

Delta

RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL' HIV

Poste Italiane SPA
Spedizione in Abbonamento Postale
D. L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/04 n. 46)
art.1, comma 2 - DCB - Roma

Reg.Trib. Roma n.373 del 16.08.2001

N.21 GENNAIO 2005

Nadir e la Ricerca Scientifica



Nadir Onlus
FONDAZIONE

----- **Più volte** abbiamo richiamato l'attenzione dei nostri lettori sul fatto che, nonostante in Italia vi siano centri clinici adeguati e ricercatori preparati, la ricerca scientifica non è sviluppata al livello congruo per una nazione europea del terzo millennio. Abbiamo anche sottolineato le differenze nell'impegno dei governi europei per la spesa di ricerca e sviluppo e la raccomandazione del Consiglio Europeo di aumentare gli stanziamenti dei paesi dell'Unione in questo ambito, con l'obiettivo di raggiungere il 3% del PIL entro il 2010.

----- **L'Associazione** Nadir Onlus, in considerazione delle proprie finalità statutarie di lotta all'AIDS, ha istituito, in data 17 Gennaio 2005, una fondazione per la ricerca scientifica denominata "Fondazione Nadir Onlus" o "Nadir Foundation Onlus", confermando il proprio impegno nello sviluppo di un ruolo attivo delle persone con patologie croniche, sia nelle scelte che concernono la propria salute, sia nelle scelte orientate all'ottimizzazione della qualità della vita.

----- **La Fondazione** si prefigge lo scopo di contribuire - direttamente o in collaborazione con università, strutture sanitarie pubbliche e/o private, altri enti di ricerca ed altre fondazioni o associazioni o il settore privato - alla promozione e allo sviluppo della ricerca medica nel campo dell'HIV/AIDS, delle malattie infettive e delle specialità correlabili per studi scientifici, attivandosi nella ricerca scientifica, nella informazione, nella formazione e nell'istruzione.

----- **Tale obiettivo** si concretizza attraverso la realizzazione di:

- attività mirate alla ricerca nel campo bio-medico delle malattie oggetto della fondazione;
- attività che favoriscano l'applicazione dei risultati della ricerca scientifica;
- attività che promuovano l'aggiornamento dei medici sullo sviluppo delle conoscenze relative alle patologie oggetto della fondazione;
- formazione ed aggiornamento nel campo della prevenzione delle malattie oggetto della fondazione;
- divulgazione di dati e notizie sui progressi più recenti della ricerca medica ed attività di informazione sulle problematiche sociali connesse alle patologie oggetto della fondazione, anche mediante campagne di sensibilizzazione, di prevenzione e di educazione sanitaria rivolte ai cittadini.

La Fondazione, organizzazione senza fini di lucro, persegue esclusivamente la finalità d'interesse collettivo e di solidarietà sociale.

----- **Il progetto** raggiungerà i suoi obiettivi se tutti gli attori dello scenario contribuiranno, a seconda delle proprie capacità e competenze, allo sviluppo dell'organizzazione. Chiediamo pertanto l'aiuto della comunità dei pazienti e della comunità scientifica ad aiutarci a disegnare progetti utili e concreti.

Informazioni: www.nadironlus.org e fondazione@nadironlus.org

IN QUESTO NUMERO

EDITORIALE

Nadir

1

PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

Schloesser

2

HIV E ORMONI

G. Marcotullio

4

HIV E COINFEZIONE CON EPATITI B E C

S. Marcotullio

10

TOSSICITA' MITOCONDRIALE DA FARMACI

Cossarizza

13

SECONDA EDIZIONE DEL CONCORSO FOTOGRAFICO "ONE VISION"

16

un tema da non trascurare:

LA PROFILASSI POST-ESPOSIZIONE

DELTA intervista il DR. PURO e la DR.SSA ORCHI

Delta: *Dr. Puro, ci descrive il quadro nazionale sull'utilizzo della PPE quale si evince dal Registro Nazionale?*

Dr. Puro: Il Registro è stato istituito con il finanziamento dei fondi di ricerca per la lotta contro l'infezione da HIV e l'AIDS del Ministero già a partire dal 1990, facendo seguito all'emanazione delle linee guida di PPE con zidovudina o AZT. Dal 1997, dopo l'aggiornamento delle linee guida con la offerta di PPE basata sulla combinazione di farmaci antiretrovirali, il Registro ha ricevuto la segnalazione di circa 2500 casi di PPE, la maggioranza dei quali è di tipo occupazionale, cioè in operatori sanitari. Negli ultimi anni, in seguito all'estensione delle raccomandazioni ai casi di esposizione non occupazionale ed in particolare a quelle per via sessuale, il numero di PPE per queste modalità è andato aumentando ed abbiamo ricevuto circa 500 segnalazioni, 250 delle quali per esposizione sessuale. Fortunatamente, non si è verificato alcun caso di infezione.

Delta: *Dr.ssa Orchi, riceve molte richieste di NONOPEP presso il centro clinico ove lavora?*

Dr.ssa Orchi: In effetti sono sempre più numerose le persone che si rivolgono al nostro Centro perché consapevoli di aver corso il rischio di un possibile contatto con il virus HIV al di fuori delle attività lavorative. In realtà molto spesso esse non sono al corrente della possibilità di un intervento farmacologico di profilassi per ridurre il rischio di trasmissione del virus, e ne vengono informate durante il colloquio con il medico (counselling post-esposizione). In altri casi si tratta di partner HIV negativi di persone sieropositive (la cosiddetta coppia discordante), già informati ed al corrente di tale opportunità, che, a causa di "incidenti di percorso" all'interno della relazione (quali ad esempio la rottura di un profilattico durante un rapporto sessuale), vengono e chiedono direttamente di poter usufruire della

profilassi post-esposizione. Negli ultimi anni i casi di profilassi istaurata in seguito ad esposizione non occupazionale ad HIV (NONOPEP, appunto) sono andati aumentando, rappresentando il 50% del totale delle profilassi offerte presso l'INMI L. Spallanzani: il 90% dei casi di NONOPEP sono per esposizione sessuale.

Delta: *pur non essendovi ancora evidenze scientifiche che la NONOPEP garantisca al 100% la sieronegatività, ritiene, attraverso la Sua esperienza di consigliarla in tutti i casi di "incidente" e in quali in particolare?*

Dr.ssa Orchi: Non a tutti i casi che si rivolgono al nostro Centro viene offerta una profilassi post-esposizione. Ogni caso deve essere valutato singolarmente, in relazione al rischio connesso alla specifica esposizione. Esiste infatti una forte variabilità di rischio dipendente da vari fattori sia relativi al paziente fonte, cioè alla persona infetta, che alla persona esposta. Non va dimenticato che la maggior parte delle esposizioni non determina la trasmissione di HIV, ed il rischio di trasmissione in seguito ad esposizione sessuale è pressoché sovrapponibile a quello stimato dopo esposizione occupazionale, cioè in media dello 0,3-0,5 %.

Come già detto, alcune circostanze o fattori determinano un aumentato rischio di trasmissione, ed al pari di ciò che accade nella gestione delle esposizioni professionali, esistono casi in cui la profilassi è raccomandata, altri in cui può essere presa in considerazione, altri ancora in cui non è affatto indicata. L'operatore che accoglie una persona potenzialmente esposta deve conoscere i rischi connessi ad ogni esposizione ed i relativi fattori che intervengono nell'aumentare o ridurre tali rischi: solo così può fornire le corrette informazioni alla persona e discutere con essa gli eventuali benefici di una profilassi farmacologica. E' infatti importante ricordare che la decisione di accettare o rifiutare l'offerta della profilassi spetta unicamen-

te all'esposto, edotto sui rischi corsi e sui benefici potenziali, nonché sugli effetti tossici, delle terapie proposte.

Delta: *quali accorgimenti suggerisce di prendere in caso di "incidente" non occupazionale?*

Dr. Puro: E' bene che chi ritenga di aver avuto un potenziale contatto con il virus HIV si rivolga ad un centro di Malattie Infettive entro poche ore dalla esposizione. L'efficacia della profilassi nel ridurre il rischio di trasmissione sembra infatti strettamente correlata al tempo intercorso tra l'incidente e l'inizio della somministrazione dei farmaci. Per questo motivo è importante che si possa avere l'opportunità di assumere i farmaci al più presto possibilmente entro 1-4 ore, massimo entro 24 ore dalla esposizione. Infatti, vari studi hanno dimostrato che la PPE perde di efficacia quando iniziata oltre le 24 ore dalla esposizione, lo sarebbe per solo il 25% dopo 72 ore e probabilmente affatto oltre tale limite. In caso di gravi esposizioni, può essere eventualmente presa in considerazione una somministrazione dei farmaci anche dopo tale scadenza, tenendo comunque in conto che in questi casi si tratterebbe più di un trattamento precocissimo di una eventuale infezione che di una profilassi.

Dr.ssa Orchi: In caso di esposizione a rischio con persona di cui non si conosce lo stato sierologico per HIV si consiglia di chiedere al soggetto la disponibilità a sottoporsi al test. Ciò consente di evitare il ricorso a trattamenti inutili. Inoltre, con l'impiego di test di ultima generazione od il ricorso ai cosiddetti test rapidi, il risultato del test può essere disponibile entro poche ore. Se si tratta di soggetto fonte ad alto rischio per HIV, una negatività non dà comunque la certezza dell'assenza del virus, a causa del "periodo finestra", che, seppure sempre più breve con l'utilizzo di test di ultima generazione, va sempre considerato.



→ ----- In assenza di vaccini preventivi e nella lunga e forse inutile attesa di microbicidi per tutte le malattie a trasmissione sessuale, la profilassi post-esposizione (PEP o PPE), sia professionale, sia non-occupazionale, resta uno strumento per prevenire il dilagare dell'infezione da HIV, soprattutto per chi ha rapporti con vari partner e per le coppie sierodiscordanti. Richiamiamo l'attenzione dei nostri lettori su questo tema, che riteniamo sia di importanza fondamentale e di particolare interesse in special modo quando avvengono i cosiddetti "incidenti".

----- Sul numero 20 di Delta abbiamo riportato le linee guida di profilassi non-occupazionale (NONOPEP) emanate dal Gruppo Eurosurveillance. Riteniamo ora utile porre alcune domande a due esperti il Dr. Vincenzo Puro e la Dr.ssa Nicoletta Orchi, dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma. Il dr. Puro ha partecipato alla stesura delle linee guida europee e di quelle nazionali approvate nel maggio 2002 dal Ministero della Salute (reperibili sul sito <http://www.inmi.it/news/LineeGuida.htm>) e ribadite nel documento "Aggiornamento sulle conoscenze in tema di terapia antiretrovirale" della Commissione AIDS del 18 dicembre 2003. La dottoressa Orchi è a contatto quotidianamente con gli aspetti di PPE presso l'ambulatorio dell'Istituto.

Delta: in caso di "incidente" con una persona che conosco essere sieropositiva, quali informazioni devo poter fornire al medico a cui mi presento per l'eventuale PPE?

Dr.ssa Orchi: In caso di esposizione certa ad HIV, tipica delle coppie discordanti, è importante che siano raccolte informazioni su alcune caratteristiche della infezione da HIV nel paziente fonte. Ad esempio risulta fondamentale essere informati sull'ultimo valore riscontrato della carica virale, dal momento che la trasmissione è fortemente correlata alla quantità di virus cui ci si espone. Di notevole significato rappresenta inoltre l'informazione sulle terapie antiretrovirali assunte dal paziente fonte, sia al momento dell'incidente che in passato (anamnesi farmacologica del paziente). La conoscenza di tali caratteristiche rende più agevole la valutazione del rischio di trasmissione e più appropriata la scelta dei farmaci da utilizzare nella profilassi. Sono infatti sempre più numerosi i casi di fallimento terapeutico a causa dell'emergenza di ceppi virali resistenti ad alcuni farmaci. E la trasmissione di ceppi resistenti di HIV è stata ampiamente documentata anche in caso di PPE. In ultimo, al fine di fornire un counselling più completo, sarebbe bene conoscere l'eventuale presenza contemporanea nel paziente fonte di altre infezioni, quali quelle da virus dell'epatite B o C.

Dr. Puro: Attualmente questo è un punto estremamente importante. La scelta del regime più adatto deve infatti basarsi sulla valutazione caso per caso in considerazione di una possibile resistenza ai farmaci del ceppo virale del paziente fonte. La complessità di tale tematica comporta la necessità di una gestione della PPE da parte di personale esperto nell'uso di antiretrovirali, quali in genere sono gli infettivologi. Ovviamente, se possibile, sarebbe opportuno rivolgersi al centro presso il quale la "fonte", cioè la persona con infezione da HIV, è già seguita. I medici di tale centro dispongono infatti delle migliori informazioni per

decidere la combinazione di antiretrovirali più indicata. Se non fosse possibile, sarebbe comunque indicato che entrambi i componenti della coppia (fonte ed esposto) si presentassero insieme al centro di counselling. Va ribadito infine che il medico decide il tipo di PPE, ma spetta unicamente all'esposto la decisione di accettare o rifiutare la profilassi offerta.

Delta: tutti i centri clinici italiani sono in condizioni di offrire questo tipo di servizio?

Dr. Puro: Non tutte le strutture sanitarie in Italia sono in grado di offrire la PPE. I farmaci antiretrovirali sono disponibili esclusivamente presso i Centri di Malattie Infettive. Tuttavia, dal momento che l'efficacia della PPE nel ridurre il rischio di infezione dipende in modo significativo dal pronto inizio delle terapie, è auspicabile che ogni azienda sanitaria, in particolare se dotata di pronto soccorso, definisca chiaramente procedure di collegamento e collaborazione con le più vicine strutture specializzate presso le quali l'esposto dovrà essere inviato nel più breve tempo possibile, per ricevere l'adeguato counselling e l'eventuale profilassi.

Delta: se una persona che è stata già sottoposta a NONOPEP ha un secondo "incidente", può accedere nuovamente alla profilassi? E con quali accorgimenti?

Dr.ssa Orchi: Il ricorso ripetuto alla PPE potrebbe, in caso di fallimento, comportare lo sviluppo di ceppi di HIV resistenti ai farmaci antiretrovirali. Inoltre non va sottovalutata la potenziale tossicità dei farmaci antiretrovirali, seppure utilizzati per periodi limitati come nella PPE. Sono stati segnalati effetti collaterali anche molto gravi in corso di PPE: per tale motivo, nel corso della somministrazione dei farmaci, sono necessari controlli ematochimici e di funzionalità epatica e renale periodici. La tossicità degli antiretrovirali può essere ulte-

riormente influenzata dalla possibilità di interazioni con numerosi altri farmaci. Tutti questi fattori comportano la necessità che la gestione della PPE sia affidata a personale esperto nell'utilizzo dei farmaci antiretrovirali. E' bene comunque evitare comportamenti a rischio e mettere in atto tutti gli accorgimenti che evitino il contatto con il virus HIV, le cui modalità di trasmissione sono ormai ampiamente note e documentate.

