

Amministrazione con delibera n. 1 verbale 71 del 19 dicembre 2006. Sono stati, inoltre, predisposti assestamenti e variazioni di bilancio approvati dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto con le delibere n. 4, verbale 61, del 17 marzo; n. 4, verbale 62, del 19 aprile; n. 8, verbale 65, del 25 settembre; n. 1, verbale 69 del 19 novembre. Sono state inoltre perfezionate le procedure di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto finalizzate alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi.

Il rapporto con l'Istituto di Credito Tesoriere (BNL), incaricato del Servizio di Tesoreria per conto dell'ISS, si è svolto anche per quanto riguarda l'anno 2006 con puntualità e correttezza.

Si rappresenta, in particolare, che a decorrere dal mese di febbraio, è stato gestito il passaggio dell'ISS dalla Tab. A alla Tab. B della legge 29 ottobre 1984 n. 720. Ciò ha comportato lo sviluppo di nuove procedure coordinate con l'IGEPA (Ministero Economia e Finanze) e con l'Istituto Tesoriere (BNL).

Si segnala, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta dagli Uffici Amministrativi nel corso del precedente esercizio finanziario a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto.

Si segnala in modo particolare come tale attività sia stata possibile in ragione della intensa collaborazione realizzata tra gli Uffici competenti di questa Direzione Amministrativa al fine di trattare congiuntamente i problemi di interesse comune.

Per quanto concerne lo svolgimento degli adempimenti fiscali previsti dalla vigente normativa, si sottolinea che il 17 settembre 2006 è stato inviato il Mod. 770/2006 e che il 31 ottobre 2006 è stato trasmesso l'Unico previa acquisizione, in entrambi i casi, del prescritto nulla osta del Collegio dei Revisori dei Conti. A tale proposito si ricorda, infatti, che le predette dichiarazioni sono state sottoscritte dal presidente del Collegio.

L'attività di consulenza ai dipendenti è stata costantemente assicurata dal personale del competente Ufficio spesso ben oltre i "limiti" istituzionalmente fissati, soprattutto in occasione della presentazione del Mod. 730. Naturalmente è stata privilegiata la consulenza fiscale richiesta dagli Uffici dell'Istituto nello svolgimento delle funzioni istituzionalmente affidate. Si segnala, in modo specifico, come sia stato fortemente intensificata e messa a punto la collaborazione tra gli Uffici competenti al fine di trattare congiuntamente le numerose problematiche di comune interesse (variazione delle rimanenze, fiscalità differita ed esposizione in bilancio e in nota integrativa, gli ammortamenti di beni materiali e immateriali ecc.).

Passando, quindi, agli obiettivi "strategici" si precisa che è stato assicurato il pieno rispetto dei termini stabiliti dalla legge per quanto concerne le ritenute gestite in partita di giro. Si ricorda, però, che i versamenti relativi al mese di marzo sono stati quietanzati con ritardo dalla Banca d'Italia a causa della tardiva trasmissione effettuata all'IGEPA, nonostante il pieno rispetto da parte dell'Istituto dei termini stabiliti per l'invio del suddetto Ispettorato delle ritenute gestite in partita di giro. Tale questione è stata posta all'attenzione dell'Agenzia delle Entrate da parte della Ragioneria Generale dello Stato e, al momento, si è in attesa di riscontro, fermo restando che anche il Collegio dei Revisori ha già espressamente riconosciuto (cfr verbale n. 89 del 06/07/2006) la correttezza del comportamento dell'Istituto. Naturalmente in occasione delle verifiche trimestrali effettuate dai revisori nel corso del 2006 (gennaio, aprile, luglio e novembre) è stato riscontrato sia il rispetto dei suddetti termini di versamento che la quadratura in contabilità generale dei conti di debito sui quali afferiscono le ritenute in parola. È opportuno sottolineare che tale quadratura viene effettuata con cadenza mensile a seguito del versamento dovuto all'Eriario e agli enti previdenziali.

Non ha, infine, presentato problemi l'attività di raccolta del 730/2006 e la relativa assistenza fiscale prestata, dal personale incaricato; tanto è vero che non si sono riscontrati disguidi o ritardi nella consegna dei modelli presentati a Service Personale Tesoro, né nella

contabilizzazione delle relative risultanze nei cedolini. Si precisa, inoltre, che sono state presentate ben 1068 dichiarazioni di cui 125 congiunte.

