

In questo ambito l'ISS ha partecipato con le competenze acquisite nel settore a diversi progetti di intervento coordinati dall'OMS, dalla Comunità Europea (attraverso il Programma EDCTP) e dal Fondo Globale per la lotta ad AIDS, Tuberculosis e Malaria, svolti in collaborazione con il Ministero della Salute e quello degli Affari Esteri e prevalentemente condotti in paesi dell'Africa sub-sahariana, dove la diffusione e l'impatto dell'infezione assumono particolare gravità.

Progetti di Ricerca sugli aspetti etici, psico-sociali, giuridici, comportamentali, assistenziali e della prevenzione nel campo dell'AIDS.

Questo Progetto si articola principalmente su programmi di sperimentazione ed intervento e rientra nelle attività extramurali nelle quale l'I.S.S. svolge un ruolo di coordinamento nell'ambito della lotta all'AIDS.

Nel corso del 2002 è proseguita l'attività delle 63 Unità di ricerca finanziate nell'ambito del IV Progetto di ricerca sull'"AIDS-sociale". Il Progetto risulta articolato in Sottoprogetti riguardanti 4 grandi aree tematiche: 1) La prevenzione; 2) l'assistenza; 3) la sperimentazione e la diffusione di informazioni sui trattamenti disponibili e 4) la valutazione degli interventi.

In particolare, il Progetto prevede di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezioni da HIV e la loro qualità della vita. Gli ambiti di intervento sono stati individuati con l'obiettivo di migliorare la conoscenza su problemi specifici dell'individuo infettato e di fornire risposte ai soggetti.

Per tale Progetto è previsto che le organizzazioni non governative non ricevano meno del 50% del finanziamento complessivo in bando.

ATTIVITA' DI RICERCA

L'attività di ricerca sull'AIDS comprende sia la ricerca intramurale che quella extramurale finanziata dal Programma Nazionale AIDS, che la ricerca finanziata dall'ISS al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziata da Programmi di diverse Istituzioni nazionali ed internazionali per attività specifiche svolte dall'ISS.

Il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2002)

Nel corso del 1997 il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS è entrato nel suo secondo ciclo di vita dopo un primo ciclo di nove Progetti. Dal 1988, infatti, si era proceduto ad attivare mediante il meccanismo del "Call for Proposals", specifici "bandi annuali" con l'indicazione per grandi linee delle tematiche di ricerca per le quali veniva sollecitata la presentazione di proposte di ricerca da parte di gruppi di ricerca italiani.

Nel corso del 1997 si era ritenuto necessario procedere ad una ridefinizione più accurata delle aree prioritarie di ricerca, sia per un adeguamento alle mutate esigenze di ricerca nel settore sia per un più diretto orientamento delle nuove ricerche ad applicazioni diagnostiche, cliniche, terapeutiche e di prevenzione. Questo nuovo orientamento si inseriva inoltre in un contesto che vedeva aumentare le speranze di un controllo terapeutico dell'infezione da HIV ed una più ottimale prospettiva circa l'ottenimento di un vaccino efficace.

La realizzazione di questa seconda fase del Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS ha comportato alcune modifiche nella strutturazione dei Progetti di ricerca ed in particolare la suddivisione dei finanziamenti dei Progetti di ricerca fra "fondi extramurali", destinati a gruppi di ricerca operanti in Istituzioni scientifiche nazionali, e "fondi intramurali", destinati a gruppi operanti all'interno dell'ISS.

Le attività di ricerca del Programma Nazionale AIDS, sia extra- che intra-murali sono coordinate dal Laboratorio di Virologia dell'ISS e sono state articolate in cinque grandi aree tematiche che si configurano come altrettanti Progetti:

- 1) Epidemiologia;
- 2) Patologia, clinica e terapia dell'AIDS;
- 3) Patogenesi ed immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici e di prevenzione vaccinale;
- 4) Infezioni opportunistiche e tubercolosi.
- 5) Sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS

Attività di ricerca "extramurale"

L'attività di ricerca "extramurale" è proseguita nel corso del 2002, attraverso un sistema di "Call for Proposals" ed "Azioni Concertate", da parte delle Unità finanziate nell'ambito del IV Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2002-2003) coordinate dal Laboratorio di Virologia all'ISS. Le Unità finanziate erano così suddivise fra i 5 diversi Progetti:

