

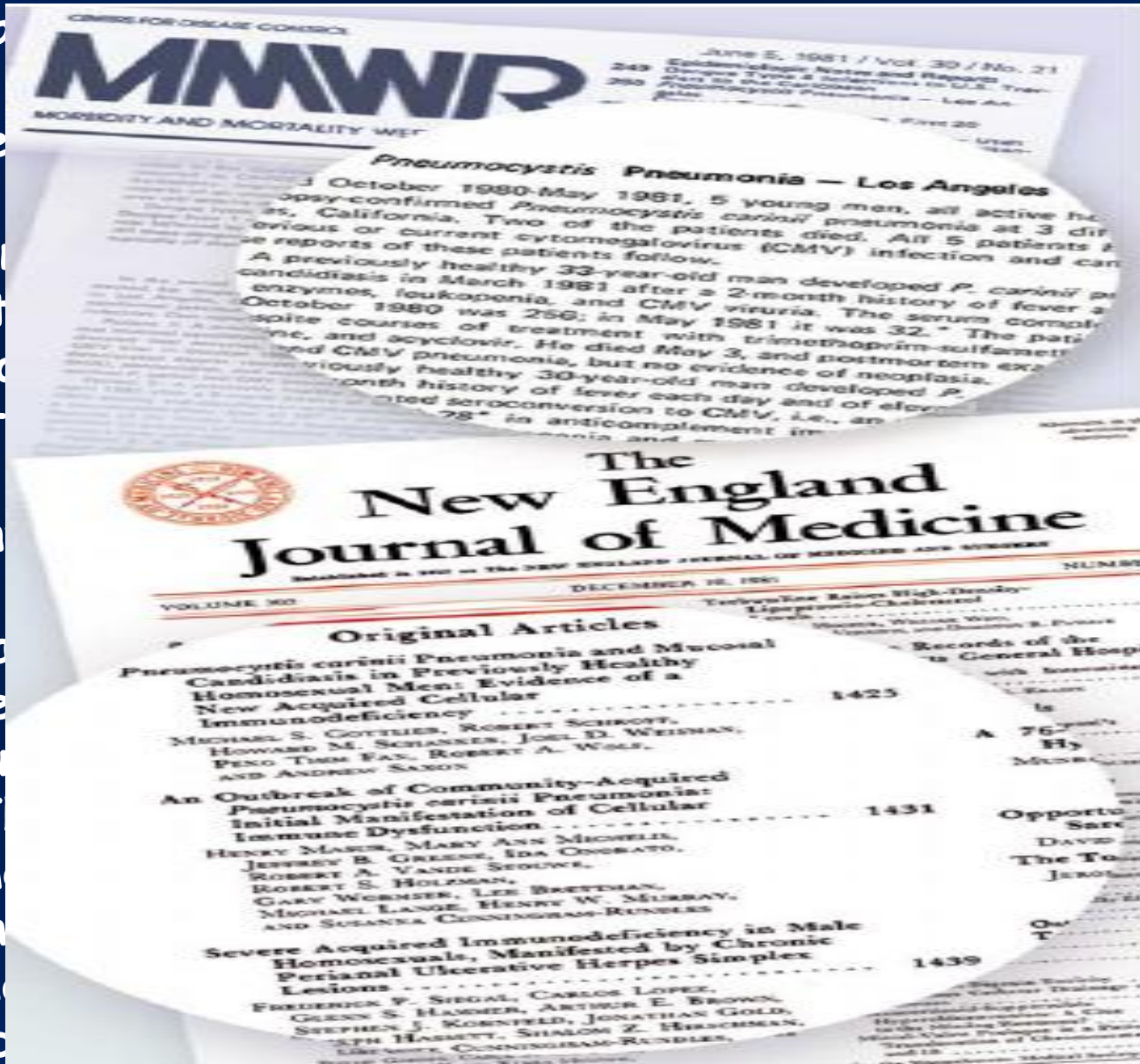
Ovvero considerazioni e digressioni su
risultati e controversie, con un accorato
appello finale



MMWR June 5, 1981: 30

- Pneumo
- In the
- homose
- carinii*
- Californ
- laborat
- infectio
- patient

"Patient
carinii
after a
enzyme
fixation
32.* T
treatm
pentam
examined
evidenc



active
cystis

(CMV)
these

ped P.
1981
ed liver
ement-
81 it was
s of
X),
tem
a, but no

MARTEDI' CHIUDE L'OSPEDALE BASSI

MILANO: SOLO 100 LETTI PER I MALATI INFETTIVI

Il drammatico annuncio fatto dai medici - L'unica sede in grado di funzionare per questo tipo di infermità rimane quella del «Sacco» - Ogni anno ci sono 6 mila casi che richiedono ricoveri specializzati

Un appello ai milanesi: attenti alle malattie infettive. Da martedì della prossima settimana, infatti, l'ospedale Agostino Bassi, vecchio e brutto quanto si vuole, ma unico centro specializzato in tutta la provincia di Milano per la cura delle malattie contagiose, chiude i battenti. Gli ammalati che si presenteranno per essere ricoverati verranno respinti: che vadano da un'altra parte. Ma il punto è proprio questo: che mentre il Bassi chiude, non è ancora stato creato il suo sostituto. Così che dalla settimana prossima i milanesi avranno a disposizione, se si prendono la malaria, la salmonella, il tifo, la difterite o qualche altra malattia contagiosa, soltanto cento letti (ma in realtà saranno sì e no una settantina) all'ospedale Luigi Sacco di Vialba.

Come si è potuti arrivare ad una situazione del genere? Le tappe di

questa sconcertante vicenda vanno un po' raccontate.

L'ospedale Agostino Bassi, specializzato nella cura delle malattie infettive, era stato costruito verso la fine dell'Ottocento, ed era composto di cinque padiglioni. A questi, verso il '54-'55, ne erano stati aggiunti altri tre. In totale, fino a qualche mese fa, il Bassi aveva dunque otto padiglioni e disponeva di circa 305 posti letto. I ricoveri fra chi entrava e chi usciva, si aggiravano in un anno sui cinque-sei mila, il personale era composto di una ventina di medici, una settantina di infermieri e un'altra trentina di dipendenti.

Il Bassi, fino al '74, assorbiva insomma circa l'80-90 per cento dei ricoveri per malattie infettive di tutta Milano. Era dunque un ospedale «vivo», che funzionava. Ma non per questo era al di fuori delle

polemiche, anzi. Chi si lamentava che fosse vecchio, chi che l'assistenza non fosse sempre puntuale (si arrivò in un momento di crisi ad una infermiera per quaranta ricoverati), chi che l'isolamento tra gli ammalati gravi non venisse applicato con la giusta severità.

Il piano ospedaliero regionale, nel '74, dopo varie polemiche e vari progetti, stabilì infine che l'«Agostino Bassi» dovesse essere smantellato e che i 340 posti letto, che venivano individuati come indispensabili per Milano, dovessero essere recuperati parte al Sacco (200), parte a Niguarda e al Fatebenefratelli (complessivamente 140). In attesa dello smantellamento definitivo il Bassi veniva fuso con il Sacco. E la zona di via Livigno 3, sede del Bassi, che fine avrebbe fatto? Risposta: zona verde.

Ma le cose non sono andate come

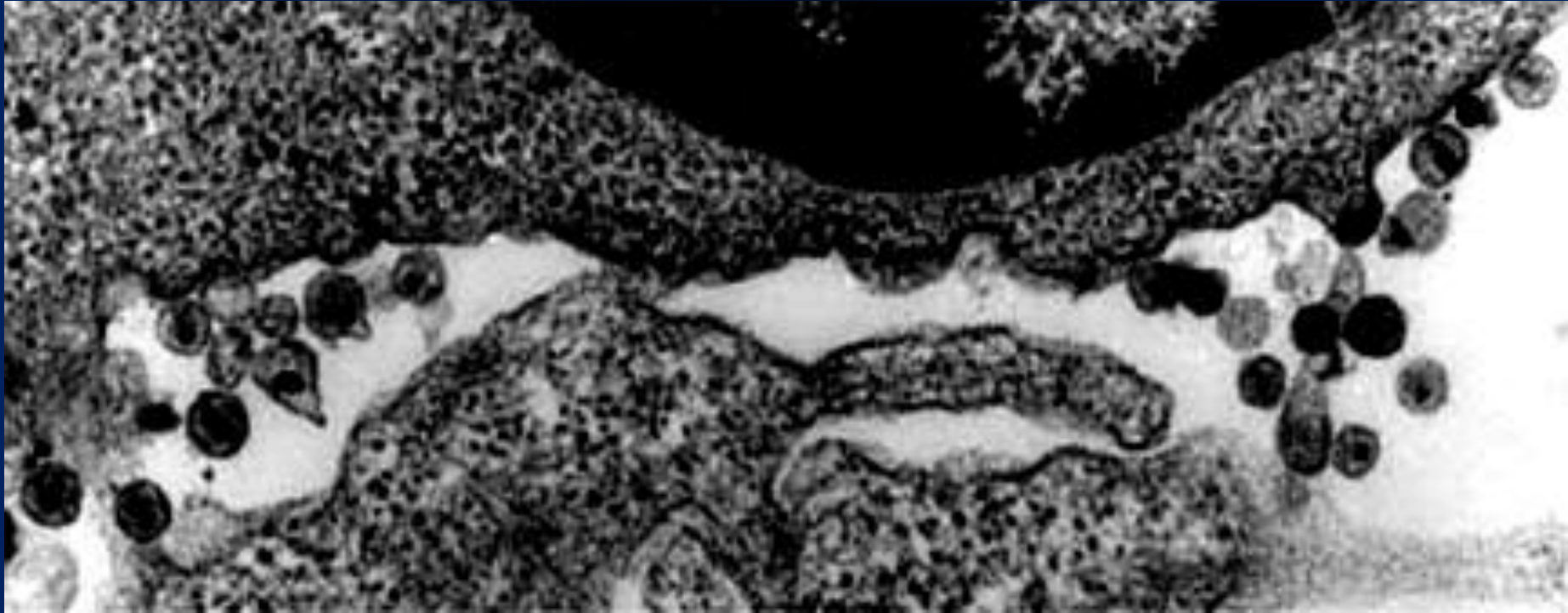
avrebbero dovuto. La direzione del Fatebenefratelli infatti si è rifiutata categoricamente di allestire un reparto per gli infettivi. Quella di Niguarda, a sua volta, non si è preoccupata più di tanto di accelerare i tempi. Così oggi, all'ospedale Maggiore, ci sono solo una quarantina di posti letto per i ricoveri per malattie infettive. Ma sono quelli di isolamento che da sempre sono annessi al reparto pediatria. «Insomma — spiega il professor Francesco Milazzo, uno dei quattro primari del Bassi — noi abbiamo già chiuso quattro padiglioni su otto, e da martedì non potremo più ricoverare nessuno, aspettando di chiudere poco alla volta anche i padiglioni rimasti aperti, a mano a mano che gli ammalati che abbiamo oggi verranno dimessi. E nel frattempo gli altri posti letto non sono stati creati».

