

Immunodeficienze secondarie

- Si sviluppano in seguito ad alterazioni acquisite durante il corso della vita
- Meccanismi patogenetici
 - Immunosoppressione in seguito a malattia pregressa
 - Complicanza di terapie somministrate per la cura di altre patologie

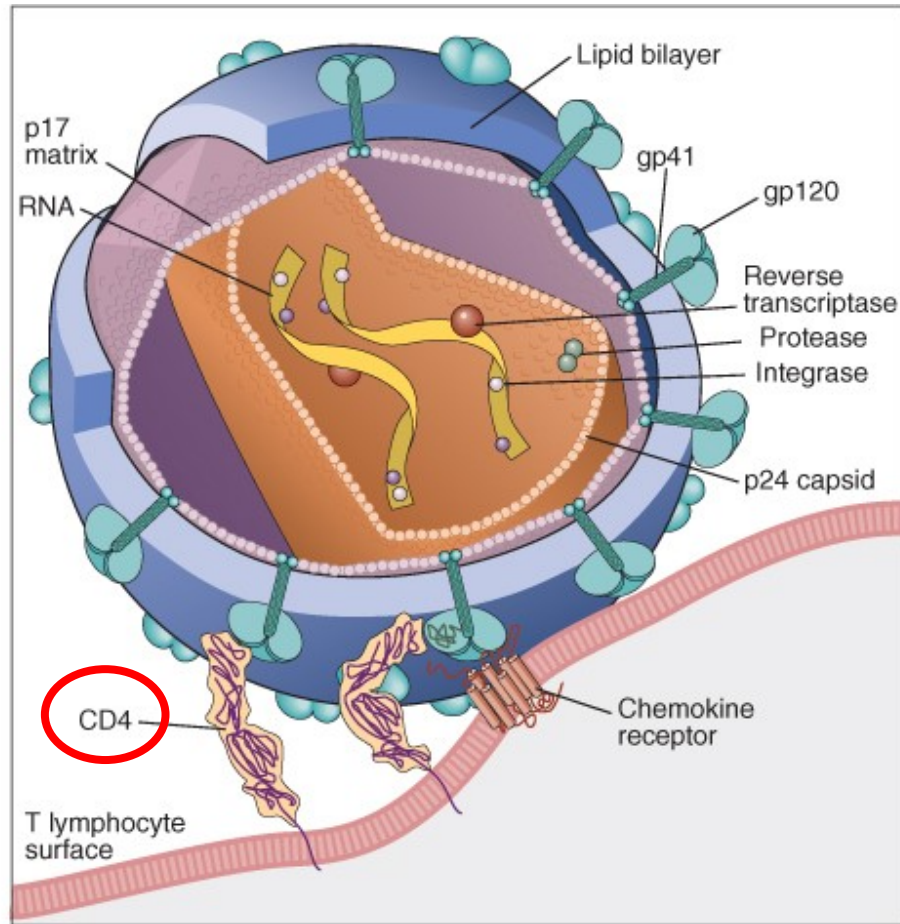
Immunodeficienze secondarie

- Malnutrizione:
 - Deficit immunità cellulare e umorale
 - Infezioni rappresentano la principale causa di morte
 - Inadeguato apporto di proteine, vitamine, lipidi e minerali probabilmente compromettono la corretta funzionalità del SI
- Neoplasie:
 - Deficit immunità cellulare e umorale
 - Soprattutto tumori primitivi e metastasi che coinvolgono il midollo osseo
 - Molecole rilasciate dal tumore che interferiscono con la funzione dei linfociti

Immunodeficienze secondarie

- Farmaci:
 - corticosteroidi
 - ciclosporina
 - Chemioterapia e radioterapia
- infezioni:
 - Infezioni parassitarie (ex malaria)
 - Virus del morbillo (infetta i T)
<https://science.sciencemag.org/content/348/6235/694>
 - HTLV-1 (induce trasformazione neoplastica dei T: leucemia/linfoma a cellule T dell'adulto)
infezioni opportunistiche e ricorrenti
 - HIV

Sindrome da immunodeficienza acquisita



Retrovirus (genoma con due copie di RNA a singolo filamento) appartenente alla famiglia dei lentivirus

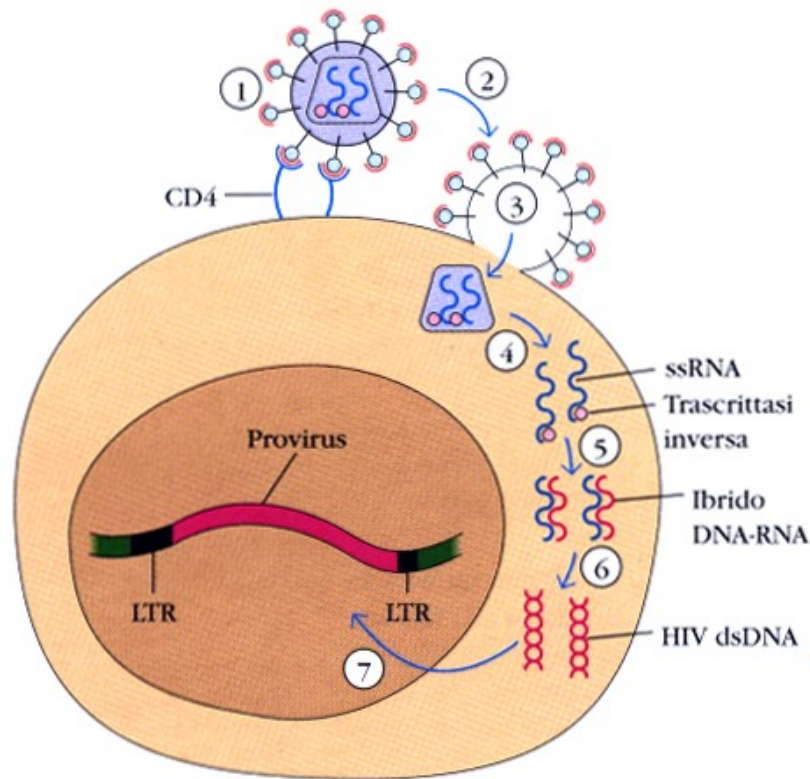
Trasmissione sessuale, ematica e perinatale

Due varianti: HIV-2 endemico nell'Africa occidentale, HIV-1 responsabile delle infezioni nei paesi in via di sviluppo.

Capace di infettare e mantenere una prolungata latenza nelle cellule bersaglio oltre che effetto citopatico acuto