- | | |
|--|-------|
| 1) Epidemiologia | N° 28 |
| 2) Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV | N° 91 |
| 3) Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale | N° 84 |
| 4) Infezioni opportunistiche e tubercolosi | N° 32 |
| 5) Sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS | N° 27 |

In particolare, il progetto "Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS", coordinato dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia, è costituito dall'Azione Concertata ICAV (Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino Contro l'HIV/AIDS). L'ICAV è nata nel 1998 ed è costituita da un network di gruppi di ricerca italiani extra-murali altamente qualificati e strettamente collegati ai gruppi in ISS (vedi ricerca intramurale), con le diverse competenze necessarie per lo sviluppo di un vaccino anti-HIV. La strategia complessiva dell'ICAV si basa infatti sull'interazione ed integrazione e sugli scambi di informazioni fra gruppi che si occupano di ricerca di base, sperimentazione preclinica e trials clinici. Il costante flusso di informazioni generate dalla ricerca di base viene utilizzato per il disegno e la sperimentazione di nuovi prototipi vaccinali contro l'HIV/AIDS. Questi vengono valutati dapprima nel modello murino; i candidati più promettenti vengono poi prodotti in condizioni GLP in accordo con i requisiti richiesti dalle agenzie regolatorie e, successivamente, convalidati nel modello della scimmia nel quale è possibile valutare anche l'efficacia. I candidati vaccinali dimostratisi efficaci nelle scimmie sono quindi prodotti in condizioni GMP, in accordo con le direttive dell'EMEA (Agenzia Europea per la Valutazione di Prodotti Medicinali) e una volta ottenuta l'approvazione per l'uso nell'uomo, sono sperimentati nell'ambito di trial clinici per valutarne prima la sicurezza, poi l'immunogenicità ed infine l'efficacia.

L'ICAV collabora con partners europei ed americani, esperti in particolari aree del progetto. In questa prospettiva, l'ICAV, come anche la sua controparte intramurale, (vedi ricerca intramurale) è stata inserita nel programma vaccinale Italia-USA stabilito fra i National Institutes of Health (NIH) (USA) e l'ISS (Italia). Questo programma deriva dall'accordo di cooperazione fra Italia e USA per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, firmato nel Maggio 1998 dal precedente Primo Ministro Italiano Romano Prodi e dall'ex Presidente degli Stati Uniti Bill Clinton e che è stato recentemente rinnovato.

I risultati fin qui ottenuti dimostrano che L'ICAV è un network altamente interattivo che sta aumentando la sua produttività in termini di pubblicazioni scientifiche, proprietà intellettuali, brevettuali e di know-how essenziali per il futuro sviluppo industriale dei candidati vaccinali che si dimostrano efficaci. Altre Azioni Concertate, organizzate nell'ambito di Progetti specifici, riguardano, per l'Epidemiologia, l'istituzione di registri, studi osservazionali, studi di descrizione della diffusione e

dell'andamento di diversi sottotipi di HIV, modelli matematici per la stima della numerosità della popolazione infettata da HIV in Italia, studi di diffusione, trasmissione e storia naturale dell'infezione da HHV-8 e stime di incidenza delle malattie sessualmente trasmesse in Italia, in particolare le malattie correlate con l'infezione da HIV. Per la Patologia, Clinica e Terapia dell'infezione da HIV, le Azioni Concertate riguardano progetti per la sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, studi sulla tossicità dei farmaci anti-retrovirali e sui meccanismi che regolano l'adipogenesi, progetti di elaborazione di questionari di autovalutazione della tossicità farmacologica e sulla qualità della vita del soggetto sieropositivo, gli studi PART, ACTG 384, A 516 ed INITIO, il Registro Nazionale di farmaco-sorveglianza della terapia ARV ed EUROSIDA, ricerche cliniche e terapeutiche nei paesi in vi di sviluppo (studio SIMBA), studi sull'infezione primaria acuta, sulla resistenza ai farmaci anti-retrovirali, modelli avanzati di terapia anti-HIV ed, infine studi sui tumori associati all'AIDS, quali il Sarcoma di Kaposi ed i linfomi e la terapia oncologica in questi soggetti.