Si fa presente che l'Ente, già nel corso dell'esercizio 2005, ha gestito sotto il profilo amministrativo-contabile le convenzioni con il fine di conciliare il rispetto dei principi della competenza finanziaria e di contabilità economica come sanciti dal DPR n. 97/2003, e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti dalla convenzione. Si sottolinea che, ormai, gran parte delle convenzioni sottoscritte hanno sempre più la forma e la sostanza di contratti dove l'Istituto deve agire con strumenti di diritto privato e di contabilità generale, mentre va sempre più perdendosi la forma della convenzione con cui l'Istituto ha ricevuto in passato i finanziamenti in una unica soluzione alla firma dell'atto per lo svolgimento di uno specifico progetto. È stato, infatti, verificato da questa Direzione Amministrativa che l'Istituto si trova sempre più nella posizione di essere assoggettato a una serie di condizioni contrattuali, che hanno un notevole impatto sia sulla gestione del contributo che sulla responsabilità dei dirigenti dell'Ente.

Si evidenzia che l'innovazione operata nel corso dell'anno 2005 ha avuto continuità nel corso di tutto l'anno 2006 e ha riguardato sia l'aspetto contabile (con l'introduzione della gestione pluriennale dei contributi previsti dalla convenzione firmata, per cercare di rispettare il principio di competenza finanziaria ed economica), sia l'aspetto amministrativo attraverso la presentazione di proposte al Consiglio di Amministrazione di documenti costituenti linee guida per essere di supporto ai ricercatori dell'Ente nella partecipazione ad importanti programmi di finanziamento.

Si rappresenta, infine, che l'Ente si propone di continuare ad innovare la suddetta gestione per cercare di realizzare la piena rispondenza della gestione delle convenzioni alla normativa contabile di riferimento; di avere sempre di più a disposizione degli strumenti operativi che consentano di adempiere tutti gli obblighi cui l'Istituto viene assoggettato con la firma della convenzione e, in ultimo, di acquisire i dati contabili organizzativi in modo tale da consentire lo sviluppo di una contabilità anche analitica che sia di supporto a tutta la struttura dell'Ente.

L'anno 2006 è stato caratterizzato da alcune importanti modifiche normative e, forse, da ancor più significative messe a regime di novità già introdotte nel corso dell'anno precedente. Tra le prime, la riformulazione dell'art. 7, comma 6 del DL.vo. n. 165/2001 ad opera del c.d. decreto Bersani - Visco, e la conseguente più stringente apposizione di vincoli e paletti nell'attribuzione di incarichi da parte di pubbliche amministrazioni, requisiti in verità già da tempo soddisfatti dall'iter procedimentale messo in atto da questo Istituto.

In relazione al secondo aspetto, giova ricordare la sempre maggiore importanza assunta dalla informatizzazione dei dati previdenziali INPS, la cui corretta gestione permetterà – entro tempi presumibilmente non biblici – ad ogni incaricato, la conoscenza in tempo reale della propria – e complessiva, cioè non limitata ad esempio agli anni più recenti – posizione previdenziale.

Il flusso informativo di cui sopra, inoltre, assume oggi importanza ancora maggiore in considerazione del fatto che, a decorrere dal periodo d'imposta 2005, l'attestazione delle singole operazioni di mensilizzazione dei dati previdenziali deve risultare contenuta anche nel certificato unico dei redditi (CUD) che viene rilasciato dall'ISS in qualità di sostituto d'imposta e che, per l'appunto, è stato quest'anno fornito completo anche per questo importante, e obbligatorio, aspetto.

Particolare cura è stata rivolta al profilo fiscale e previdenziale delle collaborazioni coordinate e continuative, con l'applicazione di alcuni importanti meccanismi di determinazione dell'imposta che vengono compiutamente in appresso indicati.

Deduzione fiscale per oneri familiari (art. 12 DPR n. 917/1986): il nuovo sistema degli "sconti" familiari, correlato al livello reddituale, non riduce più l'Irpef lorda come nel sistema precedentemente in vigore, ma abbatte direttamente l'imponibile; l'applicazione di tale novità

ha richiesto una non lieve modifica del sistema contabile informatizzato, con numerosi controlli manuali *random* per testarne la correttezza e affidabilità.

Applicazione della deduzione per assicurare la progressività dell'imposta (c.d. no tax area): come sottolineato nella precedente relazione annuale, la modifica del sistema informativo di gestione paghe ha permesso di effettuare – nel mese di dicembre 2006 – operazioni di conguaglio con risultati decisamente meno onerosi per i collaboratori coordinati e continuativi che hanno visto, in linea di massima, effettuato il prelievo Irpef in maniera decisamente più graduale e proporzionata nel corso dell'intero anno 2006.

Redditi derivanti da attività lavorativa occasionale e contributi assicurativi: previsto dall'art. 44, comma 2, L. n. 326/2003, il relativo obbligo di trattenuta e successivo versamento dei contributi a fronte degli emolumenti superiori a € 5.000 ha pure costituito impegno non indifferente per l'Ufficio: e questo non tanto per il numero, relativamente esiguo, dei compensi "trattati", quanto per le procedure connesse a tale compito, quale redazione di particolare modulistica, inserimento di appositi codici ai fini dell'invio dei dati previdenziali all'Inps, emissione delle certificazioni reddituali ecc.

