

La scienza dei vaccini contro l'HIV



Una guida per le associazioni dei pazienti

nadir 

HIV Treatment Group

Via Panama 88
00198 Roma

Tel +39 068419591

Fax +39 02 700401187

nadironlus@libero.it

<http://www.nadironlus.org>

Guida introduttiva per le associazioni dei pazienti

Indice

1. Introduzione

2. Il sistema immunitario

- a. Come funziona il sistema immunitario
- b. Organi del sistema immunitario
- c. Fasi della risposta immunitaria

3. L'effetto dell'Hiv sul sistema immunitario

- d. La struttura del virus HIV
- e. Come agisce il virus HIV
- f. Replicazione del virus Hiv

4. COS'È UN VACCINO

- g. Introduzione
- h. Approcci alle strategie vaccinali
 - I. Vaccini con sub-unità ricombinanti
 - II. Vaccini con vettori ricombinanti
 - III. Vaccini DNA
 - IV. Vaccini combinati
 - V. Vaccini vivi "attenuati"
 - VI. Vaccini completamente inattivati

5. Conclusioni

- i. Questioni chiave per lo sviluppo di un vaccino contro l'Hiv

6. Ulteriori approfondimenti

- j. Glossario
- k. Siti web
- l. Bibliografia

Introduzione

Un vaccino per l'AIDS è possibile, ma vincere la sfida comporterà uno sforzo preciso e costante. Sviluppare un vaccino contro l'AIDS sarà uno dei più grandi successi mai visti in tutti i tempi. Non farlo, sarebbe uno dei più grandi fallimenti dell'umanità [dal sito web di IAVI: <http://www.iavi.org>]

In un mondo dove si infettano 14.000 persone ogni giorno, trovare un metodo efficace per prevenire la trasmissione del virus Hiv è la migliore speranza a lungo termine per cercare di tenere sotto controllo la pandemia di HIV/AIDS. Nell'affrontare questa sfida, i ricercatori stanno impiegando maggiori risorse per la ricerca, le associazioni dei pazienti si stanno impegnando nel comprendere la ricerca clinica, e sono stati fatti passi enormi rispetto alla comprensione del virus da immunodeficienza acquisita (Hiv).

Questo opuscolo, indirizzato alle associazioni dei pazienti, fornisce un'introduzione di base alla scienza dei vaccini nel campo dell'Hiv/Aids. Trattandosi di materiale introduttivo, è, per definizione, riduttivo ed incompleto. Il suo obiettivo principale è sensibilizzare le associazioni dei pazienti sul tema dei vaccini. L'opuscolo si propone di fornire ai lettori le informazioni di base necessarie a comprendere gli studi pubblicati sui vaccini, partendo da un'introduzione generale al sistema immunitario. I vaccini potenziano vari componenti del sistema immunitario, alcuni dei quali rappresentano purtroppo il principale bersaglio del virus Hiv. Comprendere come l'organismo reagisce alle malattie, e come il virus Hiv riesce ad eludere tali difese, è sicuramente il modo migliore per comprendere quali sono le difficoltà che ci troviamo ad affrontare.

Essendo il nostro obiettivo quello di facilitare la comprensione di temi complessi da parte dei «non addetti ai lavori», il linguaggio utilizzato è, volutamente, semplice e divulgativo.

1. IL SISTEMA IMMUNITARIO

a. Come funziona il sistema immunitario

Il modo migliore per comprendere la risposta immunitaria ad un invasore, sia esso un virus, un batterio o qualsiasi altro agente esterno, è immaginare una guerra che si combatte a livelli microscopici nel nostro organismo. Sulla base di questa metafora possiamo pensare al sistema immunitario come ad un «esercito» che difende un paese da un attacco o da un'invasione esterna. Esattamente come fanno i soldati quando il loro paese viene attaccato, il sistema immunitario risponde ad ogni attacco contro l'organismo. Il sistema immunitario è composto da un sistema complesso di proteine solubili e di globuli bianchi (cellule) che lavorano assieme per rispondere agli attacchi, limitando danni e malattie provocate dagli organismi invasori. I globuli bianchi (prodotti all'interno del midollo osseo) formano tre «reggimenti» differenti: i fagociti (tra cui i macrofagi) e due tipi di linfociti, le cellule T e le cellule B. I fagociti fanno parte del meccanismo di difesa a-specifico, mentre le cellule T e B agiscono selettivamente e rappresentano il meccanismo di difesa specifico dell'organismo.

Gli elementi del sistema immunitario si suddividono in due categorie principali: l'immunità umorale e l'immunità mediata dalle cellule. L'immunità umorale si riferisce alla produzione di anticorpi da parte delle cellule B (vedi in seguito ulteriori dettagli). L'immunità mediata dalle cellule si riferisce alle cellule T, ed in particolare alle cellule CD8. Questa terminologia è particolarmente importante per la scienza dei vaccini, poiché vaccini differenti possono indurre, in modo più o meno efficace, ognuna delle due risposte. Le risposte umorali sono in grado di bloccare efficacemente le particelle di un virus (o di altri agenti) prima che l'intruso sia riuscito a penetrare nella cellula: si configurano dunque come una prima ed efficace linea di difesa. Ma una volta che il virus è riuscito ad infettare la cellula, è l'immunità cellulare a diventare cruciale per la battaglia. Ogni categoria ha la sua funzione, e la sua strategia di difesa, ma sia l'una sia l'altra hanno lo stesso obiettivo: identificare e distruggere tutti gli agenti invasori e/o gli organismi che possono essere dannosi per il nostro organismo, creando una «memoria immunologica» di tali agenti, per fare in modo che, qualora gli stessi agenti si presentassero nuovamente, l'organismo sia in grado di rispondere immediatamente all'invasione.

