



**16° corso di aggiornamento per
il medico di base, Giubiasco**

La prospettiva di un biologo molecolare sulla storia e il futuro della pandemia di HIV-1

**Jeremy Luban. M.D.
Program in Molecular Medicine**

website: <http://www.lubanlab.org>

twitter: @LubanLab

email: jeremy.luban@umassmed.edu

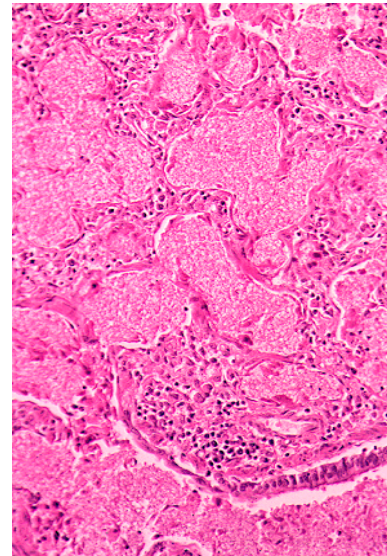


Morbidity and Mortality Weekly Report CDC

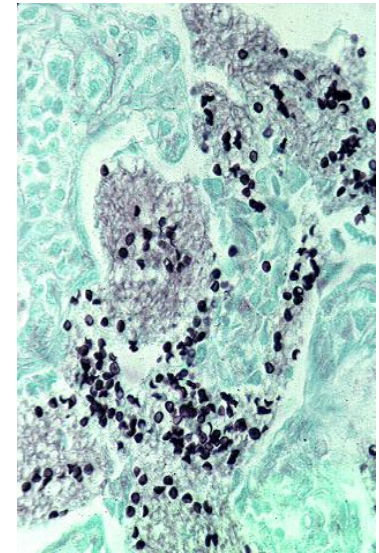
June 5, 1981

Pneumocystis Pneumonia --- Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men...



Hematoxylin/eosin



Silver stain

La ricerca fondamentale ha aperto la strada per la ricerca sull'AIDS

Cancro/difetti immunitari con retrovirus animali (**polli, topi, gatti**)

Citochine per la coltura di linfociti T (**IL-2**)

Anticorpi monoclonali definiti sottoinsiemi di linfociti (**CD4**)

λ -fago, plasmidi, enzimi di restrizione per la clonazione

1980 - primo retrovirus che causa malattie umane (**HTLV-1**)

"Miracoli" è successo

1981: Prima descrizione dell'AIDS

1984: scoperta di HIV-1

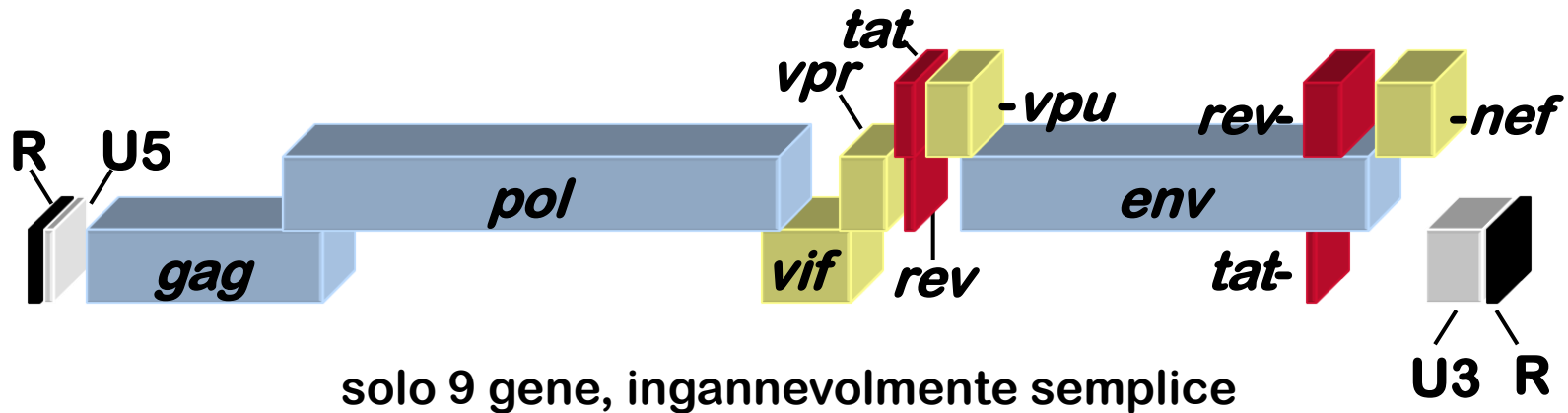
1987: primo farmaco approvato

1995: prima terapia efficace

2012: aspettativa di vita ~normale



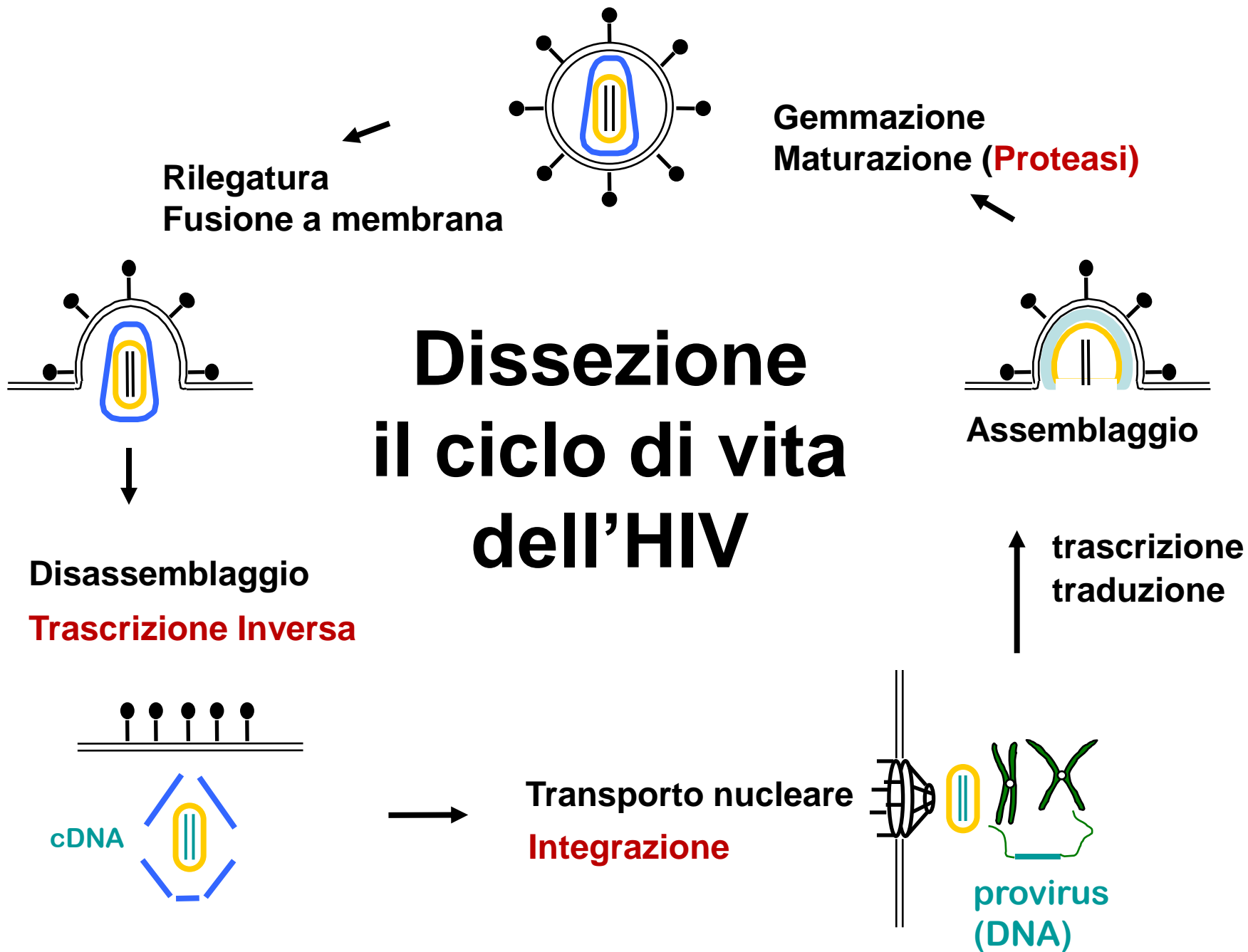
Clonazione dell'AIDS Retrovirus, HIV-1



Diagnosi/Monitoraggio: ELISA, western, RT-PCR

Trattamento: RT, protease, integrase inibitore

Vaccinazione, studi di patogenesi



HIV-1 and AIDS* a New York



Da ~1971 fino al 2016

180,406 numero cumulativo di casi di AIDS

1993 (prima terapia efficace)

