

Esther potrebbe così offrire un supporto tecnico altamente qualificato riguardo i vari aspetti dell'intervento: l'approccio integrato, (terapia e prevenzione) la supplementazione nutrizionale, la formazione di personale locale, l'aumento della *local capacity building*.

È, inoltre, prevista una serie di incontri sia con il Ministero della Salute che con il Ministero degli Affari Esteri, finalizzati alla predisposizione di un programma congiunto relativo al proseguimento delle attività in corso in Africa.

Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 45 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il Centro Nazionale AIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con *placebo* e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 mg) o il *placebo* è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di *trial* clinici di Fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di

progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- *Immunità umorale*: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- *Immunità cellulo-mediata*: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- *Immunità naturale*: analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (Fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

Resoconto attività 2005

Le strategie utilizzate finora al fine di allestire un vaccino efficace contro l'HIV si sono basate sull'utilizzo di proteine del rivestimento esterno del virus (*envelope*), allo scopo di indurre anticorpi neutralizzanti capaci di bloccare l'entrata del virus nelle cellule. Questi approcci sono falliti a causa dell'elevata variabilità virale, soprattutto delle proteine dell'*envelope*. Il CNAIDS ha perseguito nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e impedire l'insorgenza e progressione della malattia, e i cui bersagli sono rappresentati da proteine del virus con un ruolo chiave nella regolazione della replicazione virale. Tali requisiti corrispondono a quelli posseduti dalla proteina Tat. Sulla base di questo razionale e dei risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele, Milano; Ospedale San Gallicano, Roma; Policlinico Umberto I, Roma; Ospedale Spallanzani, Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino Tat (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 mg) o il *placebo* è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

Tutti i volontari arruolati (20 per il protocollo preventivo e 27 per il protocollo terapeutico) hanno ricevuto le cinque immunizzazioni previste dai protocolli clinici, completando la fase di

trattamento (24 settimane) e hanno iniziato la fase di *follow up*. Nel corso della fase di trattamento sono state effettuate le seguenti valutazioni di sicurezza e immunogenicità:

- monitoraggio di parametri ematologici, biochimici e immunologici;
- monitoraggio della viremia plasmatica (protocollo terapeutico);
- monitoraggio di reazioni avverse locali e sistemiche;
- immunità umorale: titolazione di IgG, IgA e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante;
- immunità cellulare: risposta linfoproliferativa; produzione di gIFN e IL4 (*Elispot assay*), mappatura degli epitopi T- cellulari.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, avendo indotto la produzione di anticorpi specifici in tutti i volontari immunizzati (100%) e risposte cellulari specifiche nel 93% degli individui sieronegativi e nell'83% degli individui sieropositivi, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati e sostenendo il rapido passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica.

Attività programmata 2006

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva. I risultati ottenuti dalla sperimentazione clinica di Fase I preventiva e terapeutica indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico e permettono il passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica (fase IIA e IIB). Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento a una modificazione della proteina dell'*envelope* virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (DV2 Env), sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende inoltre ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV, per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino.

Le sperimentazioni cliniche saranno sviluppate come segue e finanziate dal Ministero della Salute per le sperimentazioni in Italia, e dal Ministero degli Affari Esteri per la sperimentazione in Sud Africa:

- Follow-up dei *trial* clinici di Fase I del vaccino Tat: esecuzione delle valutazioni virologiche e immunologiche previste dai protocolli clinici relative alla fase post-immunizzazione.
- *Trial* clinici (preventivo e terapeutico) di Fase IIA del vaccino Tat: conduzione di *trial* clinici di fase IIA per la valutazione della sicurezza e immunogenicità del vaccino su volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e su volontari infettati sottoposti a differenti regimi terapeutici al fine di valutare le interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione, in preparazione dei protocolli clinici delle fasi IIB.
- Preparazione dei *trial* clinici di Fase IIB ("*proof of concept*" di efficacia): tali *trial* permetteranno la valutazione delle risposte immuni al vaccino su migliaia di volontari e l'ottenimento delle prime indicazioni di efficacia. Il *trial* preventivo sarà condotto in Sud Africa in popolazioni ad elevata incidenza e prevalenza di infezione. Il *trial* terapeutico sarà condotto in Italia in popolazioni di pazienti in differenti stadi di progressione della malattia sottoposti a differenti regimi terapeutici.
- *Trial* clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino combinato Tat/Env: valutazione della sicurezza e l'immunogenicità del vaccino basato sulla combinazione delle proteine Tat e DV2 Env di HIV. I componenti di tale formulazione vaccinale sono

stati già testati in *trial* clinici di fase I nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e dalla Chiron (DV2 Env).

