofili e abbiamo distruzione.

Se avete piacere di vedere altre immagini potete trovarle su Webpath, molto utili anche per anatomia patologica.

3. Rigetto anticorpo-mediato cronico

È una forma di rigetto difficile da vedere, forma definita indolente, non abbiamo delle acuzie, ma può portare alla perdita progressiva delle funzioni dell'organo trapiantato. Di nuovo troviamo fibrosi interstiziale, ateroscelori dei vasi. Abbiamo T cells che reagiscono con gli alloantigeni e secernono citochine. È un caso più difficile, riconosciamo la failure solo quando si tratta di failure dell'organo, quindi rischiamo di intervenire troppo tardi. Spesso avviene quando il cross match non è perfetto. Normalmente si opta per un secondo trapianto.
Nel rigetto cronico il vaso è caratterizzato da infiammazione cronica, sclerotizza e abbiamo occlusione. Quindi l'organo avrà un minor flusso di sangue e atrofizzerà.
Gli anticorpi, individuati in circolo, non vengono rilevati tempestivamente nel trapianto e i meccanismi del danno vascolare non sono chiari.
Nei pazienti con rigetto cronico il quadro clinico è caratterizzato da insufficienza renale progressiva, ipercreatinemia; predominano le alterazioni vascolari con inspessimento intimale con infiammazione; glomerulopatia con duplicazione della membrana basale; capillarite peritubulare con stratificazione delle membrane basali. Secondariamente possono comparire fibrosi interstiziale e atrofia del parenchima con perdita del parenchima. Reni con rigetto cronico presentano infiltrazione di mononucleati.

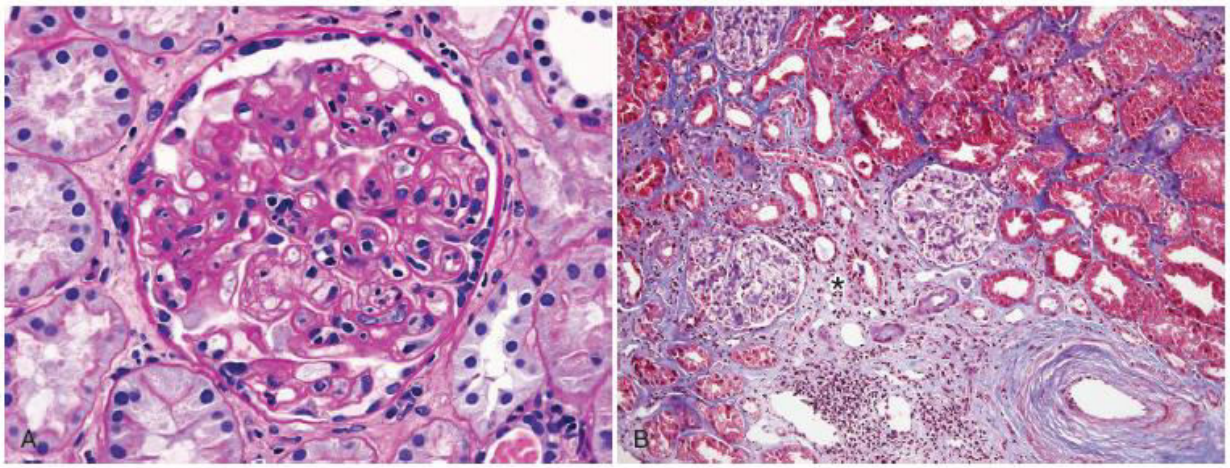


Figure 6-36 Chronic rejection of a kidney allograft. **A,** Transplant glomerulopathy, the characteristic manifestation of chronic antibody-mediated rejection. The glomerulus shows inflammatory cells within the capillary loops (glomeruliitis), accumulation of mesangial matrix, and duplication of the capillary basement membrane. **B,** Interstitial fibrosis and tubular atrophy. In this trichrome stain, the blue area (*asterisk*) shows fibrosis, contrasted with the normal kidney on the top right. At the bottom right is an artery showing prominent arteriosclerosis. (Courtesy Dr. Zoltan Laszik, Department of Pathology, University of California San Francisco, Calif.)

Prima parola magica: trattamento immunosoppressivo, ma che trattamento? L'EFI vigila sull'uso degli immunosoppressori e detta le regole per il loro utilizzo integrando le informazioni provenienti da tutti i centri tramite sistemi informatici.
I farmaci più utilizzati comprendono le ciclosporine, che inibiscono la trascrizione dei geni citochinici, in particolare l'IL-2. Ovviamente il paziente immunosoppresso deve essere vigilato per evitare infezioni opportunistiche. Possiamo inoltre creare energia somministrando farmaci che bloccano B7 e CD 28, cercando di interrompere il secondo segnale per l'attivazione dei linfociti T e favorendo l'immunosoppressione.

