Manifestazioni neurologiche associate al virus HTLV-1

S. Olindo, S. Jeannin

*L'*human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1 *(HTLV-1) è il primo oncoretrovirus umano scoperto nel 1980. Il suo genoma comprende tre geni, che codificano le proteine di struttura:* gag, pol *e* env. *Esso possiede, inoltre, una regione pX specifica che codifica le proteine regolatrici tax, rex e* HTLV-1 BZip factor. *Esso infetta preferenzialmente le cellule T CD4⁺ e dendritiche. Un trasferimento efficace del virus a partire da una cellula infetta a una cellula bersaglio può verificarsi attraverso una sinapsi e/o un biofilm virale. L'infezione è endemica e le modalità di contaminazione interumana sono l'allattamento materno, i rapporti sessuali e le trasfusioni sanguigne. Nel 1985, l'infezione da HTLV-1 fu associata in Martinica a una mielopatia cronica, la* tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy *(TSP/HAM), che si esprime con una paraparesi spastica progressiva associata a disturbi vescicosfinterici. Lo status TSP/HAM e la rapidità di evoluzione sono legati a un carico provirale elevato. La diagnostica per immagini riscontra, di solito, solo un'atrofia midollare. Si ritiene attualmente che la TSP/HAM si integri in un complesso neurologico HTLV-1 che associa diversamente dei segni di mielite, di polimiosite, di polineuropatia sensitivomotoria, di disautonomia e di pseudosclerosi laterale amiotrofica o, anche, dei sintomi encefalici. Anche le manifestazioni sistemiche si associano con una frequenza elevata. Nessun trattamento specifico ha dimostrato efficacia e le misure sintomatiche sono fondamentali. La prevenzione, molto efficace, potrebbe far cadere drasticamente la sieroprevalenza, se fosse applicata in tutti i focolai geografici individuati.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: HTLV-1; Tax; HBZ; TSP/HAM; Mielite; Carico provirale

Struttura dell'articolo

- **Introduzione** 1
- **Virologia di HTLV-1** 2
  - Struttura generale del virione 2
  - Organizzazione del genoma 2
  - Meccanismi dell'infezione virale 2
  - Epidemiologia virale 3
- **Epidemiologia clinica** 3
  - Modalità di trasmissione del virus HTLV1 3
  - Prevalenza e incidenza della TSP/HAM 4
  - Fattori favorenti la TSP/HAM 4
- **Complesso neurologico legato all'HTLV-1** 5
  - Clinica 5
  - Indagini complementari 6
  - Criteri diagnostici della TSP/HAM 8
- **Manifestazioni extraneurologiche** 8
- **Patogenesi della TSP/HAM** 8
  - Anatomia patologica delle lesioni neurologiche nella TSP/HAM 8
  - Risposta immune al virus HTLV-1 9
  - Ipotesi fisiopatologiche della TSP/HAM 9
- **Trattamento** 11
  - Trattamento dell'infezione HTLV-1 11
  - Trattamenti sintomatici e monitoraggio del paziente TSP/HAM 11
- **Prospettive di ricerca** 11
- **Conclusioni** 11

Introduzione

L'*human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1* (HTLV-1) è il primo oncoretrovirus scoperto negli Stati Uniti da R. Gallo nel 1980 a partire da una coltura di linfociti T CD4⁺. Nel 1985, l'infezione da HTLV-1 fu associata, in Martinica, a una mielopatia cronica, denominata paraparesi spastica tropicale (TSP) [1]. Nel 1986, un'equipe giapponese ha fatto le stesse constatazioni e ha denominato la malattia *HTLV-1 associated myelopathy* (HAM) [2]. Infine, è stato adottato il termine definitivo di TSP/HAM. HTLV-1 ha una distribuzione geografica costituita da focolai endemici e si stima che 20 milioni di persone siano infettati nel mondo [3].

