

LA PREVENZIONE ONCOLOGICA



VIRUS HIV/AIDS E TUMORI

Ed. 2017



VIRUS HIV/AIDS E TUMORI

IL VIRUS HIV

Il **virus HIV** (*Virus dell'Immunodeficienza Umana*), scoperto nel 1983, è un Retrovirus (cioè un virus ad RNA anziché a DNA) ed è classificato con i due sottotipi HIV-1 e HIV-2.

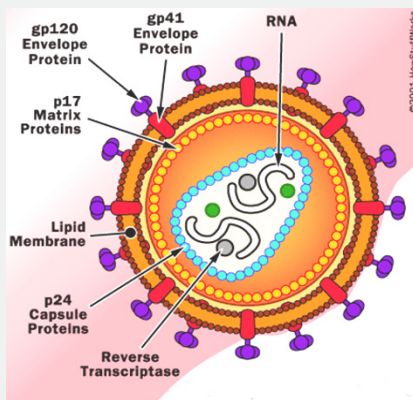
Al suo ingresso nelle cellule il genoma virale, composto da due filamenti identici di RNA, è convertito in una molecola di DNA che va ad integrarsi nel genoma delle cellule ospiti assicurando in tal modo la persistenza dell'infezione. HIV è caratterizzato da una variabilità genetica e dalla capacità di innescare una infezione che produce una cospicua quantità di virus nei linfociti attivati e nelle cellule della linea monocito-macrofagica.

HIV inoltre è in grado di instaurare una infezione latente in una varietà di cellule linfocitarie, cellule progenitrici nel midollo osseo, etc. senza che si abbia la produzione di proteine ed antigeni virali. Ciò comporta un ostacolo all'eradicazione del virus che è in grado di eludere il sistema immunitario e di non sottostare all'azione dei farmaci antiretrovirali.

La quasi totalità delle cellule bersaglio di HIV si ritrova a livello tissutale mentre a livello ematico si riscontra solo una piccolissima percentuale di linfociti infettati. La replicazione del virus avviene di conseguenza nel tessuto linfoide (soprattutto a localizzazione intestinale), nel SNC e nelle mucose dei genitali. I reservoir cellulari del virus (cellule infettate ed in fase di latenza), presenti già nelle prime fasi dell'infezione, aumentano in modo progressivo con la cronicizzazione della stessa. Per questo motivo solo la diagnosi precoce dell'infezione, a cui segue un trattamento altrettanto precoce attuato prima del picco della replicazione virale con i moderni farmaci antiretrovirali, può ridurre la quantità di HIV-DNA, limitare la costituzione di reservoir cellulari nel sangue periferico e nei distretti corporei interessati e la disseminazione sistemica del virus. Gli attuali farmaci antiretrovirali, pur non eradicando l'infezione, possono contenere la replicazione virale quando assunti precocemente e in maniera continuativa migliorando così le prospettive di vita dei pazienti. Le attuali terapie permettono quindi un controllo dell'infezione inteso come non rilevanza del HIV-RNA nel sangue dei soggetti trattati ma non portano ad un completo recupero del sistema immunitario danneggiato dal virus. Di conseguenza il paziente non è in grado di controllare le patologie correlate all'AIDS. Inoltre esiste il problema di varianti del virus che sono resistenti ai farmaci.

HIV/AIDS

HIV è un virus ad RNA scoperto in Africa nel 1983. L'area di prima diffusione si colloca nel territorio forestale del Camerun in cui è avvenuto il trasferimento del virus dallo scimpanzé all'uomo. Il sottotipo B del virus si è diffuso in tutto il mondo assumendo il ruolo di ceppo pandemico. Alla fine degli anni '80 ed i primi del '90 è stato registrato il maggior numero di decessi per AIDS che è stimato in varie decine di milioni di pazienti. Il 1995 costituisce una svolta nella malattia con l'identificazione di combinazioni di farmaci in grado di sopprimere la replicazione virale anche se non si è ancora raggiunta l'eradicazione della malattia.



