

Nello specifico, nell'anno 2015, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 13.993 telefonate, delle quali 12.086 (86,4%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.904 (13,6%) da persone di sesso femminile e 3 (0,0%) da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (68,3%) a rivolgersi al Servizio. L'età mediana degli utenti è di 34 anni (range interquartile 28-40). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

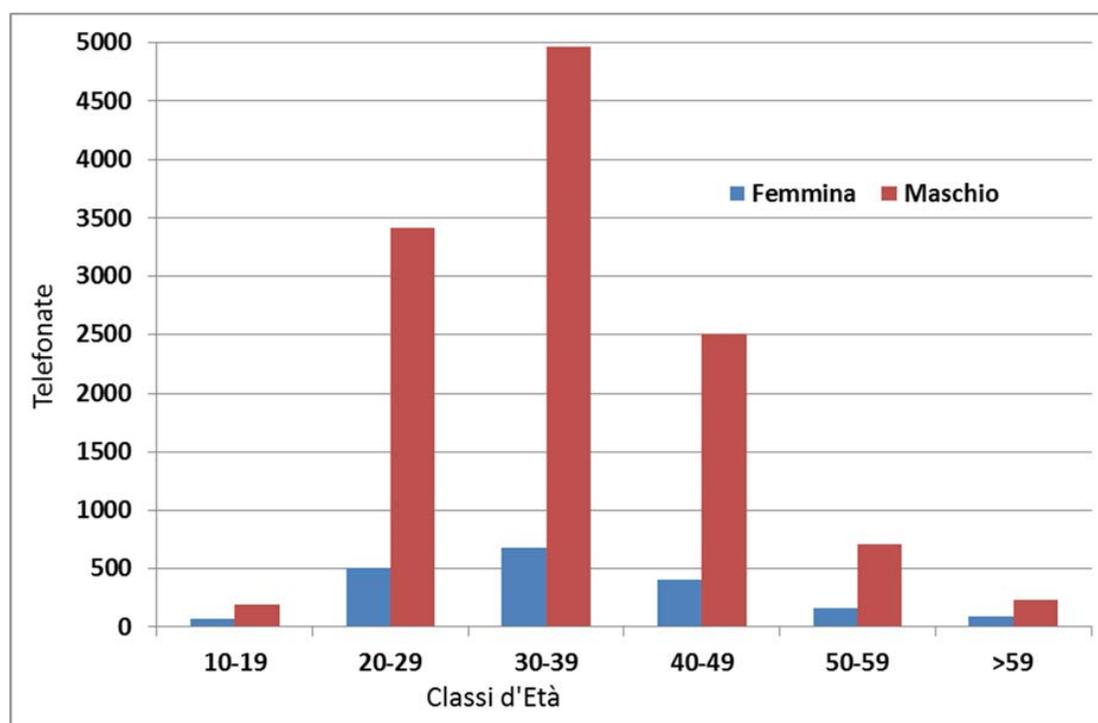


Figura 1. Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord sono giunte 6.057 telefonate (43,3%), dal Centro 3.847 (27,5%), dal Sud 2.941 (21,0%), dalle Isole 1.141 (8,2%). Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti (calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2014 – dati ISTAT) si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

