

L'infezione da HIV e l'AIDS: stato dell'arte

Dr. Barbara Ensoli, M.D., Ph.D

Direttore

**Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS
(CNAIDS)**

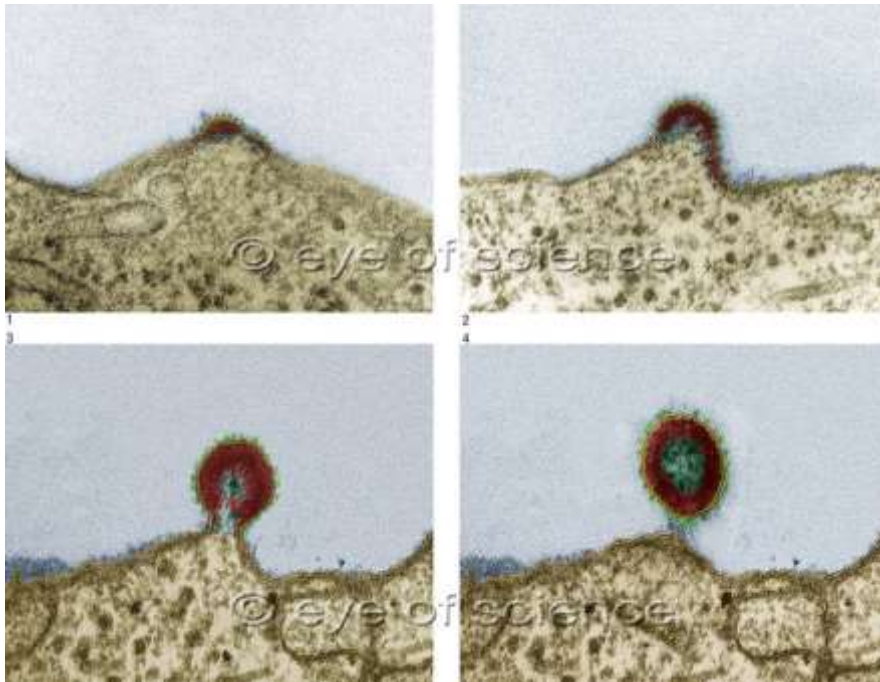


Istituto Superiore di Sanità (ISS)

L'AIDS è causato dal virus HIV

(AIDS: Sindrome da Immunodeficienza Acquisita)

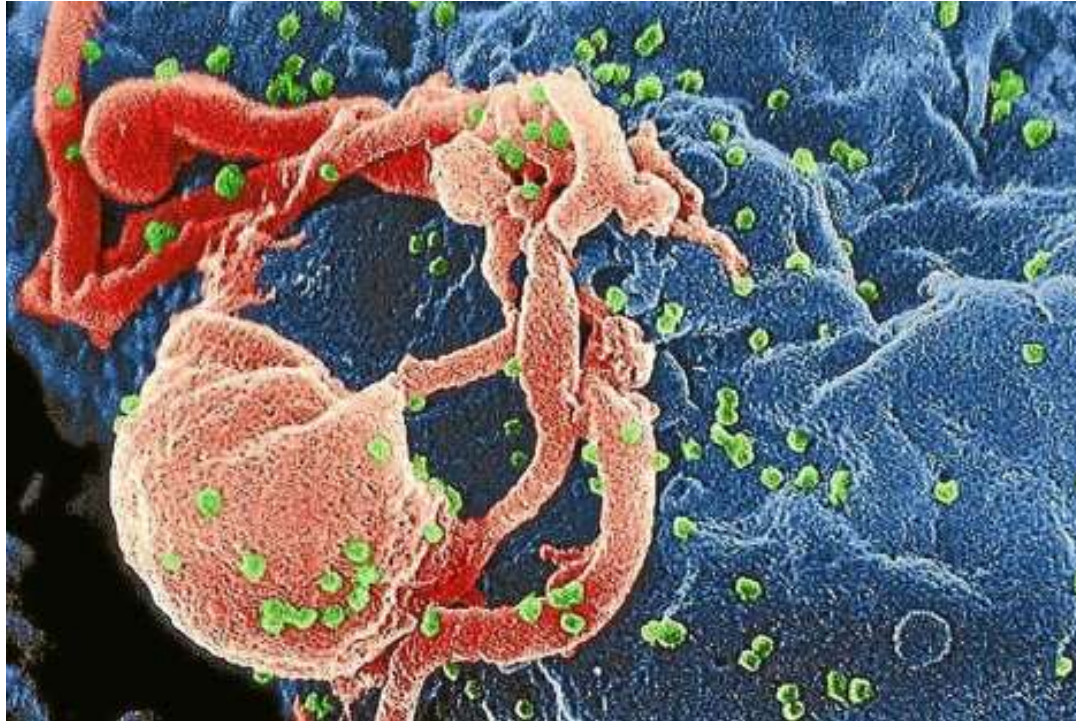
HIV (*virus dell'immunodeficienza acquisita dell'uomo*) deriva dal virus dell'immunodeficienza acquisita delle scimmie (SIV); trasmesso all'uomo in Africa probabilmente tra il 1884 ed il 1924 (*Congo e Cameroon*)



Microscopia elettronica di una particella virale che gemma ed esce dalla cellula

- HIV attacca cellule del sistema immunitario, tra cui i linfociti T CD4+
- Senza terapia, provoca un forte deterioramento delle difese immunitarie, causando l'AIDS
- Le persone con AIDS sono fortemente a rischio di infezioni e malattie causate da altri virus, batteri o funghi e di tumori

Virus HIV che infettano un linfocita T CD4+



I virus sono visibili come sferette verdi

Fasi iniziali dell'infezione da HIV

Giorno 0

HIV sulla mucosa vaginale (in caso di rapporto eterosessuale non protetto)