- Preparazione dei *trial* clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino Tat coniugato a micro/nanoparticelle. Tali *trial* saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e dell'immunogenicità della formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente, aspetto di particolare importanza nella conduzione di *trial* clinici nei paesi in via di sviluppo.

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un *database* per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Resoconto attività 2005

Per l'anno 2005 il primo progetto era concluso ed è stato proposto il secondo.

Attività programmata 2006

- Arruolamento dei centri che hanno già partecipato all'indagine e raccolta dati del precedente progetto negli anni 2003 e/o arruolamento di nuovi centri selezionati in base ai seguenti criteri: numero di cicli effettuati, donne trattate nell'ultimo anno, effettuazione di crioconservazione di embrioni e/o ovociti, area geografica, equa ripartizione tra strutture pubbliche e private, competenza e affidabilità scientifica.
- Invio della bozza del protocollo dello studio ai Centri partecipanti.
- Convocazione prima riunione del gruppo di studio presso l'ISS.
- Condivisione e approvazione della bozza del protocollo e stesura del protocollo definitivo.
- Affidamento a ciascun centro o unità operativa partecipante allo studio di un aspetto di approfondimento sulle complicità e sugli esiti dell'applicazione delle tecniche di riproduzione (rischio di iperstimolazione durante la terapia farmacologica, abortività gemellarità gravidanze multiple) e sulle differenti prassi attuate con particolare attenzione a quelle modificate dopo l'entrata in vigore della legge 40/2004 (percentuali di fecondazione ovocitaria, numero di embrioni trasferiti).
- Arruolamento di tutte le coppie che soddisfano i criteri del protocollo dello studio che si rivolgono ai centri per un ciclo di trattamento di riproduzione assistita durante l'anno 2006.
- Utilizzo per l'immissione dei dati del *software* elaborato dall'ISS per la gestione dei trattamenti di riproduzione assistita per la raccolta dati del Registro Nazionale.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *KNOCK-OUT* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare, i topi rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, e per la verifica della trasferibilità delle conoscenze ottenute *in vitro* verso la pratica clinica. La maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi costituiscono alcuni dei vantaggi di questi modelli sperimentali ai quali, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'uso di topi immunodeficienti, *knock-out* e transgenici.

I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID) consentono l'impianto e l'attecchimento di tessuti altrimenti non istocompatibili e, in particolare, di tessuti e cellule umani, fornendo, così, l'opportunità di creare chimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Nel modello SCID è, inoltre, possibile ricostruire il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo.

I topi *knock-out* e transgenici sono il frutto delle più avanzate tecniche di biologia applicate alla creazione di ceppi murini cui è stato sottratto o aggiunto un determinato gene e costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche.

Lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID esiste nel nostro Istituto già da alcuni anni e ha consentito lo sviluppo di diversi progetti di ricerca. La stabulazione di questi di topi richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché l'assenza del sistema immunitario rende questi animali particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali.

Lo stabulario speciale per topi SCID è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi dell'ISS per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Particolarmente sviluppate, nel passato, sono state le ricerche sull'AIDS. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione, anche su larga scala, in modelli chimerici uomo/topo utilizzando agenti patogeni per l'uomo, per la presenza di speciali laboratori/stabulari P3 dotati di sistemi di barriera microbiologico sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno.

Il personale tecnico, afferente al Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto ad un *training* di lunga durata per poter operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e *knock out* per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologico che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e *knock out* costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni.

Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali. Tali studi hanno permesso di caratterizzare un nuovo tipo di cellule dendritiche umane generate da monociti in presenza di IFN- α , valutandone la loro particolare capacità di presentare antigeni di HIV e di agire come “adiuvanti cellulari”;
- valutare la capacità di DC infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* il potenziale effetto antivirale di molecole in grado di inibire *in vitro* l’ingresso e la replicazione virale in cellule umane;
- valutare, nel settore dell’oncologia sperimentale e in altri progetti di interesse biomedico, l’attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;
- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l’attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici.

