

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

Formazione di investigatori nell'ambito clinico e psicosociale per il counselling dei volontari sieronegativi e sieropositivi da arruolare per trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. Il progetto è inserito anche nell'ambito dell'ICAV.

2. 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 o da altre Istituzioni, nazionali o internazionali nel 2006 al di fuori del Programma Nazionale AIDS, 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 dell'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.

I risultati hanno dimostrato la sicurezza della preparazione vaccinale a differenti dosi e l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata). Nel 2006 è continuato il follow-up dei volontari per la sicurezza e l'immunogenicità. Inoltre, sulla base del successo ottenuto nella fase I, nel 2006 è iniziata l'organizzazione per 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 2006 esse sono andate rafforzandosi, in particolare con il Sudafrica e lo Swaziland a

seguito di progetti in comune sia di intervento nei programmi di lotta contro l'HIV/AIDS stabiliti dai rispettivi governi, sia 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 per studi in collaborazione 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 2006, 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 (Novartis).

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (recentemente acquisita dalla Novartis) 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/Novartis, è la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron/Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo dell'ISS è legato all'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/Novartis ha concluso 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 ISS-Chiron/Novartis prevede studi di tipo traslazionale, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, e include quindi anche studi preclinici in primati non-umani per

valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron/Novartis. 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.

Gran parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. 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/Novartis 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 Δ 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 Δ 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.

Per quanto concerne la sperimentazione nella scimmia, sono attualmente in corso due protocolli di vaccinazione con Tat ed Env: nel primo viene valutata la combinazione di una immunizzazione iniziale (priming) mucosale per via intranasale (con l'adiuvante LT-K63), seguita da richiamo (boosting) sistemico, per via sottocutanea (con l'adiuvante Alum); nel secondo si associano due approcci sistemici: al priming per via intradermica segue un boosting per via sottocutanea. Quest'ultimo protocollo è di particolare importanza perché uno studio identico verrà condotto nell'uomo (trial di fase I, non compreso nell'accordo ISS-Chiron/Novartis) e permetterà di stabilire la bontà del modello preclinico ai fini di questa sperimentazione.

Progetti Europei (VI Programma Quadro).

Alcuni progetti europei, finanziati nell'ambito del VI Programma Quadro, vedono l'ISS come coordinatore o come partner.

Il progetto europeo AVIP (AIDS Vaccine Integrated Project) comprende gruppi di ricerca di 6 paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia ed Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. L'ISS è il coordinatore di questo progetto. 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 ed in Swaziland con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Le attività svolte nel 2006 sono in linea con quanto specificato nel programma nell'atto della presentazione del progetto. Nel 2006 sono inoltre stati accolti altri due partner, del Sudafrica e dello Swaziland per rafforzare gli studi di background preliminari alla sperimentazione con vaccini contro l'HIV/AIDS in Africa. L'AVIP ha quindi preso un indirizzo più mirato verso il "capacity building" e la formazione di personale locale in Sudafrica e Swaziland per la futura sperimentazione clinica avanzata in Africa (AVIP/TTC, "AVIP Targeted Third Countries").

Nel VI Programma Quadro, è anche inserito un altro progetto europeo (VIAV, "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 VIAV 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.

Un altro Progetto Europeo è lo studio NEAT. Il NEAT (Network for European Antiretroviral Treatment) è un progetto finanziato dalla Comunità Europea della durata di 5 anni che ha l'obiettivo di costruire un network di eccellenza tra i principali centri europei che si occupano di ricerca clinica nel campo dell'HIV. Il NEAT include in maniera bilanciata agenzie di ricerca pubbliche, università e ospedali coinvolgendo più di 350 centri che si occupano del

trattamento per le persone con HIV/AIDS in Europa. Sedici paesi (Italia, Gran Bretagna, Irlanda, Spagna, Portogallo, Francia, Olanda, Belgio, Svizzera, Austria, Germania, Danimarca, Svezia, Polonia, Repubblica Ceca, Ungheria) partecipano e più di 3000 ricercatori sono coinvolti. Oltre a rinforzare la capacità dell'Europa di condurre le ricerche cliniche per l'HIV, gli obiettivi del network di eccellenza sono anche quelli di armonizzare gli aspetti etici e regolatori, di favorire la preparazione dei giovani ricercatori e di promuovere l'integrazione dei sistemi.