12,743 nuove diagnosi di AIDS

23,725 vivono con l'AIDS

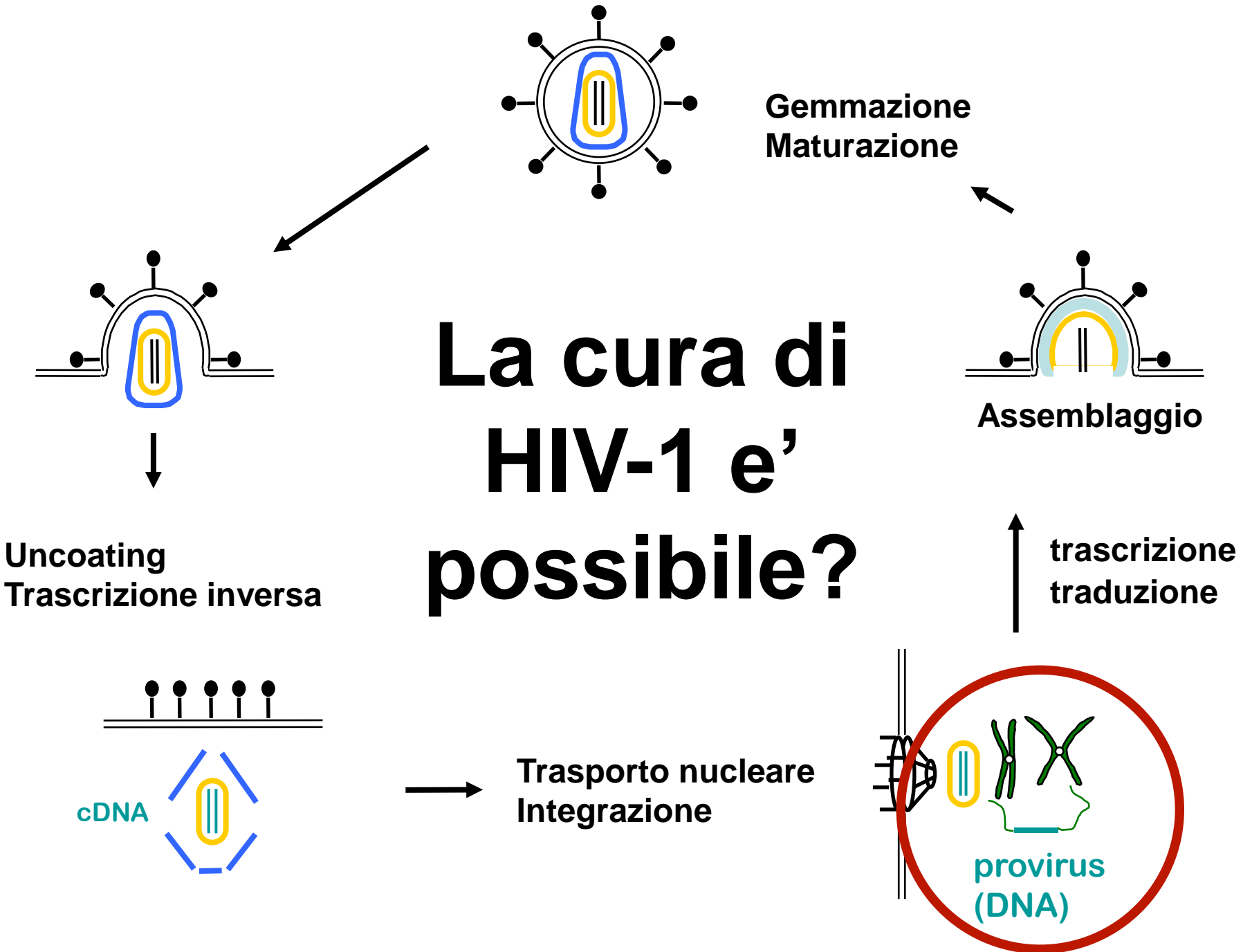
7,420 casi di mortalita'

2016

1,265 nuove diagnosi di AIDS

123,887 vivono con l'HIV

1,147 casi di mortalita'



I farmaci non sono curativi

10^6 linfociti con HIV-1 provirus capace di replicare

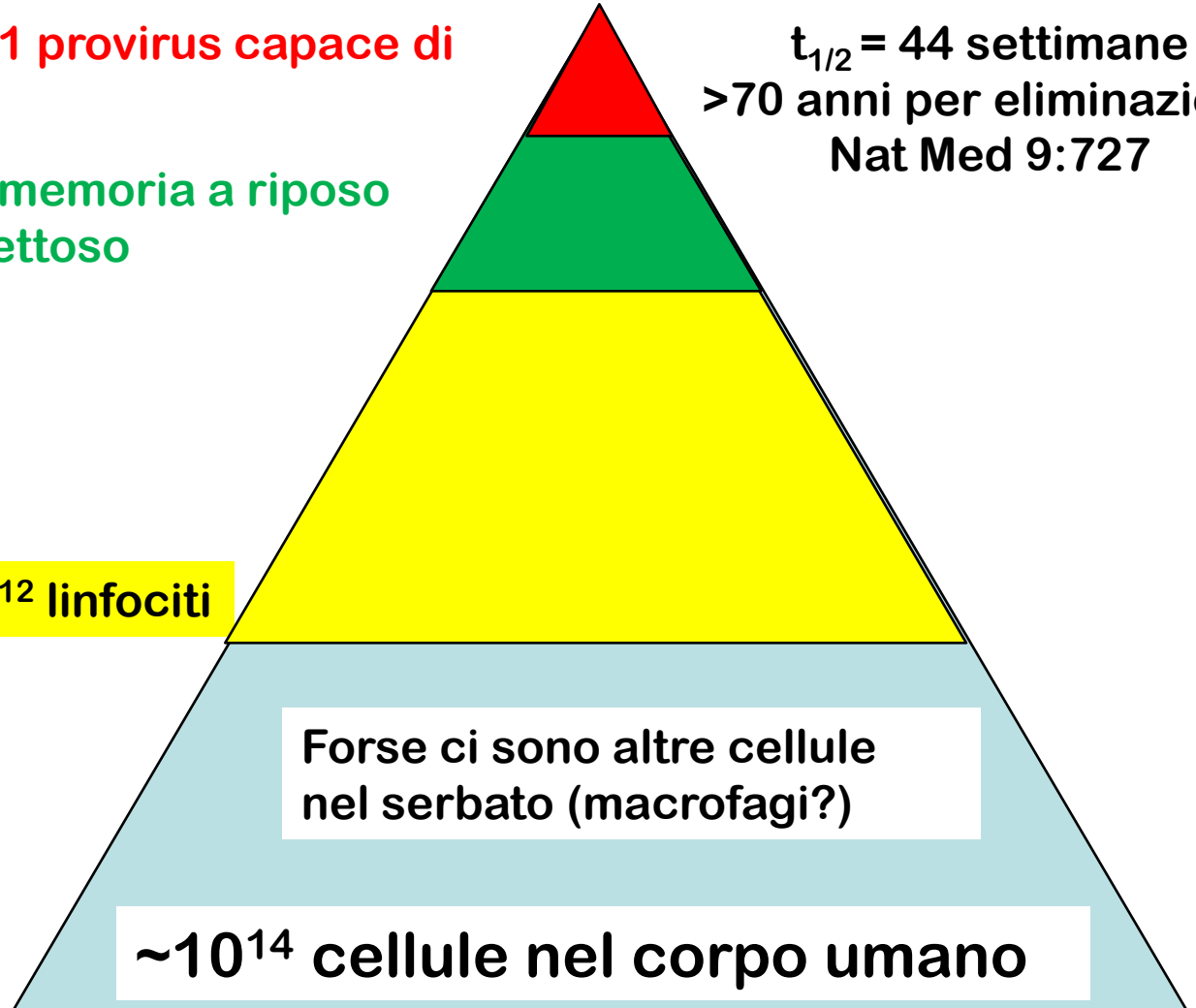
$\sim 10^8$ linfociti T CD4 di memoria a riposo con HIV-1 provirus difettoso

$t_{1/2} = 44$ settimane
>70 anni per eliminazione
Nat Med 9:727

$\sim 10^{12}$ linfociti

Forse ci sono altre cellule
nel serbato (macrofagi?)

$\sim 10^{14}$ cellule nel corpo umano



Alternative alla terapia quotidiana per tutta la vita

Trapianto di midollo osseo con cellule resistenti (CCR5^{delta32})
pericoloso e potrebbe non funzionare (N Engl J Med 360:692)

Modifica del provirus dell'HIV con CRISPR
non conosciamo il ricettacolo
nessuna modalità efficace per la somministrazione sistemica
ci stiamo lavorando

Terapia genica con geni anti-HIV-1
a Bellinzona abbiamo dimostrato che puo' funzionare
J Clin Invest 119:3035

Farmaci antivirali ad azione prolungata

Science 343:1151

Modelli sperimentali per lo studio di HIV-1 *in vivo*

Macachi: L'HIV non si replica
per cui si usa un surrogato (SIV)

Roditori: hanno molti blocchi di replicazione

"Topi umanizzati": trapianto di sistema
immunitario umano nei topi, attualmente
sono la migliore possibilità'

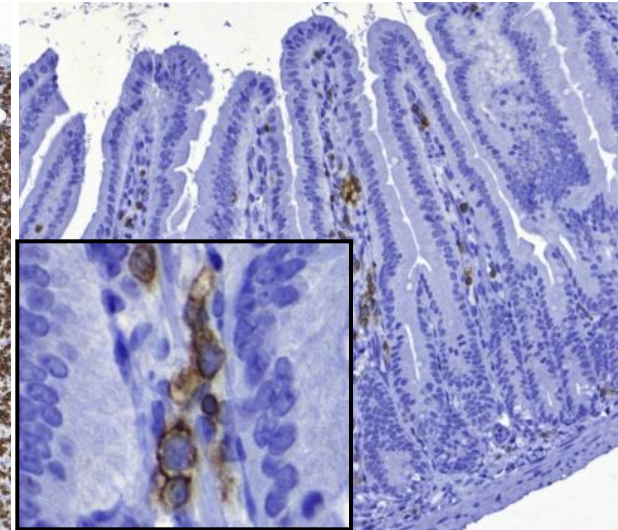
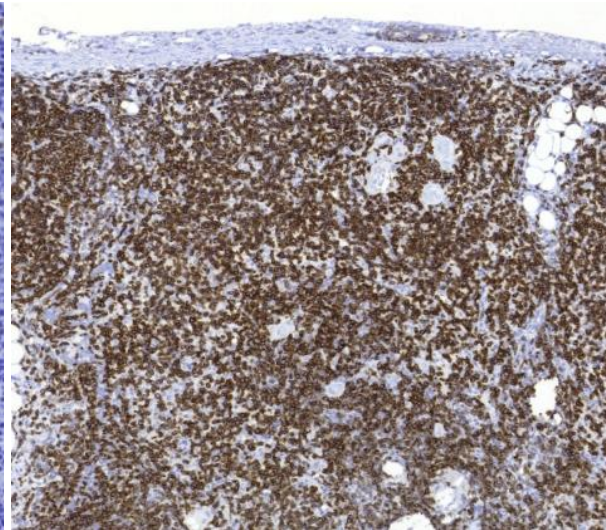
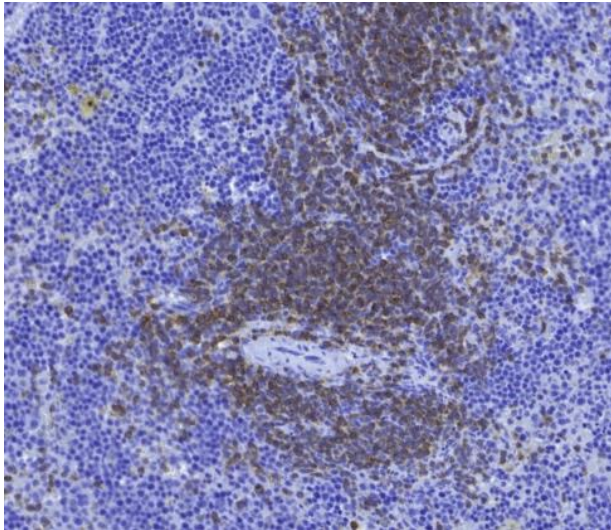
topi umanizzati: infezione sistemica di HIV-1

