

HIV-1 e cellule renali: patogenesi della nefropatia da HIV

P.G. Conaldi¹, G. Camussi²

¹ Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università dell'Insubria, Varese

² Cattedra di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino, Torino

HIV-1 and renal cells: Pathogenesis of HIV-associated nephropathy

Kidney is one of the organs, as haematopoietic tissue and central nervous system, representing a reservoir of HIV-1, where the virus can exert a direct pathogenic activity. HIV-associated nephropathy (HIVAN) is the prominent illness among the numerous renal injuries occurring in HIV-1 infection. It is characterized by heavy proteinuria and rapid progression to end stage renal disease. Histopathologically, HIVAN is a collapsing form of focal segmental glomerulosclerosis with podocyte hyperplasia and dedifferentiation, associated with severe tubulopathy which is characterized by tubular apoptosis, microcysts, and interstitial fibrosis. Several clinical and experimental data point to a direct role of HIV-1 in kidney damage. In renal biopsies of HIVAN cases viral transcripts have been found in glomerular and tubular epithelial cells. Transgenic mice expressing replication-defective HIV proviral constructs develop a renal disease similar to HIVAN both from the histopathological and clinical point of view. In vitro studies using cultures of human renal cells have shown that HIV-1 can induce in glomerular and tubular cells distinct pathogenic effects, which mimic the pathological features of HIVAN in vivo. A large body of evidence suggests that an abnormal response of podocytes to HIV-1 infection and/or HIV-1 proteins is the key event in HIVAN pathogenesis. Since the highly-active antiretroviral therapy has demonstrated scant beneficial effects on the development of HIVAN, the elucidation of the pathogenic mechanisms activated by HIV-1 in the renal cells might allow designing specific therapeutic strategies. (G Ital Nefrol 2005; 22: 569-80)

KEY WORDS: HIV, Nephropathy, Collapsing glomerulopathy, Podocytes, Tat, Nef

PAROLE CHIAVE: HIV, Nefropatia, Glomerulopatia collassante, Podociti, Tat, Nef

HIV-1 e AIDS

La pandemia dell'infezione da HIV (*Human Immuno-deficiency Virus*), l'agente eziologico dell'AIDS, ha dominato la scena della sanità mondiale degli ultimi 25 anni. Per diffusione e gravità e per le sue rilevanti implicazioni sociali si tratta senza dubbio di una delle forme di infezione più importanti della storia. Si ritiene che a partire dal 1981, anno in cui la malattia fu identificata, fino ad oggi HIV abbia infettato circa 70 milioni di persone in tutto il mondo e che più di un terzo dei soggetti infettati sia andata incontro a morte (1). Negli ultimi anni l'andamento della pandemia ha subito un rallentamento nei paesi occidentali, ma la sua incidenza continua ad essere molto elevata nell'Africa sub-sahariana, dove l'infezione ha punte di prevalenza fino al 40% della popolazione, e risulta in aumento in ampie zone del mondo quali Cina, India, Europa orientale e Asia centrale. Si stima che alla fine del 2004 fossero 40 milioni

le persone affette da HIV nel mondo (di cui più di 2 milioni ragazzi sotto i 15 anni) e che nel 2004 i casi di nuova infezione siano stati 5 milioni e 3 milioni il numero di morti da AIDS (2). L'epidemiologia dell'infezione si è modificata nel tempo con una riduzione rilevante dell'importanza della trasmissione in gruppi particolari di individui (tossicodipendenti, omosessuali, emotrasfusi) ed un progressivo aumento dell'incidenza della trasmissione per via eterosessuale, modalità di contaminazione da HIV oggi prevalente anche nei paesi industrializzati. A questo riguardo è da rimarcare che quasi il 60% dei soggetti infettati in tutto il mondo è attualmente costituito da donne. Per quanto riguarda l'Italia, si reputa che alla fine del 2003 i soggetti in vita con HIV fossero 140.000 (0.25% come prevalenza media) e che di questi il 35% fosse rappresentato da donne e il 20% da stranieri. L'incidenza dell'AIDS in Italia ha avuto un picco nel 1995 con 5.500 casi, mentre negli anni recenti si è stabilizzata su valori di circa 1.800 casi all'an-

no. Nel complesso, il numero dei casi di AIDS riportati in Italia entro la fine del 2003 ammonta a 53.000, di cui 34.000 andati incontro a morte (2).

HIV è un virus appartenente al genere *Lentivirus* della famiglia *Retroviridae* caratterizzato da un'organizzazione genomica complessa comprendente tre geni strutturali e sei geni regolatori che codificano almeno 15 proteine virali (3), le quali svolgono un ruolo non solo nel ciclo replicativo del virus e nella sua interazione con la cellula ospite, ma anche nella complessa rete di meccanismi patogenetici attivati dal virus (Tab. I). Sono noti 2 tipi antigenici di HIV, tipo 1 e tipo 2, ma la pandemia dell'AIDS è da ascrivere interamente a HIV-1, poiché HIV-2 risulta molto meno patogeno ed ha una diffusione limitata per lo più al continente africano. Si distinguono diversi gruppi antigenici di HIV-1 (M, N, O): del gruppo M, il più diffuso, sono noti diversi sottotipi (A-H). I differenti gruppi antigenici di HIV-1, per i quali è in atto una complessa redistribuzione epidemiologica sul piano mondiale, non sembrano influire in modo rilevante sull'andamento dell'infezione e la loro importanza è limitata ad implicazioni di carattere diagnostico e vaccinale. Nonostante il grande numero di studi fatti a partire dalla scoperta di HIV-1 nel 1983 e le indubbie acquisizioni scientifiche conseguite, importanti per tutta la ricerca biomedica, la patogenesi dell'infezione presenta ancora aspetti non definiti. Il fattore cruciale nello sviluppo delle manifestazioni cliniche dell'AIDS è rappresentato da un progressivo deficit numerico e funzionale dei linfociti, fenomeno che appare riconducibile alla capacità del virus non solo di infettare i linfociti *T helper*, ma anche di alterare la dinamica complessiva dell'intera popolazione dei linfociti T (4). Il fatto che i *T helper* costituiscano il bersaglio principale del virus è dovuto alla loro espressione della molecola CD4, recettore principale di HIV (3). Per lo stesso motivo il virus infetta anche altre cellule del sistema immuno CD4-positive, quali i monociti e le cellule dendritiche. In realtà proprio il caso delle cellule dendritiche, decisive per la trasmissione del virus per via mucosale e per la progressione dell'infezione nel tessuto linfoide (4), dimostra la complessità dell'interazione recettoriale tra HIV-1 e cellule bersaglio. *In vivo*, infatti, le cellule dendritiche raramente producono HIV-1, il quale rimane invece intrappolato in forma infettante a molecole presenti sulla loro membrana (ad esempio, DC-SIGN) per venire poi passato ai linfociti T attraverso la formazione di "sinapsi infettive". Dall'evidenza che alcune chemochine possono bloccare l'infettività di HIV-1 è emerso il ruolo giocato dai recettori chemochinici nel complesso molecolare che media la penetrazione del virus all'interno della cellula (3). Il differente uso dei recettori chemochinici come molecole co-recettoriali costituisce, in effetti, la base biologica del tropismo di HIV-1 *in vivo*. È possibile, infatti, distinguere ceppi R5 o macrofago-tropici (o non-sinciziogeni), che utilizzano prevalentemente CCR5 come co-recettore, e quelli X4 o T-tropici (o sinciziogeni), che utilizzano invece