VIRUS HIV E AIDS

L'AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) o Sindrome da immunodeficienza acquisita dovuta al virus HIV ha determinato il decesso di decine di milioni di persone fino a pochi anni fa. Essa rappresenta, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la seconda causa di morte nel mondo. L'infezione HIV continua a diffondersi a livello mondiale, nonostante le importanti conoscenze acquisite sulla malattia per la quale non esiste un vaccino che possa scongiurare il pericolo della trasmissione del virus. La trasmissione sessuale del virus continua a manifestarsi nonostante siano note le modalità con cui evitare il contagio. Persiste infatti una diffusa ignoranza su questa patologia che è la conseguenza di comportamenti che fanno parte della vita privata. Allo stato delle conoscenze gli elementi rilevanti sono:

- a) l'HIV può essere trasmesso per via sessuale (rappresenta la modalità più frequente e riguarda, in gran parte, individui che praticano l'omosessualità) e con l'uso promiscuo di siringhe per la somministrazione di droghe;
- b) il virus, una volta penetrato nell'organismo, non è eliminabile e può determinare infezioni e tumori che possono essere causa di morte;
- c) sono oggi disponibili terapie farmacologiche in grado di bloccare la progressione dell'infezione (terapia antiretrovirale di combinazione cART) che devono essere iniziate il prima possibile per ottenere il massimo beneficio. Le attuali terapie, cronicizzando la malattia, hanno cambiato l'aspettativa di vita dei pazienti che oggi risulta paragonabile a quella delle persone senza HIV.

L'AIDS, con lo sviluppo delle moderne terapie, quindi è divenuta una malattia cronica che necessita di cure continuative, di controlli periodici e di un costante supporto psicologico per un ricollocamento nella vita attiva dei soggetti colpiti. E' indispensabile anche una educazione sanitaria e di promozione dei comportamenti che possano contrastare il fenomeno delle diagnosi tardive e favorire l'emersione del sommerso.

Informazione, prevenzione, cure funzionali e che mirano alla scomparsa completa dell'HIV dall'organismo rappresentano le attuali sfide per sconfiggere questa malattia. A tutto questo vanno aggiunte la gestione di malattie associate che possono assumere una maggior gravità in questi pazienti. Il soggetto sieropositivo ha un rischio maggiore di sviluppare tumori non AIDS dipendenti ma anche coinfezioni, patologie cardiovascolari, metaboliche e della sfera psichica che pongono un problema di sanità pubblica e di sostenibilità delle cure e della presa a carico dei pazienti.

DATI EPIDEMIOLOGICI

In Italia l'AIDS, prima dell'introduzione delle terapie specifiche, ha rappresentato la prima causa di morte fra i maschi di età compresa fra 25 e 29 anni. In seguito si è registrata una riduzione della mortalità ed un declino dell'incidenza della malattia. Le nuove diagnosi si assestano attualmente fra i 3000 ed i 4000 casi all'anno ed i soggetti con infezione da HIV sarebbero globalmente circa 130.000. Nel 2014 l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia è stata di 3695 nuovi casi pari a 6,1 pz. per 100.000 residenti.

Nei vari anni di osservazione si è rilevato un aumento dell'età alla diagnosi ed un incremento dei casi attribuibili a trasmissione sessuale, specialmente a rapporti omosessuali fra maschi. Si assiste inoltre ad un incremento dei pazienti viventi con AIDS, a dimostrazione dell'aumentata sopravvivenza legata all'efficacia delle attuali terapie. Al contrario non è noto quanti siano i soggetti sieropositivi che non sanno di essere in tale condizione.

