

Dot. SIRO PASSI, Direttore del Laboratorio di Fisiopatologia cutanea del
Istituto San Gallicano (IRCCS), Roma.

Prof. FERDINANDO IPPOLITO, già Direttore scientifico dell'Istituto San Gal-
licano (IRCCS), Roma.

*Quid autem vides festucam
in oculo fratris tui,
et trabem in oculo tuo non vides?*

Matteo 7, 5

SIRO PASSI e FERDINANDO IPPOLITO

AIDS: nuova frontiera

Declino della metafora e del dogma.

Fatti e idee per una strategia terapeutica innovativa



LOMBARDO EDITORE in ROMA

Prefazione

È inconsueto che la prefazione ad un libro scientifico sia scritta dall'editore, ma in questo caso, per ragioni che apparranno chiare più avanti, sia gli autori che il sottoscritto l'hanno ritenuto un atto opportuno, se non proprio dovuto.

Oggetto di questo lavoro monografico è l'AIDS o, più esattamente, l'etiopatogenesi ed il trattamento di tale malattia. Il tema, di per sé criticamente delicato, nella trattazione degli autori si sviluppa secondo linee divergenti rispetto alle posizioni della medicina cosiddetta ufficiale. Chi più, chi meno, tutti sappiamo che è in atto un dibattito acceso, spesso aspro, tra una numerosa schiera di scienziati concordi nell'affermare che il virus dell'immunodeficienza acquisita, più noto con l'acronimo HIV, è indiscutibilmente la causa unica e sufficiente della malattia, ed un motivo meno numeroso gruppo di scienziati che dissentono da tale posizione, ritenendo che il ruolo causale dell'HIV non sussista o, comunque, che l'azione patogena dell'HIV non sia determinante. Questo conflitto di idee si estende logicamente alla prevenzione ed alla terapia, con il gruppo dissidente che contesta, in particolare, l'impiego dei chemioterapici antiretrovirali oggi disponibili, considerati, oltre che inutili, estremamente pericolosi per gli effetti indesiderati da cui sono gravati e, per questo, sovente responsabili di un'accelerazione del decorso progressivo della sindrome.

In vari paesi occidentali, primi fra tutti la Gran Bretagna e gli Stati Uniti, il dibattito non è rimasto circoscritto all'ambiente scientifico ma ha coinvolto, attraverso i mass-media, anche la pubblica opinione. Nel nostro paese, dove gli interessi di bottega trovano sempre in un certo provincialismo culturale l'alleanza ideale, è da tempo in atto il tentativo di criminalizzare qualunque dissenso sul tema AIDS e di spegnerlo sul nascere (spesso con il pretesto che indurrebbe ad "abbassare la guardia"). Gli episodi di intolleranza, al riguardo, non sono rari.

Uno per tutti. Nel novembre 1995 il "Corriere Salute", supplemento settimanale del "Corriere della Sera", pubblica un'intervista al prof. Peter Duesberg, virologo di fama mondiale e leader riconosciuto della dissidenza AIDS americana, insieme con i commenti di alcuni altri studiosi

ISBN 88-7020-074-4

© 1995 by Lombardo Editore, via Verona 22, 00161 Roma, tel. 06/44290974.

Riservati tutti i diritti. Nessuna parte di questo volume può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi tecnica senza l'autorizzazione scritta dell'editore.

Alligrafica, 06012 Città di Castello (PG)

Tipolitografia SAT, 06013 Lama di S. Giustino (PG)

Legatoria Cartocedi, 06012 Città di Castello (PG)

italiani e stranieri che, con Duesberg, avevano partecipato ad una conferenza internazionale tenutasi a Parigi. Non l'avesse mai fatto! Alcuni tra i massimi esponenti dell'ortodossia AIDS italiana reagiscono al servizio del "Corriere" (inecepibile, va detto, sotto il profilo della deontologia e della professionalità giornalistica) con una lettera in cui (a) non si limitano a confutare, qualche volta in termini apodittici, le tesi di Duesberg, ma si lasciano andare a pesanti apprezzamenti ed ironie sulla credibilità scientifica dello scienziato americano. (b) ricordano, quale evento di notevole rilievo scientifico, come dieci scienziati italiani e stranieri abbiano da poco stabilito che la chemioterapia antivirale è "indicata non solo per i malati di AIDS ma anche per i sieropositivi asintomatici" (sic!), e (c) attaccano duramente il "Corriere", accusandolo di "comportamento volutamente fazioso, falso e fuorviante per le conoscenze dell'opinione pubblica" per "aver avallato la teoria errata di Duesberg intervistando quattro medici che non hanno mai effettuato alcuna pubblicazione nel settore dell'AIDS, almeno in riviste note, sia nazionali che internazionali". Con ciò fornendo anche a ciascuno di noi, finalmente, una normativa chiara sui limiti del nostro diritto a capire un problema scientifico e a discuterne con gli altri.

Per la cronaca, nel numero del 20 dicembre 1995 il "Corriere Salutare" ha pubblicato sia la lettera degli scienziati ortodossi italiani, sia la replica di Duesberg, al quale il giornale, con la correttezza che gli è propria, aveva prontamente inviato la traduzione inglese della lettera in questione.

La filosofia della nostra casa editrice non collima con quella degli scienziati italiani che hanno contestato Duesberg ed il "Corriere". Il nostro interesse va prioritariamente ai "fatti", come risultati significativi e verificabili di ricerche condotte secondo le regole, ed alle "idee", cioè alle teorie scientifiche che questi risultati suffragano o promuovono; a tutto il resto non diamo troppa importanza, titoli e cenoni accademici compresi. Dei quali non diciamo che non contino nulla, ma soltanto che non possono costituire una pregiudiziale.

Questa filosofia abbiamo naturalmente applicato anche al lavoro monografico di Passi e Ippolito quando ci è stato sottoposto per la pubblicazione. Il fatto che entrambi gli autori, benché studiosi autorevoli, anche a livello internazionale, nei rispettivi settori di competenza (il Dott. Passi, biochimico, soprattutto per i suoi studi sulle reazioni radicaliche, sui meccanismi della lipoperossidazione, sugli equilibri di membrana e sull'insieme dei processi correlati all'invecchiamento cellulare, ed il Prof. Ippolito,

insigne dermatologo, a lungo direttore scientifico dell'Istituto San Galliano, per i suoi rilevanti contributi allo studio delle dermatosi professionali e di altre patologie dermatologiche di interesse sociale), non avessero alle spalle un'ampia produzione scientifica sull'infezione da HIV è stato da noi considerato irrilevante. Piuttosto, come da sempre facciamo quando un lavoro scientifico propone risultati e conclusioni che divergono da quanto già acquisito o ritenuto tale, abbiamo preferito non essere soli nel valutare i contenuti del libro. Così, al parere favorevole della redazione e di chi scrive, editore e medico con quasi quarant'anni di consuetudine con la cultura scientifica, si è aggiunto quello di qualificati referees esterni alla casa editrice. Il problema, da alcuni agitato ed enfatizzato oltre il ragionevole, del presunto potenziale destabilizzante di informazioni sull'AIDS non conformi all'ortodossia accademica non si è neppure posto, dal momento che gli autori, benché all'opposizione rispetto alle tesi dell'AIDS-establishment, non condividono però neanche quelle della dissenza più radicale ed affermano con grande onestà intellettuale, nel corso del libro, che gli attuali criteri di prevenzione vanno mantenuti fino a quando la ricerca non avrà perfettamente definito l'etiologia dell'AIDS in tutti i suoi aspetti.