In particolare, lo studio collaborativo nazionale ISS PART, coordinato dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia, a cui partecipano oltre settanta centri clinici e di laboratorio distribuiti su tutto il territorio nazionale, è mirato a definire il ruolo di una strategia di trattamento intermittente. Il Programma Nazionale per la Sorveglianza sull'uso degli Anti-retrovirali in Gravidanza, rivolto a monitorare il trattamento in questa particolare condizione, nella quale coesistono la necessità dell'intervento farmacologico per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione e quella di impiegare farmaci che risultino sicuri per la madre ed il neonato.

Inoltre, l'Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi" istituita nel quadro del medesimo Progetto è un network di centri clinici e di gruppi di ricerca extramurali ed intramurali altamente specializzati nel campo dei tumori associati all'AIDS, della virologia oncologica o dei tumori dermatologici, che si propone di validare nuove terapie per il sarcoma di Kaposi basate sull'uso di farmaci quali gli inibitori delle proteasi che inibiscono la crescita tumorale indipendentemente dall'effetto antivirale. Infatti questa Azione Concertata è stata istituita sulla base di studi compiuti nel reparto "Infezioni da Retrovirus" del Laboratorio di Virologia dell'ISS indicanti che questi farmaci antivirali hanno attività anti-angiogenica ed anti-tumorale. Scopo dell'Azione Concertata, è di validare, con una sperimentazione clinica ad hoc condotta in collaborazione con l'Industria del Farmaco, l'attività antitumorale di questi farmaci in pazienti con sarcoma di Kaposi non infettati dal virus. In base agli studi compiuti e alle attività dell'Azione Concertata, questa classe di farmaci antiretrovirali, noti come "inibitori della proteasi di HIV", ha ricevuto, con deliberazione del Comitato Etico dell'ISS, l'approvazione per l'uso nella terapia sperimentale del sarcoma di Kaposi in soggetti non infettati da HIV. Le attività dell'Azione Concertata stanno proseguendo con l'allestimento della sperimentazione clinica che è attualmente entrata nella fase di reclutamento dei pazienti rispondenti ai criteri di eleggibilità. In base ai risultati della sperimentazione sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

Attività di ricerca "intramurale"

L'attività di ricerca intramurale, finanziata nell'ambito del Programma Nazionale AIDS è proseguita nel 2002 sulla base di un bando attivato nel 2000 e riservato ai ricercatori dell'ISS per attività riguardanti le stesse aree tematiche nelle quali sono stati articolati i Progetti di ricerca extramurali.

Le proposte finanziate sono state articolate in 5 "Azioni Concertate".

L'Azione Concertata "Epidemiologia" è articolata in quattro linee di ricerca che si integrano fra loro e che contribuiscono a chiarire alcuni aspetti della storia naturale dell'infezione da HIV prima e dopo l'introduzione delle terapie anti-retrovirali combinate ed a valutare le dinamiche epidemiche nel nostro Paese. In particolare, nel Reparto AIDS e Malattie Sessualmente Trasmesse del

Laboratorio di Virologia è tuttora in corso uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study), con i seguenti obiettivi:

- i) stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;
- ii) identificare determinanti di progressione clinica;
- iii) valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV.
- iv) valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie anti-retrovirali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

Nel medesimo Reparto sono, inoltre, in corso studi che riguardano alcuni virus erpetici, ed in particolare:

- Studi di prevalenza e storia naturale dell'infezione da Herpes 1 e 2;
- Studi di incidenza sulle infezioni da HIV ed altre MST a Modena (finanziato nell'ambito del Progetto AIDS);
- Studi sulle caratteristiche dei test sierologici, sui fattori di rischio, sulle modalità di trasmissione, e sulla storia naturale dell'infezione da Herpes-8 (denominato anche Kaposi's associated herpesvirus);
- Collaborazioni con l'NIH (caso-controllo sul sarcoma di Kaposi in Italia centro-meridionale);
- Studi finanziati nell'ambito dell'1% (tumori di origine virale nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo);
- Studi sulla prevalenza dei diversi tipi di HPV.

L'Azione Concertata "Patologia, clinica e terapia", coordinata dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia è articolata in 16 linee di ricerca ed affronta in modo approfondito, in collaborazione con numerosi Centri di ricerca italiani ed internazionali, alcune delle problematiche più attuali e rilevanti sul piano clinico/terapeutico. Oltre al coordinamento ed alla collaborazione a importanti studi clinici per la definizione dei più efficaci trattamenti anti-retrovirali, l'Azione Concertata affronta importanti tematiche quali lo studio dei potenziali effetti tossicologici di farmaci utilizzati per ridurre la trasmissione materno-fetale di HIV; lo studio di nuovi modelli sperimentali per la messa a punto di nuovi farmaci anti-retrovirali; lo studio della patogenesi e della terapia di tumori associati all'infezione da HIV; la valutazione degli effetti di HIV a livello del SNC.

