

sociodemografiche e regionali. 2) Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità diagnostico-assistenziale ad impronta multidisciplinare. 3) Pianificare e sperimentare l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati per le IST. 4) Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità di interventi di prevenzione, quali: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per infezione da HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.

Oltre al centro coordinatore, l'ISS (UO1) e all'Università Sapienza di Roma (UO2), sono stati coinvolti 6 centri pubblici di riferimento per le IST situati in strutture ospedaliere/universitarie di grandi città: 3 al nord, 1 al centro e 2 nelle isole. Tali centri sono stati selezionati non solo per rispondere a criteri di rappresentatività geografica, ma principalmente perché posizionati a diversi livelli di avanzamento logistico-organizzativo relativamente all'attivazione di reti per le IST: alcuni infatti hanno pianificato o stanno pianificando dei programmi mirati alle IST a livello regionale, provinciale o comunale, mentre altri non hanno ancora predisposto nulla in questo settore.

L'obiettivo generale è lo sviluppo di nuove reti multidisciplinari integrate ospedale-territorio (hub-spoke), finalizzate all'attuazione di percorsi diagnostico-assistenziali agevolati e all'offerta di screening gratuiti mirati per le IST. Gli obiettivi specifici sono cinque:

1. Studiare e analizzare lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni coinvolte.
2. Individuare i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.
3. Pianificare e sperimentare, almeno in due siti tra quelli partecipanti, l'attivazione di percorsi diagnostico-assistenziali che riducano le barriere all'accesso ai servizi per le IST.
4. Valutare la priorità, la fattibilità e la sostenibilità dei seguenti interventi di prevenzione: campagne gratuite di screening (dirette in particolare a popolazioni chiave quali giovani, MSM, migranti, donne, persone a rischio per HIV, ecc.), offerta gratuita di specifiche prestazioni diagnostiche ad alto impatto clinico-preventivo, interventi di informazione mirata a popolazioni target.
5. Elaborare un documento tecnico di riferimento che definisca i nuovi modelli organizzativi integrati per la prevenzione e il controllo delle IST, di facile trasferibilità ad altre realtà geografiche. Divulgare i risultati sia attraverso pubblicazioni scientifiche nazionali ed



internazionali che tramite l'organizzazione di un evento finale con la partecipazione di tutte le UO coinvolte nel progetto.

Durante il 2020, le UO hanno studiato e analizzato lo stato dell'arte sulle strategie di controllo e prevenzione delle IST esistenti nelle regioni partecipanti al progetto. L'obiettivo è stato quello di preparare un ^a dossier tecnico^o costituito da due parti, la prima contenente una scheda per rilevare i diversi modelli di avanzamento logistico-organizzativo relativi all'attivazione di reti per le IST nelle regioni partecipanti al progetto e i relativi risultati; la seconda contenente documenti e/o riferimenti normativi e/o linee guida (regionali, provinciali, comunali) relativi all'attivazione di reti per la prevenzione e il controllo delle IST, e alla rilevazione di programmi locali già esistenti nel nostro Paese (escludendo le regioni partecipanti al progetto).

Inoltre, tutte le UO hanno lavorato alla stesura di un documento nel quale sono stati individuati i requisiti minimi essenziali, sia strutturali che organizzativi, che definiscano un centro IST ad alta qualità di cura ad impronta multidisciplinare.

Progetto ^a Sviluppo di strumenti tecnici e pratici per lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di sessualità, relazioni affettive e prevenzione delle IST nel contesto scolastico^o.

Progetto realizzato con il supporto tecnico e finanziario del Ministero della Salute ± Direzione Generale della prevenzione sanitaria^o, 2019. Università di Pisa (il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive è un'unità operativa). Periodo 2019-2022.

Il progetto, coordinato dall'Università di Pisa è iniziato il 22 novembre 2019, ha come obiettivo generale lo sviluppo di un documento tecnico di riferimento atto a promuovere lo sviluppo e lo svolgimento di attività educative e formative in ambito di affettività, sessualità e prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nel contesto scolastico, attraverso lo sviluppo di linee di indirizzo e di strumenti didattici che possano coadiuvare le attività di operatrici/operatori scolastici, educatrici/educatori e altri professionisti che intervengono sul territorio nazionale.

Quattro sono gli obiettivi specifici:

1. Identificazione di opportuni riferimenti documentali nazionali ed internazionali e identificare buone pratiche nel territorio.
2. Elaborazione di un documento di riferimento per lo sviluppo di interventi educativi da attuare nelle scuole.

