



## **INTRODUZIONE E BIBLIOGRAFIA**

2.400.000.000 persone (il 40% della popolazione mondiale) vivono in paesi a rischio malaria.

Si stima che nel mondo colpisca ogni anno dai 300 ai 500 milioni di persone.

Il 90% dei casi sono nell'Africa sub sahariana dove la malaria è la prima causa di morte e il numero di casi è aumentato del 40% negli ultimi 25 anni.

La mortalità è superiore ai 2 milioni di persone all'anno; la maggior parte dei casi avviene tra i bambini e nelle aree più depresse dell'Africa dove non esistono servizi sanitari

La malaria uccide un bambino ogni 30 secondi. 3000 bambini al giorno al di sotto dei 5 anni.

La Malaria è endemica in 101 paesi: 45 in Africa, 21 in Sud America, 4 in Europa, 14 in Medio Oriente, 8 nel sud est asiatico e 9 nell'area del Pacifico.

il 50% dei malati africani non risponde più alla cloroquina (il principale antimalarico), a causa di prescrizioni e impieghi scorretti. Altri farmaci costano da 10 a 100 volte di più della cloroquina

Per ridurre del 50% le morti per malaria sarebbe necessario un investimento di un miliardo di dollari.

Riferendosi invece a questioni più generali, ma collegate con il problema malaria:

Il 90% degli investimenti per la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci è destinato a problemi sanitari che riguardano il 10% della popolazione mondiale.

In molti paesi poveri, i farmaci essenziali non sono disponibili per questioni logistiche o carenze infrastrutturali. Spesso la corruzione, la scadente qualità dei farmaci prodotti localmente e il continuo proliferare sul mercato di farmaci contraffatti, e l'inadeguatezza professionale degli operatori sanitari locali peggiorano la situazione sanitaria..

L'1,2% dei decessi per malattie infettive avviene nei paesi

industrializzati contro il 43% nei paesi a basso reddito.

L'Africa acquista l'1% dei farmaci prodotti.

Su 1.233 farmaci immessi sul mercato negli ultimi 25 anni solo 13 hanno un'indicazione specifica per le malattie tropicali.

Nel Sud del mondo e nei paesi in transizione dell'Est europeo ci sono circa due miliardi di persone che non hanno accesso alle cure adatte.

Il 75% della popolazione mondiale, quella che vive nei paesi a basso reddito, ha a disposizione l'8% dei farmaci prodotti nel mondo.

Un miliardo e trecento milioni di persone non hanno accesso all'acqua potabile.

FONTE:

*OMS e Medici Senza Frontiere.*

**BIBLIOGRAFIA DEL DOSSIER:**

<http://homepages.uel.ac.uk/4474p/curre.htm>

[http://www.medithema.it/100\\_parole/C\\_61.htm](http://www.medithema.it/100_parole/C_61.htm)

<http://www.malaria.org>

<http://www.who.int/tdr/diseases/malaria/update.htm>

[www.area.cs.cnr.it/imseb/malaria/biblio/viaggi.htm](http://www.area.cs.cnr.it/imseb/malaria/biblio/viaggi.htm)

<http://www.novartis.it/press/1999/990126.htm>

<http://www.sanita.it/malinf/Rischi/malaria.htm>

<http://pages.whowhere.com/health/marionpuhl/>

<http://www.ceses.org/eurosurveillance/v4n8/En35-524.htm>

[http://www.scienzanuova.it/numeri/n01/n01\\_030.htm](http://www.scienzanuova.it/numeri/n01/n01_030.htm)

<http://web.tiscali.it/liceoasproni/biomondi/MALARIA/Malaria3.htm>

<http://www.iss.it/sanita/index.htm>

## BREVE STORIA DI UNA MALATTIA SOTTOVALUTATA

La malaria è praticamente assente dai programmi di ricerca biomedica sia privati che pubblici dei paesi industrializzati: per questo la si classifica tra le malattie "orfane", per indicare in modo figurato come non si trovi al centro degli interessi dei centri di ricerca e delle case farmaceutiche.

Fino a una cinquantina di anni fa anche Europa e Stati Uniti si preoccupavano di studiare questa malattia: esistevano infatti anche in Italia zone con endemismo malarico, lungo delta del Po, in Sardegna o nell'Agro Pontino. L'introduzione del DDT ha portato al totale sradicamento di questa malattia in Italia e nel resto d'Europa, nonché negli Stati Uniti e negli altri paesi industrializzati.

L'intervento agiva essenzialmente sull'anofele, la zanzara vettore della malaria, affiancato dall'uso di una terapia farmacologica per i casi relativamente limitati che sopravvivevano negli anni successivi, fino a che la parallela riduzione del vettore e la scomparsa dei serbatoi umani di agente malarico hanno portato alla totale sparizione del morbo.

Negli stessi anni, e con metodi analoghi, si è avuta anche una notevole contrazione dei casi di malaria nei paesi tropicali: si è ottenuto un risultato positivo in India, dove nei primi anni Cinquanta si contavano oltre 70 milioni di nuovi casi di malaria all'anno, e circa 800.000 morti. L'uso estensivo del DDT, insieme a quello dei farmaci antimalarici, ha portato verso la metà degli anni Sessanta a una riduzione a poco più di 100.000 casi all'anno, con una quasi totale scomparsa della mortalità. Purtroppo però questo successo è stato solo temporaneo: una riduzione dello sforzo, l'eliminazione dell'uso del DDT, una minor attenzione al problema per una eccessiva sicurezza nei risultati conseguiti, oltre alla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci più in uso, hanno fatto rapidamente risalire la morbilità e la mortalità, così che si è tornati ad almeno 5 milioni di nuovi casi all'anno, con diverse migliaia di esiti letali. Un fenomeno simile è avvenuto in tutta l'area tropicale esposta alla malaria, che corrisponde alla maggior parte dei paesi più poveri della Terra. Il miglioramento della sanità pubblica - che certamente ha avuto luogo, per esempio, nei paesi africani - non ha potuto tenere il passo con un altro fenomeno parallelo, che è quello della comparsa di ceppi di plasmodio (l'agente malarico) resistenti ai farmaci più in uso, e specialmente alla cloroquina.

I paesi più industrializzati e le grandi industrie farmaceutiche non investono nella prevenzione e nella cura della malaria: gli investitori pubblici perché questa malattia non rappresenta un grande problema nei paesi ricchi; gli investitori privati, perché non riconoscono un mercato allettante nei casi di malaria esistenti al mondo, visto che questi ultimi si riscontrano soprattutto in zone estremamente povere. Ecco perché la malaria è una malattia veramente "orfana".

Ma se le industrie farmaceutiche non mostrano grande interesse a investire nella ricerca di nuovi farmaci antimalarici, ancor meno esse ne mostrano per la ricerca nei vaccini: in genere, i privati sono poco interessati a produrre vaccini, perché se un vaccino di successo comporta la scomparsa delle malattie, esso comporta anche la scomparsa di un possibile profitto dalla vendita dei farmaci da parte delle stesse ditte.

FONTE:

*Malaria, una malattia orfana* di Arturo Falaschi.

## CHE COS'È LA MALARIA

La malaria è una malattia febbrile ed acuta, diffusa dal morso della zanzara *Anophele femmina* che è stata infettata dal parassita malarico. È una infezione, dovuta a un protozoo, trasmessa agli esseri umani attraverso la puntura delle zanzare di solito tra il tramonto e l'alba.