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche

E' una procedura che si attua per tutte le leucemie e per sindromi con danno funzionale al midollo osseo e che coinvolgono l'ematopoiesi, come anemia falciforme, talassemia, vari stadi di immunodeficienza. È forse l'unico caso di successo vero di ingegneria genetica e trapianto di cellule del midollo.
Possiamo reingegnerizzare cellule ematopoietiche staminali, che prendiamo direttamente dal paziente, per controbattere, ad esempio, alcune forme di immunodeficienza.
Nei casi di trapianto di midollo osseo si attua una chemioablazione del midollo. Questa procedura presuppone la distruzione completa del midollo del ricevente per sostituirlo con quello donato. Quindi si procederà ad un trapianto ex novo del midollo di donatore, grazie ad un'immunosoppressione pesante.
In questi trapianti non possiamo permetterci molti gradi di libertà nel cross match tra donatore e ricevente, il loro profilo HLA deve essere straordinariamente simile e per questo vengono scelti tra parenti di primo e secondo grado che possano donare il midollo, l'ideale sarebbe un gemello identico.

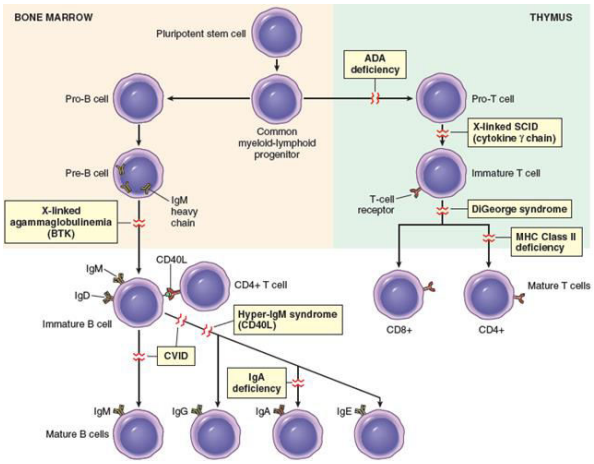
GVHD (Graft-versus-host disease)

In questo caso abbiamo l'inverso della reazione ospite VS organo: il midollo del donatore cross reagisce in maniera estremamente aggressiva con gli antigeni del ricevente.
È una situazione estremamente grave, che si verifica quando nel midollo del donatore rimangono delle cellule attive, nonostante i trattamenti ablativi del midollo siano estremamente aggressivi. Per limitare i danni dovrei trapiantare con chi ha una somiglianza elevatissima a livello di HLA. L'HLA può essere tipizzato in alta o bassa risoluzione. La bassa risoluzione arriva a classi di alleli, mentre quella ad alta risoluzione mi indica l'allele specifico. Il trapianto di midollo presuppone l'uso di tipizzazione in alta risoluzione perché dobbiamo avere il cross match migliore possibile tra donatore e ricevente proprio per impedire questo GVHD.
Il GVHD si può presentare in forma acuta con manifestazioni cutanee, un rash, dopo di che seguono danni agli organi. GVHD cronico invece è più simile ad una malattia autoimmune, più lento ma ugualmente dannoso.

Il prof non sa quale sia l'impatto dei trapianti, per quanto riguarda l'odontoiatria, a livello mucosale. Più comunemente sono visibili le conseguenze di pazienti immunodepressi o perdite di osso a causa di infezioni, ma non è a conoscenza di pratiche che richiedano un cross match dell'HLA.

Immunodeficienze primarie

Malattie rare, con base genetica e multifattoriali; non sono funzionanti i meccanismi dell'immunità o innata o acquisita, sono malattie complicate perché ho tutta l'immunità coinvolta.
Sono malattie tipiche della pediatria. Il segno clinico è la suscettibilità a multiple infezioni, che però è comune a molte patologie. Pertanto sono malattie difficili da riconoscere e la diagnosi viene confermata dall'indagine genetica.
Sono alterate le vie che portano alla formazione delle cellule B e T:



Per esempio, se dal progenitore comune della linea mieloide non arrivo neanche ai progenitori delle cellule T avrò le ADA, deficienze di adenosina deaminasi. Oppure, rimanendo sul T, avrò un difetto di maturazione che porterà ad una SCID, legata al cromosoma X.

Un'altra possibilità è l'avere un problema a livello di maturazione dei T, che si traduce nella sindrome di DiGeorge. Infine posso avere un deficit di produzione di CD4+, legato a problemi di MHC II.

