

Il COA conduce anche studi di prevalenza dell'infezione da HIV in popolazioni ad alto rischio, quali i tossicodipendenti e i pazienti affetti da malattie sessualmente trasmesse (MST).

Nell'ultimo anno, sono stati portati avanti due studi, finanziati con i fondi del Programma Nazionale AIDS: il primo, condotto su un campione randomizzato di 50 Servizi per le Tossicodipendenze e l'alcolismo italiani, ha avuto lo scopo di valutare la prevalenza dell'infezione da HIV tra i tossicodipendenti in trattamento e studiare i comportamenti a rischio per l'infezione da HIV tra i tossicodipendenti che abusano di droghe per via endovenosa.

Il secondo, svolto in collaborazione con cinque centri clinici italiani, ha avuto l'obiettivo di analizzare i comportamenti a rischio delle persone infette e studiare gli effetti della conoscenza dello stato di infezione sui comportamenti.

III. Il Telefono Verde AIDS

Per la promozione e la tutela della salute umana è necessario considerare la persona nella sua complessità biologica, psichica e sociale. Quando un evento morboso colpisce anche un solo aspetto di tale complessità, tutta la persona, in quanto unità olistica, ne è coinvolta. Pertanto, per fornire risposte efficaci ai bisogni di salute della popolazione generale o di target specifici è indispensabile avvalersi di un approccio multidisciplinare che veda la collaborazione integrata tra l'area della ricerca biomedica e l'area della ricerca psicosociale. Il conseguimento di obiettivi di salute dipende anche da attività di ricerca e dalla capacità di trasformare i risultati conseguiti in informazioni e in messaggi efficaci, funzionali alla prevenzione delle malattie e alla qualità della vita degli individui. Ciò è dimostrato da numerose evidenze scientifiche che sottolineano quanto, per il controllo di malattie infettive, e in particolare per quelle a trasmissione sessuale, l'approccio biomedico e quello psicosociale debbano necessariamente coesistere.

Nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, la cui finalità prioritaria è quella di "proteggere la popolazione umana dalle infezioni di qualsiasi natura", si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS (TVA), istituito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS nel mese di giugno del 1987.

Il Servizio, costituito da una equipe composta da quattro ricercatori psicologi e da un collaboratore tecnico di ricerca, è coordinato da una ricercatrice psicologa.

Attività del Servizio:

Counselling telefonico: informazioni scientifiche e personalizzate sull'infezione da HIV e sull'AIDS fornite attraverso un colloquio specialistico mirato

Ricerca: studi e progetti in ambito psico-socio-comportamentale a livello nazionale e internazionale

Formazione: percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra e extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling rivolti ad operatori del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), di Organizzazioni Non Governative (ONG) e di Associazioni di Volontariato (AV).

Educazione Sanitaria: attività seminariale, intra ed extramurale, rivolta a studenti di scuole medie inferiori e superiori

Consulenza: interventi, intra e extramurali per l'organizzazione e la gestione di servizi telefonici su tematiche sanitarie emergenti.

Obiettivi del Servizio:

- Erogare un'informazione scientifica sull'infezione da HIV e sull'AIDS, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui.
- Individuare i bisogni informativi dei cittadini italiani e stranieri sull'infezione da HIV e sull'AIDS al fine di programmare strategie mirate di prevenzione e di educazione alla salute.
- Trasformare risultati di studi e ricerche sull'infezione da HIV e sull'AIDS in messaggi efficaci, in grado di attivare nelle persone alle quali sono rivolti comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita (counselling telefonico).
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze attraverso programmi formativi rivolti ad operatori del SSN, di ONG e di AV (formazione/aggiornamento).

Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito all'infezione da HIV e all'AIDS (ricerca psico-socio-comportamentale).

Attività di counselling telefonico (800 861061):

Il TVA, anonimo e gratuito, rappresenta da oltre 18 anni una delle attività di servizio più significative dell'Istituto Superiore di Sanità ed è impegnato in interventi di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e dell'AIDS rivolti alla popolazione generale, attraverso il counselling telefonico.