Agli autori abbiamo chiesto di integrare l'esposizione dei risultati delle loro ricerche, e della teoria che ne è stata insieme il presupposto ed il corollario, con una sintetica trattazione dei relativi fondamenti biochimici, metodologici e tecnici: cosa che essi hanno fatto di buon grado, sicché il libro è ora corredato di tre appendici in cui il lettore potrà attingere, se già non ne dispone, le nozioni necessarie per un migliore inquadramento dei problemi.

Sono dell'opinione che questo libro rappresenti, per la significatività dei risultati che vi sono riassunti e per la solidità della tesi che ne scaturisce attraverso un coerente ragionamento scientifico, un "punto di svolta" nello studio dell'etiopatogenesi e nel trattamento dell'AIDS. Vediamo perché.

Va premesso che da vari anni, presso il Laboratorio di Fisiopatologia del San Gallicano, ci si occupa dei meccanismi lipoperossidativi e radicalici che sono alla base dei fenomeni di degenerazione e di invecchiamento, evidenziando le relazioni sequenziali danno a carico delle membrane → deficit dell'omeostasi cellulare → degenerazione cellulare → invecchiamento → morte attraverso la determinazione nel sangue dei fattori coinvolti nei meccanismi oncostatici: fosfolipidi, colesterolo, acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi e le principali molecole del pool antiossidativo in-

tracellulare, cioè α -tocoferolo (vit. E), glutatone ridotto, glutatoneperossidasi, ubiquinone, ecc.; queste rappresentano le difese primarie e secondarie delle cellule, che ne sono protette contro radicali endogeni ed esogeni, in specie ossidativi. Tutti i citati fattori sono efficacemente definiti dagli autori quali "cell health indicators" (indicatori di salute cellulare).

È evidente che un deficit significativo dei "cell health indicators" come quello riscontrato dagli autori in pazienti affetti da ARC o AIDS con senza dermatite seborroica (un marker cutaneo molto frequente tra i sieropositivi) è incompatibile con un omeostasi cellulare normale e, di conseguenza, con difese cellulari efficienti. Ed è comprensibile che, inizialmente, Passi e Ippolito abbiano attribuito questo scompenso alla "devastante" azione patogena del virus (così come presunta — ieri più di oggi — dalla tesi virocentrica imperante), per ricredersi però prontamente dopo aver scoperto che analoghe modificazioni degli stessi parametri ematici erano presenti anche in un'alta percentuale di eterosessuali HIV-negativi con dermatite seborroica, oltre che nel 57% e nel 58% di due gruppi di soggetti HIV-negativi — rispettivamente tossicodipendenti ed immigrati africani — ad alto rischio per infezione da HIV. Questo dato ha portato innanzi tutto a stabilire che il deficit dei "cell health indicators" non era espressione della presenza del virus nell'organismo, ma doveva essere attribuito ad altre condizioni, poi identificate attraverso un'analisi di tipo clinico-anamnestico su tutti i soggetti in esame: malnutrizione/denutrizione, povertà estrema, stili di vita incongrui, uso cronico di droghe pesanti, assunzione di farmaci gravati da un'elevata tossicità, stress psico-emozionali, ecc. Varie evidenze hanno consentito di riferire a tali condizioni il deficit dei "cell health indicators" e dei correlati danni a carico delle membrane, in primis quelle — si badi bene — dei linfociti.

Argomentano gli autori che, poiché l'HIV, come altri agenti infettivi, si rinvia in soggetti con il sistema immunitario più o meno gravemente compromesso, appare fondata l'ipotesi che insufficienti livelli di "cell health indicators" giochino un ruolo determinante nel precipitare processi infettivi per lo più latenti, compresa l'infezione da HIV, che in questa ottica verrebbe a configurarsi come un classico opportunista o, se si vuole, come un superopportunista.

Nella stessa prospettiva, altamente significativi appaiono i risultati ottenuti dagli autori, in studi condotti presso lo stesso Istituto San Galliciano, nel trattamento della dermatite seborroica in soggetti HIV-positivi in base a protocolli terapeutici innovativi miranti a riequilibrare l'omeostasi cellulare, compromessa da un deficit accertato di "cell health indicators", mediante un adeguato apporto dei fattori carenti del pool antiossidativo. Se

tali risultati sono correttamente interpretati quali espressione del ripristino di più efficienti difese cellulari primarie e secondarie, prende corpo la possibilità di una svolta di grande rilievo nel trattamento dei sieropositivi, con effetti tanto più favorevoli quanto più precoce sarà stato l'inizio della terapia. Nel giudizio degli autori, questo indirizzo terapeutico non avrebbe senso se applicato senza intervenire contemporaneamente per correggere in modo radicale la situazione critica di dissesto biologico, psichico ed esistenziale sottesa al decadimento delle difese cellulari. Esso, cioè, va inquadrato come componente di un intervento coordinato che preveda, oltre all'adozione consapevole di un retto stile di vita e di un adeguato regime alimentare, anche un'opera di sostegno psicologico e sociale non generica né standardizzata bensì modulata sul vissuto e sulle specifiche esigenze, anche concrete, del singolo paziente e mirante, inoltre, al suo pieno coinvolgimento nella lotta contro la malattia.

