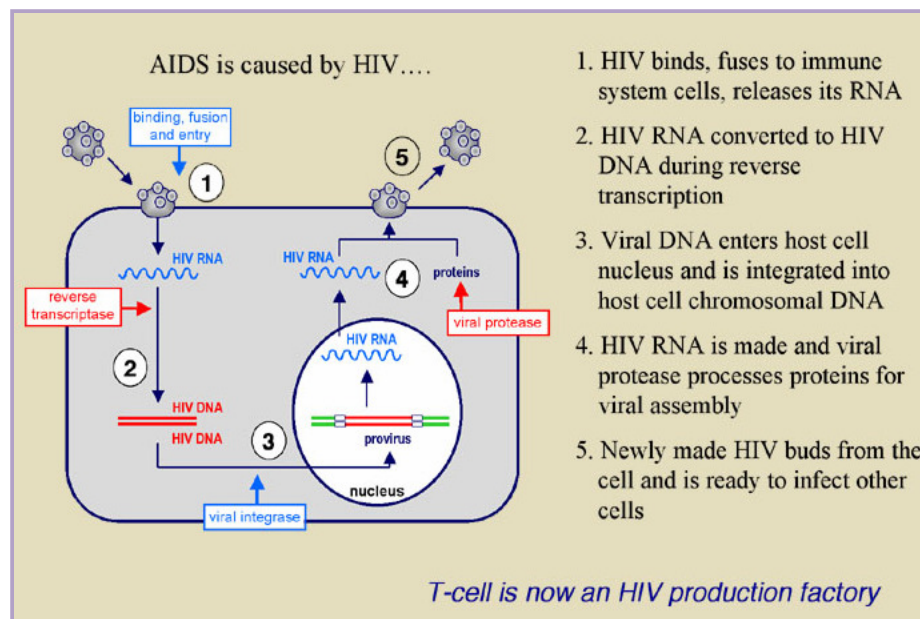


Trattamento antiretrovirale per l'HIV

Il trattamento contro l'HIV è migliorato in modo significativo. Quando questa malattia ebbe inizio, nei primi anni 80, i pazienti affetti da AIDS avevano poche opzioni. E nonostante non vi sia ancora una cura per l'AIDS, le terapie attuali sono in grado di inibire la riproduzione del virus per ridurre la diffusione e la morte, permettendo ai pazienti di avere vite più lunghe e più sane.

I medicinali attualmente disponibili non curano l'infezione dell'HIV o l'AIDS. Essi possono ridurre il virus, anche a livelli impercettibili, ma non sono in grado di eliminare completamente l'HIV dal corpo. Quindi, i pazienti infetti continuano ad avere bisogno di medicinali antiretrovirali.

Le medicine antiretrovirali, dette anche medicine antivirali, per l'HIV sono medicinali che interferiscono con la riproduzione dei retrovirus¹. L'HIV è un retrovirus, chiamato così perché il materiale genetico del virus è composto di RNA; il materiale genetico degli uomini è fatto di DNA. Nell'illustrazione, una semplice descrizione del ciclo vitale dell'HIV:



Fonte: Smith Lab Page, 2007²

- Trad. 1. L'HIV si mischia e fonde con le cellule del sistema immunitario, liberando il proprio RNA
2. L'RNA dell'HIV viene convertito il DNA durante la trascrizione inversa
3. Il DNA virale penetra nel nucleo della cellula ospitante e si integra al DNA cromosomico della cellula ospitante
4. L'RNA dell'HIV è creato e la protease virale processa le proteine per l'assemblaggio del Virus
5. Il virus HIV appena creato lascia la cellula ed è pronto ad infettare altre cellule
- La cellula T è ora un fattore di produzione dell'HIV.

Tipi di trattamento antiretrovirale per l'HIV

Le medicine antiretrovirali possono essere suddivise in tre classi principali³

¹ http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/HIVandItsTreatment_cbrochure_en.pdf

² http://dbb.urmc.rochester.edu/labs/smith/research_3.htm

(1) **Inibitori della trascrizione inversa (RT)**

Questi inibitori di RT interferiscono in un livello molto importante del ciclo vitale dell'HIV detto trascrizione inversa. Questo livello è dove l'RNA virale viene convertito in DNA che è cruciale per la riproduzione del virus. Per questa fase è necessario un enzima noto come trascrizione inversa. Ci sono due principali tipi di inibitori di RT:

- **Nucleotide/nucleoside inibitori di RT (NRTI)** -
Sono simili ai mattoncini usati per creare il DNA però sono danneggiati. Nel processo di conversione dell'RNA in DNA, il virus utilizza i mattoncini danneggiati e ciò genera un arresto del processo ed il DNA dell'HIV completo non viene prodotto quindi il virus non si può riprodurre.
Nel 1987, il Retrovir®, o AZT fu il primo antiretrovirale ad essere approvato.
È interessante notare che l'AZT venne originariamente usato per i trattamenti contro al cancro, anche se fallì i test sull'efficacia e mostrava molti effetti collaterali. Oggi, ci sono 13 medicinali NRTI approvati dalla FDA. Questi medicinali agiscono in modo simile.