Tale intervento, offre agli utenti la possibilità di usufruire di un'informazione scientifica e aggiornata utile per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per diminuire il disagio e per l'attuazione di lifeskills finalizzate ad evitare comportamenti a rischio e permette di:

erogare informazioni personalizzate;

favorire attraverso un colloquio specialistico mirato l'individuazione del "reale" problema della persona/utente;

prospettare insieme alla persona/utente possibili soluzioni;

facilitare nella persona/utente la diminuzione dell'ansia per una migliore ricezione del messaggio informativo.

Gli strumenti utilizzati per tale attività consistono in:

sei linee telefoniche, attive dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00;

un archivio, aggiornato periodicamente, costituito da più di 1000 centri diagnostico clinici e psico-socio-sanitari;

un software di data entry e di gestione archivi on line.

L'esperienza acquisita negli anni dagli esperti del TVA è stata più volte messa a disposizione dei cittadini e utilizzata per intervenire sia in situazioni di emergenza provocate da eventi morbosi che hanno destato allarme nella popolazione, come la Fascite Necrotizzante e il Virus Ebola, sia nell'ambito di fenomeni sociali quali le tossicodipendenze.

Dal 25 novembre 2003 il Servizio, è coinvolto nelle procedure di arruolamento per la sperimentazione del vaccino anti-HIV basato sulla proteina TAT.

Inoltre, nell'ambito dell'attività di counselling telefonico si sono avviate indagini mirate (survey telefoniche) che consentono di sondare fattori psico-sociali e comportamentali (vedere attività di ricerca).

Dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolta alla popolazione generale:

Il TVA da giugno 1987 a dicembre 2005 ha ricevuto 555.629 telefonate. In particolare nell'anno 2005 sono pervenute al TVA un totale di 18.704, di queste l'85,7% da utenti di sesso maschile e il 14,3% da utenti di sesso femminile.

La distribuzione per classi di età, evidenzia che l'80,5% delle telefonate proviene da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni.

Per quanto riguarda le aree geografiche di provenienza si rileva che dal Nord è giunto il 46,5% delle telefonate, dal Centro il 30,0%, dal Sud il 18,4%, dalle Isole il 5,1%.

I gruppi di utenti più rappresentati risultano essere gli Eterosessuali non tossicodipendenti (68,8%) e i Non fattori di rischio (NFDR), persone che non hanno corso alcun rischio - (19,2%).

L'equipe del TVA ha risposto, nel 2005, a 45.192 quesiti, riguardanti: modalità di trasmissione 37,3%, informazioni sul test 26,4%, aspetti psico-sociali 18,16%, disinformazione 9,0%, prevenzione 3,8%, sintomi 2,6%, vaccino-terapia-ricerca 1,7%, virus 0,6%, altro 0,5%.

In sintesi la persona che usufruisce del counselling offerto dall'equipe del TVA è di sesso maschile, risiede nel Centro Italia, è eterosessuale e pone quesiti che riguardano le modalità di trasmissione del virus e informazione sul test.

trollo dei presidi medico-diagnostici per la diagnosi di laboratorio dell'infezione

ivi medico-diagnostici in vitro e gli eventuali relativi accessori, utilizzati per la di infezione da HIV, devono essere per legge controllati da Organismi notificati, i ad espletare le procedure di valutazione di conformità, di cui all'art. 9 del DL. vo 8 2000, n. 332. L'ISS è un Organismo notificato per compiere queste procedure.

Nazionale AIDS dell'ISS è affidato il controllo dei presidi diagnostici di laboratorio one da EQV. Il Centro esamina la domanda della ditta produttrice e, espletati i orevisti nel suddetto decreto, se confacenti con le disposizioni in esso presenti, rilascia lente un certificato di esame CE del dispositivo, che contiene le conclusioni sui le condizioni di validità, i dati necessari per identificare il dispositivo medico- co ed eventualmente la descrizione e la destinazione del prodotto. In base allo stesso il Centro procede anche alle prove ed agli esami per la valutazione dei prodotti i (lotti) ed eventualmente richiede le misure correttive da apportare per poter re la commercializzazione del lotto.

LA RICERCA

di ricerca sull'AIDS comprende: 1) la ricerca intramurale ed extramurale finanziata dal na Nazionale AIDS e, 2) la ricerca finanziata dall'ISS al di fuori del Programma e AIDS o finanziata da Programmi di diverse Istituzioni nazionali ed internazionali per pecifiche svolte dall'ISS.

Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS (2003-2005)

mima Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal o della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato ll'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività a nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel agli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità ed inserita nei circuiti onali.

colare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel a scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito ionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto e delle pubblicazioni mondiali sul tema.

renza dei precedenti Programmi che comprendevano una suddivisione dei

finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne, nel V Programma Nazionale (2003-2005) 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. Inoltre, le aree tematiche hanno previsto l'articolazione in "Call for Proposal" e in "Azione Concertata", secondo la seguente articolazione:

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

La valutazione delle proposte di ricerca per il 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 ed 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 stato l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato nel Maggio 2005 dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere stato un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è risultato sicuramente in un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

Tra gli argomenti più rilevanti, eseguiti da gruppi di ricerca dell'ISS nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, si segnalano:

Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV. E' tuttora in corso nel Centro Operativo AIDS (COA) uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Progetto AIDS ed inserito in un progetto multicentrico europeo), con i seguenti obiettivi:

- stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;

- identificare determinanti di progressione clinica;
- valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV;
- valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie antiretro virali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV. Nel corso del 2005 sono stati eseguiti studi per valutare l'incidenza dell'infezione da HIV tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI) in individui italiani ed africani. Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stime di prevalenza ed incidenza dell'infezione da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In questi paesi sono proseguiti, nel 2005, gli studi di collaborazione mirati a determinare l'incidenza di infezione da HIV in popolazioni selezionate nell'ambito degli studi preliminari a successivi trial clinici per la valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Eziopatogenesi e studi immunologia e virologici dell'HIV/AIDS.

Nel corso del 2005 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito dello studio sui meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza non solo per la patogenesi dell'infezione ma anche per eventuali approcci preventivi o terapeutici.

Infine, alla luce dell'aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, si stanno svolgendo studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a coinfezione con EBV.

Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV.

ISS-PART. Nel corso del 2005 sono stati analizzati i dati relativi allo studio ISS-PART, un grande studio multicentrico nazionale al quale hanno collaborato più di 70 centri clinici italiani universitari e ospedalieri.

Lo studio ha avuto l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicurezza di una terapia antiretrovirale intermittente nei confronti di una terapia continua in pazienti con infezione cronica da HIV. L'ipotesi di partenza dello studio era quella che una terapia intermittente potesse essere associata ad un minor grado di tossicità rispetto all'uso continuo dei farmaci pur mantenendo

una adeguata efficacia. I risultati dello studio hanno dimostrato che la risposta immunologica con una terapia intermittente è inferiore rispetto alla risposta ottenuta con una terapia continua mentre la risposta virologica è risultata simile con entrambi i tipi di terapia. Lo studio ha inoltre dimostrato che una precedente terapia subottimale e l'uso di regimi con inibitori della proteasi non di ultima generazione sono associati ad un rischio di fallimento di una terapia intermittente. Questi dati potranno essere utili nella pratica clinica per identificare i pazienti che possono beneficiare di una terapia intermittente.

INITIO. Sono attualmente in corso di pubblicazione i risultati di un importante studio clinico multinazionale coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, a cui hanno preso parte 13 centri clinici italiani. Lo studio, denominato INITIO, ha importanza strategica, in quanto ha affrontato, su oltre 900 pazienti seguiti per una media di tre anni, il problema della migliore strategia terapeutica iniziale in pazienti mai trattati in precedenza con farmaci anti-HIV. Lo studio ha chiaramente mostrato l'assenza di benefici di una strategia iniziale "aggressiva", basata su quattro farmaci di tutte le classi principali di farmaci anti-HIV, rispetto a strategie più conservative, che mirano ad iniziare con tre farmaci di due diverse classi, risparmiando una classe di farmaci per l'uso successivo in caso di fallimento terapeutico. Anche se i vari regimi studiati sono apparsi simili dal punto di vista della risposta immunologica, l'efficacia virologica e la durata del trattamento iniziale sono apparse migliori utilizzando in prima linea di trattamento farmaci della classe degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa e risparmiando gli inibitori della proteasi di HIV per il trattamento di seconda linea.

