

AIDS: OMBRE E LUCI DOPO 25 ANNI DI RICERCA

LUIGI CHIECO BIANCHI, socio effettivo

Discorso tenuto nell'adunanza solenne
del 24 maggio 2009 nella Sala dello Scrutinio di Palazzo Ducale

Secondo stime dell'OMS e dell'Agenzia Internazionale UNAIDS, nel 2007, nei cinque continenti 33 milioni di persone, di cui 2 milioni di bambini, risultano infettati con il virus dell'AIDS; le nuove infezioni sono 2.700.000, con un ritmo di 7.400 al giorno; i morti per AIDS 2 milioni. Dall'inizio della pandemia i morti si calcolano in oltre 30 milioni.

Queste cifre illustrano la gravità del problema. L'AIDS rappresenta la più disastrosa malattia infettiva che ha colpito il genere umano nel secolo scorso. Alle problematiche mediche si sono pesantemente sovrapposte questioni etico-sociali e culturali. La società del benessere, supertecnologica, che credeva di essere ormai al riparo dalle pestilenze dei secoli bui, è stata colta di sorpresa ed impreparata dal nuovo flagello. L'immaginario comune è stato sconvolto dalla intensa carica emotiva simbolica insita nel binomio sesso-sangue che, amplificato dai media, ha sollecitato paure ancestrali e generato isteria collettiva. Discriminazione di gruppi etnici appartenenti a comunità povere, emarginazione di gruppi considerati 'a rischio', esasperate rivendicazioni libertarie hanno reso difficile l'accettazione dell'AIDS non come un'inevitabile punizione divina ma come malattia, grave, da prevenire e curare.

Peraltro il nuovo morbo ha anche suscitato un inusitato fervore della ricerca scientifica coinvolgendo in una mobilitazione generale tutte le discipline biomediche: ad oggi quasi 200.000 articoli su

argomenti attinenti all'AIDS sono apparsi su riviste internazionali e le ricadute in termini di nuove conoscenze concettuali e tecniche in settori non strettamente correlati all'AIDS sono state incredibilmente prolifiche.

Il mio compito oggi è quello di illustrare lo stato attuale delle ricerche 25 anni dopo la dimostrazione che la pandemia AIDS è causata da un virus. Dovrò forzatamente, per limiti di tempo, dare solo dei flash sui molteplici e peculiari aspetti dell'AIDS, lasciando intravedere quanto è stato fatto e quanto rimane ancora da fare.

Ma perché un Oncologo, anche se non clinico, parla di una malattia infettiva? L'agente dell'AIDS è strettamente imparentato con alcuni virus che negli animali e nell'uomo inducono neoplasie. Gli scopritori del virus e tutti coloro che, almeno nei primi anni, furono impegnati negli studi sull'AIDS sono ricercatori che in quel tempo erano specificamente coinvolti nella sperimentazione in campo della virologia e della immunologia oncologica. Chi vi parla ha iniziato e per lungo tempo focalizzato la propria attività scientifica studiando virus che, nel topo, inducono leucemie e sarcomi. Fu naturale quindi che, a partire dagli anni '80, il *know how* concettuale e metodologico acquisito venisse convogliato verso le ricerche sull'AIDS e sul suo agente causale.

Un secondo non trascurabile motivo è rappresentato dal fatto che nella sindrome da immunodeficienza svolgono un ruolo di primo piano alcuni tumori: analisi recenti rilevano anzi che attualmente la causa più frequente di decesso in corso di AIDS è una neoplasia. Studiare i meccanismi di questa patologia neoplastica, i rapporti tra sistema immunitario e cancro, le possibili strategie per la prevenzione e la cura dei tumori AIDS-associati, sono tutti argomenti affascinanti della Oncologia clinica e sperimentale.

L'inizio della pandemia

La storia dell'AIDS inizia ufficialmente nel giugno 1981 quando ai Centri nazionali per il controllo delle malattie infettive (CDC) di Atlanta, negli Stati Uniti, giunse una segnalazione concernente il consumo di un chemioterapico, la pentamidina, utilizzato nella

terapia della polmonite da *Pneumocisti carinii*: 5 giovani maschi sani a pochi giorni di distanza l'uno dall'altro erano stati colpiti da questa grave affezione che si manifesta di solito in bambini o in persone anziane, soggetti cioè con deficiente reattività immunitaria. Nelle settimane successive altre preoccupanti segnalazioni pervenivano dai grandi aggregati urbani della costa orientale (New York e Boston) e della costa occidentale (San Francisco e Los Angeles): i pazienti, oltre alla polmonite, presentavano una neoplasia cutanea piuttosto rara, il sarcoma di Kaposi, nota per insorgere quasi esclusivamente in soggetti anziani.