milza

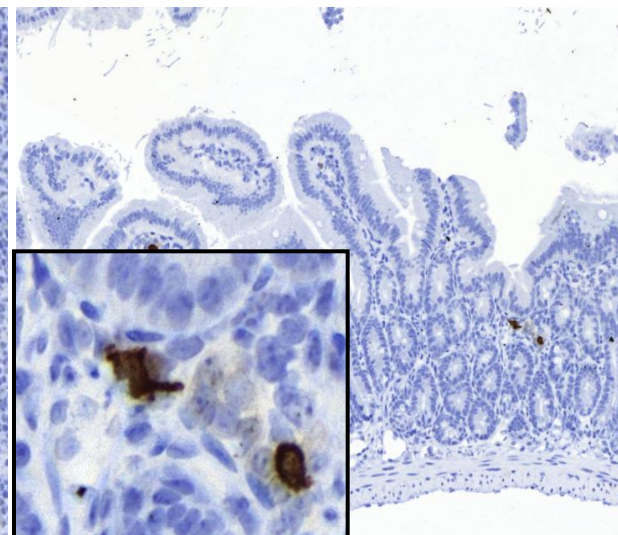
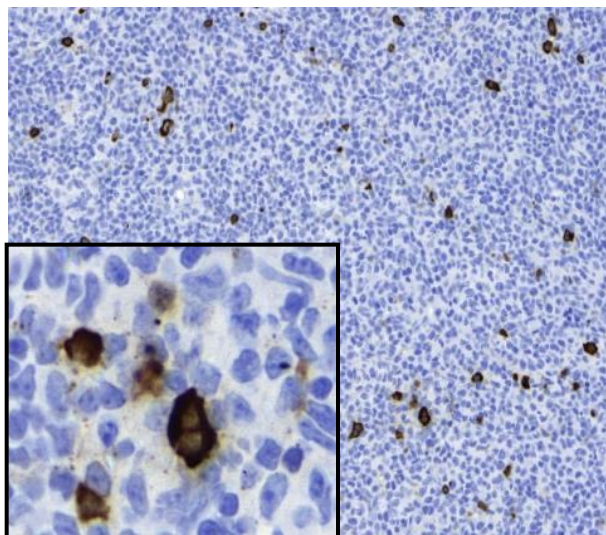
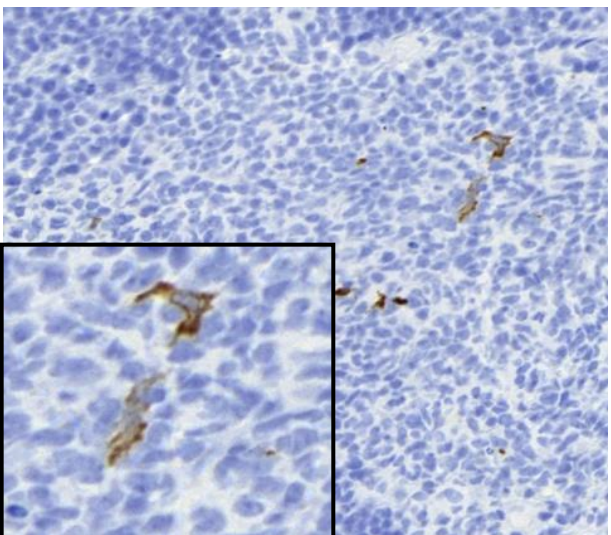
timo

intestino

umano CD3



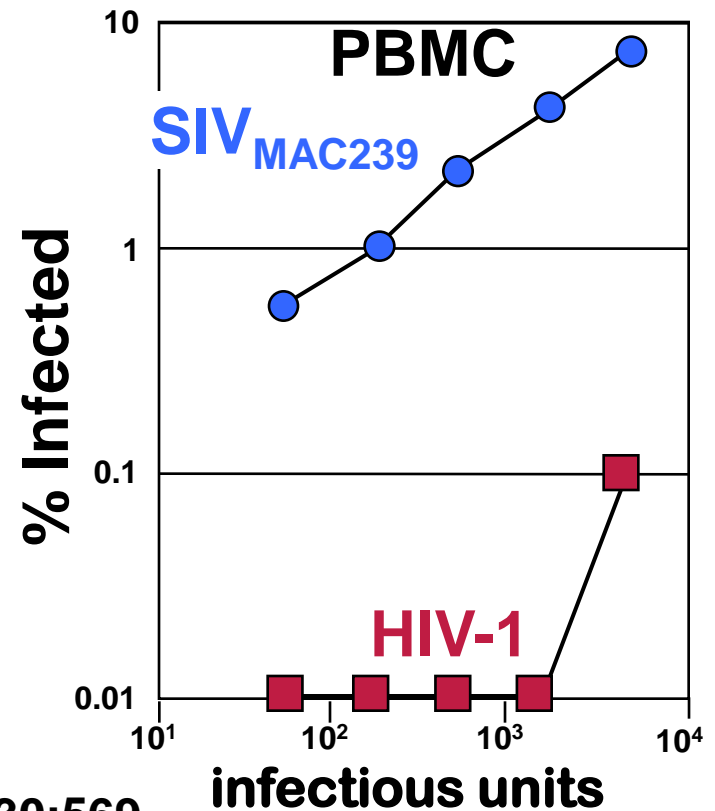
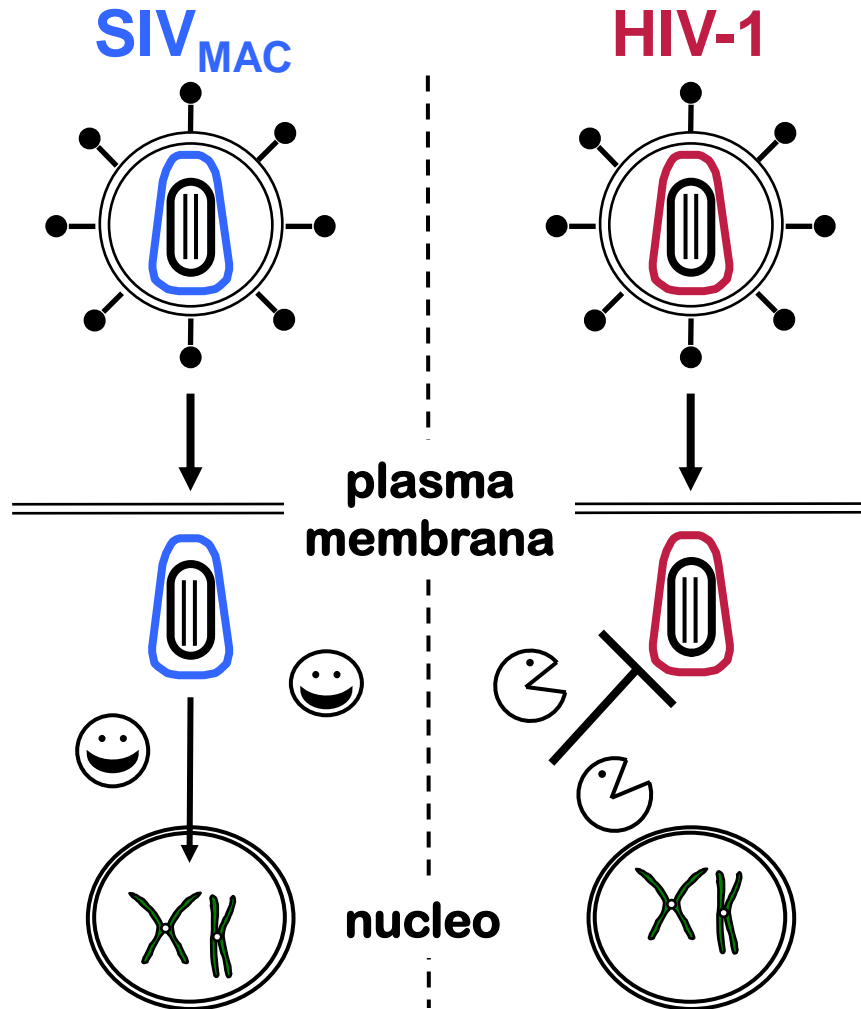
p24