Per quanto riguarda invece la produzione dei linfociti B, ho una patologia molto grave, l'Agammaglobulinemia legata all'X, nella quale non vengono prodotte immunoglobuline di nessun tipo; infine ho patologie legate alla produzione selettiva di anticorpi, che consiste nella produzione esclusiva di alcuni anticorpi rispetto ad altri. Ognuno di questi difetti è legato ad una anomalia genetica.

SCID (Severe Combined Immunodeficiency)

È un insieme di tante sindromi genetiche che hanno in comune il mancato sviluppo dei linfociti T e B, che si traduce in difetti umorali o cellulo-mediati.
Il sintomo di rilievo nei bambini è la candidosi orale, patologia poco diffusa alle nostre latitudini.

Sbobina Patologia 15.05.2019 2^ ora
Sbobinatore: Pittilino Lorenzo
Controllore: Caiffa Giada

Nei casi di trapianto di midollo osseo prima si compie una **chemioablazione**, demolendo completamente il midollo del ricevente, e successivamente si trapianta ex novo il midollo del donatore. In queste situazioni è necessario che il profilo HLA del ricevente e del donatore siano estremamente simili: si scelgono in maniera prioritaria i parenti; il trapianto ideale è quello tra gemelli omozigoti.

Graft versus host disease

Si tratta della situazione in cui il midollo del donatore cross-reagisce in maniera molto aggressiva con gli antigeni del ricevente. Questo si verifica quando nel midollo del donatore rimangono delle cellule attive. Proprio per evitare che ciò si verifichi, si cerca di trapiantare individui con elevata somiglianza di HLA. Quest'ultimo viene tipizzato in:

- **Bassa risoluzione**: arriva fino alle classi alleliche;
- **Alta risoluzione**: arriva all'allele specifico.

Il trapianto di midollo richiede la tipizzazione ad alta risoluzione.
Il GVHD può essere:

- **Acuto**: si manifesta inizialmente con un rash cutaneo e dopodiché con un danno importante a livello viscerale;
- **Cronico**: simile ad una malattia autoimmune.

Immunodeficienze primarie

Sono patologie rare con base genetica multifattoriale, legate a danni a carico dei meccanismi dell'immunità innata o adattativa. Sono difficili da riconoscere, ma il segno clinico principale è la suscettibilità a multiple infezioni.
I principali esempi sono:

- SCID X-linked: i linfociti pro-T non maturano a linfociti T;
- ADA (= deficienza di adenosina deaminasi): dal progenitore comune della linea mieloide non si giunge ai progenitori dei linfociti T;
- Sindrome di Di George: problema a livello della maturazione dei T;
- Agammaglobulinemia X-linked: mancata produzione di immunoglobuline, dovuta ad una mancata maturazione dei linfociti B;
- Produzione selettiva di alcuni anticorpi a discapito di altri;
- Deficienza di MHC-2: assenza di linfociti CD4+.

SCID

Si tratta di sindromi genetiche che hanno in comune uno sviluppo mancato di linfociti T o B. I pazienti affetti sono molto più soggetti alle infezioni, in particolare alla candidosi orale, alle infezioni da citomegalovirus e, in generale, alle infezioni opportunistiche.
Le SCID sono classificabili in base alla localizzazione del difetto genetico:

- X-linked recessive: più frequenti nel maschio;
- Mutazione del gene che codifica per le catene comuni dei recettori delle citochine;
- Mutazione del gene che codifica per l'adenosina deaminasi → ADA, causate dall'accumulo di adenosina.

Si necessita il trapianto di midollo. Si sfruttano tecniche di ingegneria molecolare: si prelevano le cellule del midollo non funzionale, si coltivano in vitro, il difetto genetico viene corretto mediante lentivirus e successivamente le cellule ingegnerizzate vengono reinserite nel midollo; si effettua quindi un autotrapianto.

Il caso del paziente di Berlino: un uomo HIV positivo con linfoma esegue un trapianto di midollo e la carica virale diminuisce drasticamente. Questo accade perché il donatore ha una mutazione delta32 in CCR5, che è il co-recettore grazie al quale l'HIV infetta i macrofagi, e di conseguenza è resistente all'infezione. Nonostante questo successo, il trapianto di midollo in pazienti HIV positivi è molto complesso e la terapia farmacologica è per ora ancora la più conveniente.

Agammaglobulinemia X-linked (o malattia di Bruton)

I precursori delle cellule B non si differenziano nelle cellule mature, quindi vi è assenza di anticorpi nel sangue. Vi è infatti un difetto del gene che codifica per una tirosin-chinasi, la quale manda il segnale di trasduzione per la maturazione dei linfociti B.