Giorni 0-2

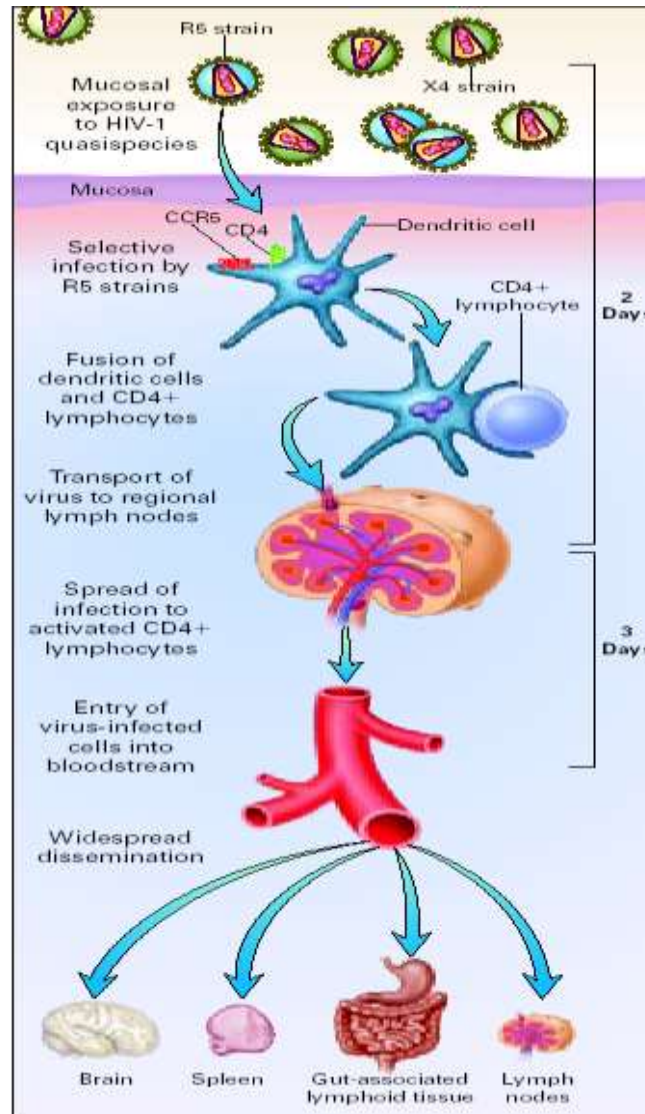
Il virus viene riconosciuto dalle cellule dendritiche e portato ai linfonodi, dove infetta le cellule T-CD4

Giorni 4-11

HIV replica nelle cellule CD4 e viene rilasciato nel sangue

Giorni da 11 in poi

Il virus si diffonde ad altri organi



Come si trasmette HIV?

HIV può essere trasmesso attraverso



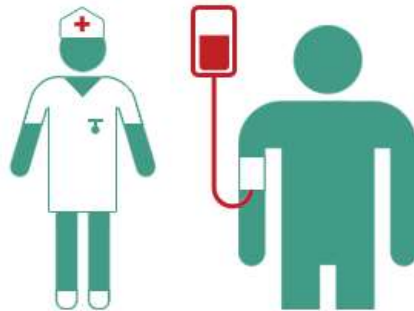
Sesso non protetto



Maternità e allattamento da madre infetta

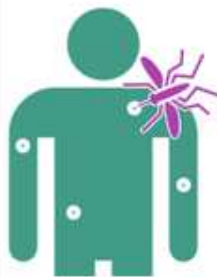


Uso di siringhe infette



Trasfusioni e trapianti

HIV non può essere trasmesso attraverso:



Insetti



Toilets



Il bacio

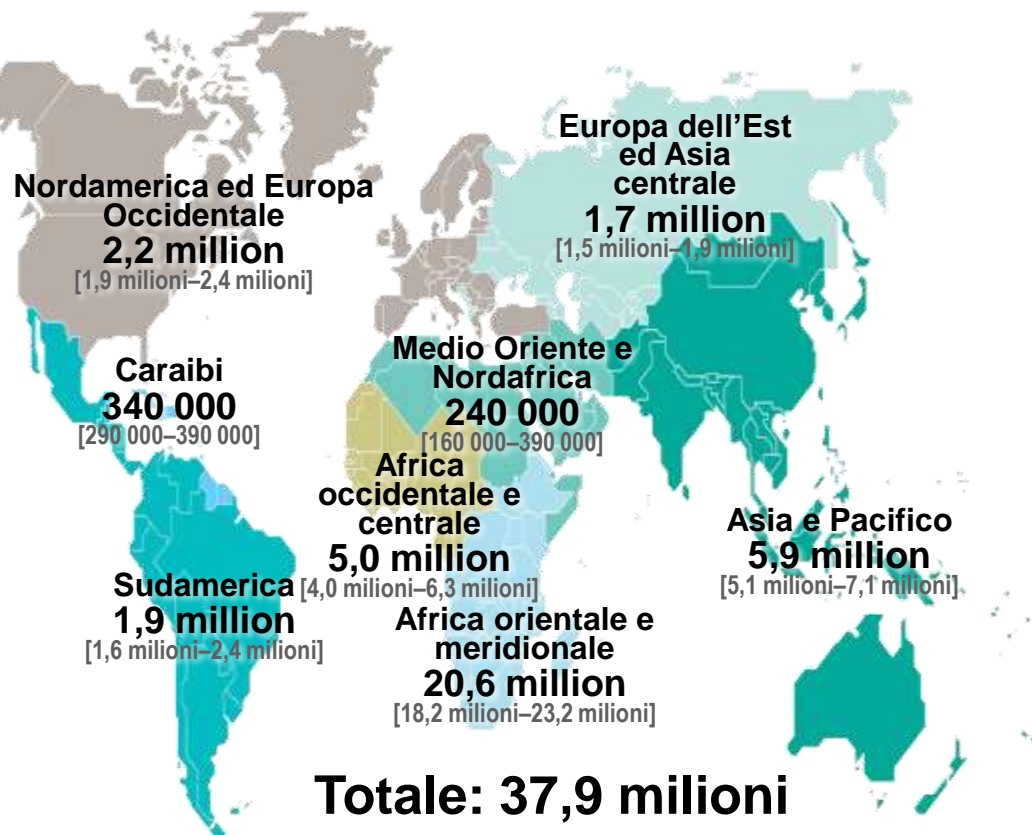


Uso di utensili



Contatto

L'HIV/AIDS è una priorità di salute globale



HIV/AIDS nel 2018:

- **37,9** milioni di HIV+
- **1,7** milioni di bambini
- **23** milioni in terapia
- **1,7** milioni di nuove infezioni
- **770.000** morti per AIDS
- Ogni settimana, **7.000** giovani donne vengono infettate

L'UNAIDS stima che saranno richiesti 26,2 miliardi di dollari USA per la risposta all'AIDS nel 2020

HIV colpisce i più poveri e i più vulnerabili

Africa e paesi in via di sviluppo

Occidente (*Europa, America*),
India, Cina, Russia

In maggioranza **DONNE**, popolazione
generale

In maggioranza **UOMINI**, popolazioni
vulnerabili



79%

Popolazione generale

10%

9%

Clienti e partner dei "sex workers"

24%

6%

Uomini gay and partner maschili

57%

4%

"Sex workers"

2%

2%

Utilizzatori di droghe iniettabili

7%



Le giovani donne africane sono le più colpite

4 giovani donne per ogni uomo;