Nel campo del trattamento con farmaci anti-retrovirali, nel corso del 2002 sono stati definiti o sono proseguiti studi e progetti di ricerca clinica indirizzati ad esplorare le migliori strategie che permettano un controllo duraturo della malattia combinando massima efficacia e massima tollerabilità. In particolare, è da menzionare in questo campo lo studio collaborativo nazionale ISS PART ed il Programma Nazionale per la Sorveglianza sull'uso degli Anti-retrovirali in Gravidanza, coordinati dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia e già precedentemente menzionati.

Nonostante i potenti regimi terapeutici oggi disponibili contro l'HIV abbiano reso nella maggioranza dei casi l'infezione da HIV controllabile per lungo tempo nelle sue manifestazioni cliniche, esistono importanti quesiti terapeutici da risolvere per migliorare ulteriormente il decorso a lungo termine dell'infezione e la qualità della vita delle persone con HIV. Le aree di attività dell'ISS in questo settore, affrontate da specifici studi e progetti di ricerca, del programma Nazionale AIDS e di altri Programmi di altre Istituzioni, sono: valutazione di strategie sequenziali e di trattamento intermittente; definizione di schemi terapeutici più efficaci e con minore complessità e tossicità; identificazione dei determinanti dell'aderenza al trattamento; individualizzazione del trattamento sulla base di specifiche caratteristiche del virus e del paziente, prevenzione della resistenza ai farmaci anti-retrovirali; prevenzione e trattamento di sindromi complesse causate dalle terapie (fra cui prevalgono lipodistrofia e tossicità mitocondriale) e caratterizzate da ripercussioni sfavorevoli sull'aderenza al trattamento e sulla qualità della vita delle persone con HIV; definizione

della sicurezza d'uso degli anti-retrovirali in gravidanza e delle migliori strategie terapeutiche per il controllo della trasmissione da madre a figlio. Il Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia ha affrontato questi obiettivi durante il 2002 attraverso la conduzione di importanti studi clinici controllati multicentrici di grande rilevanza scientifica, svolti in collaborazione con i *National Institutes of Health* americani, il *Medical Research Council* britannico ed altri organismi europei, ed ha sviluppato altri importanti progetti nazionali di ricerca clinica nell'ambito, sia del Programma Nazionale AIDS, che del Programma Nazionale per la Sorveglianza sull'uso degli Anti-retrovirali in Gravidanza, rivolto a monitorare il trattamento in questa particolare condizione, nella quale coesistono la necessità dell'intervento farmacologico per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione e quella di impiegare farmaci che risultino sicuri per la madre ed il neonato.

Inoltre, nel 2002 sono proseguite le attività inerenti allo studio della patogenesi e della terapia dei tumori associati all'AIDS, in particolar modo per quanto concerne il sarcoma di Kaposi ed i linfomi non-Hodgkin. Il Reparto "Infezioni da Retrovirus" del Laboratorio di Virologia (ISS) ha continuato gli studi volti a determinare i meccanismi molecolari dell'azione antiangiogenica ed antitumorale degli inibitori della proteasi di HIV, avviando interazioni con gruppi nazionali altamente indirizzati allo studio della struttura delle proteine e dei meccanismi di interazione intermolecolari allo scopo di accrescere l'efficacia e l'indice terapeutico dei farmaci mediante "progettazione razionale" di nuovi analoghi e derivati di queste molecole. Questi studi sono stati avviati sulla base di precedenti osservazioni del gruppo di ricerca del Reparto, pubblicate nell'anno 2002, indicanti che questi farmaci anti-retrovirali hanno azioni su proteasi cellulari che svolgono un ruolo fondamentale nell'angiogenesi e nella crescita e metastatizzazione dei tumori. Il Reparto sta attualmente coordinando la già menzionata Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi" che, in collaborazione con l'Industria, sta avviando una sperimentazione clinica per l'uso degli inibitori della proteasi di HIV nella terapia del sarcoma di Kaposi in soggetti non infettati da HIV, con lo scopo di validare l'azione antitumorale di questi farmaci anti-retrovirali. Infatti il Sarcoma di Kaposi è un tumore frequente in Italia soprattutto in soggetti trapiantati (trapianti di rene, fegato, cuore, etc.) ed in anziani di varie aree geografiche italiane, ed anche in Africa. Inoltre, sono continuati gli studi volti all'allestimento di vaccini contro virus oncogeni a DNA ad alto impatto nei soggetti infettati da HIV quale, in particolare, HHV8. Questi studi hanno consentito, in collaborazione con gruppi di ricerca e centri clinici nazionali ed internazionali, di identificare antigeni e determinanti antigenici virali che inducono risposte immuni protettive, che consentiranno di allestire vaccini di prima generazione contro il sarcoma di Kaposi ed altre neoplasie associate all'infezione da HHV8 e di sviluppare strategie vaccinali innovative per la produzione di vaccini e terapie combinate per le infezioni croniche da virus associate o no a tumori.

L'Azione Concertata "Patogenesi" coordinata dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia è articolata in 11 linee di ricerca orientate verso alcuni obiettivi specifici, ritenuti di rilevanza per il miglioramento delle conoscenze di base con possibilità di applicazione per la prevenzione e la terapia dell'infezione da HIV. Fra questi sono compresi studi per la identificazione del ruolo dei meccanismi patogenetici innescati dall'infezione da HIV ed in particolare del ruolo di geni virali, prodotti genici e fattori cellulari nel regolare la replicazione di HIV; approcci di terapia genica per la terapia anti-HIV; sviluppo e impiego di modelli animali per studi di patogenesi e di verifica preclinica di strategie terapeutiche.

L'Azione Concertata "Infezioni opportunistiche e tubercolosi" coordinata dal Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica è articolata in 6 linee di ricerca. Essa comprende ricerche su patologie opportunistiche rilevanti nell'AIDS (micobatteriosi, candidiasi, criptosporidiosi, malattie da papillomavirus) con approcci eminentemente laboratoristici e pre-clinici, ma anche con alcune significative espansioni in campo clinico (in particolare, per la candidiasi).

L'attività svolta ha riguardato tutte le principali patologie opportunistiche prevalenti nel nostro Paese e le malattie da riattivazione immunitaria con particolare riferimento a quelle virali. Poiché dall'introduzione dell'HAART lo spettro e l'incidenza di tali patologie, inclusa la tubercolosi, sono drasticamente cambiati, il focus della ricerca si è spostato dagli studi epidemiologici e clinici a quelli che primariamente investigano i meccanismi della ricostituzione immunitaria specifica contro tali agenti ed all'impatto diretto di alcuni farmaci del cocktail HAART, in particolare gli inibitori della proteasi di HIV, sugli agenti opportunistici, attraverso integrazione di approcci sperimentali e clinici. I risultati ottenuti sia dall'azione concertata intramurale (in stretta connessione con progetti extramurali) sono di elevato spessore, con particolare riguardo ai micobatteri, i virus erpetici ed il citomegalovirus, i protozoi opportunistici e miceti patogeni. Di rilievo assoluto sono stati gli studi sulle risposte immunitarie anti-Candida e anti-Criptococco, sulla diagnosi e la terapia delle virosi opportunistiche in AIDS e sulla diagnosi/tipizzazione molecolare dei ceppi di micobatteri. Infine varie Unità del Sottoprogetto, insieme al Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia per quanto attiene al sarcoma di Kaposi, sono responsabili delle osservazioni assai originali che dimostrano in maniera inaspettata ma inconfutabile l'attività degli inibitori della proteasi di HIV su parecchi agenti d'infezione opportunistici. Questi studi si stanno peraltro rivelando molto utili per il design di nuovi farmaci antimicrobici che possano efficacemente bloccare o contribuire a controllare l'infezione da tali agenti sia in AIDS che in altre patologie in soggetti immunocompromessi, in una situazione di notevole mancanza di farmaci potenti e citocidi quale quella attuale.