Tanto per essere chiari e perché si intenda in quale misura il dissenso degli autori rispetto alle posizioni della medicina cosiddetta ufficiale rappresenti uno spartiacque anche sotto il profilo etico-sociale, oltre che dal punto di vista scientifico, diciamo senza perifrasi che si dovrebbe agire in modo praticamente opposto a come correntemente oggi si agisce, ad esempio, in molti dei day-hospitals in cui, nel trattamento dei sieropositivi, si seguono i criteri dettati dall'ortodossia virocentrica. Qui tutto si svolge in un clima di rigida medicalizzazione, che ha una sua precisa ragione d'essere: convincere il sieropositivo, malato o no che sia, che il suo destino è legato alla puntuale assunzione dell'unico farmaco (il chemioterapico antiretrovirale) capace di agire contro l'unica causa delle sue disgrazie (l'HIV), con l'ausilio del monitoraggio dell'unico parametro (il numero dei CD4) in grado di indicare come stanno andando le cose. Se poi affiora questa o quella infezione opportunista, ciascuna ha il suo rimedio specifico in protocolli aggiuntivi che prevedono la somministrazione a medio o lungo termine di altri chemioterapici o antibiotici, anch'essi praticamente senza alternative.

Non c'è davvero bisogno di altre parole per mettere a fuoco l'inconciabilità della posizione degli autori di questo libro con l'impostazione della potente controparte. La quale, oltre tutto, beneficia di una buona parte del denaro che lo Stato sborsa, direttamente o indirettamente, sia per l'assistenza ai sieropositivi ed ai malati, sia per la ricerca sull'infezione da HIV.

Nel giudizio degli autori, l'indirizzo terapeutico da essi proposto dovrebbe sostituire quello, finora seguito con risultati fallimentari, basato sull'impiego indiscriminato dei chemioterapici antiretrovirali attualmente

disponibili, tutti di efficacia non provata e, per contro, di provata dannosità per la vitalità delle cellule. Il sostanziale fallimento della chemioterapia anti-HIV, sul quale peraltro ancora tacciono i maggiori esponenti dell'AIDS-establishment (anche se qualcuno, sia pure con acrobazie dialettiche, sta cominciando a prendere le distanze dai più tenaci assertori del dogma), dovrebbe finalmente favorire una più pacata riflessione sui dati finora acquisiti e sulle poche risorse terapeutiche cui è possibile fare ricorso — senza il rischio di ulteriori incidenze tossiche — per correggere o, quanto meno, per frenare il cedimento delle difese cellulari. Insieme con un idoneo regime alimentare, i fattori del pool antiossidativo rappresentano certamente, secondo Passi e Ippolito, le più sicure fra tali risorse ed il monitoraggio dei "cell health indicators" il mezzo più affidabile per verificare le reali condizioni del paziente e per modulare la terapia.

La verità, affermano gli autori, è che nella lotta contro l'AIDS si è pericolosamente proceduto fin dall'inizio eleggendo come bersaglio esclusivo l'HIV sulla base di risultati in vitro che non potevano dar conto di quel che avviene nella complessa biologia dell'organismo, per cui questo è stato aggredito contemporaneamente sia dal virus che dai farmaci utilizzati per combatterlo: farmaci che, procurando seri danni alla struttura ed alle funzioni delle membrane, hanno complicato la situazione biologica e clinica in un gran numero di casi.

Un concetto, comunque, deve essere tenuto fermo: in attesa che la ricerca fornisca risposte più articolate e complete sulla strategia terapeutica da attuare, si faccia uso delle risorse disponibili, ma — soprattutto — si smetta di somministrare farmaci che, se ci è consentito di adattare al nostro tema una celebre massima dedicata alla malattia reumatica, "sfiorano il virus e mordono le cellule", in particolare quelle che mediano la risposta immunitaria, concorrendo così a demolire le difese residue di cui l'organismo del sieropositivo dispone per fronteggiare l'azione aggressiva degli agenti infettivi, compreso l'HIV.

Può essere illuminante ricordare che molti anni fa, ben prima dell'era antibiotica, un'andloga presa di coscienza portò a una decisa inversione di tendenza nella diffusione della malattia tubercolare, prima in alcuni paesi scandinavi e poi anche nel nostro. Anche allora esplosero aspre polemiche tra chi si ostinava a puntare tutto su serate sperimentazioni alla cieca che consentissero di individuare un farmaco attivo contro il bacillo di Koch e chi, invece, avendo intuito che l'infezione evolveva sfavorevolmente nei soggetti in cui le difese dell'organismo erano minate da carenze igienico-ambientali, nutrizionali, costituzionali, ecc., propugnava che in-

nanzi tutto si correggessero tali carenze, nei limiti del possibile, in istituti altamente specializzati per questo tipo di trattamento. Per fortuna, il secondo indirizzo prevalse sul primo, sorsero i primi moderni sanatori e il drammatico problema sanitario della tubercolosi fu abbastanza rapidamente ridimensionato.

La memoria della prima grande vittoria ottenuta dalla scienza medica contro la tubercolosi (la seconda arriverà molti anni dopo, con l'avvento della streptomicina) può aiutarci a valutare nelle giuste proporzioni l'importanza della teoria formulata da Passi e Ippolito per quanto riguarda la lotta contro l'AIDS e spiega perché, riferendoci a questo libro, che di tale teoria è la prima testimonianza, ho parlato di un vero e proprio "punto di svolta".

La somiglianza tra le due situazioni è stringente. In entrambi i casi l'aspetto più innovativo sta nell'aver spostato il tiro dall'agente infettivo (agente causale accertato il bacillo di Koch e solo ipotetico, secondo ricercatori autorevoli, l'HIV) al "terreno", e nell'aver concepito un trattamento volto a modificare quest'ultimo in senso favorevole alle difese dell'organismo.

Il disegno teorico-applicativo di Passi e Ippolito, muovendo dal presupposto realistico che l'unica via oggi percorribile sia quella di salvaguardare e potenziare le difese cellulari individuali, propone infatti (1) di sottrarre l'HIV-positivo, con o senza segni di malattia, ai fattori sfavorevoli che ne hanno compromesso e continuano a compromettere l'omeostasi cellulare (droghe, farmaci, malnutrizione, stress, ecc.), (2) di attuare la terapia con antiossidanti, individualizzandola in base al monitoraggio dei "cell health indicators", e (3) di integrare l'approccio clinico-biologico con un'opera altamente qualificata e motivata di sostegno psicologico e sociale.

Non ci facciamo illusioni sulla possibilità che questo indirizzo innovativo venga accolto senza resistenze. Non sarà così, nonostante ormai si ammetta esplicitamente o tacitamente che un chemioterapico o un vaccino efficace non esiste e non sia quindi disponibile alcuna valida alternativa. Purtroppo, ancora per lungo tempo saremo costretti ad assistere a numerosi tentativi di accreditare questa o quella molecola di virtù curative. Questi tentativi saranno in qualche caso sostenuti da finalità soprattutto speculative, mentre in altri dovranno essere attribuiti alla frammentazione delle scienze biomediche in microsettori dove un esasperato tecnicismo è andato via via espellendo ogni forma di pensiero scientifico unificante e pertanto non può che produrre, in chiave — si potrebbe dire — "secolaristica" o "consumistica", un'irrazionale incorsa verso la molecola "vincente".