E' ormai noto che la ricerca clinica può creare un circolo virtuoso e migliorare il funzionamento dei servizi sanitari; attraverso la ricerca clinica di eccellenza sarà quindi possibile lottare contro le disuguaglianze nell'accesso ai trattamenti che tuttora esistono a livello europeo.

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.

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, Irlanda, 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.

Sviluppo di un vaccino mucosale, preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS

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

Nel corso del 2006 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-, micro-sfere);
- la valutazione sia in vitro che in vivo della tossicità e dell'immunogenicità di questi polimeri;
- lo sviluppo del modello murino di infezione con HSV;
- lo sviluppo di vettori batterici attenuati di Salmonella e di adiuvanti vaccinali;
- 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 2006 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. Questo significa da un lato adottare strategie atte a prevenire l'infezione, tramite un'adeguata informazione alla popolazione sulle modalità di trasmissione del contagio e sui comportamenti da tenere per evitare l'infezione e, dall'altro, appoggiare lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia che garantirebbe il controllo della diffusione dell'infezione.

Lo sviluppo di un vaccino 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 2006 questi studi sono proseguiti ed hanno posto le basi per l'inizio della sperimentazione entro il 2006.

Inoltre, nel corso del 2006 sono state sviluppate nuove generazioni vaccinali basate su una combinazione di antigeni di HIV insieme alla proteina Tat. Questi vaccini di "seconda generazione" potranno essere testati in trial clinici per la loro sicurezza ed immunogenicità in Africa e, a tal proposito, il Centro Nazionale 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; 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.

L'ISS ha avviato collaborazioni anche con altri paesi africani dove la diffusione dell'infezione da HIV è ugualmente drammatica. In particolare, contatti sono stati avviati con il Rwanda, il Burundi e il Mozambico, tramite specifici progetti finanziati dal Ministero degli Affari Esteri. Le attività relative a questi progetti sono proseguite nel corso del 2006. Queste collaborazioni riguardano essenzialmente progetti di intervento nel campo dell'HIV/AIDS quali la costruzione di infrastrutture, la formazione del personale di laboratorio, l'insegnamento di metodi di diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV, le indagini di sieroprevalenza e sieroincidenza, che sono strumenti fondamentali per l'attuazione dei programmi di lotta contro l'epidemia da HIV/AIDS in quei paesi.

Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studi di valutazione della qualità della vita e di farmacoeconomia.

La misurazione della qualità della vita correlata alla salute (Health related quality of life: HRQOL), sia in ambito sperimentale che nella pratica clinica, è essenziale per una valutazione complessiva di un intervento farmacologico. Nell'ambito dell'infezione da HIV, il miglioramento della qualità della vita è considerato uno dei principali obiettivi da perseguire nel trattare un paziente con la terapia antiretrovirale potente (HAART).

Gli strumenti di misurazione della HRQOL sono principalmente costituiti da questionari di autovalutazione. A tale riguardo, l'ISS ha coordinato lo sviluppo di un progetto finalizzato alla costruzione di un nuovo questionario, denominato ISSQoL, concepito ad hoc per valutare la qualità della vita in soggetti HIV-positivi nell'era HAART.

Ci sono due principali studi in corso che prevedono l'utilizzo dell' ISSQoL :

TI-QoL

TI-QoL Italian Cohort è uno studio osservazionale per la valutazione della Qualità della Vita in una coorte di pazienti HIV-positivi eleggibili alle interruzioni terapeutiche CD4⁺ guidate.

L'introduzione della HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) nel trattamento del paziente con infezione da HIV, ha notevolmente ridotto la morbidità e la mortalità legate a questa patologia. Nonostante i notevoli vantaggi terapeutici ottenuti, spesso la terapia si rivela causa di significativi effetti collaterali e di tossicità a lungo termine. Le modalità di assunzione dei farmaci sono spesso complesse ed inoltre la terapia deve essere somministrata per tutta la vita con un livello di aderenza totale. In quest'ottica, le interruzioni terapeutiche (TI) potrebbero rappresentare, per alcuni pazienti, una valida alternativa alla terapia continua.