All'interno di ogni risposta immunitaria esistono diverse fasi:

- Prima fase: la battaglia inizia;
- Seconda fase: le forze si moltiplicano;
- Terza fase: attacco e vittoria contro l'invasore;
- Quarta fase: fine delle ostilità.

b. Organi del sistema immunitario

Gli organi del sistema immunitario si distinguono in organi primari e secondari:

- Gli organi primari [**midollo osseo** e **timo**] sono la sede di origine delle cellule del sistema immunitario. E' negli organi primari che si trovano i precursori delle cellule T e B. Si tratta di cellule il cui DNA si trova ancora in configurazione germinale e all'interno delle quali non hanno ancora avuto luogo i riarrangiamenti dei geni delle immunoglobuline o del recettore dei linfociti T;
- Gli organi secondari **sono i linfonodi, la milza, l'appendice, le placche del Peyer e l'anello di Waldeyer** (in altre parole tonsille, adenoidi, e tessuto linfatico palatino).

c. Fasi della risposta immunitaria

Prima fase: inizia la battaglia

I fagociti (che potremmo considerare come le «spie» del sistema immunitario) perlustrano costantemente tutto l'organismo (il circolo sanguigno, i tessuti, ed il sistema linfatico). Il loro obiettivo è identificare ogni sostanza, ogni oggetto ed ogni organismo estraneo (e potenzialmente pericoloso per il corpo). I fagociti sono chiamati anche gli «spazzini» del sistema immunitario. Quando i fagociti individuano un nemico, tentano immediatamente di inglobarlo e distruggerlo. Mentre i fagociti sono generalmente in grado di distruggere sostanze chimiche, veleni, e sostanze inquinanti come polvere, fumo, o particelle di amianto, tuttavia non riescono a distruggere invasori organici quali virus, batteri, funghi, e protozoi. Per tale ragione, quando si imbattono in un invasore organico (come ad esempio il virus dell'influenza), i fagociti emettono un segnale chimico o molecolare che attiva i macrofagi, dei fagociti speciali in grado di aiutare i fagociti nell'attacco all'intruso.

Una funzione particolare dei macrofagi è mobilitare gli elementi del sistema immunitario specializzati nel rispondere selettivamente a virus specifici. Si tratta del sistema di difesa di cui fanno parte i linfociti (cellule T e B). Per fare in modo che i linfociti si mobilitino, i macrofagi inglobano il virus e presentano alcuni «pezzi» del virus sulla propria superficie. Tale processo è chiamato «presentazione dell'antigene». Il pezzo di virus «elaborato» sulla superficie del macrofago funziona

come una «bandiera rossa» che informa le cellule T che un invasore è entrato nell'organismo, attivando in tal modo la risposta immunitaria. Le cellule T prendono il loro nome dal timo, organo che si trova alla base del collo. Il timo genera moltissime cellule T, ognuna in grado di riconoscere una differente tipologia di antigeni (un antigene è una sostanza che viene rilevata e riconosciuta da un componente del sistema immunitario, per esempio gli anticorpi o le cellule). Il tipo di antigene che la cellula T è in grado di riconoscere è determinato dai recettori collocati sulla superficie delle cellule T. La superficie di ogni cellula T ha moltissimi recettori. Possiamo immaginare una porta con tante serrature ed ogni serratura specifica per un solo tipo di chiave. Le chiavi sono gli antigeni presenti sulla superficie dei macrofagi. Esistono decine di milioni di antigeni. Il nostro sistema immunitario è in grado di creare cellule T capaci di riconoscerne la maggior parte, attivando una risposta immunitaria sostenuta e duratura nel tempo. In funzione dei recettori sulla superficie del macrofago, una cellula T può distinguere il virus dell'epatite da quello dell'influenza, senza averli mai visti prima. Le cellule T che appartengono a questa categoria vengono chiamate «cellule T naïve». Le cellule T naïve sono le truppe fresche, vergini al campo di battaglia, chiamate ad intervenire nel momento in cui ci ammaliamo di una nuova malattia o contraiamo una nuova infezione. *Esistono addirittura cellule T in grado di riconoscere antigeni artificiali prodotti in laboratorio che l'organismo umano non ha mai incontrato in milioni di anni di evoluzione.* Il tipo di cellula T che riconosce l'antigene è chiamata cellula CD4 (chiamata anche cellula T helper o linfocita CD4), lo stesso nome di uno dei recettori situati sulla sua superficie chiamato, appunto, recettore CD4. Sebbene non siano generalmente le cellule che uccidono l'invasore, le cellule CD4 sono le più importanti di tutto il sistema immunitario. Questo perché la loro principale funzione è inviare segnali che dirigono e mobilitano altre «truppe» in battaglia. Dovremmo pensare alle cellule T helper come a comandanti o generali delle truppe delle armate poste a difesa del nostro organismo. Le cellule CD4 ed i macrofagi mettono quindi assieme le proprie forze, dando inizio alla seconda fase della guerra.

Il ruolo delle cellule CD4 nella risposta immunitaria del corpo

Le cellule CD4 giocano una funzione cruciale rispetto alla risposta immunitaria dell'organismo. Le cellule CD4 proteggono l'organismo dall'invasione di alcuni batteri, virus, funghi e parassiti, e sono in grado di distruggere alcune cellule tumorali. I CD4 svolgono molte funzioni, una delle quali è orchestrare la secrezione di una varietà di sostanze, tra cui i messaggeri chimici (come interferoni e interleuchine), necessari per la difesa del nostro organismo; le cellule CD4 influenzano inoltre lo sviluppo e la funzionalità dei macrofagi e dei monociti. Le infezioni opportunistiche possono avere la meglio sull'organismo solo se il numero delle cellule CD4 si riduce radicalmente (basso).