Gian Antonio Stella

Fig. 1 - Dalla prima pagina del Corriere d'Informazione di

venerdì 25-5-1979

Non sono bolle di sapone.....



It happened on Friday, 4 February 1983, at 5:45 p.m.

F. Barrè-Sinoussi, Nature Med, July 2003

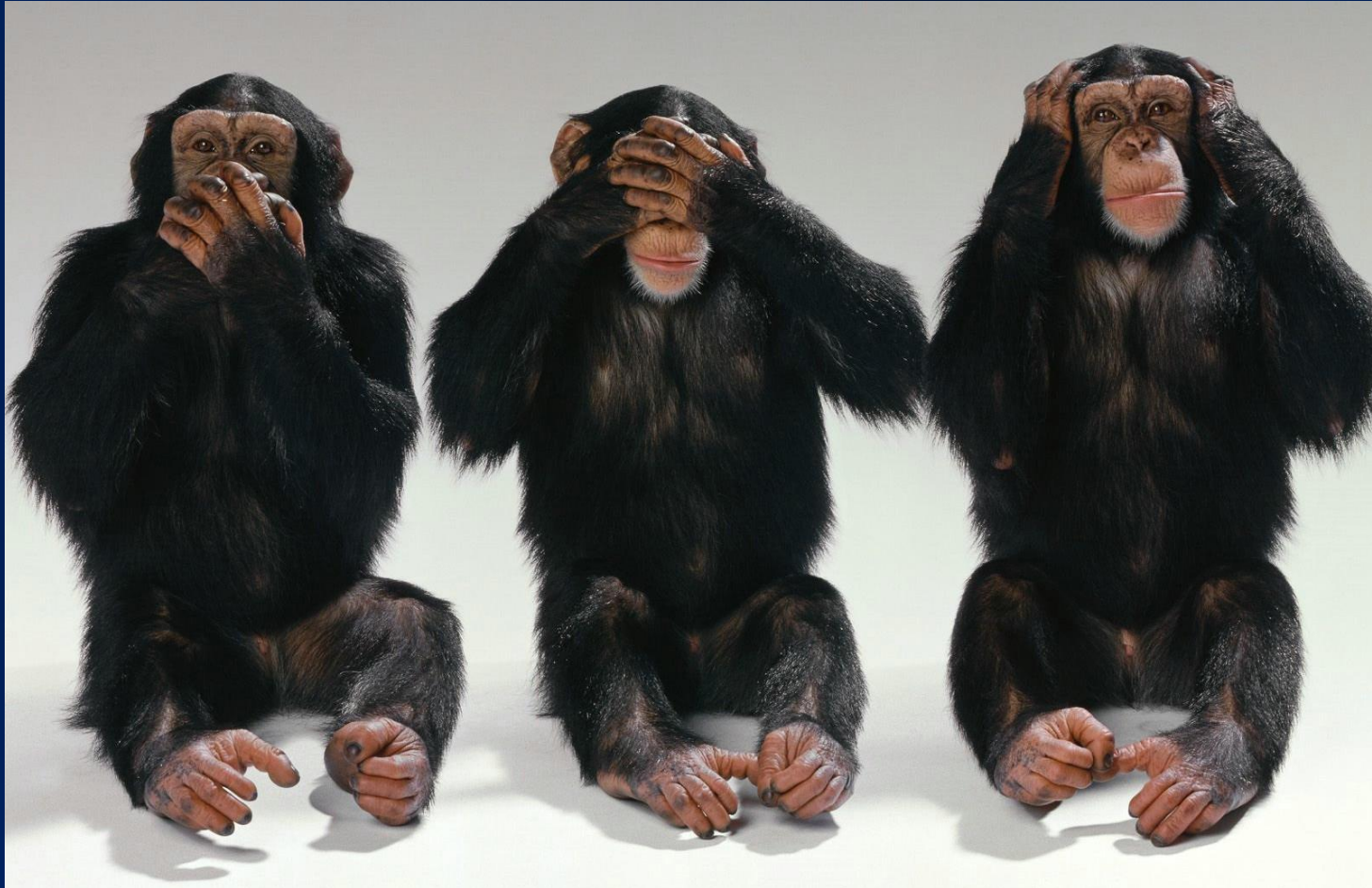
1987

- ✓ Viene introdotto l'AZT
- ✓ Peter Duesberg nega che l'HIV sia la causa dell'AIDS
- ✓ La contesa per la paternità della scoperta del virus



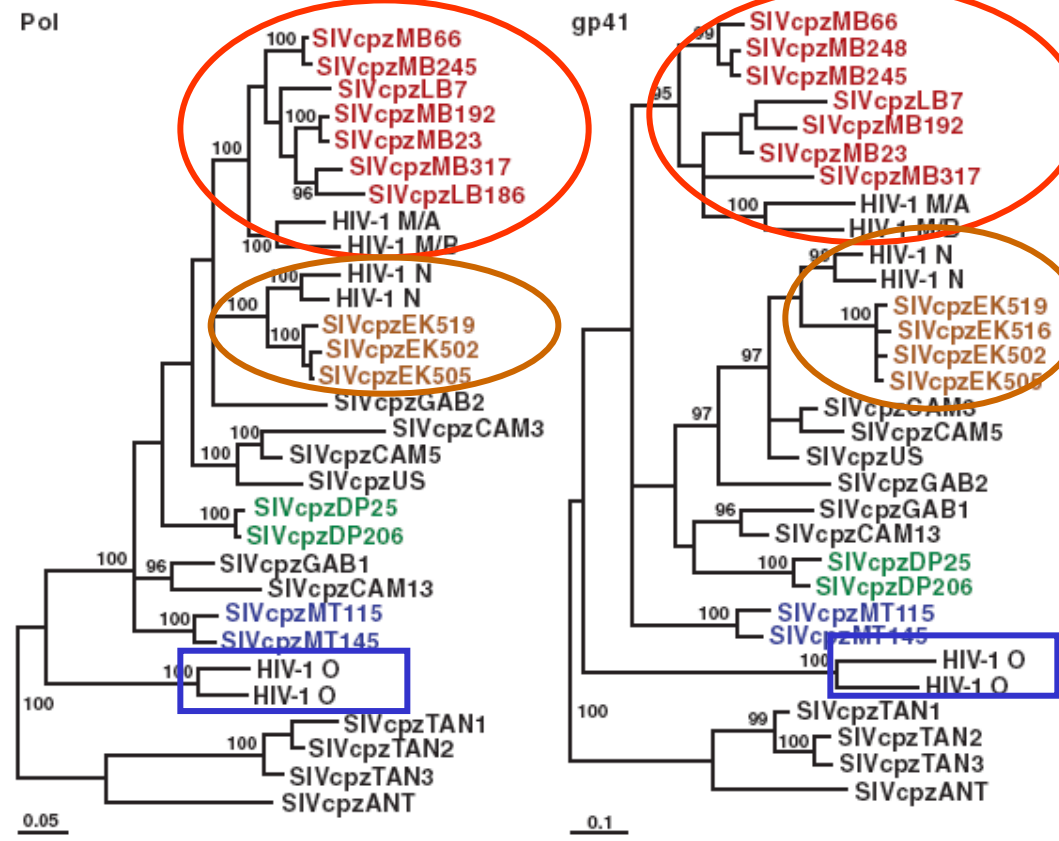
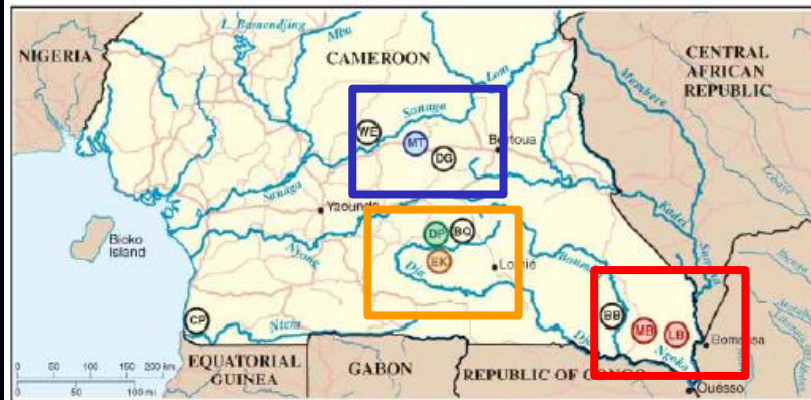
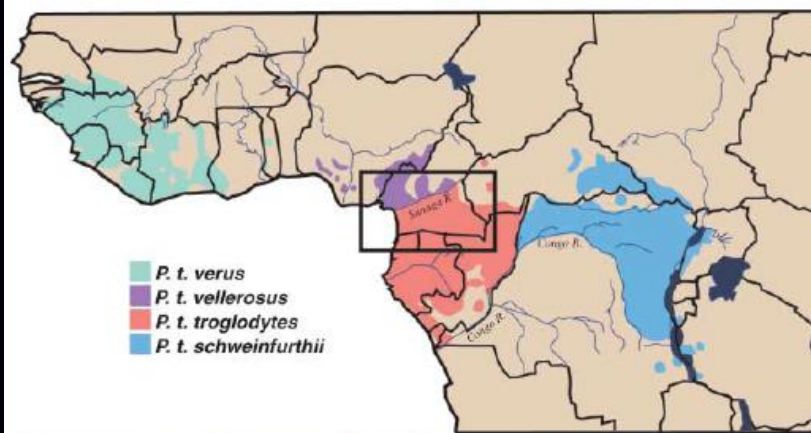
digressione prima.....

ma da dove arriva questo virus ?



in principio fu lo scimpanzè.....