Nonostante diverse ricerche siano state condotte confrontando la terapia intermittente, basata sul livello dei linfociti CD4+ (CD4-guided therapy), con quella continua, nasce l'esigenza di monitorare nel tempo l'effetto delle TI, a causa della mancanza di dati esaustivi a lungo termine che valutino efficacia e tollerabilità.

Il razionale di questo studio (TI-QoL Italian Cohort) è fondato sulla necessità di fotografare periodicamente e per un lungo periodo l'andamento di quei parametri che l'introduzione della terapia intermittente CD4+ guidata potrebbe in qualche modo influenzare. I dati analizzati saranno sia di natura clinica che paziente-centrati e saranno raccolti nell'ambito della normale pratica clinica.

Di particolare interesse è l'osservazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) percepita dal paziente. E' infatti ormai dimostrato come le valutazioni riportate direttamente dal paziente (patient-reported-outcome) siano un outcome necessario per una migliore conoscenza dello suo stato di salute.

Progetto LipoQoL

La sindrome lipodistrofica, descritta in pazienti in terapia HAART, consiste in alterazioni metaboliche associate ad accumuli adiposi in sedi anomale e/o deplezione del grasso in particolari distretti. Essendo un fenomeno particolarmente stigmatizzante, è ipotizzabile un suo impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. Obiettivo dello studio LipoQoL è la valutazione della qualità della vita prima e dopo interventi di chirurgia plastica correttivi di alcuni aspetti della sindrome lipodistrofica, ossia la ricostituzione delle zone lipoatrofiche del volto. La valutazione della qualità della vita costituisce, in questo studio, l'end-point primario e viene misurata attraverso il questionario ISSQoL. E' inoltre prevista una valutazione farmacoeconomica mediante l'analisi di costo-efficacia. L'analisi dei dati nei due gruppi a confronto (pazienti sottoposti o non all'intervento ricostruttivo) permetterà di quantificare il costo aggiuntivo che il Servizio Sanitario Nazionale dovrà sostenere per migliorare le condizioni dei pazienti.

Studio clinico di fase II su un nuovo inibitore dell'integrasi

Gli inibitori dell'integrasi, che agiscono impedendo che il virus HIV si integri nelle cellule umane, rappresentano una nuova classe di farmaci antiretrovirali molto promettente. In ISS nel corso del 2006 l'attività di coordinamento (per i centri italiani) dello studio di fase II con l'inibitore dell'integrasi raltegravir è proseguita fino al termine dello studio, al quale hanno partecipato circa 100 pazienti in tutto il mondo. I risultati di questa ricerca hanno dimostrato

che in pazienti HIV+ divenuti resistenti a tutti i farmaci antiretrovirali disponibili, la somministrazione del raltegravir nell'ambito di un regime HAART è in grado di produrre una risposta virologica (cioè una riduzione della quantità di virus circolante al di sotto della soglia di misurabilità) in oltre il 50% dei casi. L'effetto si mantiene per tutte le 48 settimane di osservazione. Questi risultati, associati a un buon profilo di tollerabilità e confermati in altri studi con il raltegravir, ne hanno permesso l'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria nordamericana, l'FDA, per l'utilizzo in pazienti che abbiano sviluppato resistenze a tutte le altre classi di farmaci antiretrovirali. Entro il 2007 è probabile che anche l'agenzia regolatoria europea, l'EMA, dia un giudizio favorevole sulla commercializzazione dell'inibitore dell'integrasi.

Contemporaneamente allo studio clinico, presso l'ISS sono proseguiti gli studi per approfondire il meccanismo d'azione e le caratteristiche biologiche dei farmaci anti-integrasi. E' stato messo a punto un metodo per misurare in vitro l'attività anti-HIV di questi composti, che potrà essere utilizzato per lo screening di nuove molecole appartenenti a questa classe farmacologica. E' stata studiata inoltre l'interazione tra inibitori dell'integrasi e meccanismi cellulari coinvolti nel metabolismo dei farmaci; da questi studi è emerso che gli inibitori dell'integrasi sono capaci di modulare alcune pompe di membrana che regolano la concentrazione dei farmaci nelle cellule e, di conseguenza, la loro attività farmacologica. Queste ricerche verranno ulteriormente approfondite per individuare possibili campi di applicazione degli inibitori dell'integrasi, diversi dall'infezione da HIV.

Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi".

L'Azione Concertata è costituita da un network di centri clinici e di gruppi di ricerca extramurali ed intramurali altamente specializzati nel campo dei tumori associati all'AIDS, della virologia oncologica o dei tumori dermatologici, che si propone di sperimentare nuove terapie anti-tumorali basate sull'uso degli inibitori delle proteasi di HIV. Studi di base e pre-clinici compiuti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS hanno, infatti, dimostrato che questi farmaci antivirali hanno attività anti-angiogenica ed anti-tumorale. Scopo dell'Azione Concertata, è determinare l'attività antitumorale di questi farmaci in pazienti con sarcoma di Kaposi non infettati da HIV, con una sperimentazione clinica multicentrica di fase II condotta in collaborazione con l'Industria del Farmaco. La sperimentazione clinica ha ricevuto l'approvazione dei Comitati Etici di ISS e dei Centri Clinici coinvolti. Il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo nel Giugno 2003. Nell'Aprile del 2004 e nell'Aprile del 2005 sono state completate due analisi ad interim della sperimentazione. I risultati delle analisi sono stati comunicati al Comitato Etico di ISS, che ha

approvato, assieme ai Comitati Etici dei Centri Clinici, alcuni emendamenti al Protocollo resisi necessari sulla base dell'analisi dei dati ottenuti. I risultati indicano che indinavir induce un'elevata frequenza di risposta clinica negli stadi iniziali di malattia, e un prolungato arresto della progressione neoplastica negli stadi avanzati, con effetti sull'angiogenesi e sull'invasione tumorale. Il follow-up è in fase di completamento. In base ai risultati della sperimentazione, sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

Produzione bibliografica più rilevante

Nel corso del 2006, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste nazionali ed internazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca e dell'intervento dell'ISS. Alcune tra le più significative pubblicazioni sono riportate di seguito.

1. F. Starace, T.M. Wagner, A.M. Luzi, L. Cafaro, P. Gallo, G. Rezza. Knowledge and attitudes regarding preventative HIV vaccine clinical trials in Italy: results of a national survey. *AIDS Care*. 2006 Jan;18(1):66-72.
2. P. Gallo, A. Colucci, A. Santoro, R. Valli, A. D'Agostini, A. M. Luzi. Infezione da HIV e AIDS. Centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano. Strumenti di riferimento 06/S4, Istituto Superiore di Sanità.
3. L. Cacciani, A. Rosano, S. Boros, A. Colucci, B. Suligoj, G. Rezza, G. Baglio. AIDS among immigrants in Italy (1992-2003). *European Journal of Public Health*, 2006;16(1):188-189.
4. A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo. Il National Focal Point italiano. In A. Colucci, P. Gallo, G. Rezza e A. M. Luzi (a cura di). *Convegno del National Focal Point italiano. Infezione da HIV, AIDS e popolazioni migranti: quali possibili interventi in ambito psico-socio-sanitario* Rapporti ISTISAN 2006 06/29. p. 2 - 4.
5. A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo, F. Palmieri e N. Petrosillo. Strutture psico-socio-sanitarie non governative e popolazioni migranti con infezione da HIV/AIDS. In A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo, F. Storace, L. Cafaro e G. Rezza (a cura di). *Convegno. La ricerca psicologica, neuropsichiatria e sociale nell'infezione da HIV e nell'AIDS* Rapporti ISTISAN 2006 06/20. 122 – 124.
6. A. Colucci, P. Gallo, G. Carosi, I. El Hamad, V. Vullo, T. Prestileo, N. Petrosillo e A.M. Luzi. Risposte fornite dalle strutture pubbliche ai bisogni di salute delle persone straniere nell'ambito dell'infezione da HIV e dell'AIDS. *Atti della IX Consensus Conference sull'immigrazione - VII Congresso Nazionale SIMM Palermo, 27 – 30 aprile 2006*. p. 329 – 332.

