

IMMUNIZZAZIONE TERAPEUTICA CON IL VACCINO TAT CONTRO L'HIV/AIDS: PRIMI DATI DELLA SPERIMENTAZIONE DI FASE II SULL'UOMO

Barbara Ensoli, Direttore del Centro Nazionale AIDS, ed Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pubblicano oggi su *PLoS ONE* (www.plosone.org) i primi dati della sperimentazione clinica di fase II della vaccinazione con Tat, sponsorizzata dall'ISS e finanziata con fondi speciali del Ministero della Salute.

I risultati della analisi ad interim dei dati ottenuti a 48 settimane dall'inizio della sperimentazione su 87 pazienti in terapia antiretrovirale mostrano che l'immunizzazione con Tat 'arriva dove la terapia da sola non riesce ad arrivare'.

La vaccinazione con Tat appare, infatti, contrastare meccanismi chiave dell'infezione che i farmaci non riescono a bloccare, potenziando l'efficacia della terapia antiretrovirale.

Sin dalla fase preclinica, la strategia basata sull'uso della proteina Tat **come vaccino ("vaccino Tat")** aveva mostrato sorprendenti potenzialità [2]. I risultati ottenuti dalla fase I [3-8] avevano fugato ogni dubbio sulla sicurezza del vaccino usato per la prima volta sull'uomo. Ma sono i dati ottenuti dalla prima analisi della sperimentazione clinica di fase II che consentono di pensare alla "immunizzazione con Tat" come ad un importante strumento terapeutico in grado di potenziare la terapia antiretrovirale. Il vaccino Tat, infatti, si dimostra capace di ristabilire l'equilibrio (omeostasi) di un sistema immunitario che resta spesso gravemente compromesso dall'infezione anche durante il trattamento antiretrovirale. La sperimentazione è ancora in corso, ma da questa prima analisi dei dati emerge che la somministrazione del vaccino Tat si traduce in un netto miglioramento di numerosi parametri immunologici dei pazienti. Questo vaccino mostra, quindi, un'efficacia mirata e selettiva in associazione alla terapia convenzionale.

Qual è il razionale?

La terapia antiretrovirale sopprime la replicazione dell'HIV, ma non riesce a ristabilire "l'omeostasi" del sistema immunitario presente prima dell'infezione. Ne deriva il manifestarsi, nonostante la terapia antiretrovirale, di nuove patologie, quali quelle cardiovascolari, neurologiche, renali, epatiche, e/o tumorali che configurano un quadro di invecchiamento precoce. Oggi la carica virale può essere ben controllata, il numero dei linfociti CD4⁺ può ritornare a livelli più che accettabili, ma l'individuo rimane pesantemente compromesso da questa sorta di 'allarme continuo' del sistema immunitario, definito come "immunoattivazione". Questa sembra essere conseguente alla persistente presenza del virus in quelle cellule/siti (detti santuari del virus) dove esso esiste e resiste alla terapia.

Infatti, anche in presenza di una efficace HAART, le cellule T CD4⁺ (bersaglio principale del virus) ed altri tipi cellulari infettati continuano ad esprimere proteine regolatorie di HIV, tra le quali, appunto, Tat, anche se la replicazione virale non è rilevabile nel sangue.

Ma cosa fa Tat?

Tat è una proteina regolatoria necessaria alla replicazione del virus. Tat, inoltre, contribuisce all'aumento dell'immunoattivazione sia nelle prime fasi dell'infezione che in corso di terapia efficace (si parla, infatti, di persistente riattivazione virale). La continua espressione di Tat, che viene anche rilasciato dalle cellule infette nell'ambiente extracellulare, esercita una "continua pressione" sul virus e sul sistema immunitario che, a sua volta, causa effetti che contribuiscono alla persistenza della patologia anche in presenza di farmaci efficaci, favorendo l'insorgenza di quelle "nuove" patologie già menzionate, storicamente non associate all'HIV/AIDS.

La vaccinazione contro Tat si potrebbe quindi configurare come un nuovo promettente approccio terapeutico, mirato e selettivo, perché agisce in modo specifico contro questa proteina che è diretta a promuovere la replicazione del virus e a favorire l'attivazione cronica del sistema immunitario.

Quali i risultati principali?