Delta: in tre Paesi del mondo si stanno iniziando a sperimentare strategie di profilassi pre-esposizione (la famosa PREP di cui abbiamo parlato su Delta). Che cosa ne pensa in generale ed in particolare per le coppie sierodiscordanti?

Dr. Puro: Nel nostro paese non è attualmente prevista tale possibilità. Le esperienze a cui fa riferimento sono condotte in particolari situazioni ad elevato e persistente rischio. Una forma di PREP in uso è quella di fornire i farmaci ai soggetti con possibili comportamenti a rischio dopo averli ben informati sulle adeguate misure di prevenzione da adottare e sulla possibilità di utilizzare i farmaci come extrema ratio solo in caso di effettiva necessità. Questa in teoria è rappresentata essenzialmente dalla rottura del profilattico. Io ritengo che almeno in questo momento sia più importante, come stiamo facendo con questa intervista, diffondere la conoscenza della possibilità di PPE ed attivare i servizi adeguati. Peraltro, nelle esperienze fin qui condotte, è vero che il rischio di nuove infezioni è risultato minore nei gruppi ai quali è stata fornita la PREP, ma è altrettanto vero che sono stati segnalati comunque casi di fallimento della PREP. E' estremamente importante ribadire quanto detto in precedenza. La PPE non è una misura di prevenzione e non è infallibile. La sicurezza si ha mantenendo adeguati comportamenti sessuali "sicuri" ed in particolare utilizzando il profilattico. La PPE o la PREP non sono la pillola del giorno dopo!

HIV e ORMONI

Può essere molto difficile diagnosticare problemi relativi al sistema endocrino in persone con l'HIV. Mentre gravi problematiche endocrine sono visibili meno spesso da quando la terapia antiretrovirale è diventata largamente accessibile, alcuni esperti credono che lievi disordini del sistema endocrino siano ancora molto comuni in persone sieropositive. Questi squilibri possono avere un impatto rilevante sulla qualità della vita e molte persone con HIV potrebbero trarre giovamento controllando i livelli ormonali ed integrandoli quando appropriato. Delta ha tratto questo articolo, facendone un adattamento, da una pubblicazione americana della San Francisco AIDS Foundation.

IL SISTEMA ENDOCRINO

GLI ORMONI

Il termine "ormone" identifica genericamente qualsiasi tipologia di messaggero chimico, ma solitamente si riferisce alle sostanze chimiche prodotte dalle ghiandole endocrine. Gli ormoni giocano un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi (stato di equilibrio stazionario) e nella regolazione di numerosi processi corporei, dalla crescita e metabolismo alle funzioni sessuali e alla riproduzione. La sovrapproduzione o, al contrario, la sottoproduzione di ormoni endocrini può influenzare un'ampia gamma di condizioni mediche patologiche. Malattie come l'HIV che coinvolgono tutto il corpo possono interferire con le regolari funzioni endocrine, e gli ormoni, viceversa, possono interferire con la progressione dell'HIV.

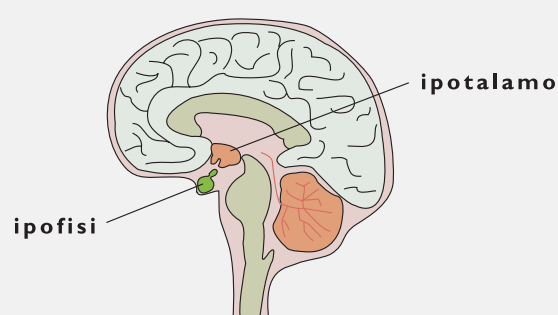
LE GHIANDOLE

Mentre le ghiandole esocrine (sudoripare, salivari, gastriche) secernono sostanze direttamente nel luogo dove operano, le ghiandole endocrine rilasciano ormoni nel flusso sanguigno che li trasporta nel corpo. Le principali ghiandole endocrine sono l'ipotalamo, l'ipofisi, la tiroide, le paratiroidi, le surrenali, le cellule pancreatiche note come "isole di Langerhans" e le gonadi (ovaie nelle femmine, testicoli nei maschi). Anche altre cellule (es. nel tratto gastrointestinale e nel cervello) secernono sostanze che svolgono funzioni endocrine.

IPOFISI ED IPOTALAMO

L'ipotalamo, situato nella parte inferiore-centrale del cervello, è il collegamento principale tra il sistema endocrino e il sistema nervoso. L'ipotalamo trasmette informazioni sulla regolazione interna e esterna del corpo, dal cervello alle altre ghiandole. Inoltre, produce e rilascia fattori di liberazione che controllano la secrezione degli ormoni dell'ipofisi anteriore, che a loro volta stimolano le ghiandole secondarie come la tiroide, le ghiandole surrenali e le gonadi. I principali fattori di rilascio secreti dall'ipotalamo sono: il fattore di rilascio dell'ormone della crescita (GHRH) il fattore di rilascio della tireotropina (TRH), della corticotropina (CRH), della gonadotropina (GnRH) e della prolattina (PRH). L'ipofisi (o ghiandola pituitaria), una ghiandola endocrina di forma ovoidale posta alla base dell'encefalo, costituisce il principale centro di regolazione endocrina dell'organismo. La parte anteriore (frontale) dell'ipofisi produce l'ormone della crescita (GH, detto anche somatotropo), che favorisce una crescita e uno sviluppo regolare (soprattutto nei bambini) e controlla il metabolismo; la tireotropina (TSH) che controlla l'attività della tiroide; l'adenocorticotropo (ACTH) che stimola la corticale surrenale; due gonadotropine - l'ormone follicolo-stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH) - che regolano l'attività dei testicoli e delle ovaie; e la prolattina, che stimola lo sviluppo delle ghiandole mammarie e la produzione di latte. L'ipofisi posteriore secerne l'ormone della ritenzione idrica (ADH o vasopressina), che

aiuta l'equilibrio dei fluidi corporei, e l'ossitocina, che innesca le contrazioni uterine durante il travaglio e la produzione di latte.



TIROIDE E GHIANDOLE PARATIROIDEE

La tiroide, una ghiandola endocrina formata da due lobi laterali collegati da un sottile istmo e situata alla base del collo, produce triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), due ormoni che regolano il valore del metabolismo basale. Questi ormoni aumentano il battito cardiaco e la dilatazione dei vasi sanguigni, influenzano l'umore ed il metabolismo, e sono necessari per la riproduzione; inoltre svolgono un'importante funzione nella crescita e nello sviluppo dei bambini. La sovrapproduzione di ormoni tiroidei (ipertiroidismo) causa un metabolismo veloce, insonnia, ansia, perdita di peso, e intolleranza al calore. Al contrario, la sottoproduzione di questi ormoni (ipotiroidismo) è caratterizzata da un metabolismo lento, stanchezza, depressione, aumento del peso, disfunzioni nervose e muscolari, e intolleranza al freddo. La tiroide secerne anche la calci-

tonina che aiuta a regolarizzare l'equilibrio di calcio e fosforo nel corpo.

In prossimità della tiroide, sono situate quattro piccole ghiandole, le paratiroidi, che secernono il paratormone (PTH). Assieme alla calcitonina il PTH concorre a regolare il livello di calcio, necessario per una corretta comunicazione neurale e per il funzionamento muscolare. L'ormone paratiroideo aumenta la concentrazione di calcio nel sangue stimolando il rilascio di calcio dalle ossa, diminuendo l'escrezione di calcio ad opera dei reni ed aumentando l'assorbimento negli intestini. La calcitonina, inversamente, inibisce il rilascio di calcio dalle ossa e aumenta la sua escrezione nelle urine.

LE GHIANDOLE SURRENALI

Le due ghiandole surrenali sono poggiate nella parte superiore di ogni rene, ma non sono aderenti ad essi. Ciascuna ghiandola surrenale è costituita da due zone ben distinte: la corticale, situata esternamente e la midollare, più interna. La midollare surrenale produce due ormoni complementari l'epinefrina (adrenalina) e la norepinefrina (noradrenalina). Come risposta allo stress fisiologico o psicologico, la midollare rilascia epinefrina, che prepara il corpo alla reazione "fight-or-flight" (combatti o scappa), accelerando il battito cardiaco e la respirazione, attivando la contrazione muscolare e stimolando il rilascio di acidi grassi (glucosio) come risorsa energetica. Solitamente la norepinefrina ha effetti opposti. La corticale surrenale produce tre tipi di ormoni: mineralcorticoidi, glicocorticoidi, e gli

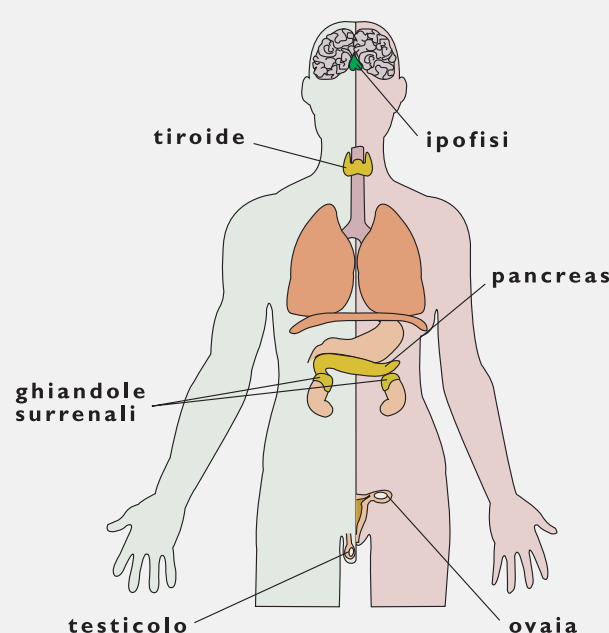
ormoni androgeni. I mineralcorticoidi, tra cui l'aldosterone, regolano l'equilibrio fra l'acqua e i sali minerali presenti nel nostro organismo. I glicocorticoidi come il cortisone, vengono chiamati anche gli "ormoni dello stress". Il cortisone influenza il sistema immunitario ed il metabolismo dei carboidrati e dei lipidi, favorendo l'afflusso di glucosio alle cellule come fonte energetica. Infine, la corticale produce gli ormoni androgeni sia nei maschi che nelle femmine (vedi la sezione successiva "Le ghiandole sessuali").

IL PANCREAS ENDOCRINO

Il pancreas è una grande ghiandola esocrina che secerne succhi pancreatici che passano direttamente nel piccolo intestino. Sono presenti inoltre ammassi di cellule epiteliali dette Isole di Langerhans che producono ormoni endocrini che regolano il metabolismo degli zuccheri e dei lipidi. Dopo un pasto, cellule beta (contenute nell'ammasso cellulare) secernono insulina, che rende possibile alle cellule l'assimilazione del glucosio e stimolano quindi il fegato e altri tessuti a conservare gli zuccheri, abbassando così il livello di glucosio nel sangue. Le cellule alfa producono glucagone, che ha l'effetto opposto, causando il rilascio degli zuccheri conservati e il conseguente innalzamento del livello di glucosio nel sangue. Altre cellule endocrine producono somatostatina, che limita il rilascio del GH ed inibisce la secrezione di insulina e glucagone.

LE GHIANDOLE SESSUALI

Sia gli uomini che le donne producono sia ormoni "maschili" (androgeni) che "femminili" (estrogeni). Tutti gli ormoni steroidei, derivati dal colesterolo, sono sintetizzati attraverso un complesso percorso che porta alla fine agli estrogeni. Gli androgeni (sia dalle gonadi che dalla corticale surrenale) possono essere convertiti in estrogeni attraverso un enzima chiamato aromatasi. I testicoli, o gonadi maschili, sono situati nello scroto. Quando sono stimolati da LH della pituitaria, i testicoli producono androgeni incluso il testosterone. Il testosterone ha due tipi di effetti sul corpo: effetti anabo-



lizzanti, che promuovono la crescita muscolare; ed effetti androgeni, che supportano lo sviluppo degli organi sessuali maschili, l'espressione dei caratteri sessuali secondari maschili e la libido (desiderio sessuale). Le gonadotropine LH e FSH inoltre controllano la produzione di sperma nei testicoli.

Le ovaie, o gonadi femminili, si trovano nella cavità pelvica. Queste ghiandole secernono estrogeni e progesterone, oltre ad una piccola parte di testosterone. Gli estrogeni causano l'espressione dei caratteri secondari femminili e lo sviluppo del seno.

Le ovaie sono inoltre il luogo di maturazione dell'ovulo (uovo). Una complessa interazione di ormoni regola il ciclo mestruale e permette la gravidanza. FSH dall'ipofisi stimola la maturazione dell'ovulo nel follicolo ovarico e la secrezione di estrogeni, che causano la proliferazione delle cellule che rivestono l'utero.

L'innalzamento degli estrogeni contrae la secrezione di LH che causa l'esplosione del follicolo e quindi il rilascio di un ovulo maturo, un processo che prende il nome di ovulazione. Quello che rimane del follicolo forma una struttura chiamata corpo luteo, che secerne progesterone. Se avviene la fecondazione, la placenta continua a produrre progesterone durante la gravidanza. Se non avviene, il livello di progesterone si abbassa, vengono le mestruazioni, e il ciclo comincia nuovamente.

COME FUNZIONANO GLI ORMONI?

La maggior parte delle attività del sistema endocrino è amministrata da una serie di circuiti di feedback che coinvolgono l'ipofisi e l'ipotalamo. Quando i recettori nell'ipotalamo registrano un abbassamento di livello di uno specifico ormone nel sangue, la ghiandola secerne un fattore di rilascio che comunica all'ipofisi di segnalare alle ghiandole sussidiarie opportune di aumentare la propria attività. Al contrario, quando i livelli di determinati ormoni nel sangue aumentano, l'ipotalamo diminuisce la produzione di fattori di rilascio, con la conseguenza pratica di "spegnimento" della ghiandola sussidiaria. Per esempio, quando il nostro organismo è sottoposto a stress fisico o psicologico, l'ipotalamo trasmette questa informazione secernendo CRH in un letto di capillari collegati all'ipofisi. CRH stimola l'ipofisi anteriore all'aumento di produzione di ACTH, che a sua volta stimola la corticale surrenale a produrre ancora più ormone dello stress (cortisone). Non appena il livello di cortisone aumenta, l'ipotalamo avverte questo cambiamento e ferma la produzione di CRH. Senza CRH la pituitaria cessa la secrezione di ACTH, e la mancanza di ACTH, influisce sulle ghiandole surrenali fermando la produzione di cortisone. Questa struttura di feedback negativo è chiamato "asse ipotalamo-ipofisi-surrenale". Altri percorsi di regolazione simili esistono per la tiroide e per le gonadi. Il funzionamento del sistema endocrino può entrare in crisi in diversi modi. L'ipotalamo e/o l'ipofisi possono produrre gli ormoni che stimolano le attività delle altre ghiandole in quantità sovrabbondante o insufficiente. Anche le ghiandole sussidiarie possono sovrapprodurre o sottoprodurre ormoni, una condizione nota come "fallimento della ghiandola primaria". Inoltre, i recettori delle cellule possono fallire nel reagire adeguatamente ad un ormone.