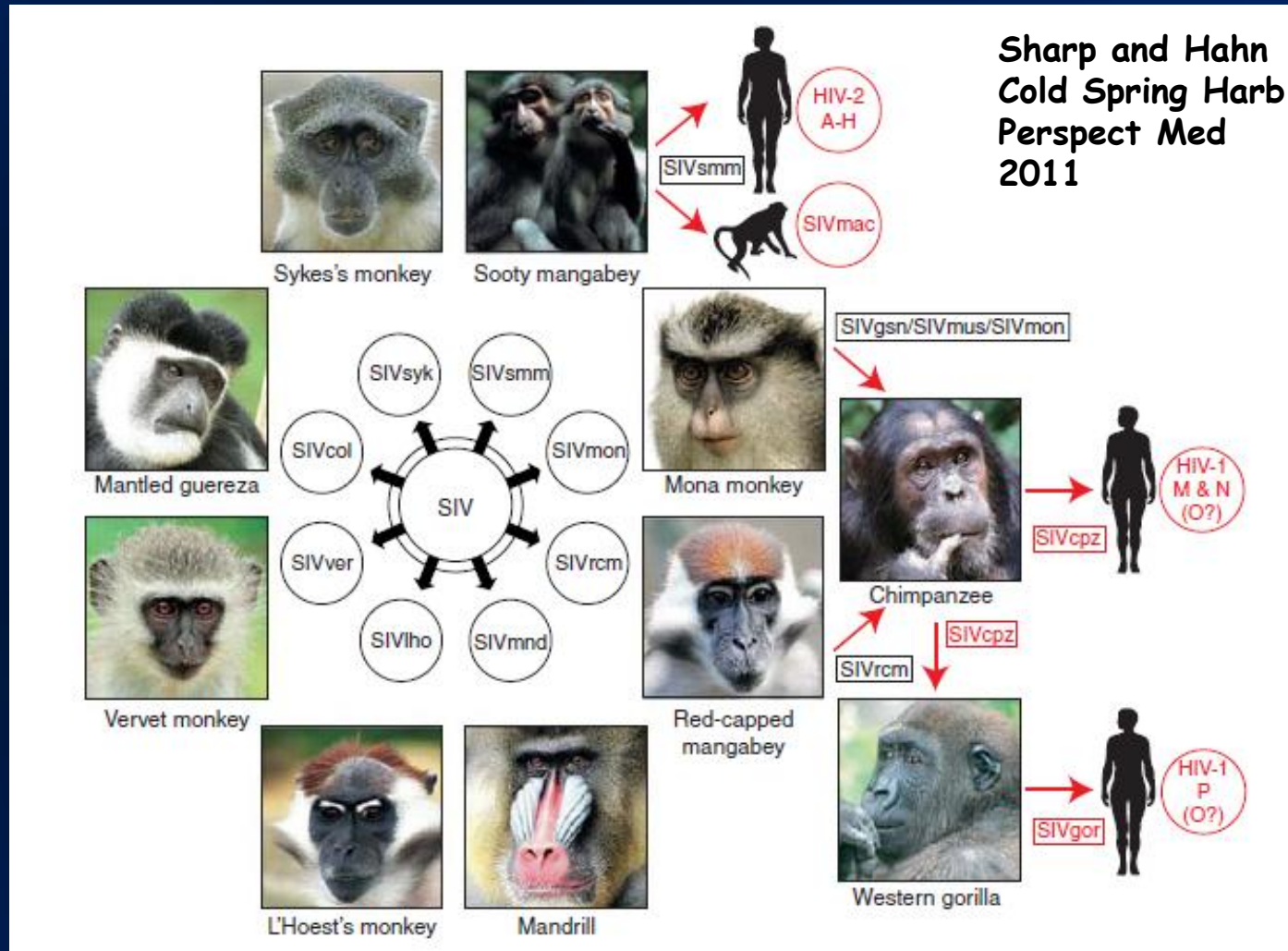
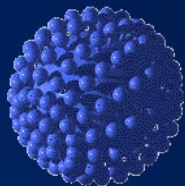
HIV-1M (pandemico) e HIV-1N (non pandemico) da *Pan troglodytes troglodytes*



- Prevalenza in alcune colonie tra il 29 e il 35%

Una storia tra scimmie

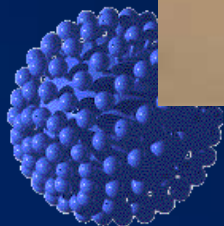
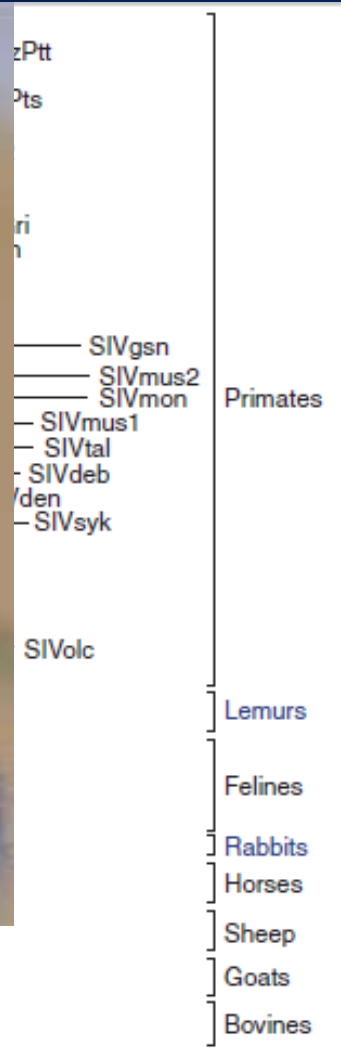
- Le scimmie del vecchio mondo sono infettate da più di 40 lentivirus (simian immunodeficiency virus -SIVs).



- Diversi di questi sono passati da una specie all'altra generando nuovi patogeni

Phylogeny of lentiviruses

- The phylogenetic tree was estimated using maximum likelihood.
- The scale represents amino acid replacements per site.



A transitional endogenous lentivirus from the genome of a basal primate and implications for lentivirus evolution

Robert J. Gifford^{a,1,2}, Aris Katzourakis^{b,c,1,2}, Michael Tristem^d, Oliver G. Pybus^b, Mark Winters^a, and Robert W. Shafer^a

^aDivision of Infectious Diseases, Stanford University, Stanford, CA 94305; ^bDepartment of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3PS, United Kingdom; ^cDivision of Biology, Imperial College London, Silwood Park, Ascot, Berkshire SL5 7PY, United Kingdom; and ^dInstitute for Emergent Infections, The James Martin 21st Century School, Oxford University, Oxford OX1 3PS, United Kingdom

Edited by John M. Coffin, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, and approved October 22, 2008 (received for review August 11, 2008)

...because terrestrial mammal populations in Madagascar and Africa are likely to have been isolated from one another for at least **14 million years**, the presence of pSIVgml in the gray mouse lemur genome indicates that lentiviruses must have been infecting primates for at least this period of time...



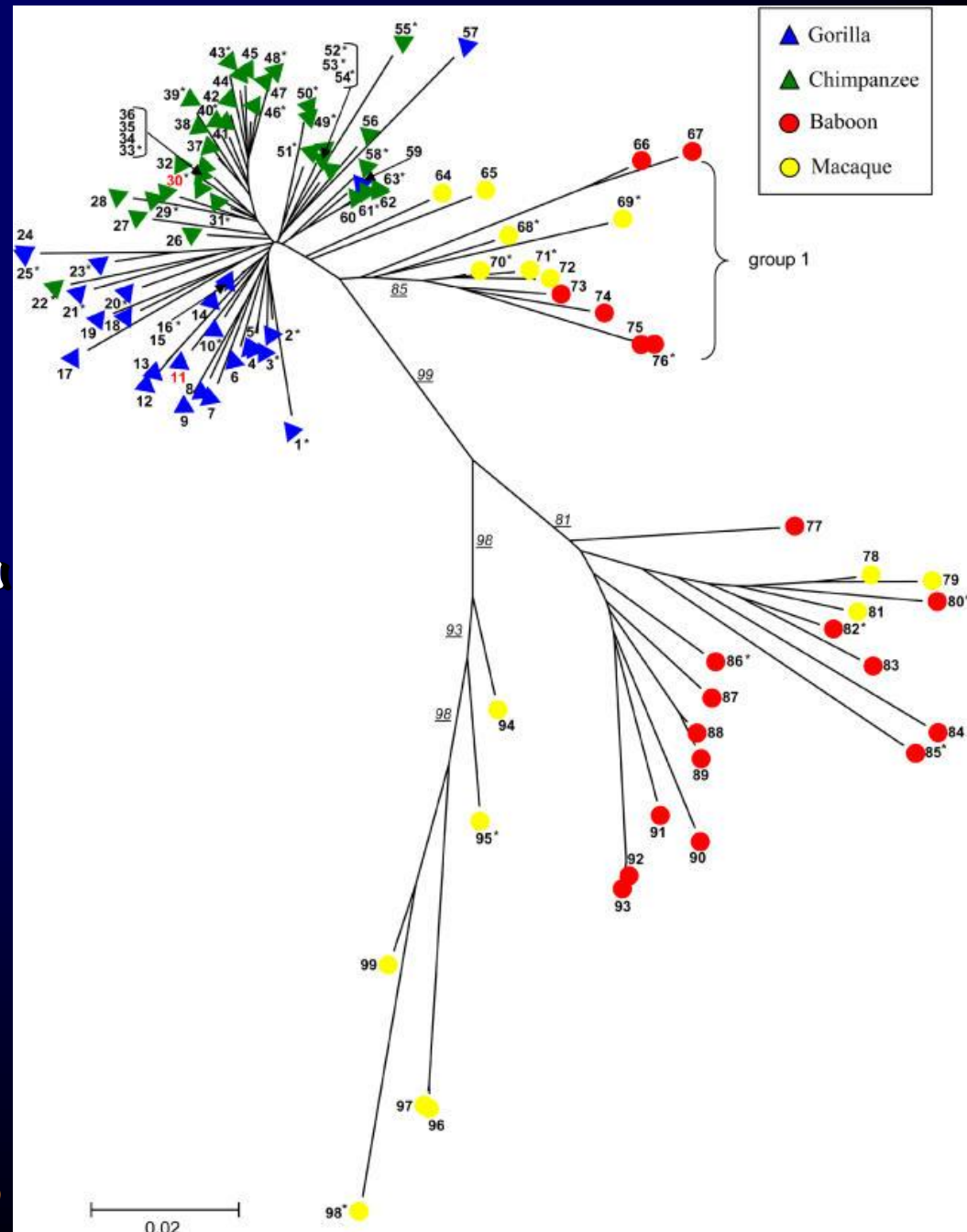
Microcebus murinus

Host restriction factors

- The potential of an SIV to infect a new primate species is influenced by its ability to counteract different host restriction factors.
- Three classes of restriction factors have been shown to constitute barriers to SIV cross species transmission.
 - (1) APOBEC3G (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like 3G), which interferes with reverse transcription (*Sheehy et al. 2002*);
 - (2) TRIM5a (tripartite motif 5° protein), which interferes with viral uncoating (*Stremlau et al. 2004*);
 - (3) Tetherin (also termed BST-2 and CD317) which inhibits the budding and release of virions from infected cells (*Neil et al. 2008*).

Il 'caso' del PtERV1

- Nel genoma di scimpanzè e gorilla sono presenti più di cento copie di PtERV1.
- La derivazione monofiletica delle sequenze suggerisce che un'antica epizozia abbia coinvolto le due specie.
- Il confronto tra le sequenze delle due specie fa risalire il periodo di attività di PtERV1 a 3-4 milioni di anni fa, quindi dopo la separazione dei lignaggi di *Homo* e *Pan*



Possibili conseguenze nel presente di una strada imboccata quattro milioni di anni fa

- Nel genere *Homo*, TRIM5a è incorsa, negli ultimi 4-5 My, in episodi di drammatica selezione positiva, probabilmente indotti da uno o più retrovirus patogeni
- La TRIM5a umana conferisce resistenza verso lo PtERV1 'ricostruito' dallo scimpanzè: si ipotizza che la sua acquisizione **abbia fatto imboccare alla nostra specie una strada evolutiva che fa sì che la nostra TRIM5a sia incapace di proteggerci da HIV**

Kaiser, Malik e Emerman Science 2007, 316: 1756-58

L'abuso della foresta...

- Può sembrare incredibile che un'epidemia di proporzioni mondiali possa avere avuto origine dalla macellazione di uno scimpanzè
- Del resto, non è stata ne la prima ne, probabilmente, l'ultima volta: uno studio attuato in Camerun su cacciatori e manipolatori di 'carni della foresta' ha evidenziato una prevalenza del 10% di infezioni con altri retrovirus, due dei quali mai isolati in precedenza nella nostra specie.
- La progressiva violazione della foresta e l'aumento della richiesta di *bushmeat* hanno contribuito a e potrebbero ulteriormente causare la disseminazione di infezioni



Origine di una pandemia

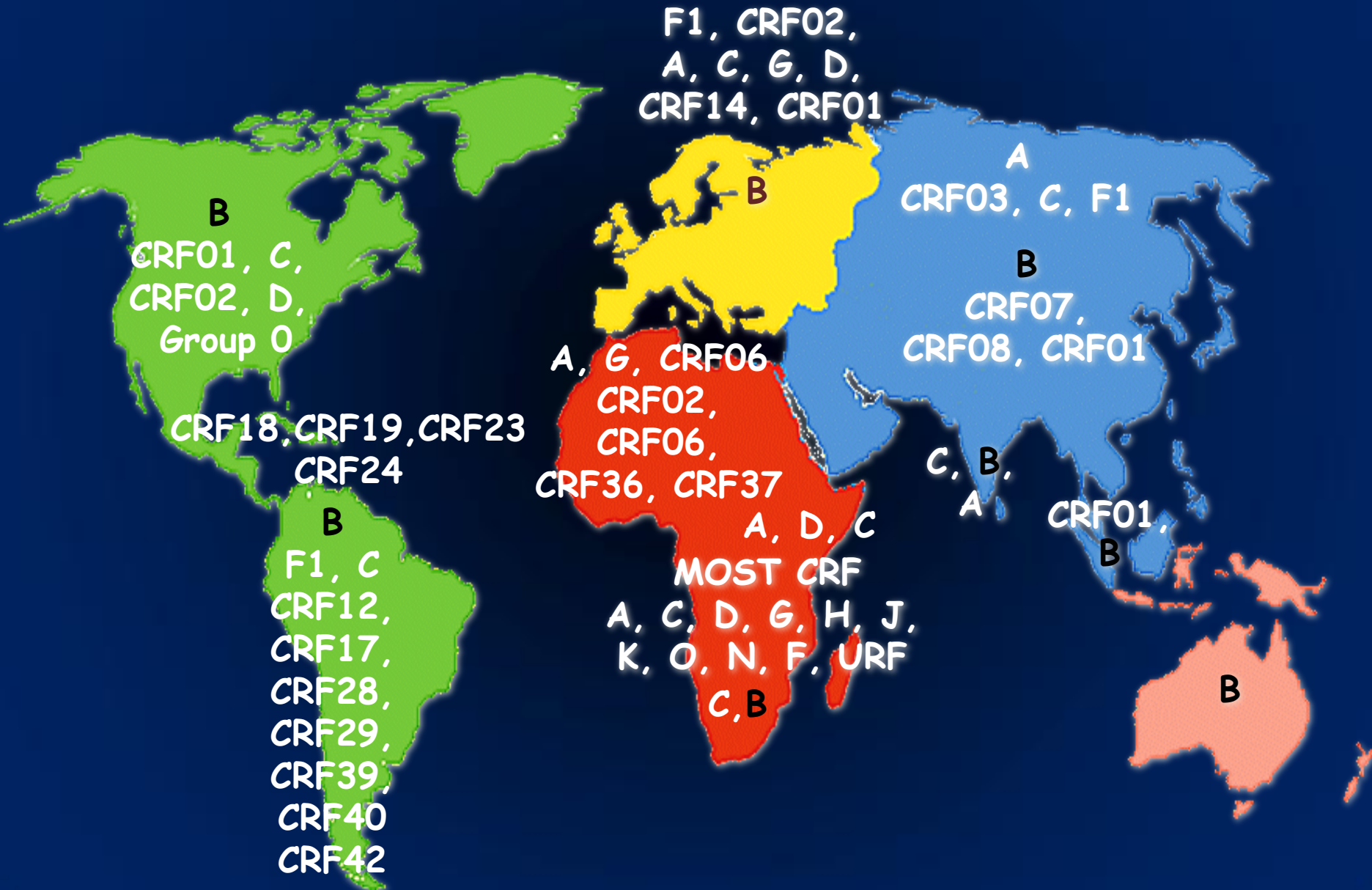
- La forma pandemica di HIV-1, detta *main (M) group*, ha infettato non meno di 60 milioni di persone, causando 25 milioni di morti.
- Analisi filogenetiche datano l'ultimo antecessore comune del gruppo M tra il 1910 e il 1930, con stretti limiti di confidenza
(*Korber et al. 2000; Worobey et al. 2008*).
- Studi epidemiologici e molecolari indicano nell'area attorno a Kinshasa (allora Leopoldville) la sede della diversificazione di HIV-1.



Distribuzione geografica delle forme genetiche di HIV-1 al 1980-1990



Distribuzione geografica delle forme genetiche di HIV-1

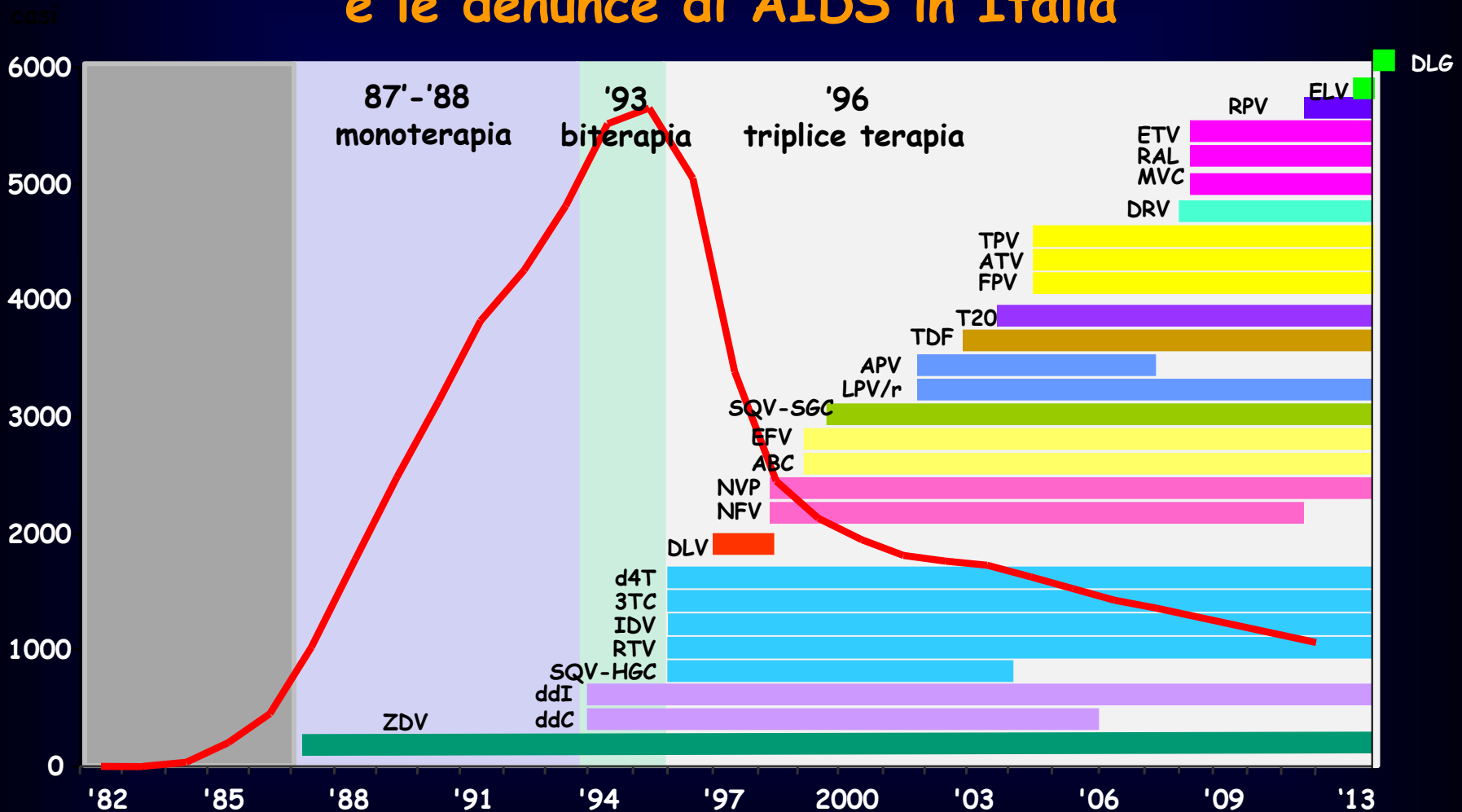


1996: l'anno della svolta



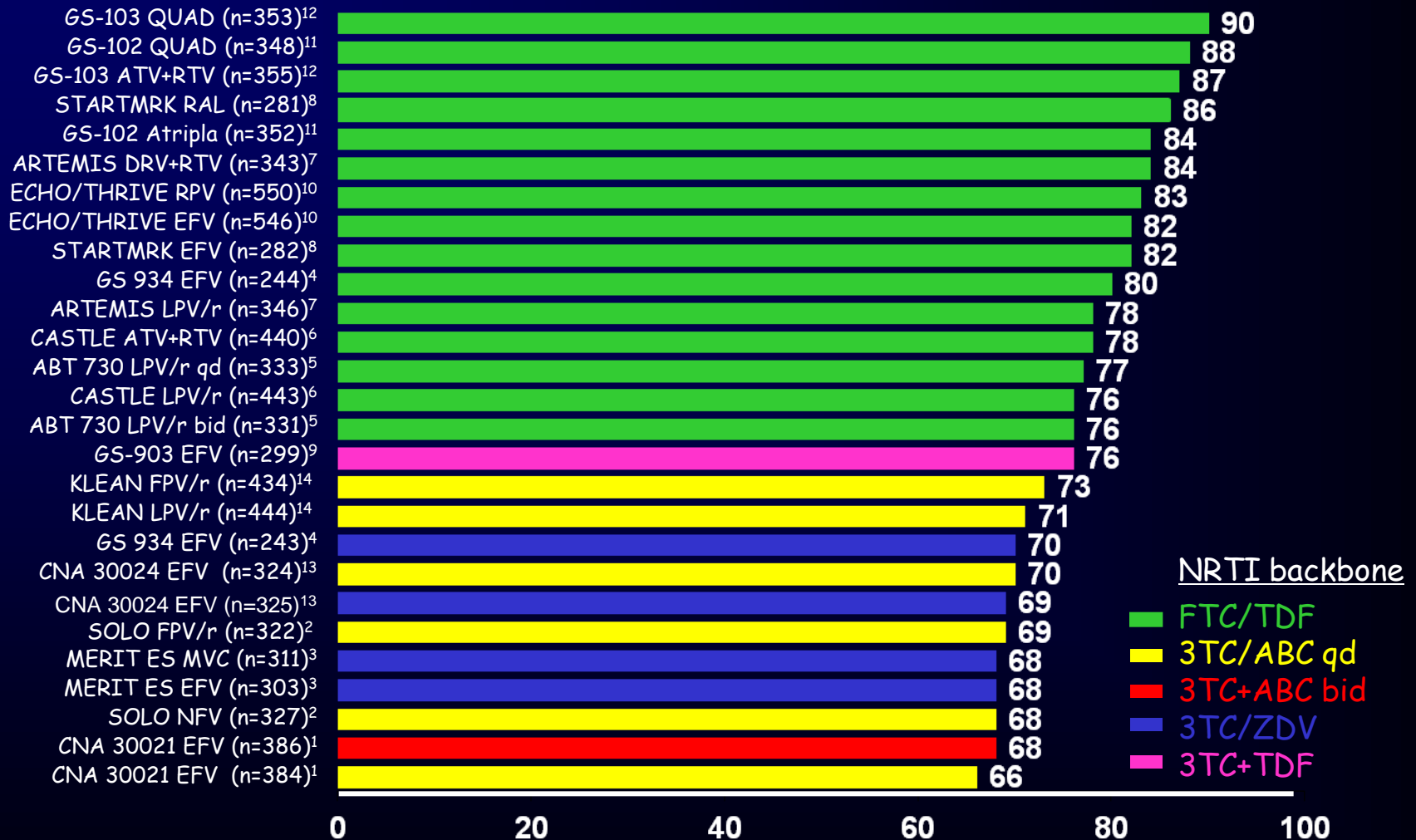
- ✓ Introdotta HAART con risposta clinica "drammatica" ("*Lazarus Syndrome*").
- ✓ Identificati i corecettori di HIV CXCR4 e CCR5
- ✓ 23 milioni di infetti nel mondo, in Italia 34.430 casi cumulativi di AIDS

1987-2013: relazione tra l'introduzione degli ARV e le denunce di AIDS in Italia



Registrational Treatment-Naive Clinical Trials: Cross-Study Comparison*

HIV RNA <50 c/mL at Week 48



*This slide depicts data from multiple studies published from 2004-2012. Not all regimens have been compared head-to-head in a clinical trial

digressione seconda...

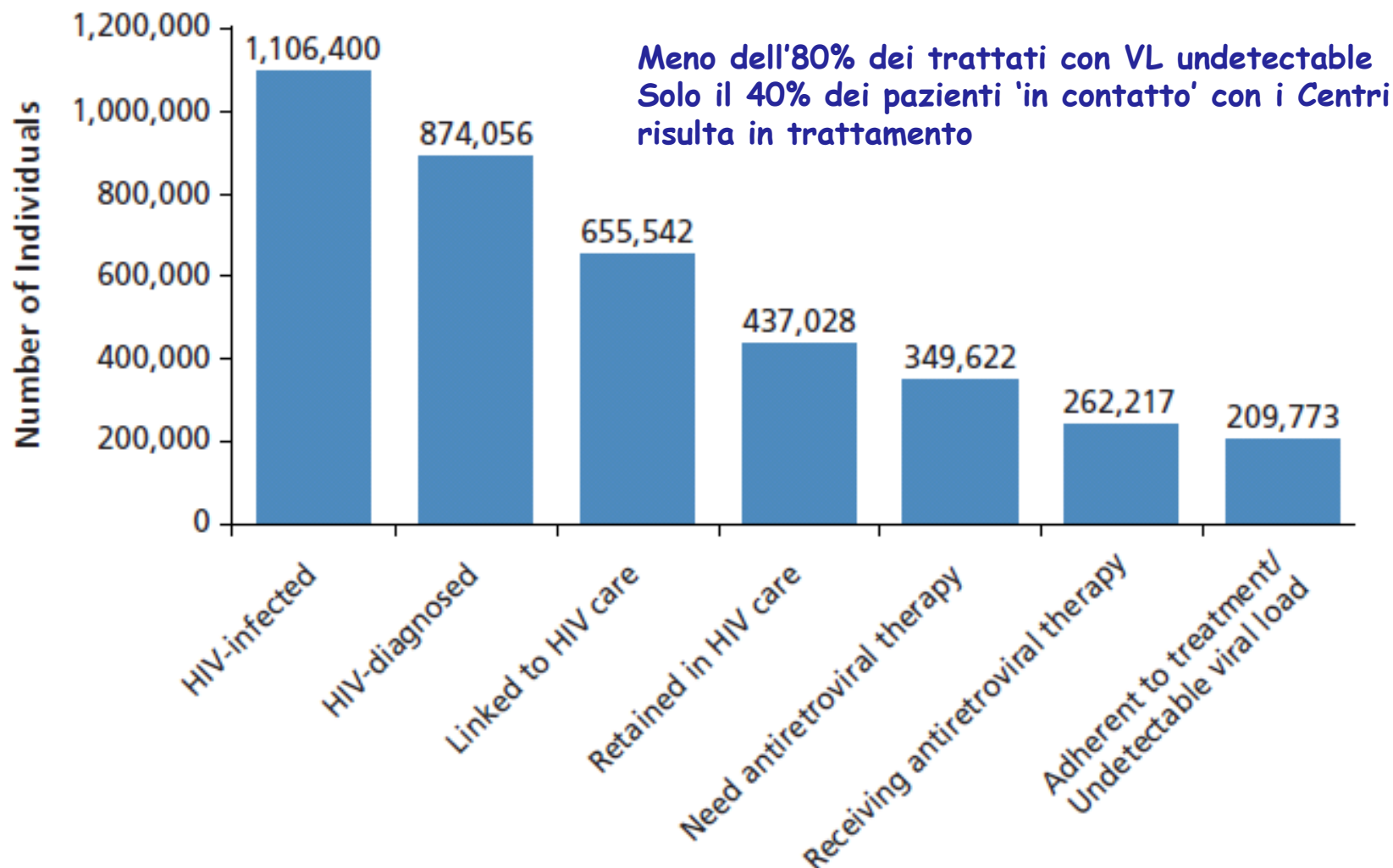
-ci dobbiamo accontentare ?



Accontentarsi è giusto?

- Nella stretta della crisi economica incalzano indicazioni al risparmio che possono confliggere con la 'scelta terapeutica migliore' per il singolo paziente.
- Le diverse realtà assistenziali e sociali nei Paesi industrializzati inducono orientamenti terapeutici diversi, condizionati talvolta più da criteri organizzativi che scientifici.
- Non sempre l'approccio più semplice è il migliore possibile, così come il più economico nell'immediato è realmente il più conveniente a lungo termine.

The Spectrum of Engagement in HIV Care and its Relevance to Test-and-Treat Strategies for Prevention of HIV Infection



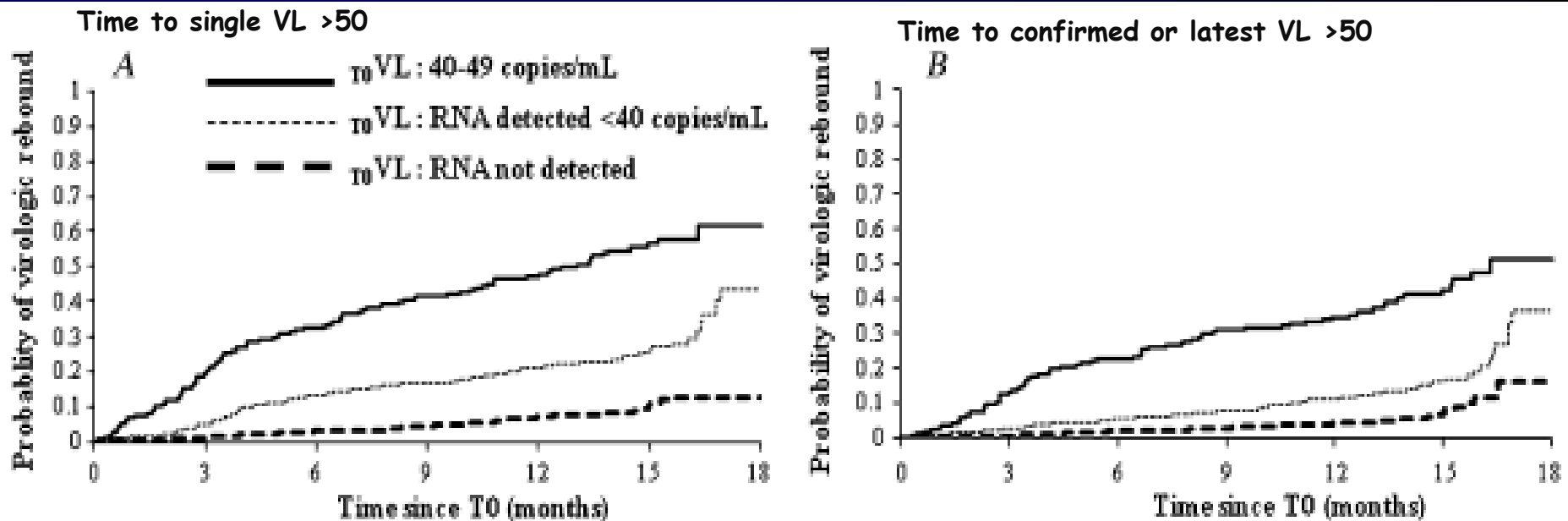
Quanto lunga deve essere la coperta?



Virologic Suppression and Rebound

1247 patients on ART with VL <50

evaluated: 40-49; <40 but detectable RNA; no RNA detected



Adjusted HR for rebound: 4.7 for 40-49 cps/ml, 2.0 for RNA+ vs. RNA-

Conclusion: The goal of <50 cp/mL may need to be revised.

Low level virological failure and residual viremia: does it matter?

- RV : rebound

- RV: No CD4 good



Messages
re
est

Per non accontentarsi....

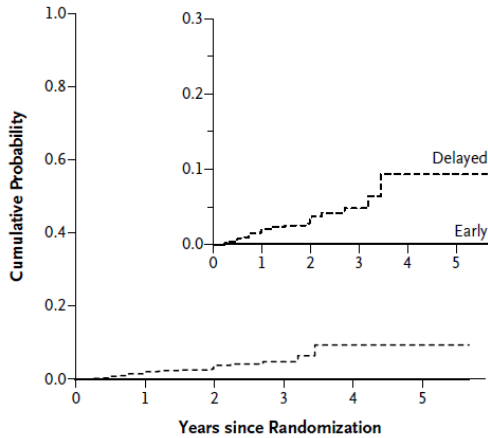
- Test and treat?
- Trattamento come prevenzione
- Estensione della ricerca alle problematiche di genere in terapia
- Infiammazione, competenza immunitaria, comorbidità
- Tossicità, aderenza, convenienza, resistenza

Invertire la marea...



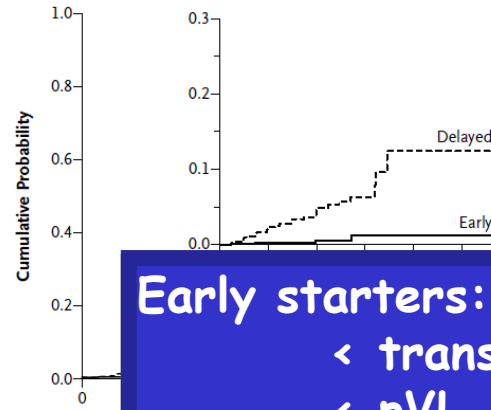
Prevention of HIV-1 infection with early ART

A Linked HIV Transmission



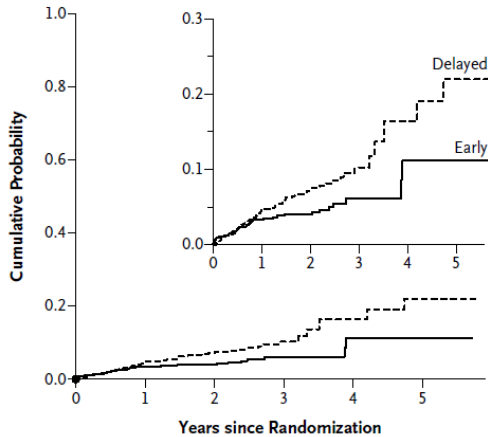
No. at Risk							
Early	893	658	298	79	31	24	
Delayed	882	655	297	80	26	22	

B Any HIV Transmission



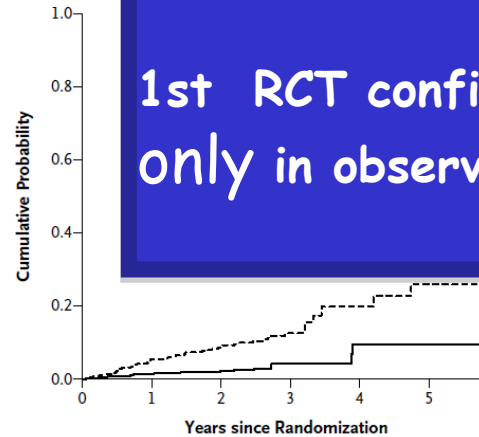
No. at Risk							
Early	893						
Delayed	882						

C Clinical Event



No. at Risk							
Early	886	700	333	85	36	29	
Delayed	877	701	317	86	32	25	

D Composite Event



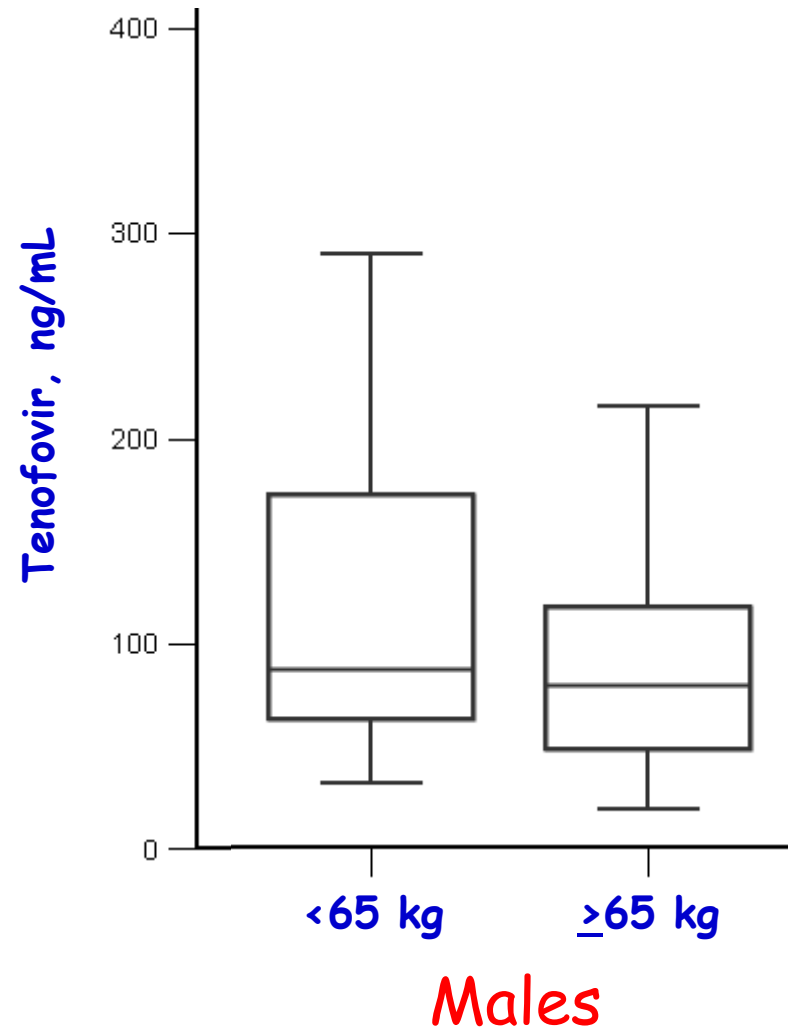
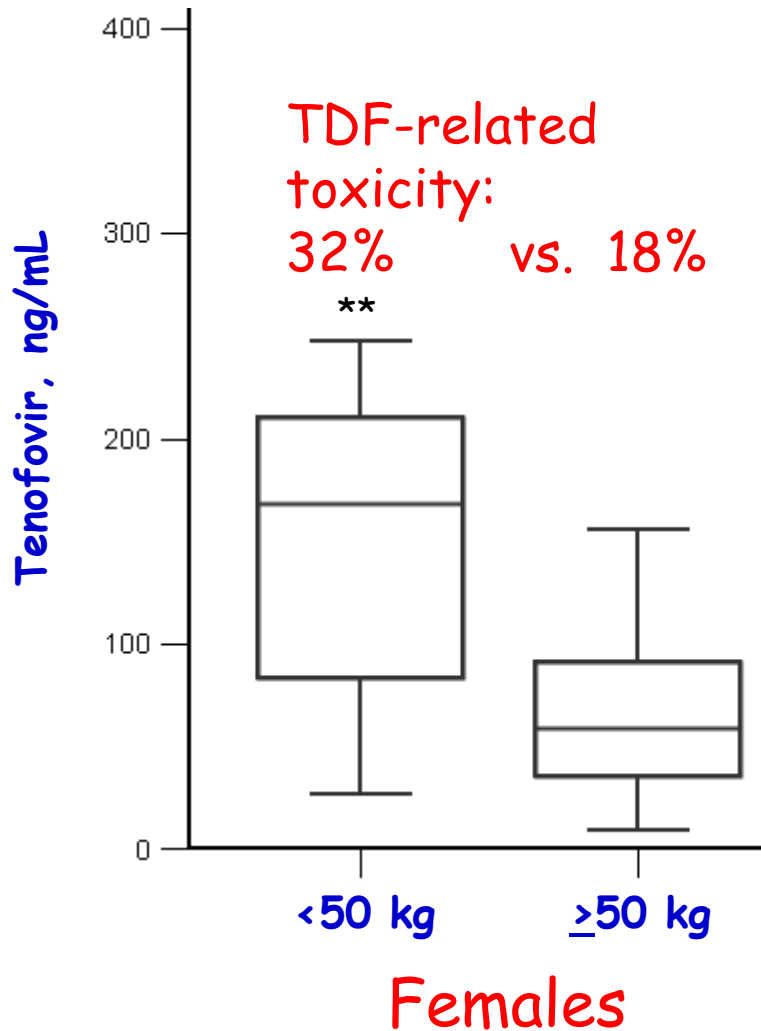
No. at Risk							
Early	886	719	344	90	36	29	
Delayed	877	702	320	84	28	22	

Early starters:

- < transmission
- < pVL
- > CD4
- < Clinical events

1st RCT confirming TasP, previously shown only in observational cohorts

Distribution of TDF concentrations according to gender and body weight



Lack of Detectable HIV-1 Molecular Evolution during Suppressive Antiretroviral Therapy

Mary F. Kearney^{1*}, Jonathan Spindler¹, Wei Shao², Sloane Yu¹, Elizabeth M. Anderson¹, Angeline O'Shea³, Catherine Rehm³, Carry Poethke¹, Nicholas Kovacs¹, John W. Mellors⁴, John M. Coffin⁵, Frank Maldarelli¹

1 HIV-1 Drug Resistance Program, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Frederick, Maryland, United States of America, **2** Advanced Biomedical Computing Center, SAIC, Frederick, Maryland, United States of America, **3** Laboratory of Immunoregulation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH Bethesda, Maryland, United States of America, **4** Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, United States of America, **5** Department of Molecular Biology and Microbiology, Tufts University, Boston, Massachusetts, United States of America

The appearance of genetically uniform virus populations and the lack of divergence after prolonged cART and cART interruption provide strong evidence that HIV-1 persists in long-lived cells infected before cART was initiated, that some of these infected cells may be capable of proliferation, and that on-going cycles of viral replication are not evident.

digressione terza

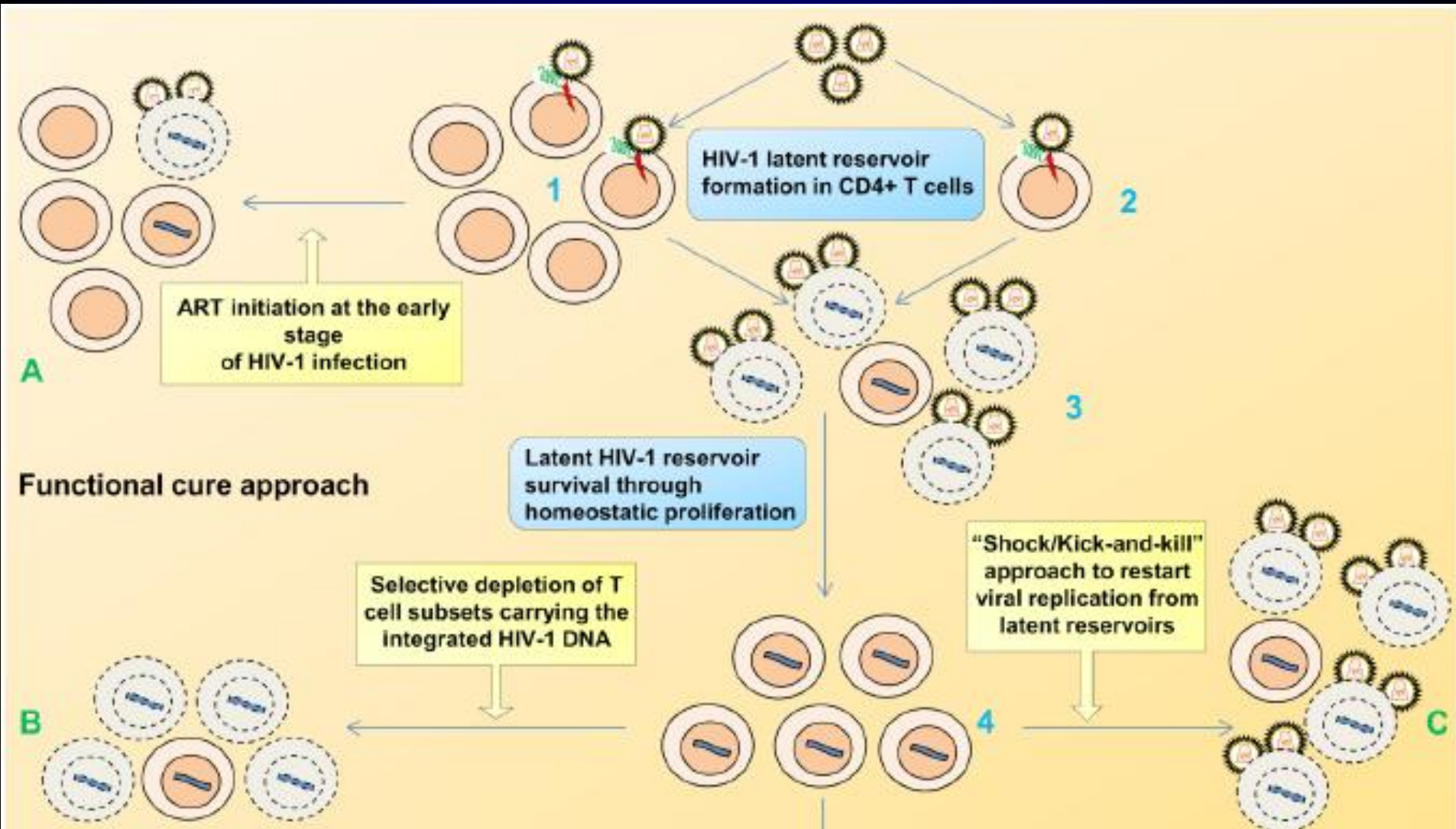
...fino a perseguire l'illusione?



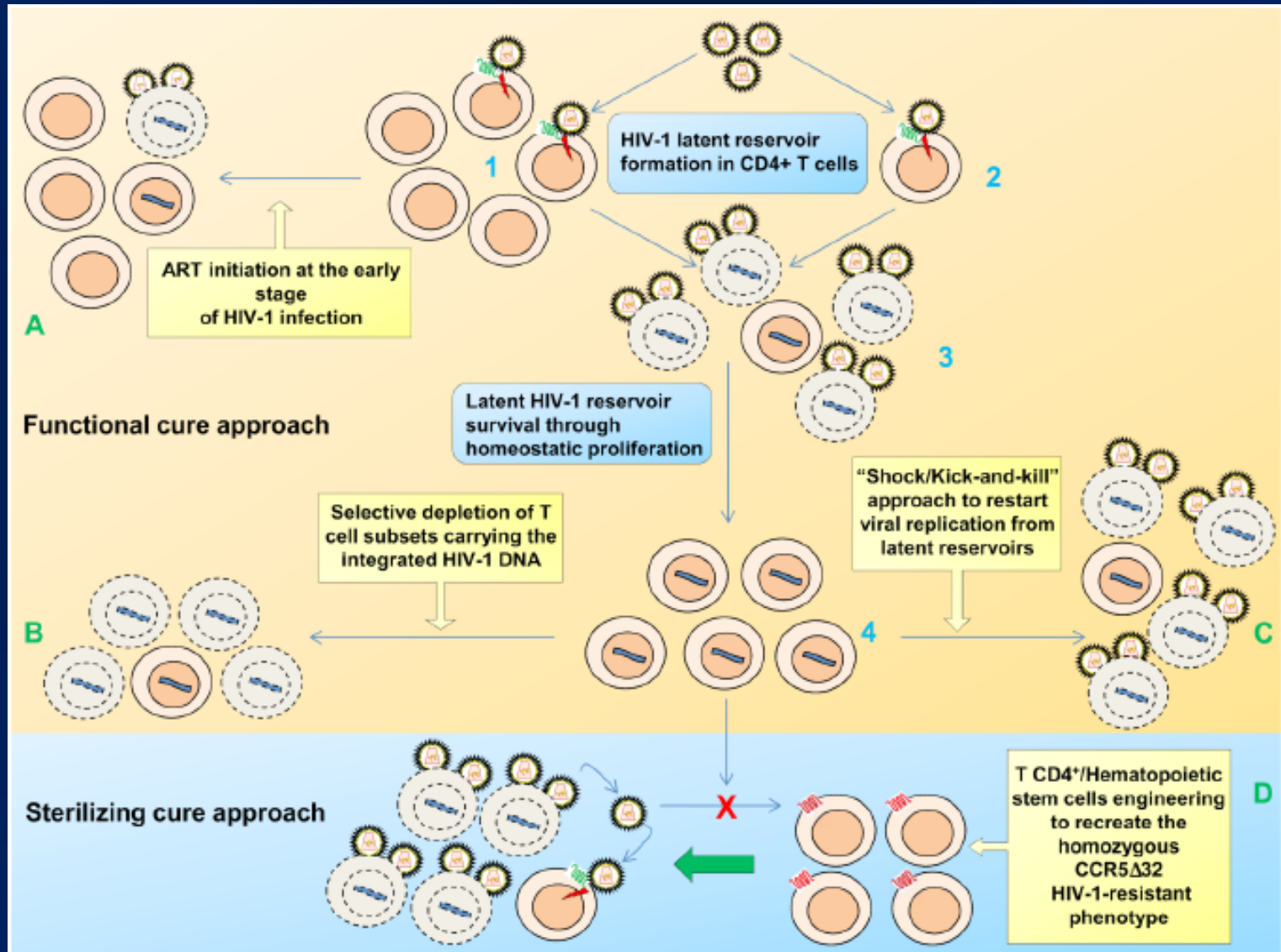
Are we going to
eradicate HIV?

Dal paziente di
Berlino alla
bambina del
Missouri, ma
oltre?

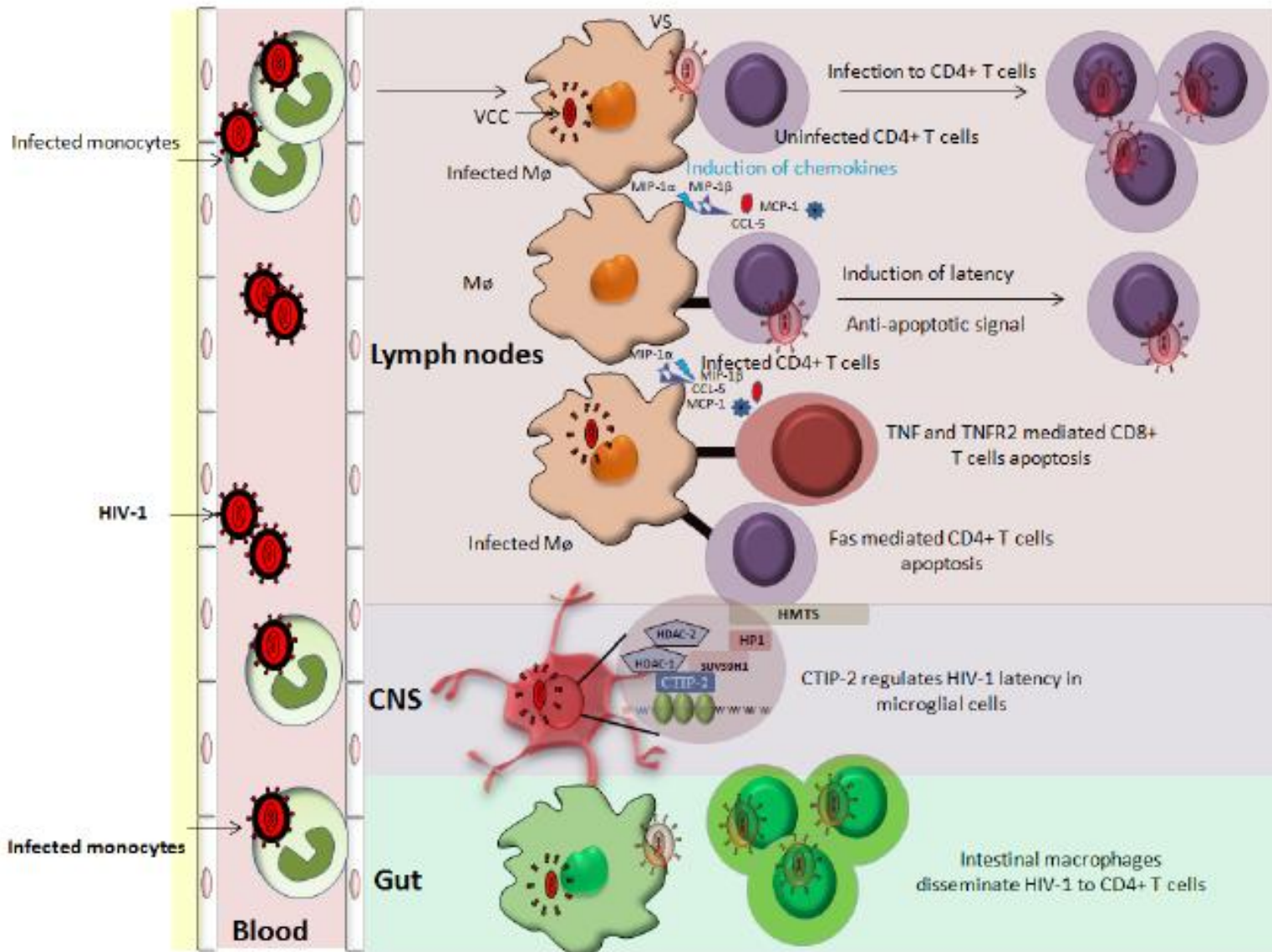
Functional cure approaches



Sterilizing cure approach



HIV-1 Latency in Monocytes/Macrophages



Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy

NM Archin¹, AL Liberty¹, AD Kashuba¹, SK Choudhary¹, JD Kuruc¹, AM Crooks¹, DC Parker¹, EM Anderson², MF Kearney², MC Strain³, DD Richman³, MG Hudgens¹, RJ Bosch⁴, JM Coffin², JJ Eron¹, DJ Hazuda⁵, and DM Margolis^{1,*}

...ma nel lavoro pubblicato in JID nel 2014:

Although HIV latency is disrupted by an initial VOR dose, the effect of subsequent doses in this protocol was much reduced. We hypothesize that the global effect of VOR results in a refractory period of ≥ 24 hours. The optimal schedule for VOR administration is still to be defined.

Nell'altro studio in vivo, presentato al CROI 2013 da Elliot et al *Multiple doses of VOR were safe and well tolerated and induced a sustained increase in CA-US RNA in CD4⁺ T cells. 14 days of VOR was not associated with any change in HIV DNA suggesting additional strategies will be needed to eliminate latently infected cells.*

strategies to directly attack and eradicate latent HIV infection.

Nature. 2012; 487: 482-485.

Are we going to eradicate HIV?

Evidences

- Conflicting results for HDAC (histone deacetylase inhibitors) for purging reservoirs
- Other strategies are being tested

Take home messages

- Cure is back in the research agenda...but is not around the corner
- Meanwhile, HAART is still our best tool to control HIV

Appello accorato.....

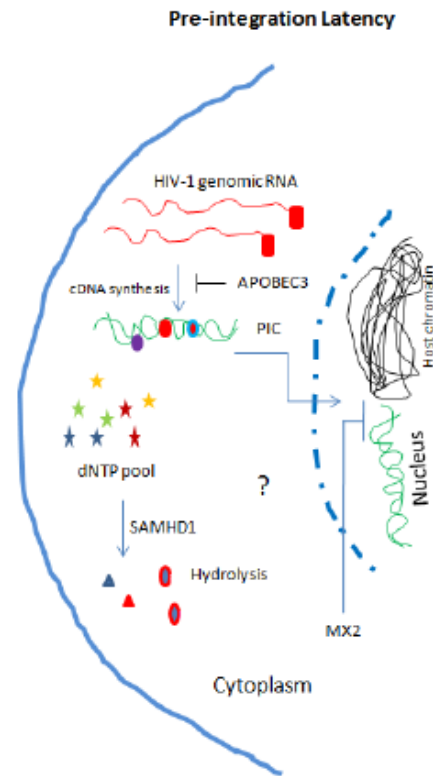
- La segnalazione di caso di AIDS e di nuova diagnosi di infezione deve essere attuata con diligenza, se non si vuol prestare il fianco a chi preferisce considerare HIV/AIDS problemi risolti

La strada è invece ancora lunga.....

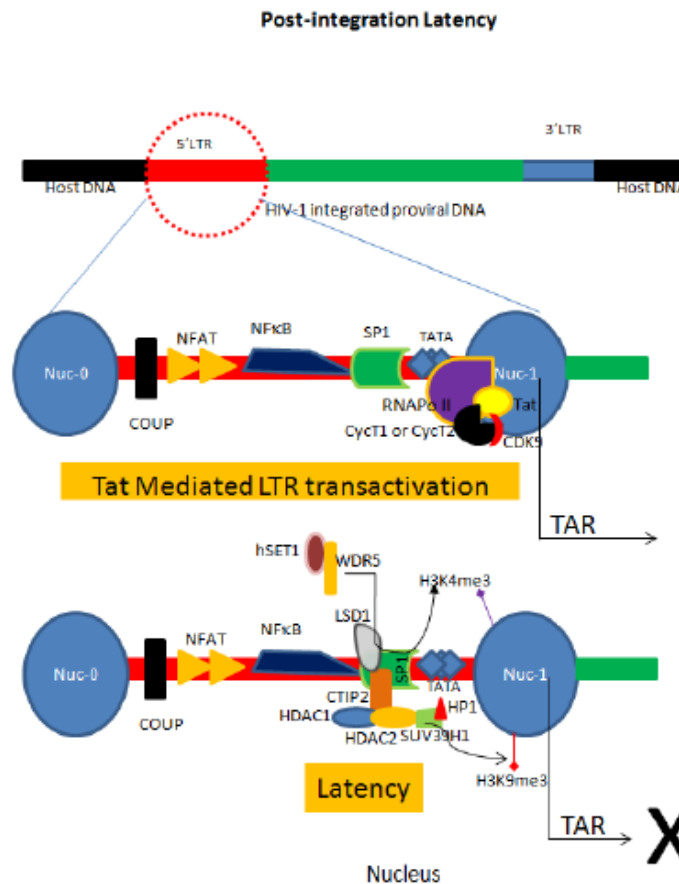
Grazie per
l'attenzione



Model of pre-integration and post-integration latency in HIV-1 infected monocytes/macrophages



PIC: Pre-Integration Complex



- Pre-integration latency is governed by interplay of host restriction factors including APOBEC3, SAMHD1 and MX2.
- Post-integration latency is manifested by several mechanisms that include chromatin remodeling, epigenetic mechanisms and host-encoded miRNAs. Furthermore, Tat mediated reactivation has been also shown.

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

Outbreak Occurs Among Men
in New York and California
—8 Died Inside 2 Years

By LAWRENCE K. ALTMAN

Doctors in New York and California have diagnosed among homosexual men 41 cases of a rare and often rapidly fatal form of cancer. Eight of the victims died less than 24 months after the diagnosis.

20,000
Bri
by

By BARBARA JONES,

THE killer now spreading of about 100 London alone

Doctors estimate as 20,000 people infected and wife, although

THE SUN, Thursday, February 7, 1985
AIDS IS THE WRATH OF GOD, SAYS VICÁD

AIDS is not just God's punishment for homosexuals; it is God's punishment for the society that tolerates homosexuals.

Jerry Falwell

ballet
s is
53

boss of a ballet
s named
he 53rd
die in

John
Avon,
t e r
ys in
stol's
dital

The Safety and Effect of Multiple Doses of Vorinostat on HIV Transcription in HIV+ Patients Receiving cART

- ✓ **Vorinostat (VOR) 400 mg OD for 14 days** (prospective single arm study) administered to 20 HIV+ adults (median baseline CD4 721 (range 371 - 1335) cells/ μ L and duration of virus suppression 5.0 (range 2.7 - 13.4) years.
- ✓ Grade 1 or 2 AE in 90% (18/20) of patients, most commonly nausea, diarrhea, fatigue, and thrombocytopenia. No higher-grade AE, dose modification, or drug discontinuations.
- ✓ One participant had a transient increase in plasma HIV RNA while on VOR (peak HIV RNA = 60 copies/mL). All others <20 copies/mL throughout follow up.

Vorinostat: no effect on HIV DNA ?

- A significant increase in CA-US RNA occurred in 88% (15/17) of participants during VOR ($p < 0.001$ for all time points).
- Compared to BL, mean fold-change in CA-US RNA during VOR was 2.53 (95% CI 1.11-3.01, $p = 0.029$) and after VOR was 2.78 (95%CI, 1.26-3.91, $p = 0.008$).
- There were no significant changes in HIV DNA in all analyses. In CD4⁺ T cells from rectal tissue, there was a trend to an increase in CA-US RNA ($p = 0.08$) but no change in HIV DNA ($p = 0.59$).

- **Conclusions: Multiple doses of VOR were safe and well tolerated and induced a sustained increase in CA-US RNA in CD4⁺ T cells. 14 days of VOR was not associated with any change in HIV DNA suggesting additional strategies will be needed to eliminate latently infected cells.**