LA TRASMISSIONE DEL VIRUS

HIV è scarsamente resistente in ambiente esterno e pertanto può trasmettersi da individuo ad individuo solo attraverso il contatto con fluidi corporei infetti: sangue, liquido seminale, secrezioni vaginali e latte materno. Il virus può essere contratto per via sessuale (rapporti naturali e non), ematica (trasfusioni di sangue, scambio di siringhe tra tossicodipendenti), materna (la madre può trasmettere il virus al feto durante la gravidanza o anche al momento del parto e con l'allattamento). All'inizio della diffusione della malattia il contagio avveniva soprattutto fra i tossicodipendenti, oggi avviene principalmente con i rapporti sessuali (eterosessuali, omo e bisessuali). Una volta penetrato nell'organismo il virus raggiunge per via ematica gli organi bersaglio (Sistema emolinfopoietico, Sistema Nervoso Centrale) dove inizia a replicarsi attivamente. Le cellule più colpite sono i Linfociti T helper (detti CD4) che rappresentano elementi centrali della risposta immune cellulomediata. Il graduale depauperamento della riserva dei linfociti CD4 conduce ad un indebolimento delle difese immunitarie che predispongono l'organismo all'azione di altri agenti infettivi e a virus oncogeni. Nelle prime settimane del contagio il virus HIV si moltiplica rapidamente per cui la probabilità di trasmettere l'infezione risulta molto più elevata. La trasmissione dell'infezione è più frequente in soggetti con infezioni a trasmissione sessuale perché queste determinano microlesioni e infiammazioni genitali che facilitano l'ingresso del virus nell'organismo. In una bassa percentuale dei casi l'infezione da HIV si manifesta, da 1 a 12 settimane dal contagio, con un quadro sintomatologico aspecifico (febbre, sudorazione, artromialgie, tumefazioni linfonodali, rash cutanei) a cui fa seguito la fase sintomatica.

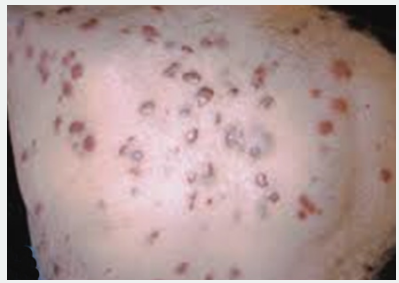
HIV, INFIAMMAZIONE CRONICA E COINFEZIONI

La persistenza dell'HIV si associa ad infiammazione cronica, ad un processo di invecchiamento accelerato ed alla possibile comparsa di coinfezioni quali l'epatite C, la tubercolosi, l'infezione da citomegalovirus (CMV). La coesistenza di epatite C pone problemi di ordine terapeutico e di scelta dei farmaci antiretrovirali da utilizzare per non incorrere nel fallimento del trattamento di una o l'altra patologia virale. I pazienti che contraggono una epatite C hanno una rapida evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. L'infiammazione cronica favorisce anche l'insorgenza di comorbidità quali: diabete, patologia cardiovascolare, disturbi gastrointestinali, osteoporosi, sintomi neurocognitivi fino a demenza).

HIV E TUMORI

I tumori rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nei pazienti con AIDS anche dopo la soppressione del virus. Se da una parte l'aumentata incidenza della patologia tumorale è legata al **deficit immunitario indotto dalla malattia**, il ruolo di HIV nella patologia neoplastica è legato anche ad un'attività oncogena propria del virus. Alcune **proteine virali possono modulare il potenziale oncogeno del virus HIV**. Ad esempio la proteina **Tat** (*Trans Activator of Transcription*), che è prodotta dalle cellule infette ed iperregola la trascrizione del genoma virale, può penetrare nei linfociti B ed indurre l'espressione di geni coinvolti nel ciclo cellulare e nell'angiogenesi. Anche la proteina **p17** può contribuire al potenziale oncogeno generando un microambiente che può favorire la crescita e le metastasi di un linfoma. Lo stato di AIDS conclamato risulta sicuramente correlabile a due principali patologie neoplastiche: il Sarcoma di Kaposi ed il Linfoma non Hodgkin (NH). Il **sarcoma di Kaposi**, generalmente raro, è una neoplasia che colpisce con maggiore frequenza la popolazione infettata da HIV. Si tratta di un tumore che è causato

Sarcoma di Kaposi : lesioni cutanee.



principalmente dal virus HHV-8 (*Human Herpesvirus-8*) della famiglia degli herpes virus. È caratterizzato da lesioni di colore variabile dal rosso vivo al violaceo che evolvono dando veri e propri noduli sulla cute e nei visceri (stomaco, intestino, polmone, etc.). Nei soggetti con infezione HIV (soprattutto dediti a pratiche omosessuali) si sviluppa una variante molto aggressiva di sarcoma e con un diffuso interessamento muco-cutaneo. Se consideriamo le **neoplasie del sistema emolinfopoietico** risultano linfomi cerebrali primitivi e alcuni linfomi N.H. che si presentano più aggressivi delle forme che colpiscono soggetti non infettati dal virus HIV. Il virus HBV (*Epstein Barr Virus*) è causa di alcuni sottotipi di linfomi.