Mi sembra comunque legittimo l'augurio che questo libro riesca almeno a scuotere le tetragone posizioni dell'ortodossia AIDS di quanto basta perché a qualche scienziato venga la voglia di andare a verificare la tesi di Passi e Ippolito attraverso studi condotti su casistiche più ampie. Magari investendo un po' dei quattrini pubblici dei quali egli, a differenza dei nostri due autori, ha avuto la fortuna di poter disporre.

La prima parte di questo libro è probabilmente accessibile, almeno per quel che concerne alcuni concetti di fondo, anche a lettori che non rientrano nella categoria degli "addetti ai lavori". Mi sia perciò consentito di sperare che le idee esposte in quelle pagine servano a confortare molti sieropositivi ed a sostenere la volontà di uscire dal tunnel. Mi auguro anche che un'approfondita riflessione sui temi e sui dati proposti dal libro serva ad arricchire di nuove positive motivazioni l'atteggiamento del maggior numero possibile di medici nei confronti di questi fratelli.

L'editore

Dr. GIORGIO LOMBARDO

Indice generale

<i>Prefazione</i>	VII
1. L'infezione da HIV	1
2. La terapia con AZT	7
3. Risultati clinici ed effetti collaterali dell'AZT	15
4. La dissidenza	17
5. Studi sull'omeostasi cellulare e prospettive di una terapia innovativa	39
6. Considerazioni finali e criteri pratici di attuazione del trattamento alternativo	69
7. Conclusioni	85
Appendice 1: Le tecniche utilizzate	87
1. Acidi grassi dei fosfolipidi	89
2. Fosfolipidi	94
3. Acidi grassi dei linfociti	95
4. Vitamina E (α -tocoferolo) plasmatica	95
5. Vitamina E linfocitaria	97
6. Glutathioneperossidasi (GSH-Px) eritrocitaria	98
7. Glutathione ridotto (GSH) eritrocitario	98
8. Ubichinone (CoQ_{10})	98
9. Colesterolo libero ed esterificato plasmatico	102
10. Catiboliti urinari delle catecolamine e della serotonina	102
Appendice 2: I lipidi	107
1. Acidi grassi	109
2. Trigliceridi o triacilgliceroli	114
3. Fosfolipidi	115
4. Singolipidi	118
5. Lipoproteine	120
6. Colesterolo	122

Appendice 5: Radicali liberi, lipoperossidazione, antiossidanti	127
1. I radicali liberi: aspetti chimici	129
L'ossigeno	135
Struttura elettronica dell'ossigeno	136
2. Anione radicale superossido o ione superossido (O_2^-)	139
Chimica del superossido	140
Ione superossido <i>in vivo</i>	142
Enzimi che generano O_2^-	148
Ischemia. Riossigenazione	151
3. Perossido di idrogeno (H_2O_2)	153
4. Idrossilradicale (HO^*)	155
5. Lipoperossidazione	158
Inizio	161
Propagazione	162
Terminazione	162
Principali iniziatori della lipoperossidazione	162
6. Difese contro i radicali liberi e la lipoperossidazione	164
Sistemi di difesa primari	165
Sistemi di difesa secondari	170
Antiossidanti	171
CBDs	174
α -tocoferolo (vitamina E)	174
Acido ascorbico (vitamina C)	178
Coenzima Q (ubichinone)	179
CBAs	180
Bibliografia	185
Indice analitico	205

L'infezione da HIV 1

L'AIDS (Acquired Immuno-Deficiency Syndrome) è stata riconosciuta come "una nuova e distinta entità clinica" nel 1981 da Gottlieb e coll., Masur e coll. e Seigal e coll.¹⁻⁴ in seguito all'osservazione di una serie di processi morbosi infettivi e neoplastici, già noti per la loro tipica associazione con gravi deficit dell'immunità cellulare [polmonite da *Pneumocystis carinii*, esofagite da *Candida*, lesioni ulcerative da Herpes simplex virus (HSV), meningite da criptococco, sarcoma di Kaposi, ecc.] che avevano colpito in modo particolare giovani soggetti maschi (41 casi, luglio 1981) delle comunità di omosessuali di San Francisco e New York.

Per quanto riguarda le possibili cause, questa sindrome fu inizialmente riferita a fattori quali l'incongruo stile di vita dei soggetti colpiti, la frequente esposizione rettale allo sperma, l'uso di droghe afrodisiache (le quali si erano diffuse dopo la permissiva rivoluzione sessuale degli anni '60-'70, che aveva portato al riconoscimento ed all'accettazione normale dell'omosessualità in America), ecc.

Successivamente, casi di AIDS sono stati riportati in tossicodipendenti eterosessuali, in emofiliaci ed altri soggetti sottoposti a trasfusioni, in abitanti immigrati negli USA, in centro-africani, in neonati da madri affette da AIDS o tossicodipendenti⁵⁻²⁵.

Si erano andate delineando le categorie ad alto rischio per AIDS, insieme con l'ipotesi che la malattia fosse legata ad un agente virale a trasmissione sessuale-parenterale, almeno in apparenza trasmesso con maggiore facilità dagli uomini che dalle donne.

Furono inizialmente presi in considerazione varianti geneticamente ricombinanti e ceppi mutanti del cytomegalovirus (CMV), del virus di Epstein-Barr (EBV) e del virus dell'epatite B (HBV). Nello stesso periodo i gruppi di Essex e coll., di Gallo e coll. e di Montagnier e coll. ipotizzarono che una variante del virus T-linfotropo potesse essere l'agente etiologico dell'AIDS²⁶⁻⁵². Ciò in quanto l'HTLV (Human T-Lymphotropic Virus), scoperto da Gallo e coll. nel 1980²⁶, era a quel tempo l'unico virus umano noto in grado di infettare i linfociti T [già si sapeva che nei soggetti con AIDS vi era un deficit dei linfociti T helper (CD4)] e poteva essere trasmesso con le stesse modalità del presunto

agente etiologico dell'AIDS (rapporti sessuali, con maggiore capacità contagante dell'uomo; dalla madre al nascituro; sangue) ^{53, 54}.

Il virus ritenuto responsabile della malattia fu scoperto all'Istituto Pasteur di Parigi, ad opera dell'équipe di Montagnier, nel 1985. Il virus, dapprima denominato LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus) ²⁹, nel 1984 fu ribattezzato come HTLV-III (Human T-Lymphotropic Virus type III) da Gallo e coll. ⁵⁴.