Probabilità di infezione 3-6 volte più alta che nei giovani maschi

Età	KwaZulu -Natal	Cape Town
>16	8.4%	12%
17-18	18.6%	17%
19-20	25.4%	30%



HIV in Italia: 130.000

(0,28% popolazione adulta)

**1 su 4 di queste
persone non sa
di essere
infettato**



La lotta contro HIV/AIDS

Gli obiettivi UNAIDS 90-90-90 per fermare l'epidemia nel 2030 sono attualmente disattesi (UNAIDSData 2019) nonostante le linee guida dell'OMS indichino di iniziare la terapia subito dopo la diagnosi di infezione e usare la terapia preventivamente nelle popolazioni a rischio

La situazione in Italia (Centro Operativo AIDS-COA, ISS)

Nuove infezioni da HIV (2018)

- 2.847 nuove diagnosi (4,7/100.000 residenti – 31 maggio 2019) (riduzione dei casi in tutte le regioni)
- Picco di incidenza nel 2017 tra i giovani sotto i 25 anni
- Incidenza più alta in Lazio, Toscana, Liguria
- L'85,6% dei casi sono in maschi
- Età mediana: 39 (maschi), 38 anni (femmine)
- Incidenza più alta tra 25-29 anni (11.8 nuovi casi) e 30-39 anni (10.9 nuovi casi) (nei maschi è 3 volte superiore alle femmine)
- La maggioranza delle nuove infezioni è dovuta a rapporti sessuali non protetti (80,2%) (eterosessuali 41,2% e MSM 39,0%).
- Il 37,8% delle nuove diagnosi avviene in individui con numero di CD4 inferiore a 200 cell/ μ L e il 57,1% con numero inferiore a 350 cell/ μ L (inizio tardivo della terapia)

Nuovi casi di Aids (2018)

- 661 (1,1/100.000 residenti) (lieve diminuzione)
- N° di decessi rimane stabile
- N° di persone con diagnosi di AIDS che scopre di essere sieropositiva rimane stabile

Parole chiave per la lotta contro HIV/AIDS

- ① Prevenzione
- ② Test
- ③ Iniziare subito la terapia
- ④ Aderenza alla terapia



Come viene trattato l'HIV/AIDS

I farmaci antiretrovirali sono al momento l'unico rimedio disponibile per l'HIV/AIDS

(hanno salvato milioni di persone dalla morte)

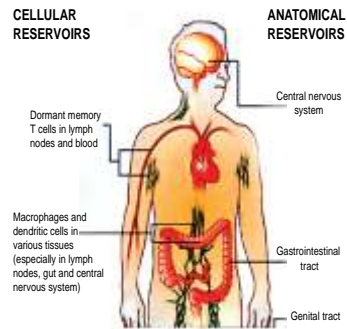


- Farmaci potenti (ma con effetti collaterali)
- Usati in combinazione, fino a 4, in una singola compressa al giorno
- Devono essere assunti a vita

I farmaci antiretrovirali funzionano mantenendo l'HIV soppresso (non rilevabile) nel sangue, per prevenire ulteriori danni alle cellule T CD4, che sono la difesa di prima linea del sistema immune e il bersaglio principale del virus

Gravi limiti intrinseci dei farmaci per HIV, nonostante la loro efficacia nel sopprimere il virus nel sangue per molti anni:

- ① I farmaci non possono attaccare una parte dell'HIV che si nasconde nelle cellule (*serbatoio di HIV*)



Non guariscono la malattia e non possono eradicare l'HIV

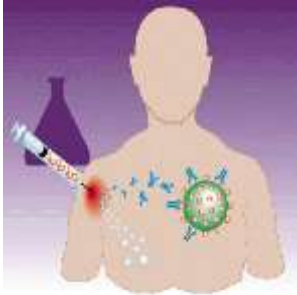
- ② Limitato effetto sullo stress ossidativo causato dall'HIV (*attivazione immunitaria cronica*)



Alto rischio di progressione della malattia, co-infezioni e co-morbidity (*malattie cardiovascolari, invecchiamento precoce, riduzione capacità cognitive, etc.*)

I limiti dei farmaci antiretrovirali, insieme alla mancata aderenza alla terapia, aumentano di miliardi di euro la spesa sanitaria per i governi e le famiglie

Solo i vaccini possono prevenire o guarire dalla malattia ed eradicare l'HIV



I vaccini possono essere preventivi e terapeutici

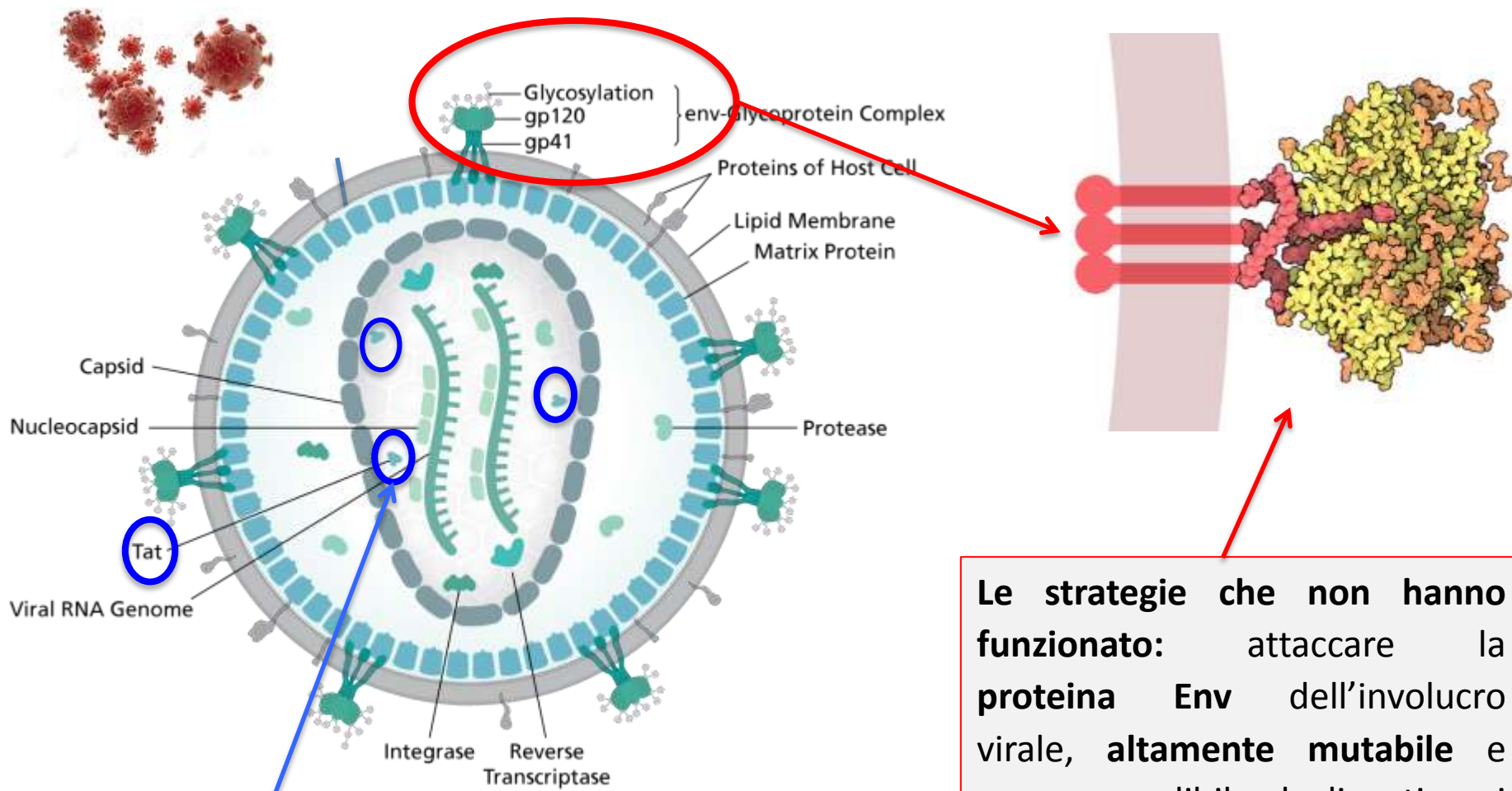
Vaccini Preventivi:

