

Inibitori dell'integrasi: gli effetti favorevoli inattesi

Integrase Inhibitors: the unexpected favorable effects

Paolo Maggi

Clinica delle Malattie Infettive, Università degli Studi di Bari

Riassunto

È noto che uno stato infiammatorio residuo è alla base delle diverse co-morbidità dei pazienti HIV positivi. Translocazione microbica e viremia residua sembrano giocare un ruolo determinante. Potrebbero esservi farmaci antiretrovirali che agiscono contrastando lo stato infiammatorio residuo di questi pazienti? Un segnale in questa direzione potrebbe giungere dai dati della coorte STRIIVING. Lo studio, che valutava l'effetto di uno switch ad abacavir/dolutegravir/3TC su alcuni marker di infiammazione e di immunoattivazione, mostrava dopo 24 settimane un declino statisticamente significativo di I-FABP ed sCD14 nel braccio in shift. Indizi che la classe degli inibitori delle integrasi potrebbero avere un'intrinseca attività anti infiammatoria si stanno accumulando anche per raltegravir ed elvitegravir. Questi dati vanno confermati, ed altri aspetti vanno chiariti, come il meccanismo di azione, che potrebbe essere legato all'inibizione della translocazione microbica. Resta infine da chiarire se questo effetto è omogeneo per tutti i farmaci della classe o se vi sono differenze tra le molecole. Certo è che si apre un campo di ricerca di grande rilevanza clinica che sarà opportuno seguire con attenzione.

Abstract

It is known that a residual inflammatory condition is at the base of the different co-morbidities of HIV-positive patients. Microbial translocation and residual viremia seem to play a determinant role. May there be drugs that act counteracting the residual inflammatory condition of these patients? A signal in this direction could come from the data of the STRIIVING cohort. The study that evaluated the effect of a switch to abacavir/dolutegravir/3TC on markers of inflammation and immune-activation, showed after 24 weeks a statistically significant decline of I-FABP and sCD14 in the shift arm. Clues that the integrase inhibitor class could have an intrinsic anti inflammatory activity are accumulating also for raltegravir and elvitegravir. These data should be confirmed and other aspect should be clarified, such as the mechanism of action, that could be linked to the microbial translocation inhibition. Finally, it must be clarified if this effect is homogeneous for all the drugs of the class or if there are differences among the molecules. Surely, a field of research of great clinical relevance, that should therefore be followed with attention, is opening.

Autore per la corrispondenza:

Paolo Maggi
Piazza Giulio Cesare 11,
70124 Bari
tel:+390805592134
p_maggi@yahoo.com

Keywords:

integrase inhibitors,
dolutegravir, raltegravir,
elvitegravir, inflammation,
HIV

JHA 2016; 1(3):62-64
DOI: 10.19198/JHA31415

Dopo aver vinto la grande sfida contro l'infezione da HIV grazie all'avvento dei farmaci antiretrovirali di combinazione nella seconda metà degli anni novanta, si è aperto un nuovo fronte che continua tuttora ad impegnarci: la lotta alle co-morbidità. Ormai è ben noto che alla base delle diverse co-morbidità, cardiovascolare, renale, ossea, neoplastica, e dell'invecchiamento precoce vi è uno stato infiammatorio residuo che la terapia antiretrovirale non è in grado di dominare del tutto (1). Translocazione microbica e viremia residua sembrano giocare un ruolo determinante in questo fenomeno (2,3). È pur vero che gli stessi farmaci non sono mai stati visti come dei reali alleati nella battaglia alle co-morbidità, essendo essi stessi gravati da effetti collaterali sul sistema

cardiovascolare, renale o osseo. Potrebbe cambiare questo scenario? Potrebbero esservi farmaci antiretrovirali che, oltre a non aumentare il rischio di co-morbidità agiscano anche contrastando lo stato infiammatorio residuo dei nostri pazienti?