Si configurò così una sindrome nuova caratterizzata da aumento di volume dei linfonodi, infezioni opportunistiche, sarcoma di Kaposi. Gli esami di laboratorio misero inoltre in evidenza nel sangue una marcata diminuzione dei linfociti T, in particolare della frazione definita «helper» CD4 positiva, e ciò in accordo con il grave deficit immunitario. Un elemento conferì subito una nota distintiva alla sindrome: i pazienti erano nella grandissima maggioranza maschi omosessuali giovani e questo fece sì che si parlasse di «polmonite dei gay», «cancro dei gay» e venne persino proposto il termine di GRID, acronimo di *gay-related-immunodeficiency*. Inizia quindi a delinearci la propensione, durata purtroppo molti anni, a stigmatizzare gli omosessuali quali presunti untori della peste del XX secolo.

Ben presto però la sindrome viene segnalata anche in alcuni soggetti riceventi emotrasfusioni, negli emofilici trattati con prodotti emoderivati e nei tossicodipendenti che assumono droga per via endovenosa e che utilizzano più volte fra loro la medesima siringa. Il rapido susseguirsi dei casi e l'estendersi dei focolai, peraltro sempre concentrati nella costa orientale e in California, induce gli epidemiologi statunitensi a parlare ormai di epidemia e nel giugno 1982 viene introdotta la denominazione definitiva di sindrome da immunodeficienza acquisita o AIDS.

In Europa l'epidemia inizia con un lieve ritardo. È principalmente in Francia, Belgio, Svizzera e Regno Unito che vengono identificati individui colpiti da AIDS. I gruppi «a rischio» sono i medesimi: omosessuali, tossicodipendenti, emofilici e soggetti emotrasfusi. In Francia e in Belgio emergono però casi di ammalati

provenienti dai Paesi africani francofoni, soprattutto Zaire, Ruanda e Uganda: ricerche epidemiologiche mettono subito in evidenza come l'AIDS è presente nell'Africa sub-sahariana ove però si propaga principalmente per contagio eterosessuale, colpendo quindi sia uomini che donne.

L'epidemia dunque si diffonde in maniera esponenziale nei tre continenti e diventa una vera pandemia. Compaiono inoltre i primi casi di AIDS in bambini nati da madri ammalate delineandosi così un ulteriore importante gruppo di individui a rischio.

In Italia i primi casi di AIDS sono diagnosticati nel 1982 in omosessuali che avevano soggiornato all'estero, ma alla fine del 1984 solo una decina di casi venivano registrati, soprattutto tossicodipendenti, essenzialmente localizzati in Lombardia e Lazio. Ciò induceva il Ministero della Sanità a ritenere che il nostro Paese fosse esente dall'epidemia: purtroppo negli anni seguenti anche in Italia si doveva assistere ad una drammatica impennata del numero degli individui affetti da AIDS.

La scoperta del virus

Nonostante alcune iniziali fantasiose ipotesi ritenessero che l'AIDS potesse essere provocata da pratiche voluttuarie, da farmaci e persino da una presunta attività immunodepressiva dello sperma, la maggioranza degli epidemiologi si orientò subito verso un agente infettivo trasmesso per via sessuale o attraverso sangue contaminato. Le ricerche si indirizzarono quindi verso microrganismi noti (herpes simplex, citomegalovirus) la cui azione sul sistema immunitario sembrava legata a co-fattori ambientali (stile di vita, etc.), ovvero verso un agente virale del tutto nuovo, di origine umana o animale. Va ricordato che pochi anni prima era stato isolato negli Stati Uniti, presso il National Cancer Institute di Bethesda, nel laboratorio del Dr. Robert Gallo, un nuovo virus ritenuto responsabile delle leucemie e linfomi maligni che insorgevano in individui adulti, in focolai endemici, nel sud del Giappone, nelle isole del bacino caraibico e nell'Africa equatoriale. Questo virus designato con l'acronimo HTLV (virus umano della leucemia a cellule T) è il primo rappresentante nell'uomo della

famiglia dei retrovirus, molto diffusa nel regno animale e ben rappresentata nella scala evolutiva fino ai primati. Era inoltre da molto tempo nota una patologia da immunodeficienza sostenuta nel gatto da un retrovirus.