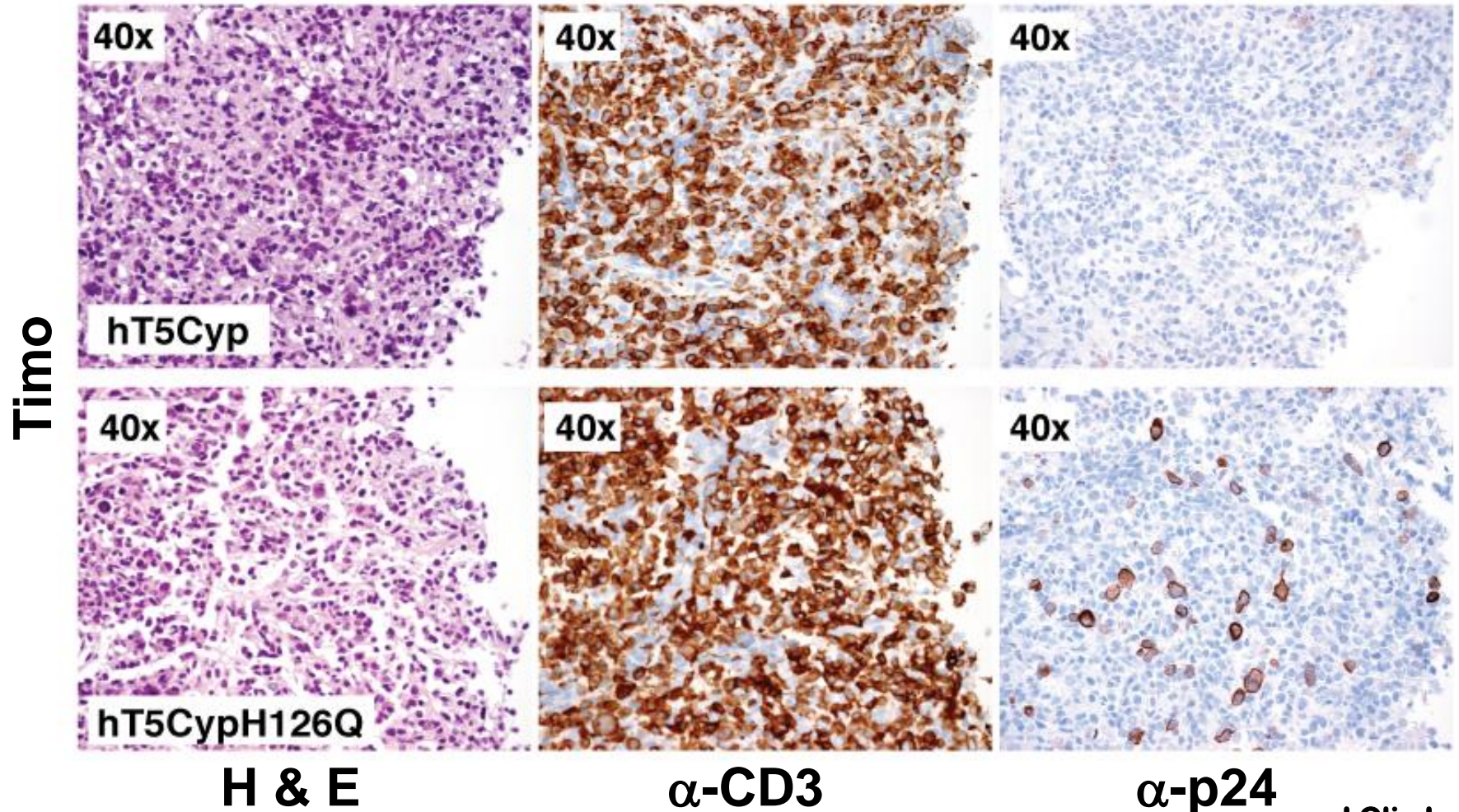
TRIM5-Cyp: blocco specifico del capsid di HIV-1 nelle cellule di scimmia *Aotus*



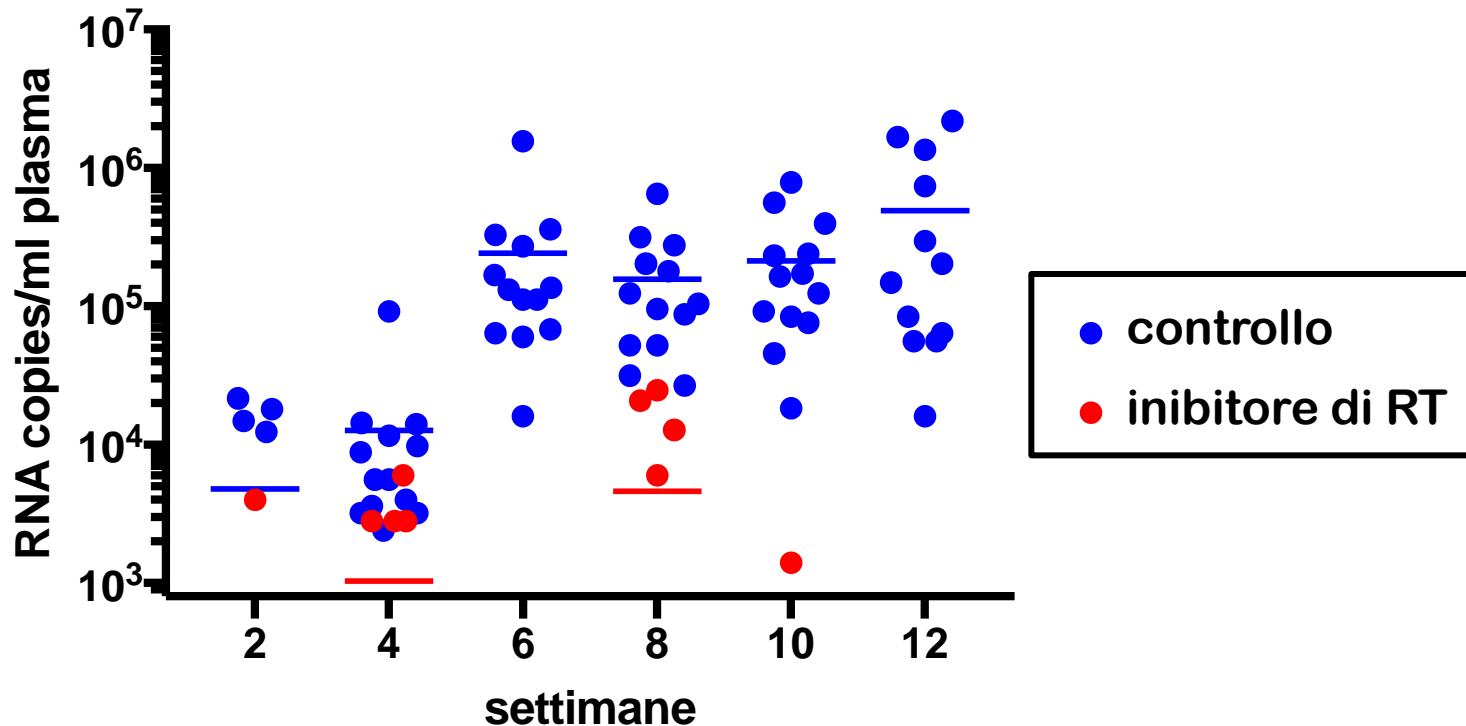
Aotus trivirgatus



La versione umanizzata del T5Cyp inibisce l'HIV-1 *in vivo*



Effetto dell'inibitore ad azione prolungata dell'RT sulla viremia HIV-1



iniezione intramuscolare con inibitore RT somministrata il giorno prima dell'esperimento

Giorno T_0 e successivamente ogni 2 settimane:
100.000 UI di HIV-1, intravaginale

Infiammazione cronica nonostante la somministrazione del trattamento anti-HIV

nonostante la soppressione della viremia

...o il recupero del numero di cellule CD4

rischio di infarto miocardico elevato del 50%

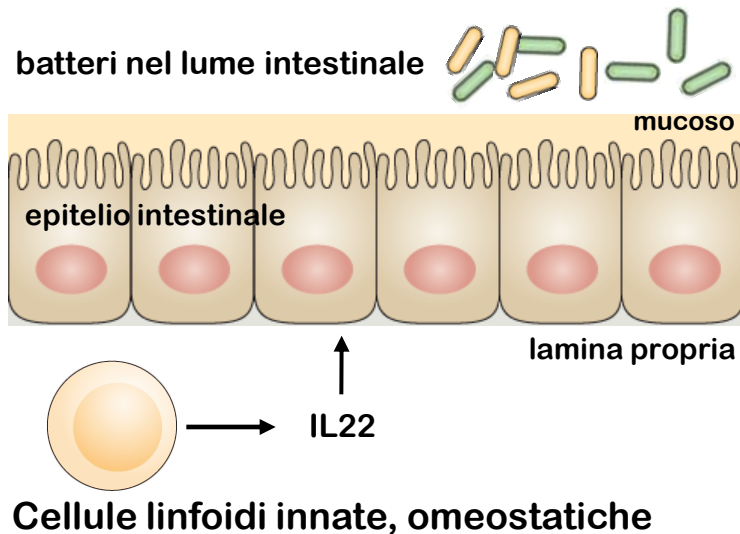
(JAMA Intern Med 173:614)

perdita di integrità dell'epitelio intestinale

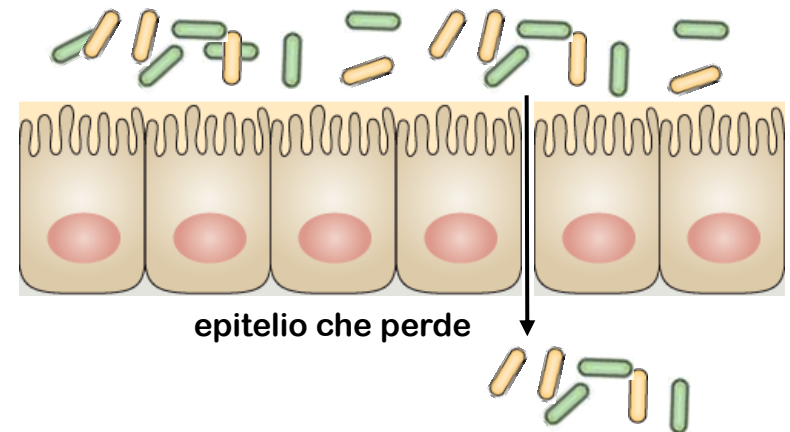
prodotti batterici in circolazione (Nat Med 12:1365)

L'HIV-1 causa difetti nelle cellule linfoidi innate (ILCs)?