L'Azione Concertata "Vaccino", coordinata dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia, è articolata in 7 linee di ricerca che comprendono a) studi di base per identificare nuovi sistemi di delivery, antigeni per indurre risposte immuni sistemiche e mucosali, per comprendere i meccanismi di controllo della replicazione di HIV, e per identificare fattori di restrizione all'infezione virale; b) studi preclinici sia nel modello del topo che della scimmia con vaccini singoli o multivalenti contenenti adiuvanti di nuova generazione per la valutazione di strategie vaccinali contro l'HIV preventive e terapeutiche, e c) studi clinici per valutare la risposta immune a candidati vaccinali, propedeutici all'esecuzione di successivi trial clinici vaccinali sia in Italia che in paesi africani (Sudafrica, Uganda, Swaziland). Questi studi sono in stretta connessione con l'Azione Concertata sul vaccino (ICAV) che raggruppa le unità extramurali, e sono parte di programmi bilaterali che l'ISS e il Ministero Italiano degli Affari Esteri (MAE) (Direzione Generale per la Cooperazione e lo Sviluppo) hanno stabilito in Sud Africa con il Medical Research Council (MRC) di Durban e il Chris Hani Baragwanath Hospital (CHBH) di Johannesburg, ed in Uganda con il St. Mary's "Lacor" Hospital di Gulu e il Joint Clinical Research Center (JCRC) di Kampala. E' in programma, per il futuro, di iniziare tali studi anche in Swaziland, Congo e in Costa d'Avorio. A tal fine, il Reparto Infezioni da Retrovirus ha stabilito programmi specifici in Africa in collaborazione con WHO/UNAIDS, SAAVI, MAE e il Ministero della Salute, che forniscono i finanziamenti e gli studi da eseguire nei paesi africani.

Altre attività ISS finanziate dall'ISS o da altri enti(nazionali ed internazionali)

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziati da altre Istituzioni, nazionali o internazionali, nei quali l'ISS è leader e promotore.

Non ultimo, tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale di risultati ed innovazioni derivanti dagli stessi programmi di seguito descritti e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale.

Nell'anno 2002 le ricerche hanno riguardato progetti condotti dal Reparto Infezioni da Retrovirus ed in particolare:

- A. Trial clinico di fase I del vaccino anti-Tat in Italia.
- B. Sviluppo di nuove generazioni di vaccini anti-HIV
- C. Studi in Africa per la futura conduzione di trial di fase II con il vaccino anti-Tat.
- D. Trial clinico di fase II per il trattamento del Sarcoma di Kaposi classico con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

A. Trial clinico di Fase I del vaccino anti-Tat in Italia

In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I in Italia, sia per l'approccio preventivo che per quello terapeutico, del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat da eseguire in tre centri clinici italiani, il Policlinico Umberto I (Università "La Sapienza"), l'Ospedale L. Spallanzani di Roma, e l'Ospedale San Raffaele di Milano. L'arruolamento dei volontari inizierà durante il 2003.

In particolare, per il 2002 le attività in questo settore hanno riguardato 1) l'inizio della produzione del vaccino (la proteina Tat) in centri certificati "GMP" (purtroppo in Scozia, in quanto queste strutture di produzione non sono presenti in Italia), secondo quanto previsto dalle norme vigenti in materia di fabbricazione dei medicinali, e identificazione della formulazione vaccinale; 2) l'esecuzione dei test di verifica della composizione, della purezza e dell'attività biologica della proteina, esecuzione dei test di sterilità sul placebo 3) la preparazione della documentazione relativa alla caratterizzazione fisico-chimica del prodotto vaccinale, al processo di produzione e ai dati preclinici di sicurezza, immunogenicità ed efficacia del vaccino, da sottoporre al Ministero della Salute per l'approvazione all'uso del vaccino nell'uomo, insieme alla stesura definitiva dei protocolli clinici da sottoporre successivamente all'approvazione dei Comitati Etici e 4) la standardizzazione dei test virologici ed immunologici specifici da effettuare sui volontari vaccinati, come previsto nei protocolli clinici.

E' importante rilevare che il mondo scientifico nazionale ed internazionale segue nel dettaglio i progressi di questi studi, in quanto il vaccino basato sulla proteina regolatrice Tat di HIV rappresenta un approccio innovativo per la prevenzione della diffusione dell'infezione, in modo particolare dopo la constatazione che la maggior parte degli approcci vaccinali basati sulle proteine strutturali del virus finora in sperimentazione (come per esempio l'AIDSVAX) non ha raggiunto i risultati di protezione sperati.

Il progetto è quindi oggetto di scrutinio e pressione sui tempi di esecuzione da parte del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, della Presidenza del Consiglio e di istituzioni e paesi come WHO/UNAIDS, EU, U.S.A e Africa.

