

Qualora dette Regioni non rispettino il termine fissato, i finanziamenti si intenderanno revocati e potranno essere ripartiti per ulteriori esigenze del Programma, d'intesa con la Conferenza Stato Regioni.

## **2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' (ISS)**

### **PROGRAMMI E INTERVENTI MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2003**

Le direttive di indirizzo politico-amministrativo in tema di iniziative per la prevenzione e la lotta all'AIDS sono approvate annualmente dal Comitato Amministrativo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Nell'anno 2003 è continuato il finanziamento delle attività di ricerca ed intervento nel campo dell'AIDS per evitare l'interruzione di un lavoro che, sotto tutti gli aspetti, è stato proficuo e produttivo e che impegna, oltre ai ricercatori dell'ISS, larga parte della comunità biomedica italiana.

Le attività sostenute, con i finanziamenti dell'ISS nell'anno 2003, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS possono essere raggruppate essenzialmente in due grandi filoni:

- I. Attività di sorveglianza e di servizio in stretto coordinamento con istituzioni Regionali, del Servizio Sanitario Nazionale o internazionali, gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni.
- II. Attività di ricerca attuata sia mediante 1) l'organizzazione, il coordinamento e la gestione di Progetti annuali di ricerca finanziati dall'ISS tramite il Programma Nazionale AIDS, che mediante 2) finanziamenti da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali ed internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS. In particolare, tramite il primo meccanismo, l'ISS finanzia progetti svolti sia dai propri ricercatori che quelli svolti dalle altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e del Servizio Sanitario Nazionale) impegnate in attività identificate come prioritarie per potenziali ricadute applicative per il controllo ed il trattamento dell'AIDS.

### **ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO**

#### **ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA**

La sorveglianza dell'AIDS è un'attività specifica del Reparto di Epidemiologia, precedentemente denominato Centro Operativo AIDS (COA), e del reparto AIDS del Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate dell'ISS.

Si illustrano di seguito le attività di intervento e sorveglianza nel campo dell'AIDS più importanti eseguite in ISS.

##### *1) Registro AIDS (RAIDS)*

La sorveglianza dell'AIDS è un'attività specifica del COA, che provvede alla gestione delle schede di notifica dei casi nonché alla pubblicazione di rapporti sull'andamento dell'epidemia. I

dati del registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani, e stranieri, e confluiscono, per singoli records, alla Banca Dati europea. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale (fino al 1998 trimestrale) dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

Il Registro serve da base per una serie di studi collaterali, quali:

- A) Lo studio sistematico del ritardo di notifica, che ha permesso di correggere il trend e fornire dati maggiormente accurati ed aggiornati;
- B) La verifica dei decessi per AIDS (codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, che permette la stima della sottotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo progetto hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. A partire dal 1996 si è evidenziato un significativo allungamento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS.
- C) Lo sviluppo di modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia, che hanno permesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio. Questa linea ha ottenuto risultati importanti, permettendo di ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV nel nostro paese, nonché di valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV in Italia. I modelli di "back-calculation", sino ad ora utilizzati, non sono però, più validi, dal momento che l'introduzione delle nuove combinazioni di farmaci antiretrovirali ha modificato il tempo di incubazione, uno dei parametri essenziali per la costruzione di tali modelli. Ciò implica lo sviluppo di metodi innovativi.
- D) Indagini sui casi a trasmissione non nota sono state da tempo avviate ed hanno portato alla riclassificazione di un elevato numero di pazienti che inizialmente non avevano fattori di rischio noti.

## *2) Sorveglianza dell'infezione da HIV e indagini sierologiche*

L'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato, in modo particolare negli ultimi anni, le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. Rispetto agli anni ottanta, infatti, i pazienti sieropositivi sperimentano oggi un periodo asintomatico e di benessere molto più prolungato ed una migliore qualità della vita. Questo spiega perché non sia più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma sia necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione dell'HIV nel nostro Paese. Quest'analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV attivi in 6 regioni/provincie italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA. L'obiettivo futuro è quello di estendere i sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV a tutte le regioni italiane. Finora, l'analisi dei dati dei sistemi di sorveglianza esistenti ha mostrato come in Italia stiamo

assistendo ad una transizione da un'epidemia da HIV concentrata in un gruppo ad alto rischio (i tossicodipendenti), verso un'epidemia più estesa che interessa fasce di popolazione a basso rischio, con la presenza di individui infetti spesso ignari della loro HIV-positività.