Da ultimo, l'anno appena trascorso ha visto la prima applicazione delle disposizioni regolamentari concernenti l'attribuzione di borse di studio a giovani laureati, con rilevante produzione di circolari interne volte a fornire direttive e linee di pratica attuazione del non semplice iter deliberativo in ordine alle medesime (iniziativa da parte del singolo Dipartimento – istruttoria amministrativo/contabile – parere del Comitato Scientifico – delibera del Consiglio di Amministrazione – pubblicazione del bando sulla Gazzetta Ufficiale – selezione e assegnazione). Naturalmente, oltre a tale aspetto "normativo" gli Uffici amministrativi hanno dedicato particolare cura alla gestione contabile delle borse attivate – e, con effetti prenotativi, anche di quelle in corso di perfezionamento – nonché, naturalmente, al pagamento degli emolumenti previsti con le relative trattenute, essendo le borse di studio erogate dall'Istituto soggette allo stesso regime fiscale previsto per i collaboratori coordinati e continuativi.

Una particolare attenzione "contabile" è stata infine prestata alla corretta imputazione – sui vari progetti e convenzioni di ricerca – delle spese da sostenere per l'attivazione di rapporti di lavoro subordinato a tempo determinato.

Più in generale, e come indispensabile presupposto della cospicua attività espletata nei termini riassuntivi sopra indicati, si evidenzia come nel corso dell'anno 2006 gli Uffici competenti abbiano conseguito un notevole grado di autonomia nella gestione dei diversi e complessi sistemi informativi utilizzati con il risultato di rendere sempre più celere ed efficace il compito affidato di trattamento economico, fiscale e previdenziale delle categorie lavorative sopra indicate.

Nel corso dell'anno 2006, la Direzione Centrale ha collaborato con i ricercatori nella formalizzazione della stipula degli accordi, convenzioni e contratti ai sensi dell'art. 2 punto b) del DPR 70/2001.

In particolare, della tipologia suddetta, si è provveduto alla stipula di n. 162 nell'anno 2006 e n. 64 nei primi tre mesi dell'anno 2007.

Oltre alla stipula delle convenzioni, si gestisce la contabilità di tutte le convenzioni stipulate in anni antecedenti al 2006 ma ancora contabilmente chiuse per un totale di circa 500 convenzioni.

Inoltre si è provveduto alla gestione del finanziamento erogato nell'ambito della collaborazione Italia - Usa ai sensi della legge 27 dicembre 2002 n. 289, della ricerca corrente e finalizzata.

La Direzione degli Affari Amministrativi, così come era stato previsto nel documento allegato al bilancio di previsione per l'anno 2006, ha predisposto, nel febbraio 2006, un documento contenente alcuni nuovi criteri per la predisposizione dei piani economici relativi

alle convenzioni nell'intento di iniziare un più stretto monitoraggio sulla problematica del continuo aumento del costo del personale, considerando che i contributi suddetti rappresentano ormai la seconda fonte di finanziamento del bilancio dell'Istituto.

A tale proposito si intende ricordare che fino al dicembre 2005 i contributi derivanti da convenzioni sono stati interamente destinati in spesa per coprire i costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della ricerca commissionata. L'Istituto, contestualmente, ha provveduto solo a recuperare una quota di costi indiretti, pari al 10-15% del totale dei costi sostenuti, che sono stati considerati "ricavi" da destinare successivamente alla copertura di altri costi non direttamente legati alla realizzazione del progetto.

Premesso quanto sopra, e specificando che almeno il 70% dei contributi suddetti sono utilizzati dai responsabili scientifici per coprire costi di personale diviso tra contratti a tempo determinato, collaborazioni coordinate e continuative, borse di studio, si è ritenuto indispensabile iniziare a quantificare il costo totale della commessa (*full cost*) chiedendo ai vari responsabili scientifici di indicare oltre ai costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della commessa, anche la quota di costi diretti riferiti alla stessa già a carico dell'Istituto. Dovendo iniziare a creare una mentalità economica, la Direzione Amministrativa, al momento, si limita a considerare la quota di costi diretti rappresentati:

- dalle ore/uomo del personale a tempo indeterminato e determinato (compreso il personale della struttura amministrativa), che collabora alla ricerca;
- dalla quota di utilizzo delle attrezzature già presenti nel Dipartimento.

Il documento di cui sopra è stato presentato in una serie di riunioni realizzate in ciascun Dipartimento e Centro e attualmente utilizzato per rappresentare le convenzioni con enti esterni al Consiglio di Amministrazione.

Per cercare di supportare al meglio l'attività di ricerca, si è proceduto alla formazione del proprio personale sulle regole di partecipazione dell'Istituto al VII Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo della Commissione Europea che rappresenterà, per il prossimo quinquennio, una delle maggiori fonti di finanziamento alla ricerca scientifica offerte ai ricercatori.