La successiva caratterizzazione dimostrò che l'HTLV-III era un lontano parente dell'HTLV e identico, invece, al LAV. Si convenne poi di chiamarlo HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus type 1) ⁵³⁻⁵⁸. In seguito è stato individuato l'HIV-2, che è risultato meno virulento del primo, anche se talvolta i due virus coesistono nello stesso paziente ⁵⁹⁻⁶⁴.

Uno studio su prostitute africane (Africa occidentale) ha dimostrato che quelle con infezione da HIV-1 svilupparono l'AIDS con una frequenza almeno 12 volte più elevata rispetto a quelle con infezione da HIV-2, le quali presentavano valori di CD4 intermedi tra quelli delle donne sane e quelli delle sieropositive per HIV-1. È stato inoltre evidenziato che la trasmissione sia sessuale che perinatale dell'HIV-2 è meno attiva di quella dell'HIV-1 e, ancora, che il primo sembra essere più frequente negli anziani. Quest'ultimo dato è presumibilmente da attribuire al fatto che relativamente pochi dei pazienti infettati solo dall'HIV-2 muoiono di AIDS ⁴⁶⁻⁵².

L'HIV viene classificato come un lentivirus. I lentivirus sono una sottofamiglia dei retrovirus comprendente anche i virus dell'immunodeficienza della scimmia (SIV), della pecora e del gatto, nonché il virus dell'antemia infettiva del cavallo. Numerosi tipi di SIV, più strettamente correlati all'HIV-2 che all'HIV-1, sono stati riscontrati tra le scimmie verdi africane, nelle quali comunque non provocano malattie significative. Un SIV molto simile all'HIV-1 è stato recentemente identificato nello chimpanzee africano. Sembrerebbe pertanto che virus di primati subumani africani possano essere considerati i progenitori dell'HIV ⁵³⁻⁵⁸.

La complessità biologica dell'HIV, ritenuto capace di infettare un gran numero di cellule e tessuti dell'organismo umano, insieme con l'universalmente ammesso ed enfatizzato carattere devastante e letale dell'AIDS, ha portato molti a considerare la definizione dell'etiologia e della possibile terapia di questa sindrome come un problema di difficilissima soluzione, per non dire irrisolvibile.

Secondo i virologi, il ciclo dell'HIV passa attraverso un certo numero di stadi, alcuni dei quali teoricamente vulnerabili da parte di farmaci ⁵⁹⁻¹¹⁹.

Nell'HIV ed in altri retrovirus l'infiammazione genetica è trasmessa in direzione inversa rispetto alla norma cellulare, cioè dall'RNA al DNA, in virtù di un particolare enzima, la trascrittasi inversa. Quando il virus entra in una cellula bersaglio, la trascrittasi produce un filamento di DNA, copia complementare dell'RNA virale. Un secondo filamento di DNA viene poi sintetizzato con generazione di DNA a doppio filamento, copia dell'originale RNA del virus. Dopo traslocazione nel nucleo, il DNA virale viene inserito nei cromosomi della cellula ospite per mezzo di un'integrasi. Come in altri retrovirus, buona parte del nuovo DNA virale rimane in forma "non integrata" nel citoplasma della cellula ospite. Questo sistema, in associazione con numerosi altri meccanismi, potrebbe avere un ruolo nella citopatogenicità dell'HIV-1.

L'attivazione della cellula ospite, mediata da citochine, mitogeni, antigeni esogeni, ecc., è necessaria per il completamento dell'integrazione dell'HIV-1 e per l'espressione del DNA provirale. Questo, una volta integrato, in assenza di attivazione cellulare, può rimanere allo stato latente, con restrizione del ciclo replicativo. In seguito ad attivazione, può

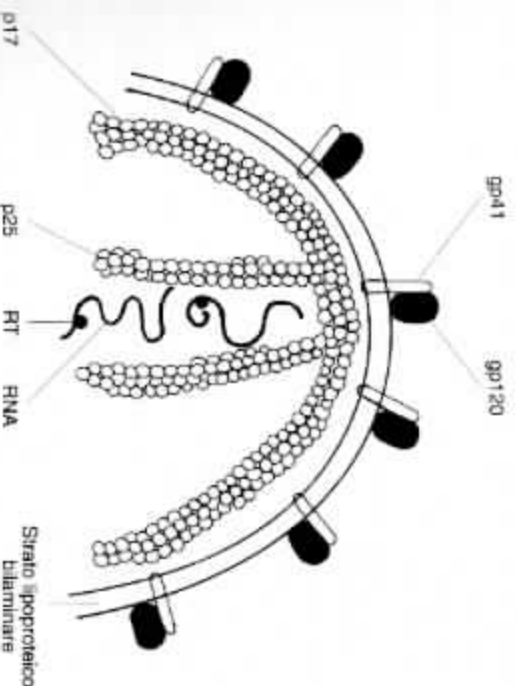


Fig. 1. Rappresentazione schematica dell'HIV. Il virus possiede uno strato lipoproteico bilaminare abbastanza simile ad una membrana cellulare che circonda un nucleo cilindrico il cui involucro è costituito dalla proteina "core" p25, contenente il genoma virale composto da RNA, cui è collegata una trascrittasi inversa (RT). Sullo strato bilaminare sono presenti molecole glicoproteiche, ovvero proiezioni transmembrana di gp41 che penetrano nel capsid e sono unite a protuberanze di gp120. La proteina "core" p17 costituisce la matrice della particella virionica. (Da Levy ⁶⁰, modificata)

essere trascritto in RNA, che il sistema di sintesi proteica della cellula traduce in proteine virali, che si assemblano in particelle virali complete, le quali fuoriescono dalla cellula ospite e possono infettare nuove cellule.

L'HIV, come altri virus ad involucro, determina l'infezione fondendosi con la membrana della cellula bersaglio: tramite la glicoproteina gp 120 (v. Fig. 1) del suo rivestimento glicoproteico esterno si lega alla glicoproteina CD4, marker di superficie dei linfociti T helper, dei linfociti B e dei macrofagi.

Non tutte le cellule che presentano questo marker soggiacciono però al virus (si è visto, ad esempio, che alcuni linfociti T umani che esprimono elevati livelli di CD4 non ne sono colpiti). D'altra parte, vi sono cellule prive dello stesso marker (fibroblasti dermici, astrociti, cellule epiteliali intestinali) che risultano, sia pure in limitate proporzioni, suscettibili di infezione.

È stato recentemente proposto che un'altra glicoproteina (CD26), una molecola di adesione, favorisca l'ingresso del virus nella cellula bersaglio. Il sistema di legame del virus con la cellula sarebbe quindi duplice: l'aggancio avrebbe luogo con il CD4, mentre il CD26 rappresenterebbe

Tab. 1. Isolamento dell'HIV da liquidi corporei acellulari e da cellule presenti nei liquidi corporei (adattata da Levy '89).