HIV-1 negativo

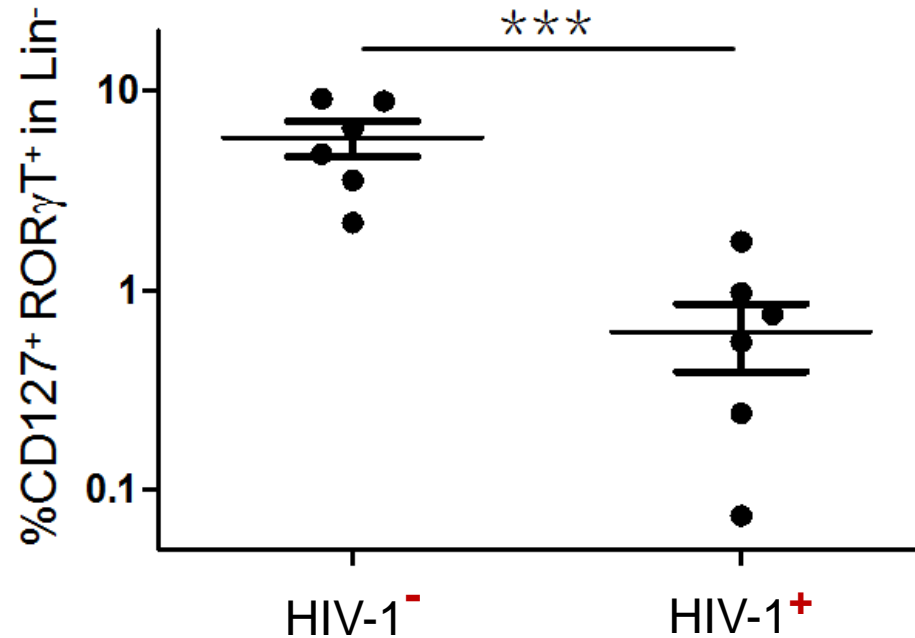


HIV-1+



ILCs: linfociti senza recettore antigene-specifico

Effetto di HIV-1 sui linfociti innati del colon

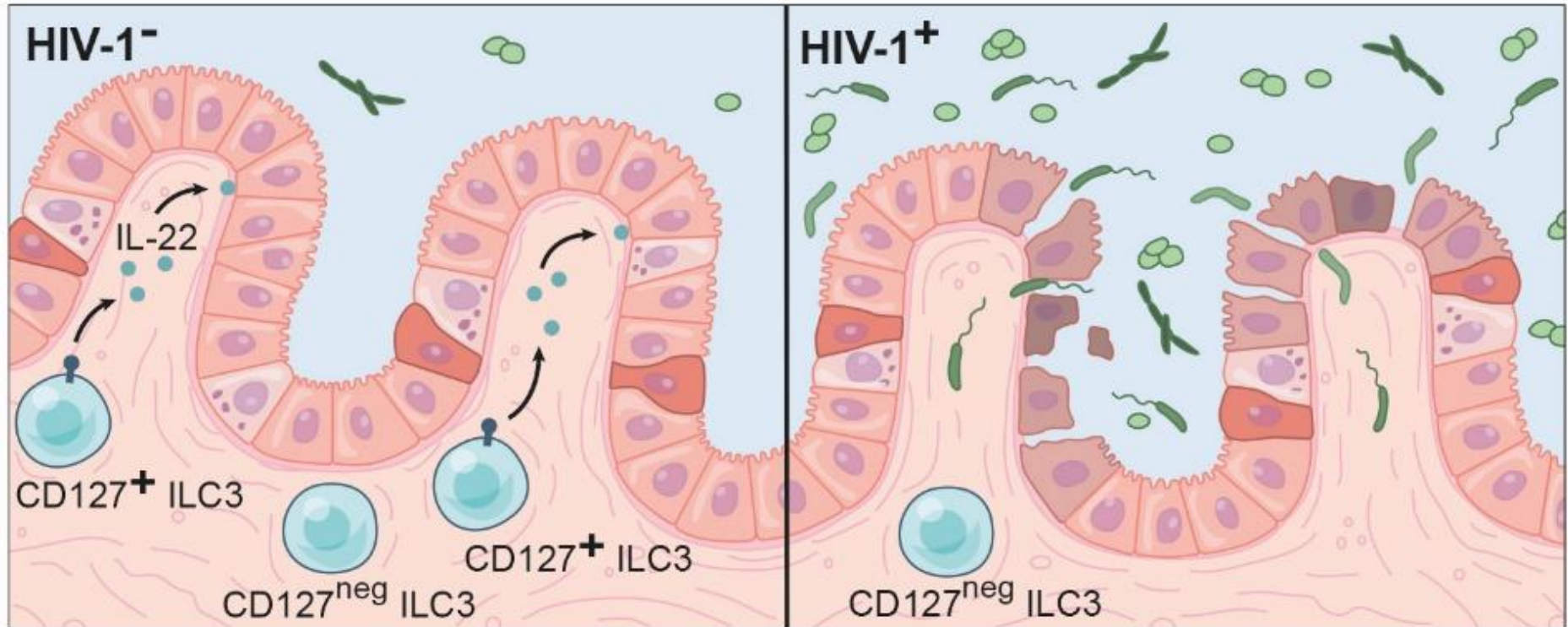


colonscopia di screening (>50 anni)

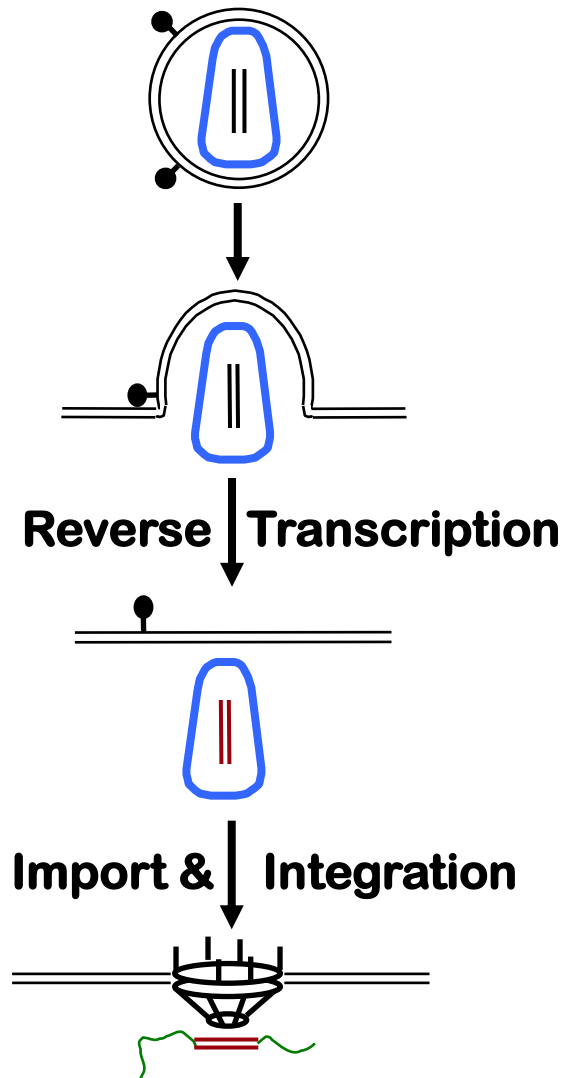
pazienti in terapia con viremia non rilevabile

le cellule T CD4 della lamina propria sono normali

L'HIV-1 disturba permanentemente dei linfociti innati del colon



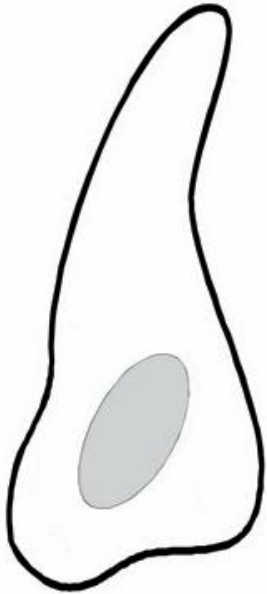
Perché non possiamo fare un vaccino contro HIV-1?



1. Ha una glicoproteina incredibile
 - poche copie
 - 50% di carboidrati
 - siti attivi nascosti
 - tollera la variazione della sequenza
2. Infetta le cellule T (ma il morbillo?)
3. Ha l'RT
 - soggetto a errore (ma polio)
 - genoma diploide, ricombinazione
4. Il capsid **CA** nasconde il genoma
5. Il **cDNA** virale si integra
 - Elemento genetico permanente
 - Latenza, cellule di memoria CD4 +

6. L'HIV-1 non viene rilevato dalle cellule dendritiche (DC)

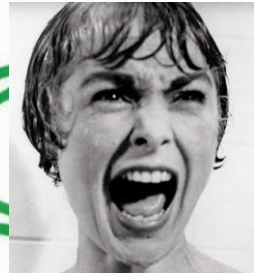
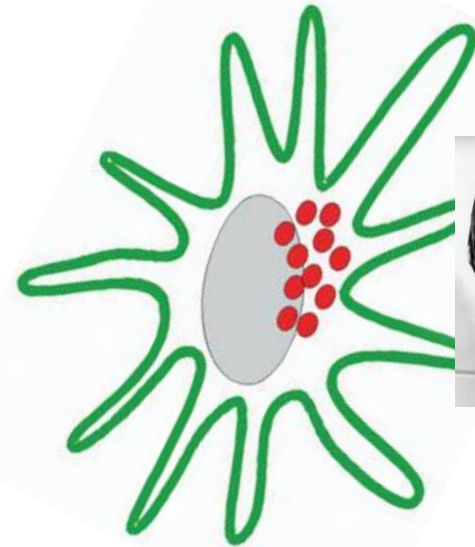
La risposta antivirale richiede la maturazione delle cellule dendritiche (DC) da parte dei PAMPs



Sensing of
Pathogen
Associated
Molecular
Patterns

→

e.g., LPS,
acido nucleico
virale, etc.