Sindrome di DiGeorge

È caratterizzata da ipoplasia timica, con conseguente mancata maturazione dei linfociti T. Colpisce le tasche 3° e 4° faringee, da cui originano il timo, le ghiandole parotidi e delle porzioni dell'arco aortico. Il paziente ha quindi difetti cardiaci e alle parotidi. È necessario il trapianto di timo.

Sindrome da iper-IgM

Vi è una sovrapproduzione di IgM, con conseguente diminuzione di IgG, IgA e IgE. La causa è una difficoltà dei T helper nell'attivazione dei linfociti B. Conseguenza: infezioni ricorrenti da batteri piogeni, poiché vi sono pochi anticorpi opsonizzanti IgG.

Immunodeficienze comuni variabili

La caratteristica comune di queste patologie è l'ipogammaglobulinemia, prevalentemente a carico delle IgG. Possono essere dovute ad esempio a difetti a carico del recettore per BAF, ovvero la citochina che promuove il differenziamento delle cellule B.

Deficienze isolate di IgA

Malattia relativamente rara dovuta a mancata produzione delle IgA.

Sindrome di Job

Assenza della risposta mediata da TH-17.

Sindrome di Wiskott-Aldrich

Immunodeficienza severa causata da un malfunzionamento di WASP, che fa parte di una famiglia di proteine che legano recettori di membrana al citoscheletro; questo blocca la trasduzione del segnale, interagendo quindi con la maturazione dei linfociti T. L'unica possibile terapia è il trapianto.

Atassia teleangectasia

Si parla di atassia poiché vi sono movimenti limitati e malformazioni vascolari, mentre con teleangectasia si intende la presenza di deficit neurologici. Questo quadro clinico porta ad aumentata incidenza di tumori e di immunodeficienze. La mutazione è a carico di ATM, una proteina sensore di danno al DNA che attiva i segnali cellulari per mandare le cellule in apoptosi. Mancando ATM si perde la capacità di fare switch di classe.

Immunodeficienze legate a fagociti e complemento

- Immunodeficienze legate ai fagociti
  - **LAD** (leukocyte adhesion deficiency): problemi nella fase di adesione e migrazione dei leucociti.
  - **Malattie croniche granulomatose**: scarsa produzione di ROS, con conseguenti infezioni batteriche ricorrenti.
  - **Sindrome di Chediak-Higashi**: difetti di formazione dell'autofagolisosoma che comportano un maggior rischio di infezioni batteriche.
  - **Difetti di TLR**: TLR sono sensori della presenza di patogeni.
- Complementopatie: sono rarissime

Sbobina di Patologia 15.05.19 3^ ora

Sbobinatore: Luca Bordignon

Controllore: Carisi Lara

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE

Difetti dell'immunità innata

- **Deficit di adesione leucocitaria** *[non sbobinate perché appartenenti all'ora precedente]*
- **Malattia granulomatosa cronica** *[non sbobinate perché appartenenti all'ora precedente]*
- **Sindrome di Chédiak-Higashi**: Tipici di questa sindrome sono **difetti** a carico dei meccanismi di **autofagia**, in particolare nella formazione dell'autofagolisosoma. L'autofagia era uno dei meccanismi per l'eliminazione di patogeni attraverso la cosiddetta **xenofagia**, affrontata nelle lezioni precedenti. Se questo sistema non funziona, l'organismo è maggiormente prono a infezioni. [*E' caratterizzata da un deficit nella fusione del fagosoma con i lisosomi, che esita in un deficit della fagocitosi che porta a una aumentata suscettibilità alle infezioni. Integrazione da Robbins*]
- **Difetti del TLR**: è evidente che sono drammatici, perché i **TLR** sono sensori molecolari per il riconoscimento di patogeni. Se non funzionano daranno una gamma di patologie, come ad esempio **encefaliti** da *Herpes simplex*. Ad essere mutate possono anche essere delle **proteine adattatrici** per la trasduzione del segnale del TLR. In questo caso avremo infezioni di altro genere.

Complementopatie

Le complementopatie hanno molteplici conseguenze cliniche.
Possiamo avere deficit a carico dei **componenti** della cascata del complemento:

- **Deficit di componenti della via classica**: con l'interessamento di componenti **precoci** come **C2** e **C4** avremo gravi compromissioni della suddetta via. Ne consegue una forte suscettibilità a infezioni batteriche o virali. Nonostante ciò, molti pazienti sono **asintomatici**: ci sono, infatti, tre vie per l'attivazione del complemento che consentono al nostro organismo di sopperire alla mancanza di una di queste.
- **Deficit di C3**: è particolarmente **drammatico**, poiché esso è l'elemento di **snodo** di tutte e 3 le vie.