CXCR4 (3). I ceppi R5 di HIV-1 sono quelli principalmente coinvolti nella trasmissione del virus e sono prevalenti nella fase preclinica dell'infezione, mentre i ceppi X4 sono selezionati a seguito di eventi mutazionali delle glicoproteine dell'involucro virale e diventano prevalenti nella fase conclamata della malattia causando l'infezione di un più ampio repertorio di linfociti T (5). A questo riguardo è da rilevare che CCR5 è espresso maggiormente nelle cellule T-memoria della popolazione T_H1 e che la sua espressione viene incrementata a seguito della stimolazione antigenica, cosa che contribuisce a spiegare la perdita delle cellule T CD4+ antigene-specifiche nelle fasi precoci dell'infezione. CXCR4 ha invece una distribuzione più vasta tra i linfociti ed in particolare nelle cellule T naive. Questo spiegherebbe perché, in coincidenza della modificazione dei caratteri tropici predominanti di HIV-1 da R5 a X4, si verifici spesso una brusca riduzione del numero dei linfociti (4). Lo stato di immunodeficienza deriva, però, anche dagli effetti che l'infezione virale determina sui linfociti "bystander" non infettati (attivazione di processi apoptotici) e sul turnover generale dei linfociti T sia CD4+ che CD8+. Un aspetto importante della patogenesi dell'AIDS è, infatti, rappresentata dal deficit di produzione dei CD4 naive per ripristinare quelli alterati dal virus, deficit dovuto probabilmente ad un danno sia nella generazione dei precursori midollari che nella funzionalità timica. Un altro aspetto importante dell'alterazione della dinamica linfocitaria causato da HIV-1 è costituito dallo sviluppo di uno stato di elevata attivazione immunologica (6). Questa condizione sembra correlare con l'aggravarsi delle condizioni cliniche del paziente ed indica, pertanto, che meccanismi indiretti di natura immunopatologica concorrono fortemente alla perdita delle cellule CD4+ e, di conseguenza, alla patogenesi dell'infezione.

HIV-1 è un virus non solo linfotropico, ma più propriamente policitotropico (7). Ciò è dovuto al fatto che le particelle virali possono legarsi anche a recettori differenti da CD4 (DC-SIGN, galattosil-cerebroside ecc.) e possono pertanto infettare cellule con espressione di CD4 subottimale o assente. Numerose evidenze sperimentali dimostrano, infatti, che HIV-1 può determinare un'infezione produttiva (replicazione e rilascio di progenie infettante) in diversi tipi di cellule oltre che in quelle del sistema immuno (Tab. II). È da rilevare che la localizzazione *tessutale* della replicazione di HIV-1 esercita una influenza profonda sulla storia naturale dell'infezione in quanto ha rilevanti implicazioni da un lato sui meccanismi patogenetici attivati, dall'altro sull'efficacia della terapia e sul mantenimento di *reservoir* virali nell'ospite (8). A questo riguardo, evidenze cliniche e sperimentali indicano che i siti anatomici di *reservoir* di HIV-1 sono rappresentati, oltre che dagli organi linfoidi, dal sistema nervoso centrale, dal rene e dal tratto urogenitale, organi dove HIV-1 è stato riscontrato anche in assenza di livelli di viremia rilevabili in corso di terapia antiretrovirale e con pattern evolutivi peculiari (8-10). Questo dato è emerso in particolare dopo l'introduzione

TABELLA I - ORGANIZZAZIONE GENOMICA DI HIV-1 E PRINCIPALI FUNZIONI DELLE PROTEINE VIRALI

Gene	Proteina	Funzione
Geni strutturali		
<i>env</i>	gp160	glicoproteine dell' <i>envelope</i> virale
	gp120	legame a CD4 e recettore chemochinico
	gp 41	fusione nella membrana cellulare
<i>gag</i>	pr55	poliproteina (<i>group-specific antigen</i>)
	p24	proteina del capsido virale
	p17	proteina della matrice virale
	p7	proteina del nucleocapsido (<i>RNA-binding</i>)
	p6	interazione con Vpr
Geni non strutturali		
attività enzimatiche		
<i>pol</i>	p66/51	DNA-polimerasi RNA-dipendente/RNAsi H
	p32	integrasi
	p10	proteasi
funzioni regolatorie		
<i>rev</i>	p19	(<i>regulator of viral gene expression</i>) promozione della esportazione dell'RNA virale nel citoplasma e della sintesi delle particelle virali
<i>tat</i>	p14	(<i>transcriptional activator</i>) attivazione della sintesi di RNA virale - transattivazione di geni cellulari - azione come fattore di crescita
funzioni accessorie		
<i>nef</i>	p27	(<i>negative effector</i>) riduzione dell'espressione di CD e MHC I - aumento dell'infettività virale e della progressione della malattia - modulazione dello stato di attivazione cellulare - blocco apoptosi
<i>vif</i>	p23	(<i>viral infectivity factor</i>) aumento della stabilità del complesso di retrotrascrizione - soppressione di effetti inibitori cellulari sulla replicazione virale
<i>vpr</i>	p15	(<i>viral protein R</i>) promuove l'arresto del ciclo cellulare in G2 - facilita l'infezione virale di macrofagi
<i>vpu</i>	p16	(<i>viral protein U</i>) aumento del rilascio delle particelle virali - degradazione di CD4

ne della HAART (*highly active antiretroviral therapy*), che ha dimostrato come questi organi possano fungere da *reservoir* virali e come gli effetti della terapia antivirale sull'incidenza delle manifestazioni cliniche a loro carico, in particolare per quanto riguarda il sistema nervoso centrale ed il rene, siano minori rispetto agli effetti rilevabili nel resto dell'organismo a seguito della riduzione dei livelli viremici (11). Per contro, questo dato costituisce una dimostrazione del fatto che HIV-1 può causare alterazioni organiche con meccanismi di danno diretto, indipendenti dallo stato di immunodeficienza virus-indotto.

Test di verifica

1) La retrotrascrizione di HIV avviene:

- Nel nucleo prima dell'integrazione
- Nel nucleo dopo l'integrazione
- Nel citoplasma durante l'assemblaggio
- Nel citoplasma dopo lo scapsidamento
- A livello della membrana nucleare.

2) Le proteasi di HIV agiscono:

- Sulle proteine cellulari durante la replicazione
- Sulle proteine virali durante lo scapsidamento

TABELLA II - CELLULE NON LINFOIDI SUSCETTIBILI ALL'INFEZIONE DA HIV-1

	<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
Sistema nervoso centrale	astrociti oligodendrociti	astrociti fetali cellule di neuroblastoma microendotelio microglia
Rene	cellule tubulari podociti	cellule tubulari cellule mesangiali cellule endoteliali
Intestino	cellule epiteliali	cellule di adenocarcinoma intestinale cellule enterocromaffini
Fegato	epatociti	cellule di carcinoma epatico cellule endoteliali dei sinusoidi
Altri tipi di cellule	fibroblasti della polpa dentale	fibroblasti cutanei cellule trofoblastiche cellule epiteliali della cervice cellule di rhabdomyosarcoma cellule di osteosarcoma cellule endoteliali venose cellule epiteliali mammarie

- c. Sulle proteine virali dopo la sintesi
- d. Sulle proteine virali dopo l'assemblaggio
- e. Sulle proteine virali e cellulari durante l'integrazione.

