

Il progetto AIDS

G.B. Rossi (*)

A otto anni dall'identificazione negli Stati Uniti dei primi casi di AIDS (sindrome da immunodeficienza acquisita), si è oggi di fronte ad una diffusione su scala mondiale della malattia ed a stime di enormi incrementi del numero dei casi nei prossimi anni [1-6]. Ciò è dovuto da un lato al lungo periodo di incubazione dell'infezione e dall'altro alla sua ancora inarrestabile diffusione. In tutti i paesi colpiti si stanno predisponendo da parte delle autorità sanitarie in collaborazione con l'Organizzazione Mondiale della Sanità programmi di intervento mai impostati su questa scala per il controllo di una singola malattia infettiva. La situazione, infatti, richiede: a) interventi a breve termine, quali urgenti campagne di sensibilizzazione ed educazione sulle modalità di trasmissione dell'infezione e misure immediate di sanità pubblica; b) il coordinamento e lo sviluppo di attività di ricerca per ampliare le conoscenze di base e studiare le possibili applicazioni di tali conoscenze al controllo e alla cura della malattia. E' opinione non contestata che lo sforzo per il controllo dell'AIDS non possa e non debba essere delegato a pochi paesi, ma debba coinvolgere le potenzialità scientifiche di tutti. E' infatti da una ricerca multidisciplinare e coordinata che ci si può aspettare una soluzione dei diversi quesiti relativi alla prevenzione e alla cura della malattia.

E' con queste premesse che è stato lanciato in agosto 1988 il primo progetto di ricerca italiano sull'AIDS su indicazione del Ministro della Sanità, che ne ha affidato l'organizzazione e la gestione all'Istituto Superiore di Sanità, allo scopo sia di coordinare a livello nazionale i gruppi di ricerca che già operavano in Italia in questo settore, sia di invogliare altri gruppi, accademici ed industriali, operanti in altri settori a portare il loro bagaglio professionale in questo campo. Tale coordinamento potrà permettere l'organizzazione dell'attività dei vari gruppi verso obiettivi comuni e la possibilità di valutare periodicamente le priorità da

(*) Direttore del Laboratorio di Virologia.

perseguire. I fondi (sei miliardi) sono stati resi immediatamente disponibili ai gruppi partecipanti mediante la gestione diretta dei fondi da parte dell'Istituto così che le ricerche avessero inizio al più presto.

Quanto sopra è stato il frutto sofferto, ma tenacemente perseguito, di un'iniziativa specificamente personale del Prof. Francesco Pocchiari, Direttore dell'Istituto, che alla fine del 1986 ha ottenuto dal neo-Ministro della Sanità Senatore Carlo Donat-Cattin l'assenso ad impostare ed organizzare, per la prima volta nella storia della ricerca biomedica italiana, un progetto di ricerca nazionale finanziato dal Ministero della Sanità. Durante il 1987 avrebbe inoltre visto la luce, con il determinante supporto in sede politica del Ministro Donat-Cattin, il Progetto "Terapia dei Tumori", anch'esso affidato all'Istituto, a sottolineare l'innovatività e la bontà di una scelta e di un'iniziativa fra le più feconde prese dal Prof. Pocchiari nei lunghi anni da lui passati alla Direzione dell'Istituto. Quello che egli aveva percepito chiaramente era che la notevolissima crescita (da lui fortemente perseguita) delle potenzialità scientifico-tecniche dell'Istituto, e la comprovata apertura all'esterno dello stesso, con la conseguente acquisizione di professionalità ed esperienze complementari a quelle endogene già validissime, avevano maturato nell'Istituto capacità propositive, organizzative e gestionali da utilizzare a livello della formulazione di progetti di ricerca altamente interdisciplinari che potessero fornire risposte adeguate alle sfide che l'evoluzione incessante delle conoscenze e della nosografia rendeva possibile affrontare. Tali capacità dovevano diventare uno strumento di uso generale al servizio degli interessi del Paese. Su questo punto la saldatura con le idee del Ministro fu certamente forte e provvidenziale.