I deficit interessano anche le **proteine regolatorie** del sistema del complemento:

- **Deficit ci C1 inibitore (C1 INH)**: origina l'**angioedema ereditario**. Questo perché il C1 INH è inibitore anche di molte proteasi come la callicreina e il XII fattore della coagulazione, le quali sono coinvolte nella produzione di peptidi vasoattivi come la **bradichinina**. Quindi una deficienza in C1 INH esita nella sovrapproduzione di bradichinina, che genera imponente **vasodilatazione**. Avremo **edema** a livello di cute e mucose, coinvolgendo laringe e il tratto gastrointestinale.

IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

Fin qui si è visto come questi difetti immunologici siano spiegabili ragionando sulle funzioni degli elementi che vengono colpiti. Il deficit di funzione ci consente di arrivare al fenotipo clinico. Tutte queste immunodeficienze vengono definite primarie, date da difetti genetici.

Ve ne sono anche di secondarie, i cui fenotipi sono dovuti da altre cause. Le avremo ad esempio con:

- **terapie immunosoppressive** associate ai trapianti
- nelle **terapie oncologiche**
- in pazienti con **patologie metaboliche** che provocano anche queste sindromi secondarie. [P*er completezza si riporta la lista presente nel Robbins: individui con cancro, diabete o altre malattie metaboliche; in casi di malnutrizione, infezione cronica; pazienti sotto chemioterapia o radioterapia, oppure sotto terapia immunosoppressiva per impedire il rigetto del trapianto o per trattare malattie autoimmuni*].
- Abbiamo poi ovviamente l'**infezione da HIV** che da immunosoppresione attraverso la progressiva deplezione di linfociti prevalentemente CD4+.

HIV

L'agente eziologico è il virus dell'HIV, un retrovirus che fa parte dei *lentivirus*.

Vie di contagio ed epidemiologia

Il Centre for Disease Control ha definito 5 categorie di persone per raggruppare gli **individui a rischio** di infezione da HIV.

- Omosessuali e bisessuali: costituiscono il raggruppamento più consistente;
- Eterosessuali: sono il secondo gruppo più nutrito;
- Drug abuser: consumo di droghe intravenose;
- Emofiliaci: casi rarissimi, quasi scomparsi;
- Altri riceventi di sangue intero infetto o sue componenti: casi rarissimi, quasi scomparsi.

Vie di **trasmissione**:

- Via sessuale: conta più del 75% della casistica.
- Trasmissione parenterale: casi di soggetti sottoposti a trasfusioni di sangue (o componenti) infetto oppure in situazioni di abuso di droghe intravenose;
- Via materno-fetale: detta anche trasmissione verticale.

Focus: trattamento e prevenzione del contagio per via materno-fetale.

1. **Screening** per HIV per tutte le gravide: è da ricordare che l'infezione agli inizi è asintomatica per cui il test è necessario per identificare le pazienti infette. Si utilizza il test rapido dell'HIV;
2. Trattamento con **antiretrovirali**: serve per abbattere la carica virale, al fine di limitare la possibilità che il virus passi al feto attraverso la via placentare;

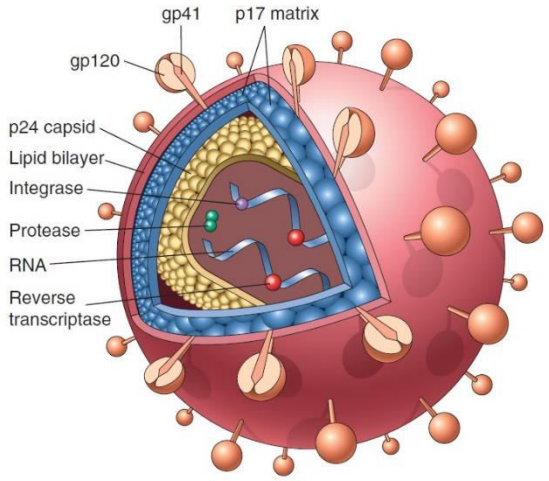
3. Parto **cesareo** obbligatorio: necessario per evitare che il feto possa ingerire sostanze materne che contengono il virus;
4. **Evitare l'allattamento** al seno: il virus può trovarsi infatti anche nel latte materno. Il neonato però necessita del latte materno, ancor di più perché è nato in una situazione immunologica non fisiologica. Si utilizza perciò del latte "umano" proveniente dalla banca del latte oppure – se proprio non vi è alternativa – si utilizza il latte di formula. È rischio utilizzare il latte di formula nei paesi sottosviluppati dal momento che l'acqua utilizzata per diluirlo spesso non è pulita.

