

Maraviroc: un inibitore del co-recettore CCR5 con un unico profilo di efficacia e tollerabilità in diversi scenari clinici dell'infezione da HIV-1

Stefano Rusconi¹, Elisa Colella¹, Paola Vitiello²

¹Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche (DIBIC) "Luigi Sacco",
Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive, Milano;

²Divisione di Malattie Infettive, Ospedale di Circolo, Busto Arsizio (VA)

Introduzione

La terapia antiretrovirale intesa nel suo significato più completo (HAART) si è consolidata negli anni come il trattamento standard dell'infezione da HIV (1). Accanto agli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (N(n) RTI), agli inibitori nonnucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI) e agli inibitori della proteasi (PI), altre classi di farmaci antiretrovirali, quali gli inibitori dell'integrasi e gli inibitori del co-recettore CCR5, che inibiscono l'entrata di HIV nella cellula ospite (*Figura 1*), hanno mostrato evidenza di essere efficaci nei soggetti HIV+ sia naïve che experienced (2). L'impiego di potenti regimi terapeutici è stata la ragione primaria del declino altamente significativo nella morbilità e nella mortalità HIV-correlata (3).

Maraviroc (UK-427,857; MVC) è un antagonista del co-recettore CCR5, approvato dall'FDA, dall'EMA e dal Ministero della Salute per il trattamento dell'infezione da HIV. A tutt'oggi è l'unico composto appartenente a questa classe farmacologica che ha superato tutte le fasi dei test clinici ed è stato autorizzato per l'uso umano. MVC non è stato utilizzato unicamente nell'infezione da HIV e recenti evidenze sperimentali ne descrivono l'im-

piego potenziale in forme complicate di artrite reumatoide, attualmente l'antagonista del co-recettore CCR5 è in sperimentazione di fase II nella cura di questa malattia (4), e nella prevenzione della Graft-Host Disease (5), in quanto in grado di bloccare la chemiotassi linfocitaria.

Maraviroc è in grado di inibire unicamente il co-recettore CCR5 di HIV-1 e non CXCR4, l'altro co-recettore di HIV-1 (*Figura 2*). Pertanto previa la somministrazione di MVC è necessario determinare il tropismo virale.

Solitamente la determinazione è eseguibile tramite test commerciali fenotipici (Trofile[®], Monogram, South San Francisco, CA, USA) ma preferibilmente mediante test genotipici sulla porzione V3 della proteina gp120 seguiti dall'interpretazione tramite algoritmo (6, 7). Il fallimento terapeutico con MVC è solitamente correlato all'emergenza di ceppi CXCR4-tropici o con tropismo dual-mixed (8-10).

Efficacia virologica di Maraviroc

Maraviroc è stato sperimentato sia in soggetti naïve che in soggetti già in terapia antiretrovirale. A settembre 2008 sono stati riportati i dati di sicurezza ed efficacia nei soggetti experienced a 48 settimane dello studio MOTIVATE 1 e 2 (11). In questi 2 studi di fase IIb-III erano paragonati 3 regimi terapeutici: MVC b.i.d., MVC q.d. e placebo, ciascuno in combinazione con il background terapeutico ottimizzato (OBT). I risultati complessivi degli studi hanno mostrato che i soggetti nei 2 bracci trattati con MVC

Indirizzo per la corrispondenza:

Stefano Rusconi

Dipartimento di Scienze Biomediche
e Cliniche (DIBIC) "Luigi Sacco"