- Prevengono l'infezione
- Noti come vaccini "**sterilizzanti**"
- **Esempio:** vaccino per la poliomielite

Vaccini Terapeutici:

- Bloccano la progressione della malattia
- Noti come "**immunoterapie**"
- **Esempi:** vaccini per il cancro e le malattie infettive (*HIV, Tuberculosis, etc.*)

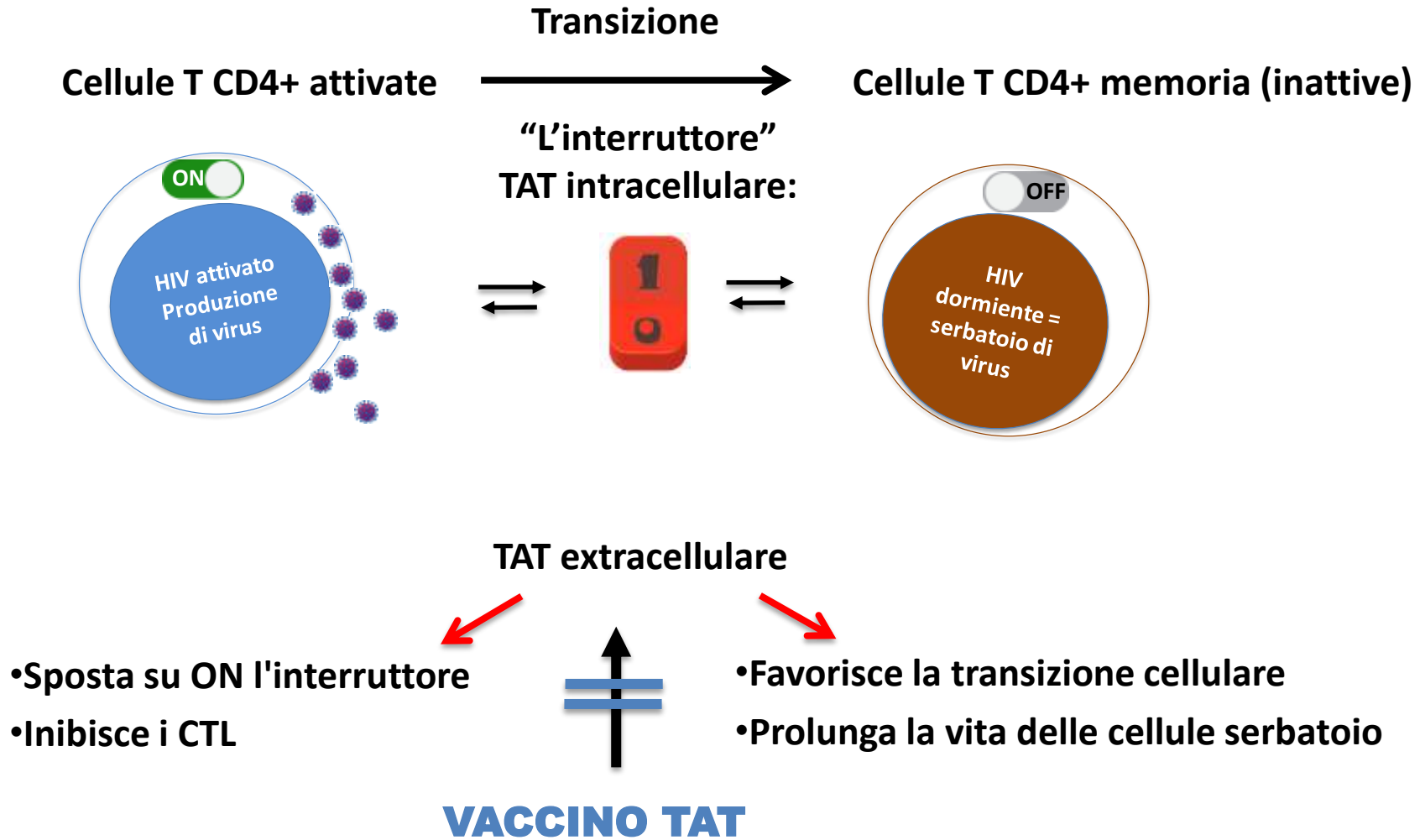
A 36 anni dell'era HIV non c'è ancora un vaccino preventivo



Le strategie che non hanno funzionato: attaccare la **proteina Env** dell'involucro virale, **altamente mutabile** e poco aggredibile dagli anticorpi anti-Env

La strategia del CNAIDS invece mira a colpire la proteina virale **Tat**, molto conservata nei suoi domini funzionali, fattore di virulenza chiave di HIV che agisce dentro e fuori la cellula