Volume 14 > n°2 > aprile 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S1634-7072(14)67222-6

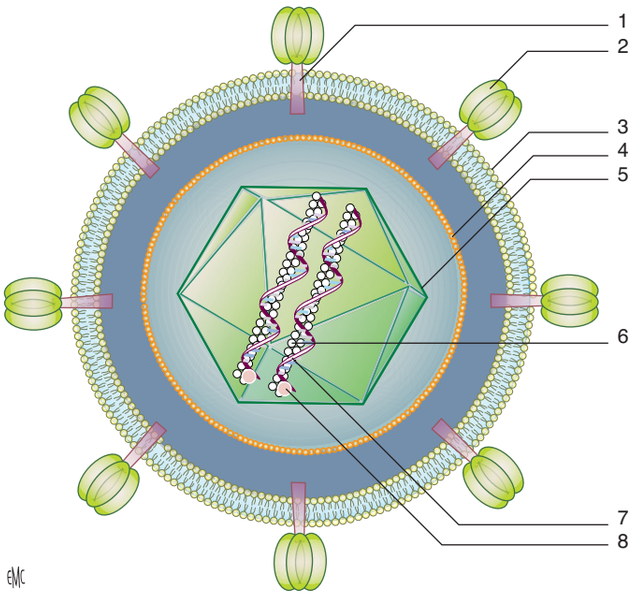

Figura 1. Stuttura generale del virus *human T-cell leukemia/lymphoma virus tipo 1* (HTLV-1). 1. Proteina transmembrana gp21; 2. proteina di superficie gp46; 3. capsula lipidica; 4. matrice; 5. *reverse transcriptase*; 6. capside; 7. nucleocapside; 8. acido ribonucleico.

Meno del 5% dei pazienti HTLV-1 positivi svilupperà disturbi neurologici. La TSP/HAM è una paraparesi spastica progressiva associata a disturbi vescicosfinterici (DVS) [4].

L'evoluzione si è precisata in questi ultimi anni, basandosi su studi trasversali [5] e longitudinali [6]. La progressione della disabilità è sistematica, ma il profilo evolutivo eterogeneo ha condotto a individuare dei fattori di cattiva prognosi come un carico provirale (CPV) HTLV-1 elevato [7]. Si ritiene attualmente che la TSP/HAM si integri in un complesso neurologico HTLV-1, che associa diversamente dei segni di mielite, di polimiosite (PM), di polineuropatia sensitivomotoria, di disautonomia e di pseudosclerosi laterale amiotrofica (SLA) o, anche, dei sintomi encefalici [8]. Anche le manifestazioni sistemiche non neurologiche si associano con una frequenza elevata. I recenti progressi interessano tutti i campi dell'infezione HTLV-1: scoperta di *HTLV-1 BZip factor* (HBZ) [9] in virologia, degli eparan solfati proteoglicani (HSPG) e della neuropilina-1 (NRP-1) nei meccanismi di infezione virale cellulare [10], nuovi criteri diagnostici [11], nuova scala di disabilità Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) [12] e nuove strade terapeutiche, che agiscono sugli istoni acetiltransferasi e sugli istoni desacetilasi per smascherare la latenza virale [13].

■ Virologia di HTLV-1

Il virus HTLV-1 appartiene alla famiglia delle Retroviridae, alla sottofamiglia delle Orthoretroviridae e al genere delle *Deltaretroviridae*.

Struttura generale del virione [14]

HTLV-1 è un virus capsulato, del diametro di circa 100 nm e con un genoma costituito da acido ribonucleico (RNA) a catena singola diploide. La capsula virale è costituita da un doppio strato lipidico di origine cellulare. Essa comporta un'unità transmembrana (gp21) che forma un complesso proteico con un'unità di superficie (gp46). Questo complesso è coinvolto nella fissazione del virus alla superficie della cellula bersaglio. La capsula è rinforzata sulla sua faccia interna da una matrice (proteine MA) collegata a un capside (proteine CA). L'interno del capside contiene il genoma sostenuto dal nucleocapside (proteina NC) (Fig. 1).

Organizzazione del genoma (Fig. 2)