Causa malattia mortale a lenta progressione

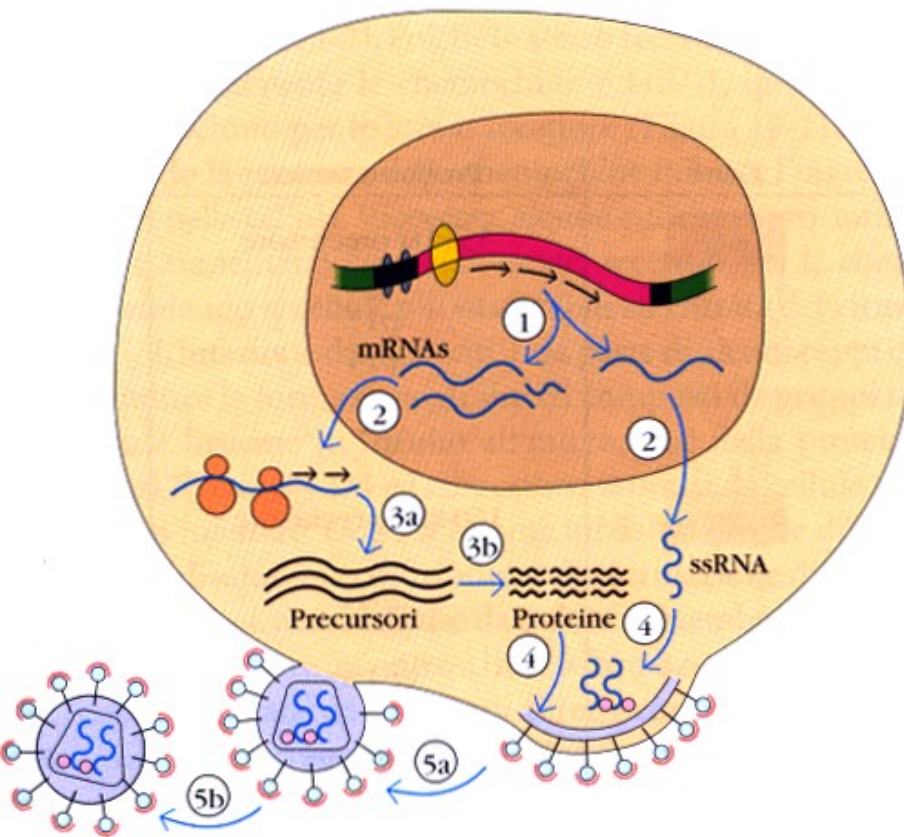
(a) Infezione della cellula bersaglio



- ① gp120 dell'HIV lega CD4 sulla cellula ospite.
- ② Il dominio fusogeno di gp41 e il CXCR4, un recettore associato alla proteina G sulla membrana della cellula ospite, sono responsabili della fusione.
- ③ Nucleocapsidi contenenti il genoma virale e gli enzimi penetrano nella cellula.
- ④ Il genoma virale e gli enzimi sono rilasciati in seguito alla rimozione delle proteine del core.
- ⑤ La trascrittasi inversa catalizza la retrotrascrizione di ssRNA, formando degli ibridi DNA-RNA.
- ⑥ La copia di RNA originaria viene parzialmente degradata dalla ribonucleasi H, successivamente la sintesi del secondo filamento di DNA porta alla formazione di dsDNA.
- ⑦ Il dsDNA virale viene traslocato nel nucleo e integrato nel DNA cromosomico dell'ospite attraverso l'enzima integrasi.

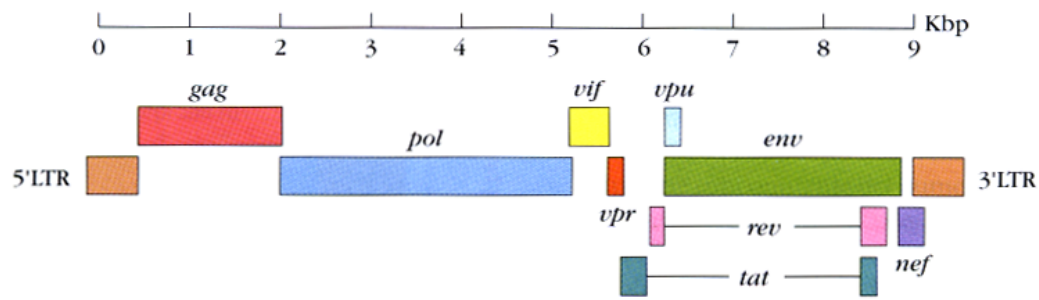
Può rimanere inattivo per mesi o anni.

(b) Attivazione del provirus



- ① Alcuni fattori stimolano la trascrizione del DNA provirale nel ssRNA genomico e dei vari mRNA.
- ② L'RNA virale viene trasportato nel citoplasma.
- ③a I ribosomi della cellula catalizzano la sintesi dei precursori delle proteine virali.
- ③b La proteasi virale scinde i precursori nelle proteine definitive.
- ④ L'ssRNA e le proteine si assemblano al di sotto della membrana della cellula dove vanno a inserirsi gp41 e gp120.
- ⑤a Il virus gemma dalla membrana da cui ricava l'involucro.
- ⑤b Le particelle virali rilasciate completano la loro maturazione; i precursori delle proteine sono scissi dalle proteasi virali presenti nelle particelle.