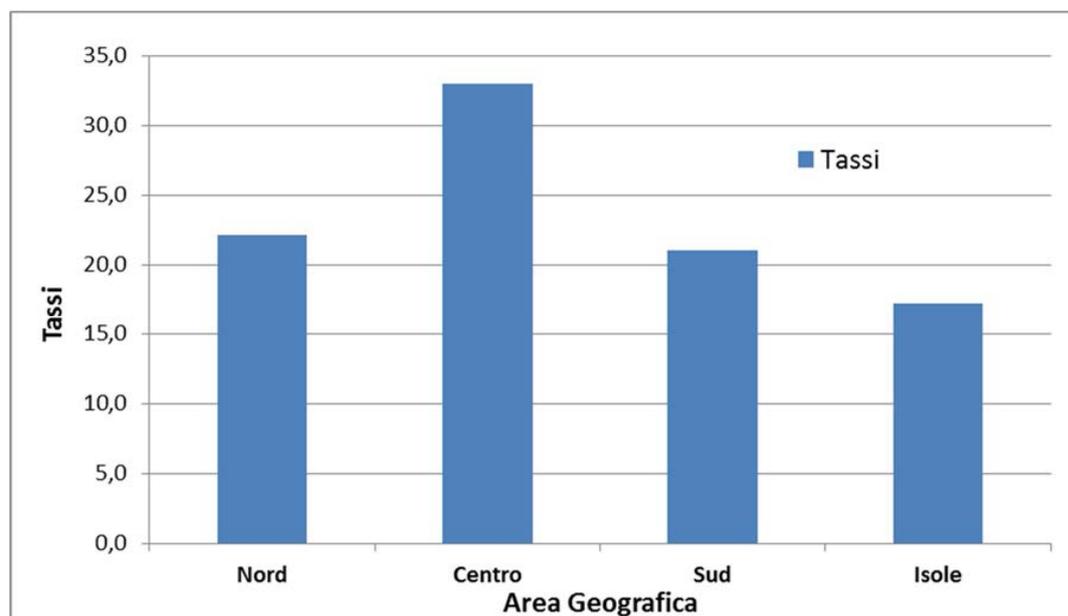


Figura 2. Distribuzione delle telefonate per aree geografiche – Tassi per 100.000 abitanti

Nel corso del 2015, i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST è da attribuirsi a persone che hanno avuto contatti eterosessuali (65,4%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali, i quali ne rappresentano circa il 24,2%. Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che più spesso si sono rivolti al Servizio, troviamo, nel 23,5% dei casi, persone che pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (non fattori di rischio - NFDR) temono di essersi esposti al contagio da HIV.

Dai dati del Telefono Verde si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di utenti che ha effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel 2015 tale quota è stata pari al 39,7%, mentre restringendo il target ai soli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta, questa scende al 34,6%.

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2015 i quesiti formulati al TV AIDS e IST sono stati complessivamente 48.016 e hanno riguardato principalmente:

modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (34,7%);

informazioni sul test dell'HIV (dove effettuarlo, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) (23,0%);

dubbi derivanti dalla disinformazione (13,3%).

Sono, inoltre, emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso (Test chi-quadro,  $p\text{-value} < 0,001$ ) considerando esclusivamente i tre argomenti più richiesti, gli uomini sono più interessati a conoscere le modalità di trasmissione del virus, mentre le

donne sembrerebbero essere più disinformate e, al tempo stesso, più interessate ad ottenere indicazioni circa il test dell'HIV.

Infine, da febbraio 2012 è presente all'interno del TV AIDS e IST un consulente in materia legale, disponibile per due giorni a settimana (lunedì e giovedì) per un totale di 8 ore.

Dalla data di attivazione ad oggi sono giunte 356 richieste di consulenza, per un totale di 428 quesiti formulati. Nel solo anno 2015 sono pervenute 85 telefonate. Gli utenti che richiedono l'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute, sono in larga maggioranza persone di sesso maschile (67,4%), la classe d'età maggiormente rappresentata è quella tra i 40 e i 49 anni (38,2%). La percentuale di persone sieropositive che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 60,0%; risulta anche significativa la percentuale di persone/utenti "non fattori di rischio" (31,8%), che si sono rivolti al TV AIDS e IST in quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (48,3%).

I quesiti hanno per lo più riguardato questioni di legislazione in materia di HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (29,1%), seguono i quesiti riguardanti la violazione della privacy (28,1%), che tuttavia è un tema trasversale alla maggior parte dei colloqui, nonché quelli in materia di previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge 5.02.1992 n. 104 (17,5%). Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l'AIDS, Giugno 1987 – Dicembre 2015". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaids@iss.it](mailto:tvaids@iss.it)

**Attività di Servizio: Sito "Uniti contro l'AIDS" – la comunicazione online dell'Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione**

L'intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST (800.861061), anche per l'anno 2015, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, i ricercatori dell'UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Web 2.0 Uniti contro l'AIDS [link [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it)], l'account [@UniticontrolAIDS](https://twitter.com/UniticontrolAIDS), il Servizio Skype uniticontrolaids e il canale [YouTube uniticontrolaids](https://www.youtube.com/channel/UC...).