Divisione Clinicizzata di Malattie Infettive

Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano

E-mail: stefano.rusconi@unimi.it

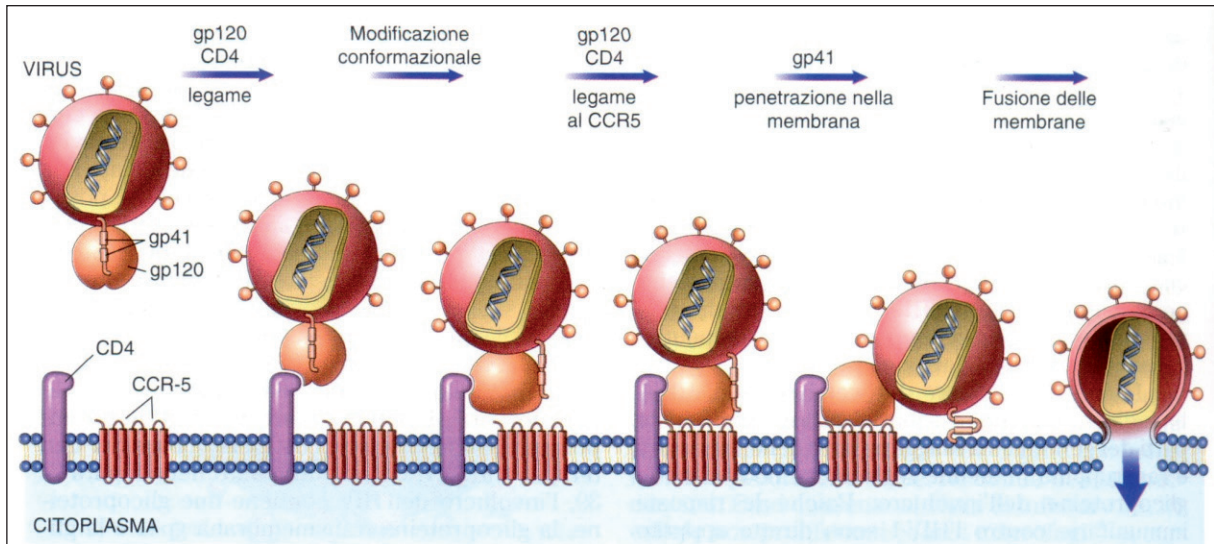


Figura 1

Meccanismi molecolari dell'entrata di HIV nella cellula ospite.

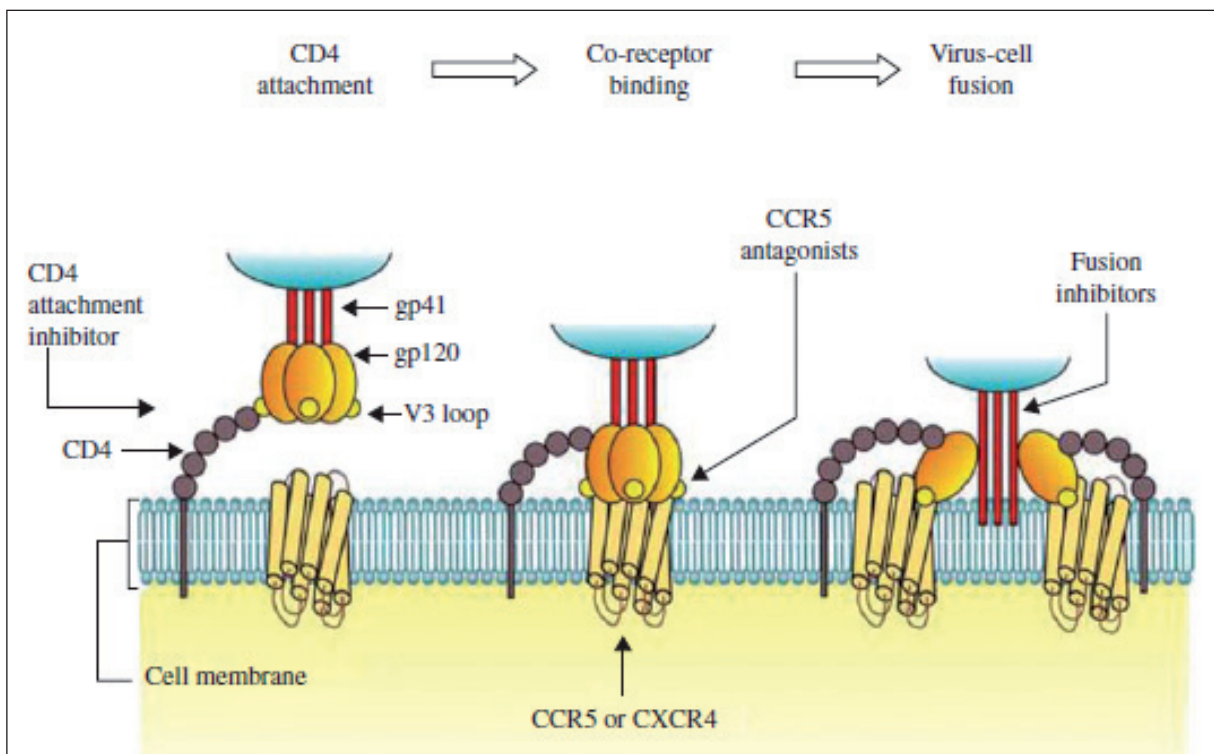


Figura 2

Entrata di HIV nella cellula e meccanismo d'azione di maraviroc.