È stato messo a punto dal nostro gruppo un test sierologico per l'identificazione delle infezioni recenti che verrà applicato di routine in alcune delle regioni ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV. Attraverso questo test sarà possibile effettuare delle stime di incidenza dell'infezione da HIV in Italia e quindi di pianificare interventi mirati di prevenzione primaria e secondaria.

La popolazione di tossicodipendenti per via endovenosa, nonostante giochi un ruolo sempre meno rilevante nell'ambito dell'epidemia, continua ad essere un serbatoio per la trasmissione dell'infezione da HIV ai non tossicodipendenti. Nell'ultimo anno, sono stati analizzati gli andamenti della sieroprevalenza HIV provenienti dai SerT italiani tra il 1990 e il 2000, e si è osservata una forte diminuzione di sieropositivi nel tempo, ma al contempo una quota progressivamente crescente di tossicodipendenti che non vengono sottoposti al test HIV.

### 3) *Sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse (MST)*

Attraverso la collaborazione di 48 centri pubblici specializzati nella diagnosi e cura delle MST, dal 1991 vengono raccolti dati su 23 quadri clinici di infezioni trasmesse per via sessuale che non vengono sottoposte a denuncia obbligatoria.

Sono stati segnalati in questi anni oltre 80.000 casi di MST acute, sono stati descritti gli andamenti temporali e geografici delle patologie segnalate, le caratteristiche dei pazienti MST, ed il contributo di soggetti stranieri nella diffusione delle MST nel nostro paese. Nell'ultimo anno è stata identificata un'epidemia di sifilide primaria-secondaria in varie regioni italiane. Inoltre, è stata monitorata la diffusione dell'infezione da HIV, dimostrando dopo il 1997 un aumento della sieroprevalenza HIV tra le persone affette da una MST.

Il sistema di sorveglianza ha promosso la realizzazione di vari studi per valutare nella popolazione generale la diffusione dei virus che provocano l'herpes genitale (HSV) e dei virus che provocano i condilomi genitali (HPV).

In collaborazione con gli assessorati regionali sono stati attivati progetti locali/regionali per migliorare l'assistenza sanitaria e la prevenzione di varie MST attraverso l'organizzazione corsi di formazione rivolti ai medici specialisti del settore ed ai laboratoristi, e sono stati promossi convegni e corsi di aggiornamento a livello locale. Da quest'anno, inoltre, è stata attivata una rete europea per la sorveglianza delle MST alla quale partecipa anche l'Italia attraverso i dati del sistema di sorveglianza MST.

**ATTIVITÀ DI SERVIZIO****1) Il Telefono Verde aids (TVA)**

Nell'ambito delle strategie di prevenzione e di educazione sanitaria sull'infezione da HIV/AIDS, il Servizio Telefono Verde AIDS (TVA – 800 861061) del Reparto di Epidemiologia, istituito nel giugno 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (CNLA), rappresenta da oltre sedici anni una delle attività significative dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Il TVA, Servizio nazionale anonimo e gratuito per l'utente, svolge attività di prevenzione primaria e secondaria rivolta al cittadino, attraverso un'informazione scientifica e personalizzata erogata con il metodo del counselling telefonico.

L'équipe multidisciplinare, coordinata da una ricercatrice psicologa e costituita da sei ricercatori e da un collaboratore tecnico, svolge:

- attività di counselling telefonico sull'infezione da HIV e sull'AIDS;
- attività di studio e di ricerca a livello nazionale e internazionale;
- attività di educazione sanitaria rivolta a studenti delle Scuole Medie Inferiori e Superiori;
- attività di formazione teorico-pratica sul counselling vis à vis e telefonico per operatori psico-socio-sanitari;
- attività di redazione e pubblicazione di articoli scientifici e di rapporti di Servizio.