HIV Tat è un ottimo target per vaccini preventivi e terapeutici contro l'HIV

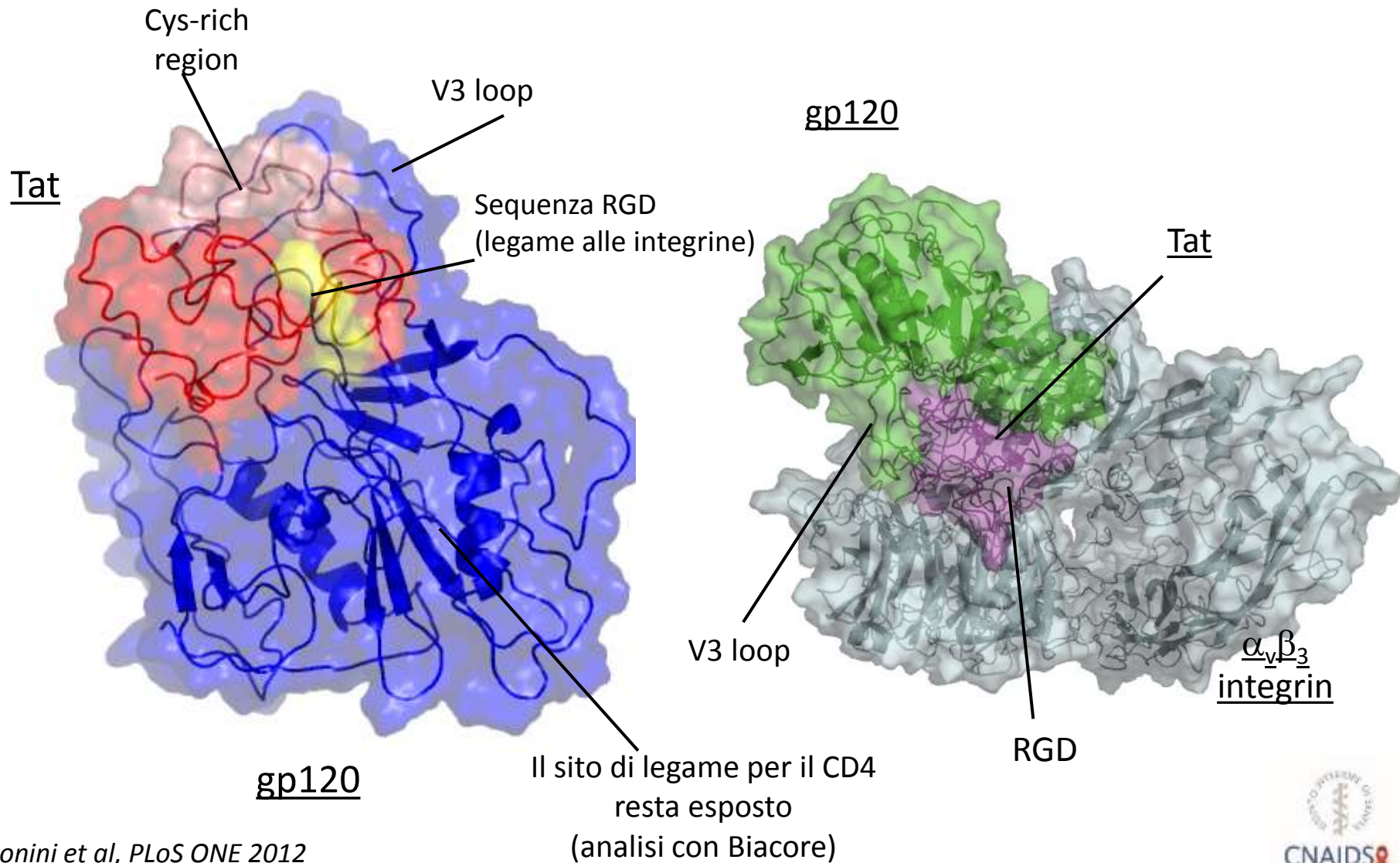


Perché Tat è un candidato ottimale per un vaccino contro l'HIV

- **Tat è un fattore di virulenza del virus ed è essenziale per la sua replicazione:** *Tat è rilasciato dalle cellule infette, attiva le cellule bersaglio e favorisce l'infezione e la diffusione del virus ad altre cellule.*
- **Tat è essenziale per stabilire l'infezione primaria, mantenere i serbatoi del virus e promuovere la riattivazione del virus** nell'infezione cronica, anche nei soggetti in terapia cART.
- **Gli anticorpi anti-Tat sono presenti solo nel 20%** dei soggetti infettati asintomatici e la loro presenza correla con una bassa o assente progressione verso l'AIDS
- **Gli anticorpi anti-Tat bloccano l'entrata del virus nella cellula e contrastano l'effetto schermante di Tat su Env, ristabilendo la neutralizzazione del virus da anticorpi anti-Env**

Tat lega Env e lo nasconde agli anticorpi anti-Env

(modelli di modeling-docking dei complessi binario Tat/Env e ternario di Tat/Env/ $\alpha_v\beta_3$)



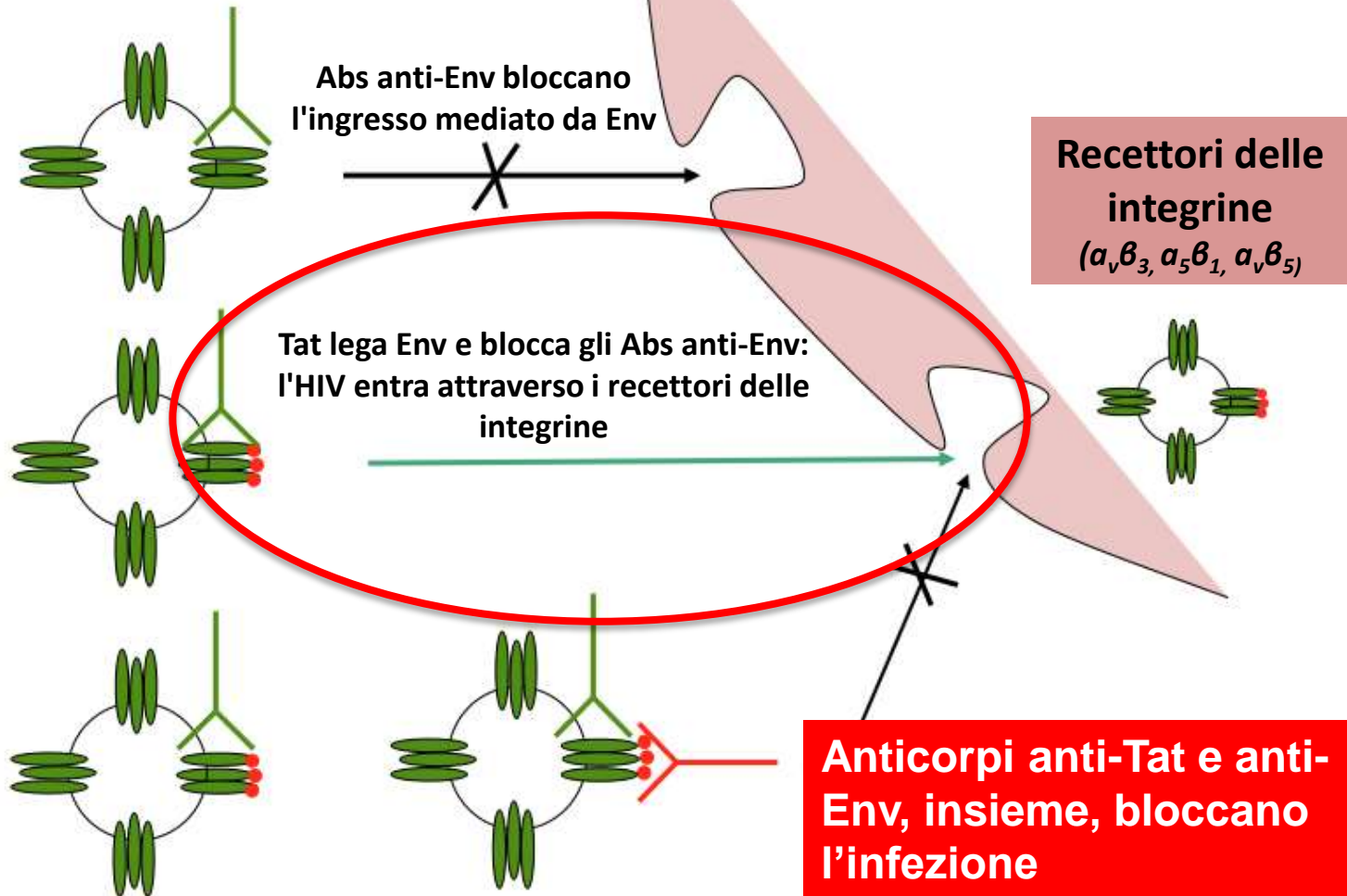
Legando Tat, l'HIV sfugge agli anticorpi (Abs) anti-Env Gli Abs anti-Tat annullano questo effetto