Il personale suddetto è stato quindi di supporto nella stesura delle richieste di finanziamento presentate dai vari ricercatori dell'ISS durante il primo *call for proposal*. Ovviamente l'attività continuerà per tutto il periodo.

La stessa attività viene svolta per tutte le tipologie di finanziamento rese disponibili da enti nazionali e internazionali.

Tra le attività realizzate nei primi mesi dell'anno 2007, vi è quella della stesura della prima bozza di regolamento per l'applicazione di quanto previsto dall'art. 19 della legge 16 gennaio 2003, n. 3 e dell'art. 19 del CCNL del comparto ricerca che definisce i principi per l'utilizzo di una quota dei contributi ricevuti da enti esterni per l'esecuzione di progetti di ricerca per il pagamento del personale che direttamente collabora alla ricerca.

Si è dovuto tener conto, nella stesura della bozza di regolamento, anche della compatibilità di questa gestione con gli obblighi contrattuali imposti dagli enti finanziatori che l'Istituto assume attraverso la firma del contratto. Infine, ma non ultimo problema che è stato affrontato, è la possibilità di adempiere all'art. 66 del DPR 11 luglio 1980, n. 382 rispetto al fatto che è ormai noto che una quota dei contributi derivanti da enti esterni sono utilizzati per coprire le numerose esigenze finanziarie del bilancio dell'Istituto.

Nel corso dell'anno 2006, e fino alla data odierna, relativamente all'anno 2007 l'Amministrazione, per il tramite del competente Ufficio Amministrativo, ha provveduto alla stipula dei seguenti contratti:

- Affidamento del servizio di bar per la sede distaccata dell'Istituto
- Affidamento dell'incarico di sorveglianza medica in materia di radioprotezione, ai sensi del DL.vo n. 230/1995 e successive modifiche

- Affidamento dell'incarico di sorveglianza fisica in materia di radioprotezione, ai sensi del DL.vo n. 230/1995 e successive modifiche
- Interventi di manutenzione dei locali del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze Ed. 20 – Liv. C
- Contratto per la fornitura di n. 2 citofluorimetri e accessori nell'ambito del programma regionale di lotta all'AIDS in Uganda, Rwanda e Burundi
- Servizio di smaltimento dei rifiuti speciali e di quelli pericolosi, ad esclusione dei rifiuti speciali sanitari a rischio infettivo così come classificati dal DL.gvo 05/02/1997 n. 22 e successive modifiche e integrazioni
- Affidamento del servizio di manutenzione ordinaria degli impianti elevatori
- Acquisizione di risorse elettroniche bibliografiche pubblicate da Proquest Information and Learning per le attività di ricerca nell'ambito della convenzione dal titolo "sistema Bibliosan"

Vanno segnalate, proprio con riferimento all'attività contrattuale svolta dall'Ente, le significative e rilevanti modifiche apportate dal DL.vo 12 aprile 2006, n. 163 (Codice dei contratti pubblici relativi a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE, pubblicato sulla GU n. 100 del 02/05/2006 - Suppl. Ordinario n. 107).

Tale normativa ha determinato delle indubbie ripercussioni sullo svolgimento dell'attività contrattuale dell'Ente, nella sua qualità di "stazione appaltante", intervenendo sugli istituti di maggiore rilevanza in materia di appalti, realizzando l'accorpamento (di cui, *ictu oculi*, non può non individuarsi la portata innovativa), in un unico *corpus* normativo, della disciplina contrattuale afferente ai servizi, forniture e lavori.

Relativamente all'attività contrattuale da svolgere nel corso dell'anno 2007, si procederà alla predisposizione delle procedure relative ai contratti che nel corso di tale anno avranno scadenza, ove l'Amministrazione non eserciti (nel caso in cui la relativa facoltà sia contrattualmente prevista) la facoltà di procedere al rinnovo del contratto in scadenza, disciplinato secondo la normativa previgente alla introduzione del DL.vo n. 163/2006.

Si procederà, altresì, alla indizione di nuove procedure di gara, laddove se ne ravvisi la necessità, al fine di assicurare la esecuzione di lavori o servizi, ovvero di garantire l'approvvigionamento di beni necessari per il funzionamento dell'Ente.

Con riferimento allo svolgimento dei c.d. acquisti "in economia", la stessa attività risulta disciplinata dal DPR n. 384/2001, nonché da quanto previsto dal Capo X del Decreto 30 gennaio 2003 recante il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di sanità".

A tal proposito si segnala come il competente Ufficio Amministrativo abbia proceduto, nel corso dell'anno 2006, e, provvederà anche per l'anno 2007, ad assicurare, nel rispetto dei limiti di spesa individuati dalla normativa sopra citata (Euro 130.000,00 – IVA esclusa) l'approvvigionamento dei beni, nonché l'espletamento dei servizi necessari per il funzionamento dell'Istituto.