Grazie a questo modus operandi, composto dagli step sopraelencati, si è ottenuto un **abbattimento dell'incidenza** della trasmissione verticale. Il prof racconta di come in un ospedale pediatrico brasiliano in cui l'incidenza del fenomeno era elevata, l'introduzione di questa prassi ha portato a un netto miglioramento: l'incidenza è arrivata al di sotto dell'1%, percentuale uguale a quella delle nostre latitudini.

È un modus operandi che viene utilizzato in tutte le malattia verticalmente trasmesse? Sì.

Struttura

Proteine pericapsidiche: **Gp120** e **Gp41** permettono l'attacco del virus alla cellula bersaglio.



Genoma: **RNA single-strand**. Alcuni dei geni in esso contenuti sono quelli che vengono sequenziati per identificare e classificare il virus. Il processo di classificazione è fondamentale per poter essere in grado di capire con che virus stiamo avendo a che fare. [*HIV-1 è il virus più comune associato ad AIDS negli Stati uniti, in Europa e in Africa centrale. HIV-2 invece è diffuso principalmente in Africa occidentale e India. Da Robbins.]*

Abbiamo poi altri **geni eccessori** che regolano la sintesi e l'assemblaggio di strutture virali, e quindi la patogenicità del virus: sono TAT, REV, VIF, NEF, VPR e VPU.

Nonostante i virus siano di per sé malefici, poiché sono in grado di permutare modificando il proprio assetto antigenico, possiamo **sequenziare** le varie aree del genoma. Siamo quindi in grado di **definire** se abbiamo delle **immunomutazioni**, capiamo se un paziente ha una resistenza ad un certo tipo di trattamento antiretrovirale in modo da poter modificare questo trattamento.

Sulla base delle **varianti genetiche**, abbiamo 3 sottogruppi di **HIV-1**.

- **M**: sta per Major, il più frequente. Si hanno più **sottotipi** che vanno dalla A alla K, presenti in diverse aree geografiche. Il sottotipo **B**, infatti, è più comune in Europa e negli Stati Uniti. Il sottotipo **E** è il più comune in Tailandia, ma in generale nel sud-est asiatico. Il **C** è diffuso in Etiopia, Africa del Sud e India. Quest'ultimo si sta diffondendo più rapidamente rispetto ai precedenti: è difficile dire se tale rapidità sia data dal fatto che è un virus più aggressivo o sia causata dalle condizione socioeconomiche insieme alla mancanza di informazione di questi paesi;
- **O**: sta per Outlier;
- **N**: sta per Neither M nor O.

Come abbiamo già detto la **distribuzione** di questi sottotipi **varia** molto da regione a regione del mondo. Fondamentale per l'infettivologo sarà, quindi, **tener conto della provenienza** del paziente, perché permette di capire qual sia il virus e a seconda del ceppo virale attuare differenti piani di trattamento.

Ciclo virale e terapia farmacologica

Conoscere il ciclo vitale e replicativo di HIV è fondamentale anche per comprendere la ratio dell'insieme dei farmaci che vengono utilizzati. Avremo infatti:

- **Inibitori delle proteasi**: questi sono gli ultimi e i migliori farmaci creati e vengo adoperati moltissimo. Inibiscono il cutting e la fuoriuscita del virus dalle cellule infette. Aggiungere qualcosa qua. [*in base a quanto appreso nel corso di microbiologia: questi farmaci contrastano la proliferazione del virus perché agiscono bloccando le proteasi virali deputate al taglio delle poliproteine sintetizzate attraverso la traduzione congiunta di geni come GAG e POL.*]
- **Inibitore della transcrittasi inversa**: inibisce la retrotrascrizione.
- **Analoghi di nucleosidi**: impediscono la formazione e la sintesi dei provirus.

R5 e X4

HIV presenta anche tre diversi ceppi:

- **R5**: hanno tropismo per i recettori per chemochine **CCR5**. È un ceppo virale specifico della fase **macrofacitotropica**, hanno quindi tropismo per i macrofagi. Sono caratterizzati da una **progressione** più **rapida** verso la patologia.
  Il gene che codifica per **CCR5** può essere **mutato**: tale difetto genico consiste nella delezione di 32 paia di basi e porta a una struttura differente del recettore. La gp120 del virus non riuscirà ad attaccarsi facilmente, faticherà a penetrare ed entrerà molto di meno.
- **X4**: hanno tropismo per i recettori CXCR4, presente sui linfociti *[in particolare i linfociti T].*
- **Misto**.