Le aree di ricerca sull'AIDS verso cui indirizzarsi sono state scelte sulla base della possibilità o di fornire risposte peculiari ad azioni preventive nel nostro paese (specie nel campo dell'epidemiologia) o di contribuire ad aumentare le conoscenze sui meccanismi di infezione (come nel campo dell'eziopatogenesi e dei modelli animali) o di studiare le modalità di applicazione di conoscenze tecniche (come nel campo della diagnostica e della terapia) o di valutare le ripercussioni delle infezioni da HIV sui servizi assistenziali e sugli aspetti etici, psico-sociali e giuridici.

Le linee generali del primo Progetto AIDS, approvate dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS del Ministero della Sanità, sono state articolate nei seguenti sottoprogetti:

Aspetti psicologici e psichiatrici

L'AIDS è un problema non solo medico ma anche psico-sociale di grande rilevanza. La rilevazione diagnostica e la convivenza con la malattia coinvolgono tutta la personalità del paziente, tutto il suo ambiente, trasformando l'organizzazione esistenziale e richiedendo un grande sforzo di adattamento. Spesso le risorse psicologiche personali, minate dalla paura della morte, dal sentimento di inguaribilità, da episodi di isolamento sociale e da sensi di colpa, diventano

inefficaci ed i pazienti entrano in precise situazioni psicopatologiche. L'evoluzione della malattia è complicata, per il neurotropismo del virus, da fatti strettamente neurologici che danno luogo a gravi quadri neuropsichiatrici.

L'alto numero di tossicodipendenti infetti determina in Italia un problema quasi peculiare, che è quello dei bambini sieropositivi [7, 8]. Tale fenomeno richiede controlli sulle conseguenze dell'infezione sullo sviluppo psicomotorio ed intellettivo del bambino e sulla relazione madre-bambino.

Le problematiche psicologiche del paziente con infezione da HIV necessitano di interventi di sostegno psicologico precisi e mirati oltre che di sperimentazione di tecniche di supporto, sempre psicologiche, per il personale sanitario sottoposto allo stress dell'assistenza a questo tipo di malati. Nelle fasi conclamate della malattia si evidenziano quadri psicopatologici per i quali risulta utile elaborare modelli psicofarmacologici di intervento (farmaci antiansia, antidepressivi, antipsicotici). Inoltre, le terapie immunosoppressive attualmente sperimentate su questi pazienti devono essere monitorate nei loro effetti neuropsichiatrici.

Assistenziale

La sindrome da immunodeficienza acquisita è stata identificata soltanto all'inizio degli anni '80. Come ogni malattia di nuovo riconoscimento essa ha prodotto notevoli sconvolgimenti nella società in generale ed in quanti sono chiamati a dare risposte alle domande sanitarie della popolazione. Nel caso dell'AIDS, ad una reazione di incredulità e ad un senso quasi di inadeguatezza culturale nei confronti di una malattia non solo nuova ma caratterizzata anche da stigmi umani e sociali, ha fatto seguito, a partire dal 1982-83, un lento ma sempre più attento processo di assimilazione della malattia AIDS al resto del bagaglio patologico che affligge l'uomo. Questo processo è stato influenzato più dalla sensibilità e professionalità del singolo clinico o comunque dell'equipe medica dei vari ospedali e centri di assistenza, dove i malati di AIDS sono stati assistiti e curati, che da precise indicazioni scaturite da apposite ricerche.

Nell'ambito del primo progetto si è ritenuto quindi necessario inserire un apposito sottoprogetto assistenza allo scopo di contribuire alla definizione di un quadro di riferimento di modelli assistenziali che coprano tutti i settori dell'assistenza stessa. Tali modelli non possono essere elaborati se non a partire da un'analisi conoscitiva della storia assistenziale dei soggetti infetti da HIV, analisi che rimane essenziale per una corretta programmazione degli interventi necessari a soddisfare i bisogni sanitari di un sempre più alto numero di soggetti. Inoltre, si sono volute inserire delle indicazioni per giungere ad una corretta valutazione degli interventi di prevenzione dell'infezione da HIV, valutazione sia delle campagne di informazione sulla popolazione generale che di quelle mirate a particolari gruppi quali per esempio i tossicodipendenti. Sono state anche prese in considerazione le istanze di ricerca in campo bio-etico, giuridico e medico-legale relative all'assistenza ai malati ed ai sieropositivi.