Seconda fase: Le forze si moltiplicano

Una volta che hanno ricevuto le informazioni riguardanti il nuovo invasore dai macrofagi, i CD4 iniziano a dividersi e a mandare segnali che attivano altre componenti del sistema di difesa per fare in modo che il sistema diventi il più efficace possibile. Le forze addizionali includono le cellule B (così chiamate perché prodotte dal midollo osseo; in inglese «bone marrow») e i linfociti T «killer», un tipo particolare di cellule T, chiamate anche CD8 dal nome di un recettore che si trova sulla loro superficie. Le cellule B e le cellule CD8 sono coinvolte nella risposta all'attacco degli invasori esterni. Le cellule B (il «terzo reggimento») si trovano nei linfonodi, e fanno parte del sistema immunitario umorale. Come avviene per le cellule T, cellule B differenti rispondono a differenti antigeni. Quando un invasore viene riconosciuto come tale da una cellula B, la cellula B inizia a dividersi per prepararsi alla battaglia. Nel momento in cui le cellule B giungono a maturazione, esse possono diventare cellule B plasmatiche, in grado di produrre sostanze anticorpali che possono circondare ed immobilizzare un virus o un batterio che si muove libero nel sangue e che non ha ancora invaso una cellula. Quando il virus scompare dal sangue, le cellule si estinguono, lasciando il campo di battaglia libero per il futuro. Ma una seconda tipologia di cellule B, chiamate «cellule B di memoria», non morirà, e rimarrà invece nel flusso sanguigno pronto a rispondere in maniera anche più rapida ad un eventuale attacco esterno. Le cellule B plasmatiche producono anticorpi che rendono inermi gli organismi invasori. Gli agenti esterni vengono generalmente neutralizzati aderendo alla loro superficie (prevenendo in tal modo la capacità dell'invasore di svolgere la sua azione offensiva). Le cellule di memoria ricordano un invasore specifico, e rimangono presenti sia nel sangue sia nel sistema linfatico.

Terza fase: L'attacco e la vittoria

Uno dei modi in cui virus e batteri utilizzano il nostro corpo è invadere le nostre cellule utilizzandole a loro vantaggio. In questo modo le cellule diventano «fabbriche» di virus e batteri. Rispondendo agli ordini delle cellule T helper, le cellule T killer distruggono le cellule infette perforando chimicamente la membrana e facendo in modo che il contenuto venga disperso. Questa «dispersione» interrompe il ciclo replicativo del virus. Una volta che il contenuto di una cellula infetta viene disperso, gli anticorpi neutralizzano il virus attaccandosi alla superficie virale. Tale processo impedisce al virus di invadere altre cellule. L'azione del sistema immunitario rallenta la progressione dell'organismo invasore e fa sì che esso diventi facile preda dei fagociti o dei macrofagi che intervengono «facendo pulizia». Gli anticorpi inoltre producono reazioni chimiche che possono uccidere le cellule infette. Quando tutti gli invasori sono distrutti, la guerra è vinta, e le truppe vengono finalmente richiamate.

Fase quarta: fine delle ostilità

Una volta che gli invasori sono stati neutralizzati, un terzo tipo di cellule T prende il sopravvento: le cellule T soppressori o «peacemaker» rilasciano una sostanza che blocca la produzione di anticorpi da parte delle cellule B. Queste particolari cellule T ordinano inoltre alle cellule T killer di interrompere l'attacco e alle cellule CD4 di interrompere la loro funzione direttiva. Anche in questo caso molte cellule T scompariranno subito dopo la battaglia, ma alcune cellule T di memoria rimarranno nel circolo sanguigno e nel sistema linfatico, e saranno in grado di rispondere più velocemente qualora lo stesso tipo di virus dovesse ripresentarsi. A questo punto la guerra è vinta e la persona - per il futuro - è già pronta a fronteggiare un altro attacco da parte dello stesso virus.

In termini di tempo questo processo in quattro fasi è assai variabile: potrebbe richiedere settimane oppure mesi. Per esempio, visto che l'organismo non ha ancora sviluppato cellule di memoria specifiche per un determinato tipo di virus, durante il primo attacco una persona potrebbe ammalarsi in modo anche grave. Le successive esposizioni allo stesso tipo di virus saranno tuttavia molto più contenute, poiché l'organismo sarà in grado di prevenire più velocemente i danni prodotti dallo stesso tipo di virus.

3. L'EFFETTO DELL'HIV SUL SISTEMA IMMUNITARIO

L'Aids è causata dal virus Hiv (virus dell'immunodeficienza umano). L'Hiv ha una forma circolare e possiede una matrice più interna - chiamata «core» - nella quale è contenuto il materiale genetico (RNA virale). Il «core» è circondato da uno strato proteico più esterno composto - a sua volta - da numerose proiezioni di glicoproteine distribuite sulla superficie. Come gli altri virus, l'Hiv può riprodursi solamente all'interno di un'altra cellula viva. L'Hiv ha bisogno di cellule umane per vivere e moltiplicarsi. Visto che però molti virus hanno queste caratteristiche, che cosa differenzia l'HIV dagli altri virus? La risposta è che l'HIV fa una cosa che, per quanto noto attualmente, nessun altro virus fa: il virus dell'HIV attacca direttamente la più importante catena di difesa del corpo umano, le cellule CD4, dette anche cellule T helper.

a. La struttura dell'HIV

Poiché l'Hiv agisce in questo modo, cioè attaccando direttamente i «comandanti» (le cellule CD4), il risultato è che i CD4 sani del nostro corpo diminuiscono gradualmente, portando ad un'inevitabile conseguenza: ad un certo punto, vista la drastica diminuzione dei comandanti, il nostro organismo non sarà più in grado di difendersi dagli attacchi di virus o batteri (ricorda il ruolo di «direttore delle difese» del Cd4 precedentemente descritto).

Quando l'Hiv invade l'organismo i macrofagi tentano di fare il loro lavoro, inglobando l'HIV e mostrandone l'antigene. Ma non appena i CD4 arrivano sul campo di battaglia, vengono immediatamente attaccati - ed infettati - dal virus Hiv . Dato che il bersaglio sono proprio le cellule CD4, prima o poi verrà il momento in cui il nostro organismo non sarà più in grado di organizzarsi per difendersi e sbarazzarsi dai virus. E' così che inizia la battaglia.

