


1981: I PRIMI CASI SEGNALATI
Lallarme arriva dalla California

Nel 1981 sul bollettino settimanale dei Centri per il monitoraggio e controllo delle malattie di Atlanta (Stati Uniti) compaiono segnalazioni di casi di giovani uomini in California (di cui molti della comunità gay) con il sistema immunitario compromesso e colpiti da una polmonite piuttosto rara e da un'altrettanto rara forma di tumore.


1983: LA DESCRIZIONE DEL VIRUS
Il duello tra Montagnier e Gallo

Nel 1983 un articolo su «Science» di un gruppo di ricercatori dell'Istituto Pasteur di Parigi, guidati da Luc Montagnier, descrive un nuovo virus sospettato di essere causa della nuova infezione. L'anno dopo un lavoro dell'équipe dello statunitense Robert Gallo identificò un virus analogo. Dopo lunga controversia sulla priorità della scoperta, i due team si divisero i meriti.


1987: LA PRIMA SPERANZA
Il farmaco antiretrovirale efficace

Nel 1987 viene approvato per l'uso clinico negli Stati Uniti l'Azt (azidotimidina), il primo farmaco antiretrovirale che si dimostra in grado di contrastare l'infezione. Nonostante le successive difficoltà e le resistenze che il virus svilupperà, l'Azt rappresenta la prima speranza per i pazienti di rendere più lenta la progressione della malattia.


1996: ARRIVA IL COCKTAIL
Migliorano le aspettative di vita degli infettati

Nel 1996 la rivista «Time» dedica a David Ho la copertina come uomo dell'anno. Il team del ricercatore ha infatti dimostrato l'efficacia della multiterapia antiretrovirale, un cocktail di tre farmaci, che migliora in modo significativo le aspettative di vita delle persone infettate dall'Hiv. Attualmente sono disponibili 5 classi di farmaci e 23 molecole diverse.

le tappe

**SCIENZA
E SALUTE**

DI ENRICO NEGROTTI

Quasi venticinque anni di ricerche non sono bastati per trovare un vaccino che sia in grado di fronteggiare l'infezione da Hiv, che continua a mietere vittime: nel 2007 erano 33 milioni le persone che convivevano con il virus (circa 2,5 milioni i nuovi casi), e oltre due milioni sono stati coloro che hanno perso la vita. Una calamità gigantesca per il futuro dell'umanità, che interpellava in una sfida epica la ricerca scientifica: non bastano i farmaci, ci vuole un vaccino. Dalle fiduciose parole del ministro della Sanità statunitense Margaret Heckler nel 1984 (sarà pronto per i test entro due anni), alle rinnovate promesse del presidente Bill Clinton nel 1997 (un vaccino entro un decennio), al fallimento della sperimentazione del prodotto studiato dall'azienda statunitense Merck in collaborazione con i National Institutes of Health (nel novembre 2007) la parabola sembra inesorabilmente in discesa. E, come rileva un articolo pubblicato sulla rivista «Science», si trattava solo del secondo vaccino candidato a completare i test di efficacia sull'uomo. Un editoriale su «Nature» in aprile segnalava la profonda riflessione, quasi una correzione di rotta, che molti scienziati cominciano a fare, consapevoli che ogni fallimento porta a perdere consenso in quegli osservatori, benefattori della ricerca e semplici cittadini (che pagano le tasse), dalle cui risorse vengono i fondi indispensabili per condurre gli studi. Al punto che la Aids Healthcare Foundation, un'organizzazione non profit, ha auspicato, in marzo, la fine dei test clinici per un vaccino contro l'Aids. Eppure lo stesso articolo di «Science» spiega anche perché esistono motivi di ragionevole speranza e valutazioni di ordine socioeconomico che spingono a continuare gli sforzi verso lo studio di un vaccino. «Del resto la strategia di cercare un vaccino contro una malattia virale – osserva Roberto Cauda, direttore dell'Istituto di malattie infettive del Policlinico universitario «Gemelli» di Roma – viene sempre perseguita (anche perché vi sono pochi farmaci antivirali) e in alcuni casi ha dato ottimi risultati: vaiolo e poliomielite, per esempio, sono quasi scomparsi grazie alla vaccinazione». «Inoltre – rileva Adriano Lazzarin, direttore del Dipartimento di Malattie infettive dell'Istituto scientifico universitario San Raffaele di Milano – occorre dare una risposta al fatto che, nonostante l'Aids si possa curare con la terapia antiretrovirale, nei Paesi dell'Africa subsahariana (dove si concentra la stragrande maggioranza dei soggetti infetti, 25 milioni di persone) i costi dei farmaci sono insostenibili, anche se si fa ricorso ai generici».

