

NadirPonte

CONOSCERE  APPLICARE

Strumento per trasmettere in modo semplice gli aggiornamenti della ricerca e stabilire un raccordo tra essi e la loro applicabilità nella gestione dell'HIV quale chiave del successo clinico a lungo termine.

ATTENZIONE TERAPEUTICA **ALLA PENETRAZIONE NEI SANTUARI**

nadir 

Introduzione

L'infezione primaria da HIV ha come conseguenza la disseminazione del virus in numerose sedi dell'organismo, all'interno delle quali il virus può crescere e mutare in maniera indipendente. Infatti, nella colonizzazione di differenti organi e apparati, si possono costituire popolazioni virali alquanto diverse, condizionate ad adattarsi a particolari ambienti e soggette a differenti pressioni selettive:

1. Il sistema immunitario;
2. Le cellule target per la replicazione virale;
3. La concentrazione locale di farmaci;
4. Il ridotto interscambio tra popolazioni virali con conseguente compartimentalizzazione.

Inoltre, l'alto tasso di mutazioni cui può andare incontro rapidamente il virus accresce la distanza molecolare tra sub-popolazioni così generate. Popolazioni virali compartimentalizzate possono avere distinte caratteristiche fenotipiche, come tropismo, citopatogenicità, profilo di

resistenza ai farmaci [1].

La comprensione dei meccanismi che sono alla base della formazione di serbatoi ("santuari") virali è stata possibile mediante l'analisi delle differenti quantità di virus in diversi organi e apparati dopo l'inizio della terapia antiretrovirale. Nel 1998, Kelper e Perelson hanno proposto un modello matematico secondo cui l'eradicazione del virus dall'ospite dipende dalla capacità di sopprimere la replicazione virale in tutti i santuari e dall'eliminazione delle cellule infette da parte del sistema immunitario [2].

Nella realtà, in corso di HAART (terapia antiretrovirale altamente efficace), la concentrazione dei farmaci non risulta ottimale in tutti i compartimenti dell'organismo, per cui la soppressione virale può non esserci completamente nei siti santuario, favorendo così la selezione di virus resistenti e, di conseguenza, il fallimento della terapia stessa.

Sistema Nervoso Centrale

E' noto che, durante l'infezione primaria, l'HIV si compartimentalizza nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) infettando macrofagi e microglia. L'ingresso di HIV nel SNC avviene in stadi molto precoci dell'infezione, probabilmente attraverso il passaggio di monociti e cellule T CD4 infetti attraverso la barriera emato-encefalica [3].

L'infezione rimane, in genere, latente e non produttiva nelle prime fasi della malattia, fino allo sviluppo di immunosoppressione e di progressione verso l'AIDS. I processi patologici primitivi legati all'infezione del sistema nervoso centrale da parte di HIV possono essere sia di natura infiammatoria, demielinizzante o degenerativa, e comprendono mielopatie, neuropatie periferiche e la demenza da AIDS (AIDS dementia complex, ADC).

La perdita del controllo immunitario associata alla progressione della malattia, l'aumento dell'attivazione immunitaria sistemica e, nel SNC l'aumento del passaggio di monociti attivati e la comparsa tardiva di varianti virali a maggiore citopatogenicità, sono tutte possibili ragioni per le quali i deficit neurocognitivi si presentano, in genere, nelle fasi avanzate della malattia da HIV [3].

Recenti studi hanno indagato le dinamiche dell'infezione nel sistema nervoso centrale, nelle varie fasi della malattia, attraverso l'esame comparato delle popolazioni di HIV presenti nel sangue e nel liquor. L'aumento della carica virale al suo interno è associato frequentemente all'aggravamento della compromissione neurocognitiva [4]. Studi cinetici suggeriscono che i linfociti T CD4, che circolano tra il SNC e la periferia, giocano un ruolo importante nell'amplificazione e nel mantenimento della popolazione HIV nel SNC durante la fase asintomatica dell'infezione [5].

