

86

Estratto da «IL PROGRESSO MEDICO»
Vol. XLVI, N. 1, gennaio-febbraio 1990

LOMBARDO EDITORE - ROMA

Attuale ruolo dell'ipertermia nell'inibizione di infezioni sperimentali virali

ROBERTO FIORITO GIUSEPPE MARIA PIGLIUCCI BENIAMINO IORIO DARIO VENDITTI
FRANCESCO GIUDICEANDREA VALERIO CERVELLI VINCENZO VITTORINI CARLO UMBERTO CASCIANI

Progr. med., Roma 46: 15, 1990

Riassunto. Gli autori, dopo aver esposto le ipotesi più accreditate circa il sito d'azione cellulare del danno biologico prodotto dalla termoterapia, considerano la validità dell'efficacia terapeutica del calore su alcune patologie infettive. Si soffermano in particolare sull'impiego dell'ipertermia nelle infezioni virali croniche con riferimento di ricerche sperimentali su colture di Herpes virus (HSV-1) e virus dell'encefalomielocardite (EMC).

Infine, riferendo i primi dati circa la riduzione del titolo replicativo dei virus e l'aumentata efficacia di farmaci antivirali somministrati contemporaneamente al trattamento ipertermico, concludono auspicando ulteriori ricerche su patologie infettive di particolare gravità per un imminente e proficuo impiego clinico della termoterapia associata a farmaci altamente specifici.

Abstract. After reviewing the most accepted hypotheses regarding the site of action of hyperthermia on a cellular level, the authors examine the validity of hyperthermia in some infectious diseases, especially in chronic viral diseases. In particular they refer the experimental data obtained in Herpes virus and EMC virus cultures. These are noted to be encouraging and the authors suggest that further investigations will point out new antiviral drugs which will improve the effects of hyperthermia in the treatment of these diseases.

È ormai risaputo che l'elevazione della temperatura locale e generale è responsabile sia di alterazioni cellulari che tissutali e sistemiche. Molte ricerche atte ad identificare il meccanismo ed il sito d'azione cellulare dell'azione tossica del calore non hanno ancora dato una risposta chiara ed esauriente. Probabilmente, la differente risposta cellulare al trattamento calorico dipende dal tipo cellulare, dalla fase del ciclo mitotico e dalla modalità di esposizione alle alte temperature, e poiché è difficile attribuire alla sola ipertemia la responsabilità delle alterazioni morfologiche e fisiologiche indotte, attualmente l'ipotesi più accreditata è che coesistano diversi fenomeni concomitanti «triggerati» dal caldo. Anche se Novikoff, Warters-Stone e Bozzi hanno dimostrato che il principale effetto della termoterapia è l'inibizione sia della replicazione cellulare del DNA che della sintesi riparativa del materiale nucleare danneggiato sperimentalmente con raggi UV, altri studi più recenti effettuati da Lepock e da Ringodhal sosterebbero che il principale sito del danno termico sia proprio la membrana plasmatica cellulare, con un'altera-

zione della sua stessa attività per lesioni sulle componenti fosfolipidiche³.

Tale meccanismo sarebbe estremamente interessante perché potrebbe spiegarci l'aumentata diffusione transmembrana di alcuni farmaci antiblastici ed antivirali somministrati contemporaneamente al trattamento ipertermico^{1, 2, 4, 7, 8, 9, 10}. Oltre alla trasformazione a livello cellulare, cui può seguire la morte della cellula stessa, l'effetto calorico determinerebbe anche alterazioni tissutali (vasodilatazione, effetti antiflogistici-antalgici, modificazioni dell'immunità locale) e sistemiche.

Grazie a tali modificazioni, si pensa che l'ipertermia possa essere proficuamente impiegata, oltre che nella ricerca oncologica, che attualmente costituisce il suo più frequente campo di applicazione, anche nelle patologie osteo-articolari e soprattutto in quelle infettive. Considerando infatti che la febbre viene creata dall'organismo come difesa all'insulto infettivo, è ragionevole supporre che l'aumento della temperatura provocato dalla termoterapia regionale o total-body possa aiutare l'organismo infetto da batteri, funghi o virus a distruggere l'evento patogeno, attivando e/o amplificando la risposta immunologica specifica e quella aspecifica.

Cattedra di Clinica Chirurgica e Terapia Chirurgica Generale, II Università degli Studi di Roma «Tor Vergata».

Le infezioni in cui è stata comprovata sperimentalmente l'efficacia terapeutica dell'ipertermia comprendono: infezioni batteriche (sifilide, gonorrea, difterite), micobatteriche (lebbra), fungine (dermatofitosi e sporotricosi), rickettsiose, leishmaniose ed anche virali⁶.

A questo proposito, è di particolare interesse un recente studio che evidenzia l'importanza dell'ipertermia nel trattamento di alcune patologie virali croniche⁵.