3. Sviluppo di un pacchetto di strumenti per l'implementazione degli interventi educativi da attuare nelle scuole.

4. Divulgazione dei risultati sul territorio nazionale

In particolare, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive collaborerà al progetto contribuendo all'obiettivo specifico 1, attraverso lo svolgimento di una situational analysis che prevede la raccolta e la valutazione di linee guida e documenti normativi, sia nazionali che internazionali e all'obiettivo specifico 4, attraverso l'organizzazione di un evento conclusivo multidisciplinare a livello nazionale per la condivisione e divulgazione dei risultati.

Nel 2020, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive ha preparato una griglia per la raccolta delle attività educative in corso sul territorio nazionale che successivamente è stata sviluppata e concordata con le altre UO attraverso degli incontri telematici. L'ISS-Dipartimento Malattie Infettive insieme all'UO2-Sapienza hanno lavorato ad una revisione della letteratura italiana (2016-2020), relativamente a linee guida e/o documenti normativi sulle IST e a progetti di educazione sessuale e prevenzione delle IST nelle scuole secondarie di I e II grado.

L'ISS-Dipartimento Malattie Infettive si è occupata del management del database relativo ai questionari sulle attività educative in ambito di affettività, sessualità e prevenzione delle IST svolte nelle scuole secondarie di I e II grado in Italia, nel periodo 2016-2020, inseriti da tutte le realtà/enti/associazioni private, pubbliche o appartenenti al terzo settore, che si occupano di creare e implementare attività educative riguardanti i suddetti argomenti nelle scuole italiane. Successivamente ha analizzato il database (analisi descrittiva). Infine, l'ISS-Dipartimento Malattie Infettive ha collaborato all'individuazione degli indicatori necessari per l'analisi qualitativa del database e collaborato alla stesura del framework per la classificazione delle attività educative, attraverso la partecipazione al gruppo ristretto di UO di progetto.

Progetto ^a Definizione di strategie di controllo della tubercolosi associata ad HIV in Italia nel contesto di una strategia di eliminazione della malattia tubercolare^o.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute - Dipartimento di Malattie Infettive.

La tubercolosi (TB) resta a livello globale la principale complicanza clinica e la più frequente causa di morte per le persone con infezione da HIV. L'OMS stima che nel 2017 si siano verificati 900.000 casi di TB associata ad HIV pari al 9% del numero globale di casi con circa 300.000 morti che rappresentano il 18% di tutti i decessi dovuti alla TB. Nella regione europea OMS si stimano per il 2016 25.844 casi di TB con positività per HIV, pari al 13.4 % di casi testati, mentre nei soli paesi EU-EEA sui 19.988 casi di TB testati per HIV (69.0% del totale), 895, pari al 4.5% risultavano



positivi. In Italia non esistono dati raccolti sistematicamente sull'infezione da HIV tra i pazienti con TB. I dati del registro AIDS mostrano una diminuzione nel tempo del numero assoluto di casi di AIDS con TB alla diagnosi, che passano da 325 nel 1993 a 79 nel 2010. D'altra parte, la diminuzione del numero di casi di TB-AIDS è meno spiccata di quella del numero totale di casi di AIDS, e quindi i casi di TB-AIDS passano dal 6.8% del totale nel 1993 all' 11.0% nel 2010. Per migliorare la qualità delle informazioni su questo fenomeno è stato suggerito di sperimentare sistemi basati sul crosslinkage di diversi sistemi di sorveglianza. L'implementazione di strategie efficaci in questo ambito richiede una conoscenza delle caratteristiche della coinfezione HIV-TB nei diversi contesti epidemiologici. In Italia attualmente i dati disponibili sono molto carenti. In primo luogo, non esiste una stima affidabile a livello nazionale della prevalenza di infezione da HIV tra le persone con TB e di incidenza della malattia TB tra pazienti con infezione da HIV. La carenza di questi dati rende difficile definire la necessità e la programmazione di eventuali interventi formativi. Questo studio è finalizzato a migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite il cross linkage di registri esistenti come suggerito nell'ambito di strategie di eliminazione della tubercolosi per paesi a bassa incidenza. A livello nazionale verrà eseguito l'incrocio dei registri delle notifiche di TB, AIDS e infezione da HIV. Tale incrocio permetterà di stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS, ed all'inizio della terapia anti-HIV. A livello regionale questa analisi potrà essere integrata da un cross-linkage del registro delle notifiche di TB e HIV/AIDS con quello delle SDO che riportano gli ICD di TB, HIV e AIDS, ottenendo così anche informazioni su una possibile sottonotifica della TB-HIV associata. Le attività di cross-linkage dei registri avverranno su basi dati esistenti ed accessibili da parte delle UO del progetto. La principale criticità riguarda il rispetto dei principi di privacy per i quali andranno sviluppati protocolli specifici di anonimizzazione dati ed analisi. Inoltre, si ritiene che l'avvio di questa attività, in particolare per quanto riguarda il livello centrale, debba avvenire dopo aver acquisito il parere dell'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali.

