

- Sono proseguite le attività di monitoraggio dell'influenza in collaborazione con la rete periferica Influnet, costituita da 15 laboratori periferici e in collaborazione con la rete dei medici sentinella afferenti al sistema di sorveglianza clinico-epidemiologico coordinato dal CIRI e dal CNESP, nell'ambito del Programma nazionale del ministero della Salute (CCM), congiuntamente con le Regioni. Una sintesi dei risultati relativi alla stagione 2005/06 è riportata nella sezione dei Risultati, dove viene anche riportato quanto relativamente al punto 2.

L'analisi dei campioni isolati sul territorio nazionale ha permesso la valutazione del grado di omologia antigenica e genetica tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali, come evidenziato dai risultati di caratterizzazione molecolare di alcuni ceppi selezionati e rappresentativi di quelli circolanti nella passata stagione.

I virus di tipo B sono risultati appartenenti ad entrambi i lineaggi, Victoria- e Yamagata-like, sebbene i virus Victoria-like risultati prevalenti. I risultati della tipizzazione antigenica di virus mostrano che i ceppi riconducibili al lineaggio Yamagata sono B/Shanghai/361/02-like e quindi simili al ceppo vaccinale 2005/06, mentre i virus appartenenti al lineaggio Victoria appaiono simili al ceppo B/Malaysia/2506/04, presente nella composizione del vaccino per la stagione 2006/2007.

L'analisi filogenetica ha confermato l'appartenenza degli isolati virali al ceppo B/Malaysia/2506/04, con cui condividono un recente comune progenitore.

L'analisi antigenica condotta su alcuni ceppi A/H3N2, circolanti in Italia, ha mostrato un discreto grado di omologia con il ceppo di riferimento A/California/7/04, incluso nel vaccino per la stagione 2005/06. Tuttavia, nel test HI, questi stessi isolati hanno mostrato una buona reattività anche verso il siero prodotto contro la nuova variante A/Wisconsin/67/05, inclusa nella composizione del vaccino per la stagione 2006/07. Dai risultati di caratterizzazione antigenica ricevuti dal Centro OMS di Londra è stato evidenziato, inoltre, un buon livello di omologia di questi stessi isolati italiani con i ceppi A/Hong Kong/4443/2005 e A/Annecy/1138/2005. Al fine di approfondire ulteriormente l'analisi delle caratteristiche dei virus A/H3N2 circolanti in Italia, è stato effettuato, presso il NIC, il sequenziamento del dominio HA1 dell'emagglutinina virale e la costruzione del relativo albero filogenetico, da cui si rileva che i recenti isolati mostrano una maggiore omologia molecolare nei confronti del ceppo A/Wisconsin/67/05.

Gli amplificati ottenuti mediante la reazione di RT-PCR sono stati purificati e utilizzati nella successiva fase di sequenziamento in cui si è fatto uso del kit "Big Dye Terminator Cycle Sequencing" (Applied Biosystems). Le analisi e l'allineamento delle sequenze sono state eseguite mediante il programma BIOEDIT 7.0.3.

Le analisi filogenetiche relative al dominio HA1 della HA sono state effettuate utilizzando il pacchetto software MEGA2, versione 2.1 e confrontando le sequenze dei virus isolati con quelle già presenti nelle banche dati specifiche (GenBank).

La costruzione dell'albero filogenetico è stata effettuata con il metodo Kimura-2 e con l'algoritmo Neighbor-Joining.

Si è, inoltre, provveduto all'allestimento di materiale diagnostico da utilizzare come controllo positivo per la ricerca, tramite PCR e Realtime PCR del sottotipo influenzale H5 nei campioni clinici. Tale riferimento virale risulta costituita da un vettore plasmidico contenente un frammento di cDNA, corrispondente a circa 360 nucleotidi dell'emagglutinina del sottotipo a/Vietnam/1194/04 ed è stata ottenuta a partire da materiale originariamente fornito dall'OMS. Il frammento di menoma virale posto sotto il controllo del promotore per la polimerasi T7; ciò ha permesso di trascriverlo per sintetizzare l'RNA virale corrispondente. Sia il cDNA che l'RNA sono stati utilizzati come controlli interni in numerosi protocolli sperimentali e anche inseriti in prove di

valutazione di kit diagnostici commerciali, tra cui alcuni segnalati dalla rete europea EISS. I risultati di tali prove sono stati comunicati all'EISS e successivamente fatti circolare nell'ambito dei laboratori afferenti alla rete stessa. La presenza del promotore permetterà di produrre, in caso di necessità, quantità sufficienti di RNA da distribuire alla rete Influnet, come controllo positivo per il sottotipo H5.