Come già accennato, molti ricercatori negli USA e in Europa, particolarmente esperti nello studio delle caratteristiche bio-molecolari e delle proprietà oncogene dei retrovirus animali, iniziarono attivamente ad indagare sul presunto agente virale causa dell'AIDS. Così nel 1983 un gruppo di virologi dell'Istituto Pasteur di Parigi, guidato da Françoise Barrè-Sinoussi, Jean-Claude Chermann e Luc Montagnier, da una biopsia linfonodale di un soggetto con sintomi di immunodeficit riuscì a rilevare i primi segnali della presenza di un retrovirus. Qualche mese più tardi, nel 1984, il team dei ricercatori di Bethesda, coordinato da Robert Gallo, in quattro contemporanei articoli scientifici, rese noto di aver isolato da malati di AIDS un retrovirus molto simile a HTLV. Inoltre, nello stesso laboratorio, era stato possibile coltivare in vitro per la prima volta il virus, caratterizzarne gli aspetti morfologici e mettere a punto un test diagnostico svelando anticorpi specifici nel siero dei malati con AIDS.

Questi primi lavori, ben presto confermati in altri laboratori, furono tuttavia il principio di una annosa e violenta disputa tra Montagnier e Gallo sulla priorità della scoperta. La controversia, alla quale parteciparono non solo le Istituzioni a cui afferivano i due laboratori, l'Istituto Pasteur e i National Institutes of Health, ma anche i Governi francese e statunitense, e che aveva come sottofondo non irrilevanti motivi economici legati alla brevettazione dei materiali e dei procedimenti diagnostici, fu risolta solo apparentemente nel 1987 con un documento congiunto approvato da Montagnier e Gallo, pubblicato dalla rivista *Nature*, nel quale si stabiliva la cronologia delle ricerche sull'AIDS e i contributi dei due gruppi.

Anche se non formalmente, la polemica è continuata negli anni successivi fino a culminare con l'assegnazione lo scorso anno del premio Nobel per la Medicina esclusivamente a Françoise Barrè-Sinoussi e Luc Montagnier, disconoscendo così in maniera non certo imparziale (a parere di molti ricercatori coinvolti negli studi

sull'AIDS, incluso chi vi parla) l'apporto determinante di Gallo e dei suoi collaboratori nella identificazione e successiva caratterizzazione dell'agente causale dell'AIDS.

Individuato il virus, designato poi definitivamente come virus dell'immunodeficienza umana o HIV, e ottimizzati i metodi diagnostici dell'infezione, prese l'avvio negli Stati Uniti e in Europa un imponente programma di ricerca volto alla comprensione dei meccanismi patogenetici alla base del difetto immunologico nonché alle strategie di prevenzione e terapia.

In Italia fu varato nel 1988 un progetto nazionale di ricerca sull'AIDS che, gestito dall'Istituto Superiore di Sanità e coordinato dal compianto collega e amico Giovanni Battista Rossi, ebbe il merito di coagulare i migliori gruppi di clinici e ricercatori sperimentali già attivi nella lotta all'AIDS, richiamando altresì dall'estero giovani brillanti studiosi. Furono anni di grande entusiasmo e di grande impegno corale: virologi, immunologi, infettivologi lavoravano l'uno accanto agli altri, stimolati anche dall'interesse delle organizzazioni di volontariato, prima fra tutte l'ANLAIDS e, incredibile a dirsi, con l'appoggio di alcuni politici illuminati. Tra i Paesi europei l'Italia assunse una posizione preminente: in editoriali sulle riviste *Nature* e *Science*, il Progetto di ricerca italiano fu portato ad esempio per rilevante produttività scientifica e per correttezza e trasparenza di gestione basata su stretti criteri di «peer review» internazionale. Ulteriore riconoscimento del prestigio acquisito fu l'assegnazione all'Italia della VII Conferenza internazionale sull'AIDS svoltasi a Firenze nel giugno 1991, nella quale ho avuto l'onore di affiancare come co-chairman Giovanni Battista Rossi.

Purtroppo il progetto nazionale di ricerca sull'AIDS negli anni più recenti ha segnato il passo con finanziamenti sempre più ridotti e dilazionati con intervalli anche di anni. Molti laboratori hanno dovuto cambiare linea di ricerca e la competitività scientifica a livello internazionale è andata rapidamente scemando.

Nel Veneto, nel 1987 il Governo regionale istituì due Centri di riferimento sull'AIDS, a Padova e a Verona. In particolare a Padova il Centro comprendeva l'Istituto di Oncologia (e successivamente il Dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche) per la pluriennale esperienza acquisita nel campo dei retrovirus oncogeni.

Nel polo padovano, in stretta collaborazione con i colleghi infettivologi e pediatri, si costituiva un gruppo operativo particolarmente competente nella ricerca virologica ed immunologica e si realizzava un team di eccellenza nel settore dell'AIDS pediatrico, ancor oggi leader in ambito europeo: il progetto PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS), dal 1991 coordinato per gli aspetti clinici dal Dipartimento di Pediatria e per quelli immunovirologici dal dipartimento di Scienze Oncologiche e Chirurgiche, riunisce attualmente 80 strutture pediatriche appartenenti a 15 Paesi europei e conduce 15 studi che coinvolgono 1.500 bambini infettati da HIV.