In dettaglio, il trattamento ipertermico riuscirebbe non solo ad inibire varie infezioni sperimentali indotte da DNA- ed RNA-virus, ma anche ad incrementare l'efficacia citotossica ed antivirale di alcuni citostatici. In particolare, l'effetto termico su colonie di herpes simplex virus (HSV-1) e di virus dell'encefalomiocardite (EMC) determinerebbe un abbassamento del titolo di HSV-1 e di quello di EMCV proporzionale alla elevazione della temperatura, con un acme a 41-43°C. Testando inoltre a 39-40°C alcune sostanze citotossiche (vincristina, vinblastina, citosina, adenina-arabinoside, 5-iododeossiridina) incorporate sia in cellule normali che in cellule precedentemente infettate con alte concentrazioni di HSV-1 ed EMCV, si può valutare l'efficacia della facilitazione ipertermica sull'azione antivirale di queste sostanze in base al titolo replicativo del virus. Tale ricerca sperimentale, condotta da Panasiak, si completa studiando gli effetti dell'ipertermia total-body su topi vivi infettati con dosi letali di HSV-1 e di EMCV e trattando contemporaneamente alcuni di essi con farmaci antivirali. Mantenendo la temperatura costante a $41 \pm 0.5^\circ\text{C}$ grazie all'impiego di una camera ipertermica e controllandola con termometria rettale, i risultati del ricercatore polacco sono eclatanti. Tale autore riferisce infatti di notare un abbassamento della mortalità dei topi trattati con la termoterapia, dato questo ancor più rilevante se contemporaneamente si somministrano sostanze antivirali.

In sostanza, l'ipertermia da sola riuscirebbe a controllare la replicazione dei virus, mentre in associazione con farmaci antivirali potenzierebbe i propri effetti facilitando la diffusione degli stessi farmaci all'interno delle cellule parasitate.

In conclusione, l'uso della termoterapia, da sola o in associazione con particolari farmaci, apre una nuova frontiera nella ricerca sperimentale e, ci auguriamo, nel trattamento clinico di molte patologie virali croniche; con la speranza

che risultati proficui si possano ottenere anche su altre infezioni di particolare gravità, quali ad esempio l'epatite da virus B e la sindrome da immunodeficienza acquisita.

BIBLIOGRAFIA

1. ANGHILERI L. J., CRONE M. C., MARCHAL C., ROBERT J. - Comparative enhancement of hyperthermia lethality on tumor cells by procaine and lanthanum. *Neoplasia*, in press.
2. HAHN G. M., BROWN J., HAR-KEDAR I. - Thermochemotherapy synergy between hyperthermia (42-43°C) and adriamycin (or bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72: 937, 1975.
3. MONDOVI B., MARCOCCHI L. - Recent results on the biomedical mechanism of the heat sensitivity of cancer cells. *Abstract Book XII International Symposium on Clinical Hyperthermia* (Rome, April 27-29, 1989), Suppl. N. 1, aprile 1989, di *Tor Vergata Medicina*, mensile della Facoltà di Medicina della II Università di Roma, 19, 1989.
4. MULCAHY R. T., GOLD M. N. M., HIDVEGI E., ELSON C.E., YATVIN M. B. - Hyperthermia and surface morphology of P 388 ascites tumor cells: effects of membrane modifications. *Int. J. Radiat. Biol.* 39: 9, 1981.
5. PANASIAK W., LUCZAK M., SZMIGIELSKI S. - Inhibition of experimental virus infections in vitro and in vivo by hyperthermia. *Abstract Book XII Symposium on Clinical Hyperthermia* (Rome, April 27-29, 1989), Suppl. N. 1, aprile 1989, di *Tor Vergata Medicina*, mensile della Facoltà di Medicina della II Università di Roma, 80: 1989.
6. SIDI JOEL - Non oncological applications of hyperthermia. *Abstract Book XII International Symposium on Clinical Hyperthermia* (Rome, April 27-29, 1989), Suppl. N. 1, aprile 1989, di *Tor Vergata Medicina*, mensile della Facoltà di Medicina della II Università di Roma, 70, 1989.
7. SZMIGIELSKI S., JANIAK M. - Membrane injury in cells exposed in vitro to 43°C hyperthermia. In: *Cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 169, 1978.
8. VOORHEIS H. P., MARTIN B. R. - Local anesthetics including benzylalcohol activate the adenylate cyclase in *Trypanosoma brucei* by a calcium dependent mechanism. *Eur. J. Biochem.* 123: 371, 1982.
9. YATVIN M. B. - The influence of membrane lipid composition and procaine on hyperthermic death of cells. *Int. J. Radiat. Biol.* 32: 513, 1977.
10. YATVIN M. B., DENNIS W. H. - Membrane lipid composition and sensitivity to killing by hyperthermia, procaine, and radiation. In: *Cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Urban and Schwarzenberg, Baltimore, 157, 1978.

Richieste di estratti all'Editore o al
[Address for reprint requests: the Publisher or]

Dott. Roberto Fiorito
Via della Divina Provvidenza, 60 - 00166 Roma