- Nella stagione 2005-2006 l'attività di monitoraggio virologico si è estesa a comprendere anche altri virus respiratori, con particolare riferimento al Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Sono stati isolati oltre 100 virus prevalentemente appartenenti al siero tipo A. Sono in corso studi di filogenia anche sui virus respiratorio Sinciziale RSV.
- La fase iniziale del programma è consistita nella somministrazione di un questionario conoscitivo in relazione alle strutture disponibili (con particolare riferimento ai livelli di bio-sicurezza per il contenimento del rischio biologico) e alle metodologie e ai reagenti routinariamente impiegati da ogni laboratorio.

La seconda fase è consistita nell'invio di un pannello di dieci campioni biologici "simulati" costituiti da cellule non infette o infettate con virus influenzali di tipo A (diversi sottotipi antigenici) e di tipo B, nonché con altri virus respiratori (RSV).

Successivamente, a ciascuno dei laboratori partecipanti è stato inviato un resoconto completo dell'intero QCA. Il protocollo operativo utilizzato nel QCA dell'EISS è stato anche impiegato per la pianificazione di un analogo QCA da svolgere a livello nazionale nell'ambito di accordi in via di definizione tra il Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e l'ISS.

Ad ogni laboratorio veniva assegnato un punteggio, sulla base dei risultati forniti, in termini di velocità di risposta, di numero di tecniche impiegate e precisione nelle analisi di caratterizzazione antigenica e molecolare. Soltanto otto laboratori, tra cui il NIC italiano hanno ottenuto il punteggio massimo.

### **Attività programmata 2007**

- Prosecuzione delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza sul territorio nazionale.
- Comunicazione dei dati raccolti alle Organizzazioni internazionali (OMS, EISS, EMEA).
- Elaborazione di un rapporto finale e distribuzione ai Laboratori periferici e ai medici partecipanti alla sorveglianza.
- Svolgimento del Programma di Controllo di Qualità per la verifica dei livelli di competenza dei 15 laboratori delle rete Influnet, secondo il Protocollo del QCA organizzato dall'EISS (vedi Sezione precedente).
- Avvio di un programma di addestramento tecnico/laboratoristico dei laboratori periferici, in relazione ai livelli di competenza scaturito dal QCA cui al precedente punto.
- Ampliamento della rete dei laboratori regionali, per garantire una maggiore copertura geografica del monitoraggio virologico. Questa parte del programma sarà svolta e concordata con le Regioni.

Le attività previste ai punti 4, 5 e 6 saranno anche svolte nell'ambito del nuovo Progetto Ministero della Salute-CCM/NIC-ISS dal titolo: "Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico", in via di formalizzazione, che costituisce a tutti gli effetti la prosecuzione e il potenziamento del presente progetto.

## Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca “Prevenzione dei rischi della Radiazione Ultravioletta” (RUV), approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla RUV solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

### Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto nel 2005, le attività afferenti sono state necessariamente limitate. Ciò nonostante, è stato svolto un impegnativo lavoro di supporto al Ministero della Salute e delle Attività Produttive, che ha comportato anche la stesura di relazioni e documenti tecnici, nell'ambito del Gruppo di Lavoro Interministeriale che ha il compito di definire le caratteristiche tecniche e le modalità d'uso delle apparecchiature elettromeccaniche utilizzate in campo estetico (legge n. 1 del 04/01/1990). In particolare, un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle cosiddette lampade abbronzanti.

### Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, gli aggiornamenti necessari, tenuto conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

## Prodotti fitosanitari

Nell'ambito degli adempimenti previsti ai fini della semplificazione delle procedure di autorizzazione alla immissione in commercio dei prodotti fitosanitari è stato pubblicato il DPR 290/2001, che prevede due elementi fondamentali:

- abrogazione della Commissione Consultiva, di cui all'art. 20 del DL 17 marzo 1995 n. 194 (Commissione Fitofarmaci), attualmente operativa presso il Ministero della Salute;
- attribuzione all'ISS di buona parte dei compiti precedentemente svolti dalla suddetta Commissione.

Tali compiti, per i quali il Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali stipulerà una convenzione con l'ISS e, eventualmente, con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

- proporre, in base alla documentazione presentata dal richiedente, la classificazione tossicologica dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre la concessione o il diniego dell'autorizzazione;
- effettuare il controllo analitico, tossicologico, agronomico e dei rischi ambientali, dei prodotti fitosanitari e dei principi attivi in essi contenuti e dei presidi sanitari, anche attraverso l'esame dei dati forniti da richiedenti le autorizzazioni;
- proporre l'eventuale modifica di classificazione dei principi attivi dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre, per ciascun principio attivo e per ciascun prodotto fitosanitario o presidio sanitario, eventuali prescrizioni e limitazioni particolari quali: tipo di formulazione, compatibilità di miscela, natura e caratteristiche delle confezioni e loro contenuti precisando, caso per caso, la massima contrazione dei principi attivi che può essere consentita nel presidio sanitario, l'eventuale colorazione o altro trattamento dello stesso, le indicazioni e istruzioni particolari da inserire in etichetta e le eventuali misure minime delle indicazioni obbligatorie;
- proporre, per ciascun principio attivo o per associazione di principi attivi, i limiti di tolleranza nei diversi prodotti agricoli e derrate alimentari e l'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta e, per le derrate immagazzinate, tra l'ultimo trattamento e l'immissione al consumo;
- esprimere, in base all'esame della relativa documentazione tecnica, un giudizio sulla effettiva consistenza dei metodi d'analisi proposti dalla ditta richiedente per effettuare le determinazioni sia dei principi attivi nel presidio sanitario e prodotti fitosanitari, sia dei residui dei principi attivi e dei loro eventuali metabolici nocivi, secondo quanto richiesto in forza di legge e del presente regolamento;
- scegliere e proporre i metodi d'analisi, sia per il controllo dei principi attivi nei presidi sanitari e prodotti alimentari, nel suolo e nelle acque, nonché i rispettivi aggiornamenti;
- provvedere ad effettuare il programma di valutazione delle sostanze attive oggetto di revisione comunitaria, nonché procedere alla valutazione tecnico-scientifica delle domande prodotte ai fini dell'iscrizioni di una sostanza attiva nell'allegato I del DL.vo 17 marzo 1995, n. 194.

Oltre a queste attività, a seguito dell'assegnazione di nuovi compiti e dell'estensione di compiti esistenti, attraverso precisi provvedimenti, l'Istituto svolgerà:

- compiti di certificazione per i dispositivi medici dell'UE;
- controllo delle attività trasfusionali e dei prodotti derivanti dal plasma;
- valutazione e controllo delle sostanze chimiche "esistenti" (regolamento UE 93/793; DPCM 29 novembre 1994);
- collaborazione con il Ministro della Salute per l'individuazione e l'adeguamento dei percorsi diagnostici e terapeutici (art. 1, comma 28, Legge finanziaria 23 dicembre 1996, n. 662);
- collaborazione con il Ministro della Salute allo scopo di acquisire, con l'apporto dell'Osservatorio nazionale sulla salute mentale, i dati relativi all'attuazione della Legge 13 maggio 1978, n. 180, al fine, tra l'altro, di redigere il progetto obiettivo "Tutela della salute mentale", all'interno del PSN (art. 32, comma 5 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449);
- attività relative alla realizzazione dei piani triennali di indagini previste dall'art. 17, comma 4, del DL.vo 194/195, la cui attuazione sarà regolamentata con un DM di prossima emanazione.

**Resoconto attività 2006**

Nel 2006 questa attività non è stata svolta perchè non è stata concretizzata la Convenzione con il Ministero a causa di cambiamenti normativi.

**Attività programmata 2007**

È allo studio l'attuazione di una Convenzione sulla base della nuova normativa.

**Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)**

L'ISS coordina il Progetto Integrato NeuroproMiSe, finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del Sesto Programma Quadro (FP6) per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico, Priorità tematica: Scienza della vita, genomica e biotecnologie per la salute. Il progetto comprende 19 partecipanti, per un totale di 20 gruppi di ricerca tra cui quattro industrie di biotecnologie, appartenenti a nove Paesi europei. Nel suo insieme, il progetto si propone di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie neuroinfiammatorie, con particolare attenzione alla sclerosi multipla (SM), e di tradurle in concetti innovativi validati in modelli preclinici. NeuroproMiSe integra gli studi sui meccanismi molecolari dell'infiammazione e della neurodegenerazione con le tecnologie e i prodotti di partner industriali in una ricerca interdisciplinare e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi composti terapeutici in grado di prevenire i deficit neurologici causati dall'infiammazione.

La SM è una malattia cronica infiammatoria del SNC, ad eziologia sconosciuta, alla quale contribuiscono sia fattori genetici che ambientali. Essa rappresenta la principale causa di disabilità neurologica nei giovani-adulti nel mondo occidentale, con i tassi di prevalenza più elevati riscontrati nell'Europa centrale e settentrionale (> 30 casi ogni 100.000 abitanti). Nonostante la notevole mole di studi clinici e sperimentali sulle cause e sulla patogenesi della SM, le basi genetiche di questa malattia e i complessi meccanismi immunopatologici che sottendono al danno della mielina e dei neuroni sono ancora largamente sconosciuti. Ad oggi, nessuno dei farmaci immunosoppressivi e immunomodulatori approvati per la cura della SM, pur riducendo la comparsa di nuove lesioni infiammatorie nella sostanza bianca, è in grado di bloccare il processo neurodegenerativo responsabile dei deficit neurologici permanenti. Pertanto, lo sviluppo di composti che siano in grado di prevenire la perdita delle cellule neuronali resta uno degli obiettivi prioritari della ricerca biomedica e dell'industria farmaceutica. Il progetto integrato NeuroproMiSe intende promuovere la ricerca europea in questa nuova area di indagine attraverso un programma di ricerca integrato e altamente focalizzato che indaga le basi genetiche e i processi molecolari implicati nella neurodegenerazione su base infiammatoria e utilizza le conoscenze acquisite per sviluppare nuove terapie neuroprotettive.

**Resoconto attività 2006**

Con l'inizio del progetto integrato europeo "NeuroproMiSe", coordinato dall'ISS, nel novembre del 2005, il responsabile scientifico con la collaborazione del *Project Manager*, *Business and IPR Manager* e della Divisione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, ha avviato e gestito la struttura interna all'ISS per il coordinamento delle attività scientifiche, educative, amministrative e di comunicazione del consorzio cui partecipano 20 partner di nove stati europei. Nel corso del 2006, è stato creato un sito web dedicato al progetto (<http://www.neuropromise.eu>) con la collaborazione del SIDBAE - Settore informatico

dell'ISS, sono stati organizzati presso l'ISS un workshop internazionale e l'incontro annuale del consorzio, ed è stata finalizzata la presentazione del primo rendiconto periodico (sia scientifico che finanziario) alla Commissione europea. Per quanto riguarda i risultati ottenuti nel corso del primo anno di attività di NeuroproMiSe, si evidenziano il contributo rilevante dei partner del consorzio alla generazione di nuove conoscenze sulla genetica e sulla immunopatogenesi della sclerosi multipla e la creazione di modelli sperimentali avanzati e di piattaforme tecnologiche innovative per lo sviluppo di nuove strategie neuroprotettive per le malattie neuroinfiammatorie del sistema nervoso centrale.

### **Attività programmata 2007**

Per il 2007, si prevede la prosecuzione delle attività di coordinamento del progetto integrato NeuroproMiSe, sia a livello scientifico che gestionale, e delle attività di ricerca inerenti a detto progetto, in particolare degli studi sui meccanismi immunopatogenetici responsabili del danno cerebrale in corso di sclerosi multipla.