Il virus dell'immunodeficienza umana e suoi meccanismi d'azione

La famiglia dei Retrovirus, a cui afferisce l'HIV, prende il nome dalla trascrittasi inversa, enzima chiave del ciclo replicativo virale che consente al genoma-RNA di essere retrotrascritto in DNA, forma intermedia definita pro-virus; questo si integra nel DNA cromosomico della cellula ospite e, utilizzando gli enzimi cellulari, è successivamente trascritto dando origine a una nuova progenie virale. La caratteristica singolare dei retrovirus è quindi rappresentata dall'inserimento stabile del proprio corredo genico nel genoma della cellula ospite. Altra peculiarità del virus consiste nello scegliere come bersaglio elettivo le cellule del sistema immunitario, segnatamente i linfociti T helper o regolatori CD4 positivi, le cellule dendritiche, i macrofagi.

La selettività dell'infezione deriva dalla presenza sulla membrana di queste cellule di recettori specifici per il virus quali appunto il CD4 e recettori per le chemochine, molecole coinvolte nell'infiammazione.

Sono due i sottotipi principali di HIV: l'HIV-1 diffuso principalmente in Europa, Stati Uniti e nei Paesi asiatici (e a cui faremo riferimento nel corso di questa esposizione), e l'HIV-2 più comune nell'Africa occidentale e relativamente attenuato nella sua patogenicità. È ormai accertato che entrambi i sottotipi sono originati attraverso trasmissione transspecie di retrovirus autoctoni delle

scimmie. In analogia con quanto avviene per le più comuni zoonosi (ad esempio l'influenza aviaria) nelle specie di origine il virus è scarsamente dannoso mentre il passaggio all'uomo comporta quasi sempre una mutazione genica con aumento spiccato della patogenicità.

Sebbene l'HIV causi negli individui infetti riduzione della sottopopolazione linfocitaria T CD4+ i meccanismi responsabili di questo effetto non sono tuttora completamente chiariti. In realtà, un'azione citopatica diretta del virus può spiegare solo in parte la marcata deplezione linfocitaria osservata nell'AIDS: c'è abbastanza consenso nel ritenere che, nel promuovere la immunodeficienza, un ruolo rilevante sia svolto da una intensa continua stimolazione del sistema immunitario che, negli individui infettati da HIV, provoca a lungo andare un esaurimento delle difese immunitarie. Si verificherebbe cioè una situazione paradossale nella quale da un lato il virus provoca direttamente o indirettamente iperstimolazione dei vari compartimenti del tessuto linfoide, dall'altro mette in atto diverse strategie per eludere la reazione dell'ospite, quali la variabilità antigenica, lo stato di latenza, la propagazione da cellula a cellula, l'acquisizione di proteine di membrana della cellula ospite con conseguente mimetismo.

Le ricerche in questo settore sono numerosissime. Sin dai primi studi era apparso chiaro che l'aumento di volume dei linfonodi e il loro aspetto microscopico nelle fasi iniziali dell'infezione stavano ad indicare una marcata proliferazione linfocitaria reattiva. Esami di laboratorio documentavano un incremento spiccato delle gammaglobuline nel sangue con un netto aumento del numero delle cellule produttrici anticorpi, i linfociti B. Nei nostri laboratori di Padova veniva dimostrato che nel sangue dei soggetti sieropositivi è documentabile una frazione considerevole di linfociti B che produce anticorpi specifici contro l'HIV. Per inciso, questa osservazione ha costituito la base per la messa a punto di un test diagnostico per distinguere tempestivamente nei bambini nati da madri infettate un reale contagio con il virus o semplicemente una positività per anticorpi trasmessi passivamente dalla madre attraverso la placenta e che persistono nel neonato per parecchi mesi; coltivando in vitro i linfociti B di questi piccoli pazienti è infatti possibile distinguere

i casi di vera infezione, caratterizzati dalla produzione di anticorpi specifici per HIV, da quelli – per fortuna la maggioranza – nei quali la sieropositività è solo dovuta al passaggio passivo di anticorpi materni. Questo saggio diagnostico, cruciale per poter iniziare sin dalle prime settimane di vita un'adeguata terapia antiretrovirale, è stato largamente adottato fino a quando sono state realizzate tecniche molecolari per la evidenziazione e quantificazione del virus nel sangue dei bambini.