DC immature

tolleranza

cattura dell'antigene

ricerca del pericolo

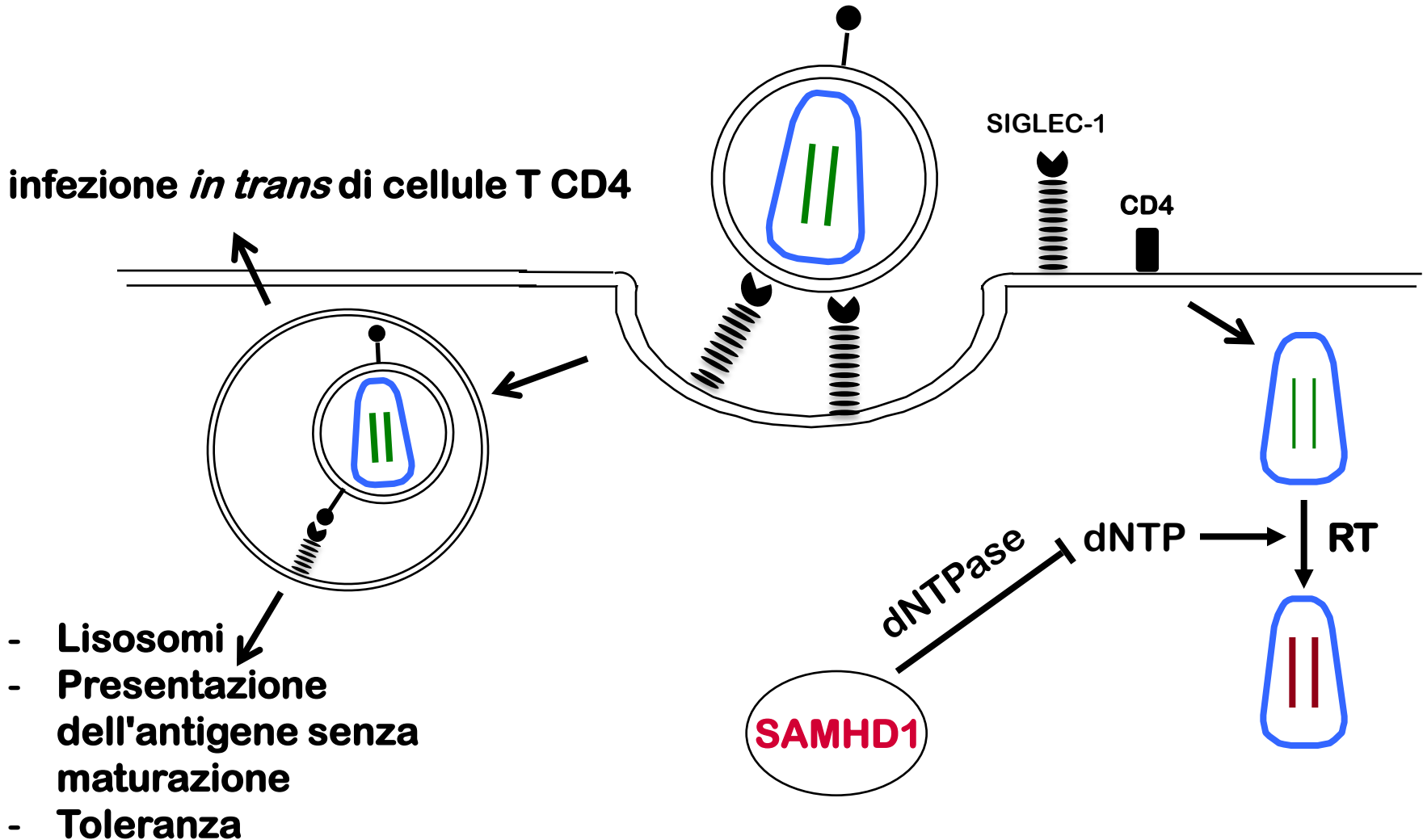
DC mature

immunità

Classe II, IFN β , IL-12/15

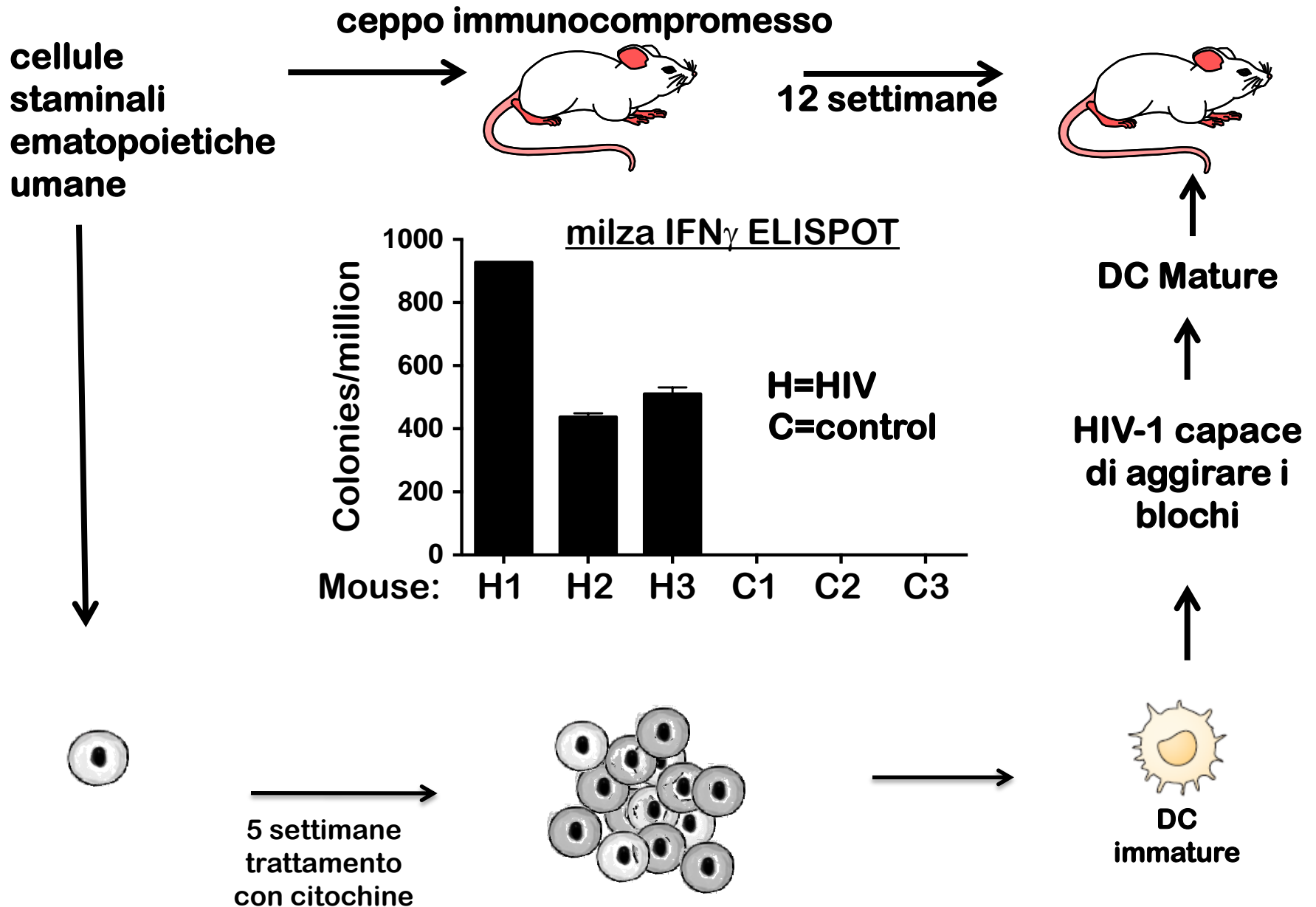
lanciano l'allarme

Blocchi multipli alla replicazione di HIV-1 precludono il rilevamento di HIV-1 e la maturazione della DC



Aggirare i blocchi per migliorare l'immunità?

Risposta delle cellule T contro HIV-1 provocata da DC



Il futuro di HIV-1

Farmaci più potenti e ad azione prolungata

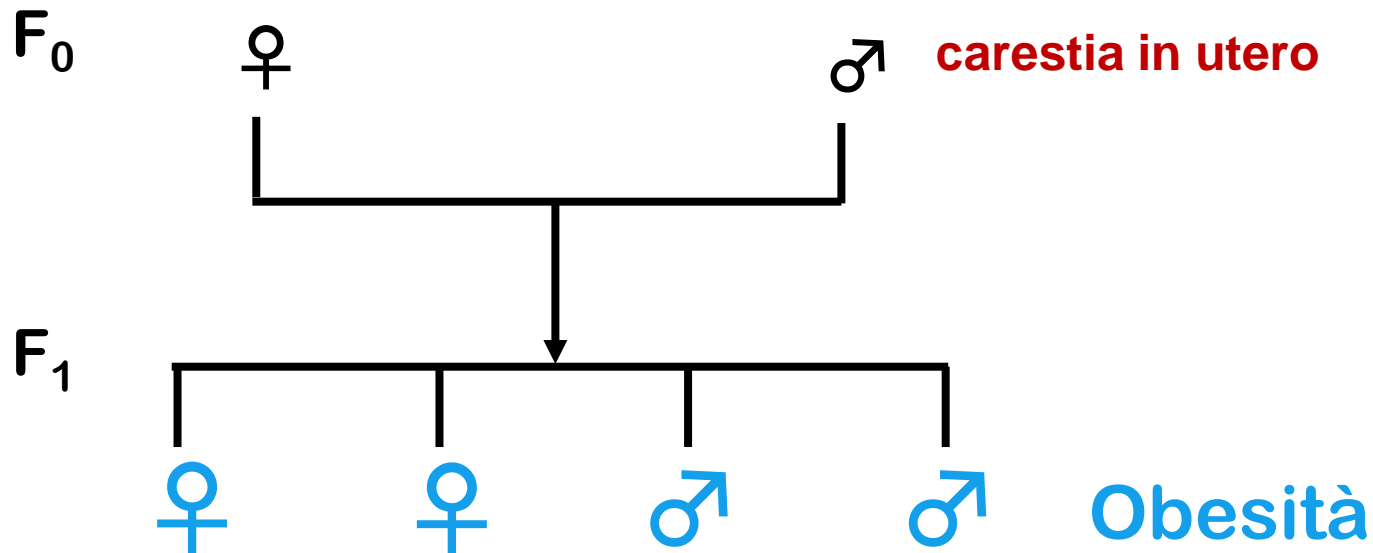
**Caratterizzazione del serbatoio latente
e dei meccanismi che lo regolano**

**Migliore comprensione di come HIV-1 sfugge
al sistema immunitario e di come progettare
razionalmente un vaccino**

**Eredità epigenetica: ci sono effetti
transgenerazionali di HIV?**

Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine

MVE Veenendaal,^a RC Painter,^b SR de Rooij,^a PMM Bossuyt,^a JAM van der Post,^b PD Gluckman,^c MA Hanson,^d TJ Roseboom^a