La malaria umana è causata da quattro specie diverse di parassita che prendono il nome collettivo di *Plasmodium*: *P. Falciparum*, *P. Vivax*, *P. Ovale*, *P. Malariae*.

Il parassita della malaria non è un batterio e non è un virus.

È una forma di vita di unicellulare sofisticato come le cellule dei nostri corpi. È l'opposto delle nostre cellule immunitarie: passando da persona a persona tramite le punture delle zanzare il parassita assume un "travestimento" diverso ad ogni infezione, evitando il sistema immunitario della vittima e molte delle precedenti esperienze malariche che questa può aver subito.

In breve, il parassita ha perfezionato il trucco, in milioni di anni e triloni di infezioni, di tendere imboscate tutte le volte, come se fosse il primo attacco, per questo è difficile trovare un vaccino.

Due di essi sono molto comuni: il *P. Falciparum* è la specie più aggressiva ed è in aumento a livello mondiale. Si può trovare ovunque ma è più diffuso in Africa e provoca spesso il decesso dovuto a coma o anemia.

Il *P. falciparum* si sviluppa rapidamente nel corpo e i sintomi si manifestano di solito entro due settimane.

Il *P. Vivax* è esteso in tutta l'Asia, l'Africa, il Medio Oriente, l'Oceania e l'America; può provocare infezione e debilitare, ma raramente uccide.

**Non tutti quelli che vengono infettati dal parassita si ammalano, alcuni sono portatori sani.**

**Una zanzara può succhiare sangue da un portatore sano, ed alcune settimane più tardi, emettere il parassita in un'altra persona che può essere più vulnerabile.**

Il *Plasmodium ovale* ed il *Plasmodium vivax* possono rimanere quiescenti nel fegato per molti mesi.

Ricadute delle malattie causate dalla persistenza di parassiti nel fegato possono apparire dopo mesi e, occasionalmente, fino a 4 anni dopo l'esposizione.

**Il parassita incuba nel fegato, poi entra in circolazione nel sangue, dove invade i globuli rossi e comincia a replicarsi, provocando la malattia e provocando delle ricadute.**

**La febbre è il primo sintomo, è ciclica come i parassiti che distruggono un gruppo di cellule del sangue sempre in maggior numero rispetto al ciclo precedente, può arrivare fino a 41°C (106°F).**

**Dopo diverse ore la febbre crolla e insorgono i brividi.**

**Questo ciclo si ripete e dura da due a quattro giorni a seconda del tipo di plasmodio.**

I sintomi comuni a tutte le forme di malaria sono: brividi,

febbre; cefalea violenta, dolori muscolari, splenomegalia (ipertrofia della milza), anemia. Il tipico attacco prevede uno "stadio freddo" (20-60 min.), con brividi violenti, seguito dallo "stadio caldo" con febbre fino ai 42°C che dura 3 / 8 ore e infine uno "stadio di sudorazione" con interruzione improvvisa della febbre.

il *Plasmodium vivax* provoca la febbre terzana benigna, il *Plasmodium falciparum* provoca la febbre quartana maligna, il *Plasmodium malariae* provoca la febbre quartana. (La denominazione "terzana" o "quartana" si riferisce al numero dei giorni nei quali ricorre la febbre). I parassiti malarici si riproducono in due cicli evolutivi: uno nella zanzara (fase sessuata), uno nell'uomo (fase asessuata). Nella zanzara i parassiti, succhiati con il sangue dell'uomo, evolvono in microgametociti (forme maschili) e macrogametociti (cellule uovo). Questi due elementi si uniscono formando "anfionti", i quali divenuti "sporozoiti" nell'intestino della zanzara-risalgono nelle ghiandole salivari e vengono inoculati all'uomo attraverso la puntura (morso).

Nell'uomo ha luogo la fase asessuata di vita del parassita malarico: gli sporozoiti (della grandezza di 15 micron) invadono i globuli rossi trasformandosi in "trofozoiti" e in "merozoiti". Indi i globuli rossi parassitati si rompono liberando merozoiti, i quali vanno a parassitare altri globuli rossi.

Poiché ad ogni ciclo corrisponde un accesso febbrile, insorge una febbre intermittente ogni tre o quattro giorni.

La *terzana benigna*, che ha un periodo di incubazione di 10-12 giorni, mostra accessi febbrili ogni 48 ore. Ha spontaneamente una durata di un paio di anni, e tende a recidivare con facilità.

La *terzana maligna*, che ha un periodo di incubazione di 8-12 giorni, presenta accessi febbrili ogni 48 ore, ma la febbre è spesso irregolare e può anche ricomparire ogni giorno.

Comporta un'anemia piuttosto intensa, con grave deperimento organico, e se non ben trattata ha esito letale.

La *quartana*, che ha un periodo di incubazione di 20-30 giorni, mostra accessi febbrili ogni 72 ore (1 accesso febbrile + 2 di non febbre); tende a persistere molto a lungo e a recidivare.

La diagnosi delle singole forme si basa sull'esame dello "striscio" di sangue (una goccia di sangue del paziente distesa sottilmente su di un vetrino), che consente di rilevare e di caratterizzare il parassita.

La malaria cerebrale è la più devastante, è trasmessa solo dal *P. falciparum*. I globuli rossi del sangue infettati dal parassita sono appiccicosi e possono agglutinare i capillari del cervello. La vittima entra in coma, e se ne esce possono esserci danni al cervello.

La morte può colpire entro 24 ore dai primi sintomi o in meno tempo di quello necessario per arrivare da un villaggio ad una clinica. Quindi il migliore accesso alle cliniche è essenziale alla sopravvivenza. **Anche in clinica la morte è probabile: le cliniche dei villaggi spesso hanno degli equipaggiamenti inadeguati, molte non possiedono un microscopio che è essenziale per la diagnosi della malaria. Se ci sono farmaci antimalarici, questi spesso sono inutili perché i parassiti sono sempre di più resistenti ai farmaci e spesso mancano**

**le attrezzature sterili per le endovenose che sono necessarie in caso di malaria cerebrale.**

L'anemia è un altro pericolo: gli attacchi ciclici del parassita sui globuli rossi possono causare la morte per la perdita di sangue. Come ultima possibilità qualche volta la vittima viene trasfusa, ma senza la possibilità di esaminare il sangue del donatore, se questa sopravvive alla malaria, è fortunata se non contrae altre malattie.

La maggior parte delle morti per malaria potrebbe essere evitata attraverso una diagnosi più precoce e un trattamento migliore. La situazione della malaria va peggiorando in molte aree, e la prevenzione ed il trattamento della *malaria da P. falciparum* sta diventando più difficile, perché la resistenza del parassita ai *farmaci antimalarici* sta aumentando e diventando più diffusa geograficamente.

In molti paesi dell'Asia, dell'area mediterranea orientale e del Sud America dove c'è *malaria*, le *aree* urbane principali sono libere dalla trasmissione della malattia, sebbene questo non sia necessariamente vero nelle loro periferie o nelle aree urbane principali dell'Africa e dell'India.

Mentre vi è comunemente molto meno rischio di contrarre la malaria ad altezze superiori ai 1.500 metri, la malattia può manifestarsi, in condizioni climatiche di caldo, fino ad altezze superiori ai 3.000 metri. Il rischio di infezioni può anche variare secondo la stagione.