L'osservazione che alcuni individui infetti, pur essendo viremici e non ricevendo terapia, sopravvivono per molti anni in assenza di segni clinici di deficit immunitario, ha destato interesse. In questi individui, definiti appunto «long term non progressors» chiaramente il virus ha un trascurabile effetto citopatico sui linfociti T e non provoca iperstimolazione del sistema immunitario. Probabilmente fattori genetici insiti nell'ospite, alcuni noti altri ancora da chiarire, sono responsabili della relativa refrattarietà allo sviluppo dell'immunodeficienza.

In definitiva, ad oggi, una interpretazione univoca per la patogenesi dell'AIDS è ancora assente nonostante il perdurare di vivaci ricerche in questo settore.

Storia naturale dell'infezione da HIV

Come già accennato l'HIV penetra nell'organismo per via parenterale, spesso attraversando le mucose in modo inapparente, veicolato da liquidi biologici quali sangue, sperma, secrezioni vaginali; scarsamente efficace è la trasmissione attraverso la saliva, mentre il latte materno costituisce frequente fonte di contagio dei neonati, eventualità questa particolarmente preoccupante nei Paesi africani ove è ovviamente problematica l'interruzione dell'allattamento al seno.

A distanza di 2-8 settimane dal contagio la maggior parte dei soggetti infettati presenta il quadro clinico non specifico dell'infezione acuta con sintomi simil-influenzali; è anche documentabile viremia e un iniziale scompaginamento e depauperamento del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale. Di solito dopo 3-6 mesi dal

contagio compaiono anticorpi specifici e si instaura la sieropositività, marcatore perenne dell'infezione. È da sottolineare che nei casi, oggi sempre più frequenti, di trasmissione eterosessuale il quadro di infezione acuta può passare inosservato sicché la diagnosi viene effettuata tardivamente e costituisce una sorpresa per il paziente portatore ormai di segni di deficit immunologico conclamato.

All'infezione primaria segue una fase di latenza clinica, lunga talvolta alcuni anni, caratterizzata da progressiva bassa o assente viremia e lenta riduzione dei linfociti CD4 nel sangue.

Molteplici quadri di patologie d'organo possono essere presenti e, fra questi, particolarmente invalidante è la sindrome demenziale, di patogenesi incerta, che consiste nel progressivo deterioramento della sfera cognitiva con danneggiamento della memoria, della capacità di giudizio, dell'orientamento spazio-temporale, della capacità di gestire attività sociali, familiari e lavorative.

Altra patologia particolarmente grave è quella neoplastica. Come già accennato, sarcomi di Kaposi e linfomi, con l'aggiunta del carcinoma della cervice uterina, sono molto frequenti negli individui infetti da HIV: per il sarcoma di Kaposi, nei primi anni della epidemia, era stato calcolato un rischio oltre 1.000 volte superiore per le persone infette rispetto alla popolazione generale. Queste neoplasie hanno come substrato patogenetico precipuo la scarsa reattività immunitaria che consente una riattivazione o una nuova infezione da parte di altri virus oncogeni che sono responsabili ultimi del tumore, e cioè il virus erpetico tipo 8 associato al sarcoma di Kaposi, il virus erpetico di Epstein-Barr per alcuni tipi di linfoma e il virus papilloma per il carcinoma della cervice.

È necessario peraltro sottolineare che la storia naturale dell'infezione da HIV, inclusa la componente neoplastica, è stata profondamente modificata con l'adozione della terapia antiretrovirale con combinazione di più farmaci, terapia che si è rivelata estremamente efficace nel ridurre la viremia e ripristinare un buon livello di risposta immunitaria. Con l'introduzione dei nuovi schemi terapeutici è stato infatti osservata una significativa diminuzione della comparsa di infezioni opportunistiche e di tumori, in particolare del sarcoma di Kaposi e dei linfomi a localizzazione primitiva cerebrale. Tuttavia, verosimilmente come conseguenza del prolungato periodo di

sopravvivenza dei pazienti, lo spettro delle neoplasie che insorgono con maggiore incidenza nelle persone HIV-positivo si è alquanto allargato ed include attualmente anche il linfoma di Hodgkin, i carcinomi del fegato, del polmone, della cute.

Terapia antiretrovirale

La zidovudina, o AZT, è il primo farmaco contro l'HIV che, sviluppato nei laboratori del National Cancer Institute statunitense nel 1985, ha avuto un'immediata approvazione dalla Food and Drug Administration per l'impiego su vasta scala a partire dal 1987; l'AZT è un inibitore della trascrittasi inversa molto selettivo e, come tale, blocca la replicazione del virus, impedendone la retrotrascrizione. In analogia con altri antivirali la sua specificità costituisce peraltro uno svantaggio nel senso che anche piccole variazioni nella sequenza della proteina virale, determinate da mutazioni puntiformi dell'acido nucleico virale, provocano resistenza del ceppo virale al farmaco. La monoterapia con AZT è stata quindi abbandonata e sostituita con cocktail di più farmaci con diverso punto di attacco nel ciclo vitale del virus. La terapia «antiretrovirale altamente attiva» o HAART, così come è stata inizialmente definita all'epoca della sua introduzione nel 1995, ha in effetti ridotto grandemente le infezioni opportunistiche e le neoplasie tipiche dell'AIDS e ha prodotto un reale miglioramento nei pazienti sia in termini di durata di sopravvivenza che di qualità di vita.