7. L. Cacciani, A. Rosano, S. Boros, A. Colucci, L. Camoni, B. Suligoi, G. Rezza, G. Baglio. Andamento dei casi di AIDS tra gli stranieri (1992 – 2003). Atti della IX Consensus Conference sull'immigrazione - VII Congresso Nazionale SIMM Palermo, 27 – 30 aprile 2006. p. 118 – 122.
8. AM Luzi, A. Colucci. Il National Focal Point : un approccio transculturale a tutela della salute persona non italiana. *ReADfiles* 2006; 7(1):35
9. Busnach G, Piselli P, Arbustini E, Baccarani U, Burra P, Carrieri MP, Citterio F, De Juli E, Bellelli S, Pradier C, Rezza G, Serraino D; Immunosuppression and Cancer Study Group. Immunosuppression and cancer: A comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3533-5.
10. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, Rezza G, Gattinara GC, D'Arrigo R, Amicosante M, Perrin L, Colizzi V, Perno CF; Benghazi Study Group. Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):836-7.
11. Naderi HR, Tagliamonte M, Tornesello ML, Ciccozzi M, Rezza G, Farid R, Buonaguro FM, Buonaguro L. Molecular and phylogenetic analysis of HIV-1 variants circulating among injecting drug users in Mashhad-Iran. *Infect Agent Cancer.* 2006 Sep 19;1:4.
12. Franceschi S, Dal Maso L, Suligoi B, Rezza G. Evidence for lack of cervical cancer screening among HIV-positive women in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2006 Dec;15(6):554-6.
13. Madeddu G, Calia GM, Lovigu C, Mannazzu M, Maida I, Babudieri S, Rezza G, Mura MS. The HIV/AIDS epidemic in the Province of Sassari in the combination antiretroviral therapy era *Ann Ist Super Sanità.* 2006;42(2):197-202.
14. Brown EE, Fallin D, Ruczinski I, Hutchinson A, Staats B, Vitale F, Lauria C, Serraino D, Rezza G, Mbisa G, Whitby D, Messina A, Goedert JJ, Chanock SJ. Associations of classic Kaposi sarcoma with common variants in genes that modulate host immunity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):926-34.

15. Serraino D, Cerimele D, Piselli P, Aztori L, Farchi F, Carletti F, Navarra A, Masala MV, Rezza G. Infection with human herpes virus type 8 and Kaposi's sarcoma in Sardinia. *Infection*. 2006 Feb;34(1):39-42.
16. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, Prins M, Masquelier B, Dabis F, Gifford R, Nielsen C, Pedersen C, Balotta C, Rezza G, Ortiz M, de Mendoza C, Kücherer C, Poggensee G, Gill J, Porter K; CASCADE Virology Collaboration. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):21-8.
17. Borsutzky S., Ebensen T., Link C., Daniel Becker P., Fiorelli V., Cafaro A., Ensoli B., and Guzmán C.A. Efficient systemic and mucosal responses against the HIV-1 Tat protein by Prime/Boost vaccination using the lipopeptide MALP-2 as adjuvant. *Vaccine*, 2006; 24:2049-2056.
18. Toschi E., Bacigalupo I., Strippoli R., Cereseto A., Falchi M., Chiozzini C., Nappi F., Sgadari C., Barillari G., Mainiero F., and Ensoli B. HIV-1 Tat regulates endothelial cell cycle progression via activation of the Ras/ERK MAPK signaling pathway. *Mol. Biol. Cell*, 2006;17:1985-1994.
19. Remoli A.L., Marsili G., Pernotti E., Gallerani E., Ilari R., Nappi F., Cafaro A., Ensoli B., Gavioli R., and Battistini A. Intracellular HIV-1 tat protein represses constitutive LMP2 transcription increasing proteasome activity by interfering with the binding of IRF-1 to STAT1. *Biochem. J.*, 2006;396:371-380.
20. Buffa V., Negri D.R.M., Leone P., Bona R., Borghi M., Bacigalupo I., Carlei D., Sgadari C., Ensoli B., and Cara A. A single administration of lentiviral vectors expressing either full-length human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) HXB2 Rev/Env or codon-optimized HIV-1JR-FL gp120 generates durable immune responses in mice. *J. Gen. Virol.* 2006;87:1625-1634.
21. Castaldello A., Brocca-Cofano E., Voltan R., Triulzi C., Altavilla G., Laus M., Sparnacci K., Balestri M., Tondelli L., Fortini C., Gavioli R., Ensoli B., and Caputo A. DNA prime and protein boost immunization with innovative polymeric cationic core-shell nanoparticles elicits broad immune responses and strongly enhance cellular responses of

HIV-1 tat DNA vaccination. *Vaccine*, 2006;24:5655-5669.