3) La gemmazione di HIV con la formazione dell'involucro avviene a livello della:

- a. Membrana plasmatica
- b. Membrana nucleare
- c. Membrana del reticolo endoplasmatico
- d. Membrana dell'apparato di Golgi
- e. Membrana endosomica.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Infezione da HIV-1 e danno renale

Le manifestazioni cliniche dell'infezione da HIV-1 variano secondo lo stadio della malattia (12). L'infezione primaria è accompagnata in più della metà dei casi da sintomi cli-

nici, ma le manifestazioni sono prevalentemente simil-influenzali o simil-mononucleosiche tanto da risultare non apprezzabili o difficilmente diagnosticabili. Alla forma primaria segue una fase della durata di circa 10 anni di latenza clinica ma associata ad attiva replicazione e disseminazione del virus negli organi linfoidi. Manifestazioni sintomatiche legate al *deficit* dell'immunità cellulo-mediata indotta da HIV-1 si sviluppano generalmente quando il numero dei linfociti T CD4+ si riduce sotto il valore di 500/ μ L. La progressione del danno immunologico (cellule T CD4+ <200/ μ L) esita nella fase clinicamente conclamata dell'AIDS, caratterizzata dallo sviluppo di numerose e differenti infezioni opportuniste, forme tumorali e manifestazioni di danno neurologico.

L'associazione tra infezione da HIV-1 e danno renale è stata segnalata per la prima volta nel 1984 da investigatori di New York e di Miami che hanno riportato una serie di casi di pazienti sieropositivi che avevano sviluppato una nefropatia caratterizzata da insufficienza renale progressiva e proteinuria (13). Negli anni successivi è poi emerso che nel corso dell'infezione da HIV-1 possono svilupparsi numerose forme di nefropatia con caratteri clinici differen-

ti sia di tipo acuto sia, prevalentemente, di tipo cronico (14, 15). Manifestazioni di insufficienza renale acuta nei pazienti HIV-positivi possono dipendere da cause prerenali o da necrosi tubulare acuta; recentemente è stato segnalato un incremento dei casi di insufficienza renale da microangiopatia trombotica e da rhabdomiolisi. Gran parte di queste forme sono riconducibili alle infezioni opportuniste e alle manifestazioni di porpora trombotica trombocitopenica che si sviluppano nei pazienti con AIDS, nonché all'ampio uso di antibiotici e in particolare di anti-retrovirali. Tuttavia, le manifestazioni di patologia renale in corso di infezione da HIV-1 hanno più frequentemente carattere cronico con una tendenza alla rapida evoluzione verso lo sviluppo di *end-stage renal disease* (ESRD): attualmente 1-2% dei pazienti con ESRD è rappresentato da individui HIV-positivi (16).

I quadri di nefropatia cronica causati da HIV-1 sono essenzialmente di tre tipi: la cosiddetta nefropatia HIV-associata, la manifestazione più frequente e più caratteristicamente legata all'infezione, una glomerulopatia da immunocomplessi e infine un danno renale cronico da microangiopatia trombotica. Quest'ultima forma è caratterizzata da anemia emolitica microangiopatica associata ad insufficienza renale ed è probabilmente riconducibile ad un danno endoteliale causato da infezione diretta di HIV-1 o dall'aumentata produzione di citochine proinfiammatorie (IL-1 β , TNF α) indotta dal virus (14). La glomerulopatia da immunocomplessi HIV-associata si manifesta più frequentemente come glomerulonefrite proliferativa, ma può presentarsi anche come forma sclerotica mista o come nefropatia a IgA. Casi di glomerulonefrite membranosa, fibrillare e immunotattoide sono stati inoltre riscontrati nei pazienti HIV-positivi (17). Le forme da immunocomplessi sono caratterizzate da un infiltrato interstiziale costituito in prevalenza da linfociti B e da depositi nel mesangio di immunoglobuline (IgG, IgM, IgA) legate ad Ag virali (p24, gp41, gp120) e complemento. I casi di nefropatia a IgA presentano un aumento della matrice ed iperplasia mesangiale. Negli USA la glomerulopatia da immunocomplessi costituisce una causa minoritaria di patologia renale nei pazienti HIV-positivi, a parte in alcune aree urbane dove può rappresentare fino ad un terzo dei casi. In Europa, e studi italiani lo confermano (18), sembra invece costituire una parte rilevante dei casi di malattia renale associata ad HIV-1 e rappresenta, comunque, la forma a maggiore prevalenza negli individui caucasici (19). È da rilevare la frequente associazione di queste forme patologiche con lo stato di infezione da virus dell'epatite B e/o virus dell'epatite C dei pazienti HIV-positivi.

La nefropatia HIV-associata (HIVAN) è caratterizzata sul piano clinico da sindrome nefrosica con elevata proteinuria, ipoalbuminemia ed un quadro ecografico di ingrossamento ed aumentata ecogenicità renale e da rapida progressione verso ESRD in assenza di terapia anti-retrovirale (15, 19). HIVAN presenta manifestazioni istopatologiche patognomiche con interessamento

sia glomerulare sia tubulare, caratterizzate da glomerulosclerosi focale segmentale (FSGS) associata a dilatazione microcistica tubulare ed infiltrazione infiammatoria interstiziale costituita in prevalenza da linfociti T e macrofagi (20). Il danno glomerulare consiste, in modo caratteristico, in una variante di FSGS definita glomerulopatia collassante contraddistinta da collasso globale o segmentale dei capillari glomerulari, da ripiegamento della membrana basale e da ipertrofia e iperplasia dei podociti (21). Altra manifestazione tipica, divenuta però meno frequente dopo l'adozione della HAART, è costituita dalla presenza di inclusioni tubuloreticolari citoplasmatiche a carico delle cellule endoteliali, simili a quelle riscontrabili nei linfociti dopo esposizione ad IFN- α (20). Le alterazioni a carico dei podociti, che caratterizzano l'HIVAN, sono riconducibili all'induzione di un processo di dedifferenziazione e disregolazione cellulare (22). A causa della perdita dei pedicelli e della componente actinica del citoscheletro, i podociti assumono infatti l'aspetto di cellule immature. La loro reversione allo stato di immaturità è confermato dalla negativizzazione di marcatori di differenziazione quali sinaptopodina, podocalexina, vimentina e il recettore C3b. I podociti perdono, inoltre, l'espressione dell'Ag di *Wilms* e presentano un *pattern* di marcatori molecolari indicativo di uno stato di disregolazione e del conseguente ripristino dell'attività proliferativa propria dei podociti immaturi (perdita della ciclina D1 e degli inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti p27 e p57; espressione della ciclina A, di Ki-67 e di p21).