Il trattamento combinato con farmaci viene iniziato tempestivamente nel tentativo di ridurre il danno immunologico sin nelle prime fasi dell'infezione. Va sottolineato però che la terapia non è in alcun caso curativa cioè non è in grado di sradicare completamente il virus: è stato chiaramente dimostrato che la temporanea sospensione della somministrazione dei farmaci comporta in pochi giorni un immediato ritorno della viremia ad alti livelli. Questo dato indica che il virus, in fase di latenza, persiste nell'organismo in organi cosiddetti serbatoi o santuari protetti quali midollo emopoietico, linfonodi, encefalo, anche se il controllo farmacologico ne rallenta fortemente la replicazione.

La terapia antiretrovirale ha anche svolto un'azione preventiva oltremodo efficace nell'interrompere la trasmissione verticale del virus da madre a figlio. Il contagio dei neonati dalla madre infetta può avvenire precocemente in utero, ma – così come dimostrato inizialmente nei nostri laboratori e successivamente confermato da molti altri gruppi – il più delle volte la trasmissione del virus è tardiva e interviene subito prima o durante il parto. Uno studio europeo, nel quale il gruppo padovano ha avuto gran parte, ha messo in evidenza come somministrando farmaci antiretrovirali alla madre al momento del parto e al neonato nelle prime sei settimane di vita, si riesce a ridurre di oltre il 65% la trasmissione del virus. Protocolli terapeutici simili sono applicati attualmente in molti Paesi africani con il risultato di una netta diminuzione dell'incidenza dell'AIDS pediatrico.

Non mi soffermo sui complessi problemi di tollerabilità e di corretta aderenza alla terapia: si pensi ad esempio che nel corso di terapia combinata è necessario assumere continuativamente circa 25 tra pillole e compresse nel corso della giornata. È per questo che le grandi aziende farmaceutiche lavorano alacremente per compattare principi attivi diversi in un'unica compressa da assumere una sola volta al giorno. Un primo successo in tal senso è stato recentemente ottenuto.

Certamente è un business molto considerevole quello dei farmaci per l'AIDS: poche settimane or sono è stato reso noto che due «big pharma» la Glaxo SmithKline e Pfizer hanno deciso di creare una joint-venture per sviluppare e vendere medicinali contro l'HIV. Insieme le due aziende deterranno il 19% della quota di un mercato in continua crescita e che lo scorso anno ha generato ricavi per 12,3 miliardi di dollari. Una buona notizia è quella relativa alla intenzione delle due aziende di vendere i loro prodotti senza lucro in 64 Paesi in via di sviluppo e, in particolare, nell'Africa sub-sahariana dove il 5% della popolazione è affetta da AIDS. D'altronde, da tempo l'organizzazione internazionale UNITAID conduce trattative con varie aziende farmaceutiche al fine di ottenere farmaci antiretrovirali a basso costo per i Paesi in via di sviluppo: ad oggi, pur avendo molte aziende espresso disponibilità, non è stato concluso alcun accordo in tal senso.

Prevenzione

La messa a punto da parte del gruppo di Gallo di un test diagnostico per evidenziare attraverso un esame del sangue la presenza di infezione in soggetti asintomatici ha costituito un primo cruciale intervento di prevenzione che ha salvato presumibilmente centinaia di migliaia di vite umane e ha limitato grandemente la trasmissione del virus nella popolazione generale. Altissimo era infatti il rischio, nei primi anni dell'epidemia, insito nelle trasfusioni di sangue o nell'utilizzo di emoderivati per il trattamento dell'emofilia, rischio praticamente azzerato con l'adozione del test diagnostico dai centri trasfusionali e dalle aziende produttrici degli emoderivati.

Le campagne di educazione sanitaria svolte abbastanza tempestivamente dalle istituzioni di sanità pubblica e dalle organizzazioni non governative negli USA e in Europa hanno certamente contribuito a ridurre la circolazione del virus all'interno di alcuni gruppi, segnatamente omosessuali e tossicodipendenti, modificandone i comportamenti individuali. In Italia particolarmente intensa è stata la campagna diretta ai tossicodipendenti per impedire lo scambio di siringhe: i risultati sono stati positivi poiché negli anni più recenti, le nuove infezioni stimate in circa 4.000 per anno, sono scemate sensibilmente in questo gruppo di rischio, rimanendo però alte quelle contratte per via eterosessuale.