Le attività online hanno visto la creazione di 88 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e circa 500 tweet, retweet e risposte. Il canale YouTube anche nel 2015 è stato utilizzato per pubblicare online la Campagna Informativo-Educativa del Ministero della Salute "Gli amici di Sara" e per divulgare gli elaborati video degli studenti di alcune Scuole Secondarie di

Secondo Grado, che con un linguaggio semplice ed immediato hanno fornito informazioni sull'HIV e sulle IST, ma soprattutto su come evitare il contagio di queste infezioni ai loro coetanei.

Tutti i diversi contenuti, affiancati da una costante attività di social media marketing, hanno permesso di raggiungere, in dodici mesi di attività, in termini di traffico sul sito Uniti contro l'AIDS circa 80.000 utenti per un totale di oltre 97.000 sessioni e 250.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i referral del Sito sono presenti i siti web di oltre 80 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale. In tal modo è garantito un contatto diretto con un target strategico (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle infezioni sessualmente trasmesse.

Durante tutto l'anno sono state attivate importanti collaborazioni con Associazioni e realtà operanti nel territorio: in occasione dell'Expo di Milano, del Festival della Scienza di Genova, del Gay Pride e della Giornata Mondiale di Lotta all'AIDS. Diversi contenuti del Sito, per la loro appropriatezza e aggiornamento, sono stati scelti per la condivisione in alcune APP e in numerosi Siti Web.

Inoltre, Uniti contro l'AIDS, attraverso news e tweet in accordo con il Ministero della Salute, ha risposto prontamente a situazioni di urgenza come nel caso della falsa notizia secondo cui campioni di carne bovina contenessero l'HIV [link [goo.gl/PbrxxB](http://goo.gl/PbrxxB)] o come quella di forte pregiudizio manifestatasi nei confronti di una bambina disabile con HIV, all'inizio dell'anno scolastico [link <http://goo.gl/99juJe>].

In riferimento alle attività di prevenzione HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, Uniti contro l'AIDS e il TVA e IST hanno supportato l'iniziativa "Un impegno in... Comune contro l'Aids!" [link <http://goo.gl/ScUwX4>] e partecipato all'evento "La sanità in Italia: falsi miti e vere eccellenze".

Inoltre, il costante monitoraggio della Rete congiuntamente al colloquio di counselling telefonico ha permesso di intercettare in tempo reale l'impatto emotivo degli utenti, come nel caso dell'uomo, che nonostante vivesse con l'HIV aveva rapporti sessuali non coperti da preservativo. Nei giorni di maggiore attenzione da parte dei Media (mese di dicembre), il sito ha avuto un incremento di oltre il 350% rispetto allo stesso periodo nell'anno precedente (Figura 3).