Nota: Maraviroc si lega allostericamente al co-recettore, inducendo cambiamenti conformazionali che prevengono il legame della gp120 alla cellula. Un legame sequenziale della gp120 al CD4 e al co-recettore CCR5 o CXCR4 porta al rilascio di gp41 con successiva fusione della membrana virale con la membrana ospite. Modificato da: Linos Vandekerckhove, Chris Verhofstede and Dirk Vogelaers. Maraviroc perspectives for use in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63: 1087-1096.

mostravano valori di HIV-RNA al di sotto del limite di rilevabilità in una percentuale maggiore (delta +29%) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo. Questo era anche evidenziato dalle sottoanalisi dello studio, andando a stratificare i soggetti secondo alti valori di HIV-RNA (>100.000 copie/mL) e bassi valori di linfociti CD4 (<50/mm³) all'arruolamento (8). La durabilità del regime contenente MVC è stata dimostrata durante tutta la durata dello studio (96 settimane) rispetto al regime con OBT (12): solo lo 0,6% e l'1,2% dei soggetti che ricevevano MVC b.i.d. e MVC q.d. hanno dovuto effettuare un'interruzione del trattamento a causa di inefficacia virologica tra le settimane 48 e 96 dello studio.

La differenza nella risposta virologica tra i bracci di studio che comprendevano MVC ed il braccio con il solo OBT è paragonabile con la differenza osservata con altri regimi includenti nuovi farmaci antiretrovirali in soggetti experienced: raltegravir aveva mostrato una differenza del 29% (13) e darunavir una differenza del 35% (14) quando paragonati ai regimi contenenti il solo OBT.

L'efficacia virologica nei soggetti naïve è stata valutata nello studio MERIT (15). In questo scenario clinico, MVC era stato confrontato con efavirenz, entrambi in combinazione con zidovudina/lamivudina in soggetti che albergavano un virus CCR5-tropico. Anche in questo studio MVC era somministrato secondo le 2 modalità b.i.d. e q.d. Il braccio MVC q.d. era stato interrotto poiché non era riuscito a raggiungere il criterio di non-inferiorità alla settimana 16 dello studio. A 48 settimane, MVC non ha raggiunto la non-inferiorità rispetto ad efavirenz quando è stata considerata la percentuale di soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL (65,3% per MVC 69,3% per efavirenz). Il confronto tra i due bracci superava l'intervallo di confidenza del 95% pre-specificato nello studio (+/-10%) che definiva la non-inferiorità. Un numero maggiore di soggetti nel braccio MVC aveva interrotto il trattamento per perdita di efficacia (11,9% 4,2%), ma un numero inferiore aveva interrotto per effetti collaterali (4,2% 13,6%).

La nuova analisi dello studio MERIT ha escluso i soggetti che all'arruolamento albergavano un virus con tropismo X4 o dual-mixed analizzato con il test fenotipico Trofile®-ESTA a più alta sensibilità (in grado di evidenziare popolazioni virali con un dato

tropismo in una quantità del 0,3%). Questa analisi ha mostrato la non-inferiorità tra i due bracci dello studio secondo l'end-point primario, cioè la proporzione di soggetti con HIV-RNA <50 copie/mL a 48 settimane: 68,5% per MVC 68,3% per efavirenz. Inoltre, la re-analisi aveva indicato che anche il dosaggio q.d di MVC sarebbe stato efficace dal punto di vista virologico, elemento questo che è stato evidenziato anche in successivi protocolli terapeutici (16-19).

Anche nei soggetti HIV+ con la necessità di modificare il proprio regime antiretrovirale in presenza di un successo virologico ma di effetti collaterali, MVC può rappresentare una valida alternativa in quanto è in grado di mantenere il controllo della replicazione di HIV, come evidenziato dalla pratica clinica (20).

Maraviroc e risposta immunologica

Maraviroc si è dimostrato essere efficace non solo nel sopprimere la replicazione virale ma anche nel favorire il recupero immunologico (11).

Una sottoanalisi dello studio MOTIVATE, studio in doppio cieco dove MVC o placebo, associati ad OBT sono stati somministrati una o due volte al giorno, ha dimostrato che l'incremento di CD4+ nel braccio di MVC era significativamente maggiore rispetto al braccio di controllo (p<0,0001) anche nei pazienti che andavano incontro a fallimento virologico (11, 21).

Lo studio MERIT ha invece confrontato la somministrazione di MVC efavirenz, entrambi associati a zidovudina/lamivudina in pazienti naive al trattamento antiretrovirale con infezione da HIV CCR5 tropico. I risultati di tale studio hanno dimostrato che i pazienti che assumevano MVC ottenevano un maggior incremento di conta cellule CD4 rispetto a coloro che assumevano efavirenz (22). Inoltre si è osservato che nel braccio MVC, pazienti con meno di 200 cellule CD4/mm³ al baseline, hanno ottenuto un incremento di tale conta al di sopra di questa soglia durante le 96 settimane di osservazione (23).