A questo proposito è doveroso un cenno al riacutizzarsi della polemica, amplificata nelle ultime settimane dai media nazionali e internazionali, sull'uso del preservativo. È ben vero, come asserito, che il suo impiego non risolve il problema dell'AIDS, ma indubbiamente è un mezzo efficace per ridurre sensibilmente il rischio di contagio, è a basso costo e relativamente facile da diffondere nei Paesi in via di sviluppo ed è privo di effetti fisici collaterali. Quanto alle obiezioni etico-religiose, pur molto rispettabili, è da osservare che i soggetti sieropositivi, anche se sottoposti a terapia, sono da considerare sempre fonte di contagio per partners sessuali: quindi l'alternativa all'uso del profilattico dovrebbe consistere nell'astinenza da rapporti sessuali per 10-30 anni, praticamente per tutto il periodo di vita sessualmente attiva. Condizione questa difficilmente realizzabile nel quotidiano e non solo nel continente africano.

Indubbiamente come per molte malattie infettive la strategia ottimale per la prevenzione dell'AIDS dovrebbe consistere in un vaccino che purtroppo, malgrado l'impiego di cospicue risorse, non è ancora disponibile. Un esempio dimostrativo dei tanti tentativi falliti è rappresentato dalla sperimentazione di un vaccino prodotto dalla Merck, anche con il supporto del NIH, sperimentazione che nelle fasi preliminari aveva fornito risultati molto incoraggianti, ma che è stata bruscamente interrotta alla fine del 2007 perché i soggetti vaccinati (3.000 pazienti reclutati negli Stati Uniti, America latina e Caraibi) non risultavano protetti ma anzi sembravano più facilmente colpiti dal virus. Grande è stata quindi la delusione tanto che i responsabili scientifici delle varie Agenzie governative, di Fondazioni private e di Aziende biotecnologiche stanno rivedendo i propri programmi con l'intenzione di riprendere gli studi di base nella speranza che nuove idee e tecnologie innovative possano far superare le difficoltà finora incontrate.

Sono molti gli ostacoli che rendono estremamente difficile la preparazione di un vaccino profilattico in grado di sterilizzare l'HIV al momento del primo contatto con l'organismo. Innanzitutto è da considerare l'ingente variabilità genetica del virus causata dai frequentissimi errori nella replicazione dell'acido nucleico virale e dagli altrettanto frequenti eventi di ricombinazione del suo DNA durante il processo di retrotrascrizione. A questo si aggiunge il notevole ritmo replicativo virale che in vivo può generare un miliardo di virioni in un sol giorno. Praticamente si può ritenere che in un medesimo individuo infetto ogni virione sia diverso dall'altro.

Un'altra difficoltà consiste nel fatto che l'infezione naturale con HIV non sollecita nell'organismo una efficace e persistente risposta immune anticorpale o cellulare così come avviene per altre malattie infettive, ad esempio morbillo o epatite B, per le quali esistono vaccini validi. Altra caratteristica, davvero peculiare, dell'HIV è quella di poter generare con estrema facilità ceppi mutanti che riescono ad eludere le difese immunitarie dell'organismo ospite. Così come avviene per la resistenza ai farmaci, la forte pressione selettiva esercitata da anticorpi e da linfociti citotossici dà origine a ceppi virali che in un ambiente sfavorevole sono in grado di adattarsi e di riprodursi. La ricerca continua comunque alacremente. Che la pre-

venzione risulti a lungo termine attuabile con un vaccino sono in molti a crederci, primo fra tutti l'NIH che, nel 2008, ha stanziato 460 milioni di dollari per finanziare progetti di ricerca sul vaccino, su un budget totale di circa 3 miliardi per l'AIDS .

Considerazioni conclusive

In conclusione, il bilancio di 25 anni di ricerca può ritenersi positivo poichè un'enorme massa di informazioni è stata ottenuta sulla biologia del virus e sulla fisiopatologia del sistema immunitario, con una immediata ricaduta pratica nella scoperta di farmaci attivi contro il virus: gli attuali protocolli terapeutici consentono un considerevole aumento della sopravvivenza ed un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti, nonchè la quasi completa inibizione della infezione perinatale.

Certo, non si riesce a sradicare definitivamente l'HIV dall'organismo infettato, e verosimilmente non si riuscirà mai: probabilmente ci si dovrà rassegnare a convivere con esso, sperando che il suo potere letale si attenui nelle future generazioni sino al raggiungimento di una compiuta simbiosi. In fondo il genoma umano è ben zeppo di sequenze retrovirali.