## **Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si sottolinea una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e l'allineamento del Programma, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto a una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. Nel V Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si avvalgono della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere un momento estremamente importante di confronto scientifico

fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è sicuramente un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

L'articolazione del V Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

*A. Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

*B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)*

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

*C. Call for proposal - AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali

Una speciale menzione la merita l'ICAV, l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

Infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italy/USA tra ISS e i *National Institutes of Health* (NIH) - rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello *European HIV/AIDS Prevention Network* (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "*AIDS Vaccine Integrated Project* (AVIP)" che riunisce 20 centri da sette Paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

## **Resoconto attività 2006**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori.

In linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, bandito nel 2006, ha incluso nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

L'articolazione del VI Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

*A. Call for proposal*

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3a) Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV
- 3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

*B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)*

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

*C. Call for proposal - AIDS sociale*

- 1) Aspetti psicosociali

La valutazione delle proposte di ricerca del VI Programma Nazionale AIDS è stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

### **Attività programmata 2007**

Il VI Programma Nazionale AIDS sarà organizzato, per entrambe le parti, intramurale ed extramurale, in differenti aree tematiche. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree è la seguente:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV;
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV;
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS*);
- Aspetti assistenziali e psicosociali.

Il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS", finanzia proposte relative a studi osservazionali di tipo *cross-sectional* e longitudinale. Particolare enfasi sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Il Progetto 2, "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS" prenderà in esame proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Saranno inoltre considerate di enorme interesse quelle proposte che mirano ad incrementare le conoscenze sulle alterazioni immunologiche indotte da HIV nella storia naturale dell'infezione e sulle difese dell'ospite per contenere l'infezione.

Il Progetto 3, "Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV" tenderà a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se si tenterà di focalizzare ulteriormente le proposte su alcuni temi prioritari, quali: i) la terapia dell'infezione acuta/primaria da HIV in rapporto agli effetti sul decorso dell'infezione; ii) la valutazione delle tossicità dei farmaci antiretrovirali, delle interazioni farmacologiche, del monitoraggio terapeutico e delle resistenze; iii) lo studio dei determinanti della risposta clinica e biologica ai trattamenti antivirali e iv) le strategie terapeutiche, innovative, incluse l'immunoricostruzione/immunostimolazione.

Il Progetto 4, “Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all’HIV” sarà in linea con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, poiché le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all’AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute.

Nel Progetto 5, “Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell’AIDS”, l’*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS* continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partner e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell’ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l’HIV/AIDS.

Il Progetto 6, “Aspetti assistenziali e psicosociali”, sarà articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. In questo ambito, potranno essere finanziate anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

## **Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero**

Si tratta del più importante Progetto nazionale a carattere interdisciplinare cofinanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

- valutare l’incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;
- accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;
- conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese).

### **Resoconto attività 2006**

Sono stati raccolti i primi 5000 ceppi batterici previsti nel programma con la esatta definizione dei casi di malattia e la loro prevalenza. Sono state definite le maggiori resistenze agli antibiotici riscontrate nel nostro Paese. Sono emersi alcuni patogeni particolari, quali *Acinetobacter baumani*, e *Stenothrophomonas multophila* multiresistenti agli antibiotici, attualmente intensamente studiati. Una completa relazione sui risultati del programma è stata inviata al Ministero della Salute e all’ente cofinanziatore. Si sono aggiunti ai Centri partecipanti altri gruppi di ricerca e il programma è stato anche finanziato da altri enti in una efficace partnership.

### Attività programmata 2007

Le ricerche continuano e sono espanse con la partecipazione di altri Centri. È stato incrementato il numero di specie batteriche raccolte che alla fine dell'anno ammonterà a circa 7000 isolati batterici. Verrà completata la raccolta dei dati dell'antibioticoresistenza di tutti gli isolati batterici (si stima che alla fine del programma potranno essere attorno a diecimila). Verranno studiati alcuni batteri maggiori cause di sepsi e polmoniti per la loro clonalità, meccanismi di virulenza e di antibioticoresistenza. Saranno preparati paper e ulteriori relazioni conoscitive circa l'entità del fenomeno in Italia, la sua distribuzione geografica, l'impatto relativo delle infezioni ospedaliere verso quelle comunitarie. Inoltre, è stato sequenziato quasi completamente uno dei ceppi epidemici più pericolosi e diffusi nelle Unità di Terapia Intensiva, cioè l'*Acinetobacter*. Alla fine dell'anno tutti i principali risultati saranno illustrati in un Convegno *ad hoc*.

## Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS.

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test *extreme drug resistance*, EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato. L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per l'SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei *microarray*, potrebbe consentire di: i) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e ii) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore kit mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma ed altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto (II); taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto (II).

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre

patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi target molecolari coinvolti nei processi di neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite e il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri trial a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

Un aspetto fondamentale dell'intero Programma Oncotecnologico è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso Progetto, sia tra Progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa: ad esempio, il Progetto I, focalizzato sul test *Extreme drug resistance* nel carcinoma ovarico, fornirà cellule tumorali e cellule normali di controllo per il Progetto II, che prevede lo studio dei meccanismi molecolari della resistenza chemioterapica e dell'oncogenesi.

## Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono stati raggiunti i seguenti risultati.

- Sottoprogetto I. L'attività di ricerca è stata realizzata su due filoni differenti: il primo ha riguardato il test EDR su campioni di carcinoma ovarico, quale attività di supporto laboratoristico allo studio clinico multicentrico già avviato; il secondo è stato rivolto allo studio dell'efficacia di un inibitore del proteasoma (Bortezomib), di un ligando di recettori di morte cellulare (TRAIL) e di un peptide che mima l'azione di Smac/DIABLO sia su linee cellulari di carcinoma ovarico che su cellule tumorali primarie.
- Sottoprogetto II. Al fine di indagare *in vivo* la funzione dei geni oncosoppressori FEZ1, WWOX e Fhit precedentemente identificati sono stati realizzati modelli murini *knock-out* e sono state effettuate analisi molecolari sia su cellule derivate dai vari genotipi realizzati che su linee cellulari tumorali. È stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita della proteina FEZ1 ed è stato dimostrato il ruolo oncosoppressore del gene WWOX, per il quale è stato anche chiarito il meccanismo molecolare responsabile della sua downregolazione. Infine, per il gene Fhit è stata valutata la correlazione tra la sua espressione e il fumo di sigaretta.
- Sottoprogetto III. La rara sottopopolazione tumorigenica costituita dalle cosiddette cellule staminali tumorali è stata isolata nel carcinoma del colon e del polmone. Grazie a questa

scoperta, sono stati realizzati modelli murini innovativi. Inoltre, sono stati condotti esperimenti volti a chiarire l'effetto di stimoli infiammatori sulle cellule staminali neurali, che hanno evidenziato un'azione citotossica di queste ultime nei confronti di cellule monocitarie. In un secondo filone della ricerca sono stati studiati i geni HMGA1 e ARLTS1 nel carcinoma della mammella e dell'ovaio, dimostrando un ruolo delle corrispondenti proteine nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'apoptosi rispettivamente. Infine è stata identificata l'esistenza di un polimorfismo nel gene ARLTS1 che predispone ai tumori su base familiare.

- Sottoprogetto IVA. È stato approfondito lo studio dell'attività anti-angiogenica di target molecolari precedentemente identificati, quali Drm/gremlin, HMGB1 e PTX3; è stato identificato il meccanismo d'azione anti-angiogenico dei derivati del trans-resveratrolo; ed è stato messo a punto un nuovo modello di studio dell'angiogenesi in Zebrafish. Un secondo filone della ricerca ha indagato sull'azione anti-angiogenica degli inibitori delle proteasi dell'HIV. Infine, sono stati generati modelli murini *knock-out* per una serie di geni a monte e a valle di Akt, potenziali agenti modulatori del processo di angiogenesi tumorale.
- Sottoprogetto IVB. Sono state iniziate sperimentazioni precliniche su modelli di carcinoma mammario e di colon per valutare l'azione antineoplastica di inibitori di NF- $\kappa$ B, *scavenger* di radicali liberi e inibitori della trascrittasi inversa. Sono stati inoltre condotti esperimenti preliminari su linee cellulari al fine di valutare il ruolo dell'ipossia nell'induzione della risposta infiammatoria nelle cellule tumorali.
- Sottoprogetto V. Grazie al completamento degli studi computazionali è stata identificata una serie di trascritti antisense per Bcl-2 in un database delle EST, la cui espressione specifica verrà esaminata in linfomi B follicolari. Nel frattempo è stata valutata la sensibilità e specificità di due tecniche molecolari che consentano un'analisi accurata del trascritto antisense in esame. Infine sono stati studiati in dettaglio i meccanismi di *turnover* dell'RNA di Bcl-2 e i potenziali strumenti per la sua regolazione, anche in combinazione con farmaci convenzionali.
- Sottoprogetto VI. Sono stati effettuati estesi studi *in vitro* e *in vivo* per valutare l'efficacia antineoplastica e gli effetti anti-angiogenici e anti-metastatici di un inibitore delle proteasi dell'HIV (indinavir) e della trascrittasi inversa (efavirenz). I risultati hanno evidenziato delle differenze nell'efficacia di tali farmaci imputabili al tipo di tumore trattato.