In un altro studio è stato dimostrato un significativo incremento di cellule CD4 in pazienti con infezione da virus HIV non-R5 tropico assumenti MVC rispetto al braccio di controllo. Tale studio ha

provato l'efficacia di MVC anche in questa categoria di soggetti dimostrando che la soppressione delle popolazioni R5 tropiche in un contesto di co-presenza con virus X4 tropici può essere un fattore importante nel determinare il recupero immunologico. Un'altra spiegazione può derivare dal fatto che una riduzione dell'attivazione immunitaria come risultato del blocco del co-recettore CCR5 associato alla soppressione virologica, può favorire il rilascio di cellule CD4+ dai reservoirs linfoidi al plasma (24). Un'altra spiegazione può implicare il fatto che il blocco del recettore da parte del farmaco può portare ad un prolungamento dell'emivita di cellule CD4, attribuibile ad una riduzione del processo apoptotico o di altri meccanismi (8).

È stato osservato inoltre rialzo della conta CD4+ anche in pazienti assumenti MVC durante fallimento virologico rispetto ad un braccio di controllo. In particolare si è osservato guadagno immunologico maggiore in coloro che avevano ceppi R5 rispetto a coloro con ceppo X4 o dual tropico che comunque ottenevano incremento dei CD4+ maggiore rispetto al braccio con placebo. Questi risultati provano che l'effetto di MVC sulle cellule CD4+ può essere indipendente dall'espansione di virus X4 tropici in pazienti che falliscono a regime contenente MVC (9).

Proprietà antinfiammatorie di Maraviroc

CCR5 è il recettore 5 della chemochina CC contenente 352 residui aminoacidici. Esso è in grado di legare multipli ligandi di chemochine naturali quali MIP-1 α , MIP-1 β , la proteina RANTES e la proteina chemotattica dei monociti MCP-2 (25). Tra questi ligandi, RANTES e MIP-1 α possono legare altri recettori per chemochine CC, mentre MIP-1 β è noto per essere il più specifico per CCR5. La trasduzione del segnale attraverso tale corecettore sembra svolgere un ruolo importante sia in processi fisiologici, che patologici dell'infiammazione ed ematopoiesi (26). Esso interagisce con tali chemochine che mediano il trafficking e la funzione di linfociti T effettori, macrofagi e cellule dendritiche immature verso i siti di infiammazione (27). Quando i recettori vengono legati dalle proprie chemochine, possono essere internalizzati, alterando la loro capacità di legarsi ai ligandi. Una volta internalizzati, questi corec-

tori tendono ad essere riutilizzati successivamente sulla superficie cellulare. La maggior parte delle chemochine attiva più di un recettore, in particolare, il CCR5 può legare diverse chemochine (28).

Una delezione delle basi in posizione 32 del gene codificante il CCR5 (CCR5-delta32), collocato sul cromosoma 3, comporta la sintesi di una proteina non funzionale. Tale delezione è stata osservata in un'alta percentuale della popolazione caucasica (eterozigosi del 10-20% e omozigosi nell'1% della popolazione) (29), è stato quindi ipotizzato che la distribuzione squilibrata di tale allele possa essere stata causata da una pressione ambientale selettiva positiva. Gli individui che possiedono tale delezione e che quindi non espongono il CCR5 sulla superficie cellulare, non hanno mostrato gravi patologie né un'aumentata suscettibilità alle malattie infettive con l'eccezione di un possibile ruolo del CCR5 nel limitare l'infezione da West Nile virus (30).

È stato supposto che la delezione 32 causi un'alterazione nella risposta T cellulare all'infiammazione. Un esempio è che la presenza dell'allele CCR5-delta32 nei soggetti riceventi allotrapianto, costituisce un fattore indipendente e protettivo associato a ridotto rischio di Graft-Host Disease e rigetto d'organo sebbene non si conosca ancora il meccanismo di tale effetto (31).

In effetti, i primi inibitori del CCR5 furono sviluppati proprio per il loro possibile significato terapeutico nel modulare la risposta immunologica nei trapianti (32). L'effetto della delezione CCR5-delta32 sull'espressione di altri geni è stata inoltre studiata per il CXCR4. Il prodotto del gene CCR5-delta32 è in grado di formare un complesso intracellulare con il recettore CXCR4 prevenendo la sua espressione sulla superficie cellulare. Sebbene il meccanismo sia stato ben descritto, c'è controversia sul fatto che questo complesso sia sufficiente per sopprimere il CXCR4 (33).

Per quanto riguarda l'infezione da HIV, è stato osservato che la progressione e la trasmissione di tale infezione è nettamente ridotta in soggetti che possiedono la delezione dell'allele CCR5-delta32. In particolare, soggetti infetti da HIV definiti "long term non progressors" (LTNPs), ovvero soggetti che mantengono CD4 >500 mm³ e carica virale <10.000 copie/mL per molti anni senza necessità d'intraprendere la terapia antiretrovirale, sono portatori etero-

zigoti di tale polimorfismo con frequenza più elevata rispetto a soggetti definiti “progressors”. Anche soggetti esposti al virus di HIV, ma che non hanno mai contratto l’infezione, che posseggono una copia di tale polimorfismo dimostrano avere una riduzione dell’espressione del CCR5 sulle cellule CD4+ e una più lenta progressione verso la malattia AIDS conclamata (34, 35). Individui omozigoti per questa delezione sono resistenti all’infezione da virus CCR5 tropico per mancata espressione del co-recettore sulle cellule bersaglio (35).

