A chi è rivolto?

A persone con HIV, a medici, associazioni, operatori del settore e a chiunque sia interessato.

n°8

Chi sono gli ideatori?

La Fondazione Nadir Onlus e l'Associazione Nadir Onlus.

NadirPonte

CONOSCERE APPLICARE

E' uno strumento per trasmettere in modo semplice e comprensibile alcuni concetti scientifici un po' complessi. Intende stabilire un raccordo tra i risultati della ricerca e la loro applicabilità in campo diagnostico, terapeutico e/o farmacologico, quale chiave del successo clinico "a lungo termine".

RECUPERO IMMUNOLOGICO

La malattia da HIV danneggia il sistema immune in vari modi. L'aspetto più grave è *la diminuzione delle cellule CD4+, che si occupano della difesa dell'organismo*. Infatti, le infezioni opportunistiche correlate all'HIV si possono manifestare con più probabilità quando il numero di CD4 diventa troppo basso (sotto le 200 cellule/μl). Anche con livelli intermedi di essi (tra 200 – 350) è stato dimostrato un maggior rischio di progressione nel lungo termine verso patologie HIV correlate e non. **Si parla, invece, di "recupero immunologico" quando i CD4 sono maggiori di 500 cellule/μl, valore considerato un buon indice surrogato e quindi un obiettivo da raggiungere.**

nadir

Importanza dei CD4+

- proteggono il corpo dall'invasione di alcuni batteri, virus, funghi e parassiti;
- dirigono le principali 'battaglie' del nostro corpo contro gli invasori, attraverso l'attivazione di precisi segnali chimici;
- distruggono alcune cellule tumorali.

Terapia antiretrovirale e recupero immunologico

• La terapia antiretrovirale altamente efficace (ART) blocca la replicazione virale e ferma la distruzione dei CD4+, consentendo ad essi di ritornare a livelli di sicurezza (> 350 cellule/μL). *Tuttavia, il pieno recupero immunologico non accade sempre.*

• Fino a qualche tempo fa, l'immunoricostituzione era affidata essenzialmente alla sola efficacia della terapia antivirale, in quanto i risultati derivanti da studi effettuati con diversi composti ad attività immunomodulatrice (fattori di crescita, interleuchina-2, anticorpi monoclonali) erano limitati.

Nuove opportunità

• Si è invece rilevato, di recente, dagli studi effettuati, come i **farmaci della nuova classe 'antagonisti del co-recettore CCR5', agendo all'esterno della cellula ospite, la proteggano, prevenendo l'ingresso della particella virale. Pertanto, associata ad un'azione di abbattimento della carica virale, tali molecole giocano un ruolo primario nel recupero immunologico con performance fino ad ora impensabili.** Essi hanno anche dimostrato minore tossicità nel breve e nel medio termine e minore rischio di selezionare farmacoresistenza.

• Sull'intensità, la qualità e la velocità di risposta immunologica alla terapia antiretrovirale esistono ancora molti interrogativi: non è ancora noto perché alcuni pazienti "stabilizzano" il proprio recupero immunologico dopo pochi mesi di ART, mentre altri ne traggono un beneficio, estremamente variabile da caso a caso, che può durare per lunghi periodi o, viceversa, risultare limitato o insufficiente.

Le opinioni dei medici

Nella valutazione della efficacia della terapia antiretrovirale è sicuramente importante considerare non solo la soppressione della viremia plasmatica, ma anche l'entità del

recupero immunologico. I dati recentemente pubblicati dalla coorte MACS, che ha studiato soggetti in terapia antiretrovirale virologicamente soppressi, indicano come i pazienti con valori di CD4 < 200 cellule/μL presentano un rischio di eventi AIDS e di morte significativamente superiore a quelli con CD4 > 350 cellule/μL. Questo ed altri dati clinici hanno condizionato le modifiche apportate nelle recenti Linee Guida di terapia con indicazione al trattamento per valori di CD4 < 350 cellule/μL, con l'intento di favorire un migliore recupero immunologico. Nel futuro, sarà importante valutare quali strategie terapeutiche (es. utilizzo dei nuovi farmaci quali maraviroc) possano incidere sul recupero immunologico, in particolare per la quota non trascurabile di pazienti che iniziano la terapia in fase avanzata di infezione e per i quali la sola soppressione virologica può non essere sufficiente per condizionare la prognosi a lungo termine.