Colonie di topi SCID mantenute nell’ambito della *facility* speciale dell’ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione dell’attività adiuvante di interferon di tipo I nella vaccinazione contro peptidi di melanoma umano (MART-1/MelanA26-35(27L)) in topi *knock out* per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A*0201 umano (HHD);
- valutazione del ruolo dell’interferon endogeno di tipo I sul controllo dello sviluppo del carcinoma mammario in topi BALB-neuT che sviluppano spontaneamente lesioni displastiche a livello mammario che sfociano, entro 6-8 mesi in lesioni francamente neoplastiche;
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da virus MHV-68 (herpes) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione dell’effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione del ruolo di IRF-1, un fattore di trascrizione responsabile dell’espressione di geni che controllano la crescita cellulare, il *signalling* di alcune citochine e il differenziamento emopoietico in topi KO per IRF-1;
- valutazione del ruolo di ICSBP (o IRF-8) nella maturazione delle cellule dendritiche (DC) in topi KO per IRF-8.

Nel complesso, il lavoro svolto in questo settore testimonia l’esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l’uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell’ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Attività programmata 2006

1) Attività di mantenimento e di sviluppo di nuovi modelli chimerici uomo/topo

Il mantenimento di topi immunodeficienti richiede una continua verifica delle procedure di stabulazione e di trattamento ed un adeguamento alle condizioni sperimentali richieste. Le procedure operative standard (SOP) devono essere continuamente aggiornate per mantenere un elevato standard di qualità dei modelli sperimentali utilizzati considerando, anche, che il numero di questi ultimi tende continuamente a crescere sulla base

dell'esperienza maturata e delle indicazioni fornite dalla letteratura. È intenzione del nostro gruppo perfezionare i modelli finora sviluppati sia per lo studio della patogenesi e della risposta immune ad alcune infezioni virali (HIV, EBV, influenza) che quello dell'efficacia di farmaci antivirali e antitumorali *in vivo*. A tal proposito sono già in atto collaborazioni scientifiche con diversi gruppi di ricerca interni ed esterni all'ISS (Dott.ssa Battistini, ISS; Dott.ssa Donatelli, ISS, Dott.ssa Caccuri, Univ. Tor Vergata Roma; Prof. Parmiani, INT, Milano). Lo studio di chimere uomo/topo (Hu-PBL-SCID) potrà essere ulteriormente sviluppato per ottenere modelli più avanzati di simulazione della risposta immunitaria umana *in vivo*.

- 2) *Attività di mantenimento, implementazione e sviluppo di modelli di topi KO e transgenici*
- Il numero di topi *knock-out* e transgenici mantenuti nel nostro stabulario speciale è già considerevole e in alcuni casi è costituito da ceppi non reperibili altrove. È nostra intenzione arricchire tale numero con ceppi di particolare interesse, rilevanti per le tematiche affrontate dal nostro gruppo (definizione del ruolo di diverse citochine nella regolazione della risposta immune, caratterizzazione della funzione di fattori coinvolti nella catena di trasduzione del segnale, studio dei meccanismi coinvolti nell'attivazione dei TALL-like receptors, ecc.) e di ottenere incroci per trasferire alcune delle caratteristiche genetiche in un *background* più conveniente alle attuali esigenze sperimentali. Fra l'altro, è prevista l'acquisizione di un nuovo ceppo di topi transgenici nel quale il gene per la *green fluorescence protein* (GFP) è posto sotto il controllo di un promotore coinvolto nella trasduzione del segnale di interferon di tipo I. Questo ceppo, non reperibile altrimenti, si presta alla identificazione di tutti gli stimoli, fisiologici e patologici, che coinvolgono il sistema interferon. Un altro ceppo murino che intendiamo acquisire è ottenuto dallo sviluppo di ibridi F1 di topi Her2/NEUxFV. Il prodotto di questo incrocio costituirà un modello di sviluppo spontaneo di carcinoma mammario. La sua peculiarità consiste nella capacità di montare risposte immunitarie sia cellulari che umorali contro il tumore e di consentire, pertanto, studi approfonditi sulla risposta immunitaria antitumorale nelle varie fasi della progressione neoplastica.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni

sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Resoconto attività 2005

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), e spesso inducono la regressione e/o aumentano il tempo alla progressione di malattia nei pazienti trattati. I nostri studi hanno indicato che queste azioni sono mediate, almeno in parte, dalla capacità degli HIV-PI di inibire l'angiogenesi e l'invasione delle cellule tumorali grazie al blocco dell'attivazione proteolitica della metalloproteasi della matrice 2 (MMP-2). Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico "*proof of concept*" per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del KS avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir. Il protocollo dello studio è già stato definito e approvato dal Comitato Etico centrale di ISS.