Il Progetto ha avuto inizio nel 2019, è coordinato dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani e ha coinvolto il COA come unità operativa per migliorare la comprensione delle caratteristiche epidemiologiche della TB associata ad HIV tramite un cross linkage di tre

registri: il registro delle notifiche di TB, il Registro Nazionale AIDS e il database nazionale delle nuove infezioni da HIV.

Obiettivo di tale incrocio è stimare con buona accuratezza il numero e la proporzione di casi di TB che si verificano in persone con HIV e viceversa, valutando le sue variazioni nel tempo e la tempistica del verificarsi della TB rispetto alla diagnosi di HIV/AIDS ed all'inizio della terapia anti-HIV.

Durante il corso dello studio il COA ha affrontato l'aspetto di legittimità del cross linkage tra i suddetti registri. L'Autorità Garante per la Protezione dei Dati Personali ha stabilito che, alla luce della normativa vigente in tema di Privacy (Regolamento Generale di Protezione dei Dati Personali (RGPD) UE 2016/679 e Decreto Legislativo 30/6/2003, n. 196), il predetto linkage, ovvero il confronto tra dati personali di categorie particolari, quali quelli relativi allo stato di salute (ex art. 9 RGPD) non è possibile fintanto che non intervenga un Atto Legislativo che ne stabilisca la liceità. Il COA ha elaborato i dati del Registro Nazionale AIDS al fine di studiare l'andamento dei casi di Tuberculosis nelle persone con diagnosi di AIDS in Italia negli ultimi 10 anni (2009-2018). Tale lavoro è stato presentato al XVIII Congresso Nazionale SIMIT 2019.

Durante il 2020 si è stati impegnati nella ricerca di un protocollo che permetta il linkage dei registri TB (notifiche) e AIDS a livello nazionale. Tale attività consentirà al gruppo di lavoro di stilare la richiesta del parere per il linkage da inviare al Garante della Privacy.

Nell'attesa di ricevere l'autorizzazione del Garante, il gruppo di studio sarà impegnato ad indirizzare l'analisi sui database regionali ed in particolare a realizzare l'incrocio dei registri TB (notifiche) e AIDS a livello locale.

Progetto ^a Definizione di una metodologia standardizzata per il monitoraggio del Continuum of Care di HIV e Italia^o.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute 2019-2021. Dipartimento di Malattie Infettive.

Questo progetto si propone di mettere a punto metodologie standardizzate per l'analisi del Continuum of Care delle persone con HIV a diversi livelli, utilizzando diverse fonti di dati, applicando metodologie che siano periodicamente replicabili con un basso impegno di tempo-lavoro e di costi economici. A livello nazionale si propone di utilizzare la metodologia standardizzata basata sull'utilizzo combinato di dati correnti di sorveglianza e di coorti cliniche. A livello regionale alcune regioni hanno provato ad estrarre ed utilizzare i dati dei propri flussi informativi con esiti diversi e in assenza di una metodologia condivisa; si valuterà la possibilità di replicare la metodologia applicata a livello nazionale utilizzando e valorizzando i dati regionali di sorveglianza e



delle coorti cliniche locali. Verrà in particolare valutata la retention in care. Inoltre, verrà studiata la possibilità di effettuare stime del CoC in popolazioni chiave che restano solitamente ^a invisibili^o nei sistemi/coorti, così come sono strutturati ad oggi (es: sex-workers, transgender, IDU attivi).

Nel corso del 2020 è stato costituito il gruppo di lavoro formato da membri del Ministero della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, dell'Istituto Nazionale Malattie Infettive ^a Lazzaro Spallanzani^o e da membri della corte ICONA.

Impiego di composti immunomodulatori stimolanti la riattivazione della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza.

