

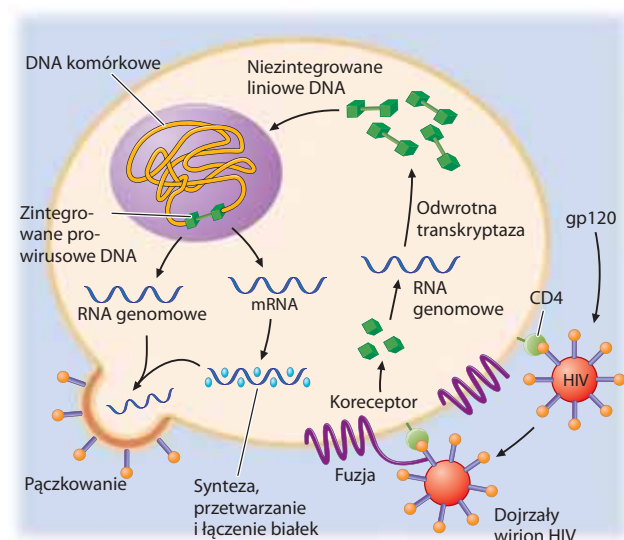
RYCINA 31-1

A. Obraz HIV z mikroskopu elektronowego. Rycina przedstawia typowy wirion po wypęczkowaniu z powierzchni limfocyta T CD4+, razem z dwoma dodatkowymi, niezupełnymi wirionami w procesie pączkowania z błony komórki. **B.** Budowa HIV-1, przedstawiono białka otoczki – zewnętrzne gp120 i wewnętrzne gp41, genomowe RNA, enzym odwrotna transkryptaza, wewnętrzną błonę p18(17) (macierz) oraz białko p24 (kapsyd) (copyright by George V. Kalvin). (Zaadaptowano z: R. C. Gallo: *Sci. Am.* 256:46, 1987).

lity complex – MHC) klasy I i II. Struktura HIV-1 została schematycznie przedstawiona na rycinie 31-1B.

CYKL REPLIKACYJNY HIV

HIV jest wirusem RNA, którego cechą wyróżniającą jest odwrotna transkrypcja genomowego RNA na DNA przez enzym *odwrotną transkryptazę*. Cykl replikacyjny HIV rozpoczyna się od wiązania z silnym powinowactwem białka gp120 do swojego receptora



RYCINA 31-2

Cykl replikacyjny HIV. Zobacz opis w tekście. (Zaadaptowano z: A.S. Fauci: *Nature* 384:529, 1996).

– cząsteczki CD4 – na powierzchni komórki gospodarza (tab. 31-2). Cząsteczka CD4 występuje głównie na subpopulacji limfocytów T odpowiedzialnych za funkcje pomocnicze lub indukujące w układzie immunologicznym. Jej ekspresję stwierdza się również na powierzchni monocytów/makrofagów oraz komórek dendrytycznych/Langerhansa. Po związaniu przez cząsteczkę CD4 białko gp120 przechodzi zmianę konformacyjną, która ułatwia wiązanie do któregoś koreceptora. Dwoma głównymi koreceptorami dla HIV-1 są receptory chemokin CCR5 i CXCR4. Po związaniu białka otoczki wirusa z cząsteczką CD4 następuje gwałtowna zmiana konformacji otoczki wirusa z odsłonięciem cząsteczki gp41, poprzez którą dokonuje się fuzja z błoną komórki gospodarza. Po fuzji genomowe RNA wirusa zostaje odsłonięte i wnika do wnętrza komórki docelowej (ryc. 31-2). Następnie enzym odwrotna transkryptaza, obecny w zakażającym wirionie, katalizuje odwrotną transkrypcję genomowego RNA na podwójną nicię DNA. Ta przemieszcza się do jądra, gdzie integruje się w częściowo, choć nie całkowicie, przypadkowy sposób z chromosomami komórki gospodarza dzięki działaniu *integrazy* – kolejnego enzymu kodowanego przez wirusa. Preferencyjnymi miejscami integracji HIV w jądrowym DNA są aktywne geny i regiony gorących miejsc (*hotspots*). Taki prowirus może pozostać nieaktywny (latentny) transkrypcyjnie lub też może ujawniać różne poziomy ekspresji genów, aż do aktywnej produkcji wirusa.