Clinica e terapia

In vista dell'eccezionale rilevanza della ricerca clinico-terapeutica sulle infezione da HIV, si impongono considerazioni sulla necessità di coordinamento di attività di ricerca in questo settore. La frequenza di casi conclamati di AIDS è per molti centri clinici troppo bassa per permettere significativi studi clinico-terapeutici; si impone quindi la cooperazione multicentrica tra tutti i centri così da raggiungere casistiche rilevanti.

La ricerca clinico-terapeutica dell'AIDS può essere divisa in due grandi aree, quella antivirale e/o immunomodulante e quella delle infezioni opportuniste.

Nel primo caso importanti e promettenti novità farmacologiche sono in corso di sperimentazione negli USA ed in alcuni Paesi Europei: la sperimentazione di questi farmaci è fondamentale anche nel nostro Paese, ma non può soddisfacentemente essere condotta se non con modello multicentrico centralmente coordinato. Infatti, l'attuale distribuzione e tipologia dei casi italiani renderebbe incompleti i risultati di sperimentazione eseguiti presso un unico centro; inoltre i modelli di valutazione dell'efficacia di questi farmaci sono estremamente più complessi di quelli tradizionali e quindi richiedono elevate professionalità analitiche normalmente non disponibili presso i centri clinici.

Il secondo problema riguarda la terapia delle infezioni associate all'AIDS sulle quali attualmente in Italia non esistono protocolli terapeutici standardizzati e definitivi, di cui è perciò urgente la definizione.

Diagnostica

Molti progressi sono stati fatti nel campo delle tecniche per la rilevazione degli anticorpi anti-HIV. I saggi oggi in uso specialmente se utilizzati per l'individuazione del sangue infetto, risultano infatti affidabili. Purtuttavia vengono di continuo allestiti e ricercati nuovi saggi utilizzanti proteine ottenute con le tecniche del DNA ricombinante o peptidi sintetici per migliorare soprattutto la specificità. Inoltre, resta aperto il problema dello sviluppo di saggi diagnostici capaci o di rilevare anticorpi specifici solo per l'HIV-1 o per l'HIV-2 oppure, nello stesso saggio, anticorpi diretti verso ambedue i virus [9]. Di grande importanza è anche lo sviluppo e l'applicazione di tecniche per l'identificazione di antigeni virali o di particelle virali infettanti. In particolare le tecniche per l'isolamento virale necessitano di essere standardizzate per rendere in qualche modo quantificabile la resa virale. Il miglioramento delle tecniche diagnostiche è di massima importanza per facilitare gli studi sulla storia naturale e sull'epidemiologia delle infezioni da HIV e per identificare marcatori prognostici per l'evoluzione dell'infezione.

Un problema emergente è quello della rilevanza di altre infezioni, presenti o da sole o insieme all'infezione da HIV: si tratta degli HTLV e del nuovo virus erpetico appena descritto, l'HBLV anche chiamato HHV-6 (human herpes virus 6).

Epidemiologia

Anche se sono oggi note nelle grandi linee le modalità di trasmissione dell'infezione da HIV e se è stato attivato un sistema efficace di sorveglianza nazionale, restano ancora molti punti da chiarire. In primo luogo si è ravvisata la necessità di studi epidemiologici che possano fornire le basi per l'elaborazione di modelli matematici che facciano prevedere il corso futuro dell'epidemia. La sorveglianza su gruppi di individui di particolare importanza epidemiologica è necessaria per quantificare ed individuare alcune modalità di trasmissione dell'infezione quali la trasmissione eterosessuale o quella perinatale. Studi prospettici su coorti selezionate dovranno continuare ad espandersi per contribuire alla conoscenza della storia naturale dell'infezione e per determinare eventuali differenze nelle caratteristiche dell'infezione e della malattia in differenti popolazioni.