Brand Name	Generic Name(s)	Manufacturer
◦ <u>Retrovir</u>	azidothymidine (AZT); zidovudine (ZDV)	GlaxoSmithKline
◦ <u>Videx</u>	didanosine (ddI)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Videx EC</u>	enteric coated didanosine (ddI EC)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Hivid</u>	zalcitabine; dideoxycytidine (ddC)	Hoffmann-La Roche
◦ <u>Zerit</u>	stavudine (d4T)	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Epivir</u>	lamivudine (3TC)	GlaxoSmithKline
◦ <u>Combivir</u>	lamivudine + zidovudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Ziagen</u>	abacavir sulfate, ABC	GlaxoSmithKline
◦ <u>Trizivir</u>	abacavir + zidovudine + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Viread</u>	tenofovir disoproxil fumarate (TDF)	Gilead
◦ <u>Emtriva</u>	emtricitabine (FTC)	Gilead Sciences
◦ <u>Epzicom</u>	abacavir + lamivudine	GlaxoSmithKline
◦ <u>Truvada</u>	tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine	Gilead Sciences, Inc.

- **Inibitori non-nucleoside di RT (NNRTI)** –
Essi si legano agli enzimi della trascrizione inversa e impediscono al virus di convertire l'RNA in DNA.
Il Viramune®, approvato nel 1996, è stato il primo NNRTI. Attualmente ci sono 3 medicinali NNRTI approvati dalla FDA.

Brand Name	Generic Name(s)	Manufacturer
◦ <u>Rescriptor</u>	delavirdine, DLV	Pfizer
◦ <u>Sustiva</u>	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb
◦ <u>Viramune</u>	nevirapine, NVP	Boehringer Ingelheim

³ <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/treat-hiv.htm>

⁴ <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>

(2) Inibitori della protease (PI)

Oltre alla trascrizione inversa, l'HIV utilizza anche la protease, un altro enzima, per assemblare nuove particelle di virus⁵. Gli inibitori delle proteine quindi interferiscono con l'attività della protease. Il primo inibitore di protease, Invirase, è stato approvato nel 1995. Attualmente vi sono 11 inibitori della protease per il trattamento dell'HIV approvati dalla FDA.

Brand Name	Generic Name(s)	Manufacturer
◦ Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline
◦ Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim
◦ Crixivan	indinavir, IDV,	Merck
◦ Fortovase	saquinavir (no longer marketed)	Hoffmann-La Roche
◦ Invirase	saquinavir mesylate, SQV	Hoffmann-La Roche
◦ Kaletra	lopinavir and ritonavir, LPV/RTV	Abbott Laboratories
◦ Lexiva	Fosamprenavir Calcium, FOS-APV	GlaxoSmithKline
◦ Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories
◦ Prezista	Darunavir	Tibotec, Inc.
◦ Revataz	atazanavir sulfate, ATV	Bristol-Myers Squibb
◦ Viracept	nelfinavir mesylate, NFV	Agouron Pharmaceuticals

(3) Inibitori della fusione⁶

L'HIV infetta le cellule umane essendo in grado di invaderle e penetrarne all'interno. La proteina virale, GP41, è importante per l'ingresso del virus nelle cellule. L'inibitore della fusione agisce legando la GP41 ed impedisce al virus di fondersi con la membrana di una cellula e di penetrare nella cellula. Il Fuzeon®, approvato dalla FDA nel 2003, è attualmente l'unico inibitore della fusione.

Brand Name	Generic Name(s)	Manufacturer
◦ Fuzeon	enfuvirtide, T-20	Hoffmann-La Roche & Trimeris

Terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART)

Sfortunatamente, gli antiretrovirali hanno azione limitata. Quando l'HIV si riproduce (per es. crea nuove copie di sé stesso) spesso commette degli errori, di conseguenza crea diverse versioni o danneggiamenti dell'HIV che può diventare resistente alle medicine antiretrovirali.

Affinché il trattamento antiretrovirale sia efficace a lungo, è stato provato che è meglio assumere una combinazione di medicinali antiretrovirali. Con la combinazione, anche il tasso di sviluppo della resistenza viene notevolmente ridotto.

Il termine Terapia Antiretrovirale Altamente Attiva si riferisce ad una strategia nella quale viene usata una combinazione di due o tre medicinali antiretrovirali nella terapia. La combinazione include medicine di almeno due classi di antiretrovirali. Quando usata in modo corretto, la combinazione di medicinali è stata efficace nel trattamento dell'HIV sopprimendo il virus e riducendo il tasso di infezioni opportunistiche.

⁵ http://en.wikipedia.org/wiki/Protease_inhibitor_%28pharmacology%29

⁶ http://www.hivandhepatitis.com/hiv_and_aids/hiv_treat.html

Va sottolineato che nonostante la HAART ha ridotto in modo consistente il numero di morti dovuto all'HIV/AIDS, è stato stimato che aumenta il tempo di sopravvivenza tra i 4 ed i 12 anni⁷. Ad ogni modo, questa strategia non può annientare il virus completamente e la trasmissione dell'HIV può ancora avvenire. L'impegno e l'aderenza ad un particolare regime ARV o HAART è il metodo migliore per tenere sotto controllo i livelli di HIV.