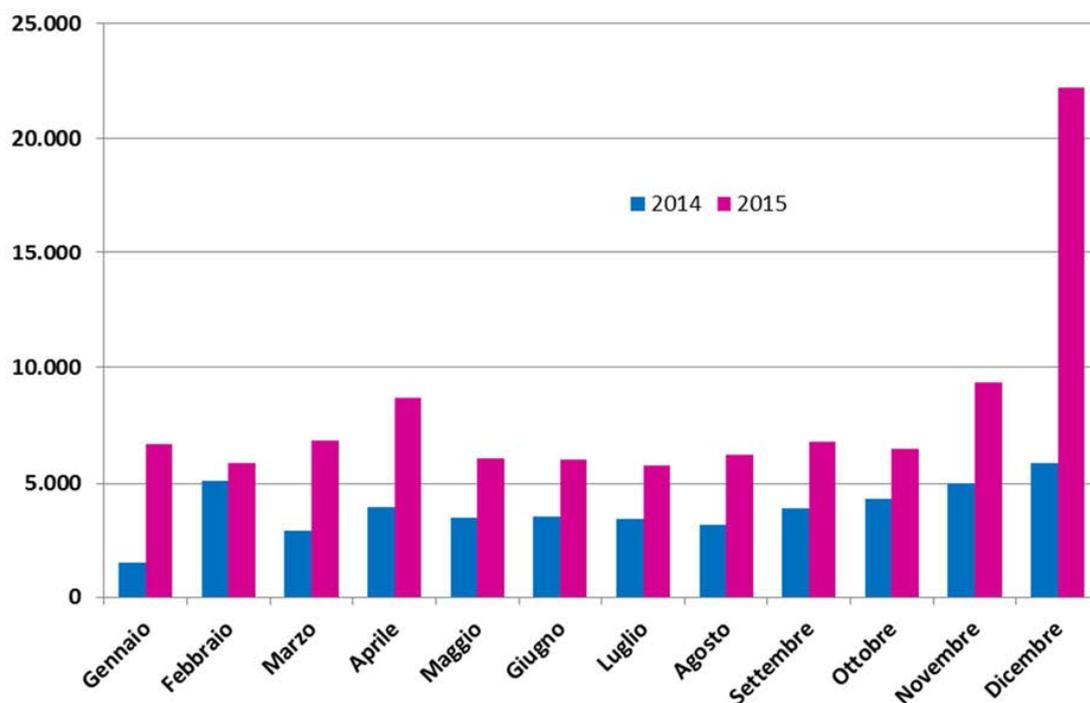


Figura 3 - Andamento Contatti Sito Uniti contro l'AIDS Gennaio 2014 – Dicembre 2015

In ultima analisi, la divulgazione di informazioni scientifiche modulate attraverso un linguaggio di immediata comprensione ha di fatto rappresentato una positiva sinergia con l'intervento personalizzato di counselling telefonico erogato quotidianamente dai ricercatori del TV AIDS e IST. Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l'AIDS, Giugno 1987 – Dicembre 2015". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaidis@iss.it](mailto:tvaidis@iss.it)

## 2.2 Attività di ricerca

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali quelli del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, dell'AIFA, i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2015, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate e la ricerca psico-socio-comportamentale.

### Ricerca Biomedica

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati da Programmi nazionali ed internazionali. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

### Finanziamenti Nazionali

#### **Development and use of non-integrating lentiviral vectors as a novel and safe delivery system for a vaccine against HIV-1**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute.*

Il progetto, coordinato dal Reparto di “Farmacologia e Terapia delle malattie da virus” del Dipartimento del Farmaco, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprimente Env di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani (NHP) con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2015 abbiamo selezionato un IDLV basato sul SIV, più efficiente nella trasduzione di cellule dendritiche (DC) di scimmia se confrontato con IDLV basati su HIV-1, e che risulta quindi migliore anche per saggiare l'efficacia di questi vaccini in NHP. Lo stesso esperimento ripetuto su DC umane ha dato un risultato analogo, cioè il vettore IDLV basato su SIV risulta più efficiente nella trasduzione di DC umane rispetto al vettore IDLV basato su HIV. Per verificare che entrambi gli IDLV basati su SIV e HIV-1 siano egualmente efficienti nel modello murino, abbiamo immunizzato topi BALB/c con SIV-IDLV e HIV-IDLV esprimenti la proteina GFP. Dopo un mese

dall'immunizzazione abbiamo valutato la risposta antigene-specifica mediante la misurazione del rilascio di citochine con il saggio ICS (intracellular staining). Poiché i risultati hanno dimostrato che la risposta antigene specifica era simile, è stato scelto di utilizzare per gli esperimenti successivi i vettori basati su SIV per la loro migliore efficienza di trasduzione delle cellule di NHP e umane.

### **CCL2/CCR2 blocking: molecular insights into a potential therapeutic strategy against HIV Replication**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute.*

La terapia antiretrovirale combinata (cART) attualmente disponibile per i pazienti con AIDS ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, determinando una drastica riduzione della mortalità e la cronicizzazione della malattia. La cART però non rappresenta una cura, poiché nei pazienti trattati il virus persiste in serbatoi cellulari e anatomici, e l'interruzione della terapia determina l'aumento della viremia. Questo problema, insieme a altri fattori, quali la tossicità e le difficoltà di aderenza associate alla terapia a lungo termine, e l'insorgere di resistenze virali rendono necessario lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche che consentano trattamenti più brevi e maggiormente sostenibili anche dal punto di vista economico. Inoltre, la cART non è in grado di eliminare l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione, che rappresentano fattori che contribuiscono alla persistenza del virus e alle comorbidità associate all'infezione da HIV. Il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, prevede di definire i meccanismi alla base del ruolo patogenetico della chemochina pro-infiammatoria CCL2 nell'infezione da HIV, ponendo così le basi per una terapia per l'AIDS basata sul blocco di questo fattore. La valutazione del potenziale terapeutico del blocco dell'asse CCL2/CCR2 per il controllo dell'infezione da HIV permetterà di porre le basi per una applicazione clinica di questo approccio. Gli obiettivi specifici prevedono: i) definire il ruolo della CCL2 nella regolazione dell'espressione e della funzione di fattori di restrizione dell'ospite già identificati e l'impatto sulla replicazione e sulla trasmissione di HIV; ii) identificare nuovi fattori regolati dalla CCL2 nelle cellule infettate da HIV mediante studi di genomica "high-throughput"; iii) investigare l'effetto antivirale dell'inibitore di CCR5/CCR2 Cenicriviroc mediato dal blocco di CCR2/CCL2. Nel corso del 2015 gli studi relativi al progetto hanno riguardato l'identificazione dei meccanismi mediante i quali il blocco della CCL2 endogenamente prodotta dal macrofago determina l'inibizione della replicazione di HIV e il coinvolgimento di fattori di restrizione cellulari,