A5116. Nel corso del 2005 sono stati analizzati e presentati i dati relativi allo studio A5116, un trial clinico, randomizzato, effettuato in collaborazione con la Division of AIDS dei National Institutes of Health degli USA, che ha valutato 2 diverse strategie di semplificazione della terapia antiretrovirale. Infatti, in relazione alla complessità del trattamento farmacologico dell'infezione da HIV, vi è una sempre maggiore necessità di mettere a punto regimi che offrano vantaggi dal punto di vista della semplicità dell'assunzione e dal punto di vista della tollerabilità. Lo studio ha dimostrato che regimi semplificati possono essere efficaci ma il vantaggio della semplificazione può essere associato ad un aumento della tossicità e hanno sottolineato la necessità di esplorare strategie alternative che bilancino la potenza e gli effetti collaterali.

Progetto Gravidanza. Nell'ambito dei progetti di interesse per la sanità pubblica è proseguita la sorveglianza sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, rivolto a monitorare il trattamento in questa particolare condizione, nella quale coesistono la necessità dell'intervento farmacologico per la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione e quella di impiegare farmaci che risultino sicuri per la madre ed il neonato.

I risultati ottenuti da questo progetto su scala nazionale, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, mostrano che la somministrazione del trattamento antiretrovirale in gravidanza, necessario per ridurre al minimo il rischio di trasmissione da madre a neonato, è superiore al 95% fra le gravide con HIV, ma esistono ancora casi di mancata somministrazione del trattamento, soprattutto per una tardiva o mancata applicazione del test HIV. Alcuni studi in corso di pubblicazione hanno identificato dei determinanti di diagnosi di infezione in corso di gravidanza che possono essere utilizzati per strategie di intervento e di applicazione del test, allo scopo di ottenere una diagnosi più tempestiva dell'infezione. La sorveglianza prosegue allo scopo di definire con sempre maggior dettaglio la sicurezza e l'efficacia del trattamento antiretrovirale in gravidanza, che al momento assicura tassi di trasmissione inferiori al 2-3%, ed assicurare una gestione ottimale della madre con infezione da HIV.

Studi sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Nel corso del 2005 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate. La trasmissione dalla madre al bambino è responsabile di più del 95% dei casi delle infezioni pediatriche da HIV. Nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione agli tassi di morbidità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi. In questo ambito sono state svolte le seguenti attività:

1. Valutazione della attività di 5 anni del programma nazionale di prevenzione della trasmissione materno-infantile in Uganda presso l'ospedale St. Francis Nsambya di Kampala. Lo studio ha dimostrato la fattibilità dell'integrazione di questo servizio nelle normali attività dell'ospedale, un alto tasso di accettazione del test per l'HIV e un alto tasso di arruolamento nel programma di somministrazione di antiretrovirali.

Lo studio ha identificato quali fattori critici per il successo del programma la necessità di personale dedicato per il counselling, l'importanza del coinvolgimento dei partners delle donne e della disponibilità della terapia antiretrovirale per le donne che necessitano di trattamento dopo il parto.

2. Valutazione di strategie per ridurre la trasmissione associata all'allattamento materno. Nei paesi con risorse limitate l'allattamento materno presenta vantaggi dal punto di vista immunologico nutrizionale, economico, logistico e sociale che influenzano fortemente la scelta della madre. E' necessario pertanto mettere a punto delle strategie che permettano l'allattamento

materno senza essere associate al rischio di trasmissione. In questo senso è stato effettuato uno studio pilota per stabilire se la somministrazione di una terapia antiretrovirale alle donne durante l'allattamento può ridurre il rischio di trasmissione. I risultati sono stati promettenti e nel corso del prossimo anno verrà disegnato uno studio su larga scala per verificare l'efficacia di questa strategia.

Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

Nel campo delle infezioni correlate all'AIDS, l'attività svolta nel 2005 è proseguita lungo le linee di ricerca sulle patologie opportunistiche rilevanti nell'AIDS (micobatteriosi, candidiasi, criptosporidiosi, malattie da papillomavirus) con approcci eminentemente laboratoristici e pre-clinici, ma anche con alcune significative espansioni in campo clinico (in particolare, per la candidasi e per le malattie da papillomavirus). I progetti hanno riguardato le principali patologie opportunistiche prevalenti nel nostro Paese e le malattie da riattivazione immunitaria con particolare riferimento a quelle virali. Sono state anche eseguite interessanti ricerche su meccanismi di farmacoresistenza. Poiché dall'introduzione dell'HAART lo spettro e l'incidenza di tali patologie, inclusa la tubercolosi, sono drasticamente cambiati, il focus della ricerca si è spostato dagli studi epidemiologici e clinici a quelli che primariamente investigano i meccanismi della ricostituzione immunitaria specifica contro tali agenti ed all'impatto diretto di alcuni farmaci del cocktail HAART, in particolare gli inibitori della proteasi di HIV, sugli agenti opportunistici, attraverso integrazione di approcci sperimentali e clinici. Per quanto attiene agli inibitori della proteasi, i dati ottenuti con vari agenti di infezione opportunistica sono molteplici e validi ed inducono a formulare per il 2006 un'azione concertata per lo sviluppo di nuovi inibitori (peptidomimetici) attivi contemporaneamente su più agenti infettivi.