ORMONI E HIV/AIDS

Siccome gli ormoni sono coinvolti in numerosissimi processi corporei, non c'è da stupirsi che una infezione sistemica come l'HIV possa influire sulle funzioni endocrine e viceversa. Le prime ricerche sulle disfunzioni endocrine in persone con HIV sono avvenute nei tardi anni Ottanta e agli inizi degli anni Novanta, prima dell'avvento della Terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART). Studi autoptici su persone morte a causa delle conseguenze fisiche collegate all'HIV spesso hanno rivelato l'infezione diretta delle ghiandole endocrine da parte di patogeni opportunistici come il citomegalovirus (CMV),

Pneumocystis carinii o Mycobacterium avium. Inoltre diversi farmaci usati per curare le malattie opportunistiche (OIs) possono contribuire a disfunzioni del sistema endocrino. Oggi è appurato che gravi disfunzioni endocrine affliggono più spesso persone con AIDS o HIV sintomatica, rispetto a persone agli stadi iniziali della malattia. Alcuni scompensi al sistema endocrino sono solitamente associati a gravi malattie. Per esempio, numerose malattie sistemiche che affliggono il sistema endocrino, inclusa l'AIDS, sono correlate ad una ridotta produzione dell'ormone tiroideo, una condizione nota col nome di "sindrome

eutiroidica" (che indica una situazione in cui la tiroide come ghiandola non ha alterazioni, ma la sua funzione è compromessa). In diversi studi, la diminuzione di T3 è stata associata ad un basso numero di CD4, OIs ancora attive, e massicce perdite di peso.

I sistemi endocrino, nervoso ed immunitario sono interconnessi in modi complessi che non sono ancora compresi interamente. La connessione neuro-immuno-endocrina è evidente soprattutto nell'asse ipotalamo-pituitaria-surrenale, che regola la produzione di cortisone, in reazione agli stress corporei come infezioni,

infiammazioni, dolore, paura o stress emozionali. Il cortisone inibisce diversi aspetti della risposta immunitaria, tra cui la proliferazione dei linfociti, l'attività delle cellule killer naturali, dei macrofagi e dei granulociti neutrofili ed anche la produzione di alcune citochine. Elevati livelli di cortisone vengono riscontrati in persone con diversi tipi di malattie, croniche o gravemente acute, e l'AIDS non fa eccezione.

Poco dopo l'ampia diffusione della HAART, i ricercatori cominciarono a notare somiglianze tra certe manifestazioni metaboliche collegate alla terapia antiretrovirale -come l'obesità addominale, e l'accumulo di grasso dorso-cervicale ("buffalo hump")- e una rara forma di sovrapproduzione di cortisone, ossia la sindrome di

Cushing. Ma gli studiosi stabilirono che la maggior parte delle persone affette da HIV asintomatica non avevano livelli di cortisone eccessivamente alti. Effettivamente la HAART, rallentando la progressione della malattia, verosimilmente trattiene il rilascio di cortisone. Tuttavia, alcuni ricercatori ritengono che il cortisone possa rivestire un ruolo non ancora conosciuto nella lipodistrofia (sindrome multifattoriale di disfunzioni metaboliche e di ridistribuzione del grasso corporeo). Può essere difficoltoso diagnosticare problemi relativi al sistema endocrino in persone con l'HIV poiché certi sintomi possono essere associati all'alterazione dei livelli di più di un ormone. Per esempio, stanchezza e depressione possono essere associate all'ab-

bassamento del livello dell'ormone tiroideo, del cortisone, dell'ormone della crescita o del testosterone. Inoltre, differenti meccanismi endocrini possono interagire in sindromi complesse, come la Wasting, la lipodistrofia, ed altri squilibri metabolici. Mentre gravi problematiche endocrine sono visibili meno spesso in persone con l'HIV da quando la HAART è diventata largamente accessibile, alcuni esperti credono che lievi disordini del sistema endocrino siano tuttora comuni in persone sieropositive. Questi sottili squilibri possono avere un impatto rilevante sulla qualità della vita, e numerose persone con HIV potrebbero trarre beneficio controllando i livelli ormonali e integrandoli se si ritiene appropriato.

GLI ORMONI SESSUALI

Nell'era della HAART gli squilibri degli ormoni sessuali sono probabilmente il disturbo endocrino più diffuso dei malati sieropositivi. L'ipogonadismo - abbassamento dei livelli di testosterone negli uomini e di estrogeni, progesterone e/o testosterone nelle donne - può condurre a diversi sintomi tra cui affaticamento, anemia, depressione, perdita del desiderio sessuale, problemi alle funzioni sessuali e una minore fertilità. Nelle donne l'alterazione dei livelli degli ormoni sessuali può causare disturbi nel ciclo mestruale.

Questi ormoni inoltre influenzano anche la composizione corporea a livello della sintesi muscolare e quindi della distribuzione di muscoli e grassi. Sia il testosterone che gli estrogeni proteggono le ossa ed il rischio di malattie e danni (es. osteoporosi) aumenta con l'avanzare dell'età ed il conseguente abbassamento dei livelli di questi ormoni. Siccome, grazie agli effetti della terapia antiretrovirale, le persone sieropositive vivono più a lungo, esse sono anche soggette alle stesse condizioni dovute all'invecchiamento, incluso il declino naturale dei livelli di ormoni sessuali come le persone HIV-negative.



UOMINI

IPOGONADISMO IN MASCHI SIEROPOSITIVI

Una forma grave di ipogonadismo è frequentemente riscontrabile in uomini affetti da HIV allo stato avanzato. Ad esempio, nei suoi primi studi sulle disfunzioni endocrine associate all'HIV, Adrian Mobs, MD, della Johns Hopkins University di Baltimora, assieme ai suoi colleghi hanno riportato (nel numero del Marzo 1988 degli *Annals of Internal Medicine*) che circa il 6% degli uomini affetti da HIV asintomatica, il 40% degli uomini affetti da HIV sintomatica e il 50% degli uomini con l'AIDS soffrivano di ipogonadismo; i bassi livelli di testosterone erano collegati a perdita di peso e ad un minore numero di CD4. Similmente, Steven Grinspoon, MD, e i suoi colleghi del Massachusetts General Hospital (MGH) hanno evidenziato (nel numero di novembre, anno 1996, del *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM)) che in uno studio su 75 uomini con AIDS avanzata, la metà aveva il livello di testosterone libero (biodisponibile) al di sotto della media per uomini della loro età.

Contrariamente, Julio Collazos, MD, dell' Hospital de Galdakao in Vizcaya, sostiene assieme ai suoi collaboratori (nel numero del 12 Aprile 2002 di

AIDS) in uno studio su circa 200 uomini sieropositivi clinicamente stabili (conteggio cellulare di CD4 medio 451 cells/mm³; 64% con carica virale non rilevabile) che la maggior parte dei soggetti aveva il livelli di testosterone nella media. I soggetti che non prendevano trattamenti contro l'HIV avevano i livelli più bassi di testosterone mentre gli altri che erano in trattamento combinato di tre tipi differenti di farmaci antiretrovirali avevano i livelli più alti. Tra i 15 uomini a cui venne misurato il livello di testosterone prima e dopo il trattamento, si notò una crescita dell'ormone dopo aver iniziato la HAART. Siccome il livello di testosterone normalmente comincia a diminuire intorno ai 40 anni (fenomeno chiamato "andropausa"), gli effetti benefici della HAART potrebbero così essere contrastati visto che la terapia permette alle persone sieropositive di vivere a lungo.

Le alterazioni dei livelli di testosterone sono state messe in relazione con debilitazioni (simil-wasting) e altri cambiamenti nella composizione corporea, ma non è ancora chiara la relazione causa-effetto. Una grave perdita di peso può condurre alla diminuzione della produzione di gonadotropine che dirigono la produzione di

testosterone; a sua volta, un basso livello di testosterone che stimola la costruzione muscolare contribuisce alla debilitazione (ricordiamo che debilitazioni e cambiamenti della composizione corporea sono anche associati con disfunzioni dell'ormone della crescita).

Altri sintomi collegati con il testosterone basso sono affaticamento, depressione, perdita della libido e indebolimento delle funzioni sessuali (disfunzioni dell'erezione, impotenza). Per esempio, nel numero del Gennaio 2000 di JCEM, Grinspoon e il suo staff hanno rilevato, da uno studio su 52 soggetti con ipogonadismo e 10 con il livello di testosterone normale, tutti con wasting HIV-associata, che quelli con il livello di testosterone più basso hanno ottenuto i punteggi più alti nella scala Beck Depression Inventory (erano cioè più depressi).

Per aiutare la diagnosi dell'ipogonadismo, i ricercatori dell'università di St. Louis hanno redatto un questionario chiamato *Androgen Deficiency in Aging Men* (ADAM); sebbene fosse stato sviluppato per valutare la normale diminuzione dei livelli di androgeni con l'invecchiamento, i sintomi della deficienza di testosterone sono gli stessi, al di là della causa.

INTEGRAZIONE DEGLI ANDROGENI

La diagnosi dell'ipogonadismo può essere difficile siccome i livelli "normali" variano molto da persona a persona. Per avere un quadro completo, differenti forme di testosterone dovrebbero essere misurate. Normalmente, la maggior parte del testosterone nel sangue è legato ad una globulina prodotta dal fegato, solo il 2% è libero. Un test completo tiene conto sia dell'ormone legato che di quello slegato. Un test del testosterone libero invece misura solamente quello slegato, o biodisponibile.

Un range standard di testosterone totale è di 250-1,200 nanogrammi/decilitri (ng/dL), mentre un range standard di testosterone libero è circa 100-200 ng/dL. Un range di testosterone totale pari a circa 250-400 ng/dL è considerato al limite minimo e potrebbe avere conseguenze su certe funzioni corporee. Comunque i livelli di testosterone dipendono dall'età; uomini più anziani hanno soglie standard più basse rispetto a uomini più giovani. Quando si diagnosticano problemi a livello endocrino è importante non considerare solamente i livelli assoluti di un ormone specifico, ma anche il loro reciproco equilibrio. Ad esempio, se un uomo comincia a convertire in estrogeni una maggior quantità di testosterone, il rapporto androgeni/estrogeni cambierà e il soggetto potrebbe essere affetto da sintomi di "femminizzazione" come crescita del seno, anche se il suo livello di testosterone è rimasto nella media statistica normale. Oppure, livelli di testosterone all'interno del range standard potrebbero non essere adatti ad un soggetto particolare, se i suoi livelli sono solitamente più alti. Alcuni esperti raccomandano di avere una misurazione al basale del testosterone poco dopo la diagnosi dell'HIV, in relazione alle quali verranno confrontati successivi test a distanza di tempo. L'ipogonadismo maschile può essere curato con testosterone supplementare o con androgeni sintetici. Il testosterone può essere somministrato in diversi modi. Forme di testosterone cipionato o enantato sono iniettati intramuscolarmente, di solito ogni 2-4 settimane. Questo è il metodo più economico ma stabilisce una fluttuazione ciclica del livello ormonale nel sangue, con un picco subito dopo la somministrazione e poi una lenta discesa. La somministrazione transdermale per mezzo di cerotti provvede livelli più stabili (non disponibili in Italia). Vi sono anche gel al testosterone o creme (non disponibili in Italia). Pillole orali di testosterone non sono in uso normalmente poiché causerebbero intossicazioni al fegato.

Le iniezioni di testosterone possono causare aumenti di peso e specialmente influire sulla massa corporea. Nel numero del 1 Luglio 1998 degli *Annali of Internal Medicine*, Grinspoon e la sua equipe hanno riportato che uomini affetti da ipogonadismo con wasting HIV-associata, hanno guadagnato massa muscolare e percepito un miglioramento del loro aspetto fisico e della qualità della vita dopo sei mesi di terapia con il testosterone (un' iniezione ogni tre settimane). Il team di Grinspoon ha anche notato una diminuzione del punteggio nel *Beck Depression Inventory* (che indica un miglioramento) negli uomini curati col testosterone. Judith Rabkin, PhD, MPH, e i suoi colleghi del New York State Psychiatric Institute, hanno riportato nel numero del Febbraio 2000 degli

Archives of General Psychiatry che il 74% degli uomini sieropositivi sottoposti ad iniezioni di testosterone ogni due settimane hanno beneficiato di un aumento del desiderio sessuale, il 59% aveva migliori livelli energetici, il 58% di uomini sofferenti di depressione ha migliorato il proprio umore.

Anche i cerotti di testosterone hanno effetto. Shalender Bhasin, MD, e il suo staff dell'Università della California a Los Angeles, ha riportato nel numero del Settembre 1998 di JCEM, che uomini sottoposti all'uso di un tipo di cerotto hanno subito aumenti della massa magra, diminuzione della massa grassa, e un miglioramento della qualità della vita maggiore rispetto a uomini che erano sottoposti all'uso di cerotti placebo. Recentemente il testosterone è stato studiato come trattamento per la lipodistrofia ed altre manifestazioni di disfunzioni metaboliche associate alla HAART. In individui con lipodistrofia mista (perdita di grasso dagli arti e dal volto accompagnata dall'accumulo di grasso addominale), l'ormone può sia diminuire il grasso che aumentare la massa magra. Nel numero del Gennaio 2000 di JCEM Colleen Hadigan, MD, e i suoi colleghi (parte del team MGH) hanno riportato che in uno studio su 52 uomini sieropositivi affetti da ipogonadismo e wasting, quelli che avevano ricevuto l'integrazione di testosterone hanno sviluppato sensibilità all'insulina con l'aumentare della massa magra corporea. Inoltre, Wesley Fairfield, MD, dell'MGH e il suo staff hanno affermato che la terapia del testosterone conduce ad una maggiore densità ossea in soggetti maschi HIV positivi con normali livelli di ormoni sessuali, ma affetti da osteopenia.



Oltre al testosterone, possono essere usati steroidi androgenici sintetici. Alcuni hanno effetti più androgeni (maschilizzazione), altri hanno effetti anabolizzanti (costruzione muscolare). Questi ultimi possono dare alcuni dei benefici del testosterone senza virilizzazioni non desiderate, un aspetto importante specialmente per le donne, come vedremo in seguito. Tra gli steroidi con più effetti anabolizzanti ci sono il nandrolone decanoato, che viene iniettato ogni 1-2 settimane, e l'oxandrolone, che viene preso oralmente ogni giorno. Julian Gold, MD, e i suoi colleghi del Prince of Wales Hospital di Sydney, hanno riportato nel numero del Dicembre 1996 di AIDS che il nandrolone ha ottenuto un incremento della massa magra, migliorato l'esercizio fisico e la qualità della vita in uomini sieropositivi sofferenti di ipogonadismo. Lo stesso oxandrolone è stato mostrato come agente di

miglioramento contro la wasting HIV-associata negli uomini, e questo farmaco è approvato dall' FDA per questa indicazione terapeutica. Per esempio, Joseph Berger, MD, e il suo staff hanno riportato nel numero del dicembre 1996 dello stesso giornale che la cura giornaliera con l'assunzione di 5 o 15 mg di oxandrolone aveva avuto un'impatto positivo sul peso dei malati e sul loro benessere.

EFFETTI COLLATERALI

I potenziali effetti collaterali del testosterone e dei suoi analoghi sintetici includono acne, elevati enzimi del fegato, alterazioni dei lipidi del sangue (specialmente diminuzione di HDL, o "colesterolo buono"), cambiamenti di umore, erezioni dolorose, ginecomastia (crescita del seno negli uomini), edema, produzione eccessiva di globuli rossi, pressione alta ed effetti virilizzanti come la calvizie. In aggiunta, le integrazioni di androgeni influenzano l'asse ipotalamo-pituitaria-surrenale e arrestano la produzione naturale di testosterone, che può condurre alla atrofia testicolare. Gli effetti collaterali sono meno presenti quando vengono stabilite dosi fisiologiche approssimativamente simili a quelle naturali, rispetto alle dosi superfisiologiche che eccedono dal range standard (ad esempio per il bodybuilding). Nell'uso dei cerotti, dei gel, o delle creme, che trasmettono una quantità costante di testosterone, i livelli del sangue dovrebbero essere misurati subito dopo che l'integrazione ha inizio ed in seguito regolarmente (ogni 6-12 mesi) durante la terapia.

Gli effetti a lungo termine della terapia di androgeni su uomini sieropositivi sono tuttora sconosciuti. Siccome gli androgeni possono abbassare i livelli di colesterolo cardioprotettivo HDL, vi è la consapevolezza che essi possano aumentare il rischio di patologie cardiache, specialmente se combinate con farmaci antiretrovirali che causano anche dislipidemie (alterazioni dei grassi sanguigni). Ma nel supplemento al numero del 1 Settembre 2003 di *Clinical Infectious Diseases*, Bhasin ha suggerito che riducendo il grasso viscerale, e migliorando il metabolismo del glucosio, la terapia con gli androgeni potesse diminuire il rischio di malattie cardiovascolari in uomini HIV+ in HAART. Anche il maggior rischio di cancro va sottolineato, e uomini che prendono androgeni supplementari dovrebbero monitorarsi regolarmente per il rischio di cancro alla prostata.

Grinspoon si raccomanda che tutti gli uomini affetti da wasting HIV-associata, si sottopongano ad esami per determinare eventuali deficienze di testosterone, e nel caso di integrarlo.

Douglas Dieterich, MD, della Mt. Sinai School of Medicine di New York City suggerisce che gli uomini con sintomi di ipogonadismo dovrebbero essere esaminati e curati anche se non colpiti da gravi perdite di peso. Mentre la terapia di integrazione di testosterone è benefica per uomini sieropositivi affetti da ipogonadismo, non è chiaro se testosterone extra possa aggiungere ulteriori benefici a uomini con i livelli standard. Mentre alcuni studi hanno mostrato come androgeni supplementari possano accrescere la massa magra, ridurre il grasso, e migliorare il benessere generale anche negli uomini senza sintomi di ipogonadismo, l'uso su questi soggetti è rimasto controverso, essendo gli effetti a lungo termine dell'uso superfisiologico del testosterone sono sconosciuti.

DONNE

GLI ORMONI SESSUALI NELLE DONNE SIEROPOSITIVE

Dall'inizio dell'epidemia le donne sieropositive hanno sofferto di salti del ciclo mestruale, cicli stranamente leggeri o pesanti, gravi sindromi premestruali (PMS) e menopausa anticipata. Questi disturbi possono essere causati dai livelli degli ormoni sessuali alterati, ma altri fattori - come l'uso di oppiacei, o certe cure psichiatriche, o stress - potrebbero aver influenzato questi cambiamenti.

A differenza di voci non confermate, studi controllati delle irregolarità mestruali di donne con HIV, non hanno prodotto risultati controversi. Alcune ricerche suggeriscono che l'HIV abbia un impatto minimo o inesistente sulle funzioni mestruali. Partendo da delle interviste a 197 donne sieropositive, messe a confronto con 189 di donne sieronegative, Tedd Ellerbrock, MD, e i suoi collaboratori, del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), hanno affermato (nel numero del Giugno

tipo di terapia antiretrovirale. Contrariamente, Keith Chirgwin, MD, e i suoi collaboratori della State University of New York Health Science Center, nel numero dell'Agosto 1996 del Journal of Aids (JAIDS), hanno sostenuto che le donne senza l'AIDS, fossero più predisposte a passare periodi maggiori alle sei settimane tra un ciclo e l'altro rispetto a donne sieronegative, e che fosse più probabile che avessero la mancanza del ciclo per più di tre mesi. Basandosi su un largo studio su 802 donne sieropositive e 273 donne sieronegative, Sioban Harlow, PhD, e i colleghi della University of Michigan in Ann Arbor, hanno affermato nel numero del Maggio 2000 di JAIDS, che le donne con l'HIV fossero leggermente più portate ad avere cicli mestruali stranamente corti (meno di 18 giorni) o molto lunghi (più di 90 giorni), e che una alta carica virale e un basso numero di CD4 fossero associati ad una maggiore frequenza di irregolarità del ciclo.

Secondo Kathleen Squires, MD, della University of Southern California in Los Angeles, le irregolarità mestruali, i sintomi premestruali intensificati, e la menopausa precoce, probabilmente hanno più a che fare con le malattie allo stadio avanzato e con la wasting, piuttosto che con l'HIV di per se (tra le donne sieronegative è risaputo che giovani sofferenti di anoressia nervosa e donne atlete con una bassa percentuale di grasso corporeo possano non avere il ciclo mestruale). Effettivamente, in uno studio pubblicato nel numero del Marzo 1997 di JCEM su 43 donne sieropositive, Grinspoon e i suoi collaboratori scoprirono che le donne con wasting erano più portate ad avere assenza di mestruazioni oppure manifestazioni sporadiche del ciclo rispetto a quelle che avevano una perdita di peso lieve o del tutto assente; tra le donne con wasting più grave, il 38% manifestavano l'assenza del ciclo rispetto al 17% delle donne senza perdita di peso. Inoltre la sindrome eutiroidea (descritta in precedenza) è collegata ad irregolarità mestruali.

Le disfunzioni mestruali in donne sieropositive si sono manifestate meno spesso dall'avvento dell'HAART, ma la stessa cura anti-HIV può a volte contribuire a problemi del genere. Ad esempio Henrik Nielsen, MD, dell'Aalborg Hospital in Danimarca nel numero del 6 Marzo 1999 di *The Lancet*, ha scritto di quattro casi di ipermenorrea (cicli mestruali insolitamente pesanti) in donne che assumevano ritonavir (l'ipermenorrea è preoccupante poiché può condurre all'anemia dovuta all'eccessiva perdita di sangue).

Rimane ancora molto da scoprire su come gli ormoni sessuali femminili interagiscano con il sistema immunitario. Ad esempio fattori ormonali sembra influenzino la vulnerabilità femminile all'infezione dell'HIV. Alcuni studi hanno mostrato che donne sieropositive hanno CD4 più elevati rispetto a uomini infettati nello stesso periodo di tempo, ed inoltre mostrano una progressione della malattia più rapida rispetto a uomini con lo stesso conteggio di CD4. I fattori ormonali potrebbero anche aiutare a spiegare le differenze di metabolizzazione dei farmaci antiretrovirali tra maschi e femmine.

TERAPIA DI SOSTITUZIONE ORMONALE

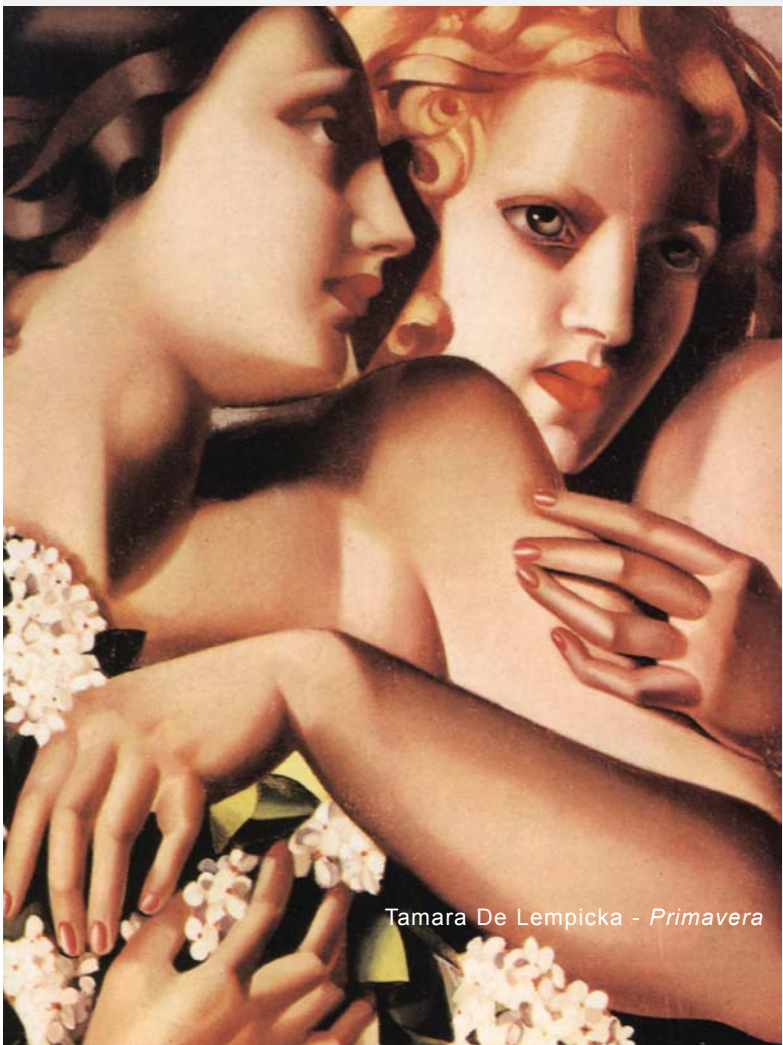
Le donne sieropositive vivono più a lungo grazie alla terapia ARV; esse sono dunque soggette agli stessi cambiamenti ormonali legati all'invecchiamento che riguardano le donne sieronegative. L'uso della terapia di sostituzione ormonale (HRT) nelle donne HIV positive o negative è tuttora controverso. In passato consigliato per migliorare i sintomi acuti della menopausa e per prevenire problematiche come l'osteoporosi, malattie cardiache, declino cognitivo, la terapia a lungo termine di HRT ha perso sostenitori con la comparsa di studi che dimostravano i rischi maggiori rispetto ai benefici dell'uso di estrogeni, con o senza progesterone.

La menopausa solitamente compare tra i trent'anni avanzati ed i cinquanta. Durante la menopausa e il periodo ad essa precedente, conosciuto come perimenopausa, la discesa dei livelli di estrogeni può causare sintomi come vampate di calore, sudori notturni, insonnia, stanchezza, depressione, irritabilità, dimenticanze, diradamento o secchezza vaginale. Solitamente i sintomi più avvertiti si intensificano per due o tre anni in seguito alle fluttuazioni ormonali. Un'attenta diagnosi differenziata è consigliabile per evitare di confondere i sintomi della menopausa con quelli relativi all'HIV stessa, alle malattie opportunistiche o alla terapia antiretrovirale.

Per le giovani donne affette da amenorrea prematura rispetto all'età della menopausa, possono essere usati contraccettivi orali per ripristinare i livelli di estrogeni e progesterone e re-instaurare un regolare ciclo mestruale. Per le donne più anziane già in menopausa, gli scienziati di solito proponevano l'HRT usando estrogeni o estrogeni e progesterone assieme per via orale.

Nel luglio 2002 il ramo "estrogeni/progesterone" dello studio HRT Women's Health Initiative (WHI), che includeva più di 160,000 donne post-menopausa, fu interrotto dopo che i dati mostrarono che quella combinazione HRT aumentava i rischi di cancro al seno, attacchi di cuore e infarti (sebbene il rischio assoluto fosse piccolo). HRT abbassava effettivamente il rischio di fratture all'anca e cancro al colon, ma i ricercatori conclusero che i rischi generali prevalevano sui benefici. In Marzo 2004, anche il ramo "solo estrogeni" dello studio è stato fermato dopo che sette anni di dati hanno mostrato come non solo l'estrogeno ha fallito nel dare gli sperati benefici cardiovascolari, ma anche sembrava aumentare leggermente il rischio di infarti (siccome gli estrogeni senza progesterone aumentano i rischi di cancro all'utero, questo ramo includeva circa 11,000 donne che avevano subito isterectomie).

I risultati del WHI furono uno shock, stando a Lori Kamemoto, MD, dell'University of Hawaii in Honolulu. Con il diffondersi delle notizie del WHI, il progetto ACTG di Kamemoto, già programmato, di studiare l'HRT su donne sieropositive in menopausa fu messo in attesa. Così, gli effetti dell'HRT su donne con l'HIV rimangono sconosciuti. Queste potrebbero ragionevolmente beneficiare degli effetti protettivi sulle ossa degli



Tamara De Lempicka - Primavera

1996 di *Obstetrics and Gynecology*) che il numero e la durata dei cicli mestruali non differivano in maniera significativa tra i due gruppi. Nel numero del Marzo 1994 dello stesso giornale, P. Shah ed il suo staff affermano che non ci sono differenze significative nella frequenza di amenorrea (mancanza del ciclo), mestruazioni leggere o pesanti, o dolori mestruali tra donne sieropositive e donne sieronegative. Inoltre non fu vista alcuna associazione tra il numero di CD4 e le irregolarità mestruali, e non vi erano differenze tra donne sieropositive asintomatiche e sintomatiche. In un altro studio, Susan Cu-Uvin, MD, e i suoi colleghi della Brown University non trovarono differenze significative nei livelli di progesterone ed estradiolo (una forma di estrogeno) basati sul conteggio di CD4, sulla carica virale al basale, o sul

estrogeni, specialmente da quando alcuni studi hanno suggerito che la HAART o lo HIV sono collegati ad un maggior rischio di osteoporosi. Allo stesso tempo, donne in HAART potrebbero essere sottoposte ad un rischio maggiore di attacchi cardiaci dovuti all'HRT o dovuti alla dislipidemia e altri effetti collaterali associati alla terapia antiretrovirale, oltre al grandissimo rischio di cancro dovuto all'immunosoppressione.

Nonostante questa incertezza, molti studiosi credono che l'HRT rimanga una strategia a breve termine percorribile per trovare sollievo dai sintomi della menopausa. Oggi la maggior parte degli esperti è concorde nel definire inappropriato l'uso dell'HRT a lungo termine esclusivamente per prevenire malattie cardiache o l'osteoporosi. Farmaci come l'alendronato e il risendronato possono aiutare a prevenire l'indebolimento delle ossa senza i rischi dell'HRT.

Per le donne con bassi livelli di estrogeni/progesterone, ci sono altre opzioni oltre all'integrazione ormonale per via orale. Estrogeni e progesterone sono anche disponibili in creme, cerotti, ed anelli vaginali che somministrano dosi più contenute e per di più non portano gli stessi rischi. Svatiati rimedi naturali sono consigliati come alternativa all'HRT, ma generalmente questi non sono stati studiati in studi clinici monitorati. La soia, che contiene estrogeni derivati dalle piante, e l'erba Cimifugae Racemosa (cohosh nero), sembra che aiutino ambedue a combattere i sintomi della menopausa. La vitamina E, il complesso B, il magnesio possono aiutare a calmare sintomi come le vampate, i crampi, i gonfiori ed i cambiamenti di umore.

TERAPIA ANDROGENA PER LE DONNE

Le donne sieropositive possono avere gli stessi problemi degli uomini sieropositivi: wasting muscolare, accumulo di grassi, stanchezza, depressione, perdita della libido oppure disfunzioni sessuali.

Come negli uomini questi sintomi possono essere dovuti ad un basso livello di testosterone.

Livelli bassi di testosterone sembrano essere comuni nelle donne sieropositive, specialmente quella con la sindrome wasting HIV-associata. Nello studio di Grinspoon del 1997 su donne con HIV, il 66% di quelle con grave wasting, il 50% di quelle con wasting precoce, il 33% senza wasting, avevano il livello di testosterone libero sotto la media rispetto a donne sane della loro stessa età. Similmente, nel numero del 15 Febbraio 2003 di *Clinical Infectious Diseases*, Jeannie Huang, MD, e i suoi colleghi dell'MGH, hanno riferito che circa la metà delle donne sieropositive avevano il livello di testosterone libero basso se confrontate con l'8% di donne sieronegative; tra le donne sieropositive il 58%, con grave wasting, aveva il testosterone libero basso, messe a confronto con il 24% di quelle con perdite di peso meno significative.

L'integrazione del testosterone può essere una terapia per le donne, ma richiede molta prudenza per evitare indesiderati e a volte irreversibili effetti collaterali virilizzanti come la crescita di pelo sul corpo o sul viso (irsutismo), raucedine o ingrossamento della voce, allargamento clitorideo. Per questo motivo, i cerotti al testosterone, creme o gel, sono preferite rispetto alle iniezioni che contengono dosi più elevate. Farmacie attrezzate possono preparare creme che contengono la quantità di ormone desiderata. Se compaiono effetti collaterali virilizzanti o cambiamenti al ciclo mestruale, le dosi dovrebbero essere diminuite oppure la terapia dovrebbe essere interrotta. Il testosterone è controindicato per le donne incinta, o che cercano di avere una gravidanza.

In uno studio pubblicato nel numero dell'Agosto 1998 di JCEM, Karen Miller, MD, e il suo staff, facenti parte anche del gruppo MGH, hanno affermato che in uno studio su 53 donne sieropositive con wasting e bassi livelli di testosterone, la somministrazione di dosi fisiologiche di testoste-

rone (un cerotto due volte alla settimana) aveva portato all'aumento di peso e al miglioramento della qualità della vita, senza gli effetti collaterali di virilizzazione. Nel numero del 26 Aprile 2004 degli Archives of Internal Medicine, Sara Dolan, MD, e la sua equipe del team MGH, hanno scritto che i cerotti di testosterone due volte alla settimana avevano conseguito un miglioramento della funzione muscolare in questa popolazione. Inoltre è da sottolineare che una maggior quantità di testosterone non porta necessariamente a risultati migliori. Nello studio della Miller, gli stessi benefici non sono stati riscontrati nelle donne che avevano ricevuto una dose superfisiologica di testosterone (due cerotti, due volte alla settimana). Alcuni ricercatori ritengono che alcuni steroidi anabolizzanti con effetti androgeni meno intensi, come il nandrolone o l'oxandrolone, siano una scelta migliore per le donne, sebbene non ottengano gli stessi benefici in termini di ricrescita della libido o sollievo dalla depressione.

Al CROI del 2001, Kathleen Mulligan, MD, del San Francisco General Hospital, ha presentato i risultati di uno studio randomizzato condotto su 38 donne HIV positive con wasting alle quali si era somministrato nandrolone o placebo. Quelle a cui era stato dato il nandrolone hanno registrato aumento di peso e di massa magra, con rari effetti collaterali di virilizzazione.

A oggi, comunque, né il nandrolone né l'oxandrolone sono stati oggetti di studio approfondito su donne sieropositive. Grinspoon raccomanda solamente il testosterone naturale in quanto gli anabolizzanti steroidei sintetici possono avere effetti negativi sul fegato. Un'altra prospettiva è quella della terapia combinata di estrogeni/testosterone. Per alcune donne l'integrazione sia degli androgeni che degli estrogeni sembra migliorare i sintomi della menopausa, le energie e il desiderio sessuale più l'utilizzo di solo uno dei due.

CONCLUSIONI

Anche nell'era dell'HAART, disordini al sistema endocrino e squilibri ormonali sono comuni tra uomini e donne sieropositivi. Diversi sintomi visti di frequente in persone con HIV - come wasting, anormalità del metabolismo, affaticamento e depressione - possono essere associati a differenti anomalie al sistema endocrino.

Molto ancora rimane da imparare sull'uso della terapia ormonale su persone sieropositive, soprattutto in combinazione con la HAART. "L'uso del testosterone o degli anabolizzanti può aiutare ad affrontare i cambiamenti corporei nella lipodistrofia, ma potrebbe anche aggravare i disordini lipidici. L'uso dell'ormone della crescita può contrastare i cambiamenti corporei ma potrebbe peggiorare la resistenza all'insulina riscontrata in questi pazienti." Così ha scritto Dieterichin un commentario sul numero del 9 Dicembre 1998 del Journal of the America Medical Association. Qual è, dunque, la risposta?

La risposta attende ulteriori ricerche, tra cui maggiori studi su quali siano le interazioni tra il sistema endocrino e quello immunitario nel contesto dell'HIV.

Nel frattempo, individui sieropositivi che riscontrassero sintomi di problemi ormonali dovrebbero tentare di cercare un'equipe medica che abbia esperienza di trattamenti sia dell'HIV sia del sistema endocrino. Se si è in cura con l'integrazione ormonale, i livelli dovrebbero essere controllati subito dopo l'inizio della terapia e in seguito controllati regolarmente. Altri test, tra cui gli enzimi del fegato e i grassi sanguigni, dovrebbero inoltre essere effettuati regolarmente per tenere sotto controllo i possibili effetti collaterali della terapia ormonale. Le persone HIV-positive e i loro medici devono valutare la possibilità di interazioni tra gli ormoni e i farmaci antiretrovirali. E' stato dimostrato come svatiati inibitori della proteasi (PIs) e NNRTIs interagiscano con l'etinil estradio-

lo e/o il nandrolone (contraccettivi orali), sia aumentando che diminuendo il livello dei contraccettivi nel sangue. Comunque sia, non è ancora chiaro come i farmaci antiretrovirali interagiscano con altre tipologie di terapie ormonali, o come influenzino i livelli di ormoni naturali. Siccome molte interazioni tra farmaci si verificano a causa della mediazione del fegato, la somministrazione per via orale è più problematica rispetto all'uso di cerotti, di creme o di gel.

Come osserva Squires, nell'era della HAART, le persone sieropositive e i loro medici devono pensare alle condizioni generali di salute dovute anche all'invecchiamento oltre alle problematiche specifiche dell'HIV. Sebbene il declino dei livelli ormonali sia parte del normale processo di invecchiamento, l'integrazione può giocare un ruolo importante nel migliorare le capacità funzionali e la qualità della vita nelle persone che manifestano sintomi associati a deficienze ormonali.

HIV e coinfezione con Epatiti **B** e **C**:

intervista alla Prof.ssa Antonietta Cargnel

Simone **Marcotullio**

----- Delta intervista la Prof.ssa Antonietta Cargnel, responsabile della II Divisione Malattie Infettive Azienda Ospedaliera "L.Sacco", Milano per la sua esperienza nel difficile campo della gestione delle coinfezioni con i virus epatici, in particolare quello B e quello C. La Prof.ssa Cargnel è da tempo inserita a pieno titolo nei numerosi gruppi di lavoro a livello internazionale che trattano il difficile tema del paziente HIV+ coinfecto con HBV e HCV.

----- Pensiamo che illustrare la Sua esperienza possa essere di aiuto a molte persone HIV-positive e a molti medici che si trovano rispettivamente ad essere protagonisti o a dover gestire queste situazioni di criticità.

Delta: Quanti pazienti inquadrabili in questo contesto sono seguiti presso la Divisione di Malattie Infettive da Lei diretta?

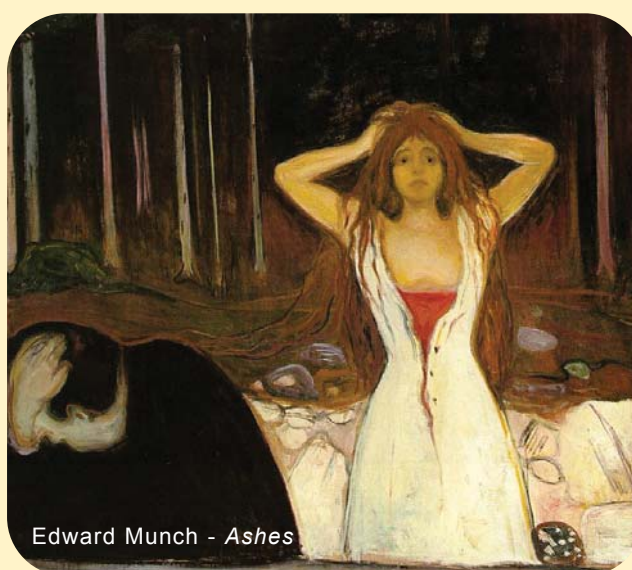
Prof.ssa Cargnel: Presso i nostri ambulatori sono seguiti circa 1500 pazienti HIV+: il 30-40% di questi soggetti presenta una coinfezione con virus epatici. Nelle persone che hanno contratto il virus a causa della tossicodipendenza la percentuale di coinfezione con il virus HCV è ancora più elevata.

Delta: Quando si trova davanti un paziente HIV+ coinfecto con HBV o HCV, quali sono le attenzioni particolari che Lei adotta nella prescrizione dei farmaci ARV? Esistono controlli specifici routinari particolari per questa popolazione?

Prof.ssa Cargnel: E' noto che nei pazienti coinfectati il rischio di epatotossicità della HAART è più elevato rispetto ai non coinfecti. I benefici della HAART, però, sono molto più elevati rispetto ai possibili rischi, per cui non ci sono motivi per negare una HAART ai soggetti coinfecti HIV/HCV o HBV+, come talora accade.

Naturalmente, si sceglieranno quei farmaci che hanno mostrato, negli studi a nostra disposizione, una minore epatotossicità e, dopo l'inizio della HAART, gli esami di funzionalità epatica dovranno essere monitorati periodicamente.

Un incremento delle transaminasi nelle prime 4-6 settimane di terapia può essere indicativo di ipersensibilità ai farmaci (più comune con ABC o NVP). Escludendo situazioni potenzialmente gravi come la sindrome da ipersensibilità o l'iperlattacidemia, un rialzo delle transaminasi in assenza di segni o sintomi di insufficienza epatica non necessariamente richiede la sospensione della HAART (che, comunque, molti esperti raccomandano in caso di epatotossicità di grado 4). I pazienti con ipertransaminasemia asintomatica che mantengano la HAART devono essere attentamente monitorati (clinicamente e tramite esami di funzionalità epatica) ad intervalli ravvicinati. Molto utile, per dare una terapia in dose efficace e con il minor rischio di



Edward Munch - Ashes

epatotossicità, può essere l'uso della farmacocinetica che può consentire, se opportuno, di diminuire la dose abituale dei farmaci in uso. Contemporaneamente occorre pensare ad una terapia capace, se possibile, di eliminare i virus epatici o per lo meno di rallentare la loro replicazione. La situazione ideale sarebbe quella di iniziare il trattamento contro il virus dell'epatite B e/o C prima dell'inizio della terapia antiretrovirale. Tale scelta avrebbe certamente dei vantaggi: migliore compliance dal momento che sarebbe l'unica terapia in atto, mancanza di interferenze con i farmaci antiretrovirali, miglior possibilità di risposta in presenza di un sistema immune poco compromesso. Ovviamente, in caso di risposta sostenuta alla terapia, la persona HIV positiva avrà, nel momento di inizio della terapia antiretrovirale, la possibilità di una sua migliore tollerabilità.

Delta: Quali sono le differenze nel management clinico tra le due coinfezioni?

Prof.ssa Cargnel: I protocolli per il trattamento dell'epatite cronica C nel coinfecto sono attualmente più codificati rispetto a quelli per l'epatite cronica B.

Sono al momento disponibili più farmaci attivi nei confronti di HBV che di HCV, alcuni dei quali (Lamivudina, Tenofovir, Emtricitabina) presentano anche una stabilita efficacia anti-HIV.

Delta: Ha qualche accorgimento particolare da suggerire a coloro che si trovano a dover affrontare il tema della coinfezione?

Prof.ssa Cargnel: E' fondamentale che tutti i pazienti HIV+ vengano sottoposti a screening per i virus epatici, in modo da potere, nel caso di coinfezione, mettere in atto adeguate misure di monitoraggio ed eventualmente di trattamento.

E' sempre consigliabile, vista la complessità di gestione del paziente coinfecto, fare riferimento a centri specialistici, in cui vi sia la possibilità di fruire di personale sanitario esperto e di un supporto laboratoristico/strumentale adeguato.

Occorre consigliare la vaccinazione contro l'epatite B a tutti coloro che sono HBsAb negativi e la vaccinazione contro l'epatite A nelle persone che hanno comportamenti a rischio o che si recano in paesi in cui l'epatite A è endemica.

Delta: Qual è un suggerimento che si sentirebbe di dare ai pazienti coinfecti?

Prof.ssa Cargnel: In primo luogo, è basilare che il paziente coinfecto si sottoponga diligentemente a controlli clinici e laboratoristici periodici in un ambiente infettivologico con competenze epatologiche e si attenga scrupolosamente alle indicazioni del curante in merito alla terapia farmacologica che, come ho detto prima, è fondamentale non solo per una miglior tollerabilità della HAART, ma anche per evitare o rallentare l'evoluzione dell'epatopatia con conseguente effetto positivo sulla sopravvivenza.

E' inoltre basilare che mantenga una condotta di vita tale da evitare altri eventuali insulti potenzialmente aggravanti la situazione epatica, come il consumo di alcolici, l'abuso di farmaci o droghe.

"STUDIO IN APERTO, MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO SUL CONFRONTO DI DUE DIVERSI REGIMI DI PEG-IFN ALFA 2B PIÙ RIBAVIRINA PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI HCV E HIV+"

Centro coordinatore: Il Div. Malattie Infettive, Ospedale Luigi Sacco - Milano

Background e razionale: La coinfezione con HIV esercita un impatto negativo sull'andamento dell'epatite cronica da HCV. Infatti, numerosi studi dimostrano come, nei pazienti HIV+, la progressione verso la cirrosi epatica e le sue complicanze (insufficienza epatica ed epatocarcinoma) sia molto più rapida rispetto ai soggetti con sola infezione da HCV. Inoltre, è ampiamente riportato in letteratura che la presenza di infezione da HCV risulta essere significativamente correlata ad un aumentato rischio di epatotossicità in corso di terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART), limitando notevolmente l'efficacia stessa della terapia antiretrovirale in questi soggetti, con difficoltà nella gestione dell'infezione da HIV. Ben si comprende, quindi, l'importanza di una terapia precoce anti-HCV, al fine di rallentare l'evoluzione della malattia epatica. Poiché la minore risposta alla terapia con PEG-IFN + RBV osservata nei pazienti HIV+ può essere almeno in parte ricondotta ai livelli plasmatici di HCV-RNA più elevati, si può ipotizzare che una maggiore durata della terapia possa consentire un incremento dei tassi di SVR. Questa ipotesi trova supporto nel riscontro di una alterata cinetica virale, con più lenta clearance di HCV negli HIV+ in corso di terapia.

Obiettivi: Il principale obiettivo di questo trial è di verificare se la durata della terapia con PEG-IFN-a 2b più RBV possa influenzare il tasso di SVR nei pazienti con coinfezione HCV-HIV. Obiettivi secondari sono: valutare la risposta al trattamento dei diversi genotipi di HCV, sia in corso di HAART che in pazienti non trattati con antiretrovirali, ed il valore predittivo della risposta virologica a 12 settimane di terapia o a tempi diversi.

Disegno dello studio: Si tratterà di uno studio in aperto, multicentrico, randomizzato. I pazienti previsti, stratificati per genotipo di HCV e per trattamento antiretrovirale (HAART e non-HAART), saranno randomizzati ai seguenti regimi di terapia:

Genotipo 2-3: A) PEG-IFN-a 2b 1,5 mcg/Kg/w + RBV 10,6 mg/Kg/die per 6 mesi (151 pazienti); B) PEG-IFN-a 2b 1,5 mcg/Kg/w + RBV 10,6 mg/Kg/die per 12 mesi (151 pazienti).

Genotipo 1-4: A) PEG-IFN-a 2b 1,5 mcg/Kg/w + RBV 10,6 mg/Kg/die per 12 mesi (103 pazienti); B) PEG-IFN-a 2b 1,5 mcg/Kg/w + RBV 10,6 mg/Kg/die per 18 mesi (103 pazienti).

Criteri di inclusione: Età 18-65 anni, epatopatia cronica C in fase di compenso, infezione da HIV con CD4+ $\geq$ 300/mm³ e HIV-RNA <400 cp/ml (in HAART efficace da almeno 3 mesi, o non in terapia antiretrovirale con carica virale <50000 cp/ml),? compenso glicemico, TSH nei limiti di norma, autoanticorpi negativi, peso corporeo $\geq$ 50 Kg, valori di aFP nella norma entro l'anno precedente l'ingresso nel protocollo (se aFP alterata ma $\leq$ 50 ng/ml, con ecografia epatica negativa per epatocarcinoma entro i 3 mesi precedenti l'ingresso nel protocollo), HBsAg negativo, ALT elevata, positività sierica per HCV confermata tramite bDNA o HCVRNA-PCR, biopsia epatica compatibile con epatite cronica entro i 12 mesi precedenti l'ingresso nel protocollo (se cirrosi, richiesta EGDS per escludere possibilità di sanguinamento da varici esofagee), valutazione oculistica prima dell'inizio della terapia se storia di diabete o ipertensione, per le donne test di gravidanza negativo all'inizio del trial e volontà di non procreare per la durata della terapia e per i 6 mesi successivi (escluso l'allattamento al seno durante il trattamento), per gli uomini volontà di non procreare durante la terapia e per i 6 mesi successivi.

Criteri di esclusione: gravidanza o allattamento, precedente trattamento con PEG-IFN e/o RBV, precedente trattamento dell'epatite con altri farmaci antivirali o immunomodulatori nei 2 anni precedenti, terapia antiretrovirale comprendente AZT o ddI, sospetta ipersensibilità a PEG-IFN e/o RBV, partecipazione ad altri trial clinici o trattamento con farmaci sperimentali nei 30 giorni precedenti l'ingresso nel protocollo, precedente trapianto d'organo, altra causa di epatopatia diversa dall'infezione da HCV, emofilia o emoglobinopatie, evidenza di epatopatia in fase avanzata, qualsiasi condizione medica preesistente tale da interferire con la partecipazione del paziente al trial, trauma cranico o patologie epilettogene attive, significativa disfunzione cardiovascolare nei 6 mesi precedenti, diabete mal controllato, broncopneumopatia cronica, patologie immuno-mediate, patologie tali da richiedere terapie steroidee croniche, gotta, abuso di alcool e/o stupefacenti, anomalie retiniche clinicamente significative.

Valutazione dell'efficacia: non risposta (NR) = HCV-RNA positivo in PCR dopo 6 mesi di terapia; risposta a fine trattamento (ETR) = HCV-RNA negativo in PCR; risposta sostenuta (SR) = ETR + HCV-RNA negativo in PCR e ALT persistentemente normali 24 settimane dopo la sospensione della terapia.

Valutazione della sicurezza: tramite la scala di tossicità WHO.

Lo studio prevede l'esecuzione di controlli ematochimici a tempi definiti per valutare la tossicità della terapia, di controlli immunovirologici, per il monitoraggio dell'infezione da HIV e della cinetica di HCV durante il trattamento.

Delta: Quali sono le principali novità sia terapeutiche sia di management clinico per il paziente HIV/HBV coinfecto?

Prof.ssa Cargnel: Vari nuovi farmaci efficaci nei confronti di HBV sono da poco entrati nella pratica clinica. Alcuni fra questi, cioè tenofovir-DF e emtricitabina (come l'ormai da tempo nota ed impiegata lamivudina), presentano atti-

vità sia su HIV che su HBV. Ciò apre nuove problematiche, relative ad esempio alla insorgenza di resistenza farmacologica da parte di uno o entrambi i virus, oppure alla possibile riacutizzazione dell'epatite secondaria alla sospensione degli antivirali attivi su HBV. Ulteriori prospettive terapeutiche per l'epatite cronica B nel coinfecto sono date da adefovir e nel prossimo futuro da altri nuovi farmaci, quali

ad esempio entecavir, privi di attività su HIV. Attendiamo, tra breve, la possibilità di usare il PEG-IFN anche nei pazienti con coinfezione da virus B. Vi sono risultati preliminari molto interessanti; occorre fare degli studi a questo riguardo, in quanto l'IFN pegilato potrebbe essere la terapia più adatta, nella speranza di eliminare il virus, nei pazienti ancora non in terapia antiretrovirale.

Delta: Quali sono le principali novità sia terapeutiche sia di management clinico per il paziente HIV/HCV coinfecto?

Prof.ssa Cargnel: L'avvento della terapia combinata con PEG-Interferone + Ribavirina ha consentito di ottenere, nell'HCV-monoinfecto, tassi di risposta virologica ben più elevati rispetto a quelli precedentemente osservati con l'Interferone standard.

Nei pazienti coinfecti i risultati finora ottenuti, pur sempre migliori rispetto a quelli osservati con altri regimi, appaiono inferiori rispetto a quelli ottenuti nei soggetti HIV negativi. E' verosimile che i nuovi studi in corso, mirati a definire meglio dosi dei farmaci e durata del trattamento nel paziente HCV/HIV, possano fornire indicazioni utili a migliorare ulteriormente i tassi di risposta. In considerazione dei possibili effetti collaterali e delle interazioni con gli antiretrovirali, naturalmente, la gestione della terapia con PEG-Interferone + Ribavirina nel coinfecto necessita di un assiduo monitoraggio clinico e laboratoristico in un ambiente specializzato.

Uno dei problemi emersi dagli studi fin qui condotti è l'alto numero di pazienti che abbandonano la terapia con IFN pegilato più Ribavirina per scarsa compliance. La comparsa degli effetti collaterali spesso non è di entità tale da abbandonare lo studio. Occorrerebbe da una parte un'attenzione maggiore del medico nella gestione degli effetti collaterali e dall'altra una maggior consapevolezza del paziente sulle conseguenze negative che potrebbero derivare dall'interruzione di tale trattamento: progressione rapida a cirrosi, maggior incidenza di epatocarcinoma, peggiore tollerabilità della HAART, accorciamento della sopravvivenza.

Nuove prospettive terapeutiche probabilmente verranno, in un futuro non molto lontano, da nuove categorie di farmaci attualmente in studio, come gli inibitori delle proteasi di HCV o quelli dell'elicas.

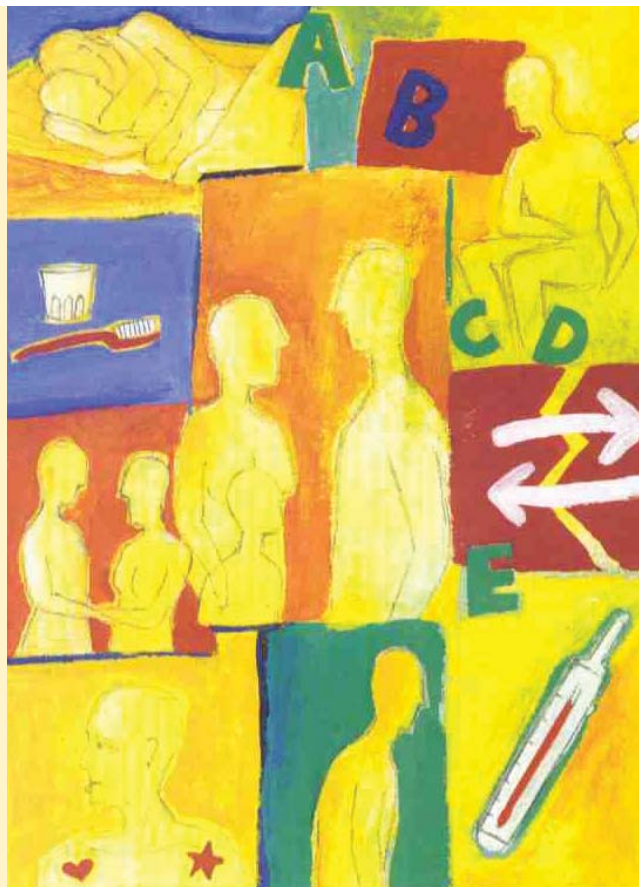
Delta: Nel reparto da Lei diretto, quali sono particolari protocolli e/o studi clinici nel campo delle coinfezioni?

Prof.ssa Cargnel: Presso la II Divisione di Mal. Infettive dell'Ospedale Sacco di Milano in questi anni sono stati seguiti numerosi protocolli sulla coinfezione HIV/virus epatitici.

Si sta concludendo in questi giorni uno studio sull'uso dell'Entecavir nei soggetti con coinfezione B.

E' in corso uno studio europeo multicentrico (Italia, Germania, Polonia, forse Austria e Francia) sulla coinfezione HCV/HIV, che si propone di valutare quale sia la durata ottimale della terapia con PEG-Interferone + Ribavirina nei pazienti coinfectati HIV/HCV.

Questo studio parte dal fatto che nel paziente coinfecto i livelli plasmatici di HCV-RNA sono più elevati e la cinetica del virus è differente



rispetto a quella del HCV-monoinfecto: un prolungamento della durata del trattamento potrebbe pertanto determinare un incremento del tasso di risposta alla terapia (abituale negli HIV+ inferiore rispetto a quanto osservato negli HCV-monoinfecti). Questo studio si propone, inoltre, di valutare la cinetica virale al fine di comprendere quale sia il tempo più adeguato per giudicare l'efficacia della terapia.

Sembra da alcuni studi pubblicati che, come accade per i soggetti HIV negativi, il terzo mese sia utile per predire tale risposta. In effetti chi non ha l'HCV-RNA negativo o diminuito di almeno 2 log rispetto al basale al terzo mese, non ha pressoché nessuna possibilità di avere una risposta sostenuta alla terapia.

Un nostro precedente studio sembrava suggerire che tale predittività potrebbe addirittura essere anticipata al secondo mese. Questo dato ci autorizzerebbe, dunque, a interrompere la terapia alla fine del secondo (?), terzo mese, con risparmio di risorse economiche e, soprattutto quello che più conta, migliorando la qualità di vita del paziente che può interrompere precocemente una terapia che non darà una risposta [vedi sinossi del protocollo nel box].

Delta: Cosa ne pensa degli analoghi nucleosidici per HCV e degli inibitori delle proteasi per HCV? E' ancora fantascienza? La situazione Italiana? L'applicazione nelle coinfezioni? Possibili utilizzi?

Prof.ssa Cargnel: Si tratta senza dubbio di nuovi farmaci potenzialmente interessanti e promettenti. Sono, però, ancora in fase precoce di sperimentazione. Ci vorrà ancora del tempo per averli a disposizione.

Non fantascienza, quindi, ma pazienza. I primi dati di un inibitore delle proteasi di HCV presentati a un importante Congresso internazionale tempo fa' ci avevano strabiliati, mostrandoci una caduta rapidissima della viremia, ma questo inibitore aveva dato cardiotossicità nell'animale. Si è comunque ripartiti e ci si è messi di nuovo a lavorare.

Delta: Vi sono particolari suggerimenti per le coppie HCV-sierodiscordanti?

Prof.ssa Cargnel: Vari studi hanno tentato di stimare il rischio di acquisizione di HCV da parte di partners sessuali stabili di soggetti HCV-positivi, riscontrando un tasso di infezione variabile fra 0 e 0.6% all'anno. Per quanto riguarda le persone HIV+, vi è un incremento della trasmissione sessuale del 3%. Considerato il basso rischio di infezione, per le persone HIV negative non c'è attualmente indicazione per le coppie discordanti a modificare le proprie abitudini sessuali.

Ovviamente, è diverso il discorso per le coppie in cui uno dei partner è anche HIV+, perché il rischio è soprattutto quello di acquisire l'infezione da HIV se si hanno rapporti sessuali non protetti.

Delta: Che problemi vi sono nelle coppie con almeno un partner HCV+, nel caso decidano di avere un bambino?

Prof.ssa Cargnel: In caso di HCV-positività della madre, si stima una probabilità di trasmissione dell'infezione al bambino pari al 3-6%, anche se alcuni studi hanno riportato tassi di trasmissione maggiori.

Il rischio di trasmissione di HCV è più elevato in presenza di alta carica virale plasmatica nella madre e risulta essere aumentato fino al 10-30% in presenza di coinfezione HCV/HIV.

Sono stati riscontrati tassi di trasmissione di HCV simili sia in caso di parto vaginale che di taglio cesareo. Comunque, procedure invasive che potrebbero esporre il feto/neonato al sangue materno dovrebbero essere scoraggiate o eseguite con estrema cautela.

Non è stata dimostrata correlazione fra l'allattamento al seno e la trasmissione di HCV da madre a bambino.

Delta: Si sente di aggiungere qualche cosa che questa intervista non ha toccato?

Prof.ssa Cargnel: Vorrei soltanto ricordare che occorre fare il test per HCV e HBV a tutti i pazienti con infezione da HIV e, nel caso di positività, se non esistono controindicazioni, è bene proporre loro il trattamento dell'infezione da virus epatitici.