22. Pardini M., Giannoni F., Palma C., Iona E., Cafaro A., Brunori L., Rinaldi Monica, Fazio Vito, Laguardia M., Carbonella C., Magnani M., Ensoli B., Fattorini L., and Cassone A. Immune response and protection by DNA vaccines expressing antigen 85B of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2006;262:210-215.
23. Sgadari C., Toschi E., Bacigalupo I., Sabbatucci M., Palladino C., Carlei D., Barillari G., and Ensoli B. Patogenesi del Sarcoma di Kaposi. In: *Tumori ed Infezioni da HIV. Patogenesi e studi clinici del GICAT (Italian)*. Milano: Biomedica, 2006; pp.15-26.
24. Ensoli B., Fiorelli V., Longo O., Bellino S., Ensoli F., Tripiciano A., Scoglio A., Ruiz M., Collacchi B., Francavilla V., Lazzarin A., Tambussi G., Visintini R., Narciso P., D'Offizi G., Giulianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., and Giuliani M. Prophylactic and therapeutic Phase I trials with the active Tat protein vaccine: results of the interim analysis. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 79, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
25. Titti F., Maggiorella M.T., Sernicola L., Crostarosa F., Belli R., Pavone-Cossut M.R., Macchia I., Farcomeni S., Tenner-Racz P.K., Racz P., and Ensoli B. Protective efficacy of multiprotein genetic vaccine in the SIV-macaca animal model. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 188, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
26. Titti F., Borsetti A., Baroncelli S., Maggiorella M.T., Moretti S., Sernicola L., Belli R., Ridolfi B., Catone S., Farcomeni S., Negri D.R.M., Cafaro A., and Ensoli B. Viral outcome of Simian-Human Immunodeficiency Virus SHIV-89.6P adapted in cynomolgus monkeys (SHIV-89.6 Pcy₂₄₃). In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 189, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
27. Cafaro A., Fanales-Belasio E., Moretti S., Fiorelli V., Pavone-Cossut M.R., Tripiciano A., Ferrantelli F., Olivieri E., Nappi F., Macchia I., Monini P., and Ensoli B. Native Tat preferentially enters dendritic cells inducing tumor necrosis factor- α mediated Th1-

- polarized maturation and immune responses in monkeys and humans. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 83, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
28. Titti F., Ferrantelli F., Olivieri E., Farcomeni S., Leone P., Macchia I., Maggiorella T., Borsetti A., Cafaro A., Srivastava I., Monini P., Barnett S., and Ensoli B. A novel HIV/AIDS vaccine based on the combination of HIV Tat and $\Delta V2$ -Env proteins: preclinical studies. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 139, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
29. Ensoli F., Fiorelli V., Tripiciano A., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz-Alvarez M., Fazio A., Panici G., Arancio A., Stivali F., Francavilla V., Longo O., Buttò S., Poli G., and Ensoli B. Anti-Tat humoral and cellular immunity in HIV-1 infected patients, including asymptomatic individuals and LTNP, aimed at identifying immune correlates of protection which are key to vaccine development. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 140, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
30. Ensoli B., Wahren B., Le Grand R., Gavioli R., Guzman C.A., Magnani M., Stanescu I., Erfle V., Barnett S., Gotch F., Vardas E., Glashoff R., Clerici M., Poli G., Holmes H., and Caputo A. AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP): a consortium funded by the FP-6 EU program. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 157, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
31. Goletti D., Macchia I., Leone P., Pace M., Sernicola L., Pavone-Cossut M.R., Maggiorella M.T., Cafaro A., Ensoli B., and Titti F. Innate anti-viral immunity is associated with the protection elicited by the Simian Immunodeficiency Virus (SIV) live attenuated virus vaccine in cynomolgus monkeys. *Med. Sci. Monit.*, 2006;12:BR330-340, 2006.
32. Ferrantelli F., Buttò S., Cafaro A., Wahren B., and Ensoli B. Building Collaborative Networks for HIV/AIDS Vaccine Development: the AVIP experience. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2006;28:289-301.