Un altro particolare aspetto da segnalare è la ricerca sui vaccini contro agenti opportunistici che ha avuto un forte progresso nell'ultimo periodo, con la collaborazione fra più Unità Operative nella ricerca di uno o più candidati alla protezione verso multiple forme di infezione fungina e/o protozoaria.

I risultati ottenuti rimangono di elevato spessore. Oltre a quanto già segnalato per gli inibitori delle proteasi, progressi importanti sono stati fatti negli studi sui micobatteri, i virus erpetici ed il citomegalovirus, i protozoi opportunistici e miceti patogeni. Di rilievo assoluto sono stati gli studi sulle risposte immunitarie anti-Candida e anti-Criptococco, sulla diagnosi e la terapia delle virosi opportunistiche in AIDS e sulla diagnosi/tipizzazione molecolare dei ceppi di micobatteri.

Infine, sono molto promettenti i risultati ormai consolidati su alcuni candidati vaccinali contro vari agenti opportunistici.

Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV): Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS.

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 ed il 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 7 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.

Aspetti psicosociali

Survey telefonica per lo studio delle caratteristiche psico-socio-comportamentali di un campione di utenti del Telefono Verde AIDS (TVA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) non testati per HIV (2004/2005). Il progetto è rivolto agli utenti del Telefono Verde AIDS che non abbiano mai effettuato il test HIV. Obiettivo principale dell'indagine è studiare le caratteristiche delle persone che non si sono mai sottoposte al test HIV e stimarne la quota rispetto alla popolazione generale. Tali informazioni vengono rilevate, dietro consenso, al termine dell'intervento di counselling telefonico.

Sviluppo di programmi di prevenzione volti ad individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS attraverso il coinvolgimento del National Focal Point italiano" (2004/2005). Il progetto ha l'obiettivo di individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS e facilitarne l'accesso e la fruibilità alle strutture psico-socio-sanitarie governative e non. La ricerca prevede un confronto tra le strategie di intervento più efficaci messe in atto in aree geografiche del Nord, del Centro e del Sud Italia,

nonché l'individuazione di buone prassi per l'attuazione di programmi di prevenzione ed intervento a tutela della salute del cittadino straniero.

Studio osservazionale sulle caratteristiche socio-demografiche e comportamentali delle persone straniere con infezione da HIV. Il progetto coinvolge cinque centri clinici del Nord, Centro e Sud Italia ed ha l'obiettivo di identificare le caratteristiche socio-demografiche, culturali e comportamentali dei cittadini stranieri con diagnosi di infezione da HIV.

II. Altre attività di ricerca in ISS finanziate dall'ISS o da altri enti (nazionali ed internazionali)

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS nel 2005 al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziati da altre Istituzioni, nazionali o internazionali, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale dei risultati e delle innovazioni derivanti dagli stessi programmi e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono di seguito sommariamente descritte.

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

In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS del l'ISS da circa 10 anni, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo) e sieropositivi (approccio terapeutico), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. Tale sperimentazione, iniziata nel Novembre del 2003, è terminata alla fine del 2005.

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

Lo scopo del trial vaccinale di fase I è di è stato quello di verificare l'innocuità e la immunogenicità della proteina Tat di HIV-1 per la continuazione della sperimentazione clinica vaccinale (fasi II e III).

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

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

I risultati della fase I hanno dimostrato la sicurezza della preparazione vaccinale a tutte le differenti dosi (7,5 µg, 15 µg e 30 µg) e l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Sulla base del successo ottenuto nella fase I, si stanno organizzando le fasi successive della sperimentazione (fasi II e III) sia in Italia, sia in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali il Sudafrica e lo Swaziland. A tale proposito, è fondamentale ricordare che l'ISS ha iniziato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alto tasso di infezione da HIV e che nel corso del 2005 esse sono andate rafforzandosi, in particolare con il Sudafrica e lo Swaziland a seguito di progetti in comune sia di intervento che di ricerca.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente sviluppato e finanziato dall'Istituto, a partire dagli studi di base, continuando con le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie) e, infine, conducendo la sperimentazione clinica di fase I.

Collaborazione Italia-USA.

Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno inoltre permesso accordi collaborativi con i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA, firmata nel Maggio 1998, dall'allora Primo Ministro Italiano, Romano Prodi, e dall'ex Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, e che è stata recentemente rinnovata.

Questi studi, proseguiti per tutto il 2005, rappresentano anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

Accordo ISS-Chiron.

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e 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 Chiron, 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 Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui, nel 2005, si è conclusa con successo la sperimentazione clinica

preventiva e terapeutica, di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron 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 Chiron. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in 6 fasi distinte e consecutive: 1) produzione di antigeni e di sistemi di delivery; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env ed identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; 6) studi di tollerabilità ed 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, nel 2005 e negli anni precedenti. In particolare, nel biennio 2003-2005 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -1 (biologicamente attiva) ed un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 ed 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, ed 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.

E' attualmente in corso un protocollo di vaccinazione con Tat ed Env nella scimmia in cui viene valutata la combinazione di una fase di immunizzazione sistemica con Tat/Env ad una successiva fase di boosting mucosale.

Progetti Europei (VI Programma Quadro).

Due progetti europei, dei quali l'Istituto Superiore di Sanità è il coordinatore, sono stati finanziati nell'ambito del VI Programma Quadro e sono diventati operativi. Il primo progetto europeo (AVIP, "AIDS Vaccine Integrated Project") comprende gruppi di ricerca di 7 paesi

europei e del Sudafrica. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici sudafricani tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici ed attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri trial di fase II/III in Sudafrica con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Le attività svolte nel 2005 sono in linea con quanto specificato nel programma nell'atto della presentazione del progetto.

Nel VI Programma Quadro, è anche inserito un altro progetto europeo (VIIV, "Very Innovative AIDS Vaccine") con data d'inizio al 1 gennaio 2005. L'Istituto è il coordinatore di questo progetto, che coinvolge collaboratori appartenenti a 3 Paesi europei. Il programma del VIIV consiste nello sviluppo di approcci vaccinali molto innovativi contro l'HIV/AIDS, basati sulla combinazione di proteine strutturali e regolatrici di HIV.

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

Altri progetti europei sono stati finanziati nell'ambito dello studio degli aspetti psico-sociali legati all'infezione da HIV e vedono l'ISS come partner. In particolare, il progetto "AIDS & Mobility - National Focal Point" (1997/2006), coordinato dall'Olanda (Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention - NIGZ) ha come obiettivo generale quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso la costituzione, all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP), che ha il compito di:

costituire una Rete in ogni Stato Membro per ottenere una visione completa della situazione nazionale, che consenta il confronto tra differenti esperienze europee;

- rispondere in maniera specifica ai bisogni delle popolazioni migranti nelle nazioni dell'Unione Europea;

- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a cittadini stranieri.

In Italia il compito di svolgere le mansioni di NFP è stato affidato, nel 1997, al Telefono Verde AIDS, che ha costituito un gruppo di lavoro permanente con la collaborazione di Istituzioni Pubbliche, Organizzazioni non Governative e Associazioni di Volontariato.

Nel 2005, per la prima volta, ha avuto inizio una collaborazione integrata tra il NFP e Ministero della Salute, nell'ambito della Campagna Informativo-Educativa programmata per la

lotta all'AIDS. La Campagna ha la finalità di mantenere un adeguato livello di attenzione e di informazione sull'infezione da HIV.

Il coinvolgimento del NFP italiano risponde alla necessità di individuare contenuti scientifici e modalità comunicative efficaci per la popolazione straniera e rappresenta una fase propedeutica per l'attivazione di interventi preventivi.