Progetto privo di finanziamento nel 2019. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) è efficace nel contrastare la replicazione del virus HIV-1 e nell'impedire la progressione della malattia. Essa però non è in grado di eradicare il virus, il quale persiste latente nei ^areservoir^o cellulari, costituiti prevalentemente da linfociti T CD4⁺ della memoria. Per tentare l'eliminazione dei ^areservoir^o è stata proposta la strategia ^aShock and kill^o che prevede una fase iniziale, consistente nell'induzione della replicazione del virus latente in presenza di cART, seguita da una fase successiva volta all'eliminazione delle cellule nelle quali il virus è stato indotto a replicare, mediante l'impiego di farmaci *ad hoc* o ad opera del sistema immunitario. In questo progetto viene valutata la capacità riattivante di composti immunomodulatori e l'effetto sinergico che deriva dalla combinazione degli stessi. La replicazione di HIV-1 dipende infatti dall'attivazione di fattori di trascrizione cellulari prima che il trans-attivatore virale Tat venga sintetizzato. Il progetto ha analizzato il ruolo dei fattori cellulari potenzialmente responsabili della replicazione del genoma virale come AP1, NFAT e NF-κB. Il rationale alla base della scelta è rappresentato da quanto già noto in letteratura circa le vie di trasduzione del segnale coinvolte nella riattivazione dalla latenza del virus nelle cellule T CD4⁺ central memory (T_{CM}) che rappresentano uno dei maggiori reservoir nei soggetti infetti. È stato quindi sviluppato un modello cellulare di latenza, basato sulla linea cellulare JLat 10.6, in grado di mimare una caratteristica delle cellule T_{CM} che è quella di mantenere il fattore cellulare NF-κB, in uno stato di inibizione quasi completa, essendo questo fattore cruciale per la replicazione del virus in cellule T CD4⁺ in attiva proliferazione. Le cellule JLat 10.6 sono state ingegnerizzate ad esprimere un super repressore di NF-κB (IKBa 2N1Δ). Trattamenti convenzionali con composti come la briostatina-1 e

l'esametilenobisacetamide (HMBA) o la ionomicina hanno riattivato sinergicamente l'HIV-1 dalla latenza, anche in condizioni in cui l'attivazione di NF- κ B è stata repressa. Utilizzando inibitori della fosfatasi calcineurina, e delle chinasi p38 e MEK1/ MEK2 o shRNA specifici, il fattore di trascrizione c-Jun, componente del fattore dimerico Ap1, è stato identificato come un fattore essenziale che media l'effetto di riattivazione sinergica combinata. Inoltre, l'acido acetilsalicilico (ASA), che è un potente inibitore della chinasi IKK- β responsabile dell'attivazione di NF- κ B, non ha diminuito significativamente la riattivazione in un modello di latenza di cellule CD4⁺ T_{CM}. Questi risultati hanno dimostrato che la fase di shock dell'approccio shock-and-kill, può essere raggiunta in assenza di NF- κ B, evitando così effetti collaterali indesiderati, essendo NF- κ B uno dei principali mediatori cellulari dell'infiammazione. **IMPORTANZA** Un'attivazione sistemica di NF- κ B in pazienti con infezione da HIV-1 derivante dalla somministrazione combinata di diversi composti slatentizzanti potrebbe rappresentare un rischio potenziale, specialmente nel caso di un trattamento prolungato. Il nostro studio fornisce un razionale per l'uso di farmaci antinfiammatori, come l'aspirina, in grado di inibire NF- κ B in pazienti sottoposti a terapia cART durante l'approccio shock-and-kill, per evitare potenziali disturbi autoimmuni e infiammatori che possono derivare dalla somministrazione di combinazioni di composti slatentizzanti.

Utilizzo del virus oncolitico VSV-M Δ 51, in combinazione con inibitori delle istone deacetilasi (HDIs), come approccio "shock and kill" per l'eradicazione dell'infezione da HIV-1.
SGARBANTI OK

Progetto finanziato nel 2020-2021, Bando ISS 5^o/. Dipartimento di Malattie Infettive, Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

La terapia antiretrovirale di combinazione (cART) non è in grado di eradicare l'infezione dai pazienti HIV a causa dello stabilirsi della latenza provirale. Alcuni inibitori delle istone deacetilasi (HDIs) sono in grado di riattivare la replicazione di HIV-1 dalle cellule latentemente infettate nel quadro di una strategia chiamata "shock and kill" che punta all'eliminazione dei serbatoi cellulari in cui il virus si nasconde. Una forma ricombinante del virus della stomatite vescicolare (VSV-M Δ 51), utilizzato come virus oncolitico, è in grado, soprattutto quando dato in combinazione con gli HDIs, di eliminare cellule tumorali che presentino difetti nelle vie di trasduzione del segnale degli interferoni di tipo I; i medesimi difetti, a livello funzionale, risultano presenti nelle cellule latentemente infettate con l'HIV-1. L'obiettivo principale del progetto è quello di investigare l'efficacia del VSV-M Δ 51, da solo o in combinazione con diversi HDIs, nell'eliminare



selettivamente le cellule latentemente infettate utilizzando modelli cellulari di latenza in vitro ed ex vivo.

Finanziamenti internazionali

Long-term persistence of IDLV vectored HIV-Env for induction of protective antiviral antibodies.

Progetto finanziato dal National Institute of Health (USA) tramite la Simian Vaccine Evaluation Units (SVEU). Centro Nazionale Salute Globale.