I dati di questa analisi ad interim a 48 settimane offrono un confronto tra un gruppo di 87 persone con HIV - virologicamente controllate, alle quali è stato somministrato mensilmente per via intradermica il vaccino Tat a 2 dosaggi (7,5 o 30 microgrammi) e con due tipi di somministrazioni (3 o 5 inoculi) - ed un gruppo di riferimento di 88 persone altrettanto controllate virologicamente, e con parametri clinici comparabili all'inizio dello studio, che sono state arruolate in un protocollo parallelo condotto negli stessi centri clinici ed analizzati dallo stesso laboratorio centralizzato.

I dati pubblicati indicano che la vaccinazione con Tat è sicura quanto quella di altri vaccini già presenti in commercio, ed ha indotto una risposta immune anti-Tat specifica e duratura e che può agire in sinergia con la terapia antiretrovirale e ristabilire quel corretto equilibrio del sistema immunitario che i soli farmaci spesso non ottengono. E' di grande importanza evidenziare che gli effetti maggiori si rilevano nelle persone più immunocompromesse.

Riuscire ad agire sull'immunoattivazione, e ristabilire quindi un corretto comportamento delle cellule del sistema immunitario, era l'obiettivo che da tempo si poneva il mondo degli immunologi: significa trasformare il trattamento dell'infezione da "controllo antivirale" a "controllo dell'infezione". Pertanto, è probabile che grazie alla vaccinazione con Tat si riducano notevolmente i rischi di sviluppo di quelle nuove e gravi patologie associate alla residua immunoattivazione e alterata omeostasi del sistema immune che la HAART non riesce ad eliminare.

Infatti, i pazienti vaccinati presentano un significativo aumento sia delle cellule T CD4⁺, che delle cellule B, entrambi componenti essenziali del sistema immunitario e fortemente compromessi in corso di infezione, rispetto al gruppo di riferimento non vaccinato. Inoltre i pazienti vaccinati con Tat mostrano un significativo recupero funzionale del sistema immunitario (aumento di cellule T regolatorie e della memoria) ed una marcata riduzione dello stato di attivazione immunologica cronica (linfociti CD8⁺ CD38⁺ e marcatori sierici di infiammazione, come la beta2-microglobulina o la neopterin) che è ritenuta causa primaria di molte complicazioni patologiche legate all'infezione da HIV, incluso l'invecchiamento precoce.

Quali le prospettive?

Questi risultati indicano che, in seguito al blocco selettivo dell'azione di Tat indotto dal vaccino, i farmaci antiretrovirali possono funzionare molto meglio e che le persone in terapia, specie quelle con maggiore compromissione del sistema immunitario, possono trarre giovamento dalla vaccinazione. In considerazione di questi risultati gli organi regolatori posti alla supervisione della sperimentazione hanno approvato un emendamento al protocollo clinico che ora permette l'arruolamento di persone con maggiore immunocompromissione e l'estensione del numero di partecipanti allo studio da 128 a 160 persone. L'analisi dei dati fino ad ora raccolti conferma la necessità di completare ed espandere la sperimentazione; ora è possibile ed urgente arruolare nuovi pazienti al fine di poter completare lo studio di fase II, essenziale affinché questo vaccino possa rapidamente procedere alle fasi seguenti di sperimentazione.

Quali gli attori di questa scoperta?

Il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità diretto da Barbara Ensoli; il Laboratorio Centralizzato del San Gallicano per tutte le analisi immunologiche e virologiche; i 10 (ora diventati 11) centri clinici italiani che hanno aderito alla sperimentazione, e che sono tutti coautori della pubblicazione; i responsabili della produzione del vaccino (Diatheva), e della sua formulazione e preparazione dei kit vaccinali (Injectalia); i pazienti che stanno partecipando alla sperimentazione; tutti gli organismi di controllo

e/o supporto a questo studio quali: il Clinical Research Organization (OPERA), il DSMB (Comitato per la valutazione della sicurezza clinica), il CAB (Comitato Consultivo delle Associazioni di Categoria), l'Advisory Board Internazionale, il Telefono Verde AIDS.

L'Istituto Superiore di Sanità, presieduto da Enrico Garaci, è lo Sponsor della sperimentazione che è stata effettuata con fondi speciali stanziati dal Ministero della Salute.