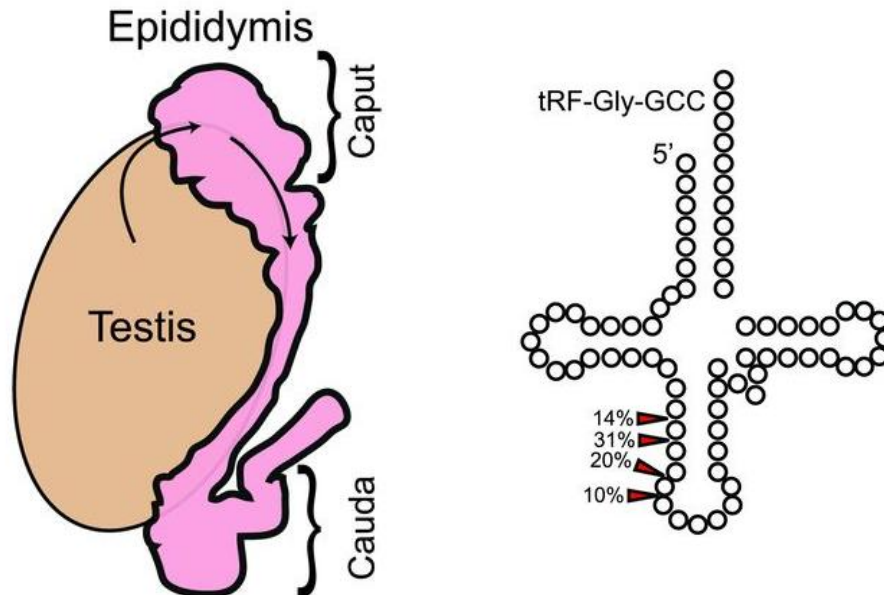


Qual'è il meccanismo alla base di questa l'eredità epigenetica?

Informazioni epigenetiche paterne trasmesse alla prole attraverso lo sperma (nei topi)

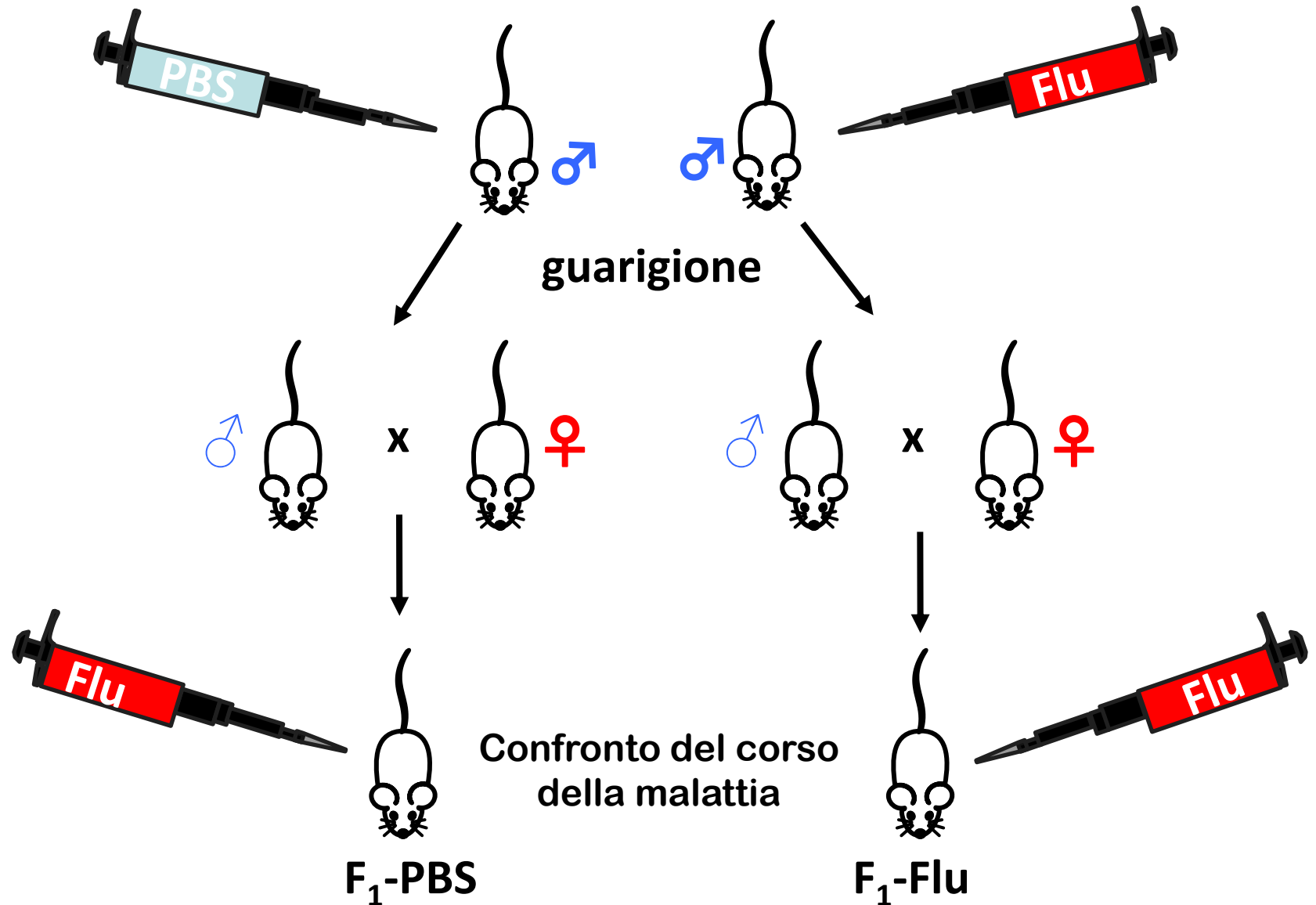
La restrizione calorica nel papà modifica l'espressione degli enzimi metabolici lipidici nella prole

Frammenti di tRNA generati nell'epididimo e prelevati dallo spermatozoo alterano l'espressione genica nell'embrione

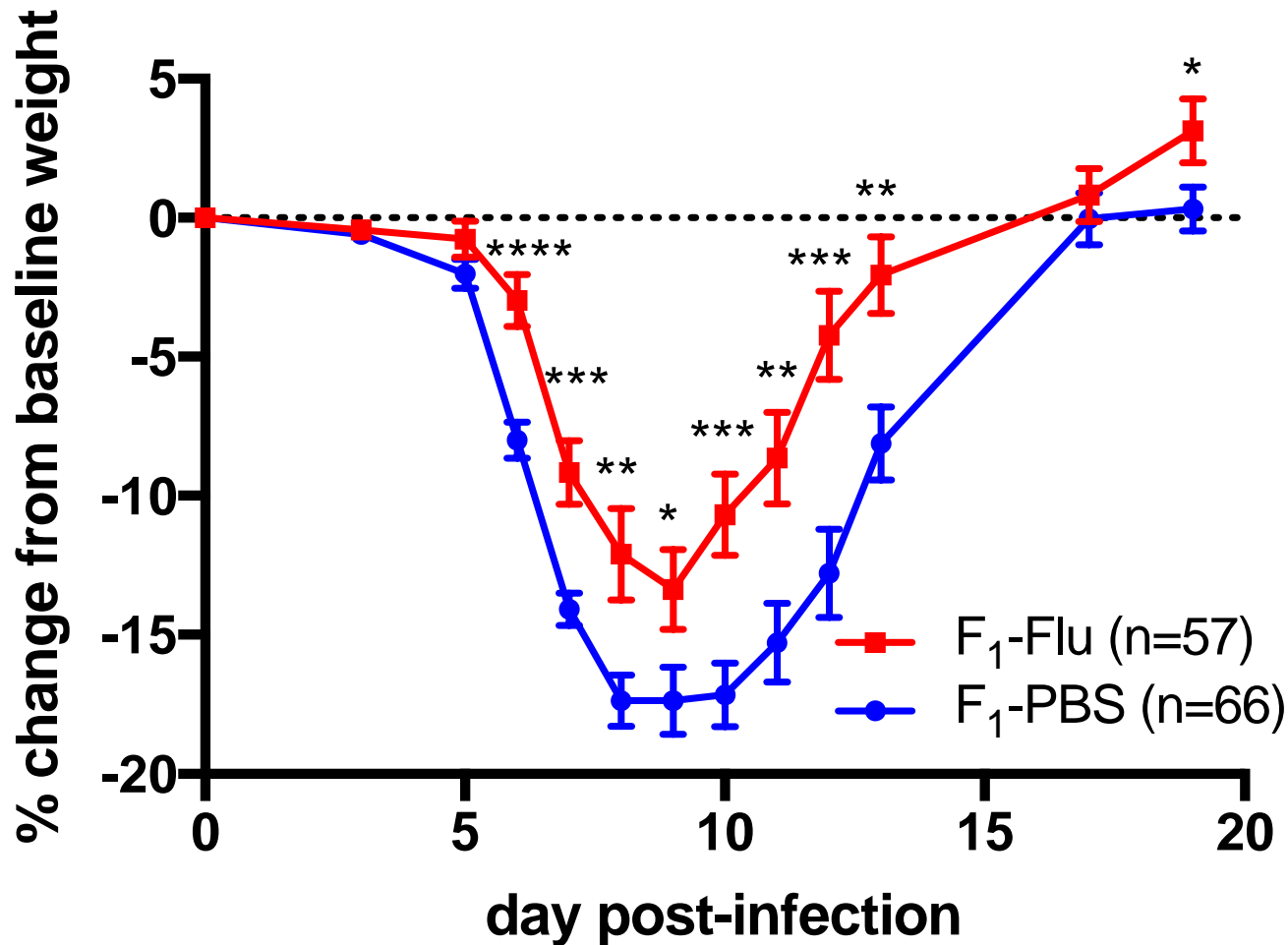


Due pubblicazioni:
Science (2016)
351:391; 351:397

Esperimento per determinare se vi sono effetti dell'infezione del padre sull'eredità epigenetica