Aktywacja komórki odgrywa ważną rolę w cyklu życiowym HIV i jest krytyczna dla patogenezy cho-

roby HIV. Po początkowym związaniu i wnikięciu wirionów do komórki docelowej niekompletne, odwrotnie przetranskrybowane elementy wirusowego DNA są niestale w nieaktywowanych komórkach docelowych i nie zintegrują się skutecznie z genomem komórki gospodarza, o ile krótko po zakażeniu nie nastąpi aktywacja komórki. Co więcej, odpowiedni poziom aktywacji komórki gospodarza jest konieczny do rozpoczęcia przepisywania wbudowanego DNA prowirusa albo na genomowe RNA, albo na mRNA. Ten ostatni proces nie musi koniecznym być związany z oczywistą ekspresją klasycznych powierzchniowych markerów aktywacji. W tym aspekcie aktywacja ekspresji HIV ze stanu latentnego zależy od interakcji wielu czynników komórkowych i wirusowych. Po transkrypcji mRNA HIV podlega translacji na białka, które przechodzą modyfikacje na drodze glikozylacji, mirystylacji, fosforylacji i rozszczepienia. Część wirionu formowana jest przez połączenie białek HIV, enzymów i genomowego RNA przy błonie plazmatycznej komórek. Pączkowanie potomnego wirionu następuje przez wyspecjalizowane domeny w podwójnej warstwie lipidowej błony komórkowej gospodarza, nazywane raftami lipidowymi (*lipid rafts*), gdzie część wewnętrzna wirionu uzyskuje swoją zewnętrzną otoczkę. Następnie kodowana przez wirusa proteaza katalizuje rozszczepienie prekursorowego białka Gag-Pol, co prowadzi do powstania dojrzałego wirionu. Przebieg cyklu replikacyjnego wirusa jest silnie uzależniony od wielu produktów genów regulatorowych wirusa. Podobnie też każdy etap cyklu replikacyjnego HIV stanowi faktyczny lub potencjalny cel interwencji terapeutycznej. Dotychczas enzymy odwrotna transkryptaza i proteaza dały się poznać jako klinicznie podatne na zniszczenie przez środki farmakologiczne. Niedawno inhibitory fuzji wirusa z komórką docelową okazały się obiecujące terapeutycznie, zaś inhibitory wirusowego enzymu integrazy są w fazie badań klinicznych.

PATOFIZJOLOGIA I PATOGENEZA

Wyróżniającą cechą choroby HIV jest głębokie upośledzenie odporności, wynikające przede wszystkim z postępującego ilościowego i jakościowego upośledzenia subpopulacji limfocytów T, określanymi jako *komórki T-pomocnicze* lub *komórki T-indukujące*. Gdy liczba komórek T CD4+ spada poniżej pewnego poziomu, pojawia się wysokie ryzyko rozwoju różnych chorób oportunistycznych, zwłaszcza infekcji i nowotworów, które stanowią choroby wskaźnikowe

AIDS. Niektórych cech klinicznych AIDS, takich jak mięsak Kaposiego i nieprawidłowości neurologiczne, nie można w pełni wytłumaczyć immunosupresyjnym działaniem HIV, jako że powikłania te pojawiają się wcześniej, zanim rozwinie się głębokie upośledzenie odporności.

NEUROPATHOGENEZA

Praktycznie wszyscy pacjenci z zakażeniem HIV, łącznie z tymi, u których nie ma nieprawidłowości neuropsychiatrycznych, ujawniają jakiś stopień zajęcia przez wirus układu nerwowego. Dowodem na to jest fakt, że wyniki badania płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebrospinal fluid* – CSF) są nieprawidłowe u około 90% pacjentów, nawet w bezobjawowej fazie zakażenia HIV. Do nieprawidłowości stwierdzanych w CSF należą: pleocytoza (od 50% do 65% pacjentów), obecność wirusowego RNA (około 75%), podwyższone stężenie białka (35%) oraz wskaźniki wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał anty-HIV (90%).

Głównymi rodzajami komórek ulegających zakażeniu w mózgu *in vivo* są makrofagi okołonaczyniowe i komórki mikrogleju; monocyty, które uległy już zakażeniu we krwi, mogą migrować do mózgu, gdzie osiedlają się jako makrofagi, bądź też makrofagi mogą ulec zakażeniu bezpośrednio w mózgu. Dokładne mechanizmy, dzięki którym HIV przedostaje się do mózgu, pozostają niejasne; jednak przypuszcza się, że wiążą się one, przynajmniej częściowo, ze zdolnością zainfekowanych przez wirusa i aktywowanych immunologicznie makrofagów do indukowania cząsteczek adhezyjnych, takich jak E-selektyna i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), na śródbłonku w mózgu. W innych badaniach wykazano, że wirusowe białko gp120 wzmacnia ekspresję ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) w komórkach glejowych; zjawisko to może ułatwiać wnikanie komórek zakażonych HIV do oun i sprzyjać tworzeniu się syncytiów. Chociaż istnieją doniesienia o sporadycznym zakażeniu HIV komórek nerwowych i astrocytów, nie ma przekonujących dowodów na to, że komórki mózgowie nienależące do linii monocytów/makrofagów mogą być efektywnie zakażone *in vivo*.