Manifestazioni di danno renale possono riscontrarsi in una percentuale rilevante dei pazienti infettati da HIV-1. Per quanto riguarda in particolare l'HIVAN, la sua prevalenza risulta variabile nelle differenti popolazioni di individui HIV-positivi con punte del 10-15% tra quelli di etnia afro-americana, tra i quali rappresenta attualmente la terza causa di ESRD in età adulta. A tale riguardo, è stata dimostrata una maggiore incidenza di forme di nefropatia nei familiari dei pazienti con HIVAN, ad indicare una componente genetica favorente lo sviluppo del danno renale come possibile giustificazione della predilezione etnica (23). A partire dal 1991 l'incidenza dell'HIVAN risulta in aumento costante con un incremento del 30% all'anno: stante l'aumento della vita media dei pazienti HIV-positivi e del *pool* di persone a rischio di AIDS, si può ritenere che la prevalenza dei casi di HIVAN tenda ad aumentare ancora e che questa sindrome costituisca un problema medico sempre più importante nel prossimo futuro (15). L'avvento della terapia antivirale ha trasformato profondamente il decorso dell'AIDS modificandone il *pattern* di morbilità e mortalità al punto che, attualmente, la causa principale di morte dei pazienti HIV-positivi non è più rappresentata dalle infezioni opportuniste ma da patologie epatiche e renali (12). È inoltre da rilevare che nel caso delle

patologie a carico del rene, come di altri organi dove il virus sembra esercitare un'attività di danno diretto e/o che possono fungere da *reservoir* di HIV-1, la terapia antiretrovirale sembra meno efficace nel ridurre le manifestazioni cliniche (11). Valutazioni attraverso modelli matematici hanno permesso di stimare come pari al 28% l'efficacia della HAART nel ridurre la progressione dei pazienti HIV-positivi verso la ESRD (24). Questa efficacia solo parziale, associata all'aumento del numero dei pazienti che vivono con AIDS, ha fatto sì che il numero dei casi di ESRD da infezione da HIV-1 aumentasse del 20% all'anno dal 1991 ed induce a stimare che tale incremento continui in modo esponenziale nei prossimi 10 anni. Lo studio della patogenesi del danno renale da HIV-1, ed in particolare dell'HIVAN, appare pertanto di rilevante interesse non solo per l'individuazione dei meccanismi di patologia molecolare attivati dal virus, ma anche per sviluppare strategie terapeutiche capaci di prevenire e controllare in modo specifico le manifestazioni cliniche della nefropatia nel corso dell'infezione.

Test di verifica

1) Dopo quante settimane dal momento dell'infezione si ritiene che gli anticorpi anti-HIV siano rilevabili nella quasi totalità dei pazienti?

- a. 4
- b. 6
- c. 8
- d. 10
- e. 12.

2) Il trattamento antiretrovirale nei pazienti HIV-positivi viene SEMPRE iniziato quando:

- a. Il numero di copie HIV RNA plasmatico è > 20.000/mL
- b. Il numero di copie HIV RNA plasmatico è > 40.000/mL
- c. Il numero di linfociti CD4+ è < 600/mm³
- d. Il numero di linfociti CD4+ è < 400/mm³
- e. Il numero di linfociti CD4+ è < 200/mm³.

3) La proporzione di pazienti con HIV-RNA presente nel sangue e che non sviluppano alcun segno di malattia in assenza di terapia a distanza di più di 10 anni dall'infezione è circa:

- a. 0%
- b. 0.1%
- c. 1%
- d. 5%
- e. 10%.

Patogenesi dell'HIVAN

Per lungo tempo il ruolo direttamente svolto da HIV-1 nell'eziopatogenesi dell'HIVAN è stato misconosciuto. Data la complessità dei processi patologici correlati all'AIDS e dato che il quadro istopatologico dei primi casi riportati era simile a quello della nefropatia da eroina, l'HIVAN è stato inizialmente considerato come un evento secondario al quadro clinico e comportamentale dei pazienti affetti da AIDS. Un elemento che ha messo in relazione la nefropatia con l'attività virale è stata l'osservazione che l'incidenza di HIVAN tendeva a correlare con i livelli di viremia (15). Ciò ha fatto ritenere che l'HIVAN costituisse una manifestazione tipica della fase tardiva dell'infezione da HIV-1, cosa solo in parte confermata dato che casi di HIVAN sono stati riportati anche nelle fasi precoci dell'infezione ed in pazienti con livelli di viremia non rilevabili. Il legame diretto tra infezione di HIV-1 e sviluppo di HIVAN è dimostrato in modo chiaro da tre linee di evidenza: 1) HIVAN può svilupparsi in bambini infettati per trasmissione materno-fetale e privi di altri fattori di nefrotossicità (19); 2) il quadro istopatologico di HIVAN può subire una reversione verso la normalità a seguito di trattamento del paziente con HAART (25); 3) forme di nefropatia simile all'HIVAN può essere riscontrata in topi transgenici per HIV e in scimmie affette da SIV, un retrovirus simile ad HIV-1 (26). Se queste evidenze indicano in modo netto che HIV-1 può esercitare un'attività diretta nell'induzione della patologia renale, gli effettivi meccanismi patogenetici attivati dal virus restano da chiarire (27). In particolare, resta da chiarire la capacità di HIV-1 di infettare in forma produttiva i diversi tipi di cellule renali e gli eventuali effetti citopatici indotti, la possibilità e gli esiti dell'interazione di proteine virali extracellulari con le differenti componenti strutturali e funzionali del rene, gli effetti sulle cellule renali della complessa alterazione del *network* citochinico/chemochinico conseguente alla disregolazione del sistema immunitario causata dal virus. Su questi punti gli studi svolti nell'ultimo decennio hanno permesso di fare notevoli progressi ed i dati acquisiti, pur non chiarendo ancora del tutto la patogenesi dell'HIVAN, portano a delineare un quadro di intima connessione tra attività di HIV-1 a livello molecolare e le differenti componenti del tessuto renale (Tab. III). Questi studi si sono sviluppati principalmente secondo tre linee di ricerca (27): 1) studi su campioni biotici di pazienti affetti da HIVAN; 2) studi su modelli di infezione di retrovirus animali e su topi transgenici esprimenti geni di HIV-1; 3) studi di infezione e di stimolazione con proteine virali di colture di cellule renali umane differenziate.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA III - PRINCIPALI EFFETTI DELL'INTERAZIONE TRA CELLULE RENALI E HIV-1 E/O PROTEINE VIRALI: EVIDENZE IN PAZIENTI CON HIVAN (A), IN MODELLI ANIMALI (B), IN CELLULE RENALI UMANE *IN VITRO* (C)

Tipo cellulare	Virus proteine virali	Effetto	Evidenza	
Cellule tubulari	HIV	replicazione virale	A, C	
	HIV	apoptosi	B, C	
	gp120	apoptosi	C	
Cellule mesangiali	HIV	replicazione virale	C	
	HIV	attivazione sintesi di citochine infiammatorie, PDGF e TGF- β	C	
Podociti	HIV	replicazione virale	A	
		iperproliferazione	B	
	Nef (tat) ¹	perdita di <i>markers</i> differenziativi	B	
		attivazione Stat3 e MAPK Src- dipendente	B ²	
		Tat ³	iperproliferazione	C
			perdita di <i>marker</i> differenziativi	C
	alterazione fibre di actina aumentata espressione di bFGF		C	
	Vpr (tat) ²	iperproliferazione	B	
		perdita di <i>marker</i> differenziativi	B	

¹ *Nef* sintetizzato in podociti ed altre cellule renali di topi transgenici per HIV (gran parte dei costrutti genici utilizzati per la transfezione permettono l'espressione anche di *Tat*).

² Evidenze derivanti da linee di podociti murini ottenuti da topi transgenici per HIV

³ Stimolazione dei podociti con *Tat* esogena.