Questo ci consente, o almeno ci fa compiere un importante tentativo a riguardo, di evitare l'alto rischio di epatotossicità, conseguente al trattamento con terapia ARV; la rapida progressione verso la cirrosi epatica ormai descritta nei soggetti HIV+; di contrastare l'aumentata mortalità dovuta a malattia epatica avanzata che oggi rischia di togliere il beneficio, ottenuto con la HAART, di un'aumentata sopravvivenza per le persone con infezione da HIV.

TOSSICITA' MITOCONDRIALE DA FARMACI:

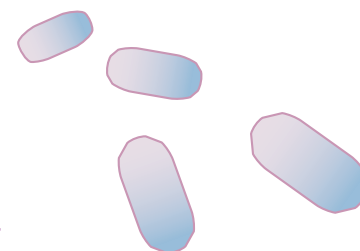
quale ruolo nella lipodistrofia?

Andrea Cossarizza

INTRODUZIONE

I trattamenti terapeutici che collettivamente si possono raggruppare nella categoria della "terapia antiretrovirale altamente efficace" (highly active antiretroviral therapy, HAART) permettono di rallentare significativamente, anche per lunghissimi periodi, la progressione dell'infezione da HIV. E' ben noto che la capacità di controllare la replicazione virale viene raggiunta grazie alla combinazione di potenti farmaci quali gli inibitori della proteasi virale (PI) e gli analoghi nucleosidici o non nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI o NNRTI). Ci sono anche altre classi di farmaci che agiscono sull'entrata del virus o che inibiscono i corecettori cellulari (quali ad esempio il recettore per le chemochine CCR5), necessari per questo fenomeno.

Pur non essendo ancora possibile l'eradicazione dell'infezione, i pazienti che assumono la HAART possono tenere l'infezione silente per moltissimi anni. Sfortunatamente però tale terapia può avere dei seri "effetti collaterali", ormai noti da tempo. Uno dei più gravi è l'insorgenza della lipodistrofia (letteralmente, "alterazione della normale crescita del tessuto adiposo"), una sindrome caratterizzata da perdita del grasso nella faccia e agli arti, accumulo di grasso viscerale, adiposità delle mammelle, accumulo di grasso nella regione posteriore del collo e resistenza all'insulina. Sono stati chiamati in causa molti meccanismi per spiegare l'origine di questa sindrome, ma c'è ancora un grande dibattito sulle precise responsabilità di ogni singolo farmaco, così come sulle vie metaboliche coinvolte. C'è però un generale accordo sul fatto che uno dei "bersagli" intracellulari di tali terapie, o per meglio dire dei loro effetti collaterali, sia il mitocondrio.



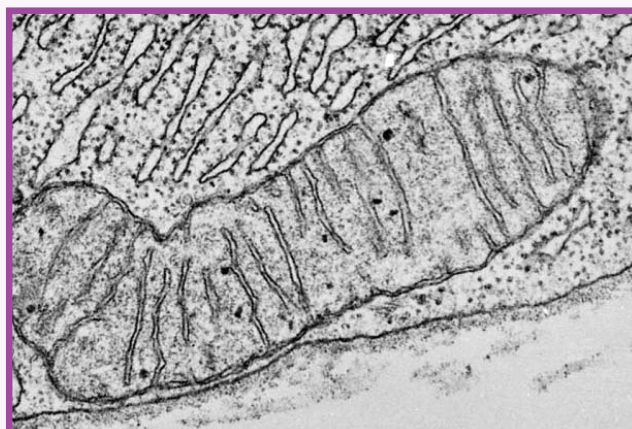
IL MITOCONDRIO

Il mitocondrio è un organello presente in tutte le cellule nucleate del nostro organismo, e che svolge il ruolo di "centrale energetica della cellula". Il mitocondrio è infatti la sede in cui la cellula utilizza zuccheri e grassi per produrre l'ATP, la molecola che fornisce energia per tutte le attività cellulari. Il processo di "b-ossidazione", che metabolizza i grassi per produrre ATP, avviene proprio nei mitocondri. E' per questo motivo che i ricercatori si sono interessati ad eventuali danni di questo organello (e quindi ai processi che al suo interno si svolgono, come appunto la β -ossidazione) provocati dai farmaci utilizzati nella terapia antiretrovirale per spiegare l'insorgenza della lipodistrofia.

Ma quale può essere la connessione tra farmaci che agiscono su due proteine del virus e un processo metabolico che avviene nel mitocondrio? Per rispondere a questa domanda, bisogna prima sottolineare che i mitocondri hanno caratteristiche molto particolari: essi si sono originati nel corso dell'evoluzione da batteri "ospitati" nella cellula antenata di tutti gli organismi pluricellulari viventi. Eredità di questa lontana origine è la presenza dentro il mitocondrio di un piccolo patrimonio genetico indipendente, sotto forma di una corta molecola di DNA circolare (chiamato DNA mitocondriale o mtDNA, di circa 16.500 paia di basi). Ogni cellula possiede un numero variabile di mitocondri, ed ogni mitocondrio contiene molte copie di mtDNA (si stima da dieci a cento, ma queste stime sono probabilmente molto basse per cellule quali gli epatociti). La presenza di questo piccolo patrimonio genetico è fondamentale: la sua eliminazione (che si può ottenere artificial-

mente in laboratorio) blocca la funzionalità mitocondriale. Come vedremo, una delle possibili spiegazioni per la comparsa della lipodistrofia è l'interferenza dei farmaci antiretrovirali con il fondamentale processo di replicazione del mtDNA.

I mitocondri hanno però anche altre funzioni, non meno importanti. In particolare, i mitocondri sono fondamentali nel processo detto di "morte cellulare programmata", o "apoptosi". Pressoché tutte le cellule del nostro organismo sono dotate di questo meccanismo che ne può provocare la morte (il suicidio) quando questo è utile e necessario per l'organismo (ad esempio, quando la cellula è stata danneggiata o infettata in maniera irrimediabile, o per evitare una eccessiva proliferazione di un qualche tipo di cellula in particolari tessuti). Il mitocondrio regola molti dei passaggi chiave che determinano il suicidio cellulare; è per questo motivo che si è ipotizzata una alterazione di questi meccanismi nel mitocondrio per spiegare la perdita di tessuto adiposo in periferia nei soggetti lipodistrofici.



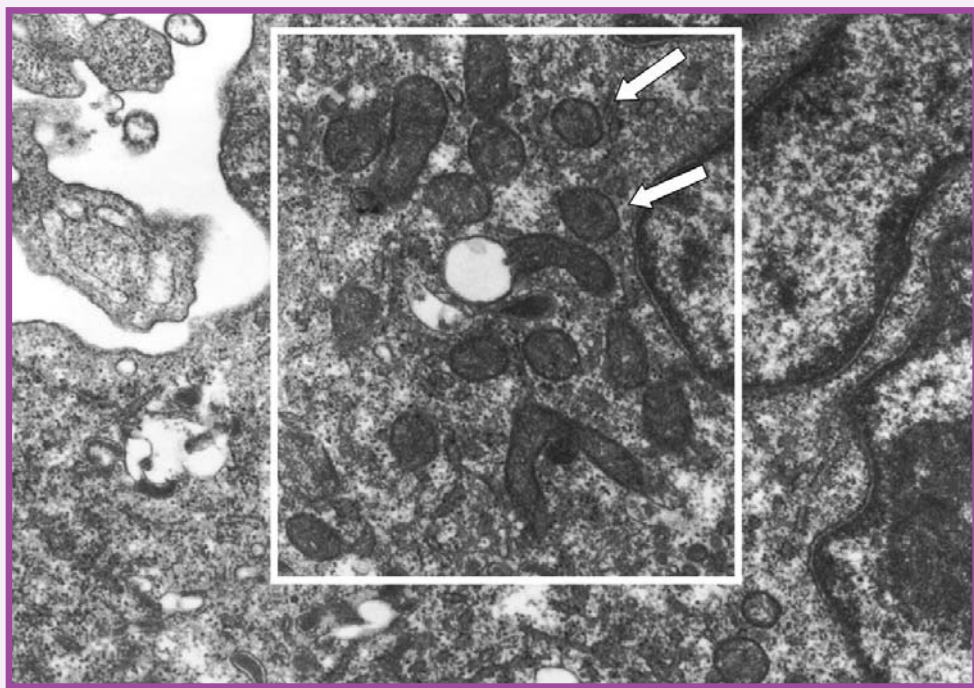
LE LIPODISTROFIE

Quando si ha un eccessivo apporto di grassi rispetto alle effettive necessità metaboliche, i lipidi vengono immagazzinati in cellule specializzate quali gli adipociti, localizzati ovviamente nel tessuto adiposo. Accumuli di grassi possono però anche essere indipendenti da un eccessivo apporto alimentare. Esiste infatti una patologia, la lipodistrofia, inizialmente descritta come una anomalia piuttosto rara del tessuto adiposo, che può avere forme generalizzate e forme parziali. Le lipodistrofie generalizzate possono essere sia congenite, trasmesse ai figli come carattere genetico recessivo, sia acquisite, cioè capaci di svilupparsi in seguito ad altre patologie, tra cui infezioni virali, ed alterazioni generalizzate del metabolismo legate ad alterata attività della tiroide e delle ghiandole paratiroidi. Tratti caratteristici comuni sono la perdita di tessuto adiposo nel viso, negli arti e nel tronco. I soggetti affetti da lipodistrofia sono caratterizzati da una anomala distribuzione di queste riserve di grassi, che scompaiono dalla periferia (arti, volto) per accumularsi nella zona addominale. Come vedremo in seguito, è stato ipotizzato che alterazioni del metabolismo lipidico, causate da un malfunzionamento dei mitocondri potrebbero avere un ruolo di primo piano per l'insorgenza della lipodistrofia. La lipodistrofia parziale invece include due forme, dette forma comune e forma dominante. La prima era il disordine più frequente del tessuto adiposo dell'era pre-HIV e ne sono solitamente colpite le donne; la perdita di grasso ha luogo nella parte superiore del corpo, risparmiando le estremità inferiori. Anche la seconda normalmente colpisce le donne; come indica il nome,

viene trasmessa come tratto dominante. La perdita di grasso si verifica negli arti e nel busto, risparmiando il volto.

Tutte le lipodistrofie sono comunque associate ad importanti alterazioni del metabolismo, che si manifestano tra l'altro con resistenza all'insulina, e livelli eccessivi di glucosio e trigliceridi nel sangue (iperglicemia e ipertrigliceridemia).

Cambiamenti nella composizione dei grassi corporei sono elementi immancabili anche nella lipodistrofia associata alla HAART, complicanza estremamente importante che colpisce un consistente numero di pazienti. Il primo sintomo storicamente osservato è stato l'incremento regionale del grasso nella nuca (che dava la cosiddetta gobba di bufalo, "buffalo hump"), nella parte superiore del torace, petto e addome. Molti fattori di rischio sono stati associati alla lipodistrofia associata all'HIV: ad esempio i regimi terapeutici contenenti stavudina (d4T) sembrano avere una maggiore incidenza di lipodistrofia rispetto a quelli contenenti zidovudina (AZT).



Le anomalie del metabolismo osservate nei pazienti HIV+ lipodistrofici sono molte, e diverse. Tra queste possiamo ricordare modificazioni del metabolismo lipidico (aumento dei trigliceridi, aumento del colesterolo totale, aumento del colesterolo a bassa densità), alterazione del metabolismo glucidico (resistenza all'insulina, diminuita tolleranza al glucosio, diabete mellito) e ipertrigliceridemia. L'ipercolesterolemia (la presenza di livelli troppo alti di colesterolo nel sangue), rara nei pazienti HIV+ non trattati, è più presente nei pazienti in terapia con NRTI e PI.

Prima dell'avvento dei PI, i pazienti HIV+ mostravano livelli di glucosio normali o bassi e non manifestavano segni di resistenza all'insulina. Mentre alcuni studi riportano iperglicemia in pazienti trattati con PI, molti altri indicano il contrario; d'altra parte la resistenza all'insulina è spesso associata con l'uso di PI. Sono disponibili meno dati su terapie che comprendono una terza classe di farmaci, gli inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI), anche se la tendenza sembra "promuoverli" rispetto ai PI. Nulla si può ancora dire sulle nuove classi di farmaci in sviluppo. È importante sottolineare

che nessun regime terapeutico antiretrovirale provoca con certezza assoluta lo sviluppo di lipodistrofia; ci sono però dei fattori che ne rendono più probabile l'insorgenza, quali la durata e la severità dell'infezione da HIV, l'estensione dell'immunodeficienza all'inizio del trattamento, il sesso femminile, l'età relativamente avanzata (sopra i 40 anni) e un alto indice di massa corporea.

Una classificazione clinica della lipodistrofia è stata per molti anni problematica, come dimostrato dal fatto che diversi studi hanno riportato una prevalenza clamorosamente diversa (dal 20 all'80% dei pazienti in HAART), così come sono stati descritti diverse incidenze, gravità, fattori di rischio, risposte alla terapia. Caratteristiche fisiche oggettivamente precise che identifichino la lipodistrofia non sono state ancora ben identificate, ed è indicativo di questo il fatto che ci siano 5 definizioni di lipodistrofia, tutte generate da diversi studi su numeri limitati di pazienti, e prevalentemente di sesso maschile. Attualmente è però in corso un tentativo (in verità, un po' complesso) di

definizione precisa della sindrome, basata sull'utilizzo di una decina di parametri demografici, clinici, metabolici e della composizione corporea.

La gestione appropriata di questa sindrome non è ancora stata stabilita. Devono essere analizzate adeguatamente le conseguenze a lungo termine della lipodistrofia, in particolare riguardo all'in-

cidenza di diabete mellito (legata all'insulino-resistenza e alla iperglicemia), ipertensione, e malattie cardiovascolari. Anche se, a breve termine, i rischi di malattie cardiache nei soggetti HIV+ è bassa, la determinazione e la gestione dei rischi a lungo termine è importante poiché l'aspettativa di vita dei pazienti trattati sta fortunatamente aumentando in modo significativo. Infine, come vedremo in seguito, è verosimile che le anomalie osservate nei pazienti HIV+ non siano il risultato di una singola sindrome ma siano correlate a cambiamenti metabolici e morfologici che si sviluppano contemporaneamente sia a causa del trattamento farmacologico. La comunità scientifica è fortemente impegnata nella comprensione dei meccanismi che determinano l'insorgenza della lipodistrofia. Questa sindrome è molto complessa e di conseguenza è anche molto difficile l'individuazione delle cause che ne determina l'insorgenza. Una serie di dati e di osservazioni compiute negli ultimi anni sia in laboratorio che direttamente sui pazienti fanno pensare che dietro la comparsa di questa sindrome ci sia una complessa interazione tra i farmaci utilizzati per la terapia antiretrovirale, e appunto il mitocondrio.