Le donne incinte sono la preda più facile della malaria. L'indebolimento del sistema immunitario durante gravidanza rende l'infezione più probabile, e l'anemia abituale in gravidanza dà al parassita un mortale vantaggio. Queste hanno quattro volte di più la probabilità di ammalarsi e la metà delle probabilità di sopravvivere alla malaria cerebrale. Se sopravvivono spesso il feto muore perché i farmaci e la febbre spesso provocano l'aborto spontaneo.

La diagnosi della malaria viene fatta tramite un esame del sangue che indica anche il tipo di parassita presente e finché la diagnosi non è confermata, non è possibile identificare il tipo di malaria che ha il paziente. Nel caso della varietà di *P. falciparum*, il paziente può procedere a coma e morte in pochi giorni.

L'immunità protettiva non è conferita da un solo episodio di malaria, ma per svilupparsi ha bisogno dell'esposizione continua per circa 15 anni al parassita. Questa protezione cala inoltre se una persona si allontana da un'area endemica per solo pochi mesi. Di conseguenza, molti bambini che crescono in aree indigene sono esposti quasi continuamente ai parassiti ma i loro livelli di immunità non sono sufficienti e ciò dà luogo a un numero molto alto di decessi.

## FARMACI PER PROFILASSI E TERAPIA

### **Chinino (Chinoline-Metanolo)**

All'inizio dell'800 i chimici cercarono di isolare la sostanza attiva dalla droga, così nel 1820 Pellentier e Caventou scoprivano l'alcaloide Chinina, per la cui sintesi si dovette aspettare un altro secolo (Rabe, nel 1929). Il chinino, somministrato per via endovenosa, è tuttora la nostra arma più efficace nel trattamento della malaria grave, portando velocemente ad una clearance della parassitemia ed allo sfebbramento. Gli effetti collaterali più frequenti sono conosciuti sotto il nome di Chinconismo (nausea, cefalea, vertigini, disturbi visivi ed uditivi) In alcuni casi si può osservare una perdita permanente dell'udito.

Il chinino stimola le cellule  $\beta$  del pancreas, inducendo una ipoglicemia, soprattutto l'uso per via parenterale deve quindi essere accompagnato da somministrazione di glucosio per via endovenosa, sotto stretto monitoraggio dei valori glicemici.

È controindicato in pazienti con disturbi della conduzione cardiaca e non dovrebbe essere usato in pazienti digitalizzati oppure sotto terapia con warfarin. Le prime resistenze sono stati segnalati già nel 1910 in Brasile. Si è visto però che le resistenze al chinino scomparivano, quando diminuiva la pressione farmacologica. Attualmente troviamo resistenze di tipo RII e molto raramente di tipo RIII in Cambogia, Sud-Vietnam ed in alcune aree della Thailandia.

Fino alla scoperta della Cloroquina, è stato il principale farmaco nel trattamento della malaria. Ora tornando ad avere uno spazio dove si è sviluppata una resistenza alla Cloroquina. Il Chinino è un potente schizonticida del sangue efficace contro tutte e quattro le specie di plasmodio. È un farmaco eritrocita e non ha effetto sulla fase eso - eritrocita o gametocita.

Il suo meccanismo di azione è simile alla Cloroquina e interferisce anche con il DNA del parassita.

È assorbito bene dall'intestino. L'80% si lega a proteine del plasma, l'emivita è di 10 ore e viene metabolizzato dal fegato ed espulso con le urine in 24 ore.

### **Cloroquina (CHL) (4-Aminochinolina)**

La cloroquina è uno schizonticida ematico rapido.

Raccomandata per le aree dove *Plasmodium vivax* è la specie predominante (Algeria, Marocco, Iraq, Siria, Turchia, Azerbaijan, Nord-Iran e Cina, eccetto la Cina del Sud, inclusa l'isola di Hainan) e dove *Plasmodium falciparum* è sensibile alla cloroquina. E' entrata in uso dal 1940 ed è attiva contro tutti i plasmodi patogeni per l'uomo.

La cloroquina è somministrata in profilassi alla dose unica settimanale di 5 mg di sostanza base/kg di peso corporeo ossia 300 mg (di sostanza base)/settimana.

È una base debole, e si concentra nel lisosoma dei parassiti, possibilmente con un meccanismo di concentrazione del farmaco parassita-specifico. La sua attività maggiore è rivolta contro i trofozoiti, distrugge anche i gametociti di *P.vivax*, *P.malariae* ed *P. ovale*, mentre non agisce sui gametociti di *P. falciparum*, non ha effetto su sporozoiti, hipnozoiti o



gametociti..

Il risultato della digestione dell'emoglobina da parte dei parassiti, l'eme, è molto tossico per i parassiti stessi e quindi l'eme-plasmodio-polimerasi lo trasforma in una sostanza innocua per il parassita, un pigmento rosso associato alla malaria. La cloroquina interdice questa trasformazione e in questo modo l'eme uccide il parassita per membranolisi. La cloroquina provoca anche la frammentazione dell'RNA del parassita e interferisce con il suo DNA.

Viene rapidamente assorbito (tmax 1-3 ore). La quota di assorbimento raggiunge quasi il 100%, in tutti i tessuti, anche in caso di diarrea.

Nei casi di malaria sensibile alla Cloroquina, riduce la febbre e libera il sangue dai parassiti entro 24 ore. La sua concentrazione in emazie non infette è 5 volte superiore alla concentrazione plasmatica, mentre in emazie infette da *P. falciparum* clorochino-sensibile può raggiungere addirittura 500 volte la concentrazione plasmatica. Si accumula anche in leucociti ed piastrine, questi ultimi perdono la cloroquina durante la coagulazione e questo spiega il fatto che la concentrazione plasmatica è minore di quella sierica. Viene somministrata oralmente, tranne dove è impossibile o negli attacchi gravi, è somministrata quindi per via endovenosa, per iniezione intramuscolare o sottocutanea. Si libera lentamente nei tessuti e viene metabolizzata nel fegato per essere espulsa con l'urina.

L'emivita è di 50 ore.

All'inizio degli anni '50, sotto la supervisione dell'OMS e di USAID (Agenzia per lo sviluppo internazionale), con il consenso del Governo cambogiano del principe Norodom Sihanouk, venne condotto un esperimento che durò quasi un decennio. Tale sperimentazione prevedeva la distribuzione di sale da cucina mescolato a cloroquina, nella regione del Pailin, una delle zone dell'Indocina dove la malaria mieteva più vittime. Questo tipo di profilassi funzionò molto bene per alcuni anni, ma fu proprio la lunga somministrazione della cloroquina in basse dosi la causa dell'insorgenza di resistenze al farmaco, segnalati per la prima volta nel 1959.

Successivamente in vaste aree dell'Estremo Oriente, dell'Oceania e del Sudamerica si osservavano clorochino resistenze, dal 1977 anche in Africa sub-sahariana.

Oggi la resistenza alla cloroquina di *P. falciparum* è quasi identica alla distribuzione mondiale di questo parassita, con eccezione del Centro America al nord del canale di Panama, di alcune aree limitate in Asia Sud-Occidentale ed in Nord-Africa. Il suo uso clinico in Africa Tropicale (dovuto non per ultimo al basso costo del farmaco, dà tuttora risultati soddisfacenti in soggetti semi-immuni. Per la chemiopprofilassi in soggetti non immuni viene generalmente associato con il proguanil, nei casi di controindicazioni per l'uso della meflochina, proteggendo comunque i soggetti da perniciose malariche.

Resistenze di *P. vivax* alla cloroquina sono stati individuate recentemente in Melanesia, mentre altrove il *P. vivax* risponde ancora in modo soddisfacente alla terapia con la cloroquina.