Un segnale in questa direzione potrebbe giungere dai dati della coorte STRIIVING presentati quest'anno al CROI (4). In questo studio è stato valutato l'effetto di uno switch ad abacavir/dolutegravir/lamivudina su alcuni marker di infiammazione e di immunoattivazione. I partecipanti erano randomizzati 1:1 ad effettuare lo switch o a mantenere la loro terapia antiretrovirale precedente in regime di soppressione virologica. Sono stati dosati, come endpoint secondari, su campioni criopreservati:

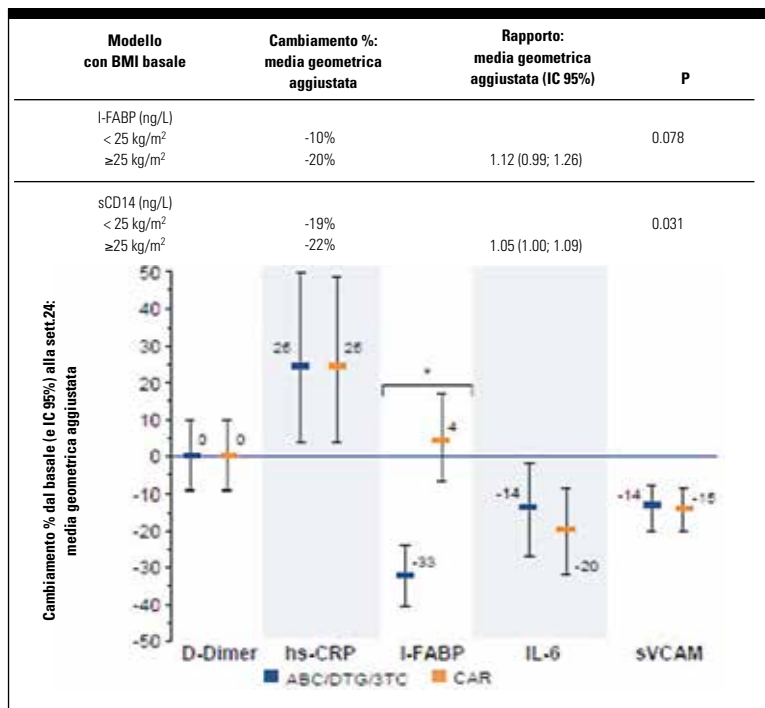


Figura 1. Coorte STRIIVING: effetto dello switch ad abacavir/dolutegravir/3TC sui markers di infiammazione e di immuno-attivazione, modificato, da Lake et al (4).

proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), interleuchina 6 (IL-6), D-dimeri, soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM), CD14 solubile (sCD14) e CD 163, e intestinal fatty acid binding protein (I-FABP), un marcatore di translocazione microbica. I partecipanti erano 551, 274 in switch ad abacavir/dolutegravir/lamivudina e 277 che continuavano la terapia precedente. Nell'86% erano maschi, nel 26% afroamericani e l'età media era di 45 anni. Il tempo mediano di terapia ART era di 4.4 anni. All'entrata, il 42% era in trattamento con inibitori delle proteasi, il 31% con analoghi non nucleosidici delle trascrittasi inverse, il 26% con raltegravir o elvitegravir. Il 77% con tenofovir e il 23% con abacavir. Dopo 24 settimane, hs-CRP, IL-6, D-dimeri, sVCAM e sCD163 erano a livelli paragonabili nei due gruppi. Tuttavia, il braccio dei pazienti in shift mostrava un declino statisticamente significativo di I-FABP ed sCD14 ($p < 0.05$) (fig. 1).

Da notare che alcuni dei pazienti in questo braccio provenivano da regimi terapeutici includenti gli altri due inibitori delle integrasi, raltegravir o elvitegravir. Nessun peggioramento dei markers associati a malattia cardiovascolare veniva osservato nel braccio di switch. Gli autori concludono che il miglioramento

dei livelli di sCD14 e I-FABP nei pazienti in switch ad abacavir/dolutegravir/lamivudina può suggerire una riduzione della translocazione microbica e dell'attivazione monocitaria con possibili importanti implicazioni per la morbilità e la mortalità dei pazienti.

Per la verità, indizi che la classe degli inibitori delle integrasi potrebbero avere un'intrinseca attività anti infiammatoria si stanno accumulando. In uno studio del 2012 (5) si notò che l'aggiunta di raltegravir ad un regime antiretrovirale in pazienti con scarsa risposta immunologica risultava in una riduzione di diversi biomarker pro-infiammatori. Successivamente, in un sottostudio del trial ANRS 138 (6) si era osservato che i pazienti in switch da enfuvirtide a raltegravir mostravano un calo dei biomarker infiammatori e di coagulazione IL-6, hsCRP e D-dimeri. Nell' ACTG A5248 (7), uno studio open-label di trattamento con raltegravir/emtricitabina/tenofovir, il fenotipo alterato dei monociti in pazienti HIV-1 positivi non in terapia tendeva a normalizzarsi, così come altri indici di immunoattivazione, infiammazione e coagulazione (8).