Liquidi corporei	Isolamenti/tentativi	Quantità stimate (IP = Particelle infettanti)
Plasma/siero	45/46	10-1000 IP/ml
Lacrime	2/5	< 1 IP/ml
Secrezione auricolare	1/8	5-10 IP/ml
Saliva	3/55	< 1 IP/ml
Urina	1/5	< 1 IP/ml
Secrezione vaginale o cervicale	6/16	< 1 IP/ml
Liquido seminale	5/15	10-50 IP/ml
Latte	1/5	< 1 IP/ml
Liquor	21/40	10-1000 IP/ml
Cellule presenti nei liquidi corporei	Isolamenti/tentativi	Percentuale di cellule infettate
Mononucleati del sangue periferico	89/92	0,001-1,0
Saliva	4/11	< 0,01
Secrezione bronchiale	3/24	Sconosciuta
Secrezione vaginale o cervicale	7/16	Sconosciuta
Liquido seminale	11/29	0,01-5,0

la chiave della porta di accesso. In altri termini, se si riuscisse a bloccare il recettore CD26 con farmaci definiti "antisenso", il virus non sarebbe più in grado di infettare la cellula. È questa una nuova pista sulla quale la ricerca si è incamminata per sviluppare un vaccino.

Per infettare, l'HIV deve passare nel sangue, ed è indubbio che la trasmissione cellulare rappresenta la forma principale di diffusione dell'HIV. Levy '90 ha dimostrato, infatti, che la concentrazione extracellulare del virus nei liquidi corporei è estremamente bassa (v. Tab. 1). Si noti, nella stessa tabella, come non sempre i tentativi di isolamento del virus siano stati coronati da successo.

Una speranza, nel trattamento dell'infezione da HIV, è sembrata venire dall'avvento della zidovudina (3'-azido-5'-deossimidina o azidoti-midina o AZT: v. Fig. 2)^{59,138}.

Nel marzo 1987 il farmaco è stato approvato negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti HIV-steroposivi con polmonite da *Pneumocystis carinii* e con linfociti CD4 (T4) inferiori a 200/mm³.

La somministrazione di zidovudina, secondo alcuni studiosi, indurrebbe in pazienti HIV-positivi, rispetto a soggetti HIV-positivi non trattati, un aumento del numero dei CD4, una diminuzione delle infezioni opportunistiche, un abbassamento dei livelli sierici dell'antigene virale p24 (un indice di replicazione virale) e, in definitiva, una maggiore sopravvivenza. Come si vedrà in seguito, questi effetti sono stati in parte contestati e sono stati avanzati seri dubbi sui risultati di vari trials clinici.

Le perplessità manifestate sull'efficacia terapeutica del farmaco sembrano legittimate dal fatto inconsueto che il suo impiego per il trattamento dell'AIDS è stato approvato appena due anni dopo il primo riscontro di un'attività antiretrovirale *in vitro* dalla Food and Drug Administration (FDA) americana, di solito molto cauta ed all'occorrenza lenita nei suoi pronunciamenti, e subito dopo dai Ministeri della Sanità di vari paesi.

Molti, in ogni caso, i problemi rimasti irrisolti, come si può oggettivamente rilevare dalla lettura del foglietto illustrativo annesso alle confezioni del farmaco, in cui si trova scritto che non sono disponibili informazioni o dati sull'uso del Retrovir (questo il nome commerciale della zidovudina in Italia) in bambini, anziani e soggetti con compromissione renale o epatica, né in merito alla cancerogenicità del preparato ed alle conseguenze della sua somministrazione sulla fertilità, in corso di gravidanza e di allattamento, in caso di superdosaggio, e via discorrendo. E questo è, a dir poco, molto singolare: *appare infatti impensabile che non siano disponibili dati che sono la "conditio sine qua non" per la registrazione di un farmaco.*

Tra varie altre, un'incongruenza comunque colpisce immediatamente

te l'attenzione: se è vero che una compromissione epatica è una caratteristica costante dei malati di AIDS, come si può somministrare il farmaco a questi pazienti se non esistono dati sulla sua epatotossicità? Si tenga presente, poi, che le epatiti, di qualunque natura, costituiscono ulteriori fattori di rischio immunosoppressivo. Ed allora: come e perché è stata concessa l'autorizzazione alla vendita? La risposta è scontata e tassativa: (1) per i buoni risultati degli studi *in vitro* ed in seguito ad alcuni trials clinici che avrebbero evidenziato una maggiore sopravvivenza dei soggetti HIV-positivi trattati con zidovudina rispetto ai controlli non trattati; (2) tutti i farmaci sono gravati da un'intrinseca tossicità ed è il beneficio ottenuto che conta.

L'industria produttrice sa bene che l'AZT non rappresenta una cura definitiva: è solo l'inizio. Non dimentichiamo che questa molecola citostatica era stata sintetizzata già nel 1964 e proposta come antitumorale, ma senza successo a causa dell'elevata tossicità. Era il periodo in cui si cercava di accreditare, senza prove fondate, l'ipotesi dell'origine virale del cancro. A causare il quale non sarebbero stati dunque agenti mutageni, ma virus, per cui si potevano inquinare l'atmosfera e le acque, usare indiscriminatamente i pesticidi, utilizzare l'energia atomica senza controlli, ecc. Identificato così il nemico, per combatterlo occorrevano sostanze antivirali (e spesso mutagene) come, appunto, l'AZT.

Per fortuna, dopo qualche anno ci si rese conto dell'inconsistenza dell'ipotesi virale e sull'AZT cadde l'oblio sino al 1987, quando è stata riciclata come farmaco antiretrovirale con grande clamore pubblicitario. L'industria farmaceutica, comunque, ha pensato bene di affiancarle una serie di parenti stretti (dideossinucleosidi analoghi delle basi nucleosidiche), quali DDC (2',3'-dideossicitidina), DDA (2',3'-dideossiadenosina), DDI (2',3'-dideossiosina), ecc. (v. Fig. 2), la cui sperimentazione sull'uomo è già iniziata. La strategia è palese: questi farmaci mostrano tutti attività antiretrovirale *in vitro* e sono tutti tossici e mutageni, anche se in misura differente rispetto all'AZT. Se uno fallisce, ne è pronto un altro: se nessuno, singolarmente preso, si dimostrasse efficace, sono disponibili cocktails all'infinito.

Un aspetto importante viene generalmente sottovalutato e merita, invece, di essere posto in risalto: l'AZT penetra in tutte le cellule con cui viene a contatto in maniera passiva e non mediante trasporto attivo, come per la maggior parte dei nucleosidi naturali; non esiste, in altre parole, alcuna selettività di incorporazione nei linfociti e nelle altre cellule infettate.