Gli effetti collaterali maggiori sono vomito, cefalea, dolore

addominale e rash cutaneo. In pazienti africani si osserva frequentemente prurito. Disturbi del visus, come ad esempio difficoltà di messa a fuoco, osservati sotto terapia, sono generalmente reversibili e non devono essere confusi con la retinopatia irreversibile che si può instaurare dopo assunzione del farmaco per lunghi periodi.

Il rischio di una retinopatia inizia dopo l'assunzione di 100 g di cloroquina base. La retinopatia indotta dalla cloroquina è probabilmente dovuta alla alta affinità della cloroquina alla melanina retinica.

Altri effetti collaterali associati a l'uso prolungato della cloroquina sono una perdita di pigmentazione dei capelli (reversibile) ed eruzioni cutanee. La cloroquina ha inoltre un effetto fotosensibilizzante ed è controindicata in pazienti affetti da psoriasi.

#### ***Antagonisti del folato***

Antagonisti sono farmaci che colpiscono la sintesi e l'utilizzazione del folate. Sono la Pirimetamina (2,4,diaminopyrimidine) e il Proguanil e vennero introdotti dopo la seconda guerra mondiale..

Essi agiscono inibendo la diidrofolato riduttasi necessaria per sintetizzare il tetraidrofolato, un precursore della sintesi del DNA del parassita. Hanno una struttura simile al trimetoprim (dell'anello di pteridine della diidrofolato riduttasi) e sono così in grado di rendere impossibile la sua attività.

La pirimetamina, entrata in uso dopo il 1940, venne usata prevalentemente per la profilassi ed come adiuvante nella terapia, ma la sua attività schizonticida era molto presto compromessa dall'insorgenza di resistenze al farmaco, soprattutto là dove veniva usato su larga scala in forma di sale medicato per la profilassi. Già due anni dopo le profilassi di massa con la pirimetamina si osservavano le prime resistenze che precludevano l'uso della sola pirimetamina a scopo di profilassi. Dopo la scoperta dell'effetto sinergico dei sulfamidici e sulfoni, che amplificavano l'attività della pirimetamina fino a 100 volte e diminuivano anche l'insorgenza delle resistenze, la pirimetamina tornò ad essere usata negli anni 70, maggiormente in un contesto terapeutico come farmaco alternativo per forme di malaria clorochino-resistenti.

Negli anni '80 però sono insorte resistenze alle associazioni sulfamidici-pirimetamina, inizialmente in Sud America ed in Sud Est Asia, poi in Africa tropicale.

L'effetto schizonticida della pirimetamina è dovuto alla inibizione di un enzima, la DHFR (deidrofollatoriduttasi) plasmidiale.

Negli anni '50 fu sintetizzata la sulfadoxina, sulfamidico a lunga azione. Studiando l'attività antimalarica di questo farmaco, si scoprì che potenziava l'effetto degli DHFR inibitori.

Siccome sulfadoxina e pirimetamina hanno un tempo di emivita molto simile, i due componenti sono stati associati e questa associazione sulfadoxina-pirimetamina prese un posto importante nella terapia della malaria clorochino-resistente. Per un certo periodo era anche utilizzato a scopo profilattico, ma il rischio di gravi effetti collaterali dovuti alla componente

sulfamidica hanno fatto cessare questo uso.

Effetti collaterali rari, ma drammatici sono manifestazioni dermatologiche come ad esempio l'eritema essudativo multiforme, la Sindrome di Stevens Johnson e la sindrome di Lyell, dovuti ad una ipersensibilità alla componente sulfamidica.

L'incidenza di questi effetti collaterali aumenta quando vengono somministrati contemporaneamente altri sulfamidici oppure la cloroquina, oppure in caso di ripetizione di un ciclo terapeutico.

Il farmaco è quindi assolutamente controindicato in persone con accertata ipersensibilità ai sulfamidici. Non deve neanche essere somministrato a pazienti che lo hanno assunto nelle 4 settimane precedenti ed a bambini al di sotto dei 2 mesi.

Pazienti che hanno assunto cloroquina, dopo un trattamento con l'associazione sulfamidici-pirimetamina debbono assolutamente evitare l'esposizione al sole, a causa dell'effetto fotosensibilizzante.

#### **Cloroquina + Proguanile (C+P)**

Questa combinazione di farmaci è raccomandato per la profilassi in aree dove sono riportati bassi livelli di resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina o anche aree dove sono riportati alti livelli di resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina, se il viaggiatore non tollera meflochina o doxiciclina; in aree dove è segnalata resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina, ma l'assunzione della meflochina è controindicata, come ad es. durante le fasi iniziali di gravidanza. Lo schema di profilassi prevede una dose unica settimanale di 300 mg (sostanza base) di cloroquina più una dose di 200 mg al giorno (3 mg/kg) di proguanile idrocloruro, schizonticida tissulare primario, cioè attivo nella fase pre-eritrocitica epatica. Eventuali disturbi gastrointestinali causati da Cloroquina + Proguanile possono essere ridotti assumendo i farmaci ai pasti e/o suddividendo in due somministrazioni settimanali la dose di cloroquina.

Il proguanil fu immesso in commercio nel 1944. L'attività del farmaco è dovuto ad un suo metabolita, il cicloguanil.

Agisce come schizonticida, senza effetto su forme esoeitrocitarie e gametociti. Anche il proguanil ed il cicloproguanil, sono inibitori della DHFR, ma probabilmente con meccanismi diversi rispetto alla pirimetamina. Il proguanil è considerato uno dei farmaci antimalarici più sicuri, ma viene usato solo per la chemiopprofilassi, o da solo oppure in associazione con la cloroquina. Non si sa molto sulla distribuzione delle resistenze al proguanil, resistenze che, quando insorgono, sono sempre totali. L'unica controindicazione al farmaco è una grave insufficienza renale.

#### **Meflochina (MEF) Chinoline-metanolo**

La ricerca di nuovi farmaci antimalarici fu accelerata, anche a causa della guerra in Vietnam.

Tra 600000 sostanze testate sistematicamente, solo una si rilevò efficace. Si tratta della meflochina, farmaco ad azione schizonticida rapida. Ha anche effetto gametocida in confronto a *P. vivax* e *P. malariae*, ma non sui gametociti di *P. falciparum*. Il suo effetto antimalarico è probabilmente dovuto ad una

inibizione di proteasi acide e peptidasi nei vacuoli digestivi del plasmodio. Possiede una alta affinità per la membrana eritrocitaria.

La meflochina è un efficace schizonticida ematico raccomandato per aree dove vi è resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina e alle associazioni sulfonamide/pirimetamina. Essa è anche molto attiva contro *P. vivax* e *P. malariae*, e molto probabilmente anche contro *P. ovale*. E' in commercio sotto forma di compresse contenenti 274 mg di idrocloruro, equivalente a 250 mg di meflochina base.

Viene somministrata in profilassi antimalarica alla dose settimanale di 5 mg/ kg, equivalente a 250 mg di sostanza base alla settimana.

Come effetto collaterale inibisce anche l'acetilcolinesterasi e la butirilcolinesterasi, e questo meccanismo d'azione spiega la frequente insorgenza di disturbi digestivi come ad esempio vomito e diarrea e disturbi a carico del SNC, effetti collaterali che possono limitare l'utilizzo della meflochina per uso profilattico.