Osoby z zakażeniem HIV mogą ujawniać uszkodzenia istoty białej, a także zanik neuronów. Biorąc pod uwagę względny brak dowodów na zakażenie przez HIV neuronów czy to *in vivo*, czy *in vitro*, wydaje się mało prawdopodobne, by za zanik tych komórek odpowiadało ich bezpośrednie zakażenie. Przypuszcza się raczej, że HIV oddziaływał na neu-

rony i oligodendrocyty w mechanizmach pośrednich, w których białka wirusa, zwłaszcza gp120 i Tat, powodują uwolnienie endogennych neurotoksyn z makrofagów i w mniejszym stopniu z astrocytów. Ponadto wykazano, że niektóre białka HIV-1 (Nef i Tat) mogą wywoływać chemotaksję leukocytów, w tym monocytów, do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Monocyty mogą uwalniać neurotoksyny w wyniku zakażenia i/lub aktywacji immunologicznej. Astrocyty mogą spełniać różne funkcje w neuropatogenezie HIV. W mózgach osób zakażonych HIV wykazano reaktywną glejozę i astrocytozę, zaobserwowano również, że czynnik martwicy nowotworów α (TNF- α) i interleukina 6 (IL-6) wywołują proliferację astrocytów.

OBRAZ KLINICZNY

Całościowe, ustrojowe skutki zakażenia HIV obejmują spektrum rozciągające się od ostrego zespołu związanego z pierwotną infekcją, poprzez długie stadium bezobjawowe, aż do zaawansowanej choroby. Jak wspomniano wcześniej, powikłania neurologiczne występujące u osób zakażonych HIV mogą być albo pierwotne wobec samego procesu patogennej infekcji HIV, albo też wtórne do nowotworów związanych z HIV, zakażeń oportunistycznych lub działań niepożądanych stosowanych terapii.

CHOROBY NEUROLOGICZNE WYWOŁYWANE PRZEZ HIV

Jałowe zapalenie opon mózgowych i zapalenie mózgu

Jałowe zapalenie opon mózgowych może wystąpić w każdym stadium zakażenia HIV, z wyjątkiem stadiów bardzo późnych. Podczas ostrej infekcji pierwotnej pacjenci mogą doświadczać zespołu obejmującego ból głowy, światłowstręt i podrażnienie opon mózgowych (tab. 31-4). Pojawić się może ostra encefalopatia w wyniku zapalenia mózgu. Sporadycznie ostra infekcja może spowodować mielopatię sugerującą poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego albo neuropatię podobną do zespołu Guillana-Barrégo. Można zaobserwować zajęcie nerwów czaszkowych, przeważnie nerwu VII (przypominające porażenie Bella), ale czasami również nerwu V i/lub VIII. Wyniki badania CSF wykazują pleocytozę limfocytarną i podwyższone stężenie białka przy prawidłowym stężeniu glukozy. Zespół taki, którego klinicznie nie

TABELA 31-4

Objawy kliniczne ostrego zespołu HIV.

Ogólne

- Gorączka
- Zapalenie gardła
- Limfadenopatia
- Ból głowy/ból zagałkowy
- Bóle stawów/mięśni
- Senność/apatia
- Jadłowstręt/utrata wagi
- Nudności/wymioty/biegunka

Neurologiczne

- Zapalenie opon mózgowych
- Zapalenie mózgu
- Neuropatia obwodowa
- Mielopatia

Dermatologiczne

- Rumieniowe wykwity plamisto-grudkowe
- Owrzodzenia śluzówkowo-skinne

Źródło: z: B. Tindall, D.A. Cooper: AIDS 5:1, 1991.

można odróżnić od innych wirusowych zapaleń opon mózgowych, zwykle ustępuje samoistnie w ciągu 2-4 tygodni; jednakże u niektórych pacjentów jego oznaki i objawy mogą utrzymywać się przewlekłe. Jałowe zapalenie opon mózgowych jest rzadkie po rozwinięciu się AIDS, co wskazuje, że klinicznie jałowe zapalenie opon mózgowych przy zakażeniu HIV to choroba, w której pośredniczy układ immunologiczny.

Otępienie związane z HIV

Otępienie związane z HIV, określane również jako encefalopatia HIV lub zespół otępienny AIDS, dotykało do 25% pacjentów z AIDS w okresie przed wprowadzeniem wysoce aktywnej terapii antyretrovirusowej (*highly active antiretroviral therapy* – HAART). Jego częstość znacznie spadła, lecz przy przedłużającym się całkowitym okresie przeżycia obecnie jego częstość wzrasta. Otępienie związane z HIV jest generalnie późnym powikłaniem zakażenia HIV, które postępuje wolno w ciągu miesięcy, choć może wystąpić u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 > 350 komórek/ μ l. Pojawia się ono jako pierwsza choroba wskaźnikowa AIDS zaledwie u około 3% pacjentów z zakażeniem HIV, dlatego też bardzo rzadko poprzedza kliniczne objawy upośledzenia odporności.

Główną cechą otępienia związanego z HIV jest postępujące spowolnienie poznawcze. Na początku