Vaccino per l'HIV: risultati scoraggianti

Data 02 luglio 2009
Categoria infettivologia

Lo studio STEP, che doveva valutare l'efficacia di un vaccino contro il virus HIV, è stato interrotto anticipatamente per manifestainefficacia.

Uno studio di fase 2, ad opera dello Step Study Protocol Team, effettuato in Nord America, Caraibi, Sud America ed Australia, ha arruolato 3000 soggetti HIV negativi. I partecipanti, dopo randomizzazione, sono stati trattati con 3 dosi di vaccino MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef (n = 1494) oppure placebo (n = 1506). La randomizzazione era stata pre-stratificata in base al sesso ed al titolo anticorpale verso adenovirus tipo 5.
L'end-point primario era la riduzione dell' infezione da HIV (misurata ogni 6 mesi), o la diminuzione del carico virale di HIV-1 (misurato ogni 3 mesi dopo una diagnosi di infezione).
Lo studio è stato interrotto anticipatamante dopo che un'analisi ad interim ha dimostrato che nei soggetti con un titolo anticorpale per adenovirus 5 inferiore o uguale a 200 al baseline la percentuale di soggetti infetti da HIV-1 era la stessa (3%) che nel grupo placebo. Inoltre tutti gli infettati avevano livelli simili di HIV-1 RNA nel plasma. I sottogruppi più a rischio risultarono i maschi non circoncisi e quelli positivi al baseline per adenovirus 5, tuttavia tale rischio non risultò ridotto in quelli circoncisi ed in quelli negativi per adenovirus 5.
Tutte le infezioni, eccetto una, si verificarono negli uomini, per cui non è stato possibile valutare la reale efficacia del vaccino nelle donne.
Gli autori concludono che il vaccino ad immunità cellulo-mediata non previene l'infezione da HIV nè riduce il carico virale precoce.
Un editorialista sottolinea che il vaccino rimane uno dei sistemi migliori per combattere l'epidemia da HIV, tuttavia arrivare a questo traguardo sembra più complicato di quanto si credesse.

Fonte:

1.Buchbinder SP et al. for the Step Study Protocol Team. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. Lancet 2008 Nov 29; 372:1881-1893.

Commento di Renato Rossi

Dai primi anni '80 del XX secolo, quando cominciarono ad essere segnalati i primi casi di AIDS, la ricerca ha fatto molti progressi e attualmente, grazie a farmaci sempre più efficaci e potenti, l'aspettativa di vita dei pazienti affetti da infezione da HIV è decisamente aumentata . Tuttavia l'epidemia mondiale non è debellata, da cui la speranza di ottenere un vaccino efficace.
Il problema con l'HIV è però difficile da risolvere: il virus produce infatti una risposta immunologica che si dimostra inadeguata e non è in grado di eliminare l'agente infettante. Questo dipende dal fatto che l'HIV si integra nel DNA cellulare dell'ospite e pertanto rimane inaccessibile sia agli anticorpi diretti contro di esso sia alle cellule deputate all'immunità cellulare. L'integrazione nel genoma della cellula ospite avviene nelle prime fasi dell'infezione per cui il periodo durante il quale il virus è suscettibile di essere attaccato ed eliminato dal sistema immunitario è molto breve.
Un altro ostacolo allo sviluppo di un vaccino efficace è la capacità del virus di andar incontro a mutazioni genetiche, che avvengono con grande rapidità: l'organismo non fa neppure in tempo a produrre anticorpi contro una determinata proteina virale che già essa è cambiata. Questo processo si ripete in continuazione e rende conto della ridotta capacità difensiva del sistema immunitario.
Un ulteriore ostacolo allo sviluppo di un' efficente reazione immunitaria è che il virus provoca una invasione ed una distruzione precoce dei T-linfociti.
Si riponevano molte speranze sul vaccino MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef, tanto che erano stati approntati due studi, lo studio STEP, recensito in questa pillola, e lo studio Phambili, effettuato in Sud-Africa. Tuttavia entrambi sono stati interroti dopo che l'analisi ad interim dello studio STEP ha dimostrato che il vaccino non solo non previene l'infezione, ma neppure riduce il carico virale una volta che l'HIV ha infettato il paziente. Per di più il vaccino sembra aumentare il rischio di infezione negli uomini non circoncisi ed in quelli che hanno anticorpi contro il vettore usato per il vaccino, l'adenovirus tipo 5.
Studi futuri che permettano di comprendere meglio la dinamica dei primi stadi di infezione dell'HIV potrebbero permettere di potenziare la risposta immunitaria delle mucose all'attacco del virus. Un'altra via potrebbe essere quella di agire a livello dei recettori dei CD4, usati dall'HIV per entrare nei linfociti.
Ancora, se si riuscisse a comprendere più a fondo la struttura dell'involucro virale si potrebbero sviluppare degli antigeni piùimmunogeni.
Le ricerce sul vaccino contro l'AIDS quindi devono continuare, nonostante questi risultati negativi. Anche ammesso che non si riuscisse a prevenire l'infezione, sarebbe già un risultato se la vaccinazione fosse in grado di diminuire la carica infettante nei soggetti colpiti, perchè questo si potrebbe tradurre in una importante riduzione della trasmissione del virus.

Referenze

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008 Jul 26; 372:293-399