Il farmaco è inoltre controindicato in gravidanza che si dovrebbe evitare fino a tre mesi dopo la fine della assunzione, non può essere somministrato a persone con storia clinica di convulsioni ed a pazienti psichiatrici.

Si è osservato in ambulatorio che alcuni soggetti tollerano il farmaco senza accusare disturbi, mentre altri, anche senza precedenti neuro-psichiatrici, accusano vertigini, stati di confusione o di agitazione, che ci costringono a sospendere la somministrazione. Un altro limite della meflochina è la durata di somministrazione, che non dovrebbe superare i 3 mesi per la profilassi, anche se alcuni autori non sono di questa opinione.

Coloro che continuano a manifestare intollerabili effetti collaterali devono considerare l'eventualità di optare per uno schema profilattico alternativo. La sospensione del trattamento si impone quando si presentano disordini neurologici o psichiatrici in soggetti con controindicazione. In tale caso bisognerà astenersi anche dall'assunzione futura di meflochina.

La meflochina è controindicata in soggetti con nota allergia al farmaco o a farmaci a struttura chimica analoga (chinino, chinidina), in gravidanza, in bambini al di sotto dei 5 kg di peso o età inferiore ai 3 mesi, soggetti con preesistenti disturbi neurologici o psichiatrici, storia di epilessia, o gravi disordini psichiatrici, soggetti trattati con meflochina o sostanze analoghe nelle precedenti 4 settimane, persone che richiedono un fine coordinamento dei movimenti e discriminazione spaziale (ad es. equipaggi di aerei ). La somministrazione contemporanea di meflochina con anti-aritmici, beta-bloccanti, calcio-antagonisti, antidepressivi triciclici e fenotiazine potrebbe in teoria contribuire all'allungamento dell'intervallo QTc. Nei tre mesi seguenti l'assunzione di meflochina dovrebbe essere evitato il concepimento. Se la meflochina non può essere assunta perché controindicata o non tollerata, le alternative possono essere o dossiciclina o cloroquina+proguanile. Quest'ultimo schema ha minore efficacia protettiva in certe zone. Nelle aree dove la meflochina non è più efficace (es. alla frontiera tra Cambogia e Thailandia o tra Myanmar e Thailandia) è indicata la dossiciclina.

La meflochina, considerando anche l'alto costo del farmaco, è quindi tuttora il medicinale più usato per una profilassi a breve termine, con le dovute precauzioni, per viaggiatori provenienti da paesi ricchi, che si recano in zone dove prevale il *P.falciparum* clorochino-resistente.

La meflochina viene anche adoperata in terapia, ma le dosi necessarie in questo caso sono superiori, con maggiore probabilità di effetti collaterali. La lunga emivita del farmaco (30 giorni) rende anche problematica una eventuale terapia successiva con il chinino, in casi di malaria pernicioso, sommandosi gli effetti collaterali. Resistenze alla meflochina sono stati segnalati nel Sud-Est Asia ed in alcune zone dell'Africa.

### ***Alofantrina***

Negli anni '70 fu sintetizzata l'aloфанtrina, un 9-fenantrene metanolo, ottenuto per sintesi chimica, intrinsecamente più potente del chinino e della meflochina. Ha una marcata attività schizonticida, mentre non agisce contro le forme pre-eritrocitarie ed i gametociti. La sua attività anti-malarica è probabilmente dovuta all'inibizione di proteasi acide e peptidasi.

Possiede una marcata cross-reattività e cross-resistenza con la meflochina. In Indocina ed in molti paesi africani sub-sahariane sono state segnalate resistenze. Fino a pochi anni fa era considerato il farmaco ideale per una stand-by therapy del viaggiatore, cioè il farmaco da portarsi comunque in valigia per assumerlo poi in caso di malaria. Alcuni morti improvvisi, dovuti presumibilmente per tachiaritmie ventricolari, hanno indotti l'OMS a non autorizzarlo più a questo scopo. L'assorbimento del farmaco è molto variabile, aumenta soprattutto quando vi è stato un pasto grasso precedente. Uno degli effetti collaterali più importanti è un prolungamento del tratto QT che si verifica nel 50 % dei pazienti, di solito reversibile. Non deve essere somministrato in pazienti che hanno assunto la meflochina negli ultimi 8 settimane oppure il chinino nelle ultime 24 ore.

L'aloфанtrina (ancora non in commercio in Italia) è però tuttora considerato un ottimo farmaco antimalarico, se somministrato da personale medico sotto stretto controllo cardiologico.

### ***Primachina***

Al posto della 8-aminochinolina plasmochina, dopo il 1940 entro in uso la primachina, farmaco che possiede una attività schizonticida tissutale, ma solamente una moderata attività schizonticida ematica. Ha una marcata attività contro gli ipnozoiti epatici di *P.vivax* e di *P. ovale*. Possiede anche attività contro i gametociti di tutte le specie di plasmodi patogeni per l'uomo. Il suo significato terapeutico si limita oggi alla terapia radicale della malaria da *P. vivax*, agendo appunto sulle forme esoeritrocitarie responsabili per le recidive. In soggetti favici può indurre una crisi emolitica, e perciò il suo uso, generalmente successivo ad un ciclo terapeutico con la cloroquina, deve assolutamente essere preceduto da un dosaggio della glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

È assorbito e metabolizzato rapidamente, preso oralmente. La

primachina è data in forma basica, 15 mg/die per 14 giorni. L'emivita è di 3-6 ore. L'effetto non desiderato e principale è dovuto ad una condizione metabolica genetica ed ereditata - una deficienza di deidrogenasi del glucosio-6-fosfato negli eritrociti. Le grandi dosi di primaquine possono dare luogo a methaemaglobinaemia con emolisi cianotica.

#### ***Antibiotici***

Dall'inizio degli anni ottanta, anche le tetracicline sono state usate come farmaci antiplasmodiali, sia in associazione al chinino nella terapia che come profilassi a breve termine nelle zone di resistenza alla meflochina (Nord- Thailandia, Vietnam) Sono controindicate nei bambini al di sotto di 12 anni e nelle donne in stato di gravidanza. Per un pericolo di fotosensibilizzazione deve essere evitata l'esposizione al sole durante il trattamento. agendo anche sulla flora fisiologica intestinale, vaginale e buccale, si osservano facilmente enteriti, vaginiti e glossiti durante un trattamento prolungato e l'effetto sulla flora intestinale può indurre una riduzione della sintesi della vitamina K.

#### ***Dossiciclina (DOX)***

Raccomandata per aree dove è segnalata resistenza multipla ai farmaci e nel caso in cui, pur essendo presenti alti livelli di resistenza di *P. falciparum* alla cloroquina, sia controindicata o non tollerata la meflochina. Sotto forma di capsule o compresse contenenti 100 mg di dossiciclina sale idrocloruro, viene prescritta in profilassi alla dose giornaliera di 100 mg, 1,5 mg di sale/kg di peso corporeo/giorno.

La dossiciclina è controindicata nei bambini al di sotto degli 8 anni, in gravidanza e durante l'allattamento al seno. La dossiciclina può causare fotosensibilizzazione cutanea ed aumentare il danno da esposizione ai raggi solari. L'ulcerazione esofagea può essere ridotta ingerendo il farmaco con abbondante liquido e l'irritazione gastro-intestinale, comune alle tetracicline, essere ridotta assumendo il farmaco con i pasti principali.