Il progetto, coordinato dalla SVEU e gestito dal Centro Nazionale per la Salute Globale, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. È stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre, cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, in collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo effettuato l'analisi delle risposte immunologiche in seguito a prime-boost con IDLV esprimente Env su 8 scimmie (*Macaca rhesus*). Il dosaggio degli anticorpi mediante saggio ELISA sui sieri raccolti mensilmente dopo la vaccinazione ha evidenziato l'induzione di elevati livelli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. I livelli anticorpali hanno raggiunto un picco a 2 settimane dall'immunizzazione e sono diminuiti lentamente in quattro scimmie mentre hanno raggiunto il

picco a 4-6 settimane dopo l'immunizzazione in quattro scimmie, dove sono rimasti a livelli più alti. Il boost con IDLV-Env ha aumentato i titoli di IgG anti-Env in tutte le scimmie. La risposta di picco è risultata rilevabile a due settimane dopo il boost e successivamente i livelli anticorpali sono diminuiti lentamente, ma sono rimasti stabili a livelli più alti rispetto al pre-boost (0,5-1 log) ed erano rilevabili fino a 52 settimane dopo la prima vaccinazione (ultimo punto temporale testato). La presenza degli anticorpi neutralizzanti (NAb) è stata effettuata utilizzando il ceppo di HIV-1 wild type clade C Tier 1 MW965.26. I risultati indicano che i NAb contro il virus HIV MW965.26 virus sono stati indotti dopo il boost con IDLV-Env, indicando che l'induzione di NAb è correlata alla quantità totale di Abs.

I primati sono stati quindi infettati per via intrarettale (IR) con SHIV-1157 (QNE) Y173H21 eterologo a basso dosaggio Tier-2 (Fig. 1a). Un gruppo di cinque macachi non vaccinati è stato utilizzato come braccio di controllo. Dopo cinque inoculi IR settimanali, tutti gli animali nel braccio di controllo tranne uno sono risultati infettati. Non c'è stata differenza nell'acquisizione del virus tra i macachi vaccinati e quelli del gruppo di controllo. Abbiamo però osservato un picco di viremia inferiore e una carica virale media inferiore nel tempo nel gruppo dei primati vaccinati rispetto al gruppo di controllo, tuttavia, benchè tali differenze non siano risultate statisticamente significative ($p=0,5952$ e $p=0,7302$, rispettivamente, usando il Wilcoxon exact test). La maggior parte degli animali infetti (8/9) ha mostrato viremia durevole fino a 65 settimane dopo l'infezione virale e la carica virale media tra il vaccino e i gruppi di controllo è risultata essere la stessa alla settimana 65 dopo l'infezione (3 vs 3.1 log Copie di RNA/mL, rispettivamente). Questi risultati indicano che il regime vaccinale precedentemente somministrato a questi macachi non si è dimostrato efficace nel prevenire l'acquisizione del virus in seguito ad inoculo intrarettale.

EAVI2020.

Progetto finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito di H2020. Centro Nazionale Salute Globale.

Studi recenti hanno messo in luce come i classici approcci vaccinali che utilizzano la semplice immunizzazione con proteine virali non siano sufficienti per indurre una risposta immunitaria protettiva contro l'HIV. Al contrario, nuove tecnologie legate allo sviluppo razionale di immunogeni di ultima generazione hanno messo in evidenza come la combinazione di due approcci indipendenti, cioè la produzione di anticorpi neutralizzanti (bNAb) nei confronti della proteina Env e la stimolazione di una efficace risposta citotossica nei confronti di geni strutturali di HIV-1 quali Gag e Pol, possono essere in grado di proteggere dall'infezione o favorirne il contenimento. In questo