Altro risultato che dovrebbe emergere da tali studi è una stima quantitativa del numero delle persone infette nelle varie categorie a rischio.

Eziopatogenesi

Una parte importante di uno spazio di ricerca sull'AIDS non può non riguardare studi di base sulla virologia e immunoziologia dell'infezione. Contrariamente a quanto può essere avvenuto in altri casi nel passato, non si può non tenere conto del fatto che storicamente in Italia esiste una cultura "sperimentale" a proposito dei retrovirus animali, da un lato, e delle immunodeficienze, dall'altro. Questo bagaglio non può non essere messo a frutto nel momento in cui è stato scoperto che l'agente causale dell'AIDS (e di altre affezioni neoplastiche umane) è un retrovirus, e che la sua cellula-bersaglio è un linfocita [4-6, 10].

Mentre è vero e rincuorante che tante conoscenze sull'eziologia (più che sulla patogenesi) dell'AIDS siano state ottenute in così poco tempo, molto resta da fare, sia a livello biologico che soprattutto a livello biologico-molecolare, nel campo della "variabilità" del/dei virus causali, sulla modalità dell'interazione virus-cellula che porta alla scomparsa dei linfociti T4, e sulle caratteristiche della risposta immune dei soggetti infetti. Quanto sopra è di estrema importanza ai fini di una corretta impostazione della ricerca di 1) possibili antivirali e 2) vaccini.

Modelli animali

Proprio nello stesso contesto, le ricerche degli scorsi tre anni sull'isolamento dell'HIV-2 hanno rilanciato inaspettatamente l'urgenza di lavorare su un modello animale che non abbia tutte le limitazioni ben note per gli scimpanzé. Poiché l'HIV-2 è molto simile all'SIV (virus dell'immunodeficienza della scimmia), è razionale ed urgente che il modello SIV-scimmie del genere Macacus sia approntato, sviluppato ed adeguatamente sfruttato per ricerche di 1) patogenesi dell'infezione *in vivo*, 2) meccanismi di trasmissione madre-figlio e 3) chemioterapia antivirale e/o immunomodulante [11]. E' altresì essenziale che si possano trovare anche modelli di infezione in animali di piccola taglia, come alcune ricerche recentissime indicano.

Il primo Progetto AIDS è stato immediatamente ed opportunamente seguito dal secondo (sedici miliardi) per il 1989, il cui Piano Esecutivo (assegnazione dei fondi) è stato approvato dal Ministro della Sanità il 24 febbraio 1989 ed è ora in avanzata fase di trasferimento dei fondi stessi alle amministrazioni di competenza. Che a ciò si sia arrivati in così breve tempo è certo un motivo di giustificato orgoglio (e non ci è mancato il dovuto riconoscimento) dell'Istituto. Ciò rende ancora più bruciante il rammarico, direi il senso di un'ingiustizia profonda, che a condividerlo non ci sia più Francesco Pocchiari.

Se il primo Progetto AIDS era stato il frutto di una sua specifica iniziativa, il secondo Progetto AIDS, che ne era l'ovvia (ma non automatica) conseguenza e prosecuzione diventò una delle sue più pressanti occupazioni e preoccupazioni dell'autunno 1988, durante il quale egli seguiva, suggeriva, promuoveva e modificava il lavoro che il Laboratorio di Virologia dell'Istituto gli sottoponeva. La sua costante presenza intellettuale nelle diverse fasi del lavoro preparatorio della riunione della Commissione Giudicatrice delle 535 proposte (un numero significativo, importante, che lo rese soddisfatto e ulteriormente convinto della bontà dell'impresa) pervenute ha certamente determinato il buon esito del lavoro stesso. Fra gli altri suggerimenti, ricordo quello che tagliava sistematicamente ogni possibile riferimento alla persona dei referees, a loro volta scelti con meccanismi casuali in un ampio elenco di persone ad alta competenza professionale. Non so se è possibile dedicargli questo progetto di ricerca; di certo il Laboratorio di Virologia non potrà che legare per sempre quel lavoro e la conseguente gratificazione alla sua stima, alla sua stimolante incentivazione, al suo esempio teso a produrre una selezione concretamente improntata a criteri di imparzialità, selettività e competenza. La Commissione, che si è riunita il 17 e 18 febbraio 1989, nel riconoscere la sua dipartita, ha sentito immutata la presenza intellettuale di chi ideò e portò avanti con tanto entusiasmo questo progetto.