Laura Sighinolfi

Abbiamo bisogno di una interpretazione più raffinata del recupero immunologico del paziente: la malattia da HIV non comporta solo un calo della conta dei CD4, ma soprattutto una "immunodisregolazione" che si evidenzia, in primis, in uno stato di attivazione dei CD8 e in un sovvertimento del rapporto CD4/CD8. Semplicemente il ristabilire un rapporto CD4/CD8 esprime un recuperato equilibrio immunologico. Ritengo poi importante considerare anche il tempo in cui avviene il fenomeno immunoricostitutivo: un sovvertimento rapido dell'immunità cellulomediata può essere responsabile dell'acutizzarsi di malattie dermatologiche (es. condilomatosi), di patologie neurologiche *simil PML* (Leucoencefaliti Multifocali Progressive), *ma JCV* (John Cunningham virus) *negative*, e potenzialmente del quadro di IRIS (sindrome da immunoricostituzione). Non possiamo poi escludere che l'immunorestaurazione possa essere coinvolta anche nei fenomeni di accelerazione dell'immunosenescenza. Nel prossimo futuro, dunque, una più vasta applicazione clinica della citometria e l'implementazione delle tecniche di elispot ci permetteranno di avere informazioni più dettagliate della qualità e delle caratteristiche del recupero immunitario, verosimilmente non sempre espressione di una espansione policlonale della risposta immune.

Giovanni Guaraldi

L'aspetto immunologico rimane quello meno compreso dell'infezione da HIV. Infatti se da una parte é indubbio che si assista ad un progressivo e continuo aumento dei linfociti CD4 soprattutto in presenza di una carica virale non rilevabile, rimane da chiarire la funzionalità di queste cellule. In particolare, non sarei così sicura che le 500 cellule recuperate con la HAART corrispondano a 500 cellule/μL di un soggetto HIV negativo. I farmaci appartenenti alle nuove classi e soprattutto gli antagonisti del co-recettore CCR5 sono stati associati ad un miglior recupero immunologico, ma la loro tossicità é stata valutata soltanto a breve, medio termine. Attualmente é diventato estremamente importante cercare di ottenere non soltanto il successo virologico, ma anche il recupero immunologico, che tuttavia varia da persona a persona ed é in qualche modo l'aspetto sul quale i medici posseggono meno strumenti terapeutici.

Cristina Mussini

IN DUE PAROLE...

Il benessere a lungo termine del paziente con HIV/AIDS è garantito non solamente dall'azzeramento della carica virale plasmatica, ma anche da un adeguato recupero immunologico: CD4 > 500 cellule/μL è un valore 'di sicurezza' che consente al medico la possibilità di compiere scelte di affinamento/aggiustamento dello schema terapeutico.

I co-recettori del CCR5, nuova classe di farmaci al momento con bassa tossicità, oltre ad una azione di interferenza sull'ingresso del virus nelle cellule CD4 e quindi sulla replicazione virale, hanno anche un ruolo positivo nella immunoricostituzione, aspetto che richiede ulteriori approfondimenti, ma che *non può essere ignorato*. In futuro, attraverso la diffusione della diagnostica necessaria, si dovrà comprendere meglio la qualità di questo recupero.

nadir

http://www.nadironlus.org

Editore:
Nadir Onlus - Associazione non lucrativa di utilità sociale a servizio delle persone sieropositive

Via Panama, 88 - 00198 Roma
C.F.: 96361480583- P.IVA: 07478531002
redazione@nadironlus.org

Ringraziamo Pfizer Italia SRL per il contributo elargito per la realizzazione di questo materiale.

Codice pubblicazione 19CS973 - V 1.0

Per contribuire al sostentamento dell'Associazione Nadir Onlus, puoi effettuare un bonifico a:

FinecoBank S.p.A
Agenzia: Unica - P.zza Durante,11 - 20131 Milano
C/C Intestato a: NADIR ONLUS
IBAN: IT 48 I 03015 03200 000004114722
Causale: pro-sostegno attività dell'associazione.

Progetto grafico e illustrazioni: **Simona Reniè** - www.esseregrafica.it
Supervisione: **David Osorio**
Stampa: Tipografia **Messere Giordana** - Via Enrico Bondi, 154/a - Roma, info@messere.com