Inoltre, questi studi rappresentano la base di un accordo recentemente ratificato tra l'ISS e la Chiron Corporation, finanziato al 50% dal Ministero della Salute e dalla Chiron stessa, per lo sviluppo di vaccini di seconda generazione, in particolare di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS, comprendente Tat in associazione ad altri antigeni vaccinali (vedi in seguito). Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno inoltre permesso accordi collaborativi con i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA (vedi in seguito) ed hanno gettato le basi per la preparazione di un progetto europeo, comprendente 7 differenti paesi europei (Italia, Francia, Svezia, Finlandia, Inghilterra, Germania, Olanda) ed il Sudafrica, è stato presentato nel corso dell'anno 2003, focalizzato sull'esecuzione di trial clinici con differenti approcci vaccinali.

La realizzazione e riuscita dei trial di Fase I con il vaccino Tat in Italia è fondamentale per poter accedere in futuro ai finanziamenti per le fasi successive (Fasi II e III, in Italia ed in Africa) da parte di organizzazioni internazionali, quali l'Unione Europea (clinical platform), Nazioni Unite ("Special Funds on AIDS") ed NIH (USA).

Si sottolinea che questa è la prima volta che l'ISS (e l'Italia) intraprende una sperimentazione di Fase I di un vaccino, a partire dagli studi di base.

Il progetto consiste in due trial clinici di fase I, controllati con placebo, randomizzati in doppio cieco, che hanno lo scopo di valutare l'innocuità e l'immunogenicità di un vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1 in volontari non infettati dal virus HIV-1 (protocollo preventivo) ed in volontari HIV-1 positivi moderatamente immunocompromessi (protocollo terapeutico).

Lo scopo del trial vaccinale di fase I è di qualificare la proteina Tat di HIV-1 come innocua e immunogenica per la futura valutazione in trial vaccinali di fase II e III.

La valutazione dell'innocuità della proteina Tat verrà eseguita in 32 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio di infezione (protocollo preventivo) ed in 56 individui HIV positivi asintomatici (appartenenti alla categoria clinica A secondo la classificazione del CDC di Atlanta).

Sono state coinvolte le associazioni dei pazienti, che operano nel campo dell'HIV/AIDS tramite la creazione di un Community Advisory Board al quale partecipano rappresentanti di queste organizzazioni, con la finalità di tutelare ad ogni livello i volontari arruolati.

Infine, è stato attivato in ISS, tramite il telefono verde AIDS, un servizio di informazione sui trial, che sarà il primo punto di contatto tra il volontario e l'organizzazione dei trial.

B. Sviluppo di nuove generazioni di vaccini anti-HIV

Nuove generazioni di vaccini si stanno studiando tramite accordi collaborativi con i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA e con l'Industria. In particolare, l'obiettivo della collaborazione ISS/NIH è quello di sviluppare candidati vaccinali contro l'HIV (di tipo sia preventivo che terapeutico), basati su differenti combinazioni di antigeni virali, che includono prodotti genici sia regolatori che strutturali, tramite studi di base e studi preclinici. Simili studi sono compiuti nell'ambito della collaborazione con l'Industria, ISS/Chiron, ratificata nel Maggio del 2002. Si tratta di una collaborazione di tre anni in cui i fondi vengono messi a disposizione al 50% tra la Chiron ed il Ministero della Salute. La collaborazione prevede di effettuare studi di laboratorio e sugli animali necessari a verificare l'efficacia di un vaccino di seconda generazione che combini la strategia vaccinale dell'ISS, basata sulla proteina regolatoria Tat con quella della Chiron, basata su prodotti genici strutturali. L'obiettivo principale di questo accordo è la creazione di una task force accademico-industriale di grande competitività internazionale che serva a generare un nuovo modo di fare ricerca capace di sfruttare in sinergia tutte le differenti esperienze del mondo scientifico e industriale.

Infine, gruppi di ricerca dell'ICAV e dell'ISS sono in sinergia per lo sviluppo di vaccini mucosali trasversali HIV e tubercolosi. Tale progetto è finanziato dal MIUR.

C. Studi in Africa per la futura conduzione di trial di fase II con il vaccino anti-Tat e con vaccini combinati di nuova generazione.

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati del WHO/UNAIDS indicano che alla fine del 2002 era di 45 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con 5 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. Le più accurate proiezioni suggeriscono che saranno oltre 45 milioni le persone che si infetteranno tra il 2003 e il 2010, senza