b. Come agisce l'HIV

Cerchiamo di descrivere sinteticamente il ciclo di vita del virus Hiv. Le porzioni di glicoproteine presenti nello strato più esterno del virus si attaccano allo strato esterno delle cellule CD4 (proprio sul recettore CD4). Il linfocita T CD4 ed il virus – una volta concluso l'«arpionaggio» - fondono le rispettive membrane. Una volta entrato, il virus distrugge la membrana più esterna e libera, all'interno della cellula CD4, il proprio materiale genetico. Per fare in modo che il virus possa riprodursi, l'RNA virale del virus Hiv deve essere trascritto in DNA virale. E' lo stesso virus dell'Hiv a portare un enzima che serve a questo scopo: la «transcriptasi inversa». La funzione della transcriptasi inversa è trascrivere l'RNA in DNA virale (doppia elica). Una volta ottenuto il DNA virale, il materiale genetico prodotto si fonde con il materiale genetico contenuto nel nucleo della cellula ospite (CD4) ed inizia a produrre proteine virali e copie di RNA virale. Un enzima chiamato proteasi facilita l'assemblaggio, facendo in modo che l'RNA virale e le proteine si fondano germogliando al di fuori della cellule ospite (CD4). Una volta uscita dalla cellula che lo ha generato ecco che una nuova copia del virus HIV è in grado di attaccare una nuova cellula CD4 dando nuovamente inizio alla catena di eventi che abbiamo appena descritto. Nel momento in cui il virus esce dalla cellula CD4 ospite, il CD4 muore. Tuttavia, prima che ciò avvenga, il virus Hiv avrà avuto modo di replicare moltissime volte.

c. Come si diffonde e si replica il virus dell'Hiv

Rivediamo il processo punto per punto, utilizzando una terminologia più accurata:

1. porzioni di glicoproteine (gp 120 e gp 41) localizzate sulla superficie del virus Hiv si attaccano al recettore del linfocita T CD4 (chiamato per tale ragione cellula ospite);
2. il virus e la cellula ospite fondono le loro membrane;
3. i nucleoidi p24 entrano nella cellula ospite e la infettano con il materiale genetico del virus Hiv (RNA virale);
4. dopo l'intervento dell'enzima «transcriptasi», che trasforma l'RNA in DNA virale, il DNA virale si dirige verso il nucleo della cellula ospite;
5. con l'aiuto dell'enzima «integrasi» il DNA dell'Hiv si integra con il DNA della cellula ospite;
6. una volta avvenuta la fusione, la cellula ospite inizia la produzione di numerose copie di DNA del virus Hiv;
7. nuovi virus si apprestano ad uscire dalla cellula ospite invasa (CD4);
8. i nuovi virus sono pronti ad attaccare nuovamente altri linfociti T CD4. Il CD4 invaso - dopo aver prodotto numerose copie di Hiv - muore.

Sebbene tutti i virus vivono e si riproducono utilizzando altre cellule il virus Hiv attacca e utilizza un tipo di cellule (le cellule CD4) che purtroppo sono cruciali nel dirigere le difese immunitarie del nostro corpo. Questo lascia il nostro corpo allo sbando. Sebbene durante questo processo si formino molti anticorpi, per diverse ragioni essi risultano inefficaci nel neutralizzare l'Hiv. Prima di tutto il virus Hiv ha una superficie esterna abbastanza complessa e purtroppo gli anticorpi che si attaccano al virus Hiv non si legano a quelle parti esterne di virus (prima menzionate) che servono all'attacco dei CD4. Il meccanismo della neutralizzazione non ha, dunque, successo. Inoltre il virus Hiv è in grado di cambiare la propria struttura per invadere con maggiore efficienza le difese immunitarie. E' ormai dimostrato che in una prima fase l'organismo tenta una risposta anticorpale specifica che permette all'organismo di controllare l'invasione; tuttavia, col passare del tempo, il virus evolve cambiando la sua struttura esterna, rendendo gli anticorpi incapaci di svolgere il loro lavoro. Un'ulteriore complicazione è che le cellule CD8 - che normalmente dovrebbero uccidere il virus - non riescono a svolgere il proprio lavoro. In una prima fase dell'infezione anche i CD8 (risposta immune cellulare) riescono a svolgere il loro lavoro. Nella maggior parte dei casi il virus riesce purtroppo a sopraffare entrambe le strategie di difesa. Non si conosce l'esatta ragione di un simile malfunzionamento del sistema immunitario. Potremmo

pensare ad un semplice esaurimento delle truppe a disposizione, o che alcuni reggimenti (CD8) rimangano abbandonati a se stessi senza l'aiuto dei comandanti (CD4), quindi incapaci di intervenire perché non ricevono più gli ordini giusti. Ma la realtà è che le ragioni esatte non sono ancora del tutto note.

L'Hiv infetta solo i CD4?

L'HIV non infetta solo i CD4. Le porzioni di glicoproteine esterne (quelle sulla superficie del virus) attaccano anche altre cellule, utilizzando gli stessi tipi di recettori presenti sui linfociti CD4. Queste cellule sono, per esempio, i monociti (un grosso globulo bianco, il fagocita), i macrofagi, le cellule dei tessuti nelle membrane delle mucose (per esempio nei tratti genitali e nell'area anale-rettale), e alcune cellule del cervello. Inizialmente gli scienziati erano stupiti dalla presenza del virus nel cervello, perché solitamente le barriere tra circolo sanguigno e cervello non lasciano passare il virus in un organo (il cervello) così fondamentale. Siccome i macrofagi fanno parte di quelle (poche) cellule che possono attraversare la barriera tra cervello e circolo sanguigno, i ricercatori hanno scoperto che è proprio nascondendosi nei macrofagi che il virus Hiv entra nel cervello (Levy, 1990).

Cosa si intende esattamente quando diciamo che l'Hiv cambia molto rapidamente ?

L'Hiv possiede una proprietà «straordinaria» che gli permette di eludere il sistema immunitario anche quando tutte le truppe a disposizione sono mobilitate contro di lui. Mentre si riproduce nelle cellule, il virus Hiv è capace di mutare molto rapidamente producendo copie di virus il cui materiale genetico è leggermente differente rispetto all'originale. Molti di questi virus *mutati* non avranno nessun vantaggio rispetto al ceppo "selvaggio". Ma in alcuni casi riusciranno ad eludere con maggiore efficienza il sistema immunitario la cui efficienza è basata proprio sulla capacità di riconoscere gli invasori dal loro strato proteico esterno. Il corpo fa il possibile per combattere il virus, e questa è la ragione per cui una persona che si infetta con il virus Hiv non si ammala immediatamente. Tuttavia, col passare del tempo, il virus riesce ad avere la meglio sul sistema immunitario, sia uccidendo le cellule T, sia mutando costantemente per meglio evadere le forze di attacco. Si potrebbe paragonare il virus ad un ladro che lascia ogni volta impronte digitali differenti. Ciò porterebbe a pensare ad un ladro diverso; questo è esattamente quello che pensa il sistema di difesa del nostro organismo. Questa caratteristica dell'Hiv (il cambiamento così rapido) è una delle ragioni per cui è così difficile sviluppare un vaccino contro l'Hiv.