Attivazione da parte di antigeni o citochine

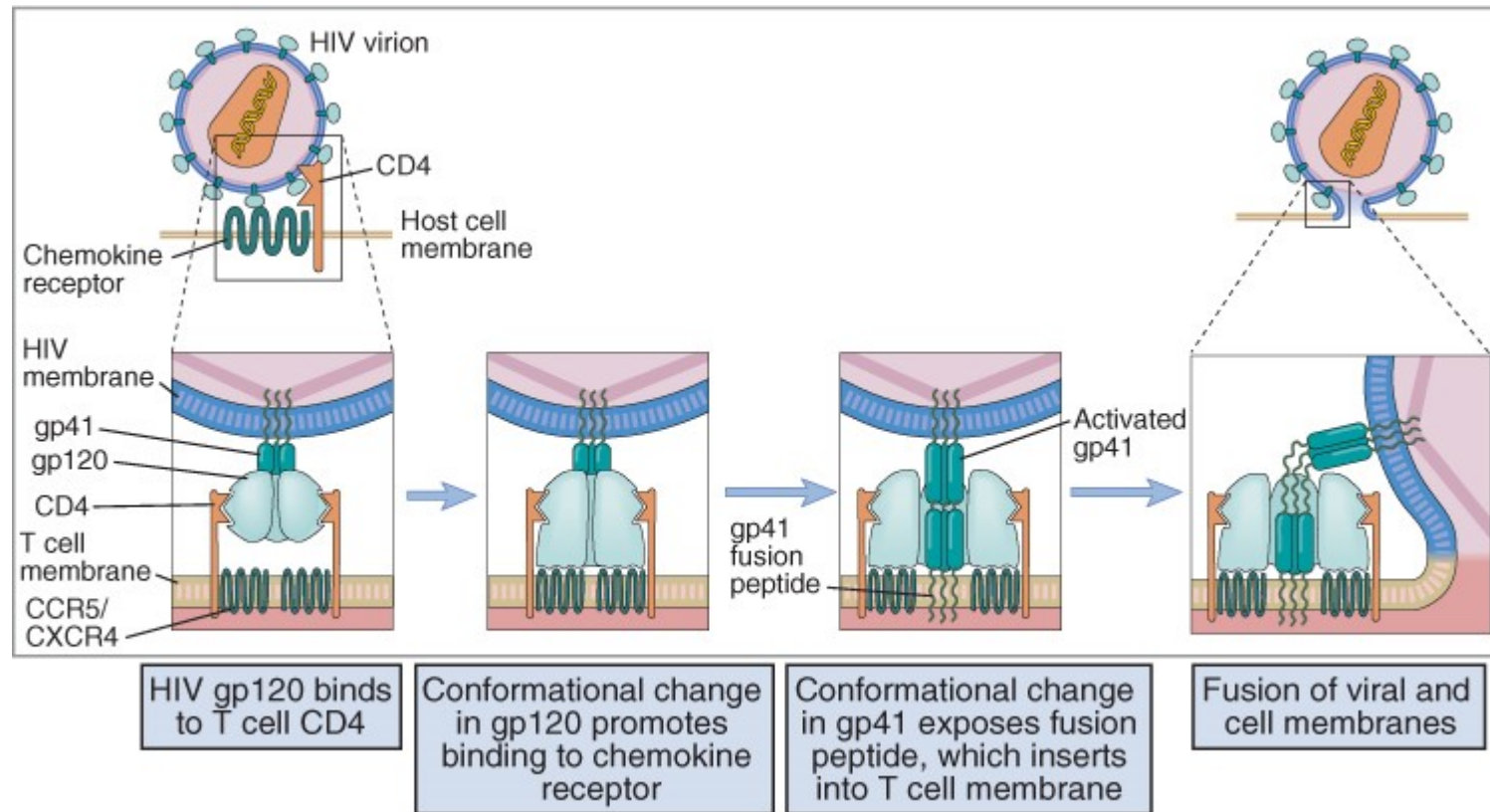


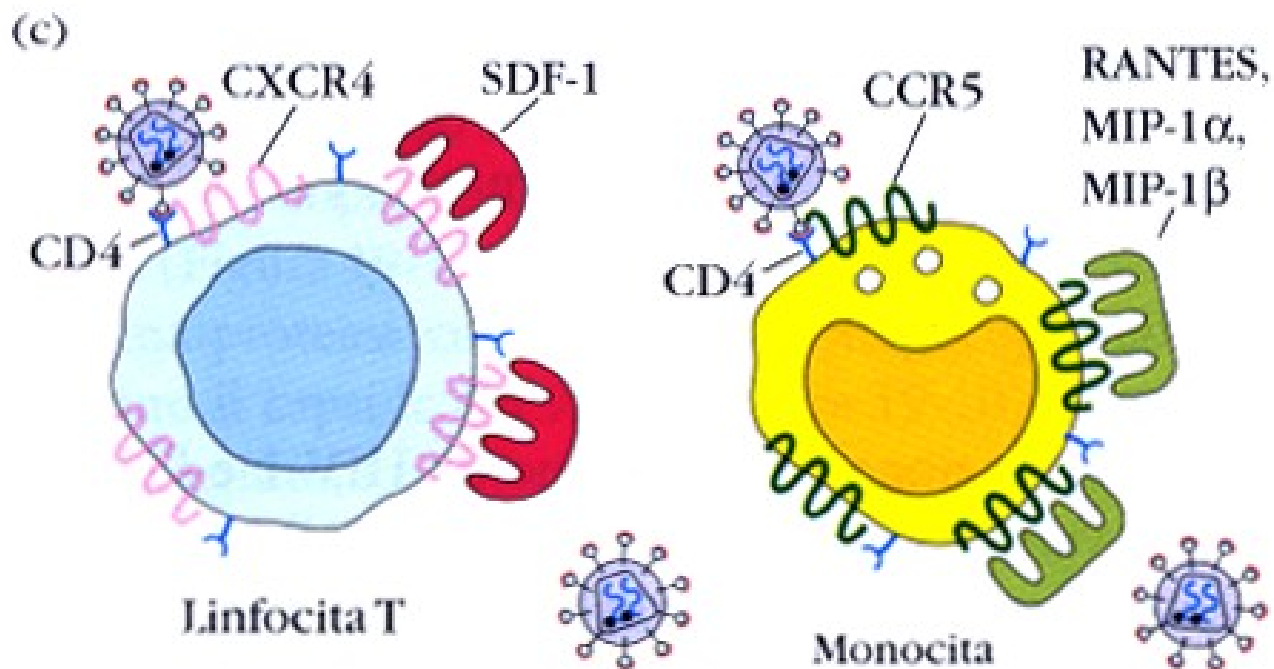
Il genoma di 10kb
codifica 9 geni
affiancati ad ogni
estremità da lunghe
sequenze terminali
ripetute (LTR)

Gene	Prodotto proteico	Funzione della proteina codificata
gag	53-kDa precursore ↓ p17 p24 p9 p7	<i>Proteine del nucleocapside</i> Forma lo strato proteico esterno del core Forma lo strato proteico interno del core Forma il core Si lega direttamente al genoma RNA
env	160-kDa precursore ↓ gp41 gp120	<i>Glicoproteine dell'involucro</i> È una proteina transmembranaria associata a gp120 ed è necessaria alla fusione Protrude dall'involucro e lega CD4
pol	Precursore ↓ p64 p51 p10 p32	<i>Enzimi</i> Attività di trascrittasi inversa e di RNAsi Attività di trascrittasi inversa È una proteasi che scinde il precursore gag È un'integrasi
vif	p23	Promuove l'infettività delle particelle virali
vpr	p15	Attiva debolmente la trascrizione del DNA provirale
tat	p14	Attiva fortemente la trascrizione del DNA provirale
rev	p19	Consente la traslocazione degli mRNA dal nucleo
nef	p27	Aumenta la replicazione virale; diminuisce l'espressione di CD4 sulla cellula ospite
vpu	p16	È richiesta per l'assemblaggio virale e la gemmazione

Geni che codificano per proteine
regolatorie e accessorie per la
sintesi proteica virale

Meccanismi di penetrazione dell'HIV nella cellula bersaglio



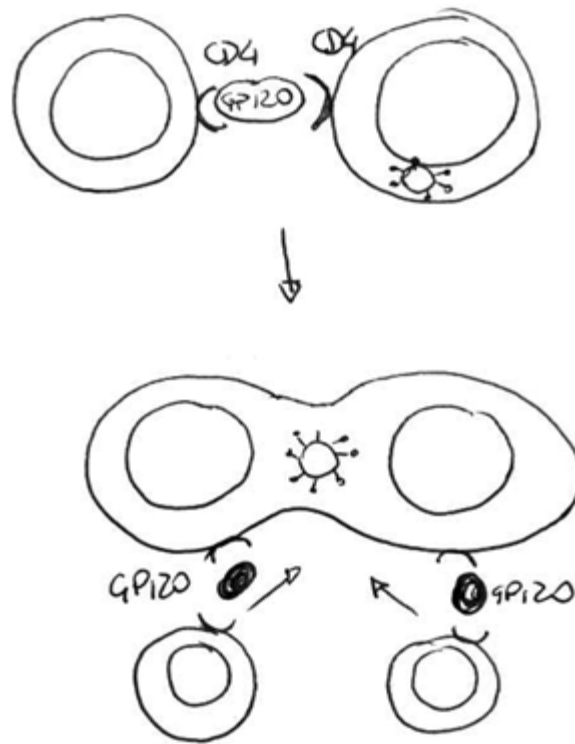


Sebbene CD4 si leghi alla glicoproteina dell'involucro di HIV-1, è necessario un secondo legame perché il virus entri e infetti la cellula. I ceppi T-tropici usano il corecettore CXCR4, mentre i ceppi M-tropici usano il CCR5. Entrambe queste molecole sono recettori per chemochine e il loro normale ligando può bloccare l'infezione di HIV della cellula.

Nel 50% degli individui il fenotipo virale cambia da R5 a X4 durante gli ultimi stadi dell'infezione

M TROPI o NSI o R5	T TROPI o SI o X4
Non sincizianti (NSI)	Sincizianti (SI)
Co-recettore CCR5	Co-recettore CXCR4
Replicazione in vitro lenta e scarsa	Replicazione in vitro intensa e rapida
Replicano in colture primarie di mo, m ϕ , TCD4+	Replicano in TCD4+
	elevata correlazione con caduta CD4+

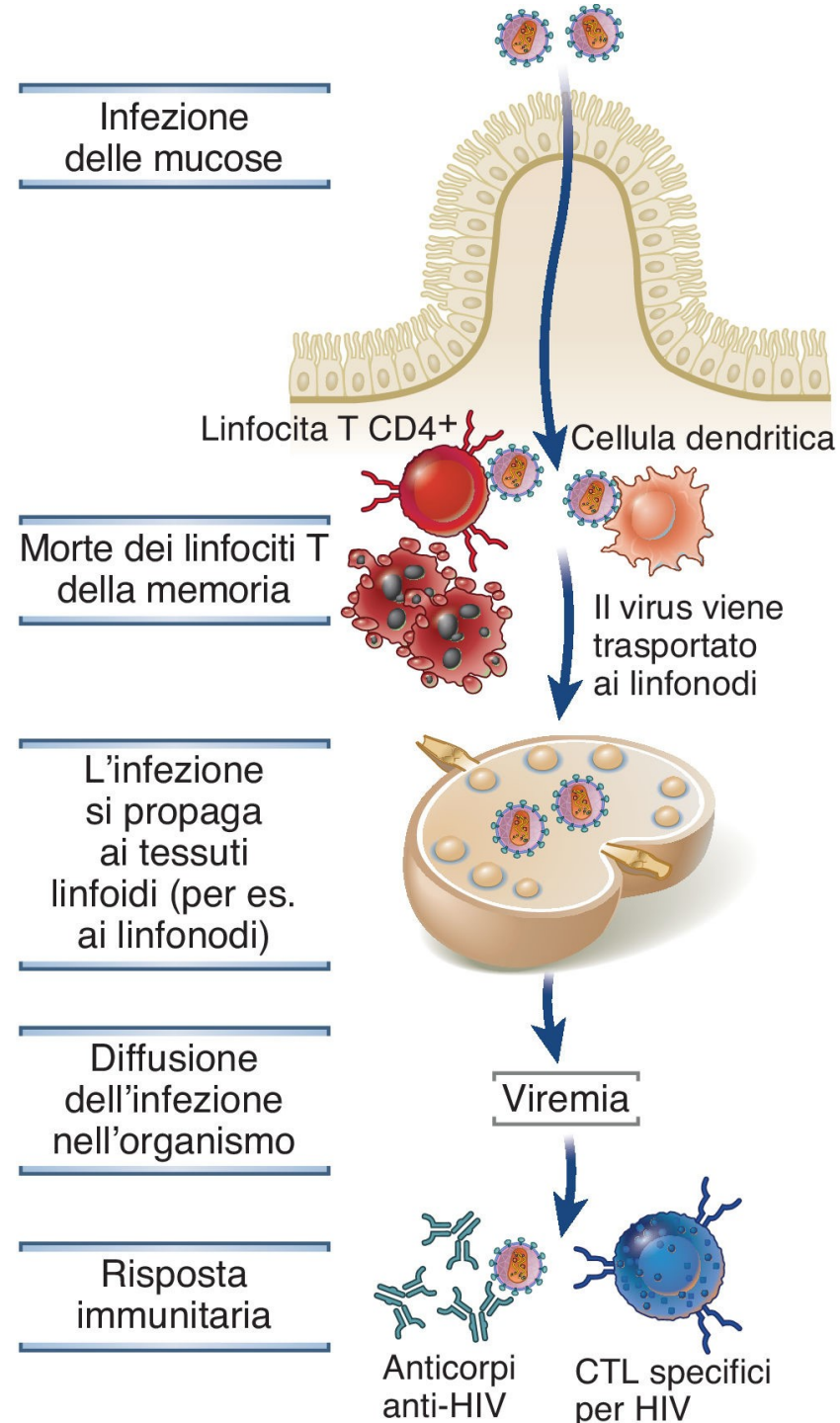
Meccanismo di formazione dei sincizi



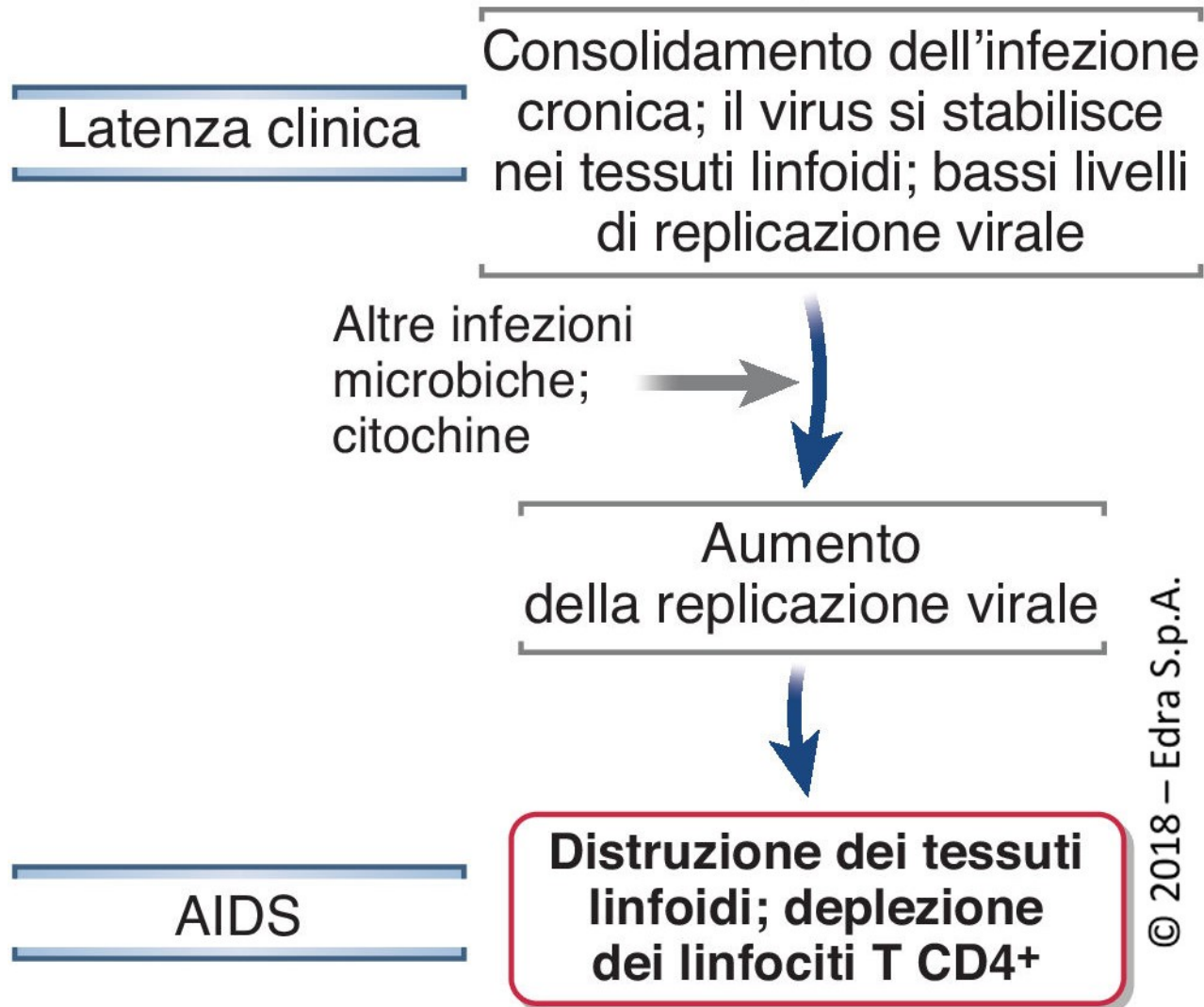
Patogenesi dell'infezione da HIV

L'infezione acuta precoce è caratterizzata dall'infezione dei linfociti T **CD4+ di memoria che esprimono CCR5** dei tessuti linfoidi mucosali che si riflette in una considerevole perdita di linfociti T CD4+ a livello sistemico evidente dopo 2 settimane dal contagio

La viremia favorisce la disseminazione sistemica del virus con infezione di TCD4+, macrofagi e cellule dendritiche nei tessuti linfoidi periferici

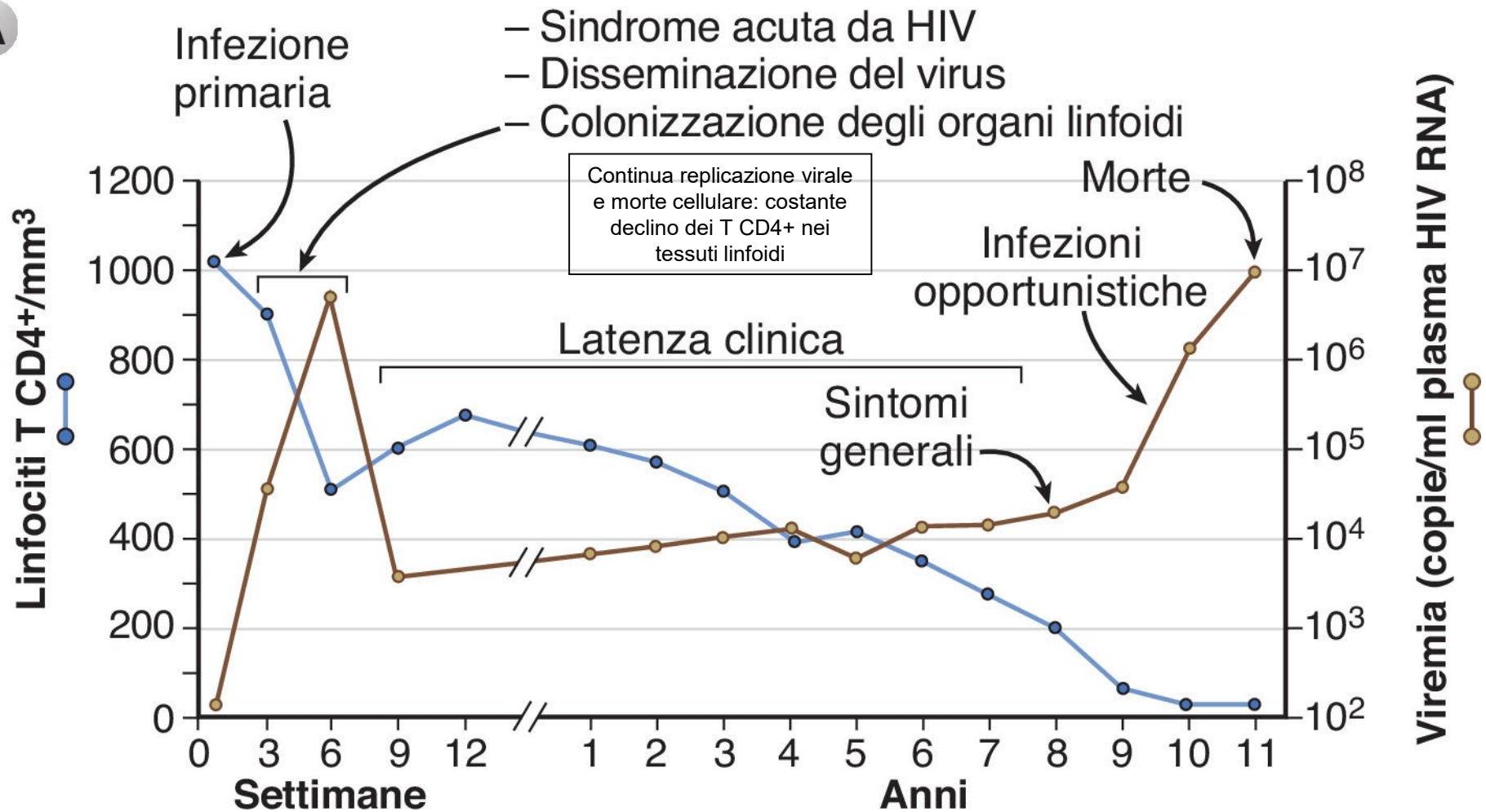


Patogenesi dell'infezione da HIV



Decorso Clinico dell'infezione

A



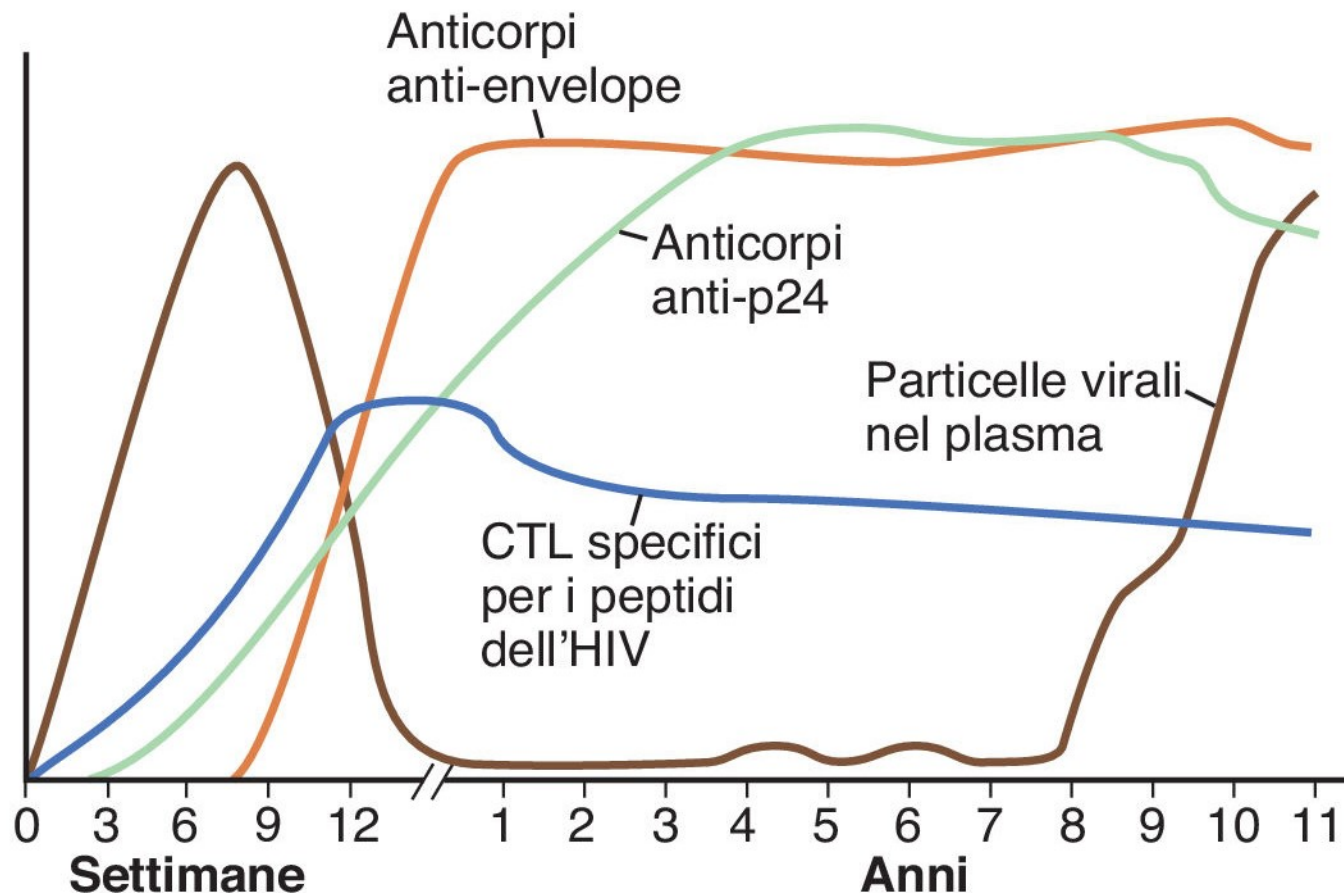
rapporto CD4/CD8
nei soggetti normali: tra 1 e 2;
nei soggetti infetti: <<1

AIDS conclamato

• conta T CD4+ : <150-200 /mm³

Dinamica della risposta immunitaria all'infezione da HIV

B



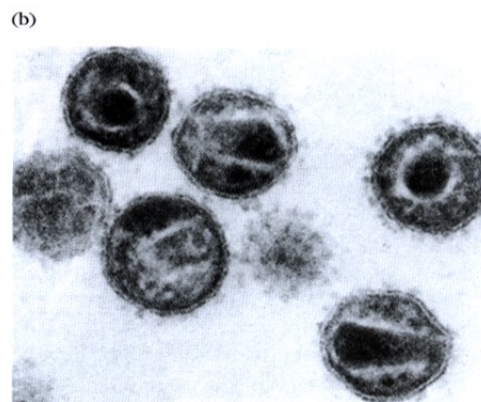
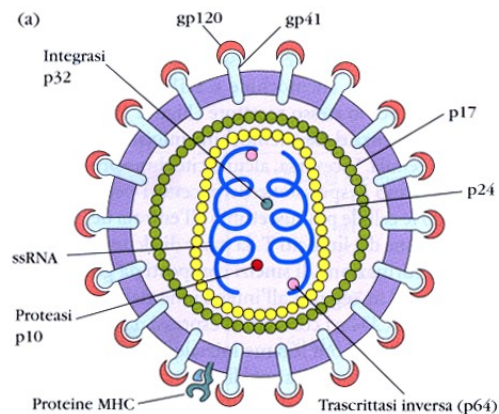


Tabella 13.1.11 *Tecniche per la diagnosi eziologica delle infezioni da HIV*

Dirette

Isolamento virale

Dimostrazione al ME

Tecniche di ibridazione *in situ* per DNA (provirus) ed RNA virale

Dimostrazione del virus in tessuti e materiali biologici mediante anticorpi monoclonali

Dimostrazione della transcriptasi inversa

Dimostrazione della proteina 24 (RIA o EIA)

Indirette

Dimostrazione di anticorpi specifici nel siero

— immunofluorescenza indiretta (IFA)

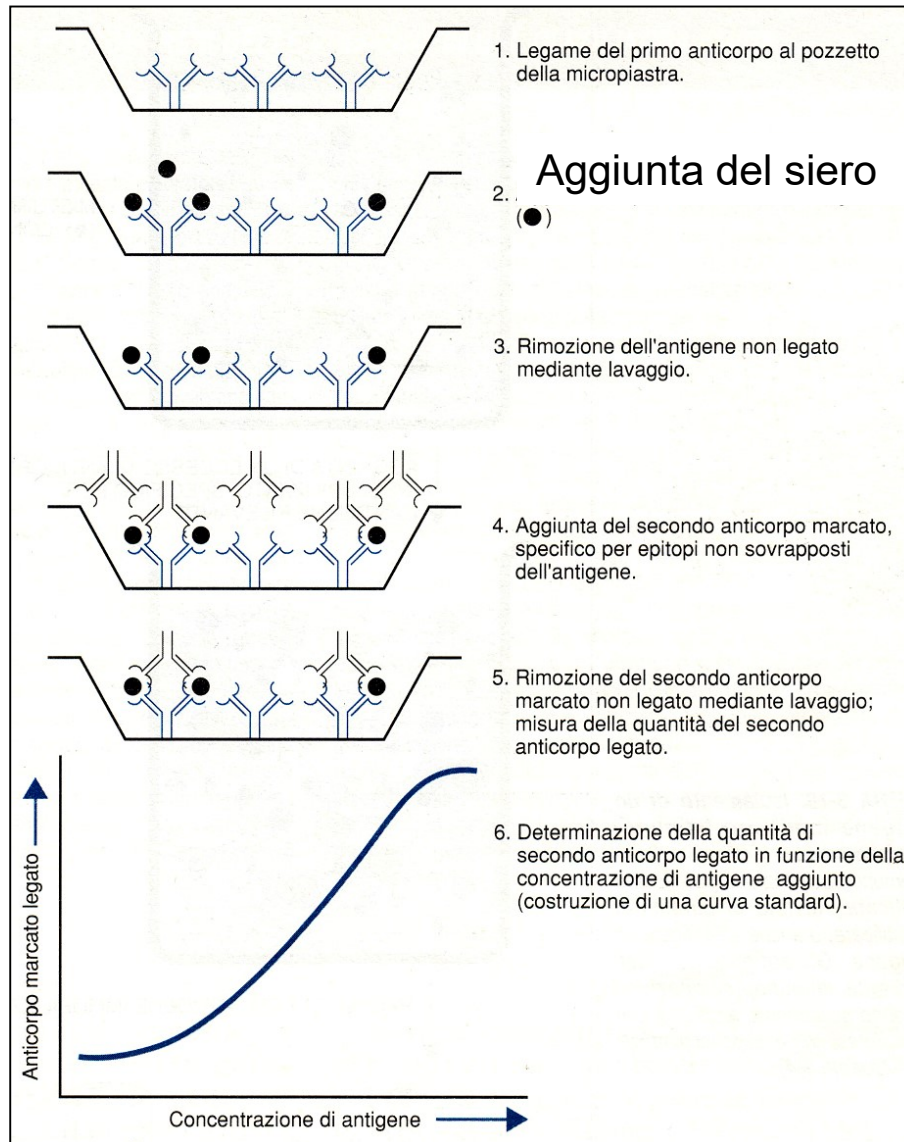
— tecniche immunoenzimatiche (ELISA)

— radioimmunoprecipitazione (RIPA)

— *Western Blot*

— *radioimmunoblotting* (RIBA)

ELISA o RIA sandwich



ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

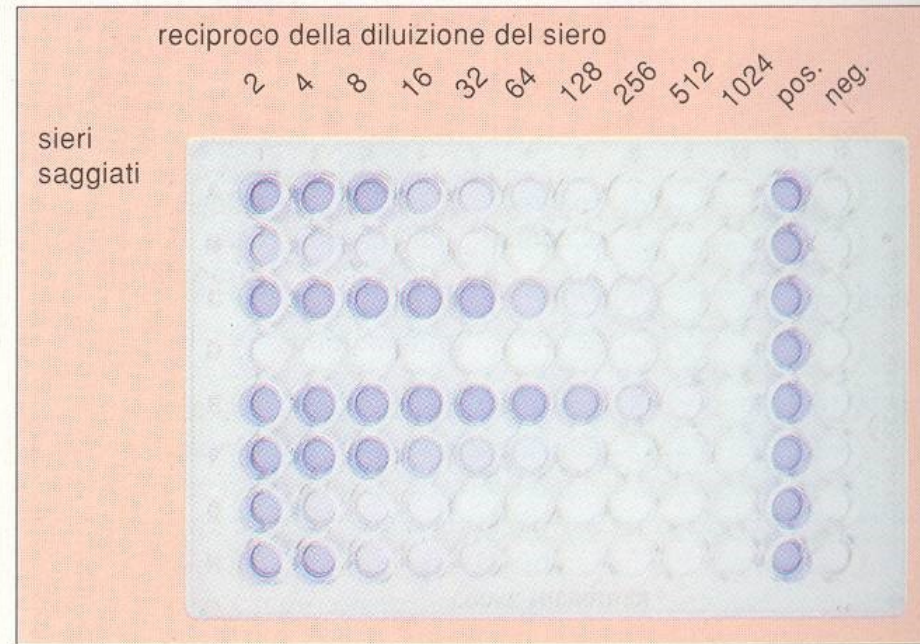
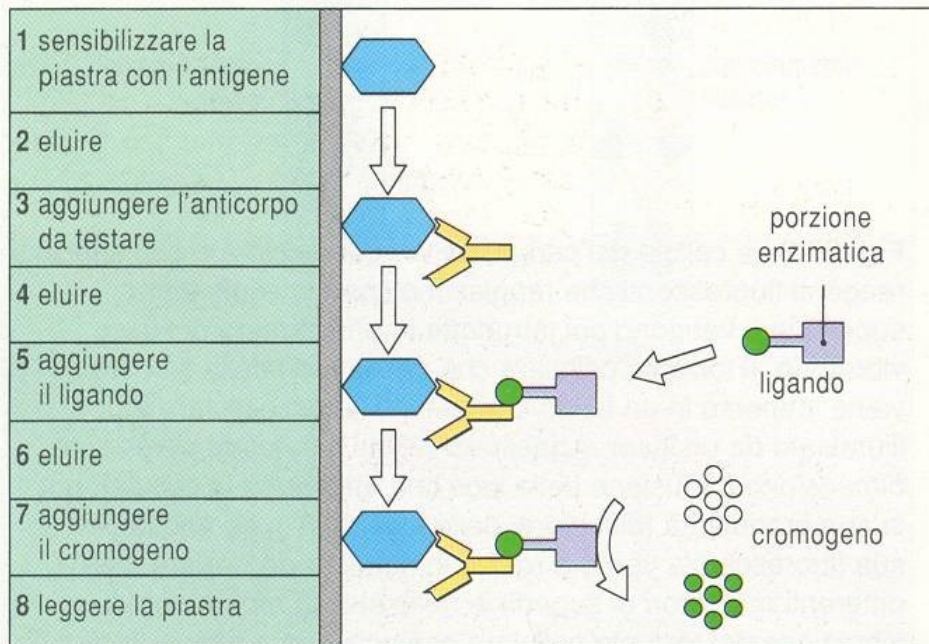
RIA (Radio Immuno Assay)

RIA Ab marcato con un radioisotopo, (solitamente ^{125}I)

ELISA, saggio colorimetrico, Ab marcato con un enzima

ELISA solid phase

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)



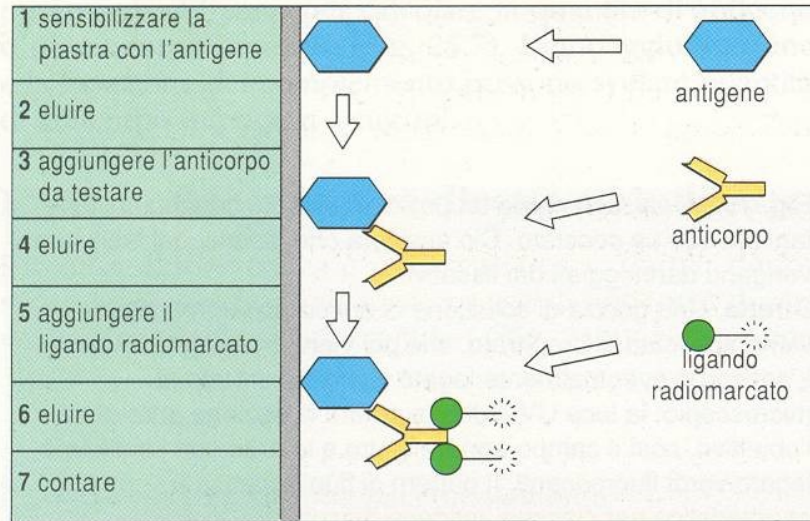
Sono necessari:

Ab puro

Ag puro (per curva standard di riferimento)

RIA solid phase

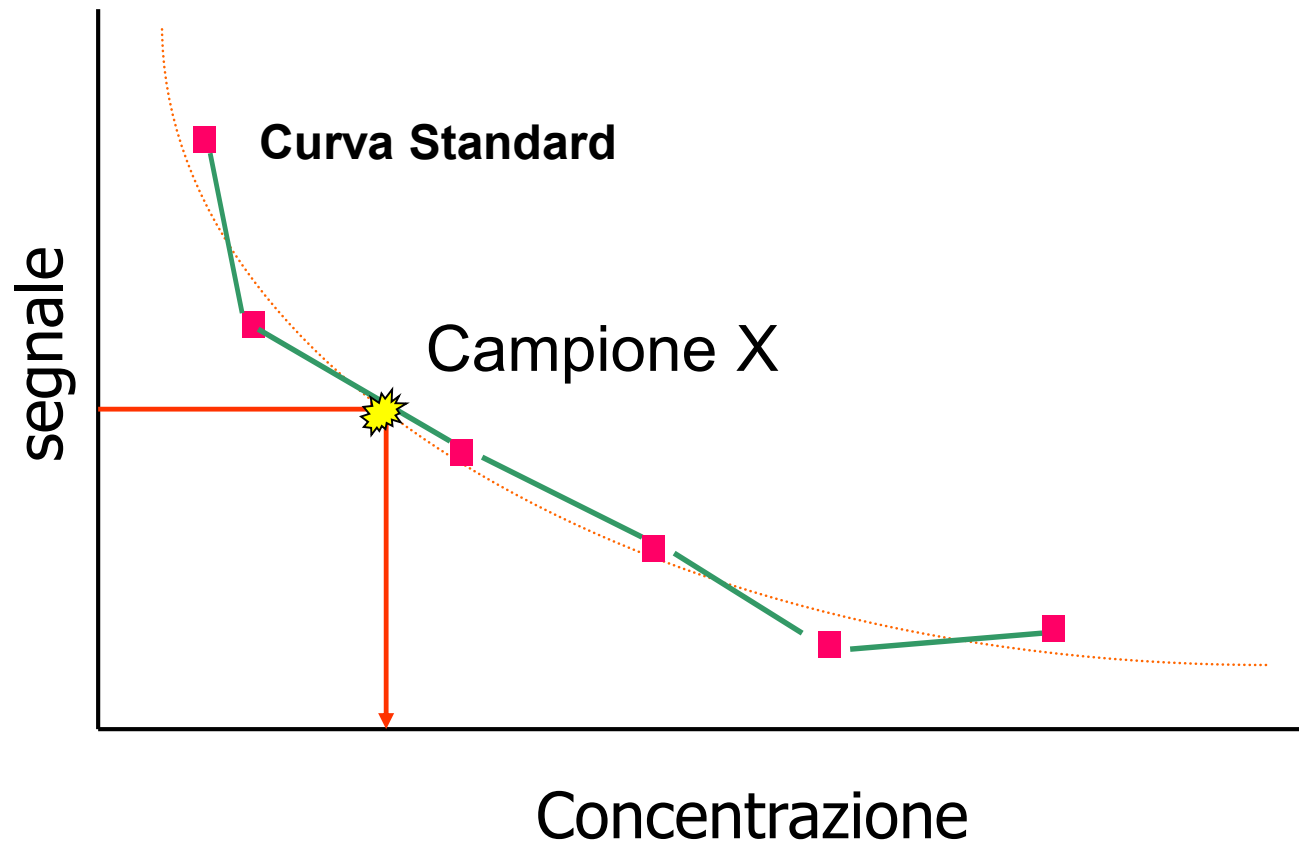
Test radioimmunologico (RIA)



controllo di specificità
che utilizza
quantità fisse
dell'anticorpo
da testare



Determinazione dei risultati di un paziente attraverso una curva di fit



Meccanismi di elusione immunitaria

- HIV è caratterizzato da un tasso di mutazione elevato a causa della scarsa precisione della trascrittasi inversa soprattutto a livello della gp120.
- Alcuni domini conservati della gp120 che servono per la penetrazione del virus non sono raggiungibili dall'immunità umorale.
- Nef induce una riduzione dell'espressione di HLA-I per cui i CTL non riescono ad uccidere le cellule infettate dal virus.

Meccanismi patogenetici dell'HIV

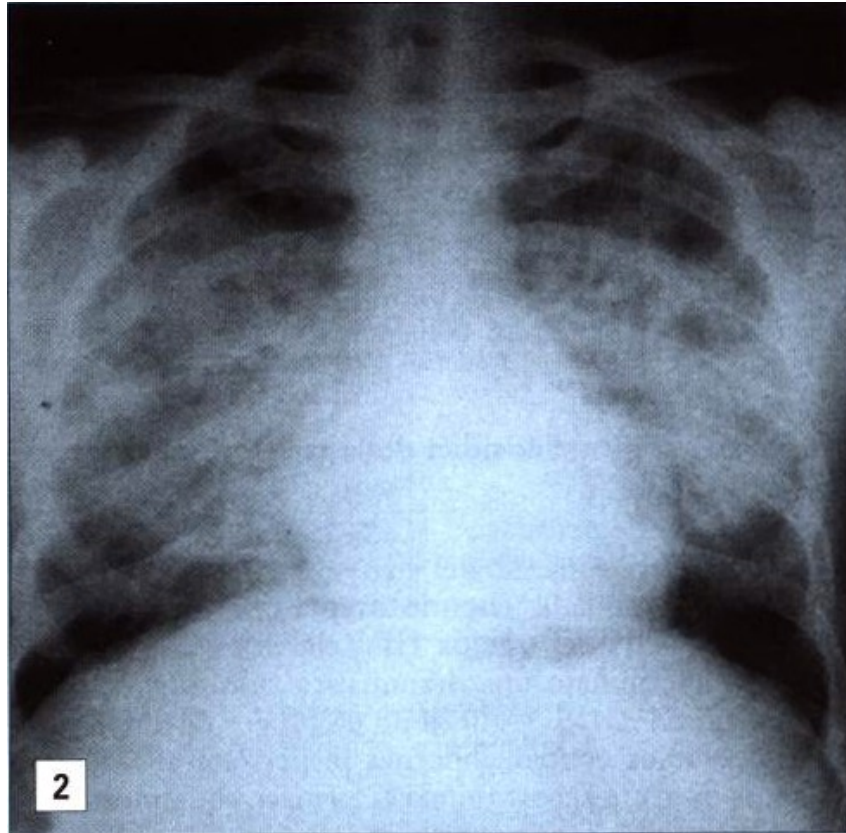
- In che modo HIV uccida le cellule bersaglio non è ancora ben compreso
- Il numero dei linfociti che muoiono nel corso dell'infezione è di gran lunga maggiore rispetto al numero di cellule infettate dal virus

Tabella 20-7. Caratteristiche cliniche dell'infezione da HIV

Fase della malattia	Caratteristiche cliniche
Sindrome acuta	Febbre, cefalea, mal di gola con faringite, linfadenopatia generalizzata, eruzioni cutanee
Periodo di latenza clinica	Diminuzione del numero di linfociti T CD4 ⁺
AIDS	Infezioni opportunistiche: Protozoi (<i>Toxoplasma</i>, <i>Cryptosporidium</i>) Batteri (<i>Mycobacterium avium</i>, <i>Nocardia</i>, <i>Salmonella</i>) Miceti (<i>Candida</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Histoplasma capsulatum</i>, <i>Pneumocystis</i>) Virus (<i>cytomegalovirus</i>, <i>herpes simplex</i>, <i>varicella-zoster</i>) Tumori: Linfomi (linfomi B associati a infezione da EBV) Sarcoma di Kaposi Carcinoma della cervice Encefalopatia Sindrome da deperimento

AIDS, sindrome da immunodeficienza acquisita; EBV, virus di Epstein-Barr.