contesto si inserisce il progetto collaborativo di ricerca EAVI2020 (European AIDS Vaccine Initiative 2020). Il consorzio EAVI2020 è composto da un team di 22 partners appartenenti a università, istituti di ricerca e aziende biotech provenienti da tutta Europa, ma anche dall'Australia, dal Canada e dagli Stati Uniti, altamente competitivi per quanto riguarda la biologia dell'HIV-1 e gli approcci vaccinali, uniti in uno sforzo mirato a sviluppare vaccini protettivi e terapeutici contro HIV-1. Lo scopo del progetto, iniziato nel novembre del 2015, è quello di validare nuove ed innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni Env e Gag-Pol di HIV-1. In particolare, nel corso del 2019 abbiamo continuato la valutazione degli anticorpi anti-Env. In particolare dopo l'immunizzazione con IDLV, gli animali sono stati immunizzati due volte con la proteina HIV-Env ConM SOSIP in adiuvante MPLA e successivamente due volte con la proteina HIV-Env UFO664 SOSIP in MPLA. Dopo i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA ConM SOSIP e i due boost aggiuntivi con la proteina adiuvata con MPLA UFO664 SOSIP, abbiamo valutato la presenza di anticorpi neutralizzanti (nAb) contro lo pseudo-virus MW965.26 Clade C di livello 1A e contro lo pseudo-virus di livello 2 ConS (autologo) e Ce1176_A3 (eterologo) (in collaborazione con Celia LaBranche, Duke University, Durham). Anche l'attività neutralizzante contro il virus pseudo-tipizzato MLV è stata testata come controllo negativo per l'attività inibitoria non specifica dell'HIV nel test. Dopo l'immunizzazione con la proteina ConM SOSIP abbiamo rilevato un'attività nAb di livello 1 a partire dalla sesta settimana che è aumentata dopo ogni boost. Abbiamo rilevato un'attività nAb autologa di livello 2 in due dei cinque animali alla settimana 64 (due settimane dopo il primo boost proteico) che è scesa a livelli non rilevabili prima della seconda immunizzazione con la proteina, ma è poi aumentata a titoli sostanzialmente più alti entro due settimane dopo la seconda immunizzazione con la proteina (settimana 76). L'attività neutralizzante è poi nuovamente diminuita a un livello non rilevabile alla settimana 80 in questi due animali. Non abbiamo rilevato attività neutralizzante di livello 2 eterologa (Fig. 1). Poiché è molto raro vedere l'attività nAb dopo la prima somministrazione di proteine, questi dati suggeriscono che il priming per la produzione di nAb si è verificato in questi due animali con le precedenti immunizzazioni da IDLV. Dopo l'immunizzazione con la proteina SOSIP UFO664, abbiamo rilevato la neutralizzazione del ceppo immunogeno, CON-S, in quattro dei cinque animali che sono apparsi e poi scomparsi intorno alle settimane 96 e/o 108. I titoli di neutralizzazione erano molto deboli in 3 animali mentre più alti in un animale, in particolare alla settimana 96. Non abbiamo

rilevato la neutralizzazione di Ce1176 (virus eterologo di livello 2 con clade C) in nessuno dei campioni.

In un nuovo studio abbiamo valutato l'immunogenicità, la sicurezza e l'efficacia in macachi rhesus di un vettore IDLV basato su SIV che esprime immunogeni Env gp140 sequenziali derivati da un individuo con infezione da HIV-1 CH505 che ha prodotto le linee bnAb CH103 e CH235. L'immunizzazione con IDLV che esprime CH505 Envs sequenziali ha indotto livelli di anticorpi funzionali elevati e persistenti in grado di neutralizzare il virus HIV-1, a livelli più alti delle risposte anticorpali indotte da immunizzazioni che utilizzano protocolli differenti, come proteine o DNA +/- proteine che veicolano le stesse sequenze di CH505. Rispetto alle scimmie immunizzate con un vettore che esprime solo Env, quelle immunizzate con la combinazione di IDLV che esprime la proteina Env e CH505 Env ha dimostrato una maggiore durata delle risposte anticorpali a sei mesi dopo l'ultima immunizzazione. Inoltre il picco di viremia dopo l'infezione virale è stato più basso, risultando in un migliore controllo del virus dopo il challenge autologo SHIV-CH505. Inoltre, non abbiamo trovato evidenza di mobilitazione o ricombinazione del vettore nelle scimmie immunizzate ed infettate dal virus.

SIALON II.

Progetto finanziato dalla Commissione Europea, privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento di Malattie Infettive.

Nel 2020 è proseguito il progetto SIALON II [±] ^aCapacity building in combining targeted prevention with meaningful HIV surveillance among MSM^o che è un progetto Europeo, finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del programma d'azione comunitaria in tema di sanità pubblica (2008-2013), ha avuto come obiettivo l'implementazione e la promozione di sistemi di prevenzione innovativi di sorveglianza dell'infezione da HIV nella popolazione dei maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Ha partecipato al progetto un network di istituzioni, rappresentative di 13 Paesi europei, operanti nel settore della sanità pubblica, con esperienza in ambito epidemiologico dell'infezione da HIV; hanno aderito allo studio, inoltre, 18 Organizzazioni non Governative (ONG). Il progetto SIALON II ha visto il coinvolgimento del Centro Operativo AIDS (COA), del Dipartimento di Malattie Infettive, dell'Istituto Superiore di Sanità, in misura maggiore, in veste di divulgatore del progetto e dei suoi risultati.

Nel corso del 2020 il gruppo di lavoro è stato impegnato sui dati del progetto per indagare i fattori legati alla pratica dei rapporti sessuali anali senza preservativo tra MSM.