Monitoraggio del sieropositivo

I CD4+, che sono il bersaglio del virus, vengono progressivamente uccisi con conseguente deplezione.

Perciò un paziente HIV positivo viene **monitorato** valutando:

- **carica virale**, in base alla quale comprendiamo l'entità del *biological failure*;
- **conta di CD4+**, con la quale valutiamo l'*immunological failure*.

Ci permettono di capire quanto ha **successo** il **trattamento** antiretrovirale. Un tempo, infatti, si riteneva che bastasse utilizzare l'antiretrovirale, ritenendo che il benessere del paziente consistesse unicamente nell'abbassamento della carica virale. Vi sono però pazienti a cui non è sufficiente abbassare la carica virale, poiché mancano di *immuno-recovery*: non tornano a uno status immonologico normale. Questa condizione è dovuta al fatto che in questi soggetti l'inflammasoma non funziona correttamente, provocando uno stato di infiammazione basale costantemente presente. I CD4+ a livello nucleare attivano NFKB, citochine, mediatori immuni, trascrizione, tutti elementi che portano a infiammazione e disfunzione cronica delle nostre cellule.

Meccanismi di danno e deplezione delle Tcell

1. **Effetti citopatici**: il virus, quando replica, sottrae energia alla cellula e ha effetto citopatico. È un'azione **diretta**.
2. **Attivazione cronica di cellule non infette**: abbiamo segnali di **apoptosi** per queste cellule.
3. **Distruzione dell'architettura dei tessuti linfoidi;**
4. **Fusione di cellule infette e non infette a formare dei sincizi:** è in grado di mediare la fusione di cellule infette e non, formando dei **sincizi cellulari multinucleati** che muoiono rapidamente. È un'azione indiretta.

5. **<u>Difetti qualitativi nella funzione dei linfociti T</u>**: si presentano anche in un individuo asintomatico (come lo sono la maggior parte dei pazienti affetti da HIV). Si ha una **diminuita risposta** di Th1 e Th2. La risposta difettiva di **Th1** darà **deficienza** importante nella immunità **cellulo-mediata.**
   Inoltre, tali difetti qualitativi si manisfestano con la **perdita** di **cellule** della **memoria** e non ci ricordiamo più il nostro patogeno. *[C'è anche una perdita selettiva della preesistente memoria immunologica data dai linfociti T helper CD4+ formatisi nel corso della malattia. Questo spiega la debole risposta contro gli antigeni precedentemente incontrati. Da Robbins]*

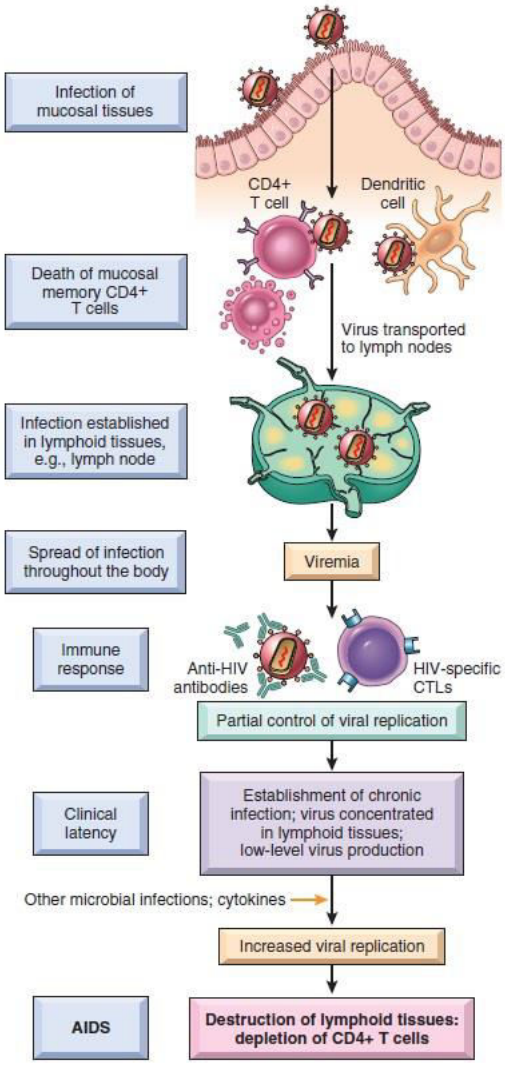
Quindi il CD4 viene colpito direttamente con effetto citopatico, ma per vicinanza il virus riesce a fare un sacco di altri danni, per questo è una patologia così drammatica.