Occorre segnalare, per completezza di informazione, come nella materia *de qua* l'Amministrazione abbia, da tempo, fatto ricorso alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., in ossequio alla iniziale vincolatività, e, successivamente, opportunità, di acquisire beni e servizi mediante l'adesione a convenzioni stipulate dalla stessa CONSIP.

Attualmente, e per citare l'ultimo intervento normativo in ordine cronologico, nella materia *de qua*, la Legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria 2007), all'art. 1, comma 449, ha previsto l'obbligatorietà del ricorso alle convenzioni CONSIP per talune tipologie di beni e servizi, e l'utilizzo dei parametri "prezzo-qualità" come limiti massimi per la stipulazione dei

contratti, per le amministrazioni non annoverabili nelle “amministrazioni statali centrali e periferiche” di cui alla prima parte del citato art. 1, comma 449.

A tale riguardo si segnala come l’adesione alle citate convenzioni abbia consentito – a titolo di esempio – il noleggio dei fotocopiatori per l’Istituto, il noleggio ovvero l’acquisto di Personal Computer, o il noleggio/acquisto di autoveicoli di servizio.

A ciò si aggiunga che, conformemente a quanto disposto dal DPR n. 101/2002, l’Amministrazione ha proceduto a dare un significativo impulso al c.d. “mercato elettronico” della P.A., garantendo – attraverso l’utilizzo di tale innovativo strumento di approvvigionamento di beni e servizi – la fornitura di materiale di cancelleria.

Analoga iniziativa è stata assunta in ordine all’acquisto di materiale informatico di varia natura (stampanti, cartucce e toner per stampanti già in dotazione, Personal Computer, monitor ecc.), rispetto al quale la relativa acquisizione tramite il mercato elettronico consente almeno due significativi vantaggi:

- il prezzo di vendita sicuramente più basso, rispetto al normale prezzo di mercato (soprattutto allorquando il richiedente decida di procedere con quella che tecnicamente viene definita “richiesta di offerta”);
- uno snellimento delle procedure amministrative deputate all’acquisto di tali prodotti, che rinviengono, nello strumento informatico, un mezzo in grado di ridurre i tempi di attesa e le procedure volte alla esecuzione dell’ordine del prodotto richiesto.

Tanto premesso, e anche alla luce del buon esito del ricorso allo strumento del mercato elettronico, rispetto al quale, a rigore, può dirsi conclusa la fase di “sperimentazione”, si conta nel corso del 2007 di dare una ulteriore implementazione nel ricorso a tale procedura di acquisto, garantendone la fruizione anche ai Dipartimenti, nella loro qualità di CRA e di soggetti in grado di procedere, in autonomia, all’acquisto di beni e servizi.

A tal fine si è già proceduto, e si procederà nei prossimi mesi, a realizzare specifici incontri tra i rappresentanti CONSIP, e il personale amministrativo dei Dipartimenti, al fine di fornire, nel dettaglio, tutte le informazioni e le istruzioni necessarie per lo svolgimento della corretta procedura volta all’acquisto del bene sul mercato elettronico della P.A.

PARTE 3
Progetti speciali

PAGINA BIANCA

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (NIH) e l'ISS della Repubblica Italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel Memorandum di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica Italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in Via di sviluppo e da Economie in Transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

Nell'ambito delle attività Italia – USA sulle Malattie Rare, si sono lanciate due *call for proposals* per finanziare progetti di ricerca sulle malattie rare.

Alla prima *call* lanciata nel 2005 numerose istituzioni italiane quali l'ISS, i principali IRCCS e altre istituzioni notoriamente coinvolte in questo settore hanno presentato progetti di ricerca (in totale 74) inerenti specifiche malattie rare proprie sia dell'infanzia che dell'adulto.

Tutti i progetti sono stati inviati ad un Gruppo di *Referee* (esperti nazionali) e dopo valutazione scientifica sono stati finanziati 51 progetti.

In particolare, i progetti riguardano:

- la messa a punto di strategie di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti rari (anencefalia, spina bifida, ecc.) mediante somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale;
- l'eziopatogenesi e quindi lo studio delle basi molecolari di varie malattie rare quali ad esempio le sindromi di Axenfeld-Rieger, Cornelia de Lange, DiGeorge, Noonan, la malattia di Marfan, il morbo di Whipple, le amiloidosi sistemiche primarie, tumori rari;

- lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche (es. la porfiria variegata e la protoporfiaria eritropoietica, distrofia facio-scapolo-omeroale, tumori rari). In questo ambito, particolare attenzione è stata riservata alle patologie rare caratterizzate da segni e sintomi a tutt'oggi senza una esatta definizione diagnostica. Dati recenti di letteratura rilevano che a questo gruppo afferiscono circa il 30-35% di tutte le malattie rare; pertanto, esso costituisce non solo un'importante sfida per la ricerca scientifica di base ma anche per la sanità pubblica: infatti, diagnosticare con esattezza una malattia pone le basi per effettuare la corretta terapia (laddove disponibile) e migliore qualità di vita per la persona affetta.
- lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (es. terapia nell'emoglobinuria parossistica notturna, ceroidolipofuscinosi, malattia di Niemann-Pick, sindrome di Waldenstrom, malattia di Pompe, malattie da deficit di sulfatasi, malattia di Fabry, distrofia muscolare di Duchenne);
- il miglioramento della gestione clinica del paziente affetto da malattia rara (es. sviluppo di linee guide diagnostico-clinico-terapeutiche per specifiche malattie rare, sviluppo di modelli per realizzare un approccio sanitario integrato).