BIBLIOGRAFIA

1. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. 1981. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men. New York City and California. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 30: 305-308.
2. CENTERS FOR DISEASES CONTROL. 1982. Persistent generalized lymphadenopathy among homosexual males. *Morbid. Mortal. Weekly Rep.* 31: 249-252.
3. CURRAN, J.W., EVATT, B.L. & LAWRENCE, D.N. 1983. Acquired immune deficiency syndrome: the past as prologue. *Ann. Intern. Med.* 98: 401-403.
4. BARRE'-SINOUSSI, F., CHERMAN, J.C., REY, F. *et al.* 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220: 868-871.

5. GALLO, R.C., SALAHUDDIN, S.Z., POPOVIC, M. *et al.* 1984. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patient with AIDS and at risk for AIDS. *Science* 224: 500-503.
6. CLAVEL, F., GUETARD, D., BRUN-VEZINET, F., CHAMARET, S., REY, M.A., SANTOS FERREIRA, M.O., LAURENT, A.G., DAUGUET, C., KATLAMA, C., ROUZIOUX, C., KLATZMANN, D., CHAMPALIMAUD, J.L. & MONTAGNIER, L. 1986. Isolation of a new human retrovirus from West Africa patients with AIDS. *Science* 233: 343-346.
7. TITTI, F., LAZZARIN, A., COSTIGLIOLA, P., OLIVA, C., NICOLETTI, L., NEGRI, C., RICCI, E., DONATI, G., UBERTI-FOPPA, C., RE, M.C., VERANI, P., CHIODO, F., ROSSI, G.B. & MORONI, M. 1987. Human immunodeficiency (HIV) seropositivity in intravenous (IV) drug abusers in three cities of Italy: possible natural history of HIV infection in IV drug addicts in Italy. *J. Med. Virol.* 23: 241-248.
8. TITTI, F., REZZA, G., VERANI, P., BUTTO', S., SERNICOLA, L., RAPICETTA, M., SARRECCHIA, B., OLIVA, C. & ROSSI, G.B. 1988. HIV, HTLV-1 and HBV infections in a cohort of Italian intravenous drug abusers: analysis of risk factors. *J. AIDS* 1: 405-411.
9. BUTTO', S., VERANI, P., TITTI, F., REZZA, G., SERNICOLA, L. & ROSSI, G.B. 1988. Simultaneous seropositivity to HIV-1 and HIV-2 in Italian drug abusers. *AIDS* 2: 139-140.
10. FEDERICO, M., TITTI, F., BUTTO', S., ORECCHIA, A., CARLINI, F., TADDEO, B., MACCHI, B., MAGGIANO, M., VERANI, P. & ROSSI, G.B. 1989. Biologic and molecular characterization of producers and non producer clones from Hut-78 cells infected with an patient HIV isolate. *AIDS Res. Imm. Retrov.* 5: 385-395.
11. LETVIN, N.L., DANIL, M.D., SEHGAL, P.K., DESROSIERS, R.C., HUNT, R.D., WALDRON, L.M., MACKEY, J.J., SCHMIDT, D.K., CHALIFOUX, L.V. & KING, N.V. 1985. Induction of AIDS-like disease in Macaque monkeys with T-cell tropic retrovirus STLV-III. *Science* 230: 71-73.