

Dinamica virale e risposta immune HIV-1-specifica in neonati sottoposti a terapia antiretrovirale ed immunoricostruzione in bambini infettati da HIV-1 con differente risposta virologica alla terapia

Introduzione. L'infezione perinatale da HIV-1 è acquisita quando il sistema immunitario del bambino è in fase di sviluppo ed è caratterizzata da un'elevata e non controllata replicazione virale. La terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), che genericamente prevede l'utilizzo di inibitori della proteasi e della trascrittasi inversa, riduce efficientemente la carica virale di HIV-1 sotto livelli non rilevabili e aumenta il numero di cellule T CD4+ circolanti nei bambini come negli adulti. Al fine di incrementare le scarse informazioni sul trattamento precoce con HAART e sull'immunoricostruzione in bambini HIV-1-infetti, è stata analizzata la dinamica virale e la risposta immunitaria in bambini trattati precocemente con HAART e l'immunoricostruzione in bambini HIV-1-infetti che hanno mostrato una risposta discordante alla terapia.

Metodi. Coorte in HAART precoce: sono stati studiati 6 neonati HIV-1-infetti che hanno iniziato HAART entro i 3 mesi di età. HIV-1 RNA plasmatico, HIV-1 DNA cellula-associato, HIV-1 mRNA unspliced e multiply spliced e anticorpi anti-HIV-1 sono stati analizzati in campioni sequenziali di sangue periferico. La risposta immunitaria cellulare HIV-1-specifica è stata misurata mediante saggio EliSpot. Coorte discordante: le sottopopolazioni cellulari T CD4+ e CD8+ sono state studiate al baseline e dopo circa 2 anni di HAART in 14 bambini HIV-1-infetti che hanno mostrato una soppressione della viremia plasmatica (rispondenti virologici, VR) e in 16 bambini non rispondenti virologici alla terapia (VNR).

Risultati. Coorte in HAART precoce. In tutti i bambini è stata osservata una riduzione della viremia plasmatica. In 4 bambini è stato rilevato l'HIV-1 DNA; di questi 2 erano anche positivi per l'HIV-1 mRNA. Solo 2 bambini hanno prodotto propri anticorpi anti-HIV-1 mentre gli altri, dopo la perdita degli anticorpi materni, sono rimasti persistentemente sieronegativi. In nessun paziente è stata osservata una risposta immunitaria cellulare HIV-1-specifica. L'interruzione di terapia è stata effettuata in un paziente HIV-1-sieropositivo ed in uno sieronegativo. L'aumento della viremia plasmatica nel bambino sieronegativo è stato più rapido ed elevato rispetto a quello osservato nel paziente sieropositivo. Coorte discordate. Durante HAART è stato riscontrato un aumento delle cellule T CD4+ sia nei bambini VR sia nei VNR; tale incremento era più elevato nel primo gruppo rispetto a quello rilevato nel secondo. Tutte le sottopopolazioni cellulari T CD4+ (naive, central memory, effector/memory e CD38+) sono aumentate significativamente nei bambini VR mentre nei VNR l'incremento significativo avveniva solo nelle cellule naive. In entrambe i gruppi si è osservato un aumento nelle cellule T CD8+ naive e nella forma epitomale di riarrangiamento del recettore delle cellule T (TREC), un indicatore della funzionalità timica. Le cellule T CD8+CD38+ attivate sono diminuite nei bambini VR mentre sono rimaste elevate nei VNR. I livelli plasmatici di lipopolisaccaride (LPS), un indicatore della translocazione microbica, erano aumentati nei pazienti VNR.

Conclusioni. La somministrazione precoce di HAART nel neonato modifica il naturale corso dell'infezione da HIV-1. Tale regime, sebbene controlli la replicazione virale, riduce la viremia plasmatica sotto i livelli soglia necessari ad induce una risposta immunitaria HIV-1-specifica e non previene l'istaurazione di una latenza virale che impedisce l'eradicazione dell'infezione. Un prolungato trattamento con HAART nei bambini HIV-1-infetti permette, inoltre, un aumento delle cellule T naive che è indipendentemente dalla risposta virologica alla terapia. Una viremia persistente, comunque, impedisce l'espansione delle cellule T CD4+ memory suscettibili all'infezione virale e, insieme alla translocazione microbica, contribuisce a mantenere elevati i livelli di immuno-attivazione.