Studi su campioni bioptici di HIVAN

La ricerca della presenza di HIV-1 nel tessuto renale dei pazienti affetti da HIVAN ha dato luogo in un primo tempo a risultati contraddittori. Il genoma virale è stato ritrovato con tecniche di ibridazione *in situ* e PCR su campioni di tubuli renali sottoposti a microdissezione (28), ma questi dati sono stati messi in discussione dai risultati di altri gruppi di ricerca che non hanno rilevato la presenza né di acidi nucleici né di proteine virali nel rene di pazienti con AIDS (18). L'accumularsi dei risultati ottenuti utilizzando modelli sperimentali animali e linee di cellule renali umane hanno portato a rivalutare la possibilità che il virus potesse replicare a livello del parenchima renale. L'analisi di reperti bioptici di HIVAN con tecniche di microdissezione ed ibridazione *in situ* ha evidenziato la presenza di trascritti virali nelle cellule epiteliali sia tubulari che glomerulari: in questi

casi la disseminazione del virus nel tessuto renale aveva un aspetto focale e, a livello tubulare, coincideva con le manifestazioni microcistiche (29). Un dato importante emerso da questi studi è stato che il tessuto renale può costituire un *reservoir* di HIV-1 nell'ospite infettato (9). È stato osservato, infatti, che si può ritrovare RNA virale nelle cellule epiteliali tubulari di pazienti sottoposti a HAART anche in caso di successo virologico della terapia e conseguente abbattimento dei livelli di viremia sotto i limiti di rilevanza tecnica. L'analisi della sequenza del gene *env* di HIV-1 ha permesso, inoltre, di evidenziare che il *pattern* evolutivo del ceppo virale ritrovato nel rene era differente da quello del ceppo isolato dai leucociti del sangue circolante degli stessi pazienti (30). Questi risultati costituiscono una dimostrazione che, a livello cellulare, un'attiva replicazione di HIV-1 effettivamente si verifica nelle cellule epiteliali renali nei casi di HIVAN e che, a livello anatomico,

tali cellule costituiscono un comparto separato da quello dei leucociti circolanti del paziente. Uno studio effettuato su casi di infezione primaria da HIV-1 ha confermato che la trascrizione virale può mantenersi nelle cellule renali anche nel caso in cui la terapia antivirale riesca a determinare una reversione del quadro istopatologico dell'HIVAN (10). È probabile che in questi casi il virus stabilisca a livello renale uno stato di infezione persistente con un livello di espressione di proteine virali insufficiente a causare effetti nefropatici, ma capace di ripristinare una elevata produzione di particelle virali infettanti dopo interruzione della terapia. Peraltro, come già ricordato, il fatto che la HAART dimostri di avere un effetto sull'incidenza e la progressione dell'HIVAN minore di quello esercitato sul quadro virologico ed immunologico generale dell'infezione costituisce una prova indiretta che il virus tende a persistere a livello renale e che agisce in modo diretto sullo sviluppo della nefropatia (11). In studi recenti effettuati su un campione di pazienti affetti da FGSF comprendente anche casi di HIVAN è stata evidenziata una correlazione tra questa forma di nefropatia e la presenza del virus SV40 nel tessuto renale (31). La possibilità che la coinfezione a livello renale di altri microrganismi possa concorrere allo sviluppo della glomerulopatia non può essere esclusa, ma appare al momento un epifenomeno piuttosto che un elemento causale diretto dell'HIVAN.

Studi su modelli animali

Manifestazioni di nefropatia sembrano caratterizzare le infezioni da lentivirus, poiché sono state descritte anche in caso di infezioni causate da altri membri di questo genere della famiglia *Retroviridae* (32), come il *Feline Immunodeficiency Virus* e il *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV). Per quanto concerne in particolare le infezioni di macachi da SIV, un virus molto simile a HIV-1, sono stati riscontrati reperti istopatologici di danno renale sovrapponibile all'HIVAN sia in caso di infezione naturale che di infezione sperimentale. L'uso di ceppi di SIV con differente tropismo ha permesso di rilevare che lo sviluppo del quadro tipico di FSGS è correlato all'infezione o alla selezione *in vivo* di varianti virali macrofago-tropiche, le cui sequenze geniche sono state ritrovate a livello dei glomeruli degli animali affetti da nefropatia (32). Un notevole contributo alla caratterizzazione della patogenesi dell'HIVAN è stato dato dagli studi su un modello di topi transgenici sviluppato utilizzando costrutti provirali di HIV replicazione-difettivi a seguito di delezione dei geni *gag* e *pol* (26). Questi topi sviluppano una nefropatia con aspetti istopatologici molto simili all'HIVAN. È interessante notare che questo si verifica soprattutto in un particolare ceppo di topi *inbred*, a dimostrazione dell'importanza di una componente genetica di predisposizione al danno renale (27).

Esperimenti di trapianto renale crociato hanno dimostrato che topi normali con reni transgenici sviluppano la nefropatia, mentre questo non si verifica nei topi transgenici trapiantati con reni normali (26). Questi risultati indicano non solo l'esistenza di una relazione diretta tra espressione virale e nefropatia, ma dimostrano anche la necessità che tale espressione si verifichi proprio a livello delle cellule renali. Con studi di ibridazione *in situ* la presenza di sequenze virali è stata riscontrata, infatti, nei podociti e nelle cellule epiteliali tubulari (33). È da rilevare che nelle cellule dei topi transgenici non si verifica una replicazione produttiva di HIV-1 con produzione di virioni infettanti e che l'espressione virale riguarda in particolare i geni regolatori, oltre a sequenze *env*. Da questi studi emerge, pertanto, che lo sviluppo delle manifestazioni istopatologiche tipiche dell'HIVAN sembra dipendere dalla presenza nel tessuto renale di proteine virali non strutturali (in particolare *Tat*, *Nef*, *Vpr*). Risultati ottenuti con un modello di ratti transgenici hanno confermato queste evidenze (34). Come già ricordato, il particolare tipo di alterazione dei podociti costituisce l'elemento istopatogenetico chiave dell'HIVAN. Studi *in vitro* su linee di podociti derivati da topi transgenici hanno dimostrato che l'espressione di geni di HIV-1 causa in queste cellule alterazioni funzionali (iperproliferazione e dedifferenziazione) simili a quelle che caratterizzano la forma di FSGS presente nei pazienti con HIVAN (35). Esperimenti effettuati apportando mutazioni progressive a carico del costrutto virale utilizzato per l'allestimento dei topi transgenici hanno portato ad individuare in *Nef* la proteina virale che gioca un ruolo decisivo nello sviluppo di tali modificazioni podocitarie (36, 37). *Nef* è una proteina di 27 kDa priva di attività enzimatica ma dotata di effetti multifunzionali: in particolare incrementa l'infettività virale, probabilmente facilitando il rilascio del virus, e modula il *signaling* intracellulare sia nei linfociti che nei macrofagi, determinando uno stato di attivazione che facilita l'infezione e contribuisce agli effetti patogenetici di HIV-1 (38). Sul piano molecolare, gli effetti di *Nef* possono essere spiegati, almeno in parte, con la capacità della proteina virale di interagire, attraverso una sequenza conservata ricca in prolina, con la regione SH3 delle chinasi cellulari della famiglia *Src* e la conseguente attivazione della loro attività catalitica. È da notare che anche gli studi su topi transgenici hanno dimostrato che una mutazione nella regione poliprolinica riduce l'effetto di *Nef* e che i processi di disregolazione podocitaria sono correlati ad un aumento dell'attività chinasica *Src* e alla conseguente attivazione di Stat3 e MAPK1,2 (39).

