

Epatite virale – un problema di salute mondiale

di Vincenzo Barnaba – immunologo all'Istituto Pasteur Italia e Sapienza Università

Uccidono più di Aids, tubercolosi e malaria: i virus dell'epatite sono oggi fra le principali cause di morte e invalidità nel mondo.

Negli ultimi 20 anni sono considerevolmente aumentati (63%) i decessi per infezione del fegato e malattie associate. I virus dell'epatite differiscono per modalità di trasmissione e gravità. L'**epatite A** si trasmette attraverso l'assunzione di acqua e cibi contaminati e l'infezione può durare fino a qualche mese. Causate rispettivamente dai virus **HBV** e **HCV**, le **epatiti B e C** sono più pericolose: il contagio interessa centinaia di milioni di persone in tutto il mondo e avviene attraverso contatto diretto con sangue infetto o per via sessuale. Nella fase acuta dell'infezione, il sistema immunitario reagisce attraverso diversi meccanismi: produzione di proteine con attività anti-virale, anticorpi per neutralizzare il virus, cellule immunitarie che distruggono le cellule del fegato infettate... Nel tempo, l'incapacità di coordinare la risposta immunitaria può degenerare in **infezione cronica**, che a sua volta può evolvere in **cirrosi** e **cancro al fegato**.

Epatite B

- è fortemente sintomatica (ittero, febbre, elevati livelli di transaminasi nel sangue).
- procede in infezione cronica in circa il 3% degli individui adulti, ma (attenzione!) nel 90% dei neonati (trasmissione madre-feto o durante il parto).
- 400 milioni sono portatori cronici
- Causa 1 milione di decessi l'anno
- In Italia è in calo grazie alla vaccinazione obbligatoria per neonati e adolescenti

Epatite C

- è subdola, inizialmente inapparente
- procede in infezione cronica nel 60-80% dei soggetti infettati.
- 200 milioni sono portatori cronici
- Causa mezzo milione di decessi l'anno
- è la forma più diffusa in Italia (non è ancora disponibile un vaccino)

Epatite B – prevenzione e cura.

Dal 1981 sono a disposizione **vaccini anti-HBV** estremamente efficaci, incluso quello **sviluppato all'Istituto Pasteur di Parigi da Pierre Tiollais e Marie Louise Michel**. La vaccinazione previene l'epatite in oltre il 95% dei soggetti, tra i quali i neonati da madri infette. Ciononostante, **ogni anno 4 milioni di individui al mondo contraggono il virus**, con una **mortalità di circa 1 milione/anno**, dovuta principalmente all'**evoluzione dell'infezione in cirrosi** e in **epatocarcinoma**. Il vaccino è infatti impiegato prevalentemente nei Paesi più ricchi, gli unici in cui l'infezione è molto ben controllata: solo rendendolo disponibile a tutta la popolazione si può sperare di debellare questo flagello. In Cina, per fare un esempio, la vaccinazione ha permesso anche di ridurre notevolmente l'incidenza del cancro al fegato nella popolazione. È perciò **necessario promuovere campagne di vaccinazione anti-HBV nei Paesi in via di sviluppo (in particolare l'Africa) e non abbassare la guardia nei Paesi cosiddetti "industrializzati"**.

Estendere la vaccinazione a livello mondiale per prevenire l'infezione è fondamentale, anche perché oggi **non esistono terapie antivirali in grado di eradicare il virus nei pazienti cronici: fonte continua di potenziale infezione**. Il ciclo biologico di HBV è infatti tale da fare in modo che le cellule del fegato dei soggetti malati costituiscano un serbatoio inesauribile di DNA virale. Ciò gioca un ruolo chiave nella persistenza dell'infezione e nello sviluppo del cancro al fegato e spiega perché i farmaci in uso non siano sufficienti a eradicare il virus. Sono quindi necessari **nuovi farmaci antivirali** in grado di inibire

selettivamente le diverse fasi della replicazione di HBV e oggi **molte centri di ricerca (tra cui gli IP di Roma e Parigi) sono impegnati su questo fronte.**

Epatite C – prevenzione e cura

Con circa 200 milioni di individui al mondo con epatite C cronica e malattie associate, è essenziale ricercare metodi di prevenzione (ancora non è disponibile un vaccino) e cura efficaci e fruibili da tutti. HCV è un virus a RNA e, una volta entrato nella cellula, subisce numerosi cicli di replicazione. È un processo soggetto a continui sbagli, che generano un enorme numero di “versioni” di questo incredibile virus, aumentandone le *chances* di sfuggire all’azione del sistema immunitario e dei farmaci. Conoscere il ciclo biologico di HCV ha permesso di individuare i bersagli da colpire per interromperne, da subito e in maniera diretta, la replicazione. Così oggi sono disponibili nuove terapie capaci di eradicare il virus dai pazienti cronici. Si tratta di “antivirali diretti” (*Direct-Acting Antivirals - DAAs*) che interferiscono con passaggi chiave della replicazione virale, garantendo la guarigione in oltre il 90% dei pazienti.

Costosissimi, purtroppo i DAAs per ora sono destinati solo ai casi più gravi o ai pazienti HCV trapiantati e le agenzie del farmaco lavorano perché, nel giro di pochi anni, possano essere elargiti a tutti i pazienti cronici. D’altro canto, **anche per quest’infezione, è comunque importante lo sviluppo di un vaccino**, ancora non disponibile ma essenziale per prevenire l’infezione a livello planetario, per ridurre o per eliminare gli alti costi dei DAAs e, soprattutto, l’altissima percentuale di malati e di decessi dovuti all’infezione cronica.

LA RICERCA ALL’ISTITUTO PASTEUR ITALIA

L’Istituto Pasteur di Roma finanzia numerosi i progetti di ricerca contro le epatiti.

Romano Silvestri conduce uno studio per identificare **farmaci in grado di combattere in maniera efficace e senza effetti collaterali il virus dell’epatite C** : nel suo laboratorio è stata sintetizzata una nuova classe di inibitori virali, in fase di ottimizzazione [*Eur Journal of Medicinal Chemistry*, 2015].

Nel laboratorio guidato da **Vincenzo Barnaba** si analizza come gli **squilibri del sistema immunitario contribuiscano a un ambiente favorevole allo sviluppo del cancro**. Nell’ **infezione da HCV**, una sottoclasse di linfociti T infiltrano il fegato, concorrendo alla fibrosi - prerequisito per lo sviluppo di cirrosi ed epatocarcinoma [*Journal of Infectious Diseases*, 2016]. Presso lo stesso laboratorio, **Silvia Piconese** studia come il metabolismo dei grassi possa influenzare l’attività delle cellule che proteggono l’organismo dall’intensa infiammazione che si verifica a seguito di infezione. È inoltre **in corso una collaborazione con l’Istituto Pasteur di Parigi, per studiare la complessa risposta immunitaria in caso di infezione cronica da HBV**.

Il gruppo guidato da **Marco Tripodi** studia **le cause molecolari e i marcatori di gravità delle patologie correlate all’epatite virale** e ha descritto il meccanismo che lega l’infezione al fegato grasso [*Journal of Proteome Research*, 2012]. Più recentemente, ha individuato nuovi biomarcatori per la diagnosi precoce della fibrosi nei pazienti con epatite C [*Proteomics*: 2014].