4. COS'E' UN VACCINO

a. Introduzione

Esiste un consenso scientifico rispetto al fatto che un vaccino per l'HIV/AIDS è un obiettivo raggiungibile. Questo consenso si basa su oltre dieci anni di ricerca nel settore. Le scimmie sono state protette utilizzando vaccini sperimentali e un numero di candidati vaccini sperimentali si sono già dimostrati sicuri e capaci di innescare la risposta immunitaria negli studi di fase I sull'uomo. Vale tuttavia la pena di ricordare che lo sviluppo di un vaccino è un processo lungo e complicato e che, sebbene i dati preliminari siano incoraggianti, siamo ancora in una fase in cui battute d'arresto e fallimenti possono essere dietro l'angolo. Vale a dire che non esiste alcuna garanzia che uno dei vaccini attualmente in sperimentazione sarà, alla fine, efficace. Un vaccino efficace, somministrato prima dell'esposizione al virus Hiv, potrebbe aiutare il nostro organismo a bloccare completamente l'infezione (immunità sterilizzante); o potrebbe aiutare l'organismo a tenere l'infezione sotto controllo prevenendo la progressione verso l'Aids e/o la trasmissione del virus ad altri. Si pensa che lo sviluppo di un vaccino preventivo sia possibile sulla base dei dati preclinici (condotti, in altre parole, su animali): dopo la somministrazione di alcuni vaccini sperimentali alcune scimmie e scimpanzé sono risultati, infatti, protetti dal virus Siv (virus da immunodeficienza dei primati), un virus diverso dall'Hiv, ma molto simile per il meccanismo di azione; esistono inoltre prove che il sistema immunitario dell'uomo possa prevenire o ritardare il progredire dell'infezione da Hiv; le risposte immunitarie osservate negli esseri umani, arruolati negli studi sui candidati vaccinali attualmente in sperimentazione, sono incoraggianti. Un vaccino preventivo dovrebbe idealmente proteggere le persone dall'infezione da Hiv rispetto a tutti i sottotipi esistenti, e rispetto a tutte le possibili vie di trasmissione del virus. Un vaccino ideale contro l'Hiv dovrebbe inoltre essere poco costoso, facile da conservare, trasportare e somministrare, e dovrebbe richiedere pochi "richiami".

b. Approcci alle strategie vaccinali

Anche se esistono differenti strategie che possono portare ad un vaccino utile contro l'Hiv/Aids, la maggior parte dei candidati utilizza parti specifiche del virus Hiv (geni o proteine) per attivare le difese del corpo umano. Una volta che il sistema immunitario ha imparato a riconoscere tali componenti virali, la speranza è che esso riesca a difendersi con maggiore efficacia nel momento in cui si troverà a fronteggiare il vero virus. Ad oggi sono stati sperimentati oltre 30 differenti candidati vaccinali preventivi per l'Hiv/Aids in alcune migliaia di volontari. La

maggior parte di questi studi riguardano ancora la sicurezza (fase I). Solo un candidato è giunto alla fase III (condotta su oltre 10.000 volontari) mentre altri due hanno raggiunto la fase II (condotta su centinaia di volontari).

[Per una lista completa degli studi attualmente in corso fai riferimento ai siti web che sono menzionati nella sezione "Siti web informativi"]

La lista che segue sintetizza le principali strategie vaccinali:

- I. Vaccini con subunità ricombinanti;
- II. Vaccini con vettori ricombinanti;
- III. Vaccini DNA;
- IV. Vaccini combinati;
- V. Vaccini vivi attenuati;
- VI. Vaccini completamente inattivati.

I. Vaccini con subunità ricombinanti

Questo approccio vaccinale si basa sul principio secondo il quale è possibile stimolare una risposta immunitaria sufficientemente potente esponendo il sistema immunitario ad una parte del micro-organismo che provoca una certa malattia. Questo approccio stimola le cellule a produrre versioni sintetiche di alcune componenti di proteine virali che le cellule B del sistema immunitario - che producono gli anticorpi - potranno vedere, riconoscere e ricordare. Quando si presenterà un virus che include alcune di queste componenti, gli anticorpi risponderanno immediatamente e, si spera, in modo efficace.

II. Vaccini con vettori ricombinanti

Questo approccio vaccinale utilizza un virus o un batterio (non Hiv) come un vettore del materiale genetico che deriva dal virus Hiv. Solitamente questi vettori sono "vivi"; questo significa che si riproducono generando copie di se stessi. Siccome si riproducono, essi riproducono anche i geni dell'Hiv selezionati ed inseriti nel vettore. Il sistema immunitario vede le proteine prodotte da questi geni e, come avviene per tutti i vaccini, innesca una risposta che prepara il campo di battaglia per un eventuale attacco da parte del virus Hiv. Siccome i virus o i batteri infettano le

cellule, questi tipi di vaccini stimolano le risposte delle cellule T - helper e killer (risposta citotossica) - sia negli animali sia negli uomini. Questi i vaccini con vettori ricombinanti attualmente in fase di studio:

- Vettori batterici vivi attualmente in studi clinici: salmonella;
- Vettori batterici attualmente in sviluppo: shigella, listeria, BCG;
- Vettori virali vivi attualmente in studi clinici: canarypox;
- Vettori virali attualmente in sviluppo: virus vaiolosi (pox viruses), virus della rabbia, adenovirus, semliki forest virus, ecc...;

III. Vaccini DNA

Questo approccio vaccinale utilizza le cellule del corpo umano per produrre parti ("pezzi") rilevanti del virus. Ciò avviene introducendo materiale genetico puro direttamente nell'organismo. Il "DNA puro" contiene le istruzioni genetiche per assemblare alcune proteine in un linguaggio che le cellule sono in grado di interpretare (ricordiamo che l'Hiv porta il proprio materiale genetico sotto forma di RNA, che non è di solito presente nelle cellule umane "a riposo"). Una volta che il DNA puro viene introdotto nella pelle o nel muscolo, esso viene incorporato nelle cellule del corpo. Successivamente vengono prodotte le proteine del virus Hiv che stimoleranno il sistema immunitario.