Programmi di Prevenzione e monitoraggio

Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico/molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV positiva, ad alto rischio di infezione.

Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl ± Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Scopo del progetto, iniziato nel dicembre del 2016, è di monitorare, nella popolazione carceraria, la prevalenza di infezioni trasmesse tramite il sangue e i rapporti sessuali, in particolare le infezioni da HBV e HCV e di studiare le caratteristiche cliniche e molecolari, sia di queste infezioni, sia dell'infezione da HIV.

Lo studio è multicentrico e comprende istituti detentivi nelle città di Brescia, Milano, Civitavecchia, Viterbo e Sassari. In particolare, gli istituti detentivi si trovano nel Nord Italia (Casa circondariale di Brescia e San Vittore di Milano), Centro Italia (Casa circondariale di Viterbo e Civitavecchia) e Sardegna (Casa circondariale di Sassari). L'arruolamento dei pazienti da parte dei centri clinici è terminato nel giugno 2019 e sono stati raccolti campioni di plasma e cellule del sangue da 65 volontari detenuti.

La produzione dei dati e la loro analisi è continuata nel 2020. La popolazione esaminata è per il 69,2% di nazionalità italiana mentre il 30,8% era rappresentato da stranieri.

La sottotipizzazione del virus HIV-1 è stata ottenuta per 53 dei 65 detenuti e l'analisi filogenetica della sequenza della regione PR-RT (Proteasi e Trascrittasi Inversa) di HIV ha evidenziato la presenza di diversi sottotipi di HIV e alcune forme ricombinanti. Il sottotipo B è quello più rappresentato essendo presente nel 74% dei detenuti. I sottotipi A, C, F sono rappresentati per il 4%, 2% e 6%, rispettivamente. Le forme ricombinanti CRF02_AG e CRF06_cpx sono rappresentate per il 6% e 2% rispettivamente. Il 4% dei detenuti ha un sottotipo ricombinante BF. L'analisi di sequenza degli isolati ha mostrato la presenza di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali (Drug Resistance mutations, DRMs) in 10 pazienti detenuti sottotipizzati. Quattro di questi pazienti avevano delle varianti con mutazioni verso farmaci della classe NRTI (M184V/I e L74I); tre pazienti avevano delle varianti con mutazioni dirette verso farmaci della classe NNRTI (K103N e Y188L/G); tre pazienti ospitavano varianti con mutazioni dirette verso farmaci della classe PI (I84V e I50L). Quattro di questi 10 pazienti presentavano mutazioni verso farmaci appartenenti a classi diverse da quelle con cui erano stati trattati.

Per 52 su 53 detenuti è stata ottenuta anche la sequenza corrispondente alla regione del gene integrasi. Inoltre per altri 6 campioni, dai quali non eravamo riusciti ad ottenere le sequenze dei geni RT e proteasi, è stato invece possibile ottenere la sequenza del gene integrasi consentendo così di allargare in parte il monitoraggio molecolare (58 su 65 detenuti totali). L'analisi filogenetica delle sequenze dell'Integrasi ha confermato i dati precedenti sulla sottotipizzazione dei campioni ed evidenziato una alta similarità tra le sequenze suggerendo che il gene integrasi tende ad essere più conservato. Infatti, sono state trovate solo 2 sequenze con DRM (N155L e Q146P) e 1 sequenza con mutazione di resistenza accessoria (E157Q).

La grande maggioranza dei detenuti HIV positivi mostrava un'infezione da HBV e/o HCV pregressa o attuale (74% del totale). I valori di prevalenza di co-infezione con HBV da solo, HCV da solo, o HBV/HCV insieme erano 14,4%, 3,1% e 40% rispettivamente, più alti rispetto a quelli che risultavano dai dati riportati nelle "case report forms", compilate nei centri clinici per ogni paziente. I dati ottenuti sulla prevalenza di co-infezioni HBV/HCV e HCV da solo nei detenuti HIV positivi sono più bassi rispetto ad un nostro precedente studio. Questi risultati sembrano indicare una riduzione dell'infezione da HCV possibilmente dovuta al trattamento dei detenuti con il farmaco DAA somministrato appena è diventato disponibile sul mercato. È importante continuare ad attuare il monitoraggio continuo all'interno degli istituti detentivi, per attuare efficaci programmi di prevenzione che limitino la diffusione sia dell'infezione da HIV, HBV e HCV, sia delle differenti forme genetiche di questi virus e delle varianti con mutazioni di resistenza alle terapie.

Le infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle.

Progetto privo di finanziamento per il 2020. Dipartimento Malattie Infettive.