Il genoma provirale, della lunghezza di 9 030-9 040 nucleotidi (coppie di basi), è caratterizzato dalla presenza a ciascuna delle sue estremità di una lunga sequenza ripetitiva chiamata *long terminal repeats* (LTR), LTR5′ e LTR3′. Questi promotori LTR sono costituiti da due regioni uniche 3′ e 5′, tra le quali è localizzata la regione R a sequenze ripetitive. Tra queste due LTR sono situati tre geni codificanti che sono dei quadri aperti di lettura od *open reading frames* (ORF): *gag* (*group antigen*), *pol* (polimerasi), *env* (capsula) e una regione *pX*, essa stessa costituita da almeno quattro ORF. Il gene *gag* codifica il core virale proteico. Questa regione è tradotta in una proteina precursore (Pr 55) scissa successivamente in tre proteine mature p19 (MA), p24 (CA) e p15 (NC). La proteasi Pro è codificata a cavallo sulla regione *gag* e *pol*. Il gene *pol*, il più grande, codifica una proteina di 896 aminoacidi che include la *reverse transcriptase* (RT) e l'integrasi. Il gene *env* codifica una proteina glicosilata (gp62) che sarà scissa in due glicoprotene mature della capsula, la gp46, proteina di superficie, e la gp21, proteina transmembrana. *pX* è una sequenza singola e specifica di HTLV-1 di circa 2 000 nucleotidi, situata in posizione 3′ del gene *env*. Essa contiene tre ORF che codificano tre proteine di regolazione che sono p40 *tax*, p27 *rex* e HBZ e un ORF, che codifica delle proteine accessorie (p12, p13, p30). pP40 *tax* è una proteina importante della trascrizione e della replicazione virale, che facilita il promotore LTR5′. *Tax* non si lega direttamente alle sequenze attivatrici di LTR5′, ma agisce attraverso fattori cellulari come *cyclic adenosine monophosphate (AMP)-responsive element binding protein* (CREB), *nuclear factor-kappa B* (NF-κB) e Serum Response Factor (SRF). L'aumento dell'attività trascrizionale del NF-κB porta alla transattivazione dei geni che codificano l'interleuchina-2 (IL-2), la catena alfa del recettore per l'IL-2, il *tumor necrosis factor-alfa* (TNF-α) e il *tumor growth factor-beta* (TGF-β). *Tax* è implicata nei processi di trasformazione cellulare con il potere di immortalizzare in vitro dei linfociti. *Rex* partecipa alla regolazione post-trascrizionale. Essa aumenta l'espressione delle proteine virali strutturali ed enzimatiche, trasportando dal nucleo verso il citoplasma gli RNA messaggeri genomici monocistronici. In assenza di *rex*, questi messaggeri rimangono nel nucleo per essere degradati. L'attività *rex* inibisce la doppia scissione dell'RNA messaggero trascritto a partire da *pX*, quindi la propria sintesi oltre a quella di *tax*. Queste due proteine hanno un ruolo fondamentale anche nell'equilibrio della trascrizione e della replicazione virale.

La trascrizione di HBZ avviene a partire da LTR3′, mentre tutti gli altri messaggeri virali sono trascritti a partire da LTR5′. Nel 2002, Gaudray et al. [9] hanno dimostrato che l'RNA antisenso codificato dall'acido desossiribonucleico (DNA) provirale era coinvolto nella produzione di una proteina nucleare definita HBZ. HBZ sembra essere un elemento capitale della latenza virale, esercitando un ruolo negativo sulla trascrizione dipendente di LTR5′. Ne deriva una riduzione della produzione delle proteine virali che inducono la risposta immune. HBZ è la sola proteina virale ancora presente nelle cellule leucemiche e sembra coinvolta anche nella proliferazione delle cellule infette [15].

Meccanismi dell'infezione virale [16]

HTLV-1 infetta preferenzialmente i linfociti T4 in vivo. Tuttavia, anche i linfociti T $CD8^+$, le cellule B e le cellule dendritiche costituirebbero un serbatoio virale in vivo. I meccanismi che conducono all'infezione della cellula da parte del virus rimangono ancora discussi. La fissazione del virus e la sua concentrazione sulla superficie della cellula sarebbero permesse da interazioni tra gp46 e gli HSPG. Dei complessi gp46/HSPG legherebbero successivamente NRP-1, il quale condurrebbe a una modificazione della conformazione di gp46 che gli permette di interagire con il trasportatore di glucosio (Glut-1). Quest'ultima fase condurrebbe alla fusione e all'ingresso del virus nella cellula [10].

Il virus si trasmette preferenzialmente da cellula a cellula. I meccanismi di trasmissione potrebbero far intervenire una sinapsi virologica che si forma a contatto tra due cellule e/o un biofilm virale sulla cellula donatrice, che favorisce la trasmissione a un'altra cellula [17].

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3049369

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3049369

Daneshyari.com