Cenni bibliografici

1. Cafaro A., Caputo A., Fracasso C., Maggiorella M.T., Goletti D., Baroncelli S., Pace M., Sernicola L., Koanga-Mogtomo M.L., Betti M., Borsetti A., Belli R., Åkerblom L., Corrias F., Buttò S., Heeney J., Verani P., Titti F., and Ensoli B. Control of SHIV89.6P-infection of cynomolgus monkeys by HIV-1 Tat protein vaccine. *Nat. Med.* 5:643-650, 1999.
2. Cafaro A, Bellino S, Titti F, Maggiorella MT, Sernicola L, Wiseman RW, Venzon D, Karl JA, O'Connor D, Monini P, Robert-Guroff M, Ensoli B. Impact of Viral Dose and Major Histocompatibility Complex Class IB Haplotype on Viral Outcome in Mauritian Cynomolgus Monkeys Vaccinated with Tat upon Challenge with Simian/Human Immunodeficiency Virus SHIV89.6P *J Virol*, 84: 8953–8958, 2010.
3. Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Cafaro A, Titti F, Buttò S, Monini P, Magnani M, Caputo A, Garaci E. Candidate HIV-1 Tat vaccine development: from basic science to clinical trials. *AIDS* 20 :2245-2261, 2006.
4. Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Lazzarin A, Visintini R, Narciso P, Di Carlo A, Monini P, Magnani M, Garaci E. The therapeutic phase I trial of the recombinant native HIV-1 Tat protein. *AIDS* 22: 2207-2209, 2008.
5. Longo O., Tripiciano A., Fiorelli V., Bellino S., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz Alvarez M.J., Francavilla V., Arancio A., Paniccia G., Lazzarin A., Tambussi G., Tassan Din C., Visintini R., Narciso P., Antinori A., D'Offizi G., Giulianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., Giuliani M., Laguardia M.E., Monini P., Magnani M., Ensoli F., and Ensoli B. Phase I therapeutic trial of the HIV-1 Tat protein and long term follow-up. *Vaccine*, 27:3306-3312, 2009.
6. Caputo A., Gavioli R., Bellino S., Longo O., Tripiciano A., Francavilla V., Sgadari C., Paniccia G., Titti F., Cafaro A., Ferrantelli F., Monini P., Ensoli F., and Ensoli B. HIV-1 Tat-based vaccines: an overview and perspectives in the field of HIV/AIDS vaccine development. *Int. Reviews Immunol.*, 28:285-334, 2009.
7. Bellino S., Francavilla V., Tripiciano A., Paniccia G., Arancio A., Fiorelli V., Scoglio A., Collacchi B., Campagna M., Lazzarin A., Tambussi G., Tassan Din C., Visintini R., Narciso P., Antinori A., D'Offizi G., Giulianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., Giuliani M., Laguardia M.E., Monini P., Magnani M., Ensoli F., and Ensoli B. Parallel conduction of the phase I preventive and therapeutic trials based on the Tat vaccine candidate. *Recent Rev. Clin. Trials*, 4:195-204, 2009.
8. Ensoli B., Fiorelli V., Ensoli F., Lazzarin A., Visintini R., Narciso P., Di Carlo A., Tripiciano A., Longo O., Bellino S., Francavilla V., Paniccia G., Arancio A., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz Alvarez M.J., Tambussi G., Tassan Din C., Palamara G., Latini A., Antinori A., D'Offizi G., Giuliani M., Giulianelli M., Carta M., Monini P., Magnani M., and Garaci E. The preventive phase I trial with the HIV-1 Tat based vaccine. *Vaccine*, 28:371-378, 2009.

Sulla rivista scelta per la pubblicazione dei dati di fase II:

PLoS (Public Library of Science) *ONE* (<http://www.plosone.org/>) è una rivista “peer-reviewed” di alto prestigio internazionale, co-fondata nel 2006 dal Premio Nobel Harold E. Varmus. E’ un “open access” journal che pubblica esclusivamente su web.

PLoS ONE si avvale di un Advisory Board internazionale di altissimo prestigio, utilizza una nuova procedura basata su una pre-review eseguita dal comitato editoriale, seguita dall’usuale review dei revisori e da una post-review, del tutto nuova, che offre uno strumento di valutazione aperto alla comunità scientifica attraverso un forum-on line per scambiare opinioni e considerazioni in tempo reale.

Informazioni supplementari

- Sul sito <http://www.hiv1tat-vaccines.info/> è possibile trovare l’elenco completo delle pubblicazioni.
- Sito Istituto Superiore di Sanità, pagina CNAIDS <http://www.iss.it/aids/>
- Siti registrazione studi clinici:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00751595?term=nct00751595&rank=1>

http://oss-sper-clin.agenziafarmaco.it/cgi-bin/ricerca_sperim_keyword_pp