Dal 25 novembre 2003 il Servizio, è anche coinvolto nelle procedure di arruolamento per la sperimentazione del vaccino anti-HIV basato sulla proteina TAT. Tale impegno ha richiesto al TVA, fino al 31 dicembre 2003, il prolungamento dell'orario di lavoro (dalle 10:00 alle 18:00). Ciò al fine di consentire ai cittadini di acquisire maggiori conoscenze su tale tematica e di avviare le procedure di reclutamento, fornendo ai volontari sieropositivi e sieronegativi un codice per l'inserimento nel trial vaccinale di fase/1.

**ATTIVITÀ DI COUNSELLING TELEFONICO SVOLTA NEL PERIODO GIUGNO 1987 – DICEMBRE 2003.**

Il TVA, disponendo di sei linee telefoniche attive dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00, offre agli utenti, attraverso un colloquio specialistico mirato, la possibilità di usufruire di un'informazione individualizzata utile per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per diminuire il disagio e per permettere l'attuazione di *lifeskills* finalizzate ad evitare comportamenti a rischio.

*Dati relativi alla popolazione generale*

Il TVA dal giugno 1987 al dicembre 2003 ha ricevuto un totale di 517.207 telefonate; di queste 364.347 (70,4%) da utenti di sesso maschile, 152.469 (29,5%) da utenti di sesso femminile, per 391 (0,1%) tale informazione è mancante.

La distribuzione per classi di età, evidenzia che il 77,7% delle telefonate proviene da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni.

Per quanto riguarda le aree geografiche di provenienza delle telefonate si rileva che dal Nord ne sono giunte 242.319 (46,9%); dal Centro 145.554 (28,1%); dal Sud 91.065 (17,6%); dalle Isole 33.053 (6,4%); per 5.216 (1,0%) l'informazione non è indicata.

I gruppi di utenti più rappresentati risultano essere gli Eterosessuali 268.050 (51,8%) e i “Non fattori di rischio” cioè persone che non hanno corso alcun rischio - NFDR 152.434 (29,5%). Gli esperti del TVA hanno risposto negli anni a 1.383.673 quesiti che riguardano i seguenti argomenti: informazioni sul test 26,1%, modalità di trasmissione 24,6%, aspetti psico-sociali 14,4%, disinformazione 12,4%, prevenzione 7,8%, virus 6,5%, sintomi 3,5%, terapia e ricerca 1,8%, altro 2,9%.

*Dati relativi ad utenti giovani <20 anni*

Per quanto riguarda i giovani, fino al dicembre 2003 hanno chiamato il TVA 41.781 persone di età inferiore a 20 anni, di questi il 25.590 (61,3%) sono di sesso maschile e 16.141 (38,6%) di sesso femminile; per 50 (0,1%) tale informazione non è disponibile.

La distribuzione per classi di età, evidenzia che il 93,4% delle telefonate proviene da utenti di età compresa tra i 15 e i 19 anni.

Per quanto riguarda le aree geografiche di provenienza delle telefonate si rileva che dal Nord ne sono giunte 17.973 (43,1%); dal Centro 10.130 (24,2%); dal Sud 9.794 (23,4%); dalle Isole 3.775 (9,0%); per 109 (0,3%) l'informazione non è indicata.

I gruppi di utenti più rappresentati risultano essere gli Eterosessuali 20.634 (49,4%) e i “Non fattori di rischio” cioè persone che non hanno corso alcun rischio - NFDR 16.475 (39,4%).

Gli esperti del TVA hanno risposto negli anni a 104.153 quesiti che riguardano i seguenti argomenti: informazioni sul test 26,5%, modalità di trasmissione 24,8%, aspetti psico-sociali 12,2%, disinformazione 11,7%, prevenzione 10,4%, virus 7,5%, sintomi 2,3%, terapia e ricerca 0,6%, altro 4,0%.

*Dati relativi ad utenti stranieri*

Infine, in questi anni sono pervenute al Servizio 1.831 telefonate da parte di persone straniere: 526 (28,8%) da cittadini Americani, 528 (28,8%) da cittadini Africani, 310 (16,9%) da cittadini non appartenenti all'Unione Europea (U.E.), 271 (14,8%) da cittadini dell'Unione Europea (U.E.), 180 (9,8%) da cittadini Asiatici e 4 (0,2%) da cittadini che provengono dall'Oceania. Per 12 (0,7%) utenti non è stato possibile individuare la provenienza. Per quanto riguarda il sesso 1.116 (61,0%) degli stranieri sono di sesso maschile; 704 (38,4%) sono di sesso femminile; per 11 (0,6%) tale informazione non è disponibile.