Anticorpi

Virus

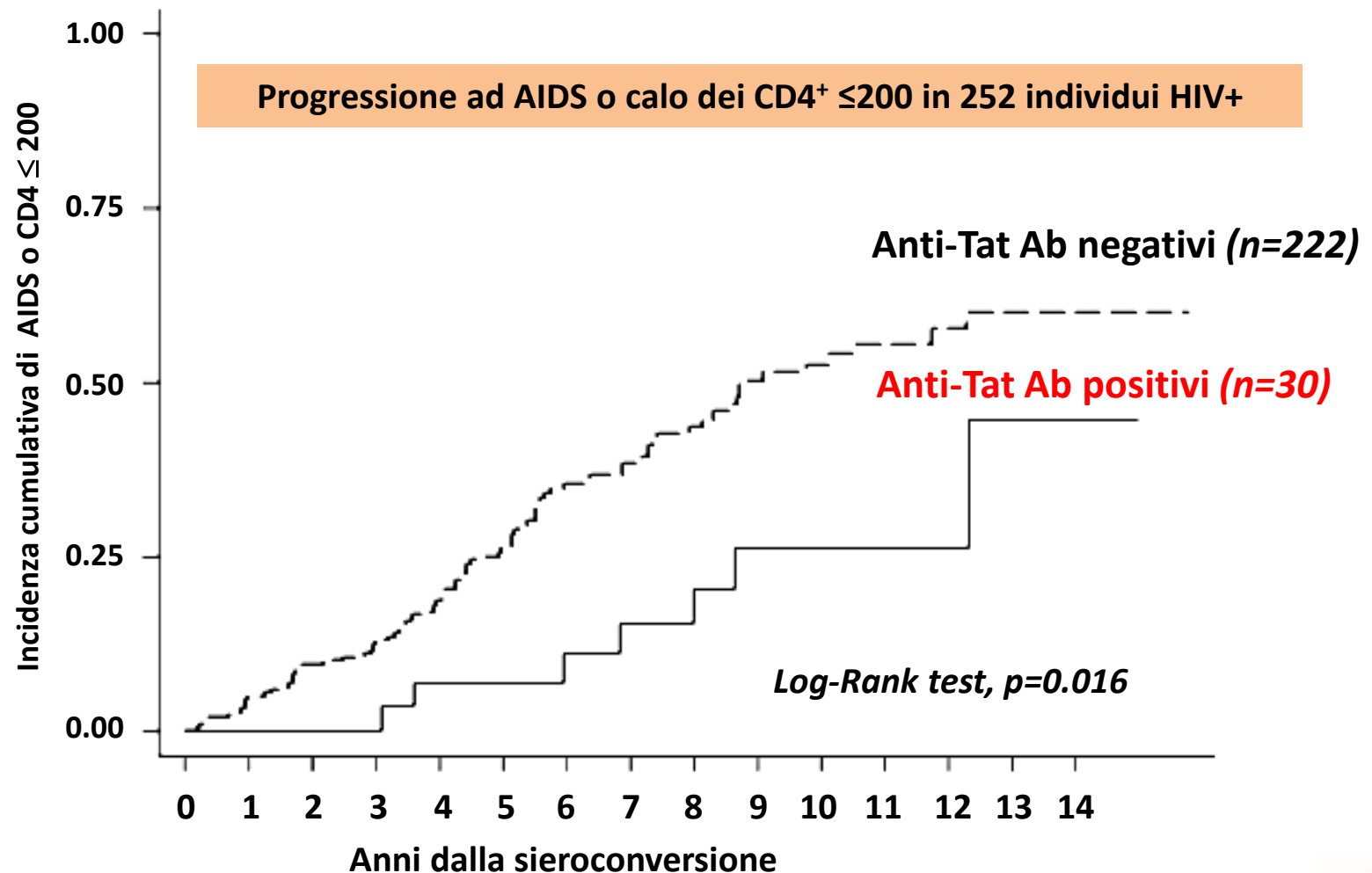
Cellule target

(dendritiche, endoteliali, monociti)



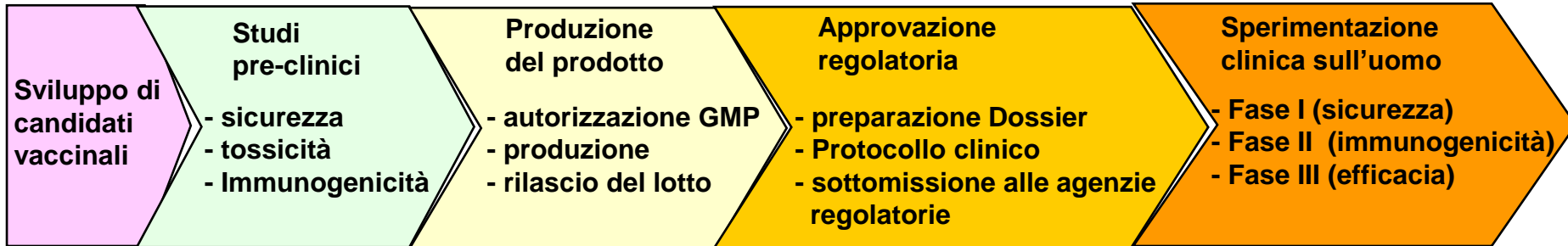
Il ruolo chiave degli Abs anti-Tat nella progressione della malattia

Studio Italiano sulla *sieroconversione*, 1985-2000 (14 anni)



Le fasi di sviluppo del vaccino contro l'HIV/AIDS

Studi trasversali/longitudinali per individuare i correlati di protezione ed i marcatori immunologici da utilizzare durante la sperimentazione clinica



Preparazione dei Paesi in via di Sviluppo alla sperimentazione clinica avanzata di Fase II/III



Il vaccino Tat

Molti vaccini preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS sono in fase di sviluppo nel mondo.

