Sessione IX - Update sui test di resistenza ai farmaci antivirali

**LA COMPARTIMENTALIZZAZIONE DELLE MUTAZIONI DI RESISTENZA AI FARMACI ANTIRETROVIRALI**

O. Turriziani [1]

[1]*Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma*

L'introduzione della terapia antiretrovirale ha permesso di ridurre la mortalità e morbilità della infezione da virus della immunodeficienza acquisita (HIV). Nonostante questo successo terapeutico il virus HIV, grazie alla sua strategia replicativa, è in grado di persistere all'interno dell'organismo andando a costituire dei serbatoi cellulari e tissutali che rappresentano il principale ostacolo alla eradicazione del virus. Qualsiasi variante virale in grado di replicare per un determinato periodo di tempo all'interno dell'organismo, può essere integrata nel genoma delle cellule bersaglio rappresentate principalmente dalle cellule T CD4. In queste cellule il virus può persistere in una forma "latente" e riattivarsi a seguito della attivazione della cellula stessa.

Diversi autori hanno dimostrato che il reservoir latente può essere costituito da una miscela di virus wild type e di ceppi virali farmaco-resistenti selezionati durante il trattamento antiretrovirale. Le mutazioni di resistenza (DRMs: Drug Resistance Mutations) "archiviate" sono state documentate soprattutto analizzando l'HIV-DNA presente nelle cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC) dove possono persistere per lunghi periodi di tempo. Inoltre alcuni studi hanno osservato la presenza di queste varianti anche in altri compartimenti tissutali, quali intestino e sistema nervo centrale. La riattivazione di questi ceppi resistenti potrebbe essere responsabile di un precoce fallimento terapeutico qualora venissero "riciclati" farmaci responsabili della selezione delle mutazioni archiviate. Sebbene il virus plasmatico, rappresenti il materiale di elezione per la determinazione della farmaco- resistenza, la genotipizzazione dell'HIV-DNA presente nei PBMC potrebbe essere di aiuto nella pratica clinica per valutare la possibilità di uno switch terapeutico in pazienti virologicamente soppressi che presentano problemi di intolleranza alla terapia o in individui in cui è possibile pianificare una semplificazione terapeutica. Sebbene la genotipizzazione dell'HIV-DNA rappresenti uno strumento utile per la valutazione della farmaco-resistenza di un individuo, ad oggi non ci sono dati in letteratura che abbiano chiaramente dimostrato il ruolo di queste varianti archiviate nel fallimento terapeutico. Alcuni autori hanno osservato una associazione tra presenza di DRMs nel DNA provirale e rischio di fallimento virologico, mentre altri hanno riportato che mutazioni archiviate non sembrano influenzare il successo virologico.

Studi prospettici sono necessari per chiarire la rilevanza clinica delle DRMs archiviate. Visto il successo della terapia antiretrovirale e l'elevata percentuale di pazienti con carica virale non rilevabile, la genotipizzazione dell'HIV-DNA rappresenta uno strumento chiave per lo studio della resistenza ma è fondamentale chiarire il suo valore predittivo di risposta alla terapia.