I quesiti posti dagli stranieri sono 5.109 e riguardano i seguenti argomenti: informazioni sul test e centri 36,9%, modalità di trasmissione 24,0%, aspetti psicosociali 14,8%, disinformazione 7,7%, prevenzione 6,5%, terapia e ricerca 3,3%, sintomi 3,1%, virus 2,2%, altro 1,5%.

Il notevole numero di telefonate pervenute (che rimane costante negli anni), nonché gli argomenti affrontati legati alla sfera sessuale e, quindi, di non facile esplicitazione in una relazione vis à vis, inducono a riflettere sull'utilità di continuare ad attuare strategie di prevenzione e di educazione alla salute mirate ai reali bisogni dei cittadini. Ciò attraverso tecniche e mezzi volti a migliorare la qualità del rapporto con l'utente e a consentire l'accesso immediato ad un'informazione individualizzata che solo un Servizio come il Telefono Verde AIDS può garantire. Infatti, il metodo del counselling telefonico, utilizzato dai ricercatori, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui, permette di fornire informazioni scientifiche, aggiornate e personalizzate, fondamentali per prevenire il diffondersi del virus HIV e aiutare la persona a trovare le basi motivazionali per non "agire" comportamenti a rischio e/o per modificare quelli già esistenti.

**ATTIVITA' DI RICERCA**

L'attività di ricerca sull'AIDS comprende sia la ricerca intramurale ed 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, quali la Comunità Europea, per attività specifiche svolte dall'ISS.

***Il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2003)***

Dal 1997 il Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS è entrato nel suo secondo ciclo di vita dopo un primo ciclo di nove Progetti.

Nel corso dell'anno 2003 si è provveduto a presentare il Quinto Programma Nazionale di ricerca. La riorganizzazione scientifica e gestionale operata nel 1997 ha consentito una più ampia articolazione e una maggiore definizione delle aree di ricerche accoppiate ad un più forte coinvolgimento di qualificati membri della comunità scientifica nazionale nella gestione dei programmi e nella responsabilità del giudizio. Essa ha anche portato ad una più specifica selezione dei gruppi di ricerca, un turnover delle idee e degli approcci metodologici, con ingresso nel settore di nuovi gruppi ed un maggiore coordinamento da parte dei gruppi più consolidati ed esperti. Questa evoluzione ha reso più naturale quel rinnovamento indispensabile ad affrontare la mutata situazione dell'epidemia di AIDS in Italia e nei paesi occidentali. Pertanto, nel ripresentare le linee del progetto di ricerca da sviluppare nel prossimo triennio si è sentita l'esigenza di apportare alcune modifiche e introdurre nuove finalità e aspetti di ricerca alla luce dello sviluppo della ricerca scientifica internazionale, delle nuove strategie terapeutiche e delle nuove conoscenze sul decorso della malattia da HIV e delle patologie a questa correlate, nonché del recente impulso che hanno assunto i vaccini anti-HIV con nuove prospettive in termini di prevenzione e terapia. A questo proposito, va sottolineata per il futuro del nuovo programma l'importanza di collaborazioni, rafforzate nel corso del 2003, con paesi in via di sviluppo e di interazioni e partecipazioni a programmi dell'EU (FP6), NIH, WHO/UNAIDS, AAVP, Global Fund for AIDS, Bill and Melinda Gates Foundation e del Ministero degli Affari Esteri (MAE). Va, inoltre, sottolineata l'importanza della partecipazione a programmi di sviluppo industriale di innovazioni provenienti dai vari gruppi di ricerca del progetto nazionale AIDS sia in campo europeo (EUREKA) che Nazionale (MIUR). Infine, nel corso dell'anno 2003, la politica dell'ISS è stata quella di incentivare, sia per i propri ricercatori che per i ricercatori esterni, la brevettazione di innovazioni provenienti dal Progetto Nazionale. Questo anche per favorire lo sviluppo industriale dei prodotti della ricerca sull'AIDS.

Pertanto, il Quinto Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS del 2003 è stato impostato con aree tematiche in continuità logica con le precedenti, ma tenendo presente sia i recenti successi nella lotta alla malattia, sia le attività dell'ISS in campo internazionale. Le aree di ricerca identificate, distinte in sotto-progetti, sono: Epidemiologia dell'HIV/AIDS; Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS; Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV e coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS; Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS; Aspetti psicosociali.