In considerazione di quanto descritto finora, è intuibile che MVC, quale antagonista del CCR5, abbia dimostrato attività antiinfiammatoria.

Maraviroc possiede, la capacità di inibire la migrazione di cellule dell’immunità innata attraverso un meccanismo indipendente dal suo puro effetto antiretrovirale. Tale farmaco, potrebbe quindi avere un ruolo potenziale della down-regolazione dell’inflammation cronica HIV-correlata bloccando il ricircolo e il trafficking di macrofagi e cellule dendritiche verso i siti d’inflammation (36).

Un sottostudio eseguito all’interno dello studio MERIT, ha suggerito una potenziale attività antiinfiammatoria di MVC attraverso l’osservazione di una più rapida riduzione dell’espressione di CD38+ sulle cellule CD4+ e delle concentrazioni di D-dimero nel plasma rispetto ai pazienti assumenti efavirenz (37).

Un altro studio condotto su pazienti che possedevano carica virale soppressa e che introducevano MVC nel proprio regime terapeutico, ha dimostrato una riduzione significativa dei valori plasmatici del marcatore solubile d’inflammation sCD30 (38).

Un distretto direttamente colpito dallo stato infiammatorio cronico dovuto alla presenza di infezione da HIV è sicuramente il sistema nervoso centrale. Numerosi sono gli studi condotti sulla possibile efficacia di MVC in tale sito e controversi sono i risultati. Uno studio condotto da Gramegna et al. ha dimostrato la capacità di MVC di inibire in maniera dose-dipendente il rilascio e l’espressione della metallo proteinasi della matrice 9 da parte di astrociti posti in coltura. Tale metallo proteinasi rilasciata dalle cellule gliali, rappresenta un evento chiave della patogenesi della demielinizzazione HIV correlata (39).

Uno studio contrastante, condotto da Lisi et al., seppur osservasse un’espressione genica pro-infiam-

matoria stimolata dalla proteina virale gp120CN54, ma down-regolata da MVC, mostrava un incremento dell’attivazione pro-infiammatoria esercitata da tale farmaco in compresenza di IFN γ e gp120CN54.

Tale fenomeno può essere spiegato considerando l’up-regolazione di IFN γ sull’espressione di CCR5 sulla superficie cellulare (40).

Tollerabilità di Maraviroc

Da sempre gli effetti collaterali e tossici della terapia antiretrovirale, legati soprattutto all’azione degli inibitori della trascrittasi, rappresentano il principale problema per l’ottenimento e il mantenimento del successo terapeutico.

In particolare la tossicità e l’impatto metabolico dei farmaci giocano un ruolo chiave nell’ostacolare l’aderenza agli schemi di terapia antiretrovirale.

Maraviroc è caratterizzato da un buon profilo di tolleranza, qualitativamente diverso da quello di molecole appartenenti ad altre classi, con ridotto rischio di eventi avversi e tossicità d’organo e caratterizzato da un basso rischio di interazioni farmacologiche, contenuto dall’aggiustamento dei dosaggi in considerazione dei farmaci di accompagnamento. Da sottolineare, per la frequente presenza di coinfezione con che MVC ha dimostrato un profilo farmacocinetico favorevole quando utilizzato in combinazione con la rifampicina, mentre molti altri antiretrovirali presentano interazioni sfavorevoli. E anche per quanto riguarda le infezioni con virus epatitici non è emersa evidenza di un maggior rischio di tossicità epatica rispetto ai controlli.

Considerando il fatto che MVC è un farmaco di recente approvazione, i dati riguardo la sua tollerabilità sono ancora limitati. Eventi avversi a lungo termine come neoplasie e osteopenia impiegano mesi o anni a svilupparsi. Inoltre, considerando che MVC viene sempre somministrato in associazione ad altri farmaci, è difficile stabilire una correlazione diretta tra questo farmaco e particolari eventi avversi (41). Nello studio MOTIVATE i principali eventi avversi di grado 2-4 segnalati sono stati: diarrea, astenia, febbre, infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea e nausea (11).

Il basso impatto metabolico rende MVC un trat-

tamento con un buon profilo anche di tollerabilità cardiovascolare.

Esistono presupposti favorevoli per attribuire al farmaco un ruolo nella protezione dell'osso legata alla capacità di impedire, attraverso l'inibizione del CCR5, ingresso del virus negli osteoblasti, che ne induce l'apoptosi.

Maraviroc si diffonde a concentrazioni adeguate nel sistema nervoso centrale e nell'apparato genitale femminile, noti reservoirs virali e garantisce un efficace controllo dell'infezione in questi compartimenti senza il rischio di determinare tossicità sistemica.

Inoltre con MVC non è stato osservato un aumento di IRIS (sindrome da immunoricostruzione). La riduzione dell'incidenza di IRIS è ascrivibile all'effetto antiinfiammatorio degli inibitori del CCR5.

La nuova sfida nella gestione dell'infezione da HIV è rappresentata dalla prevenzione delle comorbidità AIDS correlate, la disponibilità di HAART efficaci ha infatti aumentato le aspettative di vita dei pazienti, esponendoli al rischio di sviluppare patologie legate all'invecchiamento. Da tutti questi elementi emerge come MVC abbia un ruolo del tutto particolare nella terapia antiretrovirale. Le evidenze cliniche hanno consentito di modificare gli obiettivi della terapia di HIV creando un nuovo paradigma della terapia antiretrovirale e sono alla base delle raccomandazioni delle linee guida internazionali e nazionali (42).

Considerando le interazioni enzimatiche, MVC necessita un aggiustamento posologico a seconda delle terapie concomitanti, come indicato nella *Tabella 1*.

Inoltre, la posologia per i soggetti con compromissione renale è modificata dalla somministrazione

standard. Per i soggetti con clearance della creatinina >30 - <80 mL/minuto, il dosaggio di MVC deve essere 150 mg ogni 12 o 24 ore, in particolare ogni 24 ore quando associato a PI/r, mentre per una clearance della creatinina <30 mL/minuto MVC deve essere impiegato con cautela specialmente se è concomitante un trattamento con inibitori potenti del citocromo CYP3A4 (Celsenti[®], Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RCP).

Maraviroc per l'intensificazione terapeutica nei soggetti immunologici non-responders (INR)

Nonostante la soppressione prolungata della replicazione di HIV, una discreta percentuale tra i soggetti HIV-1-positivi, che possiamo stimare intorno al 15-30%, non riesce a ricostituire il proprio patrimonio immunitario, compromesso inizialmente dall'infezione virale. Questi soggetti sono teoricamente a rischio di sviluppare infezioni opportunistiche o tumori AIDS-defining. In passato sono stati condotti alcuni tentativi, particolarmente con l'interleuchina-2 (IL-2) per incrementare il numero e la funzionalità dei linfociti CD4, ma questo tentativo non è andato a buon fine nel follow-up prolungato (43). Ci sono stati report aneddotici dell'uso di MVC al fine di aumentare la risposta immune negli individui INR (44, 45), ma a causa del numero esiguo dei soggetti considerati non è stato possibile alcuna conclusione. Recentemente sono stati condotti 2 trial randomizzati con un numero valido di soggetti arruolati. Il primo condotto da P. Hunt all'UCSF non ha evidenziato un guadagno significativo di linfociti CD4 accanto ad un incremento dei

Tabella 1 - Posologia di Maraviroc a seconda di differenti terapie concomitanti.

Terapie concomitanti	Dosaggio Maraviroc
PI eccetto TPV/r e FPV/r chetoconazolo, itraconazolo, claritromicina, telitromicina, rifabutina + PI/r (ad esclusione di TPV/r e FPV/r), EFV+ATV/r o LPV/r o SQV/r o DRV/r, ETR+DRV/r	150 mg b.i.d.
EFV, rifampicina in assenza di un potente inibitore del citocromo CYP3A4	600 mg b.i.d.
NVP, TPV/r, FPV/r, RAL, TDF, 3TC, ZDV, fluconazolo, sulfametossazolo/trimetoprim, pegIFN+RBV, metadone, buprenorfina, statine, midazolam, etinilestradiolo, levonorgestrel	300 mg b.i.d.

PI: inibitori della proteasi, TPV: tipranavir, r: ritonavir, FPV: fosamprenavir, EFV: efavirenz, ATV: atazanavir, LPV: lopinavir, SQV: saquinavir, DRV: darunavir, ETR: etravirina, NVP: nevirapina, RAL: raltegravir, TDF: tenofovir DF, 3TC: lamivudina, ZDV: zidovudina, pegIFN: interferone pegilato, RBV: ribavirina.

markers di attivazione linfocitaria tramite l'intensificazione con MVC (46) ed il secondo, uno studio multicentrico coordinato dall'Università degli Studi di Milano, ha evidenziato un incremento significativo di linfociti CD4 nei soggetti INR con una conta CD4 <200 mm³ e un aumento molto significativo dei livelli plasmatici di interleuchina-7 (IL-7) grazie alla somministrazione di MVC (47). Tra le strategie ancora più innovative, proprio la somministrazione di IL-7 sembra essere utile nel forzare il blocco del sistema immune negli INR (48). Ancora più innovativa è l'idea di somministrare i probiotici al fine di prevenire la traslocazione microbica e impedire l'aumento dei livelli plasmatici di lipopolisaccaridi che si osserva negli INR (49).

Conclusioni

Maraviroc rappresenta un inibitore altamente selettivo del co-recettore CCR5. Tale recettore è utilizzato da HIV-1 come "docking station" ed è intuitivo che questo bersaglio sia uno degli obiettivi della terapia antiretrovirale, anche se, come abbiamo visto, MVC è utilizzato nella terapia dell'artrite reumatoide e nella GVHD. La terapia antiretrovirale deve giovare di un armamentario farmaceutico sempre più esteso, tale da superare le resistenze che eventualmente dovessero insorgere e gli effetti collaterali, sia clinici che di laboratorio, che possono minare il successo terapeutico. Inoltre, unica molecola nel panorama attuale, MVC possiede un'azione immunomodulatoria, sia quantitativa che qualitativa, sull'immunità cellulo-mediata. È stato utilizzato con beneficio sia nei soggetti naive che experienced ed anche in altre popolazioni più complesse, quali gli INR. Maraviroc potrebbe essere utilizzato più precocemente nel corso dell'infezione da HIV, quando la maggioranza del virus circolante è sicuramente CCR5-tropico, ed anche in scenari particolari quali l'infezione acuta ed in questo senso alcune sperimentazioni sono in corso. Al pari di ogni altra molecola che si affaccia nell'arena clinica, anche perché MVC interagisce con un recettore umano, dovranno essere monitorati gli effetti a lungo termine sul soggetto trattato, specialmente riguardo l'impatto sul sistema immune e l'insorgenza di patologie neoplastiche.

Bibliografia

1. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2010; 304: 321-333.
2. Moyle G, Gatell J, Perno C-F, Ratanasuwan W, Schechter M, Tsoukas C. Potential for new antiretrovirals to address unmet needs in the management of HIV-infection. *AIDS Patient Care STDs* 2008; 22: 459-471.
3. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
4. Maraviroc in rheumatoid arthritis - ClinicalTrials.gov. Consultabile da: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00427934>
5. Reshef R, Luger SM, Hexner EO, et al. Blockade of lymphocyte chemotaxis in visceral graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 135-145.
6. Vandekerckhove L, Wensing A, Kaiser R, et al. European guidelines on the clinical management of HIV-1 tropism testing. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 394-407.
7. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, et al. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol* 2010; 33: 195-206.
8. Saag M, Goodrich J, Fatkenheuer G, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of maraviroc in treatment-experienced patients infected with non-R5 HIV-1. *J Infect Dis* 2009; 199: 1638-1647.
9. Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1442-1455.
10. Vandekerckhove L, Verhofstede C, Vogelaers D. Maraviroc: perspectives for use in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 1087-1096.
11. Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429-1441.
12. Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, et al. Two-year safety and virologic efficacy of maraviroc in treatment-experienced patients with CCR5-Tropic HIV-1 infection: 96-week combined analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 558-564.
13. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339-354.
14. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet* 2007; 369: 1169-1178.
15. Cooper DA, Heera J, Goodrich J, et al. Maraviroc ver-