Poiché MMP-2 svolge un ruolo essenziale nell'angiogenesi e nell'invasione di tutti i tumori, abbiamo allestito studi preclinici volti a chiarire l'effetto degli HIV-PI Indinavir e Saquinavir su tumori ad elevata prevalenza e incidenza nella popolazione umana. I risultati indicano che Indinavir e Saquinavir bloccano in topi immunodeficienti, con gli stessi meccanismi, la crescita di cellule tumorali umane derivate da carcinomi del colon, del polmone e della mammella, epatocarcinomi, linfomi non-Hodgkin (LNH), e leucemie linfatiche e mielomonocitiche. In questi modelli animali, il trattamento con Indinavir e Saquinavir si è dimostrato sicuro e ben tollerato. Gli studi verranno perciò implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 verrà completato il trial clinico multicentrico di fase II per la terapia del sarcoma di Kaposi classico con Indinavir in monoterapia e verranno avviate le procedure per la registrazione del farmaco per la nuova indicazione d'uso. In collaborazione con la Clinica Dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, verrà avviato l'arruolamento dei pazienti per lo studio clinico monocentrico di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con Indinavir in associazione a Vinblastina e Bleomicina.

Verranno inoltre implementati o avviati, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, gli studi clinici di fase II/III per il trattamento con Indinavir di pazienti con carcinoma indifferenziato naso-faringeo e carcinoma del polmone non a piccole cellule in associazione a cisplatino, di pazienti con carcinoma epatico durante il mantenimento dopo termoablazione, escissione chirurgica o chemioterapia e di pazienti anziani con LNH indolente.

Nel corso di questi studi, oltre alla valutazione della risposta clinica, della farmacocinetica, e della tollerabilità del farmaco, verranno determinati i più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, inclusi livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici, e cellule endoteliali circolanti.

Infine, verranno implementati e conclusi gli studi preclinici con particolare riguardo all'identificazione del meccanismo dell'azione antitumorale degli HIV-PI *in vivo*, mediante determinazione degli effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione tumorale nei modelli animali in studio.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (vedi Journal of Experimental Medicine 202, 597, 2005) illustrata da vari editoriali Nature Reviews Immunol. 5, 2005; Trends Mol Med. 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2005

Nel 2005 è stato testato il vaccino glicoconiugato fra laminarina e CRM197 in modelli preclinici di efficacia. Il vaccino è risultato assai efficace nel proteggere da infezioni sistemiche letali nel topo sia da *C. albicans* che da Aspergillo, una protezione che è risultata mediata da anticorpi anti- beta-glucano direttamente inibitori della crescita fungina. Del vaccino è stata anche dimostrata l'innocuità nel topo e nel ratto.

Attività programmata 2006

Nel 2006 si prevede:

- l'espansione della ricerca preclinica in altri modelli di infezione da microrganismi che esprimono beta-glucano sulla superficie cellulare, in particolare criptococchi e pneumocistosi;
- l'inizio della fase clinica 1 e 2 eseguita in collaborazione con la Ditta Chiron;
- la continuazione della ricerca sugli anticorpi anti-beta-glucano come validi immunoterapeutici.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di *By-Pass* Aorto-Coronarico nelle Cardiochirurgie italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiochirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: 1) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiochirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Resoconto attività 2005

In totale, sono stati raccolti dati relativi ad oltre 48.000 interventi di BPAC. I risultati prodotti, che hanno riguardato esclusivamente 34.310 interventi di BPAC "isolato" effettuati tra Gennaio 2002 e Settembre 2004 in 64 Centri conformi a tutti i criteri di inclusione previsti dal protocollo, sono stati presentati nel corso dell'anno in convegni nazionali e internazionali e sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche sulla base di ulteriori elaborazioni dei dati.