L'articolo di «Science» illustra perché finora il vaccino contro l'Hiv è stata una sfida persa. Lo scopo di un vaccino (con virus vivo attenuato, con virus ucciso o con particelle virali ricombinanti) è esporre il sistema immunitario all'agente patogeno senza danni, in modo da suscitare la memoria delle caratteristiche dell'aggressore, che sarà quindi rapidamente riconosciuto se si ripresenta. La principale barriera protettiva è quindi lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti, che aggrediscono il virus prima che questo possa infettare le cellule. Il vaccino può anche suscitare una reazione dell'immunità cellulare, che porta i linfociti T (un gruppo di globuli bianchi incaricati di aggredire agenti patogeni) a individuare le cellule infettate (grazie ad antigeni del virus presenti sulla superficie della cellula stessa) e a distruggerle. Si tratta, in questo secondo caso, di un vaccino «terapeutico», nel senso che non impedisce l'infezione, ma aiuta a contenerla efficacemente. «Molti vacci-


AIDS

Caccia al vaccino: delusioni e speranze

IN ITALIA
Aumentano i sieropositivi

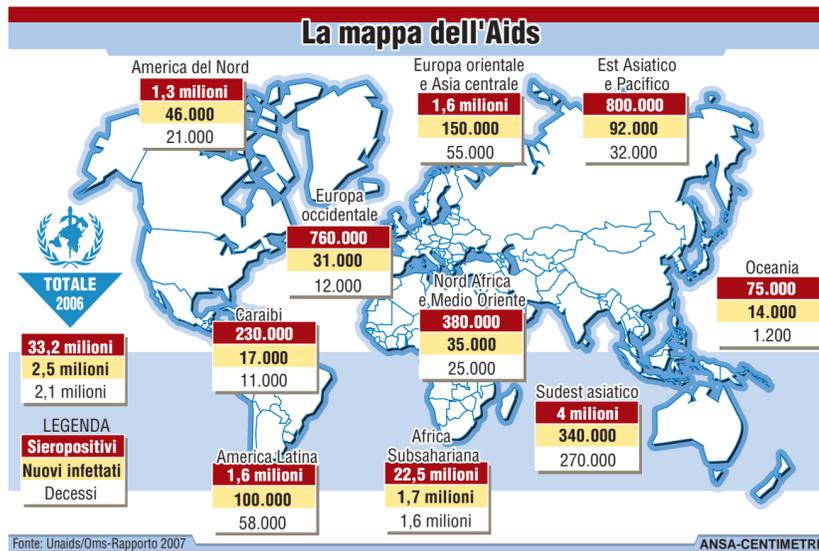
Guardando alle cifre ufficiali, la diffusione dell'Aids nel nostro Paese è in calo, sia come nuovi casi di infezione sia come morti. Tuttavia la prevalenza di persone sieropositive è in continua crescita, così come l'età media alla diagnosi. E il cambiamento delle modalità di trasmissione dell'Hiv (dall'uso di droghe per via endovenosa negli anni Ottanta ai rapporti sessuali) mette a rischio una più ampia fascia di popolazione. Come sottolineava in occasione dell'ultima giornata mondiale contro l'Aids, il 1° dicembre 2007, l'epidemiologo dell'Istituto superiore di sanità (Iss) Giovanni Rezza: «La percezione del rischio tende ad abbassarsi, e più del 60% delle persone a cui viene fatta la diagnosi di Aids scopre di essere sieropositivo solo in quel momento. Gli unici che sanno di essere a rischio continuano a essere i tossicodipendenti, che fanno il test e iniziano le terapie più presto». Nel 2007 in Italia si sono registrati 58.400 casi di Aids e circa 23mila sono le persone che convivono con la malattia, mentre 110-130mila sono i sieropositivi. E se le nuove infezioni erano 14-18mila nel 1987, sono scese a 3500-4000, che vuol dire comunque una decina al giorno, una ogni 2-3 ore. Sul piano del contrasto alla malattia, l'Italia sta sviluppando la ricerca su un vaccino basato sulla proteina Tat (<http://www.hiv1at-vaccines.info>), che viene espressa da un gene regolatore della replicazione del virus stesso. Il vaccino studiato dall'équipe di Barbara Ensoli, direttore del Centro nazionale Aids presso l'Iss, mira ad avere attività preventiva e terapeutica, e sono stati avviati i trial di fase II. (En.Ne.)

ni peraltro – osserva Cauda – ottengono entrambi i risultati». Nell'approntare un vaccino contro l'Aids il primo obiettivo non è stato raggiunto, anche per l'estrema variabilità delle proteine di superficie del virus: nessun candidato vaccino che punti allo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si trova al momento in avanzati studi clinici. «Anche se prima di parlare della variabilità del virus – puntualizza Lazzarin – va riconosciuto che non si è ottenuta risposta per un solo ceppo

virale: anche per l'influenza il virus cambia ogni anno, ma noi modifichiamo il vaccino e otteniamo risposta. Per ora manca proprio un vaccino efficace». La ricerca si è quindi concentrata sulla possibilità di suscitare la risposta dei linfociti T, ma altre difficoltà insorgono. La prima è che l'Hiv è un virus che attacca proprio il sistema immunitario: lasciarlo penetrare nelle cellule significa avere grandi problemi nel generare la risposta capace di combattere il virus. L'altra è

che il virus ha sviluppato enormi capacità di eludere, nascondendosi, l'attacco dei linfociti T. «È il motivo per cui attualmente – spiega Cauda – con i farmaci l'infezione si controlla abbastanza bene, ma non si guarisce: il virus si nasconde in "santuari" all'interno delle cellule, che non sono raggiungibili dalle terapie». Da dove nascono, allora, le ragioni della speranza? Da tre fatti: innanzitutto in alcuni modelli animali è stata ottenuta una protezione a lungo termine contro l'infezione del virus.