IV. Vaccini combinati

Come si può facilmente comprendere dal nome, questo gruppo di vaccini utilizza una combinazione di approcci per stimolare un'ampia varietà di risposte immunitarie. Alcuni gruppi di ricercatori hanno preso in considerazione l'utilizzo combinato di due o più approcci vaccinali che generano differenti tipi di risposte immunitarie (i.e. DNA e MVA, canarypox e gp120, ecc...).

V. Vaccini vivi attenuati

Molti dei vaccini disponibili oggi giorno - compreso il vaccino contro la febbre gialla o il vaccino anti-vaioloso - utilizzano questo approccio. I virus vivi "attenuati" sono organismi che in un certo senso sono stati "disarmati"; essi non sono più capaci di provocare la malattia ma sono ancora capaci di riprodursi. Questo approccio è efficace poiché imita le condizioni di una vera infezione, permettendo al sistema

immunitario di imparare come rispondere ad un determinato virus (seppur indebolito), preparando quindi il campo per un'eventuale battaglia con il vero virus che causa la malattia. I vaccini contro l'Hiv/Aids non utilizzano questo approccio perché vi è tuttora il timore che una forma attenuata del virus Hiv possa trasformarsi in una forma virulenta (quindi realmente infettante). Al momento esistono dunque problemi di sicurezza rispetto a questo approccio.

VI. Vaccini completamente inattivati

Anche questo approccio è molto diffuso. Alcuni esempi di vaccini completamente inattivati - vale a dire in cui virus è stato completamente ucciso - sono: vaccino contro epatite A, colera, polio, e influenza. In questi vaccini l'agente che causa la malattia viene ucciso (utilizzando metodi chimici oppure il calore).

In questo caso, il sistema immunitario riesce a “vedere” – e quindi a riconoscere - l'intero virus, che però è incapace sia di causare la malattia sia di replicarsi. Esiste un episodio nella storia dei vaccini - chiamato “The Cutter incident” - in cui una fornitura di vaccini contro il polio (parliamo degli anni '50) non era stata propriamente trattata. Parte dell'organismo infettante era ancora attivo e ciò causò alcune infezioni dovute alla vaccinazione. Va sottolineato che l'incidente è avvenuto molti anni fa e che, da allora, le tecnologie hanno fatto passi da gigante. Tuttavia esiste il timore che ciò possa avvenire nell'ambito Hiv/Aids; sebbene alcuni ricercatori stiano tentando tale approccio nel campo Hiv/Aids, si tratta di una tecnica rispetto alla quale esiste pochissima ricerca.

5. CONCLUSIONI

a. Questioni chiave per lo sviluppo di un vaccino contro l'Hiv

Scoprire come far sì che il sistema immunitario risponda nel modo più efficace possibile

Le strategie considerate più efficaci per lo sviluppo di un vaccino – vale a dire l'utilizzo di organismi vivi attenuati o completamente inattivati - difficilmente verranno utilizzate per l'Hiv. Questo significa che gli scienziati devono direzionarsi verso l'identificazione di parti “chiave” del virus che riescano ad indurre una risposta del sistema immunitaria forte e duratura contro l'HIV. Si tratta di un approccio difficile, visto che il virus Hiv è in grado di mutare geneticamente. Un vaccino

efficace deve indurre risposte verso porzioni dell'Hiv capaci di conservarsi - ossia verso porzioni che non cambiano molto spesso - permettendo così una protezione anche quando il virus muta.

Scoprire perché l'Hiv riesce a sopravvivere e replicarsi nelle persone che hanno comunque una risposta immunologica forte

Questa guida contiene una spiegazione del rapporto tra virus Hiv e sistema immunitario. E' tuttavia opportuno precisare che esistono ancora varie questioni non chiarite. Maggiori informazioni sul rapporto tra virus Hiv e sistema immunitario e su come il virus riesca a sopraffare il sistema immunitario porteranno all'identificazione delle componenti necessarie allo sviluppo di un vaccino preventivo efficace.

Isolare parti specifiche del sistema immunitario che siano efficaci per la protezione contro il virus dell'Hiv

Il fatto che molte persone sieropositive rimangano per anni in buona salute - anche senza terapie specifiche - significa che esistono componenti del sistema immunitario in grado di rispondere efficacemente all'infezione, sia nelle fasi precoci sia nelle fasi intermedie. Ulteriori prove di una protezione naturale contro il virus Hiv vengono da quelle persone che - pur essendo ad alto rischio di infezione - non si infettano. Non sappiamo ancora per quale ragione queste persone siano protette o, per meglio dire, non sappiamo ancora tutto. Siamo ancora limitati dagli attuali test di laboratorio. Vale a dire che potrebbero esistere alcuni aspetti della risposta immunitaria che non sono ancora stati identificati o che non sono stati ancora presi in considerazione dai test di laboratorio. Questi aspetti ancora sconosciuti potrebbero essere la chiave per giungere alla risposta che stiamo cercando. E' importante ricordare quella che potrebbe sembrare una banalità: i test di laboratorio misurano quello per cui sono stati creati, e non inventano nulla di nuovo. E' dunque necessario continuare le ricerche per comprendere quali siano gli elementi cruciali del sistema immunitario che devono essere presi in considerazione, e legare questi elementi allo sviluppo di un vaccino.

Comprendere completamente come il virus dell'Hiv agisce negli esseri umani e sviluppare un modello animale più vicino possibile a quello umano, e quindi più comprensibile

I vaccini contro l'Hiv non vengono sperimentati negli esseri umani fino a quando

non è terminata la loro sperimentazione sugli animali (ricerca pre-clinica). Questo ci permette di capire se questi vaccini sono sicuri, e se proteggono dall'infezione. Per rispondere a tali domande gli animali vengono esposti a virus simili a quello dell'Hiv (cosa che non accade mai negli esseri umani). Questo ci aiuta a capire se un vaccino è sicuro, se, e in quale misura, sia efficace, e che tipo di protezione potrebbe dare. Tuttavia, visto che il modello animale è differente dall'uomo (nella risposta immunitaria, nel tipo di virus utilizzato per la sperimentazione ecc...), esistono limiti non superabili. Anche se alcuni vaccini contro l'Hiv stanno per essere finalmente sperimentati sull'uomo, dobbiamo impegnarci per far sì che la ricerca continui, limitando il più possibile l'utilizzo dei modelli animali.