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono un vasto gruppo di malattie infettive che si trasmettono prevalentemente per via sessuale e sono molto diffuse. Spesso le persone con una IST non hanno sintomi e quindi, inconsapevolmente, possono trasmettere l'infezione ad altri in caso di rapporti sessuali non protetti dal preservativo.

I giovani, in particolare, prendono più spesso una IST perché hanno tessuti genitali più fragili ed esposti a queste infezioni, spesso non hanno sintomi, hanno più frequentemente rapporti sessuali non protetti, possono avere un numero elevato di partner ed esporsi a fattori di rischio, quali l'uso di alcol e droghe. Inoltre, i giovani non hanno una conoscenza adeguata delle IST e del pericolo che esse rappresentano e molto spesso non sanno a chi rivolgersi e con chi parlarle senza sentirsi giudicati.



Se queste infezioni non vengono diagnosticate correttamente e curate in tempo, possono causare gravi complicanze come la sterilità, i tumori, infezioni neonatali, se la mamma contrae una IST durante la gravidanza, e, soprattutto, possono aumentare il rischio di prendere o trasmettere l'HIV. Nel 2018, viene scritto il volume ^aLe infezioni sessualmente trasmesse. Come riconoscerle e prevenirle^o, che nasce dalla collaborazione tra l'ISS, l'Istituto Pasteur, il Liceo Scientifico ^aGalileo Galilei^o di Trento e la Scuola Romana dei Fumetti. Il volume si rivolge agli studenti delle scuole secondarie e ha l'obiettivo di spiegare ai giovani, attraverso un linguaggio semplice, come riconoscere le IST, a chi rivolgersi per avere indicazioni, i rischi associati ai rapporti sessuali non protetti da preservativo e l'importanza di salvaguardare la propria salute sessuale attraverso poche ma efficaci ^aRegole del sesso sicuro^o. Inoltre, all'interno del volume si colloca un fumetto sul tema delle IST, realizzato dalla Scuola Romana dei Fumetti sulla base di una sceneggiatura scritta ed elaborata dagli studenti della Scuola secondaria Liceo ^aGalileo Galilei^o di Trento.

Il volume è scaricabile gratuitamente online (<http://www.uniticontrolAIDS.it/attualita/news.argomento.aspx?arg=TLA-39069DBD4628401B#.XJt6aMtd6Uk>).

Nel 2020 è terminata la stesura del volume in lingua inglese. È in fase di revisione finale e divulgazione.

Studi virologici ed immunologici delle dinamiche delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nelle popolazioni di immigrati residenti e nella popolazione autoctona in Italia.

Studio privo di finanziamenti per il 2020. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Lo studio è condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS con l'obiettivo di monitorare le forme genetiche del virus HIV e dei virus HBV e HCV, che spesso co-infettano il soggetto infettato da HIV, circolanti nella popolazione HIV-positiva autoctona generale italiana e in definite popolazioni ^afragili^o quali quelle dei migranti, dei tossicodipendenti e dei detenuti in Italia.

Lo studio è la prosecuzione di diversi progetti finanziati negli anni precedenti dal Ministero della Salute, dal Gilead Fellowship Program e dall'Europa, che si sono conclusi.

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa ed in Australia. Il sottotipo C, prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del

Corno D' Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell' area geografica dell' Est Europa e dell' Asia Centrale. Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell' Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell' Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di più sottotipi e CRF. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare, nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua a diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla Sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale.

I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2019 è stata del 25,2%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese.



Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con queste attività, sulla base delle attività condotte nell'ambito di progetti precedentemente finanziati, il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS si è fatto promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. Lo studio, brevemente di seguito descritto, non gode di alcuna fonte di finanziamento.

Il progetto è mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV, HBV e HCV e le varianti di questi virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci per la terapia specifica di queste infezioni nella popolazione di immigrati residenti in Italia, ma anche in altre popolazioni fragili, quali quelle dei tossicodipendenti e dei detenuti. Nell'ambito del progetto sono stati raccolti, attualmente (anno 2020), circa 700 campioni da individui immigrati, detenuti e della popolazione autoctona in differenti centri clinici sparsi sul territorio italiano. L'analisi, ancora in corso, mette in evidenza un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione degli immigrati, essendosi riscontrata la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti (in particolare la forma ricombinante CRF02_AG), presenti, invece, a bassa frequenza quando si considera la popolazione italiana autoctona di individui infettati da HIV. Tuttavia, anche nella popolazione autoctona si osserva un aumento negli anni della frequenza di sottotipi non-B. I dati ottenuti sugli immigrati sono stati pubblicati nel 2020 su una rivista peer-reviewed (Maggiorella et al.).

È stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-15%) in linea con quanto riportato precedentemente in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV.