

La Biologia dell'HIV

L'HIV è il virus che causa il disturbo letale del sistema immunitario, AIDS.

Almeno 28 milioni di persone nel mondo sono morte di AIDS- i sistemi immunitari dei loro corpi sono stati deteriorati dal virus dell'HIV al punto che le infezioni quotidiane diventano minacce per la sopravvivenza.

L'AIDS è stato riconosciuto per la prima volta come una malattia nel 1981. La scoperta dell'HIV come causa dell'AIDS è avvenuta nel 1983. Più di vent'anni dopo, non esiste ancora un vaccino contro l'HIV e nessuna cura per l'AIDS, nonostante una nuova generazione di medicinali abbia drammaticamente esteso l'aspettativa di vita di coloro che contraggono l'HIV.

Attualmente si sa che il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) ha avuto origine da un virus delle scimmie. La trasmissione all'uomo è probabilmente avvenuta quando gli animali venivano macellati per cibo nell'Africa sub-sahariana, con il sangue degli animali che contaminava le ferite degli uomini. La trasmissione è probabilmente passata inosservata per un lungo periodo di tempo, ma nell'ultima metà del ventesimo secolo, i relativi stravolgimenti sociali hanno portato all'attenzione l'AIDS.

Le condizioni che in Africa hanno favorito la trasmissione sono innanzitutto il fatto che il virus si è diffuso in Africa, ma includono anche fattori quali: immigrazione massiccia da aree rurali ad aree urbane, la rottura di unità familiari dovute alle migrazioni umane, conflitti e disuguaglianze di genere. Nuovi dati suggeriscono che il virus negli scimpanzè è risultato da una ricombinazione tra due virus dell'immunodeficienza delle scimmie, SIVrcm da mangabey dalla testa rossa e SIVqsn da più grandi scimmie a naso schiacciato. Entrambe queste specie di primati sono predate dagli scimpanzè.

Il Sistema Immunitario

L'HIV è un tipo particolare di virus- un retrovirus. Anche se più semplici dei virus comuni, i retrovirus tendono ad essere più difficili da sconfiggere. Essi fissano i propri geni nel DNA delle cellule che bersagliano, di modo che ogni nuova cellula prodotta dalla cellula ospitante contiene i geni del virus.

I retrovirus copiano inoltre i propri geni nella cellula colpita con un alto livello d'errore.

In concomitanza all'alto tasso di duplicazione dell'HIV, ciò significa che il virus muta alla velocità con la quale si diffonde.

In più, la "busta" nella quale è contenuta la particella del virus HIV è fatta dello stesso materiale di alcune cellule umane, rendendo così difficile per il sistema immunitario distinguere tra particelle di virus e cellule sane.

Prima di tutto, conoscere le dinamiche del sistema immunitario è fondamentale per avere una conoscenza dell'azione e della complessità dell'HIV nel corpo umano.

Il sistema immunitario protegge il corpo dall'invasione di organismi che causano malattie, o patogeni. I patogeni ed altre molecole estranee sono antigeni- molecole estranee riconosciute dal sistema immunitario, che stimolano una risposta immunitaria. Sia le specifiche sia le non specifiche linee di difesa aiutano ad ostacolare l'invasione di patogeni. Le difese non specifiche agiscono velocemente ed indiscriminatamente per escludere microbi dal corpo o uccidere attivamente gli intrusi. Le barriere meccaniche- come il muco, peli, e ciglia nel tratto respiratorio, e il flusso di urina lungo il tratto urinario- fanno parte di queste difese non specifiche. La maggior parte delle infezioni da patogeni avvengono in membrane mucose del nostro corpo.

Gli oli della pelle e i fattori chimici nella traspirazione e nei succhi gastrici servono anche come barriere non specifiche. Lacrime, secrezioni nasali e saliva contengono enzimi che distruggono i batteri. Meccanismi che coinvolgono complessi segnali chimici, come febbre

ed infiammazione, agiscono anche contro una vasta gamma di patogeni. Una difesa non specifica riguarda i fagociti, un particolare tipo di leucocita (globuli bianchi), che inghiotte e digerisce microbi o altri irritanti, come polvere e polline.

I fagociti ("phago-" = mangiare, "cyte" =cellula) migrano verso le aree infette ed ingoiano i patogeni. Questa migrazione di globuli bianchi causa l'arrossamento e l'infiammazione associati all'infezione. Alcune cellule di immunità innata sono di particolare importanza per regolare le nostre risposte immunitarie. Queste cellule chiamate cellule dendritiche o cellule di Langerhans possono muoversi attraverso il nostro corpo, e sono particolarmente abbondanti nella nostra pelle e nelle membrane mucose del nostro corpo esposte a materiali estranei, inclusi il nostro sistema digestivo, vie respiratorie, ed apparati sessuali. Quando le cellule dendritiche incontrano materiale estraneo, sono anche fagociti (mangiano il materiale), ma hanno recettori speciali che gli permettono di distinguere organismi innocui e patogeni (che causano malattie).

Comunque, queste cellule trasportano frammenti di patogeni ai linfonodi dove prevencono o stimolano un'adatta risposta immunitaria. La decisione su quale risposta causare dipende dal materiale estraneo (patogeni pericolosi causano una risposta molto forte) e se le cellule del proprio corpo stanno inviando segnali di pericolo o difficoltà.

L'importanza delle cellule dendritiche è che impediscono di reagire ai propri tessuti, contro cibo ingerito o contro materiali innocui del tuo ambiente, o possono comunicare al resto del sistema immunitario di attivare un'adeguata risposta immunitaria.

Se gli invasori si sono aperti un varco nelle difese non specifiche, il sistema immunitario userà un gran numero di leucociti per costruire una difesa diretta contro invasori specifici.

I linfociti trattengono e rispondono a specifiche molecole estranee (antigeni). Una sottoclasse di linfociti, le cellule B, matura nelle cellule che secernono anticorpi. Un'altra categoria di linfociti, le cellule T, include cellule immunitarie che uccidono direttamente cellule cancerogene o infette da virus. Alcune sottocategorie di cellule T svolgono una funzione regolatoria, liberando segnali chimici che possono stimolare o sopprimere varie funzioni immunitarie. Dato che l'HIV infetta preferibilmente una di queste cellule T regolatorie, le cosiddette cellule T aiutanti (TH), esso può sovvertire e decimare il sistema immunitario, portando all'AIDS.

In breve, se le cellule immunitarie innate (cellule dendritiche) decidono che il materiale è pericoloso (parte di un virus o batterio), allora stimolano uno specializzato gruppo di globuli bianchi responsabili di cellule T aiutanti CD4+ per attivarle. CD4+ si riferisce ad una proteina superficiale di questa classe di cellule T. Le cellule T aiutanti possono stimolare un altro gruppo di cellule, le cellule B, a produrre anticorpi che trattengono quello specifico antigene e lo immobilizzano, impedendogli di causare un'infezione. Le cellule B devono interagire con le cellule T aiutanti per iniziare la produzione di anticorpi. I segnali chimici delle cellule T aiutanti stimolano la produzione di cellule B specifiche per un patogeno infettante, e poi stimolano le cellule B a differenziarsi in cellule del plasma. Le cellule del plasma sono fabbriche per la produzione di anticorpi, che sono specifici per dati patogeni che circolano nel sangue o nella linfa.

Gli anticorpi sono specifici per un solo antigene. Gli anticorpi lavorano bloccando i ricettori che permettono ai patogeni di attaccare alcune cellule, o creando blocchi di batteri.

Agglutinando il lavoro dei fagociti è più facile, perché essi sono così più pronti ad agglutinare i batteri in blocchi. Gli anticorpi legati servono a volte come etichette, chiamate Oponin, che migliorano la fagocitosi. I legami di anticorpi possono anche dare il via ad una cascata di reazioni biochimiche, attivando una serie di chimici conosciuti come complemento. I componenti del complemento attivato possono formare buchi nelle membrane e aumentare l'infiammazione.

Un concetto importante è che, una volta attivate, le cellule della memoria sono prodotti che assicurano che una più rapida e forte risposta immunitaria può essere attivata ad una consecutiva esposizione allo stesso patogeno. Ecco perché le vaccinazioni forniscono una protezione duratura contro le malattie.

Le cellule T aiutanti (TH) sono cruciali per coordinare l'attività della risposta immunitaria. Di fatto, le cellule T aiutanti sono i "controllori" del sistema immunitario.

I patogeni (virus o batteri) che sfuggono all'individuazione da parte degli anticorpi possono entrare ed infettare le cellule. La superficie delle cellule infettate cambia, e questo cambiamento è riconosciuto dalle cellule T. Le cellule T citotossiche devono interagire con le cellule T aiutanti per regolare la distruzione delle cellule infette. Le cellule dendritiche devono attivare le cellule T aiutanti CD4+ prima che il nostro corpo possa produrre cellule B che secernono anticorpi per specifici patogeni o cellule T citotossiche per distruggere le cellule infettate.

Trasmissione dell'HIV

L'HIV è fermato da difese innate; non può penetrare la pelle intatta. L'HIV si trasmette tramite scambio diretto di fluidi corporei. L'HIV **non** è diffuso dalle vie fecali ed orali, aeree, insetti, o contatti casuali, come la condivisione di oggetti domestici o l'abbraccio. L'HIV si trasmette principalmente in tre modi: attraverso il rapporto sessuale, attraverso il sangue (trasfusioni, prodotti del sangue, o aghi contaminati), o attraverso il passaggio da madre a figlio. Il rapporto sessuale è il modo di trasmissione più diffuso.

Dal tredici al trentacinque per cento delle donne incinte infette da HIV passerà l'infezione ai loro bambini; la trasmissione avviene nell'utero, così come durante il parto. È stato dimostrato che anche il latte delle madri infette contiene alti livelli del virus. Il rischio per i lavoratori sanitari deriva principalmente diretta inoculazione degli aghi. Nonostante la saliva contenga piccole quantità del virus, esso non può venire trasmesso attraverso i baci.

L'HIV trasmesso attraverso l'attività sessuale entra nel flusso sanguigno attraverso membrane mucose che rivestono la vagina, il retto e la bocca. I macrofagi e le cellule dendritiche sulla superficie delle membrane mucose bloccano i virus e li inviano ai linfonodi, i quali contengono un'alta concentrazione di cellule T aiutanti (cellule CD4+).

L'azione dell'HIV

Una volta che l'HIV è entrato nel corpo, il sistema immunitario inizia la produzione di cellule anti-HIV e cellule T citotossiche. Comunque, possono servire da uno a sei mesi per un individuo esposto all'HIV per produrre una quantità misurabile di anticorpi. La risposta immunitaria è indebolita man mano che le cellule della memoria T (CD4+ CCR5+) vengono distrutte. L'HIV entra nel corpo e si lega alle cellule dendritiche che trasportano il virus alle cellule T CD4+ nel tessuto linfoide originando l'infezione.

Il virus attacca le cellule CD4+ così: dirotta le cellule, inserisce i propri geni nel DNA delle cellule e lo usa per produrre più particelle di virus. Esse proseguono nell'infezione di altre cellule. Le cellule ospitanti CD4+ eventualmente muoiono, anche se gli scienziati non sanno esattamente come. La capacità del corpo di combattere le malattie diminuisce col diminuire del numero di cellule CD4+, fino a quando esso raggiunge un punto critico nel quale il paziente è dichiarato affetto da AIDS- sindrome dell'immunodeficienza acquisita.

La riproduzione del virus accelera producendo una vastissima diffusione di virus in tutti i tessuti linfoidi del corpo. Una risposta immunitaria contro il virus stimola delle protezioni

ma si stabilisce un'infezione cronica persistente. La produzione di citossine e le divisioni di cellule che regolano la risposta immunitaria per protezione causa anche la riproduzione dell'HIV. C'è una rapida inversione delle cellule T CD4+ che alla fine porta alla loro distruzione e ad un cambiamento nei tessuti linfoidi che prevengono le risposte immunitarie.

Un'infezione HIV può progredire per otto o dieci anni prima che si manifesti la sindrome clinica. Il lungo periodo latente del virus ha contribuito a molti dei problemi relativi a diagnosi e controllo. D'altra parte, non tutti i casi hanno il lungo periodo di latenza, e si verifica una progressione verso l'AIDS improvvisa. Molti fattori, inclusi quelli genetici, determinano la velocità alla quale la malattia progredirà in un dato individuo.

Gli stadi di una tipica infezione di HIV: nel primo stadio, Categoria A, può essere difficile determinare se un individuo è infetto senza fare un esame del sangue. Mentre circa la metà degli individui infettati svilupperà una malattia simile alla mononucleosi (mal di testa, male ai muscoli, mal di gola, febbre, e gonfiore dei linfonodi) in tre settimane, alcuni individui sono asintomatici. In più, i sintomi stessi possono essere il risultato di diverse infezioni. La presenza di uno sfogo può aiutare a differenziare un'infezione da HIV da tutte le altre infezioni, ma non tutte le infezioni individuali di HIV hanno degli sfoghi. La maggior parte di questi segni e sintomi va via, ma il gonfiore dei linfonodi ed il malessere possono persistere per anni attraverso l'HIV di Categoria A.

Il numero di particelle del virus che circolano nel flusso sanguigno è di solito può alto appena dopo l'esposizione. A questo punto la popolazione di cellule CD4 si riduce drasticamente (le cellule T aiutanti fanno parte delle cellule immunitarie che esprimono a ricezione di CD4, che possono essere usate come un segnale per contare i tipi di cellule). Come anticorpi all'HIV i numeri di cellule CD4 crescono; comunque, il livello di cellule CD4 cade ancora mentre l'infezione progredisce. Questo abbassamento di cellule CD4 di solito avviene lentamente, nel corso degli anni.

La Categoria C di HIV (AIDS clinico) si riscontra quando il numero di CD4 è diminuito in modo sostanziale (a 200/mm³ dal normale livello di 800-1200 cellule/mm³).

Nella stadio della categoria B iniziano le indicazioni di fallimento del sistema immunitario. Infezioni persistenti- come infezione da lievito, herpes, diarrea, e certe condizioni cancerogene della cervice- sono visibili.

Categoria C è sinonimo di AIDS. In questo stadio appaiono le infezioni connesse all'AIDS. Secondo il CDC, ventisei condizioni cliniche caratterizzano le persone affette da AIDS; la maggior parte sono infezioni che di solito non colpiscono individui sani. Esse includono infezioni da lievito dell'esofago, dei bronchi e polmoni; pneumocisti carinii, (un'infezione di funghi); toxoplasmosi (causata da un protozoo che è diffuso dai gatti); sarcoma di Kaposi (un raro cancro della pelle causato da un virus); infezione da cytomegalovirus (CMV); e tubercolosi. In più, gli individui affetti da HIV sono più soggetti ad ammalarsi seriamente o morire rispetto agli altri membri della popolazione durante epidemie di infezioni come quella dovuta al cryptosporidium (un parassita dell'acqua) e coccidiomicosi (un fungo della polvere).

Nonostante le ripetute esposizioni, alcuni individui non diventano mai infetti da HIV. Questi individui spesso hanno cellule T inusuali con una variante meno efficiente del coreceptor CCR5, che è necessario per l'ingresso del virus nelle cellule T. ci sono anche individui che vengono infettati ma non progrediscono mai all'AIDS. Questi sopravvissuti a lungo termine, o a lungo termine non-progrediti, includono individui che sono rimasti liberi dall'AIDS per almeno 18 anni dopo l'infezione. Molti fattori possono essere responsabili; per esempio, infezioni con virus meno virulenti. Alcuni non-progrediti a lungo termine sembrano avere cellule CD8, che sono particolarmente adatte a schermare l'infezione dell'HIV. (Nella maggior parte dei pazienti le cellule CD8 diventano meno attive).

Ci sono cinque sottocategorie principali di HIV; ognuna di esse predomina in differenti aree geografiche. Per esempio, la sottocategoria B è più diffusa nel nord America. Al contrario la sottocategoria C predomina nell'Africa subsahariana. Esistono inoltre considerevoli variazioni all'interno di una data sottocategoria. Di fatto, ogni individuo affetto da HIV svilupperà varianti multiple del virus. L'HIV commette molti errori mentre copia il proprio RNA virale al DNA che integra nel cromosoma ospitante. A causa del suo copiare disordinato della trascrizione inversa, il tasso di mutazione dell'HIV è elevato, e causa una grande varietà. Questo vasto numero di varianti rende il virus più difficile da trattare ed ostacola lo sviluppo di vaccini. In più, a causa del suo rapido tasso di evoluzione, anche in un singolo individuo, l'HIV può sviluppare velocemente resistenza alle medicine che l'individuo sta prendendo per combattere il virus.