Nel meccanismo di trasporto passivo ha un ruolo importante, oltre

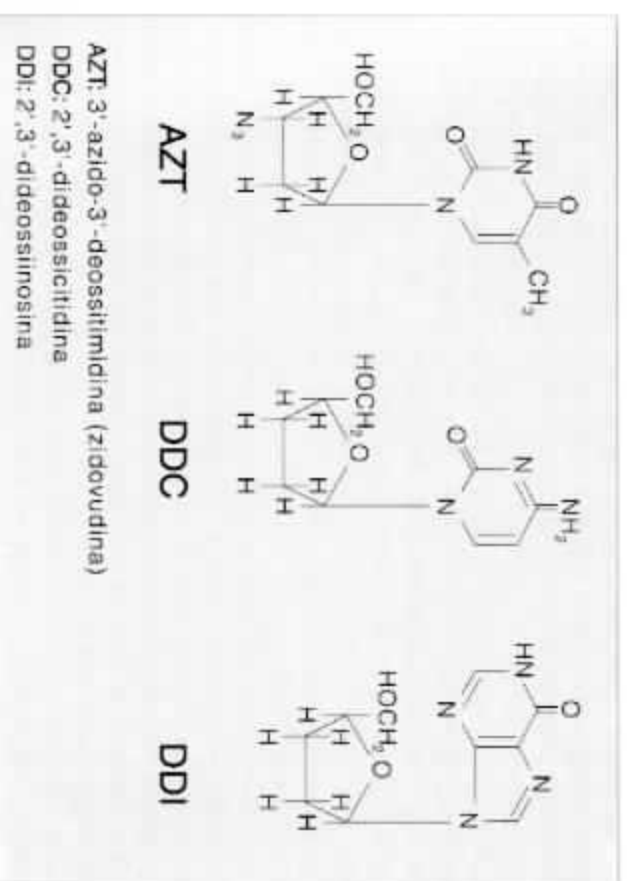


Fig. 2. Analoghi delle basi nucleosidiche (AZT, DDC e DDI) che interferiscono con la sintesi del DNA e vengono impiegati in terapia contro l'HIV.

alla polarità del farmaco, lo stato chimico-fisico delle membrane cellulari dell'individuo. È quindi estremamente grossolano il solo pensare di poter riportare indiscriminatamente i risultati di esperimenti *in vitro*, condotti principalmente su colture di linfociti, alla complessa realtà esistente *in vivo*. Basti considerare che negli esperimenti su linfociti *in vitro* la concentrazione costante di AZT (senza interferenza di caraboli) fa sì che queste cellule rappresentino l'unico e "ideale" bersaglio. *In vivo* la situazione è ben diversa: la vita plasmatica media dell'AZT come tale è molto bassa ed un linfocita è sovrastato da milioni di altre cellule (globuli rossi, piastrine, ecc.) che interferiscono significativamente sull'assorbimento passivo del farmaco. Inoltre, è contemporaneamente presente il 5'-glucuronide, il principale catabolita farmacologicamente inattivo dell'AZT, che compete con questa per il trasporto passivo nelle cellule.

La zidovudina appartiene ad una classe di composti, denominati dideossinucleosidi, che agiscono come potenti inibitori *in vitro* della replicazione dell'HIV nelle cellule T umane ed esercitano la loro azione antire-

trovare sulla trascrittasi inversa con il seguente meccanismo: come trifosfati competono con le normali basi cellulari (5'-trifosfati) (la cui biosintesi è riportata nella Fig. 3) che costituiscono i substrati essenziali per la sintesi del DNA provirale (inibizione competitiva). Una volta che la trascrittasi inversa li abbia inseriti in una catena in formazione di DNA virale all'estremità 3' del filamento, si verifica l'impedimento all'allungamento della catena (terminazione della catena). Quando infatti l'enzima cerca di aggiungere un nuovo elemento alla catena, ne è impedito dal fatto che l'AZT trifosfato non possiede il gruppo -OH necessario per formare il legame chimico con il nuovo sostituente. Il virus non può rimediare a questo errore e la sintesi del DNA virale si arresta.

L'affinità della zidovudina trifosfato per la trascrittasi inversa è circa 100 volte maggiore che per la DNA-polimerasi alfa delle cellule di mammifero. La polimerasi gamma (mitocondriale) e beta (nucleare) di cellule di mammifero hanno però costanti di inibizione molto simili a quelle riscontrate per la trascrittasi inversa, il che potrebbe spiegare alcuni degli effetti tossici del farmaco.

La zidovudina è bene assorbita a livello intestinale (65% di biodisponibilità orale media). I valori medi dei livelli plasmatici massimi e minimi allo "steady state", dopo somministrazione di dosi di 250 mg ogni 4 ore, sono rispettivamente di circa 4,4 e 0,6 μ M.

L'emivita plasmatica dell'AZT è solo di 1,1 ore, mentre quella intracellulare dell'AZT trifosfato è di circa 3 ore. Il 10-20% circa della dose di AZT somministrata viene escreto nelle urine come farmaco immodificato ed il 50-60% circa, invece, sempre per via renale, come 5'-glucuronide (3'-azido-3'-deossi-5'-glucuronilimidina). La glucuronazione epatica (che rappresenta un ulteriore indice della tossicità del farmaco) può essere compromessa da alterazioni del parenchima epatico oppure imbita da farmaci la cui escrezione urinaria sia condizionata dalla stessa via metabolica (glucuronazione), quali ad esempio i FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei), i sulfamidici, i carbamati e diverse altre sostanze con gruppi funzionali alcoolici, idrossilici, fenolici, carbossilici, ecc. Anche gli oppiacei vengono glucuronati, e ciò appare degno di nota se si considera che i tossicodipendenti costituiscono il gruppo più rappresentativo di sieropositivi in Italia ed in altri paesi occidentali. La prima conseguenza di una riduzione della reazione coniugativa è quella di incrementare l'emivita della zidovudina in circolo e, quindi, la sua tossicità. La clearance renale della zidovudina è molto più alta di quella della creatinina, il che indica un'attiva secrezione tubulare del farmaco. Anche uno stato di compromissione renale, pertan-