Nelle donne sieropositive è più frequente il papillomavirus (HPV) e si ha un rischio maggiore di sviluppare un **carcinoma invasivo della cervice uterina**. La neoplasia viene in genere diagnosticata in fase molto avanzata ed è causa di sopravvivenza limitata. Il virus HPV è responsabile anche di carcinoma anale, del pene, della vagina, della vulva e di carcinomi della testa e del collo. Il carcinoma dell'ano in corso di infezioni da HIV mostra analogie con quello del collo uterino.

Oggi l'incidenza e la mortalità per neoplasie HIV correlate (sarcoma di Kaposi e linfoma NH) ha subito una riduzione in concomitanza con l'introduzione della terapia antiretrovirale che favorisce un parziale recupero della funzione del sistema immunitario. Per altri tumori risulta un incremento di incidenza in quanto i pazienti con AIDS trattati vivono più a lungo e quindi hanno un maggior rischio di incorrere in neoplasie che colpiscono anche la popolazione non infetta quali i tumori da abuso di fumo di sigaretta, di alcol e quelli provocati dal virus dell'epatite B (HBV), C (HCV) ed altri virus oncogeni.

LA DIAGNOSI DI HIV

La diagnosi di infezione da HIV avviene mediante test immunoenzimatici che rilevano, nel siero o nel plasma, la presenza di anticorpi specifici, di classe IgG o IgM, diretti contro il virus (**Test Elisa**). Dal 2002 sono disponibili test di quarta generazione che rilevano contemporaneamente gli anticorpi IgG e IgM anti HIV e la proteina virale di superficie p24. Tali test sono definiti "**ComboTest**" in quanto combinano la ricerca di anticorpi con la rilevazione dell'antigene p24. La maggior sensibilità e specificità del Combo test permette la riduzione del "periodo finestra", cioè il tempo che intercorre tra la contrazione dell'infezione e la sua rilevabilità in laboratorio, consentendo una diagnosi più precoce. Il ComboTest è quindi il test di riferimento per la diagnosi di infezione HIV. Per il monitoraggio dei pazienti HIV-1 positivi sono impiegati anche **test molecolari** che ricercano gli acidi nucleici del virus nel sangue periferico (**Test PCR - Polymerase Chain Reaction**).

Dalla fine del 2016 è presente in farmacia un **autotest per l'HIV** eseguibile autonomamente, in tutta riservatezza, su di una goccia di sangue prelevato con una puntura al polpastrello di un dito. Il test deve essere eseguito quando è trascorso il cosiddetto "periodo finestra", cioè

in 90 giorni che passano tra un comportamento a rischio ed il manifestarsi del virus nel sangue. Il risultato si ottiene in 15 minuti. Se il test è reattivo (ovvero preliminarmente positivo) è necessario effettuare il test di conferma presso una struttura sanitaria. Un altro HIV Test, che non necessita di un prelievo ematico ma viene eseguito per via orale, è **OraQuick ADVANCE**. Anche in questo caso il test è in grado di evidenziare nel giro di 20 minuti la presenza di anticorpi IgG e IgM anti HIV-1 e HIV-2 nella saliva.

LA TERAPIA ANTIRETROVIRALE

È molto importante giungere alla diagnosi precoce di infezione per poter iniziare immediatamente la terapia antiretrovirale di combinazione (ART= *Antiretroviral Therapy*). Questa permette di avere un controllo della replicazione virale ed un buon recupero immunologico in oltre il 90% dei pazienti infetti. Per valutare l'efficacia della terapia vengono controllate periodicamente la concentrazione di RNA virale presente nel plasma e quella delle cellule T CD4 nel sangue periferico.

Quando la terapia è efficace HIV RNA si riduce sino a divenire non rilevabile.