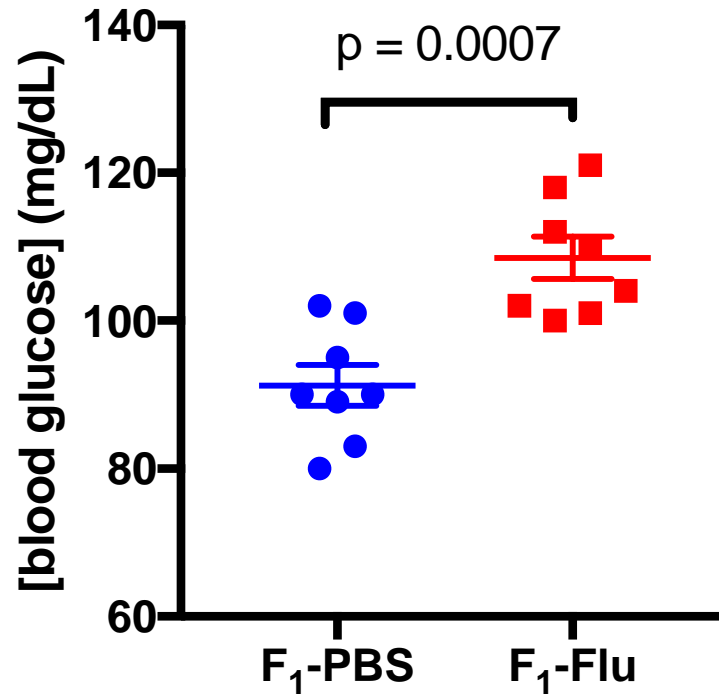
Effetto dell'infezione acuta da virus dell'influenza sul peso corporeo nei topi



Tutti infettati allo stesso livello

La risposta immunitaria è la stessa

Effetto dell'infezione influenzale paterna sulla glicemia a digiuno



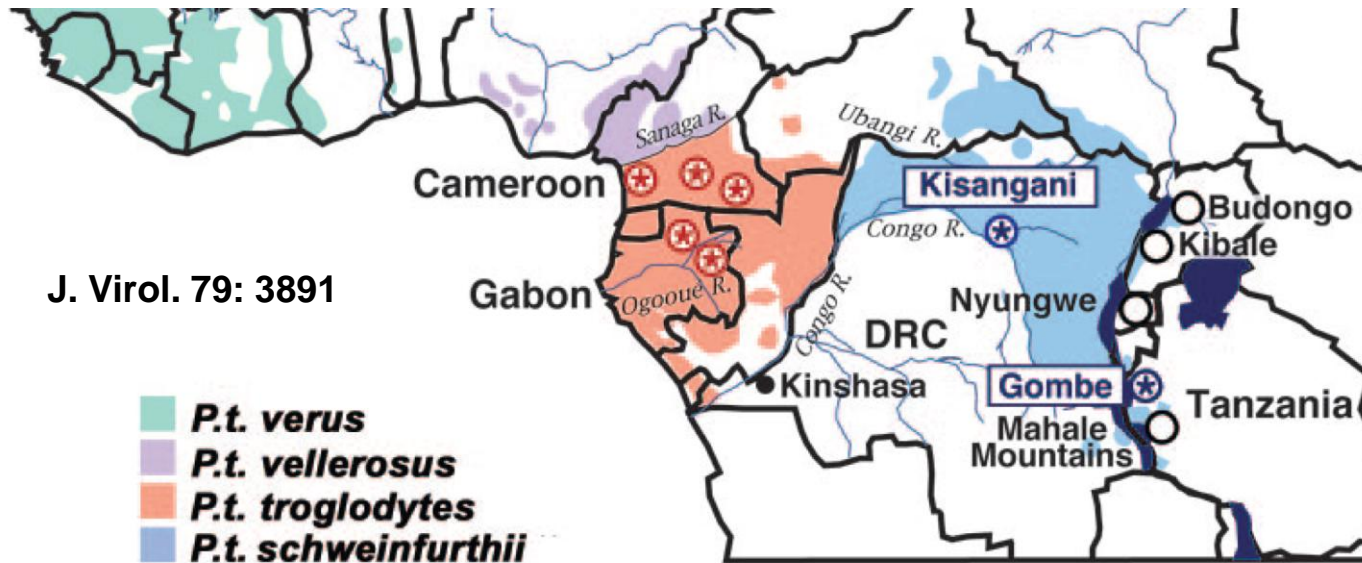
L'influenza paterna protegge dall'influenza tramite la robustezza metabolica

Sopravvivere all'influenza a spese delle anomalie metaboliche

Informazioni trasmesse attraverso l'aumento dei frammenti di tRNA nello sperma

Ci sono più alti tassi di anomalie metaboliche nella prole di persone HIV-1+?

L'origine zoonotica di HIV-1



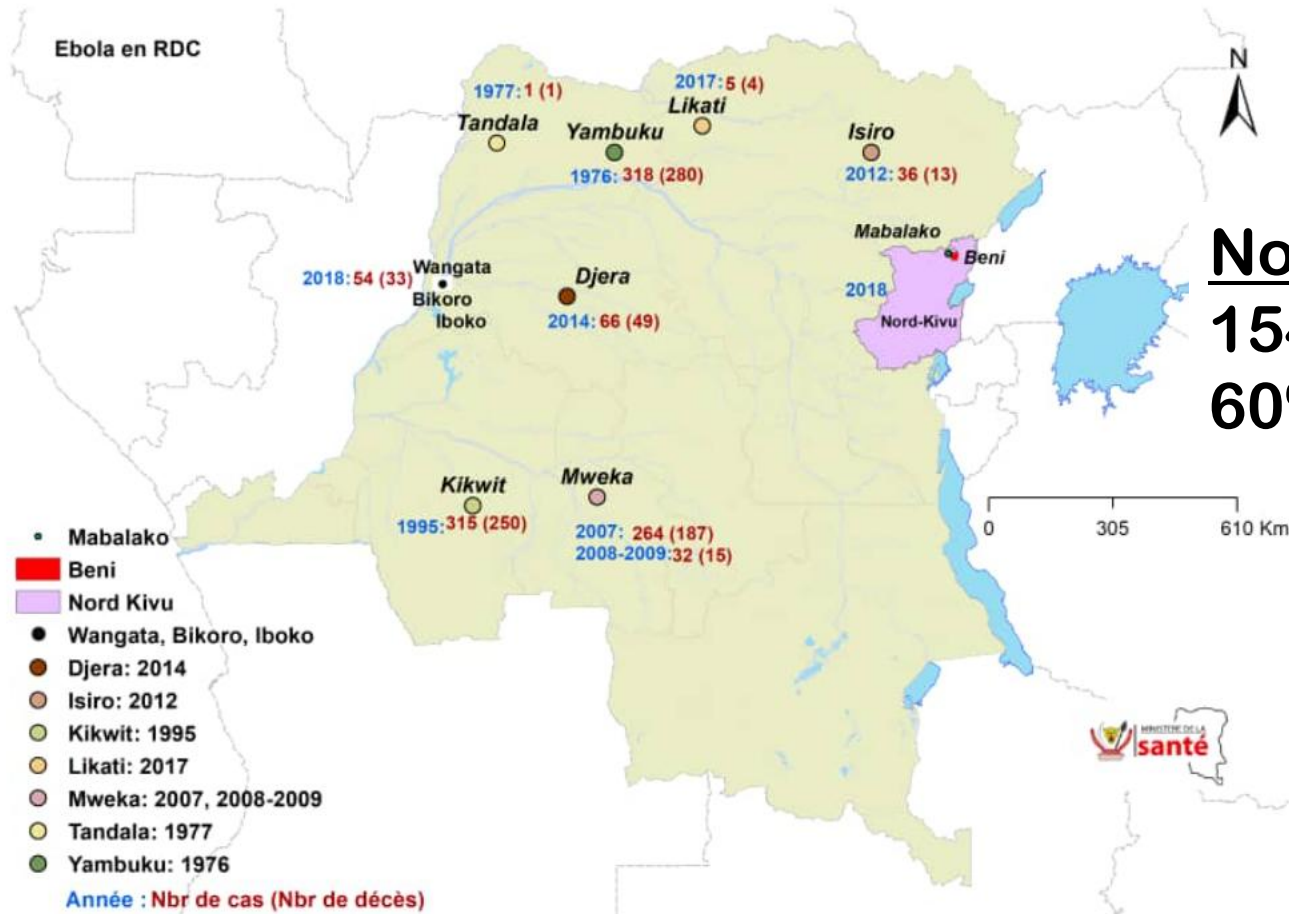
40 specie di primati africani ospitano virus simili a HIV

L'HIV-1 è passato all'uomo 4 volte

L'HIV-2 è è passato all'uomo 10 volte

Eliminare povertà, guerra, e distruzione ambientale

HISTORIQUE DES ÉPIDÉMIES D'EBOLA EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO





"There's nothin' you can do that can't be done..." J. Lennon



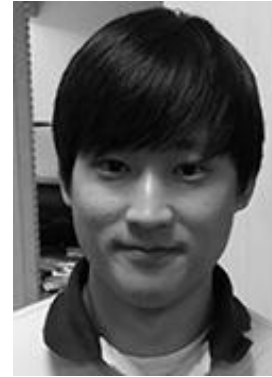
Hakan Guney



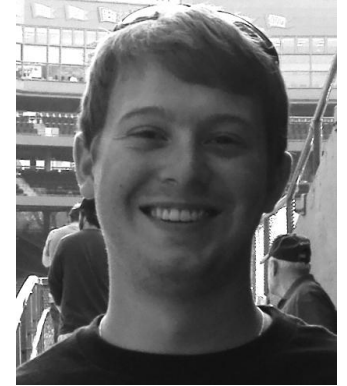
Smita Jaiswal



Claudia Carbone



Kyusik Kim



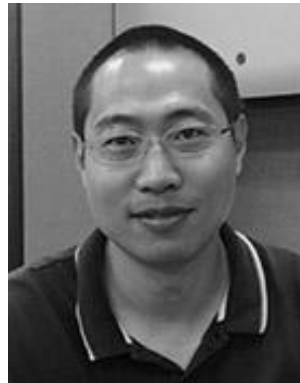
Sean McCauley



William Diehl



Ann Dauphin



Yetao Wang



**Leonid
Yurkovetskiy**



Noah Silverstein