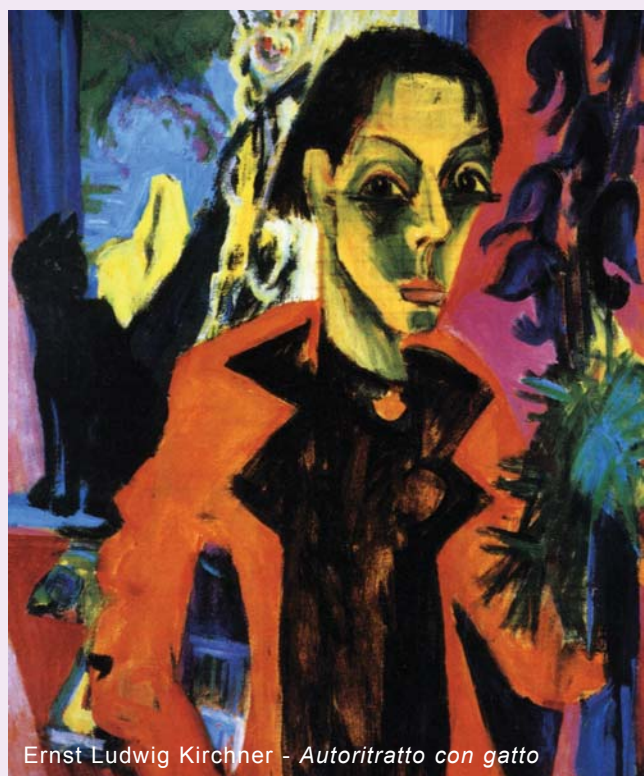
MITOCONDRI E LIPODISTROFIA

Secondo le più recenti ipotesi ed osservazioni scientifiche, il coinvolgimento dei mitocondri nella patogenesi della lipodistrofia può avvenire a tre diversi livelli, che non si escludono l'un l'altro. Il primo livello è legato agli effetti della terapia con inibitori della proteasi. Tali farmaci potrebbero essere in grado di modificare l'attività di enzimi necessari per il metabolismo dei grassi, interferendo con la loro attività. La conseguenza di questa interferenza è un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, resistenza all'insulina e morte per apoptosi degli adipociti. Il secondo è legato alla capacità degli NRTI di inibire enzimi mitocondriali o di danneggiare il DNA mitocondriale stesso; il terzo infine è legato agli effetti provocati sul metabolismo da una citochina, il TNF- α , prodotto durante la ricostituzione del sistema immunitario.

Per quanto concerne il primo punto, è stato ipotizzato che i PI siano in grado di legarsi, e quindi di inibire due proteine umane necessarie per il metabolismo dei grassi. La prima è nota come "recettore della lipoproteina a bassa densità" (LPR) la seconda come "recettore citoplasmatico di tipo I che lega l'acido retinico" (CRABP-I). La capacità dei PI di bloccare l'attività di queste due proteine umane è dovuta principalmente alla notevole somiglianza che esiste tra la struttura della proteasi del virus (il vero bersaglio dei farmaci) e queste proteine. In realtà una serie di altri dati ottenuti sia dall'osservazione clinica di pazienti trattati con livelli molto bassi o addirittura non trattati con PI, sia da esperimenti condotti in laboratorio su cellule umane, sembrano indicare che gli inibitori della proteasi non siano la principale (o la sola) causa della lipodistrofia. Non ci sono però a tutt'oggi evidenze sperimentali conclusive a questo riguardo, ovvero non è chiaro se la somiglianza esistente sia effettivamente sufficiente per l'efficace inibizione di tali molecole da parte dei PI.

Una seconda ipotesi si basa sulle somiglianze cliniche osservate tra lipodistrofia e la lipomatosi simmetrica multipla (MSL), una rara malattia genetica. La MSL è una affezione del tessuto adiposo che generalmente colpisce uomini di razza bianca (caucasica) tra i 20 e 60 anni. Questa rara malattia è caratterizzata dallo sviluppo di depositi di grasso nelle aree cervicali, deltoidi, toraciche, addominali e lombari ed è spesso accompagnata da importanti alterazioni del metabolismo corporeo quali iperuricemia, dislipemia, anemia macrocitica, neuropatia periferica e alterata tolleranza al glucosio. È stata osservata una associazione tra questa malattia e la mutazione di una sola base (la base numero 8344) del DNA mitocondriale. Tale mutazione modifica profondamente la funzionalità dell'intero mitocondrio, che non risulta più in grado

di svolgere correttamente la propria funzione di metabolizzazione di zuccheri e acidi grassi. I sintomi macroscopici osservati in questa malattia sono perciò almeno in parte correlati ad una alterata funzionalità del mitocondrio. Il parallelismo con i sintomi osservati nella lipodistrofia legata all'HIV ha fatto perciò ipotizzare che i farmaci antiretrovirali possano essere tossici per il mitocondrio, che risulta così non più in grado di metabolizzare correttamente i grassi (come nel caso della MSL). La conseguenza finale di questa alterata attività del mitocondrio sarebbe la comparsa di sintomi simili a quelli della MSL.



Ernst Ludwig Kirchner - Autoritratto con gatto

Ci sono diversi elementi che supportano questa ipotesi. Abbiamo visto in precedenza che il mitocondrio è un organello dotato di un proprio patrimonio genetico; analogamente a quanto succede per il DNA presente nel nucleo della cellula, anche nel mitocondrio esistono degli enzimi per duplicarne il DNA; tra questi il più importante è la cosiddetta "DNA polimerasi-?". Oltre 10 anni fa è stato visto che l'AZT (un NRTI, unico farmaco allora disponibile) era in grado di inibire l'attività di questo enzima e di bloccare così la replicazione dell'mtDNA. Anche gli altri NRTI inibiscono la polimerasi-? con efficacia diversa in base al tipo di farmaco, di cellula e di tessuto considerato. La perdita progressiva di DNA mitocondriale dovuta al blocco della duplicazione determina il calo di

produzione degli enzimi del mitocondrio necessari perché l'organello svolga correttamente la sua attività. L'AZT inoltre interferisce con l'attività di altri 2 importanti enzimi presenti nella cellula ("adenilato chinasi" e "ATD/ADP traslocasi") che, pur non essendo prodotti dal mtDNA, sono molto importanti per la produzione dell'ATP.

Non è questo però il solo meccanismo attraverso il quale gli NRTI interferiscono con la replicazione del mtDNA. Gli NRTI sono infatti degli analoghi nucleosidici, cioè molecole che somigliano nella struttura alle 4 basi che vengono utilizzate per sintetizzare il DNA, e che quindi possono essere inserite nella doppia elica mentre questa viene sintetizzata, ma che una volta incorporati in essa, ne bloccano il processo di sintesi. E' proprio questo il meccanismo su cui si basano questi farmaci per rallentare l'infezione da HIV: essi infatti "ingannano" l'enzima del virus (la trascrittasi inversa) che ne copia il patrimonio genetico (una molecola di RNA) in DNA e vengono in questo modo inseriti nel DNA virale in fase di sintesi al posto delle basi "normali". Questa loro capacità blocca la sintesi di nuove copie del patrimonio genetico del virus. Anche se la trascrittasi inversa di HIV è un enzima che confonde con molta facilità i NRTI con la basi "normali", non è però l'unico. Con una frequenza molto più bassa infatti queste molecole vengono utilizzate anche durante la sintesi del DNA presente nel nucleo delle cellule e del DNA mitocondriale mentre questi vengono duplicati, e così facendo li danneggiano. Nel caso però del DNA del nucleo le nostre cellule sono dotate di meccanismi che individuano l'errore e lo correggono. Il mitocondrio non possiede questi meccanismi di riparazione, e di conseguenza l'errore dovuto all'inserimento di NRTI nell'mtDNA è spesso difficilmente riparabile. I danni a carico di questo DNA perciò si possono accumulare e possono causare alterazioni nel metabolismo energetico della cellula.

Ambedue questi meccanismi (l'inibizione della polimerasi-? e l'incorporazione di NRTI nel mtDNA) portano ad una progressiva diminuzione del numero di copie di mtDNA nella cellula: mentre infatti le cellule continuano a dividersi

normalmente (e con essi anche i mitocondri) il mtDNA non viene duplicato e quindi viene "diluuito" fra le cellule. Non tutti i ricercatori sono però concordi nell'attribuire esclusivamente ai farmaci antiretrovirali la responsabilità dell'insorgenza della lipodistrofia. Una ulteriore possibile spiegazione potrebbe legare gli effetti della terapia HAART ad una molecola diversa, il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), che è a sua volta in grado di influenzare l'attività dei mitocondri. Il TNF- α è una citochina molto importante nel processo di infiammazione, che influenza pesantemente il metabolismo dei lipidi e può quindi contribuire a quelle alterazioni nella distribuzione del grasso corporeo e del metabolismo che caratterizzano la lipodistrofia. IL TNF- α causa, tra le altre cose, un aumento del consumo di grassi e iperlipidemia, stimola la produzione di un ormone ("leptina"), in grado di diminuire l'attività degli enzimi che portano alla sintesi di grassi ed implicata nella resistenza all'insulina. E' stato dimostrato che durante la HAART si ha un aumento delle cellule che producono TNF- α , e questo potrebbe spiegare, almeno in parte, molte alterazioni legate agli effetti di tale molecola.

Nel tessuto adiposo il TNF- α interferisce a diversi livelli con il metabolismo degli adipociti, che tendono a perdere la loro specializzazione in cellule deputate all'accumulo di grasso oppure muoiono per apoptosi. Non tutti gli adipociti però hanno la stesse sensibilità a questa azione del TNF- α : si è infatti scoperto che ci sono importanti differenze legate alla sede corporea. Ad esempio, i preadipociti (cioè le cellule "progenitrici" degli adipociti) omentali sono molto più sensibili agli stimoli apoptotici rispetto a quelli sottocutanei. Questo aspetto può avere una grande rilevanza per comprendere la particolare ridistribuzione del grasso corporeo tipico della lipodistrofia, che può essere dovuto almeno in parte, ad una maggiore o minore sensibilità alla apoptosi degli adipociti alle varie parti del corpo. Ad esempio, una maggiore sensibilità alla morte cellulare in periferia rispetto all'addome potrebbe spiegare la perdita di grasso negli arti e sul viso. Oggi sono in corso ricerche molto intense per cercare di chiarire le caratteristiche di "diversità" degli adipociti corporei.

CONCLUSIONE

Nonostante il fatto che rispetto a qualche anno fa siamo molto più avanti nelle conoscenze, rimane ancora molto da fare e da capire. In particolare, il vero goal sarà quello di identificare meglio i vari aspetti patogenetici del ruolo del mitocondrio nella lipodistrofia, per poter disegnare terapie mirate che possano migliorare la funzionalità di questo organello e quindi migliorare l'andamento clinico di questo grave effetto collaterale.

Andrea Cossarizza
Cattedra di Immunologia
Dipartimento di Scienze Biomediche - Sezione di Patologia Generale
Università di Modena e Reggio Emilia
E-mail: cossarizza.andrea@unimore.it



one vision

HIV and AIDS



Images of Life



*Esprimi la tua solidarietà alle persone
che convivono con l'Hiv e l'Aids e combatti il pregiudizio e la discriminazione.
Cattura immagini che, a 20 anni dalla scoperta del virus,
trasmettano attraverso momenti di vita quotidiana l'evoluzione, i progressi
e la speranza. Per non dimenticare le sfide di ieri, i risultati di oggi
e guardare con speranza al futuro.*

Scadenza del concorso:
15 marzo 2005

Il concorso è aperto a tutti:

Primo Premio Europeo: 5.000 €

Secondo Premio Europeo: 2.000 €

Premio Nazionale: 1.000 € Austria, Belgio-Lussemburgo,
Danimarca, Finlandia, Francia, Germania,
Grecia, Italia, Norvegia, Regno Unito, Spagna e Svezia

Premio speciale Europeo: 3000 €
per la migliore fotografia ispirata al tema:
"Donne, Hiv e Aids"

CONCORSO FOTOGRAFICO EUROPEO 2005

<http://www.onevision2005.org>

HIV E AIDS: immagini di vita

Seconda edizione
del concorso fotografico europeo
"One Vision"

Bristol Myers Squibb, dopo il successo ottenuto lo scorso anno, annuncia l'avvio della seconda edizione del concorso fotografico One Vision: una competizione europea rivolta a fotografi professionisti e non, per combattere il pregiudizio e la discriminazione ed esprimere la solidarietà alle persone che convivono con l'Hiv e l'Aids.

Per quest'anno la giuria europea ha scelto come tema del concorso "Hiv e Aids, immagini di vita" ovvero scatti fotografici in grado di catturare immagini che, a 20 anni dalla scoperta del virus, trasmettano attraverso momenti di vita quotidiana l'evoluzione, i progressi e la speranza.

Per rafforzare poi il tema internazionale della Giornata mondiale dell'Aids del 2004, dedicata a "Donne e HIV", il concorso prevede anche un premio speciale europeo per la migliore fotografia su questo tema.

Maggiori informazioni per partecipare al concorso One Vision, che si concluderà il 15 marzo 2005, sono disponibili sul sito:

www.onevision2005.org

Delta

RIVISTA DI INFORMAZIONE SULL'HIV
N. 21 Gennaio 2005

Poste Italiane SPA
Spedizione in Abbonamento Postale D. L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/04 n. 46) art.1, comma 2 - DCB - Roma

Direttore Responsabile: Filippo Schloesser

Redazione: Simone Marcotullio, David Osorio

Comitato scientifico: Dr. Ovidio Brignoli, Dr. Claudio Cricelli,
Sean Hosein (C), Francois Houyez (F), Dr. Martin Markowitz (USA),
Dr. Simone Marcotullio, Dr. Filippo Schloesser, Prof. Fabrizio Starace, Dr. Stefano Vella
Grafica a cura di: Stefano Marchitello

Collaboratori di redazione: Roberto Biondi, Valentina Biagini, Simone Marchi

Stampa: Tipografia Messere Giordana - Roma

Editore: NADIR ONLUS via Panama 88 - 00198 Roma

Per ricevere una copia della rivista ritagliare il riquadro, compilarlo in ogni voce
e spedirlo al seguente indirizzo: **Nadir Onlus, via Panama 88 - 00198 Roma**

Nome			
Cognome			
Indirizzo			
Città	Pr.		CAP
Desidero ricevere copia del n.		del	

Le fotografie presenti in questo numero di Delta non sono soggette a royalties o pagate ove dovute.

La rivista Delta rientra tra le attività istituzionali dell'associazione Nadir ONLUS, attività di utilità sociale non a fini di lucro, il cui scopo primo è l'informazione/formazione a favore delle persone sieropositive.

Le opinioni espresse all'interno della presente pubblicazione sono di esclusiva responsabilità degli autori dei relativi articoli e sono comunque soggette all'approvazione del comitato scientifico e redazionale della rivista.

E' possibile iscriversi alla mailing list inviando una e-mail a:
nadirnotizie-subscribe@egroups.com

E' inoltre possibile inviare qualsiasi notizia alla redazione utilizzando l'indirizzo e-mail:
nadironlus@libero.it

WorldWideWeb www.nadironlus.org

Ringraziamo Gilead Sciences S.r.l.
per il contributo per la stampa e la grafica
del n. 21 di Delta

Il numero 21 di Delta
è dedicato alla memoria di

CLAUDIO D'ARTIBALE
ORGANIZZATORE DI EVENTI

Roma 28 ottobre 1963
28 novembre 2004