Nel febbraio 2005, i risultati finali del Progetto BPAC sono stati pubblicati nel sito <http://bpac.iss.it/RisultatiStudio/mdno/>. Successivamente sono stati presentati e discussi nel corso di convegni nazionali e internazionali e sono stati oggetto di alcune pubblicazioni scientifiche.

Il “Progetto BPAC” dall’anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma “Mattoni del SSN”, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Attività programmata 2006

Il “Progetto BPAC”, concluso ad aprile 2004, proseguirà la sua attività nel programma “Mattoni del SSN”, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS. Nel progetto “Mattone-Outcome”, coordinato dall’ISS, la valutazione degli esiti assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, sarà la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

L’attività relativa a questo studio è iniziata nel corso del 2005 con la definizione e approvazione del protocollo di ricerca. La raccolta dati entrerà a regime nel corso del 2006.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della “valutazione di qualità” dell’offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica; Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 prospetta come obiettivo strategico “Garantire e monitorare la qualità dell’assistenza sanitaria”. In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell’attività”. È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l’informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- *Report card*: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l’attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o *database* su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto “*Center effect*”, termine impiegato in ambito di “*Meta-analysis*”. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di *report* periodici ma anche di un “Portale web” dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti *step*:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;

- L'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- L'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2005

Sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-03
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-05

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei Programmi da donatore vivente. In ogni documento sono presenti le seguenti informazioni:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con casistiche internazionali;
- Descrizione attività Nazionale (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Descrizione, attraverso il numero di schede e follow-up attesi e ricevuti, del grado di aggiornamento dei dati (valori in percentuale);
- Presentazione dei risultati dell'attività in termini di sopravvivenza (estimatore di Kaplan-Meier) degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti;
- Analisi di sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale (questa consente di effettuare un confronto tra i centri, i cui risultati vengono valutati in rapporto a un identico *case-mix*);
- Indice di rischio medio e indice di rischio cumulato per ciascun centro trapianti.

Per il Programma Intestino non sono presenti dati disaggregati per Centro in quanto in Italia vi è un unico Centro con un attività negli anni di riferimento.

È stata inoltre avviata l'attività di invio di tutti i dati nazionali al Registro Mondiale del CTS (*Collaborative Transplant Study*) e sono state infine aggiunte al sistema di raccolta dei dati (SIT) le seguenti funzionalità:

- Gestione del follow-up dei pazienti in età pediatrica;
- Gestione dei donatori a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2006

Nel corso dell'anno 2006 continueranno ad essere pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-04

- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-04
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-03
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-04

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale.
- Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS (*Collaborative Transplant Study*) ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:
- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita <1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R_0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R_0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai 5 anni, il 10% nei bambini tra 5 e 9 anni di età, e il 5% nelle

fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere <5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni Regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra 3 e 15 anni di età in ogni Regione italiana, e un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto a) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; b) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerta dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; c) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; d) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province Autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESP attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESP che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESP.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: a) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; b) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Resoconto attività 2005

Durante il 2005, sono stati raccolti dati sulle vaccinazioni effettuate durante la campagna straordinaria ai bambini delle coorti di nascita 1993-1997.

Il 72% dei 1.096.824 bambini contattati era già stato vaccinato con una dose di vaccino contro morbillo, rosolia e parotite (MPR), mentre il 14% era già stato vaccinato con due dosi. Durante la campagna straordinaria, l'11% dei non vaccinati ha ricevuto la prima dose di MPR, mentre il 32% dei bambini precedentemente vaccinati con una sola dose ha ricevuto la seconda dose. È quindi possibile stimare che la copertura vaccinale per la prima dose è aumentata dal 72% all'83%, mentre quella per la seconda dose è passata dall'11% al 46%.

Per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili, sono stati raccolti i dati di incidenza mensili della rete sentinella SPES basata sui pediatri di famiglia.

Sono stati inoltre raccolti e analizzati i dati relativi alle segnalazioni di casi di rosolia in gravidanza. I risultati preliminari mostrano sette segnalazioni di sospetta rosolia in gravidanza, che sono stati tutti valutati con indagini di laboratorio in un centro di terzo livello. Di questi sette, un caso è stato confermato; è stata inoltre effettuata diagnosi prenatale di infezione fetale. La gravidanza è stata portata a termine, l'infezione congenita è stata confermata nel neonato, che presenta ipoacusia.