Si trattava di vaccini con virus Hiv vivo attenuato, considerato troppo pericoloso per l'uomo: ma dimostra che si può ottenere un controllo duraturo. «Però – osserva prudente Cauda – potrebbe trattarsi di animali meno recettivi verso il virus». In secondo luogo c'è l'esistenza di alcuni individui infetti che sviluppano anticorpi neutralizzanti i quali, trasfusi in modelli animali, si sono dimostrati capaci di indurre una immunità. Infine, il fatto che ci sono persone, infettate dal virus Hiv, che non sviluppano la malattia conclamata, perché mantengono un basso livello di replicazione (moltiplicazione) virale attraverso un controllo esercitato dal loro sistema immunitario. Proprio questi soggetti, secondo Lazzarin, rappresentano il vero motivo di maggiore ottimismo: «È importante sapere che c'è un modello umano su cui fare la corsa per studiare il vaccino. Il problema è che in questi individui non c'è un meccanismo specifico che permette loro di controllare l'infezione, ma un complesso di caratteristiche che è difficile trasferire in un vaccino». Eppure, sottolineano Bruce Walker e Dennis Burton su «Science», non è il momento di arrendersi. Tra i consigli che i due autori forniscono, quello di riprendere studi di base con l'interazione tra diverse competenze per comprendere a fondo i meccanismi che portano al successo i vaccini per le altre malattie e di non affrettare le sperimentazioni cliniche su vasta scala. Vincere la sfida contro l'Aids, ripetono, è un'assoluta necessità, e le aspettative suscitate nell'opinione pubblica e poi deluse possono avere ripercussioni sull'intero mondo della ricerca scientifica.


progressi

Trovata la «risposta» al meningococco B, all'origine del 63% di infezioni in Italia

Contro la meningite una nuova arma

Se la caccia a un vaccino contro il virus dell'Hiv segna il passo, vi sono altre malattie che spaventano l'opinione pubblica e verso le quali la ricerca segna importanti passi avanti. È il caso del vaccino – recentemente presentato a Graz (Austria) al congresso della Società europea per le malattie pediatriche infantili – contro il meningococco B, uno degli agenti responsabili della meningite batterica, messo a punto dalla Novartis negli stabilimenti di Siena. La meningite, che periodicamente solleva allarmi all'insorgere di un focolaio e-

pidemico, può infatti essere causata da una serie di batteri e virus, per molti dei quali è disponibile una profilassi vaccinale: i principali sono Haemophilus influenzae, pneumococco e meningococco. Ma di quest'ultimo esistono diversi gruppi (A, B, C, W-135, Y) e, finora, per il meningococco B non si era trovato alcun vaccino: ma questo gruppo è all'origine di circa la metà delle infezioni, addirittura in Italia nel 2006 ha toccato il 63% (in Europa il 72%). A essere colpiti sono soprattutto neonati e bambini, con un tasso di mortalità del 10-20%. E proprio verso i

più piccoli si sono dimostrati efficaci gli studi clinici condotti su 150 neonati sani in Gran Bretagna. All'origine del nuovo candidato vaccino, vi sono le più avanzate conoscenze biotecnologiche. Infatti la tecnica messa a punto da Rino Rappuoli, responsabile Ricerca della divisione vaccini della Novartis, si è basata sulla mappatura del genoma del meningococco B, realizzata dallo scienziato-imprenditore Craig Venter. «Due sono le età più a rischio per il meningococco B – spiega Rappuoli, una dei maggiori esperti di vaccini – quella da zero a 5 anni e

l'età adolescenziale dai 15 ai 19 anni». Il batterio (Neisseria meningitidis) «è molto comune: presente nel 10% della popolazione in forma innocua nell'apparato respiratorio, diventa pericoloso quando entra nel circolo sanguigno o passa al tessuto nervoso centrale delle meningi. La morte può verificarsi entro 24 ore, mentre il 20% dei sopravvissuti riporta disabilità gravi». Secondo i risultati presentati al congresso, sono state eseguite tre vaccinazioni su 150 neonati sani (a 2, 4 e 6 mesi di età, più una quarta dose a 12 mesi), che hanno indotto una risposta

immunitaria positiva nei neonati (facendo sviluppare anticorpi in grado di uccidere i batteri) in una percentuale che varia dall'85% al 96% e vicina al 100% dopo la quarta dose. Il segreto del nuovo vaccino è una nuova tecnica inventata da Rappuoli: la «reverse vaccinology». Dalla mappa genetica del dna del meningococco sono state tratte informazioni per colpire il batterio «a ritroso». L'Italia è il primo Paese che sta partendo con la sperimentazione di fase III del nuovo vaccino, il cui arrivo sul mercato è previsto dal 2011. Enrico Negrotti