## GLI ULTIMI RITROVATI DELLA RICERCA

### *Artemisia/Lumafantrina*

Recentemente si è riscoperta una pianta usata in Cina da più di 2000 anni, l'Artemisia annua, (qinghao) menzionata per la prima volta nel 168 a.c. nel testo cinese "Rimedi per 52 malattie", scoperto nella tomba di Mawangdui Han, a Changsa, nella provincia di Hunan. In questo testo l'artemisia annua era descritta come rimedio contro le emorroidi. Il primo riferimento sicuro all'uso della pianta contro la malaria risale al 340 d.C, quando viene menzionata da Ge Hong nel suo "Manuale delle prescrizione per terapie d'urgenza".

Nel 1972 scienziati cinesi sono riusciti ad estrarre un sesquiterpene lactone dalla pianta di artemisia.

La sua azione schizonticida è rapida e si manifesta anche con la risoluzione del quadro clinico in breve tempo. Sembra che abbia anche effetto contro i gametociti, mentre non agisce contro le forme preeritrocitarie. La sua struttura ed il suo meccanismo d'azione sono diversi dagli altri farmaci, perciò, in mancanza di pressione farmacologica, non si sono ancora riscontrati resistenze. Può essere somministrata per via orale, intramuscolare, endovenosa e rettale. Per evitare delle recidive e prevenire l'insorgenza di resistenze, ad un ciclo terapeutico con artemisia si associa generalmente la meflochina dal secondo giorno di trattamento, avendo ottenuto già una clearance della parassitemia ed una aumentata tollerabilità alla meflochina.

Questo tipo di farmaco associato con lumefantrina, una composto racemico di fluorene, è indicato per il trattamento della malaria, incluso il trattamento con farmaci da banco per le emergenze di adulti e bambini con infezioni dovute al P. falciparum e a infezioni miste con P.falciparum.

L'artemisia/lumefantrina non è ancora disponibile in Italia, mentre è stata data l'autorizzazione di commercializzazione in Svizzera.

Questo farmaco realizza la rimozione rapida di parassiti con percentuale di recrudescenza bassa, elimina rapidamente i sintomi associati alla malaria, per esempio: febbre, nausea, vomito, fatica ecc., ha attività di gametocida che può ridurre potenzialmente la trasmissione dell'infezione, previene il procedere verso la malaria cerebrale, è efficace in aree con resistenza ai farmaci e ha buona tollerabilità. Il dosaggio dipende dall'area di esposizione ma è basato su una sola combinazione di tavolette di 20mg di artemisia e 120mg di lumefantrina.

Co-artemether è il nome del farmaco. E' stato sviluppato congiuntamente da ricercatori cinesi dell'Istituto di Microbiologia ed Epidemiologia di Pechino e da Novartis Pharma AG, che ne detiene i diritti di commercializzazione a livello mondiale, al di fuori della Repubblica Popolare Cinese. La Novartis ha registrato il farmaco sotto la denominazione "Riamet"..

## **RESISTENZA AI FARMACI ANTIMALARICI**

Oggi sta emergendo una resistenza ai farmaci contro la malaria che si diffonde più velocemente di quanto possano essere sviluppate nuove medicine. Considerata la velocità con la quale i parassiti stanno divenendo resistenti e il tempo necessario a sviluppare nuovi farmaci (dai 5 ai 10 anni dalla scoperta clinica), esiste una crisi evidente: la malaria diviene resistente a trattamento

multifarmacologico e non ci sono alternative efficaci.

I protocolli nazionali di cura della malaria comprendono un trattamento di prima linea e uno di seconda linea. Il trattamento di prima linea è per la cura della malaria semplice. Il trattamento di seconda linea è per la cura dei casi gravi o complicati di malaria e viene utilizzato quando il trattamento di prima linea non funziona.

In Africa i protocolli di cura nazionali raccomandano in generale l'utilizzo di un antimalarico classico (come la cloroquina o il Fansidar) come trattamento di prima linea. Ma in questi ultimi anni la resistenza a questi farmaci è aumentata in modo considerevole.

Ora gli esperti raccomandano un cambiamento del protocollo per includervi una combinazione di farmaci antimalarici. Le combinazioni, grazie alla loro capacità di colpire diversi bersagli biochimici del parassita, sono più efficaci e permettono di accorciare i tempi di cura. Un'altra qualità importante è che proteggono ogni singolo farmaco dalla resistenza.

Oggi si è d'accordo nel pensare che la migliore soluzione di cura sia l'utilizzo delle combinazioni che contengono i derivati dell'artemisinina. I derivati dell'artemisinina hanno delle qualità che li rendono particolarmente efficaci: agiscono rapidamente, sono potenti e complementari ad altre classi di cura. Ad oggi non è stata segnalata alcuna resistenza ai derivati dell'artemisinina.



## **L'EFFICACIA DEI DERIVATI DELL'ARTEMISININA NELLA CURA DELLA MALARIA SEMPLICE**

### **Efficacia e innocuità riconosciute**

I derivati dell'artemisinina (artesunato o arthemeter) hanno un'azione più rapida e sono da 5 a 10 volte più efficaci delle molecole abituali.

La loro durata di vita molto breve rende minimo il rischio di apparizione di resistenza. Hanno un'azione sui gametofiti (la forma sessuata del parassita, responsabile della trasmissione); riducendo il numero di gametofiti possono diminuire la trasmissione del parassita. Tale diminuzione, in periodo epidemico, potrebbe permettere di "rompere" la propagazione della malattia e, inoltre, di diminuire la trasmissione della resistenza.

In generale i derivati dell'artemisinina non hanno effetti collaterali, ma non sono raccomandati alle donne nei primi tre mesi di gravidanza.

### **Utilizzo delle combinazioni terapeutiche**

Una combinazione che associa un derivato dell'artemisinina e un antimalarico classico è oggi la soluzione terapeutica più efficace.

Quando gli antimalarici classici sono ancora efficaci, possono conservare la loro efficacia a lungo termine se associati con un derivato dell'artemisinina, ritardando l'emergenza di parassiti resistenti.

La combinazione di un antimalarico classico ancora efficace (cloroquina, Fansidar o amodiachina) - la cui scelta dipenderà dal livello di resistenza esistente - con un derivato dell'artemisinina può produrre in tal modo diversi vantaggi:

- il derivato dell'artemisinina permette di eliminare rapidamente un numero significativo di parassiti, tra i quali i parassiti resistenti; poi il secondo antimalarico, la cui azione è più lunga, elimina la debole parassitemia restante
- associando due molecole i cui meccanismi di resistenza sono diversi si diminuisce ulteriormente il rischio di apparizione di una resistenza.

Fonte: [Medici Senza Frontiere](#)

## USO TERAPEUTICO DEL TÈ DI ARTEMISIA ANNUA

Da una razione del Dr. Hans Martin Hirt - Coordinamento di Anamed (Azione Medicina Naturale)

L'isolamento della molecola purificata di Artémisinine dalla pianta medicinale cinese Artemisia annua (1972) e l'utilizzo dei suoi derivati semi-sintetici hanno allargato le possibilità di trattamento curativo della malaria. Molti studi condotti nei paesi tropicali hanno già provato l'efficacia delle medicine a base di Artemisia.

Attualmente, le medicine derivate da artémisinina sono anche disponibili nelle grandi città africane. Nelle città come Kampala (Uganda), Nairobi (Kenia), il prezzo di vendita di queste medicine varia da 10 a 15 dollari ed è inaccessibile alla maggioranza della popolazione.