Attività programmata 2006

L'obiettivo generale del progetto è monitorare le attività del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Nel 2006 verranno raccolti e analizzati i dati relativi ai seguenti indicatori, a livello regionale e nazionale:

– Coperture vaccinali

- Copertura vaccinale per MPR entro i due anni di età, per anno di calendario. Tale dato verrà stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali, che fa capo al Dipartimento di prevenzione del Ministero della Salute. I risultati verranno validati attraverso indagini campionarie *ad hoc*.
- Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato verrà rilevato attraverso un sistema *ad hoc*, che prevede la trasmissione via web delle informazioni da parte dei distretti delle ASL. I dati verranno trasmessi e archiviati su un *database* su *server* SQL, il cui accesso è protetto da *password*. È prevista una modalità di visualizzazione dati specifica per ogni tipologia di utente, secondo un ordine gerarchico per cui i distretti visualizzano solo i propri dati, la ASL visualizza i dati di tutti i suoi distretti, la regione di tutte le sue ASL/distretti, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità di tutte le Regioni/ASL/distretti. I dati inseriti a livello di distretto verranno automaticamente aggregati a livello di ASL e regione e a livello nazionale. Saranno inoltre disponibili delle interrogazioni standard *online*.
- Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, se introdotta, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato sarà ottenuto attraverso la messa a punto di un sistema di rilevazione *ad hoc*.
- Proporzione di suscettibili al morbillo e alla rosolia per fascia di età. Tale dato sarà ottenuto tramite un'indagine di sieroprevalenza condotta a livello nazionale su sieri residui di laboratori di analisi ospedalieri, stratificati per regione e fascia di età.
- Proporzione di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza). Tale dato sarà rilevato tramite la conduzione di indagini campionarie *ad hoc*, condotte in reparti di maternità.

- *Frequenza delle malattie prevenibili*
 - Proporzione di notifiche di morbillo e rosolia, pervenute a livello centrale entro un mese dalla diagnosi su base mensile, valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.
 - Proporzione di casi notificati con informazioni su variabili chiave (età e stato vaccinale), valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.
 - Livello di completezza delle notifiche obbligatorie di morbillo e rosolia, stimata in base al confronto con i dati ottenuti dal sistema sentinella SPES.
 - Incidenza del morbillo e della rosolia per mese e fascia di età, valutata sia in base alle notifiche obbligatorie che in base al sistema sentinella SPES.
 - Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
 - Proporzione di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
 - Proporzione di casi di rosolia in gravidanza e RC con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario

Il Progetto “Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario (BCRX)” si propone di effettuare uno studio retrospettivo nazionale sugli esiti a breve termine (90 giorni) e a lungo termine (>90 giorni) dopo il trattamento radioterapico.

Lo studio prevede i seguenti obiettivi:

- Analisi descrittiva delle variabili diagnostiche e terapeutiche in casi rilevati nel 1990 e nel 1997 in quattro aree di registri tumori Italiani, frequenza di applicazione di protocolli terapeutici per età, area geografica, stadio, trattamento e periodo di diagnosi.
- Analisi di frequenza e grado di tossicità acuta e cronica conseguente al trattamento radioterapico.
- Analisi della sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi in funzione di età, stadio, modalità di diagnosi, tipo di trattamento e area geografica.

Il progetto vede la collaborazione dell’Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, di quattro Registri Tumori Italiani che hanno partecipato a uno studio speciale del Progetto EURO CARE sul carcinoma mammario, centri radioterapici in ognuna delle quattro aree. Sulla base di dati su campioni dei casi di tumore mammario registrati nelle quattro aree (Province di Varese, Modena, Firenze e Ragusa) nel 1990 e 1997-98, dello studio EURO CARE, sono stati selezionati i casi che avevano avuto un trattamento radioterapico. Su questi casi è stata raccolta documentazione dai centri radioterapici sul trattamento, sulle dosi, sugli effetti tossici a breve termine e a lungo termine.

Resoconto attività 2005

Proseguono la conduzione e gestione di grandi studi comparativi della sopravvivenza per tumore in Italia (ITACARE-4), in Europa (EURO CARE-4), e in cinque continenti (CONCORD). Esiste una banca dati di sopravvivenza aggiornati fino al 2003 per oltre 12