Nell'infezione acuta da HIV, studi comparativi tra campioni di sangue e di liquor hanno dimostrato la presenza di popolazioni virali simili. Al contrario, studi condotti nelle fasi tardive della malattia, dimostrano in alcuni casi la presenza nel liquor di varianti virali diverse da quelle presenti nel sangue e questo indica che, all'interno del compartimento cerebrale, si sono create varianti genetiche differenti, probabilmente prodotte nei macrofagi e in cellule microglia infette [4, 6].

La compartimentalizzazione genetica di varianti virali nel SNC suggerisce che, per pazienti naive alla terapia antiretrovirale, l'evoluzione virale è determinata dalla presenza di diverse popolazioni cellulari bersaglio dell'infezione e dalla pressione selettiva immunitaria [7, 8].

E' ormai abbondantemente documentato che la HAART riduce i livelli di HIV RNA nel plasma e nel liquor e migliora le funzioni cognitive a le anomalie del SNC, rilevate con studi di neuroimaging. Tuttavia, molti dei farmaci usati ora, hanno una capacità di penetrazione nel SNC relativamente bassa e questo può favorire la creazione di mutazioni nel virus e lo sviluppo di resistenze alla terapia stessa. Infatti, se la concentrazione dei farmaci all'interno del compartimento liquorale non è ottimale, la pressione selettiva esercitata dalla terapia sui ceppi virali favorisce la creazione di mutazioni di resistenza.

I farmaci antiretrovirali si differenziano in termini di penetrazione e di efficacia nel SNC, in base alle diverse caratteristiche chimico-fisiche e farmacocinetiche e alla loro capacità di interferire con la replicazione virale nei macrofagi. E' stato proposto, per definire l'efficacia di una combinazione di farmaci antiretrovirali nel SNC, il cosiddetto *CPE score* (*CNS Penetration-Effectiveness score*) (vedi Tabella). Questo score

(punteggio) è calcolato in base alla potenziale penetrazione-efficacia dei farmaci nel SNC. Il CPE score di un trattamento sarà ottenuto sommando i punteggi attribuiti ai singoli far-

maci utilizzati. Alti livelli di CPE score sono stati associati a una minore rilevazione di HIV-RNA nel liquor e a un più importante miglioramento neurocognitivo in corso di terapia.

Farmaci	CPE score (penetrazione dei farmaci nel Sistema Nervoso Centrale)			
	4	3	2	1
NRTI	Zidovudina	Abacavir Emtricitabina	Didanosina Lamivudina Stavudina	Tenofovir Zalcitabina
NNRTI	Nevirapina	Efavirenz Delavirdina	Etravirina	
IP	Indinavir/r	Darunavir/r Fosamprenavir/r Lopinavir/r Indinavir	Atazanavir/r Fosamprenavir Atazanavir	Saquinavir/r Tipranavir/r Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Inibitori dell'ingresso/ fusione		Maraviroc		Enfuvirtide
Inibitori dell'integrasi		Raltegravir		

Apparato genitale

Altri studi hanno inoltre dimostrato che, anche a livello dell'apparato genitale, si possono creare popolazioni virali sostanzialmente diverse da quelle circolanti nel sangue periferico. In particolare, pazienti con viremia non rilevabile (< 50 copie di HIV-RNA/ml) possono avere virus attivamente replicante a livello del liquido spermatico [9] e dei fluidi genitali femminili. Questo dato, oltre a dover essere valutato in termini di aumentato rischio di fallimento alla terapia per comparsa di mutazioni di resistenza, deve essere anche considerato

in termini epidemiologici per il rischio di possibile trasmissione virale per contagio sessuale.

Anche a livello genitale, i fattori che sono alla base della compartimentalizzazione virale sono rappresentati principalmente dalla diversa costituzione del sistema immunitario, dalle differenti cellule in cui avviene la replicazione virale e dalla differente concentrazione locale di farmaci rispetto al sangue periferico.