### Attività programmata 2007

Nel corso del 2007 si approfondiranno gli studi descritti nell'attività di ricerca del 2006.

## Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono la:

- Promozione dell'allattamento al seno
- Incremento della percentuale di allattamento precoce al seno (entro le 24 ore)
- Incremento della percentuale di allattamento al seno al terzo mese, al sesto mese, nel dodicesimo mese.

Saranno previsti vari messaggi informativi (manifesti, adesivi ecc.), da distribuire nei consultori familiari al fine di raggiungere le fasce di popolazione interessate. La popolazione bersaglio è rappresentata da: donne in gravidanza, puerpere, coppie e famiglie, operatori sanitari: ostetriche, medici, infermieri ecc.

Lo scopo del progetto è quello di rilanciare in positivo la pratica dell'allattamento al seno secondo il modello raccomandato delle istituzioni (OMS, Unicef, accademie e società scientifiche).

#### **Resoconto attività 2006**

Sono state effettuate, e alcune sono ancora in corso, indagini sull'inizio e sulla persistenza dell'allattamento al seno in alcune realtà territoriali.

#### **Attività programmata 2007**

Il progetto è concluso.

## **Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale**

Il recente Decreto Legislativo 19 agosto 2005, n. 191, che attua la Direttiva 2002/98/CE, stabilisce che le Strutture Trasfusionali operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti, la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

Il Decreto prevede che le Strutture Trasfusionali siano sottoposte a regolari accertamenti ispettivi da parte delle Regioni, e che tali accertamenti siano eseguiti con cadenza biennale. Nell'ambito delle competenze assegnate all'ISS, si prevede di svolgere formazione nel campo delle ispezioni alle Strutture Trasfusionali, al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti o emergenti.

#### **Resoconto attività 2006**

Al fine di garantire un'omogenea formazione degli ispettori nominati dalle Regioni a condurre verifiche ispettive nei Servizi operanti nell'ambito della Medicina Trasfusionale, è stato organizzato il "Corso di formazione per l'accreditamento delle strutture trasfusionali: requisiti e procedure". I principali temi sviluppati sono stati la legislazione e i requisiti tecnici comunitari inerenti la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi componenti, la buona pratica di fabbricazione in medicina trasfusionale, i requisiti minimi per l'esercizio delle attività di medicina trasfusionale, l'accreditamento delle strutture trasfusionali e la gestione di un programma di verifiche ispettive.

Gli Assessorati alla Sanità delle Regioni hanno designato da due a tre partecipanti, scegliendoli tra i funzionari appartenenti al sistema ispettivo e agli uffici di accreditamento regionale. In totale, i partecipanti sono stati 56, appartenenti a quasi tutte le Regioni. La valutazione del corso da parte dei partecipanti è stata molto positiva.

Alla fine del corso, agli Assessorati alla Sanità delle Regioni, è stata fornita la parte documentale di riferimento relativa alla gestione sia della qualità delle Strutture Trasfusionali, sia dei sistemi ispettivi. Tale documentazione comprendeva direttive e raccomandazioni europee

sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, la normativa nazionale di riferimento e alcune linee guida dell'Ente Nazionale Italiano di Unificazione.

### **Attività programmata 2007**

Nell'ambito dei corsi di formazione per l'accreditamento delle Strutture trasfusionali, s'intende organizzare un modulo di approfondimento. I principali temi che saranno sviluppati riguarderanno: la gestione di un programma di verifiche ispettive da parte degli ispettorati regionali e la conduzione delle ispezioni all'interno delle Strutture trasfusionali.

La parte documentale di riferimento, relativa alla gestione della qualità delle Strutture Trasfusionali e dei sistemi ispettivi, sarà elaborata in forma di *check list*, per facilitare lo svolgimento delle verifiche e rendere più omogenea la valutazione.

## **Registro nazionale AIDS (RAIDS)**

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS presso il Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS.

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro Nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

I dati del registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati presso il Centro Europeo per la sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV/AIDS di Parigi dove vengono interpretati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

Ad oggi, non esiste un sistema di sorveglianza nazionale sulle nuove diagnosi di infezioni da HIV ma ci sono otto realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria) che hanno incominciato a raccogliere i dati, alcune già da molti anni.

Il COA, oltre a raccogliere i dati aggregati provenienti dalle regioni/province ed elaborarli per descrivere l'infezione da HIV in Italia, è in continuo contatto con il Ministero della Salute per estendere la sorveglianza HIV a tutte le regioni italiane e creare una sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

### **Resoconto attività 2006**

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2005, in Italia sono stati notificati 56.076 casi di AIDS con un tasso di letalità totale del 62,0%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione.

La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,4% nel 2005). L'età media alla diagnosi dei casi adulti è in aumento sia tra gli uomini che tra le donne (nel 1985 era 29 anni per i maschi e 24 anni per le donne, nel 2005 rispettivamente 41 e 38 anni).

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia.

La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 32,8% nel 2005) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 40,4% nel 2005). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) dicembre 2005 sono stati 746 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 18,9% nel 2005).

### **Attività programmata 2007**

Il Registro Nazionale AIDS fornirà i dati per uno studio sistematico del ritardo di notifica dei casi, permettendo di correggere il trend e di fornire dati maggiormente accurati e aggiornati.

Verrà attivata una verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza.

Verranno studiate le cause alla base di un ritardo di accesso alla diagnosi di AIDS e alle relative cure.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Sulla scorta dei dati dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV verranno sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV, per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV e per prevedere l'andamento futuro della epidemia in Italia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del registro e la qualità dei dati riportati.

## Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli assuntori di ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (GU serie generale - n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 che sottopone a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità. In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/07/1994).

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico dell'SSN. La CUF ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi a totale o a parziale rimborsabilità da parte dell'SSN (classi A e B), che vengono periodicamente aggiornate. Attualmente sono in vigore le note CUF/AIFA 2004 (Bollettino D'Informazione sui Farmaci-AIFA-Ministero della Salute, Anno XI N. 3-4 2004) che, relativamente alla prescrizione di medicinali a base di ormone della crescita, con la nota 39 stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e il flusso di informazioni sulle prescrizioni effettuate alle autorità regionali e da queste, annualmente, all'ISS, che si fa carico della "sorveglianza epidemiologica nazionale".

Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, quindi, si pone le seguenti finalità:

- stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo-dipendente nella popolazione italiana;
- valutare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH;
- condurre il follow up al fine di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento;
- valutare gli aspetti epidemiologici e clinici nei pazienti GH-trattati.

### — Resoconto attività 2006

Nel corso del 2006 sono state organizzate riunioni di lavoro finalizzate all'attuazione della piattaforma informatica relativa alle segnalazioni delle prescrizioni di ormone somatotropo. In particolare si sono tenute riunioni e seminari, sia a Torino che in Istituto, con i responsabili del Registro Regionale della Regione Piemonte, in occasione dei quali sono stati esaminati e discussi i diversi aspetti dell'informatizzazione di tali segnalazioni. In particolare, il Prof Franco Cavallo e il Dott Alberto Borracino dell'Università degli Studi di Torino sono stati invitati in Istituto per un seminario alla presenza di incaricati delle società scientifiche nazionali, coinvolte