Malgrado queste evidenze, la stessa analisi dei risultati ottenuti con i topi transgenici per HIV mette in luce che lo sviluppo delle manifestazioni patologiche tipiche dell'HIVAN, sia a carico dei podociti sia più in generale del tessuto renale, dipende dall'espressione nelle cellule renali anche di altre proteine virali funzionali, oltre a *Nef*. In particolare, un ruolo nei processi di disregola-

zione podocitaria sembra essere giocato dall'espressione del gene *tat*, dal momento che questo gene si ritrova in tutti i costrutti virali risultati poi capaci di indurre FSGS nei topi transgenici, compreso in quelli mancanti di *nef* (27). *Tat* è una proteina di 101 aa. che esercita una funzione centrale nel ciclo replicativo di HIV-1 in quanto agisce, insieme a componenti cellulari, come attivatore trascrizionale dei geni virali legandosi ad una sequenza specifica (TAR, "transactivation response region") dell'RNA virale ed aumentando la processività dell'RNA polimerasi (3). *Tat* viene rilasciata nello spazio intercellulare e può esercitare effetti pleiotropici sulle cellule non infette o transattivando direttamente i geni cellulari o attivando vie di signaling attraverso l'interazione con recettori di membrana (40). La vasta gamma di effetti funzionali indotti da *Tat* su numerosi tipi cellulari (cellule linfoidi, endotelio, neuroni) fa ritenere che questa proteina virale accessoria possa avere un ruolo nelle diverse manifestazioni patologiche che caratterizzano l'infezione da HIV-1. Recenti dati sperimentali ottenuti sempre con uso di topi transgenici portano a correlare lo sviluppo di FSGS con l'espressione non solo di *Tat* ma anche di *Vpr*, un'altra proteina accessoria di HIV-1 con effetti molteplici sia sulla replicazione virale che sulle funzioni cellulari (41).

Studi su cellule renali umane *in vitro*

L'uso di colture di cellule differenziate di origine glomerulare e tubulare ha permesso di valutare in modo diretto la suscettibilità delle cellule renali ad HIV-1 e gli effetti di natura fisiopatologica che la replicazione virale e/o l'interazione di componenti virali esercitano in tali cellule. Questo approccio sperimentale ha fornito significativi contributi alla dimostrazione che il danno renale può essere direttamente indotto da HIV-1 ed ha permesso, inoltre, di delineare possibili meccanismi patogenetici attivati dal virus a carico dei differenti tipi di cellule renali. Gli studi *in vitro* hanno per primi evidenziato la possibilità che HIV-1 infetti le cellule epiteliali del tubulo prossimale (42, 43), evidenza che è stata poi confermata dalle indagini effettuate sulle biopsie renali di casi di HIVAN. La via di penetrazione del virus nelle cellule tubulari rimane incerta, poiché la positività di queste cellule per il recettore CD4 è stata riscontrata *in vitro*, ma non è stata finora confermata *in vivo*. Tuttavia è da rimarcare il fatto che le cellule tubulari sono risultate esprimere in coltura recettori chemochinici quali CXCR4, CCR5 e CCR3, molecole che possono mediare la fase di penetrazione del virus pur in presenza di espressione subottimale di CD4. Questi esperimenti hanno dimostrato che la replicazione virale induce nelle cellule tubulari effetti citopatici che possono spiegare almeno in parte le manifestazioni patologiche della tubulopatia HIV-associata (apoptosi tubulare e dilatazione microcistica

(44). A seguito dell'infezione si verifica, infatti, un rallentamento della crescita delle cellule tubulari che esita nell'attivazione di un processo apoptotico (42). L'uso di inibitori delle caspasi blocca l'effetto di danno cellulare malgrado il persistere della replicazione virale. Questo dato appare di particolare interesse in quanto dimostra che HIV-1 può causare apoptosi anche di cellule non linfoidi, ma il meccanismo di attivazione rimane da accertare. Le cellule tubulari infettate presentano iperespressione di *Fas* e risultano sensibilizzate all'apoptosi *Fas*-mediata, ma produzione di *FasL* non è stata rilevata (42). Studi recenti indicano la possibilità che la glicoproteina dell'involucro virale gp120 sia coinvolta nel fenomeno inducendo apoptosi anche di cellule tubulari non infette (45).

Per quanto riguarda le cellule glomerulari mesangiali, diversi studi hanno dimostrato la suscettibilità di tali cellule all'infezione da parte di ceppi diversi di HIV-1 (46, 47). Queste cellule sono risultate esprimere CD4 e alcuni recettori chemochinici; uno studio fatto non solo con HIV-1 ma anche con HIV-2 e SIV ha evidenziato GPR1 come il corecettore che permette l'infezione delle cellule mesangiali da parte di particolari varianti virali (48). Contrariamente a quanto rilevato per le cellule tubulari, l'infezione di queste cellule *in vitro* tende a persistere senza indurre effetti citopatici rilevanti, ma attivando la sintesi sia di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, TNF- α) che di mediatori cruciali nella patogenesi della glomerulosclerosi quali PDGF-A/B e TGF- β (47). È interessante notare che un incremento di TGF- β nel tessuto renale è stato riscontrato come elemento caratterizzante le forme di FSGS HIV-associate e correlato ai livelli di fibrosi (49). A livello glomerulare ed interstiziale dei casi di HIVAN sono state ritrovati anche alti livelli di IL-8 e di altre chemochine (50).

Gli studi effettuati su colture di podociti umani non hanno finora evidenziato la suscettibilità di tali cellule ad una infezione produttiva da parte di HIV-1 (46, 47), contrariamente a quanto rilevato nei reperti biopsici di casi di HIVAN. Ciò è dovuto probabilmente al livello assai basso di espressione non solo di CD4 ma anche dei corecettori virali ed al fatto che per l'infezione sperimentale sono stati utilizzati ceppi linfocitotropici di HIV-1. È pertanto necessario accertare il *pattern* di espressione dei corecettori chemochinici nelle differenti condizioni fisiopatologiche dei podociti e investigare la permissività di tali cellule ai differenti ceppi virali monocitotropici. Gli studi *in vitro* hanno comunque evidenziato che i fenomeni di disregolazione dei podociti che caratterizzano l'HIVAN possono verificarsi anche a seguito di esposizione per via extracellulare a proteine virali, in assenza di effettiva replicazione intracellulare di HIV-1 (51). È stato dimostrato, infatti, che la proteina regolatoria *Tat* stimola l'attività proliferativa dei podociti a concentrazioni comparabili con quelle riscontrate nei pazienti HIV-positivi. La proteina *Tat* è distinta in diversi *domain* sul piano strutturale e funzionale: l'effetto prolife-

rativo sui podociti è esercitato in modo preponderante dall'interazione della regione centrale basica di *Tat*. La natura del recettore di *Tat* sui podociti rimane da accertare, ma l'attacco della proteina virale sembra comunque mediato dall'interazione con i proteoglicani di superficie. I meccanismi molecolari dello stimolo proliferativo devono ancora essere caratterizzati, ma l'effetto sembra mediato almeno in parte dal *basic-fibroblast growth factor* (bFGF). È interessante notare che da studi sia su pazienti HIV-positivi sia su topi transgenici è emersa una correlazione tra HIVAN ed alti livelli di bFGF, il quale si è dimostrato capace di indurre in vitro la proliferazione delle cellule epiteliali renali (52).