La seconda *call* è stata realizzata nel giugno-luglio 2006: le istituzioni italiane eleggibili (ISS, gli IRCCS e Mario Negri) hanno presentato numerosi progetti di ricerca sulle malattie rare per finanziamento (in totale 184).

È tuttora in fase di completamento il percorso di valutazione di questi progetti e successiva assegnazione dei finanziamenti.

Resoconto attività 2006

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione Italia-USA, durante l'anno 2006 si è realizzata la maggior parte delle attività sperimentali dei progetti di ricerca inerenti l'eziopatogenesi, la diagnosi e il trattamento di specifiche malattie rare proprie dell'infanzia e dell'adulto.

Ciascun responsabile scientifico ha elaborato una relazione tecnico-scientifica in cui veniva illustrata nei dettagli lo svolgimento delle attività sperimentali e i principali risultati raggiunti.

Alcuni progetti hanno avuto tempi di sviluppo e realizzazione relativamente più lunghi rispetto al previsto e pertanto si è ritenuto opportuno realizzare un prolungamento delle attività.

I principali risultati della collaborazione Italia-USA sono stati presentati sia durante specifici Convegni scientifici che durante il Convegno Internazionale "*Rare Diseases and Orphan Drugs*" (ISS, 18-23 settembre 2006), cui hanno partecipato oltre numerosi ricercatori italiani anche il dr. S. Groft, direttore dell'*Office for Rare Diseases* (NIH, USA), quale principale partner della collaborazione Italia-USA, la dr. M. Haffner (*Orphan Drug*, FDA-USA), e molti ricercatori provenienti da numerosi Paesi europei ed extraeuropei.

Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 verranno completate le attività inerenti i progetti di ricerca inerenti la *call* 2005 e completate le attività di valutazione e finanziamento dei progetti che si riferiscono alla *call* 2006.

Oncologia

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*

Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a

punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso i *National Institutes of Health* e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell'ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS. Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie e da soggetti sani.

– *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*

I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e della efficienza traslazionale di specifici RNA messaggeri. I miR sono prodotti come trascritti primari (*long pri-miR*) processati successivamente da complessi enzimatici nucleari (Drosha) e citoplasmatici (Dicer) fino a produrre i maturi miR. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto nel campo oncologico.

– *Progetto cellule staminali e terapie cellulari rigenerative*

La terapia cellulare rappresenta l'ultima frontiera terapeutica per la cura di patologie degenerative, ad esempio di quelle causate da una riduzione del numero di cardiomiociti a seguito di infarto del miocardio, o da un alterato funzionamento degli stessi, come nel caso delle cardiomiopatie primarie. Queste malattie possono essere curate con la sostituzione delle cellule mancanti o alterate con altre ottenute da donatori sani istocompatibili o dallo stesso paziente. La terapia cellulare è quindi basata sul trapianto di cellule differenziate o in grado di differenziare in tipi e sottotipi diversi all'interno di specifici tessuti o organi bersaglio, contribuendo così a rigenerare la struttura degenerata. Negli ultimi anni, la terapia cellulare è stata oggetto di un enorme interesse, a seguito della possibilità di indurre *in vitro* la proliferazione e il differenziamento di cellule staminali embrionali-fetali, perinatali e di adulto. L'uso di queste cellule potrà consentire l'allestimento di cloni di cellule utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti, la messa a punto di tecniche diagnostiche preventive per alcune malattie ereditarie, oltre che contribuire allo sviluppo di farmaci, di vaccini e di molecole di interesse terapeutico.

Resoconto attività 2006

– *Oncoproteomica: sieroproteomica per la diagnosi precoce dei tumori solidi (in particolare, cancro della mammella, del polmone e dell'ovaio)*

Sono state ulteriormente approfonditi gli studi multicentrici già avviati nel primo anno di attività. In particolare sono state sviluppate due linee di ricerca.

- La prima, svolta in collaborazione tra l'NCI, l'ISS e l'Università di Padova, è stata focalizzata sulla sieroproteomica del carcinoma della mammella di stadio I. Mediante

spettrometria di massa Seldi-Tof/Q-Star Plus sono stati individuati cinque picchi proteici differenziali rispetto ai controlli normali. In un successivo studio *blind* su > 100 pazienti, la sensibilità e la specificità del *pattern* proteico individuato è stata > 80-90%; e quindi migliore di quella ottenuta mediante mammografia.