Queste aree tematiche sono state approvate nel 2003 dalla Commissione Nazionale per la Lotta Contro l'AIDS del Ministero della Salute e prevedono l'articolazione in "Call for Proposals" e in "Azione Concertata", entrambi riservati sia ad unità interne che esterne all'ISS.



Pertanto, per il 2003 il l'articolazione e il finanziamento proposto del Programma Nazionale di ricerca sono le seguenti:

**A. CALL FOR PROPOSAL – RICERCA SULL'AIDS**

1) Progetto: Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Finanziamento previsto: € 949.000,00

2) Progetto: Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS

Finanziamento previsto: € 4.603.000,00

3a) Progetto: Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

3b) Progetto: Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS

Finanziamento previsto (3a e 3b): € 4.603.000,00

**B. AZIONE CONCERTATA ITALIANA PER LO SVILUPPO DI UN VACCINO CONTRO HIV/AIDS (ICAV)**

1) Progetto: Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

Finanziamento previsto: € 3.701.000,00

**C. CALL FOR PROPOSAL – AIDS SOCIALE**

1) Progetto: Aspetti psicosociali

Finanziamento previsto: € 647.000,00

Pertanto, il finanziamento complessivo del Quinto Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS risulta essere di € 15.000.000,00, comprensivi del coordinamento.

Al momento della stesura della presente relazione non è noto il numero di progetti finanziato per ogni area tematica, i finanziamenti prevedendosi operativi entro il 2004.

Pertanto nel 2003 la ricerca sull'HIV/AIDS è continuata nell'ambito del precedente Programma Nazionale di ricerca. Le attività di maggior interesse per ogni area tematica sono di seguito riassunte.

### *Epidemiologia dell'HIV/AIDS*

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

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

Sono inoltre in corso altri progetti che riguardano:

- studi su 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;
- 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);

### *Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS*

Gli obiettivi specifici di particolare rilevanza di questa area tematica, hanno compreso 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.

### *Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV*

Le principali attività hanno riguardato 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 suoi 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 dell'ISS, 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, è invece 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.

Nel corso del 2003 sono proseguiti gli studi relativi a progetti di carattere terapeutico specificamente mirati a definire strategie di intervento applicabili ai paesi in via di sviluppo, coordinati dal Reparto Infezioni da Retrovirus del Laboratorio di Virologia. Questi studi si articolano su vari piani e comprendono: 1) lo svolgimento in paesi africani di studi clinici per la prevenzione della trasmissione dell'infezione da madre a figlio, tenendo conto dell'importanza specifica delle modalità di allattamento; 2) lo svolgimento in collaborazione con organismi nazionali europei ed industria farmaceutica di ricerche precliniche per l'identificazione di microbiciidi vaginali utilizzabili nella prevenzione della trasmissione sessuale dell'HIV; 3) l'allestimento in collaborazione con l'OMS di un piano internazionale di sorveglianza sulla diffusione nelle varie aree nel modo di ceppi di HIV resistenti ai farmaci anti-retrovirali; 4) la creazione di una rete di solidarietà terapeutica ospedaliera per la lotta all'AIDS e la definizione di progetti di intervento in vari paesi africani volti ad assicurare l'accesso a quelle cure che nei paesi con adeguate risorse economiche hanno modificato la storia clinica dell'infezione.

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, Tubercolosi 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.

Altre importanti tematiche hanno riguardato 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; la valutazione degli effetti di HIV a livello del SNC; lo studio della patogenesi e della terapia di tumori associati all'infezione da HIV. Per quanto riguarda quest'ultimo punto particolare importanza riveste l'Azione Concertata

“Sarcoma di Kaposi”. L’Azione Concertata è costituita da 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, 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 pertanto quello 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 delibera 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 sono proseguite con l’allestimento della sperimentazione clinica che è attualmente entrata nella fase esecutiva con l’arruolamento dei pazienti rispondenti ai criteri di eleggibilità. Dal Giugno 2003 il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo. In base ai risultati della sperimentazione sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

### *Infezioni opportunistiche*

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.

Molti di questi studi si stanno peraltro rivelando 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.