Il vaccino Tat sviluppato dal CNAIDS (ISS) è stato sperimentato con successo sia per la prevenzione (Italia) che per la terapia dell'infezione da HIV (Italia e Sudafrica)

pronto per la fase II e la fase III, rispettivamente, di sperimentazione clinica nell'uomo

Vaccini preventivi per HIV/AIDS con Tat e Tat+Env

1995



Sicurezza ed efficacia confermati nelle scimmie e nell'uomo



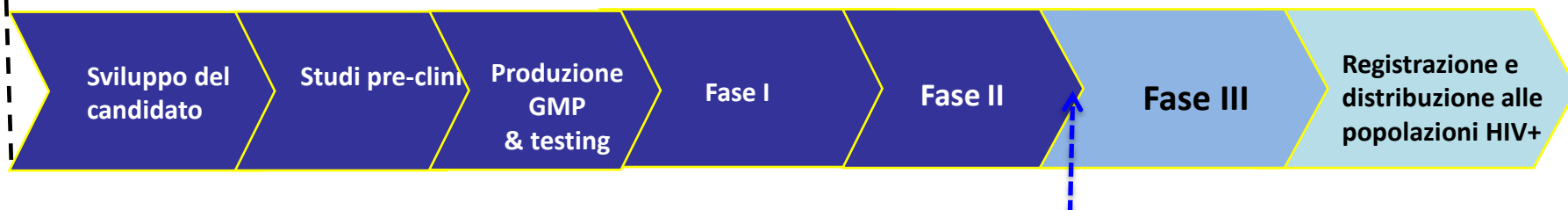
- **Scimmie**
- **70% efficacia preventiva**
- Efficacia terapeutica con blocco della progressione nei soggetti infettati
- Blocco del virus al punto di infezione



- **Uomo**
- **Sicurezza e immunogenicità:**
 - Vaccino Tat da solo
 - Vaccino combinato Tat + Env
- **Pronti per studi di efficacia nell'uomo**

Vaccino Tat terapeutico contro l'HIV/AIDS

1995



Sicurezza ed efficacia confermati in volontari italiani e sudafricani



168
volontari,
MASCHI
bianchi
(80%)

- Studio di fase II in Italia (8 anni):
- Robusta immunoricostruzione, più marcata nei *non-rispondenti* alla terapia farmacologica
- Progressiva marcata riduzione del provirus nel sangue, in media **-90%** dopo 8 anni dal trattamento con rTAT



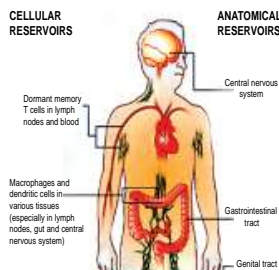
200
volontari,
FEMMINE
nere
(80%)

- Studio di fase II in Sudafrica (3 anni):
- Risultati di immunoricostruzione quasi identici a quelli dello studio in Italia
- Efficacia contro altri sottotipi di HIV
- Nessun differenza legata a etnia, sesso e tipo di trattamento farmacologico

Riepilogo dei principali effetti della vaccinazione terapeutica con Tat nei volontari italiani e sudafricani



- **Aumento delle cellule T CD4**, soprattutto in coloro che non rispondono alla terapia
- Ritorno alla normalità del sistema immunitario



- **Forte (-90%) riduzione dei serbatoi virali**, causa della riattivazione del virus quando si interrompe la terapia, ostacolo alla guarigione e eradicazione dell'HIV



- **Riduzione dello stress ossidativo** (*attivazione cronica del sistema immune*) che causa invecchiamento precoce e co-morbilità

Programma di sviluppo clinico

Italia:
**Studio di fase IIb
con interruzione
analitica di terapia**

Obiettivo: verificare se la somministrazione del vaccino TAT a pazienti sotto c-ART consente il controllo del virus in assenza di farmaci; strategie di **cura funzionale ed eradicazione di HIV**

Studi di fase III per la registrazione del vaccino TAT per l'intensificazione della cART **in Sudafrica**

- volontari adulti HIV+ in trattamento con cART
(Pazienti che rispondono male alla cART)
- volontari adulti HIV+ ad inizio terapia **(Test & Treat)**
- Bambini e adolescenti HIV+ in trattamento con cART

**Registrazione e
distribuzione alle
popolazioni HIV**

Programma Italia-Sudafrica per la lotta contro l'AIDS

Finanziato dal Min. degli Affari Esteri; implementato dall'Istituto Superiore di Sanità

Direttore Scientifico: **Dr. Barbara Ensoli**

Capo Progetto in Sudafrica: **Dr. Paolo Monini**

Obiettivi del programma

Riduzione e controllo della diffusione dell'HIV/AIDS in Sudafrica, sviluppo di competenze di gestione (*governance*) nelle istituzioni governative centrali e periferiche responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS (*HIV/AIDS National Response*)

