

## IMMUNOTERAPIA PER L'AIDS: CAUTO OTTIMISMO PER IL VACCINO

**Bhardwaj N., Walker B.: *Immunotherapy for AIDS infections: cautious optimism for cell-based vaccine*, Nature Medicine, 9: 13-14, 2003; Lu Wei, Wu X., Lu Y.: *Therapeutic dendritic cell vaccine for simian AIDS*, Nature Medicine, 9: 27-32, 2003**

Cauto ottimismo viene espresso per l'immunoterapia: qualcosa che dal punto di vista teorico era già dimostrata dall'aumento della risposta immunitaria nelle brevi interruzioni della terapia HAART nel corso della fase iniziale dell'infezione HIV.

Le similitudini immunologiche fra infezione cronica da HIV ed infezione da SIV, con particolare riguardo per quelle della macaca mulatta (*macaco rhesus*) sono note. L'immunizzazione per via venosa è avvenuta su 20 primati usando una combinazione fra cellule dendritiche (DCs) che sono potenti presentatori di antigeni (APCs) ed un virus AIDS scimmiesco inattivato chimicamente.

Per quanto si sa sono le cellule citolitiche CD8T rappresentano i mediatori essenziali del controllo virale come è dimostrato dall'aumento drammatico della viremia allorché le cellule CD8T vengono sperimentalmente rimosse. Anche le cellule helper specifiche per il virus sono importanti per la conservazione del ruolo dei CTLs. Scarso, invece, è il ruolo degli anticorpi neutralizzanti che non riescono a mantenere il loro ruolo a fronte delle variazioni continue del virus.

Le cellule dendritiche, che si trovano in uno stadio immaturo nelle mucose, catturano i patogeni come l'HIV1; si ha un traffico dei DCs carichi di antigeni. La maturazione cellulare avviene nel corso del trasporto di drenaggio verso le linfoghiandole. Nei modelli animali le DCs generate ex vivo sono efficaci per l'azione immunitaria; si coltivano in vitro le cellule DCs per incubarle con un virus SIV inattivato chimicamente con aldritol-2 (AT-2). Questa sostanza covalente modifica le cisteine che catturano lo zinco del capsido del nucleo virale senza alterare la conformazione delle glicoproteine dell'envelope di superficie.

Il virus a questo punto continua a legarsi e a fondersi con le cellule bersaglio, ma il ciclo vitale è interrotto prima della trascrizione inversa. I DCs sono in grado di processare e di presentare antigeni dei virus non replicanti attivando le cellule T, anche con pochi complessi peptidici HLA.

Nella sperimentazione i macachi infettati in precedenza con il virus patogeno SIV mac251 hanno ricevuto 5 iniezioni di SIVmac251 autologo ad intervalli di 2 settimane. Nei dieci giorni dopo la prima iniezione si nota una riduzione nel DNA SIV cellulare e dell'RNA plasmatico. Dopo la terza iniezione si ha una caduta del carico virale con aumento delle cellule CD4T e, soprattutto, con la conservazione della rete linfoide dendritica che viene ad essere ridotta nell'infezione. Praticamente in 8 animali su 10 la viremia è risultata sotto controllo per almeno 300 giorni dopo l'immunizzazione.

E' assai incoraggiante l'esperimento condotto sia a Parigi sia a Guangzhou in Cina, anche se permangono dubbi sul reale meccanismo non essendo chiara la connessione fra riduzione della carica virale e risposte CD4 e CD8 (per le quali potrebbe ipotizzarsi un effetto "memoria" piuttosto che lo sviluppo di una attività immunitaria).