6. ULTERIORI APPROFONDIMENTI

a. Glossario

A

adiuvante: una sostanza inclusa a volte in un vaccino per aumentare o modificare le sue proprietà immuno-stimolanti.

anticorpo: (anche chiamato immunoglobulina) una proteina che combatte un'infezione nel sangue o nei fluidi secretivi che riconosce, neutralizza, e aiuta a distruggere microrganismi patogeni (es.: virus, batteri, tossine).

antigene: ogni sostanza che è riconosciuta e rilevata da un componente del sistema immunitario (per es.: anticorpi o le cellule). Gli antigeni sono spesso agenti come i batteri o i virus invasori.

attenuato: significa indebolito. I virus attenuati sono spesso utilizzati come vaccini in quanto non mantengono la loro proprietà di causare la malattia, ma possono ancora provocare una decisa risposta immunitaria.

B

B, linfociti (cellule B): globuli bianchi del sistema immunitario. Vengono creati nel midollo osseo e nella milza che solitamente attaccano i virus liberi nel sangue. Le cellule B si sviluppano nelle cellule plasmatiche che producono gli anticorpi.

booster: una seconda, o successiva, dose di vaccino somministrata dopo la prima per aumentare la risposta immunitaria.

C

canarypox: un virus che infetta gli uccelli. Viene utilizzato per trasportare geni dell'Hiv in cellule umane in alcuni degli studi vaccinali attualmente in corso.

CD4, linfociti T (anche chiamati "T helper"): cellula del sistema immunitario che ha sulla sua superficie un marker (molecola) chiamato CD4. Le cellule CD4 sono le prime ad essere attaccate dall'HIV. Le cellule CD4 sono il cuore delle difese del sistema immunitario.

CD8, linfociti T: cellula del sistema immunitario che ha un marker di differenziazione di membrana di tipo 8. Le cellule CD8 possono essere citotossiche (killer) o soppressorie.

ceppo (in inglese: clade), o sottotipo: Un gruppo di virus dell'HIV classificati in base alla loro similarità genetica.

core: la capsula proteica interna che circonda il DNA o l'RNA virale.

citotossici, linfociti T (anche chiamati: cellule T killer): cellule immunitarie che distruggono le cellule ospite infettate dai virus, funghi o batteri.

citochine: un gruppo di proteine solubili, simili agli ormoni, prodotte dai globuli bianchi, che agiscono come messaggeri tra le cellule.

D

dendritiche, cellule: una cellula immunitaria con "tentacoli" che cattura gli antigeni e li consegna alle cellule T per la distruzione.

DNA, vaccino: una tecnologia vaccinale sperimentale nella quale uno o più geni che codificano antigeni specifici sono direttamente iniettati nel corpo affinché producano antigeni specifici nell'organismo ricevente.

E

enzima: proteina che accelera una specifica reazione chimica senza che la proteina stessa si alteri. Il nome degli enzimi hanno solitamente un suffisso in "-asi", che deriva dal nome della sostanza sulla quale l'enzima agisce (es: proteasi è l'enzima che agisce sulle proteine).

env: un gene dell'HIV che codifica la molecola gp 160, molecola precursore che si divide in due proteine di superficie: gp120 e gp41.

epitopo: questa parola in inglese esprime il concetto di un sito specifico su un immunogeno che stimola risposte specifiche immuni come la produzione di anticorpi o l'attivazione di cellule del sistema immunitario.

F

fagocita: ogni cellula capace di ingerire particelle di materia.

G

gag: un gene dell'HIV che codifica la p55. La p55 è precursore di specifiche proteine dell'HIV, la p17, la p24, la p7 e la p6 che formano il "core" dell'HIV, cioè il guscio proteico più interno che circonda l'RNA virale.

genoma: il DNA completo presente in una cellula di un individuo, in un virus o in un qualunque organismo.

gp (glicoproteina): una molecola proteica con uno o più parti di zucchero attaccate ad essa. Molte proteine cellulari o virali sono glicoproteine, compresa la superficie dell'HIV (l'involucro esterno). Il numero che segue dopo le lettere gp, si riferisce al peso molecolare della glicoproteina.

gp41 (glicoproteina 41): una proteina immersa nella superficie esterna dell'HIV che ancora la gp120. La gp41 gioca un ruolo chiave nell'ingresso dell'HIV nella cellula CD4, in quanto facilita la fusione delle due membrane, quella virale e quella cellulare.

gp120 (glicoproteina 120): è la glicoproteina sull'involucro più esterno dell'HIV. La gp120 lega la molecola CD4 che si trova sulle cellule T helper durante l'infezione. E' una molecola molto studiata per i vaccini in quanto la parte più esterna dell'HIV è quella che viene captata prima dagli anticorpi.

H

Helper, cellule T: linfociti T caratterizzati dal marker di membrana CD4. Le cellule T helper sono le cellule "comandanti", e quindi regolatorie, del sistema immunitario. Esse controllano attività quali l'avvio e la produzione di anticorpi (cioè danno l'ordine di produzione) o la cessazione della produzione degli stessi.

HIV (virus da immunodeficienza umana): il virus che causa l'AIDS.

I

immunità: resistenza ad una specifica malattia. Tale resistenza può essere naturale o indotta da un vaccino. L'immunità può essere parziale o completa, specifica o non specifica, può essere sostenuta nel tempo o solo temporanea.

immunizzazione: il processo che induce immunità attraverso la somministrazione di un vaccino. In questo modo questo processo insegna al sistema immunitario a riconoscere certi antigeni e a prevenire così l'infezione o la malattia nel momento in cui viene successivamente incontrato dal corpo umano l'agente infettante.

immunogeno: una sostanza capace di provocare una risposta immunitaria

immunogenicità: l'intensità (cioè quanto), quindi anche il limite, con cui un immunogeno o un vaccino stimola la risposta immunitaria.

in vitro: ambiente di laboratorio esterno in cui vivono organismi o cellule (es: colture su vetrini o test tube, utilizzati per studiare malattie e organismi correlati e/o processi biologici).

in vivo: sperimentare su organismi viventi (es: esseri umani o animali).

isolato: un particolare ceppo dell'HIV-1 che deriva da una persona o da una cultura di laboratorio.