Infine, si rileva l'importanza degli approcci di vaccinazione passiva alla terapia e alla prevenzione di alcune patologie opportunistiche, perseguiti anche con notevoli sviluppi biotecnologici (uso di ScFv e domini anticorpali ipervariabili). Ci si aspetta una serie di valide applicazioni in questo settore.

#### *Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)*

L'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino Contro l'HIV/AIDS (ICAV) è nata nel 1998 ed è costituita da un network di gruppi di ricerca italiani intramurali ed extramurali altamente qualificati, con le diverse competenze necessarie per lo sviluppo di un vaccino anti-HIV. La strategia complessiva dell'ICAV si basa sull'interazione ed integrazione e sugli scambi di informazioni fra gruppi che si occupano di ricerca di base, sperimentazione preclinica e trials clinici. Particolare rilevanza sono gli studi in paesi in via di sviluppo. Tali studi, di carattere epidemiologico, immunologico e virologico, sono mirati a valutare la fattibilità di futuri trial vaccinali in questi paesi, nonché a trasferire le adeguate tecnologie per l'esecuzione di tali studi e ad incrementare e migliorare la capacità dei siti a svolgere le attività previste per gli eventuali trial. Grazie a tali attività, gli studi di collaborazione con il Sudafrica, lo Swaziland, l'Uganda, sono stati iniziati o si sono rafforzati nel corso del 2003.

Il costante flusso di informazioni generate dalla ricerca di base nell'ICAV 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 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, in Italia e nei paesi in via di sviluppo.

L'ICAV collabora anche con partners europei ed americani, esperti in particolari aree del progetto. In questa prospettiva, l'ICAV è stata inserita nel programma vaccinale Italia-USA stabilito fra i National Institutes of Health (NIH) (USA) e l'ISS (Italia) (vedere in seguito). 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.

#### *Aspetti psicosociali*

Nel corso del 2003 è proseguita l'attività delle 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.

#### **ALTRE ATTIVITÀ ISS FINANZIATE DALL'ISS O DA ALTRI ENTI (NAZIONALI ED INTERNAZIONALI)**

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS nel 2003 al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziati da altre Istituzioni, nazionali o internazionali, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. 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.

*A. Trial clinico di Fase I del vaccino anti-Tat in Italia e progetti di collaborazione correlati.*

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 (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, sia per l'approccio preventivo che per quello terapeutico, del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. 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.

La sperimentazione è iniziata nel Novembre del 2003 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. Recentemente è stato incluso un quarto centro clinico, l'Ospedale S. Gallicano di Roma. I risultati della fase I si avranno per la fine del 2004 e porranno le basi per l'eventuale prosecuzione (fasi II e III) della sperimentazione, sia in Italia, sia in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. A tale proposito, è fondamentale ricordare che l'ISS ha instaurato collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alto tasso di infezione da HIV.

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 non ha raggiunto i risultati di protezione sperati, come evidenziato dal fallimento della sperimentazione nell'uomo dell'AIDSVAX (un vaccino americano basato su una proteina del rivestimento esterno del virus), reso noto nel 2003.

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.

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 base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzate nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA firmata nel Maggio 1998 dal precedente Primo Ministro Italiano Romano Prodi e dall'ex Presidente degli Stati Uniti Bill Clinton e che è stata recentemente rinnovata.

Questi studi rappresentano anche la base sia per accordi con le industrie, sia per l'applicazione a progetti europei, sia per collaborazioni con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali. A tale proposito, si ricorda 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. 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.

E' anche importante menzionare due progetti europei che sono stati finanziati ed operativi dall'inizio del 2004. Nel primo progetto europeo (AVIP, "AIDS Vaccine Integrated Project") l'Istituto è coordinatore degli studi. Il progetto comprende gruppi di ricerca di 7 paesi europei ed il Sudafrica. Gli studi consistono in nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici già pronti che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e in studi di fattibilità, trasferimento di tecnologie al personale di paesi africani e formazione, per la futura sperimentazione di fase II/III sia in Africa che in Europa.

Nel secondo progetto europeo MUVAPRED (Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases), l'ISS è uno degli Istituti collaboratori. L'obiettivo del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo di nuovi approcci vaccinali contro l'HIV e la tubercolosi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV che per il batterio della tubercolosi.