Altri bersagli cellulari

Il virus è particolarmente melifico poiché, oltre ai CD4, infetta anche macrofagi e altre cellule. Un nuovo tipo di immunoterapia, attualmente in fase 3 di sperimentazione, sarebbe un'alternativa agli antiretrovirali e mira a queste cellule.

Vengono infettati:

- **<u>Macrofagi</u>**: è un tipo cellulare **permissivo**, quindi permette l'entrata del virus, ma non soffre particolarmente del virus, è resistente.
  Il virus replica tranquillamente **senza** dare effetti **citopatici**, quindi i macrofagi divengo dei **reservoir**. Quindi i CD4+ muoiono per l'infezione del virus, mentre il virus nei macrofagi permane e replica.
- **<u>Cellule dendritiche</u>**: la situazione è ancora peggiore. Esse fanno da **reservoir** ed inoltre **trasportano** i virus nei centri germinali dei **linfonodi**, perdono delle loro funzioni.
- **<u>Linfociti B</u>:** non sono infettate da HIV. Nonostante ciò danno **ipergammaglobulinemia**, quindi in qualche modo il sistema immune viene colpito nella sua componente umorale.
- **<u>Microglia</u>**: il sistema nervoso è un altro target importante dato il **neurotropismo** dell dell'HIV per la microglia. Sono cellule del sistema immune del cervello.



Patogenesi e risposta del sistema immunitario

1. **Infezione** a livello **mucosale**, in cui sono interessate i CD4+ e le cellule dendritiche;
2. **Trasporto** ai linfonodi, dove si ha divisione e aumento della viremia.
3. Produzione di **anticorpi** anti-HIV e di **CTL** specifiche per l'HIV. All'inizio perciò abbiamo un controllo parziale dell'infezione.
4. **Infezione cronica**, grazie alla presenza di bersagli che fungono da reservoir. Si ha la concentrazione virus in tessuti linfoidi, con produzione di citochina [*non vi è nessuna evidenza di questo sul Robbins*] e aumento della replicazione virale con distruzione dei tessuti linfoidi.

5. **AIDS**: ormai non arriviamo più all'AIDS conclamato nei paesi sviluppati. Molto più alta l'incidenza nei paesi più poveri e nelle estreme periferie, dove l'accesso a trattamenti adeguati è difficoltoso. L'AIDS si ha quando la conta dei CD4+ è inferiore alle **200 per microlitro**.

La **risposta immune** è immediata: si rende evidente già dopo **2-3 settimane** di distanza dall'infezione iniziale, con il picco circa dopo 12 settimane. Si sviluppano anticorpi, per esempio **anti-p24**, che usiamo in vitro per valutare la presenza di anticorpi contro HIV [*e per verificare quindi la sieropositività*].

Il **CDC** ha identificato **tre categorie** di soggetti affetti in base al tipo di risposta che il paziente instaura nei confronti del virus. Questo vale soprattutto per i bambini [*sul Robbins non si ritrova questa affermazione*]. Abbiamo:

1. Rapid progressors: *[la fase cronica termina dopo 2-3 anni dalla infezione primaria. Da Robbins]*.
2. Long-term nonprogressors: individui infettati, ma che presentano un numero di linfociti **T CD4+** sufficientemente **elavato** e una **carica virale bassa**. Questo consente di non trattarli con farmaci
3. Elite controllers: è una categoria estremamente rara. Nonostante siano infettati **non manifestano sintomi** per lungo tempo.

AIDS, infezioni opportunistiche e patologie connesse

Oltre all'infezione virale vera e propria trattata finora, si presentano delle infezioni opportunistiche – sostanzialmente delle coinfezioni – come:

- **Polmoniti**;
- Candidiasi;
- Infezioni da **Citomegalovirus** e da micobatteri.
- Criptococcosi
- Infezioni da **JC virus**: è una sorta di nostro commensale. Come tale si scatena quando il soggetto è immunosoppresso e provoca l'insorgenza di una leucoencefalopatia.
- **Sarcoma di Kaposi**: dovuto a un'herpes virus, in particolare **HHV8** (human herpes virus 8). Non ne vediamo praticamente più. Aveva effetti devastanti per l'infiammazione e la formazione neovascolari a livello della pelle. Insorge negli individui immunocompromessi ed è un sarcoma di pertinenza dermatologica.
- **Linfomi**: in alcuni casi questi tumori sono legati a infezioni sovrapposte di virus oncogenici come EBV e HPV etc.