Conclusioni

La HAART, oltre a ridurre i livelli liquorali di HIV-RNA, è in grado di migliorare i disturbi neurologici HIV-correlati e la performance neurocognitiva. Per tale motivo, l'inizio della terapia antiretrovirale è fortemente raccomandato, a prescindere dal numero dei linfociti CD4, in tutti i casi in cui siano presenti alterazioni a livello del sistema nervoso centrale riconducibili ad HIV anche sotto forma di danni psichiatrici o neurocognitivi (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders* o HAND).

Affinché la terapia sia efficace nel SNC, è fondamentale che i farmaci antiretrovirali superino le barriere cerebrali e raggiungano concentrazioni adeguate in grado di inibire la replicazione virale e, a tal fine, il CPE score può rappresentare uno strumento utile nell'impostazione di una terapia. Si deve comunque ricordare che i punteggi di penetrazione-efficacia sono stati attribuiti ai farmaci mediante analisi preliminari e che vi sono verosimilmente altri fattori che influenzano la risposta alla terapia nel SNC, tra cui l'entità dell'infezione

produttiva nel SNC e la potenziale presenza di varianti virali resistenti. Inoltre, questa classificazione rappresenta uno strumento dinamico, soggetto a variazioni continue derivanti dall'evoluzione naturale delle conoscenze e dallo sviluppo di nuove molecole. Appare comunque ragionevole che una terapia, che contenga farmaci a elevata penetrazione ed efficacia nel SNC, sia indicata per il trattamento di pazienti con alterazioni neurocognitive HIV-correlate.

Per una corretta impostazione e un valido monitoraggio della terapia antiretrovirale, diventa quindi sempre più frequente la necessità di valutare quantitativamente e qualitativamente il virus presente nel liquor mediante un prelievo con puntura lombare.

Infine, una nuova sfida si apre oggi nella strategia per il controllo dell'infezione da HIV: lo studio delle caratteristiche del virus a livello di diversi organi e apparati dell'organismo.

Autore: Massimo Andreoni, Direttore Dipartimento Sanità Pubblica e Biologia Cellulare, Università Tor Vergata - Roma
Supervisione: Nadir

Bibliografia

1. Dittmar M, Simmons G, Donaldson Y, et al. Biological characterization of human immunodeficiency virus type 1 clones derived from different organs of an AIDS patient by long range PCR. *J Virol* 1997;7:5140-5147.
2. Sankale JL, Sallier R, Marlink R, et al. Distinct quasispecies in the blood and the brain of an HIV-2 infected individual. *Virology* 1996; 226:418-423.
3. Gartner S. HIV infection and dementia. *Science* 2000;287:602-604.
4. Ellis RJ, Gamst AC, Capparelli E, et al. Cerebrospinal fluid HIV RNA originates from both local CNS and systemic sources. *Neurology* 2000;54:927-936.
5. Harrington PR, Haas DW, Ritola K, et al. Compartmentalized human immunodeficiency virus type 1 present in cerebrospinal fluid is produced by short-lived cells. *J Virol* 2005;79:7959-7966.
6. Ritola K, Robertson K, Fiscus SA. Increased Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) env Compartmentalization in the Presence of HIV-1-Associated Dementia. *J Virol* 2005;79:10830-10834.
7. Rhee SY, Liu T, Ravela J, et al. Distribution of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease and Reverse Transcriptase Mutation Patterns in 4,183 Persons Undergoing Genotypic Resistance Testing. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:3122-3126.
8. Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. *Top HIV Med.* 2009;17(5):138-45.
9. Sheth PM, Kovacs C, Kemal KS, et al. Persistent HIV RNA shedding in semen despite effective antiretroviral therapy. *AIDS* 2009;23:2047-59.



nadir

www.nadironlus.org

Data di pubblicazione marzo 2011

Ringraziamo Boehringer Ingelheim Italia per il supporto a questa iniziativa

Associazione Nadir Onlus
Via Panama n. 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583 - P.IVA: 07478531002
redazione@nadironlus.org

Progetto grafico: Simona Reniè
Supervisione: David Osorio

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma