

Ricerca... continua

La scienza è da tempo impegnata nel produrre farmaci per prevenire e ritardare il processo infettivo dell'Hiv; ma la protezione dei brevetti rende i loro prezzi proibitivi per i paesi poveri, specie in Africa. Alcuni paesi in via di sviluppo hanno cominciato a produrre farmaci «generici» in loco, copie a basso costo di quelli brevettati. Intanto la ricerca continua nel mondo vegetale e nelle tradizioni mediche popolari, ma la scoperta di farmaci o vaccini efficienti è ancora lontana.

La pandemia Hiv/Aids ha indotto un'impressionante mobilitazione del mondo scientifico, convogliando enormi risorse economiche sulla ricerca biomedica, provocando un importante sviluppo delle conoscenze nel campo della virologia e farmacologia antivirale; ciò ha consentito un rapido sviluppo di molti farmaci innovativi, ma ha anche evidenziato l'iniquità di accesso alle cure tra paesi ricchi e paesi poveri.

Dagli studi di biologia molecolare dei virus, abbiamo appreso molti dei meccanismi di replicazione/moltiplicazione e invasività di questo virus e altri virus simili (figura 1). Al tempo stesso sono stati progettati e sviluppati nuovi farmaci anti-Hiv, che hanno offerto un netto miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita dei pazienti trattati. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'infezione da Hiv appartengono a quattro classi farmacologiche diverse: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (Nrti), inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (Nnrti), inibitori delle proteasi (Pi) e inibitori della fusione del virus con le cellule dell'ospite (Fi).

La paura dell'Aids ha polarizzato l'attenzione dei sistemi sanitari dei paesi industrializzati e già all'inizio degli anni '90 le risorse sanitarie assorbite dai malati di Aids

erano decine di volte superiori a quelle assorbite da malattie di grande impatto sociale, come malattie cardiovascolari, depressione, cancro.

La situazione è peggiorata negli anni successivi sia per l'ulteriore espandersi dell'epidemia sia per l'introduzione dei nuovi farmaci inibitori delle proteasi, molto più attivi e meglio tollerati degli inibitori della trascrittasi inversa, ma anche molto più costosi.

Farmaci inaccessibili

La triplice associazione, generalmente di due inibitori della trascrittasi inversa e di un inibitore delle proteasi, è diventata rapidamente uno standard irrinunciabile per i paesi sviluppati e ricchi, grazie alla sua elevata efficacia nel ridurre e mantenere a bassi livelli la forza del virus e alla buona tollerabilità.

Questa strategia terapeutica a elevata efficacia antiretrovirale (Haart), pur comportando un notevole aggravio della spesa farmaceutica a carico dei sistemi sanitari, è stata giudicata conveniente, perché consente di ottenere anni di vita in più ad un costo ritenuto accettabile per le economie dei paesi ricchi.

Ma il costo di acquisto dei farmaci antiretrovirali prodotti da poche industrie farmaceutiche multinazionali è risultato proibitivo per i paesi poveri o in via di sviluppo. Nella maggior parte dei paesi a basso o medio reddito, la prevalenza dell'infezione Hiv è molto elevata, ma la disponibilità di risorse economiche destinabili alla salute non è neppure sufficiente per far fronte alle comuni malattie e il reddito pro capite annuale è spesso inferiore al costo necessario per acquistare i farmaci antiretrovirali.

L'Organizzazione mondiale della sanità (Oms), nel lanciare il progetto «3x5», ha stimato in circa 6 milioni il numero di pazienti dei paesi in via di sviluppo bisognosi di trattamenti con farmaci Arv, mentre solo il 7% di questi avevano accesso alle cure mediche adeguate, con percentuali molto diverse

nelle varie aree geografiche: in Africa solo il 2% del fabbisogno risultava esser coperto.

Problema priorità

Negli ultimi anni una serie di iniziative internazionali, suscitate da movimenti di opinione e fondazioni benefiche, ha reso disponibile una quantità crescente di farmaci antiretrovirali anche per le popolazioni a basso e medio reddito.

Soprattutto la riduzione dei costi di acquisto di questi farmaci ha fatto emergere, anche nei paesi africani, il problema delle priorità da assegnare al trattamento dell'infezione Hiv rispetto ad altre patologie più diffuse e pericolose. Solo una minima parte della popolazione ha accesso alle terapie antiretrovirali; inoltre, con le scarse risorse allocabili alla sanità, occorre trovare un difficile equilibrio tra interventi di prevenzione, trattamento e cura dell'infezione. In queste condizioni l'analisi costo/efficacia dei possibili interventi per l'Hiv/Aids dovrebbe essere uno strumento molto rilevante per supportare ogni decisione delle autorità sanitarie.

Ma il solo parametro della costo-efficacia delle varie strategie anti-Hiv non è sufficiente per stabilire le priorità degli interventi che devono esser finanziati dai fondi pubblici nei paesi africani.

L'Oms ha messo a fuoco le «condizioni essenziali minime richieste per introdurre il trattamento antiretrovirale nei servizi sanitari nazionali» (Oms 2000). Esse sono così riassunte:

- 1 – disponibilità di counselling sui problemi dell'Hiv e servizi per i test;
- 2 – capacità di riconoscere e gestire in modo appropriato le comuni malattie correlate all'Hiv;
- 3 – disponibilità di laboratori capaci di fare almeno la conta dei linfociti CD4+;
- 4 – certezza di avere un adeguato rifornimento di farmaci,

inclusi quelli per le infezioni opportunistiche;

5 – identificazione di sufficienti risorse economiche per pagare i trattamenti a lungo termine;

6 – informazione e formazione dei medici e personale sanitario che prescrivono i farmaci Arv.

Successivamente sono comparsi, su autorevoli riviste mediche, articoli che riprendevano questo argomento, soffermandosi sulla opportunità di standardizzare l'approccio al trattamento antiretrovirale.

Accanto alle priorità da assegnare alle differenti strategie anti-Hiv nei paesi africani, negli ultimi anni si è fatta largo la coscienza che anche la ricerca medica attuata in questi paesi debba essere sviluppata e rappresenti una priorità irrinunciabile per la messa a punto delle terapie ottimali.

Al tempo stesso è maturata la convinzione che sia essenziale attuare ricerche cliniche controllate sui farmaci Arv per indirizzare le nuove sfide che derivano dalla crescente disponibilità di tali farmaci. Vi è un generale consenso che sia possibile attuare ricerche cliniche sui farmaci antiretrovirali nei paesi in via di sviluppo e che sia necessario sviluppare maggiormente l'attitudine alla ricerca clinica nei paesi africani. Ne è un esempio l'inaugurazione in Uganda dell'Infectious Diseases Institute (2004), il più grande centro di malattie infettive della regione dell'Africa Orientale, istituito per elargire assistenza, ma anche formazione dei medici e paramedici e per condurre ricerche.

Farmaci di prevenzione

È molto importante mettere a punto sistemi efficaci di prevenzione della trasmissione dell'Hiv. La semplice distribuzione del preservativo non ha avuto grande successo a causa delle difficoltà psicologiche, tipiche della cultura africana. Un'alternativa può essere, sul piano teorico, l'uso di creme vaginali microbicide.

Oltre 40 diverse molecole germicide sono state testate in

vitro o su modelli animali. Diversi prodotti e altrettante ricerche cliniche sul campo sono state predisposte e avviate per studiare l'efficacia e la praticabilità di questo approccio. I risultati definitivi circa l'efficacia nel prevenire la trasmissione dell'infezione Hiv sono attesi per il 2010; ma già uno studio è stato sospeso a causa dei problemi irritativi creati dalla crema a livello vaginale che ha comportato un sensibile aumento del rischio di trasmissione del virus Hiv.

Si ritiene che i gel microbicidi, nel migliore dei casi, possano essere solo parzialmente efficaci. Tuttavia, è stato stimato che un gel che fosse efficace al 60% potrebbe prevenire globalmente 2,5 milioni di infezioni in tre anni, con un risparmio sulle povere economie dei paesi in via di sviluppo di ben 2,7 miliardi di dollari.

I gel vaginali, tuttavia, non sono generalmente accettati con favore dalle donne e dai loro partner e la messa a punto di prodotti che siano contemporaneamente efficaci, ben tollerati e poco evidenti non è impresa facile. Infine, è da sottolineare come alcune Fondazioni inteazionali, qualche tempo fa, abbiano proposto e propagandato le creme vaginali come metodo anticoncezionale spermicida, contribuendo a creare una fama negativa a questo tipo di prodotto.

Recentemente John Moore, un ricercatore della Coell University, New York, ha messo a punto una nuova formulazione di un gel costituito dall'associazione di tre nuove sostanze antivirali. Il prodotto è risultato efficace su modelli animali (macaco). La ricerca clinica, che dovrebbe iniziare nel 2007, coinvolgerà 10.000 donne africane e costerà 150-200 milioni di dollari.

Ben documentata è l'efficacia della chemioprolissi della trasmissione del virus Hiv dalla madre al figlio durante la gravidanza o il periodo perinatale. Questo tipo di trattamento, in genere con la triplice associazione Haart, è ormai di uso consolidato nei paesi occidentali ad alto reddito e ha portato ad una drastica riduzione dei casi di positività nei bambini nati da madri sieropositive.

Molto differente è, purtroppo, ancora la situazione nei paesi africani. Ogni giorno, in Africa, 1.900 bambini vengono infettati dalle loro mamme Hiv positive. Il rischio della trasmissione virale da madre a figlio oscilla tra il 25 e il 45% ed è tra le principali cause della netta riduzione dell'aspettativa di vita media nei paesi subsahariani.

Farmaci... da copiare

La drastica riduzione dell'attuale prezzo di vendita dei farmaci antiretrovirali è una tappa fondamentale per rendere accessibili su vasta scala queste terapie nei paesi poveri in via di sviluppo. Il prezzo attuale dei farmaci Arv è dovuto a un insieme di fattori industriali e alle strutture di mercato nazionali e internazionali. Il sistema dei brevetti internazionali, sostenuto anche dall'Organizzazione mondiale del commercio (Wto), contribuisce in modo evidente a mantenere elevato il prezzo dei farmaci.

Il mantenimento a lungo della protezione dei brevetti per farmaci così essenziali come quelli antiretrovirali sono state contestate da più parti. La violazione delle norme sui brevetti, impossibile nei paesi aderenti al Wto, è teoricamente possibile nei paesi poveri che non riconoscono la validità dei brevetti; ma mancano competenze tecniche e strutture industriali per produrre a basso costo le copie dei farmaci brevettati.

Negli ultimi anni una coraggiosa donna thailandese, Krisana Kraisintu, ha voluto sfidare il sistema dei brevetti e con grande tenacia è riuscita a fondare nel suo paese un'industria farmaceutica pilota, in grado di produrre a basso costo farmaci «generici», ossia copie di alcuni antiretrovirali ancora coperti da brevetto, rendendoli accessibili a vaste fasce di popolazioni povere. Questa straordinaria donna ha esportato la sua esperienza in vari paesi dell'Africa, mettendo in piedi altre aziende farmaceutiche locali.

La disponibilità su vasta scala di prodotti «generici», copie a basso costo di antiretrovirali di marca, renderebbe

possibile il trattamento di ampie fasce di popolazioni povere che attualmente non hanno accesso alle cure, come hanno dimostrato diversi studi, tra cui quello dell'Oxfam relativo all'Uganda.