Nonostante i successi delle moderne terapie antiretrovirali non è ancora possibile eradicare l'infezione; di conseguenza la terapia deve essere somministrata continuativamente.

Siamo infatti di fronte ad un retrovirus che incorpora il suo materiale genetico nel cromosoma dell'ospite che risulta indispensabile per la sua replicazione. Le riserve di DNA quiescente possono riattivarsi in qualsiasi momento e produrre nuovo virus con ripresa dell'infezione. Le strategie di cura mirano ad ottenere la remissione clinica (cura funzionale) pur non ottenendo l'eradicazione completa del virus HIV. In caso di sospensione della terapia il virus può propagarsi nuovamente nelle cellule CD4+, quali linfociti T, macrofagi, etc.

LA PREVENZIONE

I successi conseguiti con la terapia ART non devono far abbassare la guardia nei confronti dell'HIV/AIDS. L'AIDS rimane una malattia subdola ed insidiosa perciò il ruolo della prevenzione è fondamentale. La corretta informazione sulle caratteristiche dell'infezione da HIV, sui comportamenti sessuali a rischio e sulle modalità di contagio rappresentano gli elementi fondamentali della prevenzione. Attualmente, infatti, come si è già evidenziato, non sono disponibili farmaci che eradicano la malattia. I chemioterapici a disposizione permettono solo di eliminare la quota dei virus presenti nel sangue ma non i virus presenti nelle cellule in forma latente che possono sempre inondare il torrente circolatorio (viremia). L'attuale possibilità di accedere facilmente ad esami diagnostici (Autotest reperibili in farmacia) permette di scoprire più facilmente la positività HIV ed iniziare prontamente le cure specifiche. Inoltre conoscere precocemente l'avvenuta infezione può aiutare ad evitare di trasmettere il virus che nelle prime settimane dal contagio si moltiplica rapidamente così che, in questo periodo di tempo, la probabilità di trasmettere l'infezione è molto più elevata. I pazienti con AIDS devono seguire regolarmente la terapia somministrata e sottoporsi ai normali controlli clinici nei Centri di riferimento. I parametri che vengono utilizzati per monitorare la terapia sono la conta dei linfociti CD4 e la dimostrazione diretta della presenza di HIV nel sangue mediante i test specifici. Per ridurre il rischio di patologia neoplastica occorre che i pazienti con AIDS seguano scrupolosamente le regole generali della prevenzione oncologica (corretto stile di vita, dieta adeguata, attività fisica quotidiana, etc.) e si sottopongano periodicamente agli screening oncologici di routine.

Note bibliografiche:

- **Galli e Vella.** HIV/AIDS: Storia, Cura, Prevenzione. Ed. Franco Angeli, 2016.

- **Vultaggio e Tirelli.** Tumori e AIDS: prevenzione e terapia. Le Guide - Fondazione Federico Calabresi.



La pubblicazione è stata curata dalla LILT Sezione di Prato per gli Istituti scolastici di scuole superiori della Città.

*Hanno partecipato: **Roberto Benelli** (Presidente LILT), **Roberta Colucci** (Dermatologa), **Costanza Fatighenti** e **Benedetta Marchesini** (Infermiere LILT), **Irina Bessi** (Consulente sessuale), **Elena Cecchi** (Biologa).*



LEGA TUMORI SEZIONE DI PRATO

Prato, Via Giuseppe Catani 26/3

Tel. 0574-572798 - Fax 0574-572648

www.legatumoriprato.it - info@legatumoriprato.it

GIORNI DI ATTIVITA'

L'attività sanitaria viene svolta il Lunedì, il Mercoledì ed il Venerdì dalle ore 8.30 alle 16.30 ed il Martedì ed il Giovedì dalle ore 8.30 alle 12.30 e dalle 14.00 alle 18.00.

PER APPUNTAMENTI

Telefonare dal Lunedì al Venerdì dalle 9.00 alle 12.00.

SOSTIENI LA LILT

Sostieni la LILT e le sue attività diventando socio e con donazioni.

Dona il 5x1000 alla LILT Sez. di Prato - Codice Fiscale = 01685160978



Ediz. 2017

Disponibile in formato pdf sul sito:
www.legatumoriprato.it