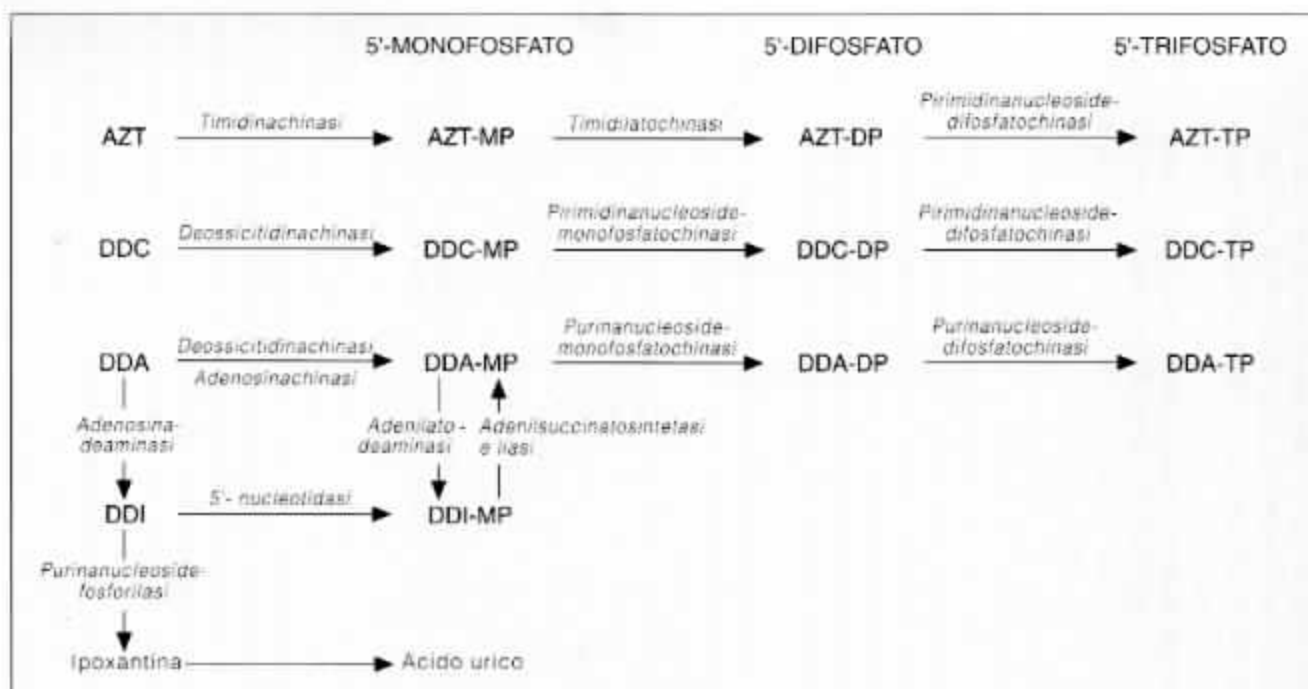


Fig. 3. Meccanismi di fosforilazione dei deossinucleosidi. Enzimi cellulari (alcuni dei quali presunti) convertono i DDN in DDN-trifosfato. La timidilatochinasi rappresenta l'enzima "rate limiting" nella sintesi dell'AZT-TP, poiché l'AZT-MP predomina nelle cellule umane esposte all'AZT, mentre il trifosfato (la cui emivita intracellulare, in coltura, è pari a circa 200 min) ne rappresenta solo l'1-5% circa. Significativamente più alta è, invece, la concentrazione intracellulare del DDC-TP. L'adenosinadeaminasi deamina rapidamente il DDA a DDI: nelle cellule si forma rapidamente DDI-MP, che inizialmente viene aminato a DDA-MP e poi convertito in DDA-TP attraverso una serie di tappe metaboliche variabili da cellula a cellula. L'emivita intracellulare del DDA-TP varia da 8 a 24 ore, il che giustificerebbe lo schema posologico di 1-2 somministrazioni orali giornaliere.

to, o sostanze come il probenecid, che inibiscono la secrezione tubulare di molti farmaci (esso, ad esempio, riduce del 65% la clearance totale dell'AZT) portano ad un accumulo di zidovudina nel plasma, con un maggiore rischio di tossicità.

Com'è facile comprendere, la conoscenza della farmacocinetica della zidovudina nel singolo individuo HIV-positivo dovrebbe rappresentare l'elemento essenziale per determinare le dosi ottimali del farmaco e gli intervalli tra le somministrazioni. Esiste, non diciamo in Italia, ma nel mondo, un centro specialistico in grado di assicurare questo tipo di supporto laboratoristico? Il dubbio è d'obbligo.

Appare logico che l'effetto terapeutico migliore si possa ottenere mantenendo il più costante possibile i livelli plasmatici di AZT. Considerando che *in vitro* l'infezione da HIV nei linfociti è inibita da concentrazioni del farmaco comprese tra 1 e 5 μ M, la posologia consigliata dall'industria produttrice, per soggetti le cui condizioni epato-renali non siano compromesse, è di 250 mg ogni 4 ore e, pertanto, di 1,5 g al giorno.

Inizialmente l'AZT è stata somministrata a queste dosi, e talvolta anche a dosaggi superiori, in pazienti con AIDS conclamata, e non si può dire che sia stato un successo.

Per limitarne gli effetti collaterali, oggi si tende ad impiegarla in dosi significativamente ridotte anche in soggetti inquadabili negli stadi più precoci della malattia, ed in questa fase, probabilmente anche per le discrete condizioni fisiche dei pazienti, il farmaco sembra essere ben tollerato. Con tali dosaggi le concentrazioni ematiche risultano però inferiori a quelle richieste per un'attività ottimale dell'AZT. Questo, se da una parte garantisce una minore tossicità, dall'altra può verosimilmente favorire, come avviene per gli antibiotici, fenomeni di resistenza, peraltro già documentati. Ed allora, come giustificare che quello con AZT è di fatto diventato un trattamento a lungo termine, con i problemi di possibile cancerogenicità che ciò comporta? Trionfalmente si afferma che un effetto importante si è ottenuto con la posologia ridotta: si è prolungata la vita dei pazienti! Come se fosse possibile stabilire a priori la durata della vita di un soggetto HIV-positivo, o sostenere che due malati affetti dalla stessa malattia siano identici dal punto di vista organico, o presumere che la risposta alla medesima terapia debba essere la stessa.

Ciascuno di noi ha un'impronta digitale unica tra i miliardi di abitanti della Terra. A maggior ragione sarà assolutamente unico l'individuo nella sua totalità. Anche se, sul piano biologico, i meccanismi vitali

seguono le stesse leggi, la risposta è sempre individuale: parametri cellulari strettamente individuali condizionano e indirizzano il corso della vita. Due soggetti sofferenti di una stessa grave malattia degenerativa, se sottoposti uno ad una terapia e l'altro no, possono considerarsi l'uno il controllo dell'altro, in termini di sopravvivenza, soltanto se la risposta alla terapia sia tale da non ingenerare dubbi.