Oltre all'effetto iperproliferativo, *Tat* determina nei podociti una riduzione dell'espressione dei marcatori di differenziazione (WT-1 Ag e sinaptopodina) analogamente a quanto si verifica nella FSGS HIV-associata. Il fenomeno appare correlato all'induzione di alterazioni citoscheletriche. Dato il rapporto esistente tra citoscheletro e proteine dello *slit-diaphragm* e tra queste e la funzione di permselectività glomerulare, appare di notevole interesse indagare gli effetti di *Tat* sull'espressione di proteine quali la nefrina al fine di chiarire la patogenesi dell'elevata proteinuria presente nei casi di HIVAN (53, 54). Come sopra riportato, i risultati degli studi sui topi transgenici hanno evidenziato l'importanza della proteina accessoria *Nef* nello sviluppo della nefropatia. Studi in corso confermerebbero l'effetto di *Nef* di disregolazione dei podociti umani e porterebbero a concludere che l'interazione diretta di *Tat* e *Nef* con tali cellule può costituire l'evento patogenetico primario nello sviluppo della glomerulopatia collassante.

Test di verifica

1) Quale è il tipo di nefropatia cronica causati da HIV-1 più frequente in Europa?

- La cosiddetta nefropatia HIV-associata (HIVAN)
- Una glomerulopatia da immunocomplessi
- Una microangiopatia trombotica
- Una glomerulonefrite a lesioni minime
- Una nefropatia tubulo-interstiziale.

2) La cosiddetta nefropatia HIV-associata (HIVAN) è caratterizzata da:

- Glomerulosclerosi focale segmentale
- Dilatazione microcistica tubulare
- Infiltrazione infiammatoria interstiziale di linfociti T e macrofagi
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

3) La patogenesi dell'HIVAN è da collegarsi direttamente all'infezione HIV-1?

- No, dipende da farmaci nefrotossici
- No, dipende dalle infezioni intercorrenti

- No, dipende dalla formazione di immunocomplessi
- Tutti i precedenti
- Sì.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Conclusioni

L'analisi delle evidenze finora ottenute permette di concludere che HIV-1 può indurre in modo diretto le alterazioni patologiche caratterizzanti l'HIVAN, la forma di nefropatia più frequente e più grave associata all'infezione (Tab. III). Tali evidenze dimostrano che HIV-1 può replicare nelle cellule epiteliali del rene. I dati ottenuti sia *in vitro* che nei campioni bioptici concordano nell'indicare le cellule epiteliali tubulari come suscettibili ad una infezione produttiva da parte del virus. A questo riguardo è da ricordare che proprio la contemporanea presenza di un grave danno tubulare contraddistingue le forme di glomerulopatia collassante in pazienti HIV-positivi da quelle idiopatiche o da altri agenti virali (21). Per quanto riguarda i podociti, rimangono ancora da caratterizzare i fattori che possono influenzare *in vivo* la loro permissività all'infezione virale (ceppo di HIV-1, espressione modulata dei recettori virali ecc.). Tuttavia, tutte le evidenze sperimentali indicano che i podociti sono sensibili alla stimolazione da parte delle proteine virali *Tat* e *Nef* sia per via intracellulare che per via extracellulare, con effetti di disregolazione sovrapponibili a quelli considerati patognomonici dell'HIVAN. È da rilevare che *Tat* e *Nef*, pur non essendo proteine strutturali, vengono però liberate dalle cellule infettate ed è nota la loro capacità di attivare numerose vie di signaling cellulare. Questi dati permettono di ipotizzare che proteine virali prodotte anche da altre cellule renali replicanti HIV-1, o eventualmente da linfociti infettati infiltranti il tessuto renale, possono concorrere a causare l'alterazione dei podociti. Una piena comprensione dei meccanismi patogenetici dell'HIVAN richiede anche la delucidazione dei fattori genetici che potrebbero condizionare l'elevata prevalenza di questa patologia negli individui di etnia afro-americana. Per quanto concerne le forme di glomerulopatia da immunocomplessi, che sono invece prevalenti tra i pazienti di origine caucasica, il fatto che il virus possa replicare nel rene indica la possibilità che i complessi tra Ab e proteine virali si producano direttamente a livello glomerulare. A questo riguardo, l'effettiva interazione *in vivo* tra HIV-1 e cellule mesangiali deve essere meglio caratterizzata in particolare per quanto concerne la suscettibilità di queste cellule ai ceppi R5 di HIV-1. I dati sperimentali dimostrano, comunque, che il virus può stimolare le cellule mesangiali a sintetizzare citochine infiammatorie e TGF- β , mediatori capaci di indurre

molti dei quadri patologici rilevati a livello glomerulare nei pazienti HIV-positivi.

Il fatto che il rene sia non solo un organo in cui HIV-1 può replicare ma anche un *reservoir* del virus e che il danno renale HIV-associato sia dovuto in grande prevalenza ad un'azione diretta del virus giustifica il fatto che la HAART abbia dimostrato un effetto insoddisfacente sull'incidenza e lo sviluppo della nefropatia. Ciò implica la necessità di adottare terapie specifiche nei confronti della patologia renale al fine di bloccare la sua progressione verso la ESDR. L'uso di corticosteroidi o ACE inibitori nei pazienti con HIVAN (55, 56), effettuato finora in modo sporadico e non controllato, ha dato luogo a buoni risultati ma nessun trattamento è risultato capace di revertire in modo stabile la nefropatia nei pazienti HIV-positivi (11). È auspicabile che l'approfondimento dei meccanismi patogenetici attivati dal virus a carico del tessuto renale possa permettere di disegnare e mettere a punto strategie terapeutiche più efficaci nei confronti delle complicanze renali associate all'infezione da HIV-1, la cui importanza nell'ambito del quadro clinico dell'infezione è altrimenti destinata ad aumentare in modo rilevante nei prossimi anni.

Riassunto

Il rene è uno degli organi, assieme al sistema emopoietico e al sistema nervoso centrale, in cui HIV può stabilire uno stato di reservoir ed esercitare un'azione di danno diretto. La forma più frequente di patologia renale cronica nei pazienti sieropositivi è la nefropatia HIV-associata (HIVAN), caratterizzata da grave proteinuria e rapida progressione verso la end-stage renal disease. Il quadro istopatologico dell'HIVAN è rappresentato da una forma collasante di glomerulosclerosi focale segmentale con un quadro di iperplasia e dedifferenziazione dei podociti, associato ad interessamento tubulare con apoptosi, manifestazioni

microcistiche e fibrosi interstiziale. Il rapporto diretto tra HIV-1 e danno renale è sostenuto da numerosi dati, clinici e sperimentali. In campioni bioptici renali di HIVAN è stata dimostrata la presenza di trascritti virali in cellule epiteliali glomerulari e tubulari. In topi transgenici con costrutti provirali di HIV-1 replicazione-difettivi è stato rilevato lo sviluppo di una nefropatia con aspetti istopatologici e clinici simili a HIVAN. Studi *in vitro* con linee di cellule renali hanno evidenziato come HIV-1 possa indurre meccanismi patogenetici distinti a carico delle cellule glomerulari e tubulari e come tali effetti presentino un rilevante parallelismo con le manifestazioni patologiche di HIVAN in vivo. Numerose evidenze fanno ritenere che una abnorme risposta dei podociti all'infezione di HIV-1 e/o all'interazione con proteine virali costituisca il punto centrale dell'istopatogenesi dell'HIVAN. Dal momento che la terapia antiretrovirale non ha avuto l'impatto atteso sul trattamento dell'HIVAN, l'individuazione dei processi patogenetici indotti da HIV-1 a livello del rene potrebbe permettere di sviluppare strategie terapeutiche specifiche.