L

leucociti: globuli bianche del sangue.

linfatici, vasi: sono vasi del sistema linfatico, una delle vie che l'HIV utilizza per diffondersi nel corpo. ù

linfociti: un tipo di globuli bianchi responsabili della risposta immunitaria.

M

macrofagi: un tipo di cellule, grandi rispetto alle altre, che divorano gli invasori patogeni o altri invasori. I macrofagi possono anche ingerire grandi quantità di HIV senza essere uccisi e possono così agire come riserve del virus.

memoria, cellule: le cellule memoria sono tipi di cellule T e B che vivono a lungo e che sono state esposte ad antigeni specifici (di invasori) e possono ricordarsi di loro anche se l'infezione si presenta dopo anni.

molecola: porzione piccola della materia, un aggregato di atomi.

mucosale, immunità: si definisce così la resistenza all'infezione nel corpo attraverso le membrane delle mucose. Questa è una delle vie per cui si acquisisce il virus dell'HIV.

N

nef: un gene presente nel virus dell'HIV e anche nel virus SIV (quello simile all'HIV, ma presente nelle scimmie) che regola la produzione virale. Vaccini fatti di virus senza nef sono attualmente in studio.

neutralizzanti, anticorpi: gli anticorpi neutralizzanti fanno sì che il virus non infetti una cellula. Solitamente bloccano punti di ingresso del virus sulla superficie del virus.

P

patogeno: ogni organismo che causa malattia

p24: una proteina presente nel core dell'HIV più interno.

peptide: una molecola fatta da due o più aminoacidi. Le proteine sono fatte di peptidi.

priming: anche detto prime-boost. Dare una dose di vaccino per indurre una certa risposta immune. Questa dose è seguita poi, o viene somministrata simultaneamente, da un secondo tipo di vaccino (booster). Una combinazione prime-boost può indurre vari tipi di risposte immuni e/o stimolare risposte superiori a quelle viste dai singoli tipi di vaccini.

R

recettore: una molecola sulla superficie di una cellula che serve per riconoscere o essere sito di legame per un antigene specifico, anticorpo, enzima o altre molecole.

retrovirus: virus come l'HIV o altri virus, che trasportano il proprio materiale genetico nella forma di RNA invece che di DNA. Questi virus contengono anche l'enzima, trascrittasi inversa, che trascrive l'RNA in DNA. Questo processo è esattamente l'opposto di quello che avviene nell'uomo, negli animali o nelle piante, dove il DNA viene trasformato in RNA.

RNA (acido ribonucleico): una singola catena composta di blocchi chimici simili a quelli del DNA. RNA è l'unico materiale genetico dei retrovirus ed è dunque intermediario nella produzione di proteine negli organismi viventi.

S

sieroconversione: lo sviluppo di anticorpi ad un particolare antigene. Quando le persone sviluppano anticorpi per l'HIV o per un vaccino sperimentale, essi sierocvertono da "negativi agli anticorpi" a "positivi agli anticorpi".

SHIV: un virus creato dall'ingegneria genetica, ibrido, che presenta la superficie dell'HIV e il core del virus SIV. Questo, in forme sempre più raffinate, è il virus

utilizzato per la sperimentazione nelle scimmie.

SIV (virus da immunodeficienza nelle scimmie): un virus simile all'HIV che infetta le scimmie e, in alcune specie, provoca una malattia simile all'AIDS.

sub-unità, vaccino: un vaccino che consiste in una sola proteina di un virus od di un altro patogeno. I vaccini per l'HIV con sub-unità, prodotti dall'ingegneria genetica, sono chiamati vaccini con sub-unità ricombinanti.

superficie (in inglese: "envelope"): parte più esterna di un virus, l'involucro.

T

T, cellula: uno dei due principali tipi di globuli bianchi, cruciali per il sistema immunitario. Essi includono i linfociti CD4+ e CD8+.

tat: proteina regolatoria del virus dell'HIV.

transcrittasi inversa: è la scrittura di RNA in DNA, tecnicamente la polimerasi di RNA in DNA

U

umorale, immunità: immunità ad una infezione data da anticorpi.

V

vaccinia: un virus dei bovini, utilizzato come vettore in alcuni prodotti vaccinali sperimentali per l'HIV.

vaccino con vettore vivo (live-vector vaccine): un vaccino che utilizza un organismo che non causa malattia per trasportare l'HIV o altri geni estranei nel corpo. Questo tipo di vaccini spesso genera una risposta delle cellule citotossiche T (CTL).

vettore: un batterio o un virus che non causa la malattia negli uomini ed è utilizzato nella ingegneria genetica per trasportare geni che codificano antigeni nel corpo per indurre una risposta immunitaria.

virus: un microrganismo composto da materiale genetico (RNA o DNA) circondato da una superficie proteica. Per replicarsi, un virus deve infettare una cellula e far sì che questa cellula diventi produttrice di materiale genetico virale.

b. SITI WEB DI INFORMAZIONE

Questi alcuni siti specifici di informazione sui vaccini nel campo HIV/AIDS:

www.iavi.org

www.avac.org

www.hvtn.org

www.icaso.org

www.niaid.nih.gov

www.who.int/HIV-vaccines

www.aidslaw.ca

www.thebody.com

c. BIBLIOGRAFIA UTILIZZATA

- HIV/AIDS Care and Counseling - A multidisciplinary approach; Dr Alta Van Dyk
- NIH "Understanding Vaccines"

Siti web:

International AIDS Vaccine Initiative (IAVI), www.iavi.org

HIV Vaccine trial Network (HVTN): www.hvtn.org

FONTE ED ADATTAMENTO IN ITALIANO

Questo opuscolo è stato tradotto ed adattato in italiano dalla pubblicazione originale di ICASO (International Council of AIDS Service Organization) intitolata "The Science of HIV/AIDS Vaccines: an introduction for community Groups". La traduzione e l'adattamento è a cura dell'associazione Nadir ONLUS.