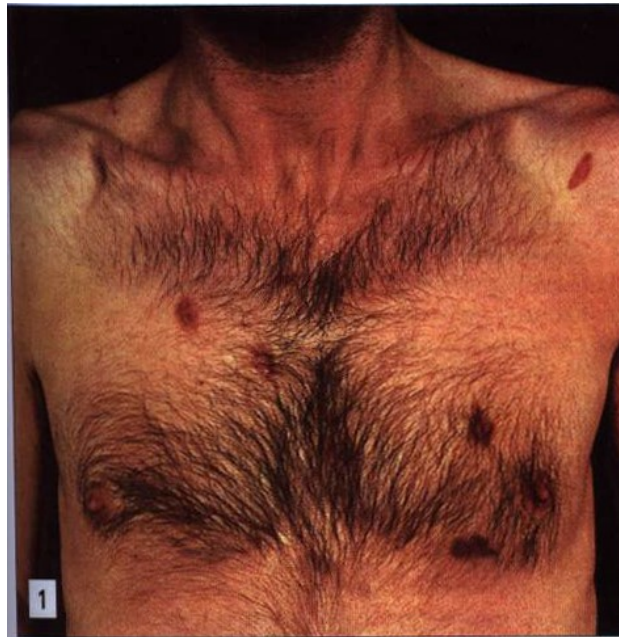
Caratteristiche cliniche dell'infezione da HIV



Polmonite da *Pneumocystis carinii* (micete)

è la più frequente ma si possono avere anche infezioni batteriche
tra cui *Mycobacterium tuberculosis*

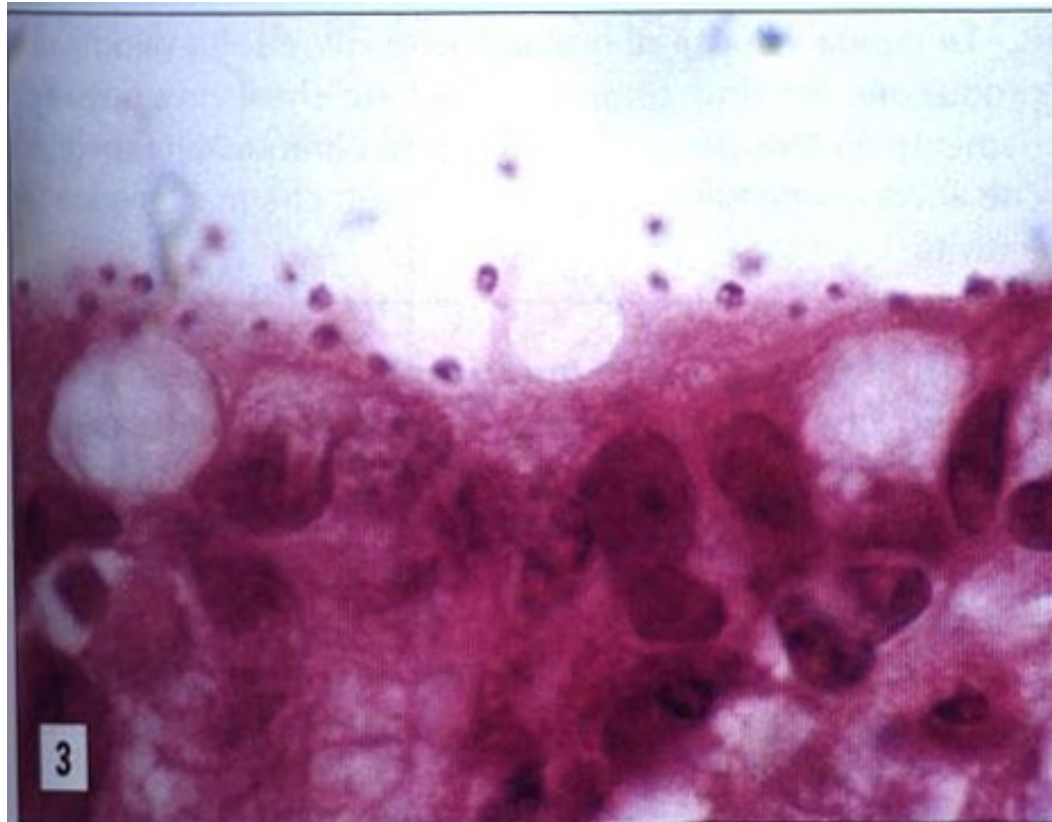
Caratteristiche cliniche dell'infezione da HIV



Sarcoma di Kaposi,
neoplasia multifocale delle cellule endoteliali, malattia diffusa nella
cute, nelle mucose viscerali e nei linfonodi.

Associata all'infezione con l'herpes virus 8 (HHV8)

Caratteristiche cliniche dell'infezione da HIV



Biopsia di intestino tenue di un paziente
con diarrea da Cryptosporidia (protozoo)

Infezioni opportunistiche del SNC

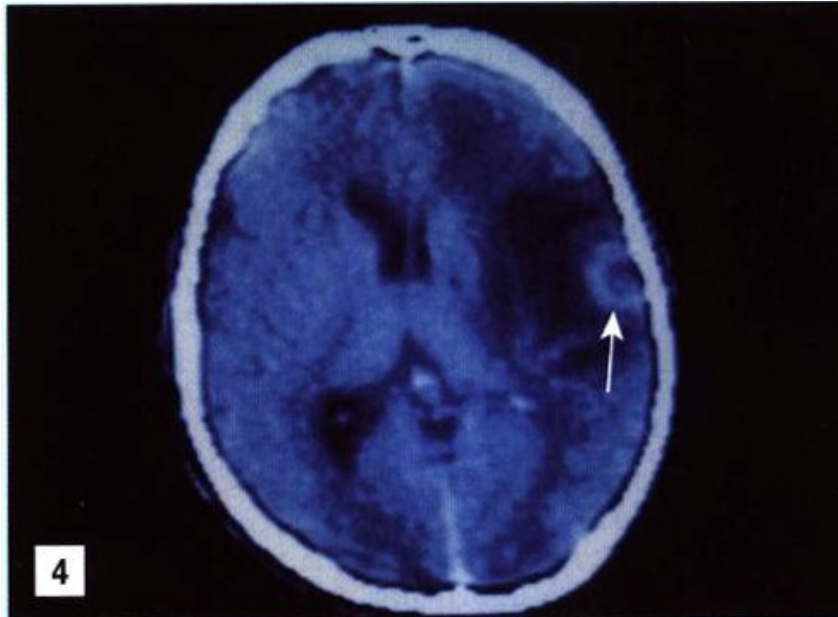


Immagine tomografica computerizzata del cranio di un paziente con **toxoplasmosi** cerebrale in cui si evidenzia una lesione evidente ad anello nell'emisfero destro

Cryptococcus neoformans è un fungo che causa meningite

Cytomegalovirus: infiammazione della retina, del cervello e del midollo spinale

Poliomavirus che infetta gli oligodendrociti cerebrali determina la **leucoencefalite multifocale progressiva**, una malattia demielinizzante rapidamente fatale