Effetti collaterali della terapia ARV

La maggior parte delle persone che assumono medicinali antiretrovirali riscontra effetti collaterali che possono spaziare da casi lievi, come affaticamento ed emicrania, a casi gravi ed in alcuni casi anche letali, come lesioni al fegato^{8,9}. I farmaci che necessitano di ricetta medica come gli ARV di solito hanno un foglietto illustrativo^{10,11}, a volte chiamato bugiardino, che indica che la medicina è connessa con un significativo rischio di pericolosi effetti collaterali o perfino minacciosi per la sopravvivenza. Ovviamente, il tipo di effetti collaterali che un paziente affronterà varierà a seconda di come il corpo assorbe, metabolizza e suddivide le medicine. Grandi quantità di medicinali possono anche significare un maggiore rischio di effetti collaterali.

Nuovi trattamenti

Nuovi medicinali antiretrovirali che colpiscono diversi stadi nel ciclo vitale dell'HIV:

A. Inibitori dell'entrata

Questo tipo di ARV impedisce all'HIV di entrare nelle cellule, per esempio nelle cellule umane CD4. L'ingresso in queste cellule è facilitato dalle molecole sulla loro superficie, conosciute come cellule coreceptor. Una di queste cellule coreceptor, CCR5¹², si è rivelata particolarmente importante nell'infezione dell'HIV. Una volta che l'HIV riconosce il CCR5, si lega alle cellule attraverso la cellula coreceptor. Dopodichè si fonde con la membrana cellulare per penetrare nella cellula.

Ci sono vari nuovi medicinali sperimentali per l'HIV destinati ad interferire con l'interazione tra l'HIV e il CCR5, che includono:

Experimental drug	Manufacturer
◦ PRO140	Progenics
◦ Vicriviroc	Schering Plough
◦ Aplaviroc	GlaxoSmithKline
◦ Maraviroc	Pfizer

Anche se il CCR5 è la principale cellula coreceptor per mezzo del quale l'HIV infetta le cellule, esistono altre cellule coreceptor. Ci sono anche medicinali strumentali che hanno come obiettivo l'interazione tra un'altra cellula coreceptor, CXCR4¹³, e l'HIV:

Experimental drug	Manufacturer
◦ AMD-070	Genzyme Corporation
◦ TNX-355	Tanox Biosystem

⁷ <http://en.wikipedia.org/wiki/HIV#Treatment>

⁸ <http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=et-03-00-03>

⁹ <http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=et-03-00-03>

¹⁰ <http://hab.hrsa.gov/tools/HIVpocketguide/PktGDrugTables.htm>

¹¹ Montessori et al. CMAJ, January 2004; 170(2) : 229 – 238

¹² <http://en.wikipedia.org/wiki/CCR5>

¹³ http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/docs/cxcr4.html

◦ **BMS-488043**

Bristol-Myers Squibb

B. Inibitori dell' integrase ¹⁴

Questa categoria di medicine antiretrovirali colpisce un enzima dell'HIV noto come integrase. Durante il ciclo vitale dell'HIV, dopo che l'enzima della trascrizione inversa ha convertito il singolo RNA intrecciato virale, il DNA è inserito, o integrato, in quello della cellula infetta, ad esempio nelle cellule umane CD4. Ciò avviene con l'intervento dell'enzima integrase. Ciò rende possibile per le cellule infette di generare nuove copie dell'HIV. Interferendo con integrase, gli inibitori dell'integrase impediscono al materiale genetico dell'HIV di integrarsi nelle cellule, bloccando così la riproduzione virale.

Nessun inibitore dell'integrase attualmente è stato approvato dal Governo, anche se due sono attualmente sottoposti a test:

Experimental drug	Manufacturer
◦ MK-0518	Merck
◦ GS-9137	Gilead

C. Inibitore della maturazione ⁽⁹⁾

La maturazione è l'ultimo passaggio nel ciclo vitale dell'HIV, nel quale il virus "cresce" e diventa infettante. Gli inibitori della maturazione aiutano a prevenire il corretto assemblaggio dell'HIV e la sua maturazione, formandosi uno strato protettivo esterno, o emergendo dalle cellule umane. Inibire questo passaggio è un metodo totalmente nuovo di combattere la riproduzione dell'HIV.

Attualmente non sono disponibili inibitori della maturazione approvati dalla FDA. Al momento c'è un inibitore della maturazione sottoposto a test:

Experimental drug	Manufacturer
◦ PA-457	Panacos

Il PA-457 o Bevirimat come è stato denominato è prodotto dalla Panacos¹⁵. Il Bevirimat blocca la maturazione dell'HIV inibendo il passaggio finale nell'elaborazione di una proteina di HIV. Le particelle virali risultanti sono strutturalmente difettose e non sono in grado di diffondere l'infezione nel corpo.

¹⁴ http://en.wikipedia.org/wiki/Antiretroviral_drug

¹⁵ http://www.panacos.com/product_4.htm