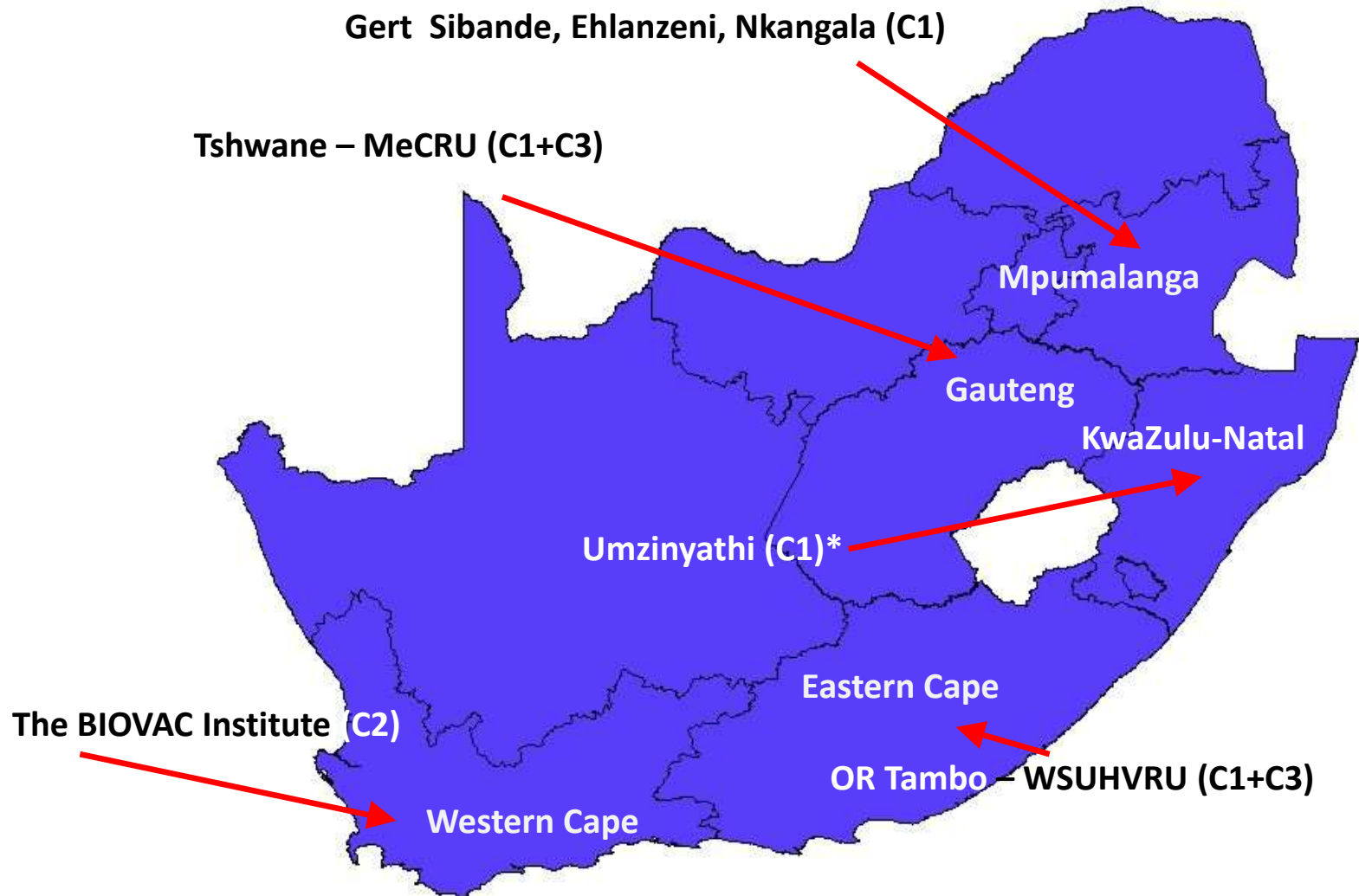
Componenti del programma

Componente 1
(Servizi Sanitari)

Componente 2
**(Produzione GMP del
vaccino Tat)**

Componente 3
**(Trial clinico di Fase II
con vaccino Tat)**

Aree di intervento in Sudafrica







La nuova struttura GMP costruita a BIOVAC



Valutazioni indipendenti e sostenitori

- **Investigators' meeting** (*Cape Town, 16 May 2014*)
- **Panel of Experts**, facilitated by NDOH (*Pretoria, 25 Nov. 2014*)
- **UNIDO Experts' Workshop** (*United Nation Industrial Development Organization*) (*Cape Town, 12-13 Nov. 2015*)
- **NDOH, briefing to the Minister of Health** of South Africa (*Cape Town, 30 Nov. 2015*)
- **Pre –IND meeting** with SAHPRA (*Pretoria, 15 Sept. 2017*)

The Tat Vaccine Partnership (TVP)

Partnership pubblico-privata in Sudafrica per il vaccino TAT, specialmente per uso pediatrico: **SAMRC (SA), ISS-CNAIDS (IT), NDOH (SA), Vaxxit S.r.l. (IT), Diatheva S.r.l. (IT), Kiara Health (SA), and TCD Global (SA)**

Grande supporto in Sudafrica

Partenariato internazionale per gli studi clinici con il vaccino Tat



- Istituti Fisioterapici Ospitalieri (*IT*)
- National Department of Health (*RSA*)
- South African Medical Research Council
- Clinical HIV Res. Unit - Wits Health (*RSA*)
- Desmond Tutu HIV Foundation (*RSA*)
- Sefako Makgatho Health Sci. Univ.(MeCRU -*RSA*)
- Walter Sisulu University (WSUHVRU)
- Helmholtz Zentrum für Infektion. (*DE*)
- Institut Immunologie, inflammation, infectiologie et microbiologie (I3M) Inserm (*FR*)
- Università di Ferrara (*IT*)
- Triclinium Clinical Research (*RSA*)
- Diatheva Srl. (*IT*)
- Cryoport (*UK*)



Sostenuto dalla **Tat Vaccine Partnership**, dal Ministero della Salute del Sudafrica (NDOH) e dall'Organizzazione per lo sviluppo industriale delle Nazioni Unite (UNIDO)

Il vaccino Tat e altri vaccini sono ancora in fase di sviluppo, quindi le strategie e parole chiave per combattere l'HIV/AIDS oggi sono:

- ① **Prevenzione**
- ② **Test**
- ③ **Iniziare subito la terapia**
- ④ **Aderenza alla terapia**



Telefono Verde Aids e infezioni sessualmente trasmesse (ISS) 800.861.061

Offre un servizio di counseling multilingue

Lista pubblicazioni più rilevanti sul vaccino Tat

Ensoli B et al, AIDS 2006

Ensoli B et al, AIDS 2008

Bellino S et al, Reviews on Rec. Clinical Trials 2009

Longo O et al, Vaccine 2009

Ensoli B et al, Vaccine 2009

Luzi AM et al, Aids Care 2011

Ensoli B et al, PLoS One 2010

Monini P et al, PLoS One 2012

Ensoli F et al, Retrovirology 2015

Cafaro A et al, Expert Opinion on Biological Therapy 2015

Gray GE et al, Curr Opin Virol 2016

Ensoli B et al, Retrovirology 2016

Cafaro A et al, Expert Rev Vaccines 2018

Sgadari C et al, Frontiers in Immunol 2019

Cafaro A et al, Vaccines 2019

CONTATTI



Dr. Barbara Ensoli

Direttore

Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS

Istituto Superiore di Sanità

Tel. +39 06 49903209

E-mail: barbara.ensoli@iss.it