Diverse Fondazioni internazionali e personalità, tra cui l'ex presidente Usa, Bill Clinton, hanno cercato di favorire e promuovere la politica dei «generici», per rendere accessibili le cure anti-Aids a più vaste fasce di popolazioni dei paesi in via di sviluppo. Per intermediazione di Clinton, quattro aziende farmaceutiche in India e in Sudafrica hanno recentemente firmato un accordo per fornire a paesi poveri alcuni farmaci antiretrovirali «generici» a un prezzo decisamente ridotto. Secondo Clinton, «l'accordo consentirà di distribuire il trattamento basato sulla triplice associazione a circa 38 centesimi di dollaro, che corrisponde a circa la metà del prezzo corrente dei farmaci a basso costo comunemente usati». Il piano prevede la fornitura di tali farmaci a circa 2 milioni di soggetti nelle aree caraibiche e in Africa entro il 2008.

Secondo Carlos Correa dell'Università di Buenos Aires, Argentina, il taglio dei prezzi antiretrovirali è una tappa importante, ma tale sforzo dovrebbe estendersi anche a tutti gli altri farmaci necessari per le popolazioni dei paesi poveri. Secondo Correa «ciò richiederà una revisione della politica dei brevetti e, in particolare, di discutere se vi sia una qualche giustificazione per imporre standards di protezione, comprensibili solo nel contesto di paesi ricchi».

Terapie non convenzionali

Vaste fasce della popolazione africana spesso utilizzano rimedi tradizionali, ricavati da piante medicinali, anche per curare i sintomi dell'Aids. Si tratta di preparati di origine vegetale già usati da molto tempo per una varietà di altri problemi medici ed ora applicati anche alla nuova emergenza sanitaria dell'Aids.

La maggior parte di questi rimedi sono nettamente meno costosi

dei farmaci antiretrovirali e quindi più accessibili. Inoltre, la loro accettabilità è elevata, sia perché essi vengono proposti dai praticanti della medicina tradizionale, sia perché generalmente sono ben tollerati. L'efficacia antivirale, tuttavia, non è provata e, allo stato attuale delle conoscenze, il loro uso può, al massimo, alleviare qualche sintomo delle manifestazioni cliniche del virus.

Tra le piante medicinali più usate ricordiamo la sutherlandia che contiene canavanina, una molecola dotata di qualche attività antiretrovirale, oltre al gaba, che svolge un'azione antidepressiva, e al pinitolo dotato di proprietà antidiabetiche.

Altro rimedio tradizionale molto usato dalle popolazioni africane è la spirulina, un'alga marina ricca di vitamina B12, carotene, xantofille e fotopigmenti. I preparati a base di spirulina sarebbero in grado di inibire l'adesione del virus alla membrana delle cellule dell'ospite e la replicazione di alcuni virus, tra i quali l'Hiv-1 e il virus influenzale tipo A e quello della parotite. Inoltre, sarebbe in grado di stimolare il sistema immunitario, aumentando il numero e l'attività dei macrofagi.

I preparati a base di echinacea angustifolia inducono in vitro un marcato aumento dell'attività delle cellule natural killer (Nk) e incrementano la distruzione immunomediata dell'Hiv.

Il viscum album, detto pure iscador, possiede attività immunostimolante e antiretrovirale. Un suo preparato standardizzato è in fase di sviluppo clinico come possibile prodotto farmaceutico. In associazione alla terapia farmacologica antiretrovirale favorisce la stabilizzazione delle condizioni cliniche dei pazienti Aids.

I preparati di aloe vera, divenuti popolari anche nei paesi occidentali per le loro presunte attività antitumorali, hanno proprietà antibatteriche, antifungine e antinfiammatorie. Inoltre contengono acemannano, una sostanza accreditata per una qualche attività anti-Hiv.