Le ricerche sul vaccino anti-HIV hanno dato ad oggi risultati negativi, ma anche in questo campo le conoscenze acquisite sono tante e potranno utilmente guidare gli studi futuri.

Lo stato attuale dell'andamento epidemiologico della pandemia di AIDS è molto vario nelle diverse aree geografiche; pressoché stabilizzata in Europa e negli Stati Uniti, in espansione ma con interventi di controllo in atto da parte della Sanità pubblica nel sud-est asiatico e nell'America latina, in netta progressione purtroppo nel continente africano. Particolarmente nei Paesi sub-sahariani l'AIDS continua mietere vittime: con la partecipazione della tubercolosi e della malaria – le tre malattie della povertà – una intera generazione è stata spazzata via e bambini privati dei genitori vengono allevati dai nonni o sono affidati a strutture di volontariato. Volontariato che in modo molto sommesso sta compiendo miracoli anche in campo di AIDS.

Nel Sud Africa negli scorsi anni la situazione è stata ulteriormente aggravata dal negativismo espresso dall'allora Presidente Thabo Mbeki circa il riconoscimento dell'HIV come causa dell'AIDS: per anni i test diagnostici sono stati interrotti nelle banche del sangue e nei reparti di ostetricia, e l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali è stato negato ai malati. Una stima delle conseguenze di tale criminale atteggiamento reputa in 330.000 le persone morte con AIDS e in 35.000 i neonati infettati dall'HIV.

Sull'Africa c'è però una nota positiva: per iniziativa congiunta del Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, del US-funded President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR) e della Bill and Melinda Gates Foundation, circa 3 milioni di persone con AIDS sono trattati con farmaci antiretrovirali in diversi Paesi. Non è molto, ma è un inizio di solidarietà che il mondo occidentale è tenuto a manifestare.

A questo proposito ricordo bene, e mi piace riproporle perché estremamente pertinenti, le parole conclusive del discorso tenuto tre anni or sono dal Collega Professor Ignazio Musu in questa sala:

Eppure la capacità di sconfiggere la povertà estrema a livello mondiale dovrebbe essere la risposta minima per essere credibile da parte di chi afferma di voler diffondere in tutto il mondo i principi di libertà e di uguaglianza sui quali le società democratiche dei Paesi avanzati pretendono di essere costruite.

RIASSUNTO

L'AIDS è la più disastrosa malattia infettiva che abbia colpito il genere umano nel secolo scorso: dall'inizio della pandemia i morti si calcolano in oltre 30 milioni e in alcune aree geografiche un'intera generazione è stata soppressa. L'isolamento e la caratterizzazione dell'agente causale, l'HIV, hanno generato una gran mole di lavoro in ogni campo della ricerca biomedica; ma, ad oggi, dopo 25 anni, non è purtroppo del tutto noto il meccanismo con cui il virus provoca lo sconvolgimento della reattività immunitaria, non è disponibile un vaccino in grado di prevenire l'infezione e la pandemia attacca ancora massicciamente le popolazioni dell'Africa sub-sahariana. Tuttavia la terapia farmacologica anti-retrovirale, pur non riuscendo ad eliminare completamente il virus dall'organismo, ha aumentato in maniera considerevole la sopravvivenza e migliorato la qualità di vita dei pazienti, riducendo anche drasticamente la trasmissione perinatale dell'infezione. È auspicabile che la gran massa di informazioni ottenute sulla biologia del virus e sulla fisiopatologia del sistema immunitario, insieme a una più mirata, costante educazione sanitaria e a migliorate condizioni economiche delle popolazioni più povere, possano in un futuro non lontano portare ad avere ragione dell'effetto devastante che l'AIDS causa nei confronti del singolo individuo e dell'intera società umana.

ABSTRACT

AIDS was the most devastating infectious disease to have struck the human race last century. It is calculated that more than 30 million people have died since the start of the pandemic and in some geographical areas an entire generation has been wiped out. The isolation and characterisation of the causal agent, HIV, have generated an enormous amount of work in every field of biomedical research. But so far, after 25 years, the mechanism with which the virus causes the overthrow of immune reactivity is unfortunately still not fully understood, a vaccine able to prevent the infection is not available and the pandemic is still violently attacking the people of sub-Saharan Africa. However, antiretroviral pharmacological therapy, though not able to completely eliminate the virus from the organism, has considerably increased survival rates and improved the quality

of patients' lives, also significantly reducing perinatal transmission of the infection. It is hoped that the great amount of information obtained on the biology of the virus and on the physiopathology of the immune system, along with more targeted, ongoing health education and improved economic conditions of the poorest populations, may in the not too distant future allow a check to be made of the devastating effect of AIDS on the individual and the entire human society.