Le varietà ibride di *Artemisia annua* sono attualmente coltivate in alcuni paesi, come il Madagascar e la Tanzania per l'esportazione commerciale. E la nostra esperienza ha appena rivelato che una varietà ibrida particolare che abbiamo chiamato "Artemisia annua anamed" o "A-3", può essere coltivata in Africa centrale. Così, dal 1997, Anamed si occupa di condurre ricerche sul tasso di artémisinina delle foglie di questo ibrido, sulle possibilità di coltivare la varietà localmente e anche sul suo utilizzo nel trattamento curativo della malaria. In questo documento riassumiamo i risultati delle esperienze fatte in tre centri nella Repubblica Democratica del Congo (dove la malaria è endemica).

### **Risultati ottenuti**

- Nebobongo  
La sperimentazione è stata effettuata sotto il controllo dei medici dell'ospedale locale.  
Dei 48 pazienti seguiti, che presentavano una parassitemia positiva al *Plasmodio falciparum*, 44 (= **92%**) sono guariti dalla malaria dopo 5 giorni di trattamento con la tisana, presentando un sangue completamente liberato da parassiti. I pazienti non hanno presentato effetti collaterali ragguardevoli e nessuno ha avuto una ricaduta di malaria.
- Lwiro, Bukavu  
91 pazienti sono stati trattati col tè di Artemisia Annua per 5 giorni al Centro Sanitario Talkis, sotto il controllo di un biologo. Seguendo il trattamento, il parassita è scomparso dal sangue di 86 pazienti (= **95%**).  
In questa regione dove la malaria è endemica, il 50% dei pazienti ha accusato una re-infezione dopo 4 mesi.
- Kinshasa  
21 pazienti sono stati curati, per 7 giorni, con la tisana di Artemisia, nel centro sanitario della Croce Rossa e 20 di loro sono guariti completamente con scomparsa totale dei segni clinici di malattia.

### **Discussione**

Le osservazioni fatte nei tre centri sanitari nella Repubblica

Democratica del Congo provano l'efficacia della tisana di Artemisia annua per il trattamento della malaria. I dati di questo lavoro mostrano una guarigione totale di oltre il 90% dei pazienti, se si prende in considerazione come criterio di giudizio l'assenza delle forme asessuate di plasmodio all'ultimo giorno di trattamento. Gli effetti secondari sono stati giudicati trascurabili dalla grande maggioranza dei pazienti. I soggetti trattati erano autoctoni, dunque soggetti semi-immuni. I risultati positivi ottenuti da questo studio costituiscono una nuova alternativa accanto alla cloroquina o al chinino. Nell'insieme, i risultati di ciascuno di questi tre centri provano l'efficacia della tisana di Artemisia. Nelle regioni in cui l'approvvigionamento di medicine anti-malaria è assolutamente impossibile, questo trattamento avrebbe una grande importanza, se l'Artemisia potesse anche essere coltivata localmente.

È importante considerare che la tisana di Artemisia non è una nuova scoperta, essa è stata largamente utilizzata nella medicina tradizionale cinese contro la malaria e il pericolo di effetti collaterali indesiderati è più trascurabile che con la nuova medicina di sintesi. Per il fatto che l'utilizzo dell'Artemisia annua è completamente una novità nella medicina tradizionale africana, si dovrà attribuire più importanza alla determinazione dei suoi effetti indesiderati.

#### **Utilizzo su grande scala? Pro e contro**

Svantaggi: è noto che piante molto efficaci possono anche, in generale, comportare effetti indesiderati gravi. Somministrata in quantità corrette, la molecola isolata di artémisinina non induce alcun effetto indesiderato, ma l'utilizzo della tisana senza molte precauzioni porterebbe allo sviluppo di resistenze.

Vantaggi: l'urgenza si impone. Ogni 12 secondi che passano, una persona al mondo muore di malaria. Le difficoltà di coltivazione dell'Artemisia annua e il gusto fortemente amaro della tisana assicurano che non ci saranno abusi nell'impiego di questa pianta.

La decisione sulle possibilità di estendere la coltura di Artemisia annua in un paese determinato deve essere riservata alle autorità nazionali. L'analisi di alcuni fattori, come da un lato l'efficacia d'azione e dall'altro i rischi d'utilizzo, costituisce una tappa importante nel cammino verso l'indipendenza dinanzi alle industrie farmaceutiche multinazionali, la libertà d'espressione per la promozione della salute e per più democrazia nel settore sanitario.

#### **Coordinamento Programma malaria anamed:**

Dr. Hans-Martin Hirt, Schafweide 77, D-71364 Winnenden, Germania [www.anamed.org](http://www.anamed.org)

## DALLA GENETICA NASCE IL VACCINO PIÙ PROMETTENTE

Il vaccino potrebbe essere l'arma che oggi manca per combattere la malaria là dove sono più sfavorevoli le condizioni ambientali e sociali: ma la sua messa a punto è resa particolarmente difficile dai diversi stadi di sviluppo del parassita, ciascuno con caratteristiche molecolari e biologiche diverse, a volte molto variabili. E' come trovarsi di fronte, in pratica, a tre agenti patogeni diversi, senza sapere quale attaccare per bloccare l'infezione.

I primi tentativi di immunizzare contro la malaria risalgono agli anni sessanta, quando alcuni ricercatori avevano osservato gli effetti protettivi di plasmodi attenuati, provenienti da zanzare irradiate. Ma il primo vero vaccino è stato messo a punto vent'anni dopo dal colombiano Manuel Patarroyo, che ha utilizzato un cocktail di peptidi sintetici corrispondenti a proteine espresse dal parassita in varie fasi della sua maturazione. I primi risultati nelle scimmie avevano acceso molte speranze, anche se il modo di procedere del ricercatore, ritenuto troppo grossolano, aveva suscitato molte critiche. Passando all'uomo, però, gli entusiasmi si sono presto raffreddati: in Africa il vaccino è risultato assai poco protettivo, e nell'ultimo studio, condotto in un campo profughi della Thailandia e terminato nel 1995, la sua efficacia appariva praticamente nulla. D'altra parte l'OMS aveva già ritenuto il vaccino insufficiente, sospendendo le sperimentazioni su vasta scala.

Gli studi sono tuttavia continuati, e proprio all'inizio di quest'anno si sono avuti i primi positivi riscontri di un altro vaccino, sviluppato dal Walter Reed Army Institute in collaborazione con la SmithKline Beecham Biologicals. "E' il primo vaccino ottenuto grazie alla clonazione dei geni del plasmodio" dice José Stoute, uno dei ricercatori impegnati nel progetto. "Si basa su un solo antigene superficiale dello sporozoita, la proteina circumsporozoita, che viene iniettata in associazione con composti immunostimolanti per potenziare la risposta immunitaria". Anche se deve ancora essere valutato nelle zone endemiche, rappresenta un notevole progresso, perché dimostra che l'immunizzazione contro un singolo antigene sporozoitico è in grado di arginare l'infezione, e sottolinea il ruolo degli adiuvanti immunologici.

A questo punto ai ricercatori si aprono molte strade: tutte le fasi di sviluppo del parassita possono infatti diventare bersaglio della risposta immunitaria, e le tecniche per costruire e potenziare un vaccino sono sempre più numerose e sofisticate. Alcuni dei vaccini in fase di studio sono indirizzati, come quello di Patarroyo, contro i plasmodi che si trovano nei globuli rossi; non bloccano l'infezione, ma dovrebbero essere capaci di prevenire i sintomi. Uno dei più studiati si basa su una proteina di superficie dei merozoiti (MSP1), che ha dimostrato di conferire protezione ad alcuni animali, e non presenta - caratteristica preziosa - variazioni antigeniche. Altri tentativi si rivolgono verso i gameti del parassita: sono i

cosiddetti "vaccini altruistici", che non hanno effetti sulle persone vaccinate, ma interrompono la trasmissione del plasmodio agendo contro i gameti nell'intestino della zanzara. Un sistema molto usato è quello di potenziare i vaccini con adiuvanti immunologici: appare promettente l'impiego di liposfere biodegradabili, cioè di piccolissime vescicole lipidiche che contengono al loro interno l'antigene. Oltre a costituire un ottimo veicolo per il rilascio controllato del materiale antigenico, potenziano la risposta immunitaria perché fungono da adiuvanti e presentano in modo ottimale gli antigeni ai macrofagi. Ma l'approccio più rivoluzionario è rappresentato dai vaccini a DNA. Anziché immettere l'agente patogeno, o una parte di esso, in forma attenuata, per suscitare la risposta immunitaria vengono introdotti suoi frammenti di DNA che codificano un determinato antigene. Inglobando i nuovi geni, le cellule del soggetto vaccinato acquisiscono la capacità di sintetizzare ex novo la proteina antigenica: l'organismo la riconoscerà come estranea e lancerà l'attacco immunitario, che risulterà indirizzato anche contro il vero antigene del microrganismo patogeno. Il soggetto sarà così immunizzato contro l'agente senza esserne venuto in contatto. La genetica offre vantaggi sul piano dell'allestimento dei vaccini, della conduzione dei test e della produzione su larga scala; consente di eliminare le elaborate e costose procedure di controllo e purificazione dei vaccini tradizionali, annullando il pericolo di contaminazione e i rischi legati all'impiego di agenti patogeni vivi o attenuati.

Per questo i vaccini a DNA oggi allo studio sono parecchi: contro l'epatite B e C, contro l'HIV, la tubercolosi, l'influenza e diverse altre malattie virali e parassitarie, tra le quali non poteva mancare la malaria. "Di tutte le tecnologie disponibili, quella che prevede l'utilizzo di DNA sembra offrire i migliori presupposti per lo sviluppo di un vaccino contro le varie fasi del plasmodio, capace di indurre tanto una risposta immunitaria umorale quanto una risposta citotossica, entrambe ritenute indispensabili per contrastare l'infezione malarica" spiega Guido Grandi, responsabile del Dipartimento di biologia molecolare della Chiron Vaccines italiana. Si è visto infatti negli animali che mentre gli antigeni sintetizzati inducono la formazione di anticorpi, i frammenti di DNA che lavorano all'interno della cellula stimolano una reazione cellulomediata. L'azienda di Siena è impegnata anch'essa sul fronte della malaria, e sta cercando di sfruttare la possibilità di associare nello stesso vaccino più frammenti di DNA che codificano antigeni diversi. "Stiamo lavorando a un vaccino basato su un cocktail di cinque geni che codificano altrettanti antigeni appartenenti a vari stadi di sviluppo. Iniettato nel topo, determina una risposta anticorpale contro tutti gli antigeni utilizzati, e i test di immunofluorescenza dimostrano che gli anticorpi sono in grado di riconoscere le diverse fasi del plasmodio".

Negli Stati Uniti è invece a buon punto il progetto, realizzato dal Naval Medical Research Institute, di un vaccino a DNA che codifica la proteina circumsporozita del plasmodio; i risultati ottenuti nei roditori appaiono incoraggianti, tanto che la sperimentazione sull'uomo potrebbe cominciare entro l'anno.

"I geni sono introdotti sotto forma di plasmidi mediante una semplice iniezione muscolare: questo è sufficiente a far entrare il DNA nelle cellule dell'ospite, anche se sono poco chiari i meccanismi per cui ciò avviene" commenta Grandi. L'utilizzo del "gene-gun", la speciale arma che spara DNA nelle cellule, è ancora troppo complesso e impensabile su vasta scala. "La sicurezza di questi vaccini è garantita dal fatto che i frammenti di DNA estraneo non vengono integrati, come si potrebbe pensare, nel DNA delle cellule dell'ospite, ma rimangono isolati, in forma di episomi, così da poter essere degradati e scomparire dopo aver assolto al loro compito di esprimere l'antigene".

Cristina Barlera

## **SCOPERTA LA MAPPA GENETICA DEL PLASMODIUM FALCIPARUM**

Il 2 ottobre 2002 è stata annunciata simultaneamente da due autorevoli pubblicazioni scientifiche (la britannica "Nature" e l'americana "Science") la scoperta della mappa genetica del parassita e della zanzara che lo trasmette. La comunità scientifica è ora in grado di capire il funzionamento del parassita, studiare le sue debolezze genetiche e quindi trovare una breccia nell'armatura che lo protegge e accelerare lo studio di un vaccino.

Lo studio della mappa genetica della zanzara anofele, invece, potrebbe portare alla sua eliminazione da intere zone dell'Africa o dell'Asia.

Fonte: Repubblica 3/10/2002

## PREVENZIONE

Sebbene ci sia bisogno di nuovi strumenti, ne esistono già molti che possono salvare molte vite. Il miglior modo per prevenire la malaria è evitare di essere morsi.

Se si insegna alle persone come farlo, queste possono combattere le zanzare: riempiendo le fosse o coprendo i contenitori dove ristagna l'acqua e le zanzare; approvvigionando gli stagni con pesce che mangia le uova di zanzara; usando insetticidi nei luoghi corretti; proteggendo dagli insetti le loro case; e piantando alberi che assorbono acqua per asciugare i suoli fangosi. Questi sono solo alcune delle misure per distruggere le zanzare dai luoghi endemici.

Inoltre la malattia può essere gestita: come molte malattie, malaria è meno probabile che uccida se è scoperta subito e si comincia subito il trattamento. Questo vuole dire che le famiglie devono essere educate a riconoscerne i sintomi, specialmente nei bambini; gli ospedali ben forniti di personale e ben approvvigionati, devono essere vicini per fornire cure mediche. Considerando che la malattia può degenerare in 24 ore dai primi sintomi alla morte, una rete fitta di pronto soccorso e di ospedali in tutte le zone rurali è una misura fondamentale per evitare che le persone, in particolare i bambini, muoiano durante il trasporto, come succede ora.

E' importante anche localizzare la malattia, e prevedere dove colpirà. Molti dei morsi della malaria si possono mitigare se vengono anticipati. Per esempio, localizzando l'espansione dei parassiti resistenti ai farmaci, le prescrizioni possono essere cambiate prima che le persone muoiano perché gli vengono date medicine inefficaci. Tenendo d'occhio i cambiamenti ambientali e gli spostamenti delle popolazioni, si possono fornire risorse preventive o curative che possono essere spedite in anticipo all'inizio di un'epidemia.

La possibilità di evitare i morsi di zanzara dormendo sotto una zanzariera impregnata con un insetticida abbassa enormemente il rischio di ammalarsi. Significa salvare le vite di molti bambini per pochi dollari. Più di 20 studi sulle zanzariere da letto hanno provato che queste sono efficaci nel ridurre la mortalità infantile per malaria e anche per altre malattie dal 20% al 63% dei casi. Se tutti i bambini dell'Africa usassero le zanzariere si potrebbero potenzialmente salvare mezzo milione di vite in un anno.