

IL DANNO PROTEICO OSSIDATIVO COME MECCANISMO DI MORTE CELLULARE NELL'IMMUNODEFICIENZA DI ORIGINE LENTIVIRALE

PIEDIMONTE G.

Istituto di Patologia Generale e Anatomia Patologica, Messina.

Lo stress ossidativo è stato chiamato in causa per spiegare l'origine di varie condizioni morbose. per stress ossidativo in senso stretto si deve intendere una condizione patologica della cellula caratterizzata da uno squilibrio tra la produzione di specie reattive dell'ossigeno (reactive oxygen species, comunemente abbreviato in "ROF") e sistemi antiossidanti cellulari. Questi ultimi sono rappresentati da un insieme complesso di sistemi enzimatici, capaci di liberare la cellula dai radicali dell'ossigeno e/o di proteggere la cellula dagli effetti negativi di questi. Bersagli molecolari del danno ossidativo sono il DNA, le proteine ed i lipidi cellulari.

Il danno ossidativo è stato recentemente proposto come meccanismo patogenetico della morte cellulare nell'AIDS. Il meccanismo che lega danno ossidativo e morte apoptotica non è stato però chiarito, nemmeno in forma ipotetica, da coloro che hanno formulato l'ipotesi. Questi si sono limitati a fornire un elenco dettagliato delle condizioni morbose in cui morte apoptotica e stress ossidativo si associano, concludendo che, siccome nella progressione dell'AIDS i due fenomeni tendono ad associarsi, è verosimile che anche questa malattia possa fare parte dell'elenco delle malattie da stress ossidativo. Come si può facilmente dedurre, il ragionamento che sottende tale proposta patogenetica è di tipo analogico e si basa su valutazioni della frequenza con cui i fenomeni si rivelano. (Per un approfondimento del problema v. le ref. 1 e 2).

Il nostro gruppo di ricerca ha cercato di riproporre l'ipotesi in questione presentandola in termini di meccanismi molecolari di malattia. Il nostro ragionamento è il seguente:

- a) se davvero lo stress ossidativo ha un ruolo nella morte cellulare apoptotica questo evento deve verificarsi in linfociti attivati. Infatti, in primo luogo, è questo il tipo di cellula che tende a diminuire costantemente nell'evoluzione della malattia; in secondo luogo il linfocito deve rientrare in ciclo perchè si attivino programmi di morte apoptotica; infine solo l'attivazione di alcuni cicli metabolici è una condizione indispensabile perchè si abbia la produzione di radicali liberi dell'ossigeno;
- b) se lo stress ossidativo si manifesta realmente in queste cellule, vi deve essere una sostanziale differenza nel bilancio redox tra linfociti di soggetti sani e quelli di soggetti HIV e/o FIV positivi, visto che la deplezione apoptotica riguarda solamente questi ultimi;
- c) se il bilancio redox è alterato a qualche livello, si deve poter dimostrare una forma di danno molecolare, tipicamente ossidativa, dopo attivazione linfocitaria.

Con queste premesse abbiamo svolto una complessa sperimentazione, che coinvolge l'uso di modelli umani e felini di AIDS, i cui risultati sono elencati nella tabella allegata, che ci hanno condotto alla conclusione che il **danno maggiore sofferto dai linfociti di soggetti sieropositivi dopo attivazione linfocitaria è a carico delle proteine cellulari. Queste sono ossidativamente modificate e degradate pur essendo la velocità di sintesi iniziale per niente modificata. La conseguenza maggiore dell'insieme di tali fenomeni è che i linfociti di soggetti malati effettuano il passaggio da una fase all'altra del ciclo senza mai raggiungere la massa proteica tipica della fase G1 tardiva che consente una mitosi corretta.**

Noi proponiamo che il meccanismo con cui il danno ossidativo porta alla morte apoptotica coinvolge la perdita del controllo proliferativo da massa critica con il conseguente aumento dell'incidenza di mitosi letali. L'aumento delle mitosi letali (che si concludono con la morte invece che con la divisione cellulare) è un meccanismo noto da tempo agli studiosi del ciclo cellulare (3) che a nostro parere non si differenzia affatto dalla morte apoptotica. L'incidenza di tali mitosi letali aumenta fortemente ogni volta che una cellula effettua la transizione di fase in modo inappropriato cioè quando non è passata attraverso le tappe metaboliche tipiche della fase precedente (4).

In conclusione noi pensiamo che la morte cellulare nell'AIDS sia il risultato dell'alterazione di meccanismi di controllo della crescita cellulare e in particolare del mancato funzionamento di specifici punti di controllo del ciclo cellulare.

BIBLIOGRAFIA

1. Buttke TM e Sandstrom PA: Oxydative stress as a mediator of apoptosis. *Immunology Today*, 1994, 15:7-10.
2. Droge W, Eck HP e Mihm S: HIV induced cysteine deficiency and T cell dysfunction: a rationale for treatment with N-acetylcysteine. *Immunology Today*, 1994, 214:211-213.
3. Murray A: Cyclin ubiquitination: the destructive end of mitosis. *Cell*, 1995, 81:149-152.
4. Heichman KA e Roberts JM: Rules to replicate by. *Cell*, 1994, 79:557-562.

Danno proteico in linfociti di sangue periferico durante la fase asintomatica dell'immunodeficienza da HIV e FIV.

GATTO FIV+	UOMO HIV+
<p>La sintesi di proteine, stimolata dopo attivazione linfocitaria, aumenta ma la vita media delle proteine neosintetizzate è fortemente ridotta. La cellula ha un contenuto normale di MnSOD ed una produzione normale di IL-2 che pare presentare una normale attività.</p>	<p>Il comportamento del macchinario protido-sintetico è analogo. La MnSOD è indotta e l'IL-2 perde in attività biologica.</p>
<p>La concentrazione intracellulare in gruppi carbonilici rimane inalterata dopo attivazione linfocitaria.</p>	<p>La concentrazione di gruppi carbonile aumenta fortemente in soggetti HIV+.</p>
<p>Il sistema degradativo ATP-ubiquitina dipendente sembra attivato.</p>	<p>Il sistema degradativo ATP-ubiquitina dipendente sembra attivato.</p>
<p>L'ossidazione proteica misurata come aumento di carbonili proteici non si modifica in linfonodi di gatti FIV+ asintomatici.</p>	<p>Non sono stati eseguiti studi analoghi nell'uomo.</p>
<p>L'aumento dei carbonili proteici è significativo nel cervello di gatti FIV+ asintomatici.</p>	<p>Non sono stati eseguiti studi analoghi nell'uomo.</p>
<p>La transizione di fase G1/S nel ciclo cellulare dei linfociti attivati avviene senza che le cellule raggiungano la massa proteica critica per la transizione.</p>	<p>Linfociti HIV+ si comportano in modo analogo solo che il fenomeno è un po' meno marcato.</p>