Nel campo della prevenzione dell'infezione da HIV il NFP italiano è anche coinvolto:

- in eventi di sensibilizzazione, accompagnati da concerti di musica etnica, per incentivare italiani e stranieri ad effettuare il test dell' HIV e a sottoporsi a visite mediche effettuate nel rispetto del credo religioso e delle convinzioni culturali di ogni singola persona;
- nella progettazione e creazione di un sito specifico contenente un forum dedicato a tematiche relative all'infezione da HIV e messo a disposizione delle persone straniere.

La lista dei Componenti del National Focal Point Italiano è riportata in fondo al presente documento.

Sempre nell'ambito del sociale, si inserisce il progetto "AIDS & Mobility, Working Group IV: migrants with an uncertain resident status (2005/2006)". Il progetto è coordinato dall'Olanda, si inserisce e vede la collaborazione integrata di Repubblica Ceca, Belgio, Danimarca, Germania, Finlandia, Francia, Manda, Italia, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia. Obiettivo principale del Working Group IV è l'analisi dell'effettivo accesso alle cure per persone straniere prive di documenti, delle singole legislazioni nazionali, dei bisogni di salute degli immigrati illegali, nonché l'attivazione di reti tra ONG impegnate in ciascun Paese.

Progetto del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca.

Nell'ambito di tale progetto, nel corso del 2005 sono stati effettuati studi per lo sviluppo di un vaccino mucosale preventivo e terapeutico universale in grado di controllare la replicazione del virus e di impedire la progressione clinica dell'infezione. Questo obiettivo si articola in diverse fasi sperimentali con specifiche attività di ricerca fatte in collaborazione con gruppi esterni all'ISS riguardanti: la produzione di antigeni vaccinali sotto forma sia di plasmidi che di proteine (Tat); lo sviluppo di polimeri biocompatibili (copolimeri a blocchi, nano-, microsfere); la valutazione sia in vitro che in vivo della tossicità e dell'immunogenicità di questi polimeri; lo sviluppo del modello murino di infezione con HIV; lo sviluppo di vettori batterici attenuati di *Salmonella* e di adiuvanti vaccinali; infine, la valutazione dell'efficacia protettiva dei migliori candidati vaccinali nel modello animale del macaco.

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

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati del WHO/UNAIDS indicano che alla fine del 2005 era di circa 40 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con 5 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. Le più accurate proiezioni suggeriscono che saranno oltre 45 milioni le persone che si infetteranno entro il 2010, senza un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Il cardine di questa politica dovrebbe essere lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia in grado di controllare la diffusione dell'infezione.

Lo sviluppo di un vaccino che sia efficace in differenti popolazioni geografiche è una sfida impegnativa. Esso è infatti ostacolato dalla presenza di differenti sottotipi virali di HIV-1, che sono presenti contemporaneamente in alcune regioni dell'Africa sub-sahariana. Il vaccino basato sulla proteina Tat, che è stato sviluppato in Istituto e che ha superato già con successo la fase I di sperimentazione clinica in Italia, su soggetti sia sieropositivi sia sieronegativi, è ora pronto per la sperimentazione di fase II e III non solo in Italia, ma, soprattutto in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. In particolare, l'Istituto è presente da anni in progetti di collaborazione con gruppi di ricerca del Sudafrica allo scopo di effettuare studi preliminari a futuri trial vaccinali di fase II/III in Sudafrica con il vaccino basato sulla proteina Tat. Nel corso del 2005 questi studi sono proseguiti ed hanno posto le basi per l'inizio della sperimentazione entro il 2006.

Inoltre, poiché, come precedentemente detto, in collaborazione con importanti organismi internazionali ed industriali verranno sviluppate nuove generazioni vaccinali basate su una combinazione di antigeni di HIV insieme alla proteina Tat, è importante studiare questi parametri anche per altri antigeni virali. A tale scopo, il reparto AIDS dell'ISS ha da tempo avviato collaborazioni con paesi africani (in Sud Africa con il Chris Hani Baragwanath Hospital in Johannesburg, il Medical Research Council in Durban e la Stellenbosch University in Tygerberg, in Uganda, con il Joint Clinical Research Centre (JCRC) di Kampala e in Swaziland con l'Ospedale Governativo di Mbabane) ad alta incidenza e prevalenza di infezione da HIV, sotto l'egida del WHO/UNAIDS, del SAAVI (South African AIDS Vaccine Initiative) e del Ministero degli Affari Esteri italiano e che sono proseguiti nel corso del 2005.