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato supportato dall'Istituto Superiore di Sanità, Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (Progetti AIDS 30F.14 e 40F.19)

Indirizzo degli Autori:
Prof. Giovanni Camussi
Cattedra di Nefrologia
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Torino
Corso Dogliotti 14
10126 Torino
e-mail: giovanni.camussi@unito.it

Bibliografia

1. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003; 9: 839-43.
2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update 2004. (UNAIDS/WHO, Geneva, 2004).
3. Freed EO, Martin MA. HIVs and their replication. In: *Fields Virology* 4th Ed., edited by Knipe DM, Howley PM, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 1971-2041.
4. Rowland-Jones SL. AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 343-8.
5. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, et al. Change in coreceptor usage correlates with disease progression in HIV-1 infected individuals. *J Exp Med* 1997; 185: 621-8.
6. Sousa AE, Carneiro J, Meier-Schellersheim M, et al. CD4 T-cell depletion is linked directly to immune activation in the pathogenesis of HIV-1 and HIV-2 but only indirectly to the viral load. *J Immunol* 2002; 169: 3400-6.
7. Levy JA. Acute HIV infection and cells susceptible to HIV infection. In: *HIV and pathogenesis of AIDS* 2nd Ed., Levy JA, Washington, ASM Press, 1998, 75-96.
8. Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live? *N Engl J Med* 2004; 350: 1872-80.
9. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2079-87.

10. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344: 1979-84.
11. Moroni M, Antinori S. HIV and direct damage of organs: disease spectrum before and during the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 2003; 17: S51-64.
12. Clumeck N, Powderly WG. HIV and AIDS. In: *Infectious Disease*, 2nd Ed., edited by Cohen J, Powderly WG, London, Mosby, 2004, 1197-418.
13. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
14. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63: 1618-31.
15. Ross MJ, Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *AIDS* 2004; 18: 1089-99.
16. Rao TKS. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dialysis* 2003; 16: 233-44.
17. Kimmel P, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, et al. HIV-associated immune-mediated renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1327-40.
18. Barbiano di Belgioioso G, Genderini A, Vago L, et al. Absence of HIV antigens in renal tissue from patients with HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 489-92.
19. Herman ES, Klotman PE. HIV-associated nephropathy: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol* 2003; 23: 200-8.
20. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 1998; 18: 406-21.
21. Laurinavicius A, Rennke HG. Collapsing glomerulopathy. A new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19: 106-15.
22. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 51-61.
23. Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. *Kidney Int* 2003; 63: S43-9.
24. U.S. Renal Data System. *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
25. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, et al. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352: 783-4.
26. Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, et al. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997; 100: 84-92.
27. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003; 139: 218-20.
28. Kimmel PL, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, et al. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43: 1347-52.
29. Ross MJ, Bruggeman LA, Wilson PD, Klotman PE. Microcyst formation and HIV-1 gene expression occur in multiple nephron segments in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2645-51.
30. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 2002; 8: 522-6.
31. Li RM, Branton MH, Tanawattanacharoen S, Falck RA, et al. Molecular identification of SV40 in human subjects and possible association with kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2320-30.
32. Stephens EB, Tian C, Li Z, et al. Rhesus macaques infected with macrophage-tropic simian immunodeficiency virus (SIVmacR71/17E) exhibit extensive focal segmental and global glomerulosclerosis. *J Virol* 1998; 72: 8820-32.
33. Barisoni L, Mokrzycki M, Sablay L, et al. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int* 2000; 58: 137-43.
34. Ray PE, Liu XH, Robinson LR, et al. A novel HIV-1 transgenic rat model of childhood HIV-1 associated nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 2242-53.
35. Barisoni L, Bruggeman LA, Mundel P, et al. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 173-81.
36. Kajiyama, Kopp JB, Marinos NJ, et al. Glomerulosclerosis and viral gene expression in HIV-transgenic mice: Role of nef. *Kidney Int* 2000; 58:1148-59.
37. Sunamoto M, Husain M, He JC, et al. Critical role for Nef in HIV-1 induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int* 2003; 64: 1695-701.
38. Fackler OT, Baur AS. Live and let die: Nef functions beyond HIV replication. *Immunity* 2002; 16: 493-7.
39. He JC, Husain M, Sunamoto M, et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 2004; 114: 643-51.
40. Strebel K. Virus-host interactions: role of HIV proteins Vif, Tat, and Rev. *AIDS* 2003; 17: S25-34.
41. Dickie P, Roberts A, Uwiera R, et al. Focal glomerulosclerosis in proviral and c-fms transgenic mice links Vpr expression to HIV-associated nephropathy. *Virology* 2004; 322: 69-81.
42. Conaldi PG, Biancone L, Bottelli A, et al. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and Fas upregulation. *J Clin Invest* 1998; 102: 2041-9.
43. Ray PE, Liu XH, Henry D, et al. Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1217-29.
44. Bódi I, Andrei A, Kimmel PL. Apoptosis in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 286-91.
45. Kapasi AA, Patel G, Franki N, Singhal PC. HIV-1 gp120-induced tubular epithelial cell apoptosis is mediated through p38-MAPK phosphorylation. *Mol Med* 2002; 8: 676-85.
46. Green DF, Resnick L, Bourgoignie JJ. HIV infects glomerular endothelial cells and mesangial but not epithelial cells in vitro. *Kidney Int* 1992; 41: 956-60.
47. Conaldi PG, Bottelli A, Wade-Evans A, et al. HIV-persistent infection and cytokine induction in mesangial cells: a potential mechanism for HIV-associated glomerulosclerosis. *AIDS* 2000; 14: 2045-7.
48. Tokizawa S, Shimizu N, Hui-Yu L, et al. Infection of mesangial cells with HIV and SIV: identification of GPR1 as a coreceptor. *Kidney Int* 2000; 58: 607-17.
49. Yamamoto T, Noble NA, Miller DE, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta in HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1999; 55: 579-92.
50. Kimmel PL, Bódi I, Abraham A, Phillips TM. Increased renal tissue cytokines in human HIV nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 279A.
51. Conaldi PG, Bottelli A, Baj A, et al. HIV-1 Tat induces hyperproliferation and dysregulation of glomerular epithelial cells. *Am J Pathol* 2002; 161: 53-61.
52. Ray PE, Liu XH, Xu L, Rakusan T. Basic fibroblast growth factor in HIV-associated haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 586-93.
53. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvadio G, et al. Nephric redistribution on podocytes is a potential pathomechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephrotic syndrome. *Am J Pathol* 2001; 158: 1723-31.
54. Asanuma K, Mundel P. The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 255-9.
55. Eustace JA, Nuernberger E, Choi M, et al. Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids. *Kidney Int* 2000; 58: 1253-60.
56. Wei A, Burns GC, Williams BA, et al. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003; 64: 1462-71.