- La seconda linea di ricerca ha consentito la raccolta, in meno di un anno, di > 2200 sieri da parte dei principali IRCCS e di altri Centri oncologici, relativamente alle neoplasie prescelte (mammella, colon, polmone, ovaio, epatocarcinoma, leucemie acute). La raccolta è stata effettuata secondo modalità rigorosamente controllate, validate mediante controllo di qualità da parte di enti non partecipanti al Programma. Si prevede la raccolta di ~ 6000-9000 sieri, ciascuno corredato da schede dettagliate dei relativi dati clinici-laboratoristici. Questi dati sono raccolti in un database allestito presso l'ISS, accessibile ai Centri partecipanti. Continuano ad essere spediti gruppi di sieri, dai Centri alla Biobanca di Milano, e quindi all'NCI. Inoltre, per favorire lo sviluppo del Programma Oncoproteomica, sono state varate le *Fellowships* di otto ricercatori italiani, indicati dai Centri Oncologici partecipanti, da utilizzare per il primo anno presso l'NCI e per il secondo presso l'Istituto di appartenenza.

– *Micro-RNA (miR) e sequenze antisense: la nuova frontiera oncologica della diagnostica e della bioterapia molecolare*

Il proseguimento degli studi nell'ambito dei diversi sottoprogetti ha confermato appieno la straordinaria importanza di questa famiglia di "piccoli RNA non codificanti", sia a livello di indagini di base sia come prospettive cliniche oncologiche, a carattere diagnostico e terapeutico.

In questa sede, è possibile menzionare solo alcuni dei risultati ottenuti.

Vanno segnalati gli studi di C. Croce *et coll.* che, mediante studi di *gene profiling*, hanno identificato numerose alterazioni nelle sequenze o nel livello di espressione di microRNA correlabili all'insorgenza e alla progressione neoplastica. Questi risultati sono di potenziale utilizzo diagnostico e prognostico nel breve-medio termine.

Numerosi studi sono stati effettuati presso l'ISS. In particolare è stato dimostrato, *in vitro* e *in vivo*, il fondamentale ruolo del miR-133 nell'ipertrofia cardiaca. Inoltre è stato evidenziato il ruolo funzionale di diversi microRNA in tumori di diversa origine: es. i miR-221 e -222 che sono espressi costitutivamente nel melanoma, il *cluster* dei miR-15a-16-1, la cui delezione è associata al carcinoma della prostata, o il *cluster* dei miR-17-92 o il miR-155 che sono amplificati in diversi tipi di leucemie e linfomi. Il trattamento con inibitori dell'espressione dei miR ad attività tumorigenica, quali ad esempio i miR-221 e -222 nei melanomi, mediante l'uso di una nuova classe di oligonucleotidi chimicamente modificati e veicolati da molecole di colesterolo cosiddetti "antagomir" ha già dato risultati molto incoraggianti *in vitro*. La prospettiva di un utilizzo terapeutico di queste molecole antisense, tra l'altro assai maneggevoli e pressoché sprovviste di tossicità, è quindi aperta. Allo stesso modo sarà oggetto di studio la riespressione di miR con funzioni di geni soppressori.

I risultati ottenuti hanno già portato alla pubblicazione di lavori su riviste internazionali.

Attività programmata 2007

– *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*

- Nel corso del 2007 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel database da parte del Coordinamento.

- Verranno inoltre curate le spedizioni di campioni in USA dove verranno analizzate nel centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda e della *George Mason University*. Presso tali centri verranno continuate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un *pattern* di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani e saranno iniziati gli studi di validazione dei progetti iniziati nel 2006.
- Verrà coordinata l'attività di raccolta sieri e schede cliniche per lo studio multicentrico di sieroproteomica sul carcinoma della prostata.
- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*
Gli obiettivi specifici di questo programma di ricerca per il 2007 sono:
 - la caratterizzazione del *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisense in nuovi modelli di cellule normali e neoplastiche, anche allo scopo di identificare eventuali anomalie associabili a tumori diversi;
 - un approfondimento volto a una maggiore comprensione del ruolo dei miRNA nella trasformazione e nella progressione neoplastica;
 - l'applicazione *in vivo* in modelli animali dei risultati ottenuti sulla regolazione dell'espressione e della funzione dei microRNA. Il programma è basato su una solida ed efficace collaborazione tra gruppi di ricerca negli USA (laboratori TJU ed NCI) e in Italia (ISS, laboratori afferenti al *network* di IRCCS oncologici definito come "Alleanza contro il Cancro").

Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva, inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico anche su larga scala sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro Europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del *network* OMS per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, *Bacillus anthracis*, e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico "deve" avere e cioè :

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente
- poter essere preparato in grandi quantità
- poter essere conservato e disseminato con facilità
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria).

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all'antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull'agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti gap di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l'ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operativa, in particolare mirati a generare:

- Test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- Farmaci innovativi
- La preparazione laboratoristica ad un eventuale attacco
- La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput screening* di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici.

Resoconto attività 2006

Il Progetto Antrace è organizzato in otto linee di ricerca dirette ognuna da ricercatori italiani che appartengono sia all'ISS e altri Istituti di ricerca sanitaria, sia a varie università italiane.

Le linee di ricerca sono:

- antrace umano: diagnosi e tipizzazione molecolare
- tossine, anticorpi antigenizzati e vaccini
- diagnosi dell'antrace veterinaria in modelli sperimentali
- sorveglianza dell'antrace veterinario
- antrace e ricerca nel campo biomilitare
- anticorpi antitossine e peptidi per immunoterapia dell'antrace
- peptidi mimetici per la terapia dell'antrace
- tossine dell'antrace: meccanismi d'azione.

Nel primo anno di attività, il Progetto ha cominciato con la pianificazione, l'integrazione e ogni specifica attività di ricerca in ognuna delle quali ci sono stati progressi significativi, esemplificati dalle pubblicazioni scientifiche in riviste qualificate, partecipazioni e incontri nazionali e internazionali e attività di formazione.

In particolare è stato messo a punto un complesso sistema di tipizzazione degli isolati italiani di *Bacillus anthracis* confrontato con database internazionale.

Inoltre sono state validate tecniche qualitative in *real time* PCR e sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza dell'attività delle tossine di antrace e della possibilità di neutralizzarne l'azione attraverso anticorpi e frammenti anticorpali (alcuni dei quali brevettati).

Attività programmata 2007

La ricerca proseguirà lungo tutte le linee e gli obiettivi del Programma, mirando in particolare all'ottenimento dei seguenti prodotti:

- la generazione di tecnologie per la tipizzazione molecolare di ceppi italiani e internazionali di antrace proveniente da varie regioni europee con la formulazione di un possibile albero genealogico;
- un raffinamento delle ricerche di diagnosi rapida di *Bacillus anthracis* da campioni biologici, soprattutto con lo scopo di ottenere metodologie *user-friendly* per il laboratorio microbiologico di I e II livello;
- la generazione di peptidi e frammenti anticorpali capaci di neutralizzare il complesso tossico dell'antrace. In quest'ottica, sono assai promettenti e da sviluppare alcuni prodotti tetramerici neutralizzanti già ottenuti nel primo periodo di ricerca
- uso di anticorpi e frammenti neutralizzanti, le tossine dell'antrace in modelli animali.

La riapprovazione e il rifinanziamento del Progetto Antrace nell'ambito dei progetti Italia-Usa costituisce un'ottima base per il raggiungimento degli obiettivi attesi. La ricerca è stata anche ampliata alle indagini su batteri possibili agenti di bioterrorismo quali Francisella e Yersinia.

Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health*

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i Paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze (che includono le malattie neurodegenerative), la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive (tra cui l'infezione da HIV/AIDS) e il tabagismo. L'accordo riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di partnership in Paesi terzi finalizzate a ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di questo accordo, formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomEDIATE, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute*; *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*; *National Institute of Environmental Health Sciences*; *National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism*; *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*; *National Institute on Drug Abuse*; *National Institute of Mental Health*; *National Institute of Child Health and Human Development*; *Department of Transfusion Medicine*; *National Heart, Lung and Blood Institute*; *National Eye Institute*; *National Human Genome Research Institute*; *National Institute of Aging*; *National Center for Complementary and Alternative Medicine*; *National Center for Medical Rehabilitation Research*.

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University*; *Public Health Research Institute*; *Washington University School of Medicine*; *Rockefeller University*; *University of Illinois at Chicago*; *University School of Medicine Boston*; *Vanderbilt University Medical Center*.

Nel corso del 2006 si è tenuto in ISS un convegno dal titolo “*ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting*” durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell’ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l’ISS e i *National Institutes of Health*. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che saranno pubblicate nella serie dei Rapporti ISTISAN a cura dell’ISS.

Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l’HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l’ISS e Novartis (ex Chiron Corporation) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l’HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell’accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Novartis, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l’AIDS. L’accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull’esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l’innocuità e l’immunogenicità. Novartis sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

L’accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l’efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Novartis. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: i) produzione di antigeni e di sistemi di *delivery*; ii) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; iii) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; iv) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; v) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; vi) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l’approvazione dell’uso nell’uomo.

Parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. In particolare, nel biennio 2003-2005 l’ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 e il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina $\Delta V2$ Env, peptidi di HIV-1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all’accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e $\Delta V2$ -Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l’associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell’indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.