Gli estratti della plumeria rubra sono ricchi di composti fenolici e di tannini e sono comunemente impiegati dalle

popolazioni africane nei casi di herpes zoster.

I semi di papaia sono usati per la loro attività antiparassitaria nel trattamento delle patologie opportunistiche in corso di infezione da Hiv.

Il mondo vegetale è da sempre una fonte inesauribile di principi medicamentosi che l'uomo nella sua evoluzione ha imparato a riconoscere e utilizzare per curare le malattie. Oggi, diverse strutture pubbliche (università, enti governativi) e private (industrie farmaceutiche, fondazioni) sono impegnate nell'esplorazione della biodiversità del mondo vegetale alla ricerca di nuovi e migliori farmaci anti-Hiv, possibilmente dotati di nuovi meccanismi d'azione.

Diversi composti di origine vegetale finora isolati presentano le caratteristiche per essere considerati buoni candidati da sottoporre all'ulteriore sviluppo degli studi sperimentali come innovativi prodotti utilizzabili per via sistemica nella terapia e/o profilassi dell'infezione Hiv, per lo più in associazione con altri farmaci.

Ma la strada è ancora molto lunga e difficile e richiede molte risorse economiche e molti anni di ricerche. Finora solo il 5-15% delle 250.000 piante conosciute sono state studiate sistematicamente alla ricerca di composti biologicamente attivi. Inoltre, eventuali farmaci anti-Hiv estratti dal mondo vegetale, devono essere scientificamente provati sotto il profilo tossicologico, farmacologico e clinico, per dimostrare di avere un rapporto rischio/beneficio accettabile.

Infine, i prodotti naturali di origine vegetale presentano ulteriori difficoltà, rispetto a quelli di sintesi. Infatti, devono essere presenti in natura in quantità adeguate rispetto alle esigenze terapeutiche e la loro estrazione non dovrebbe arrecare danni irreparabili e irreversibili agli ecosistemi. Inoltre, il prodotto dovrebbe avere sempre la medesima composizione di qualità e quantità e le stesse proprietà nei vari lotti di produzione. Tali caratteristiche non sono facili da ottenere con prodotti estrattivi.

Etnofarmacologia

Lo studio dei rimedi delle tradizioni popolari secondo i canoni della moderna farmacologia, rappresenta un importante esempio metodologico e culturale capace di portare alla scoperta e sviluppo di nuovi farmaci, compresi quelli utili per l'infezione Hiv. Un esempio delle possibilità dell'etnofarmacologia applicata alla ricerca di nuovi principi attivi anti-Hiv è dato dagli studi fatti in autorevoli centri di ricerca del Sudafrica, Stati Uniti, Francia e Venezuela.

L'esperienza di questi gruppi internazionali di ricercatori è interessante non solo sotto il profilo scientifico, ma anche in quello culturale e della collaborazione umanitaria. Sotto il profilo culturale questa esperienza evoca temi vitali per la comprensione del rapporto tra uomo e natura, tra medicina e cultura dei popoli, ed evidenzia i limiti intrinseci a una visione puramente tecnicistica e riduzionistica dell'attuale scienza medica.

L'approccio etnofarmacologico provoca il farmacologo a superare la visione strettamente tecnicistica del valore dei farmaci e a recuperare il significato complessivo della cura accogliendo e includendo nella propria scienza l'irrinunciabile dimensione umanistica distillata nei millenni dall'evoluzione e dalla storia dei popoli.

Sotto il profilo della collaborazione umanitaria l'esperienza internazionale sopra riferita può essere assunta come modello per coinvolgere ricercatori dei paesi sviluppati e di quelli in via di sviluppo in un unico razionale sforzo per far evolvere in modo utile le conoscenze sulle malattie, nel caso specifico sull'infezione da Hiv, e sui possibili rimedi, ascoltando la storia e la cultura dei popoli e la voce infinitamente ricca, seppur nascosta, della biodiversità della natura

Mario Eandi