- sus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2010; 201: 803-813.
16. Nozza S, Galli L, Antinori A, et al. Maraviroc 150 mg QD plus lopinavir/ritonavir, a NRTIs-sparing regimen for naïve patients: preliminary 48-weeks results. 6th International AIDS Society, Rome, Italy, July 17-20, 2011, abstract CDB325.
 17. Portsmouth S, Craig C, Mills A, et al. 48-week results of a dual-therapy regimen of once-daily maraviroc (MVC) 150 mg in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) + ATV/r in treatment-naïve (TN) patients infected with CCR5-tropic HIV-1. 6th International AIDS Society, Rome, Italy, July 17-20, 2011, abstract TUAB0103.
 18. Mills A, Mildvan D, Podzamczar D, et al. Safety and immunovirological activity of once daily maraviroc (MVC) in combination with ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) compared to emtricitabine 200 mg/tenofovir 300 mg QD (TDF/FTC) + ATV/r in treatment-naïve patients infected with CCR5-tropic HIV-1 (Study A4001078): a week 24 planned interim analysis. 18th International AIDS Conference, Vienna, Austria, July 18-23, 2012, abstract THLBB203.
 19. Okoli C, Siccardi M, Thomas-William S, et al. Once daily maraviroc 300 mg or 150 mg in combination with ritonavir-boosted darunavir 800/100 mg. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 671-674.
 20. Reuter S, Braken P, Jensen B, et al. Maraviroc in treatment-experienced patients with HIV-1 infection - experience from routine clinical practice. *Eur J Med Res* 2010; 15: 231-237.
 21. Asmuth DM, Goodrich J, Cooper DA, et al. CD4+ T-cell restoration after 48 weeks in the maraviroc treatment-experienced trials MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54: 394-397.
 22. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 125-132.
 23. Lazzarin A, Battegay M, Cooper DA, et al. CD4+ cell restoration at 48 weeks in the maraviroc (MVC) treatment-naïve (TN) MERIT trial. 48th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2008). Washington, DC. October 25-28, 2008. Abstract H-1248.
 24. Silvestri G, Paiardini M, Pandrea I, et al. Understanding the benign nature of SIV infection in natural hosts. *J Clin Invest* 2007; 117: 3148-3154
 25. Wells TNC, Power CA, Lusti-Narasimhan M, et al. Selectivity and antagonism of chemokine receptors. *J Leuk Biol* 1996; 59: 53-60.
 26. Choi WT, An J. Biology and clinical relevance of chemokines and chemokine receptors CXCR4 and CCR5 in human diseases. *Exp Biol Med* (Maywood). 2011; 236: 637-647.
 27. Oppermann M. Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. *Cell Signal* 2004; 16: 1201-1210.
 28. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242.
 29. Stephens JC, Reich DE, Goldstein DB, et al. Dating the origin of the CCR5-Delta32 AIDS-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1507-1515.
 30. Lim JK, Glass WG, McDermott DH, Murphy PM. CCR5: no longer a "good for nothing" gene-chemokine control of West Nile virus infection. *Trends Immunol* 2006; 27: 308-312.
 31. Schroder C, Pierson RN, Nguyen BN, et al. CCR5 blockade modulates inflammation and alloimmunity in primates. *J Immunol* 2007; 179: 2289-2299.
 32. Li J, Xia J, Zhang K, Xu L. Suppression of acute and chronic cardiac allograft rejection in mice by inhibition of chemokine receptor 5 in combination with cyclosporine A. *J Surg Res* 2009; 157: 81-90.
 33. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 96-103.
 34. Poropatich K, Sullivan DJ Jr. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non-progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non-progression. *J Gen Virol* 2011; 92 (Pt 2): 247-268.
 35. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. *Science* 1996; 273: 1856-1862.
 36. Rossi R, Lichtner M, De Rosa A, et al. In vitro effect of anti-human immunodeficiency virus CCR5 antagonist maraviroc on chemotactic activity of monocytes, macrophages and dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2011; 166: 184-190.
 37. Funderburg N, Kalinowska M, Eason J, et al. Effect of maraviroc and efavirenz on markers of immune activation and inflammation and associations with CD4+ cell rises in HIV-infected patients. *PLoS One* 2010; 5: e13188.
 38. Vitiello P, Brudney D, MacCartney M, et al. Responses to switching to maraviroc-based antiretroviral therapy in treated patients with suppressed plasma HIV-1-RNA load. *Intervirology* 2012; 55: 172-178.
 39. Gramegna P, Latronico T, Branà MT, et al. In vitro downregulation of matrix metalloproteinase-9 in rat glial cells by CCR5 antagonist maraviroc: therapeutic implication for HIV brain infection. *PLoS One* 2011; 6: e28499.
 40. Lisi L, Tramutola A, De Luca A, et al. Modulatory effects of the CCR5 antagonist maraviroc on microglial pro-inflammatory activation elicited by gp120. *J Neurochem* 2012; 120: 106-114.
 41. Lieberman-Blum SS, Fung HB, Bandres JC. Maraviroc: a CCR5-receptor antagonist for the treatment of HIV-1 infection. *Clin Ther* 2008; 30: 1228-1250.

42. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG-HIV). Luglio 2012. Consultabile da: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1793_allegato.pdf
43. Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 1548-1559.
44. Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response. *AIDS* 2009; 23: 869.
45. Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. *AIDS* 2009; 23: 1911-1913.
46. Hunt P, Shulman N, Hayes T, et al. Immunomodulatory Effects of MVC intensification in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery during suppressive ART. 18th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2011); 27 February - 2 March 2011; Boston, MA, abstract 153LB.
47. Vitiello P, Merlini E, Colella E, et al. Maraviroc as intensification strategy in immunological non-responder HIV+ patients with virologic success on HAART. 19th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections (CROI 2012); March 5-8 2012; Seattle, WA, abstract 630.
48. Lévy Y, Sereti I, Tambussi G, et al. Effects of recombinant human Interleukin 7 on T-cell recovery and thymic output in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: results of a phase I/IIa randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 291-300.
49. Brenchley J. Mechanisms underlying microbial translocation and novel therapeutic interventions to reduce microbial translocation-induced immune activation. Italian Conference on AIDS and Retroviruses (ICAR 2012), 10-12 giugno 2012, Napoli.