Anche nello studio ACTG 5262 (9) un regime basato su darunavir/ritonavir/raltegravir sembrava migliorare i marcatori di immunoattivazione, infiammazione e translocazione microbica (attivazione di CD4 e CD8, IL-6, sCD14, proteina 10 interferon-gamma-inducibile, D-dimeri e lipopolisaccaride).

Va anche detto però che, nell'ACTG5260s (10) non sono state trovate sostanziali differenze in termini di riduzione dell'infiammazione e immunoattivazione confrontando regimi basati su inibitori delle proteasi rispetto a quelli basati su raltegravir.

Anche elvitegravir più cobicistat, in associazione a emtricitabina e tenofovir, in uno studio comparativo con efavirenz in associazione a emtricitabina e tenofovir, ha dimostrato maggior attività di riduzione dell'attivazione monocitaria e della infiammazione vascolare valutati con il dosaggio di sCD4, hsCRP e fosfolipasi A2 lipoproteino-associata (11).

Alla luce di questi studi, e tornando alla domanda iniziale, possiamo oggi affermare che la classe degli inibitori delle integrasi hanno un'attività inibente lo stato infiammatorio residuo dei pazienti HIV positivi? Probabilmente è ancora presto per affermarlo con certezza, come abbiamo visto dati contrastanti non mancano (vedi ACTG5260s). Andrà poi meglio chiarito l'eventuale meccanismo di azione: si tratta di un'attività antinfiammatoria diretta? Potrebbe

essere più probabile, anche alla luce dello studio di Lake (4), che si tratti di un'azione di contrasto della translocazione microbica, come documenta il calo di I-FABP, forse legata ad una maggior concentrazione di questi farmaci nel tessuto linfoide associato all'intestino (gut-associated lymphoid tissue, GALT). Resta infine da chiarire se questo effetto è omogeneo per tutti i farmaci della classe o se, come sug-

gerirebbe Lake, vi sono differenze tra le molecole. Certo è, ad ogni modo, che si apre un campo di ricerca affascinante e di grande rilevanza clinica che sarà opportuno seguire con attenzione. ■

Conflitti d'interesse

Paolo Maggi ha ricevuto grants da: AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen, MSD, ViiV Healthcare.

BIBLIOGRAFIA

1. Deeks SG. *HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging*. *Annu Rev Med* 2011; 62: 141–55.
2. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. *Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection*. *Nat Med* 2006; 12: 1365–71.
3. Massanella M, Martinez-Picado J, Blanco J. *Attacking the HIV Reservoir from the Immune and Viral Perspective*. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013; 10: 33–41.
4. Lake J, Currier JS, Koteff J, et al. *Cardiovascular biomarkers after switching to ABC/DTG/3TC: the STRIVING study*. CROI 2016 Boston, abstract #660.
5. Lichtenstein KA, Armon C, Nagabhushanam V et al. *A pilot study to assess inflammatory biomarker changes when raltegravir is added to a virologically suppressive HAART regimen in HIV-1-infected patients with limited immunological responses*. *Antivir Ther*. 2012; 17: 1301-9.
6. Silva EF, Charreau I, Gourmel B. et al. *Decreases in inflammatory and coagulation biomarkers levels in HIV-infected patients switching from enfuvirtide to raltegravir: ANRS 138 substudy*. *J Infect Dis*. 2013; 208: 892-7.
7. McCausland MR, Juchnowski SM, Zidar DA, et al. *Altered Monocyte Phenotype in HIV-1 Infection Tends to Normalize with Integrase-Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy*. *PLoS One* 2015; 10: e0139474.
8. Funderburg NT, Andrade A, Chan ES et al. *Dynamics of immune reconstitution and activation markers in HIV+ treatment-naïve patients treated with raltegravir, tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine*. *PLoS One* 2013; 8: e83514.
9. Taiwo B, Matining RM, Zheng L et al. *Associations of T cell activation and inflammatory biomarkers with virological response to darunavir/ritonavir plus raltegravir therapy*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1857-61.
10. Kelesidis T, Tran TT, Stein JH, et al. *Changes in Inflammation and Immune Activation With Atazanavir-, Raltegravir-, Darunavir-Based Initial Antiviral Therapy: ACTG 5260s*. *Clin Infect Dis*. 2015; 61: 651-60.
11. Hileman CO, Kinley B, Scharen-Guivel V, et al. *Differential Reduction in Monocyte Activation and Vascular Inflammation With Integrase Inhibitor-Based Initial Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Individuals*. *J Infect Dis* 2015; 212: 345-54.