in modo particolare APOBEC3A e SAMHD1. I risultati di questi studi sono stati oggetto di un lavoro pubblicato su *Retrovirology*.

**Progetto CASA** (progetto di ricerca operativa)

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute e, da Giugno 2015, dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo (Convenzione: MAE-DGCS, REP 1798 del 19/06/2015).*

L’Africa subsahariana rimane l’area geografica maggiormente colpita dalla pandemia da HIV, nonostante le molteplici iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell’infezione. La fragilità dei sistemi sanitari, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all’intera popolazione di questa regione africana l’accesso ai servizi sanitari e gli stessi standard di cura dei paesi economicamente più sviluppati. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello subsahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l’ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi.

Il primo paese coinvolto nel progetto è l’Etiopia. Il contributo italiano alla lotta alla povertà è stato, in Etiopia, di notevole rilevanza, con interventi in settori di cruciale importanza, come l’istruzione, l’energia e l’organizzazione dei servizi sanitari. La lotta all’epidemia HIV/AIDS in Etiopia rientra negli obiettivi prioritari che il nostro paese intende perseguire.

Il progetto CASA è in linea con le priorità sanitarie stabilite dal Governo Etiope, che riconosce una stretta correlazione tra miglioramenti in campo sanitario e sviluppo economico del paese.

Lo studio ha l’obiettivo generale di contrastare la diffusione dell’infezione da HIV e l’insorgenza delle principali patologie ad essa associate. Condotta dall’ISS in partenariato con due Istituzioni Etiopi (Tigray Health Bureau e Mekelle University), il progetto prevede un’articolata attività di training e la raccolta multicentrica di dati epidemiologici su una coorte di pazienti con HIV/AIDS che intraprendono la terapia antiretrovirale. Lo studio CASA è stato inizialmente finanziato dal Ministero della Salute e, in tempi successivi (giugno 2015), dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo.

Sono attesi risultati in termini di maggiore competenza del personale sanitario, aumento della retention in cure del paziente e maggiore abilità del personale sanitario nella raccolta dei dati epidemiologici nel corso della comune pratica clinica. Nel 2015 è proseguita l’attività formativa svolta in loco dal personale ISS nel corso delle periodiche missioni. L’ISS ha continuato a fornire attrezzature essenziali, materiali di consumo e supporto tecnico adeguati allo sviluppo del progetto.

L'Istituto ha inoltre proseguito l'attività di coordinamento relativa alla raccolta multicentrica di dati epidemiologici su pazienti con HIV che hanno intrapreso il trattamento antiretrovirale. I pazienti arruolati solo nel 2015 sono stati circa 500, per un totale di oltre 1900 pazienti rilevato alla fine dello stesso anno. L'analisi dei dati raccolti fino al 2015 ha consentito una prima valutazione della *Retention* dei pazienti presenti nella coorte da almeno un anno. Sulla base dei risultati ottenuti è stato redatto un primo articolo, pubblicato su una rivista scientifica all'inizio del successivo anno (2016).

Eventi organizzati in Etiopia dall'ISS nel corso delle periodiche missioni (2015), hanno assunto particolare rilevanza sul piano della formazione e della partecipazione attiva di tutto il personale coinvolto. In particolare:

- un workshop sullo “stato dell'arte del progetto CASA”, rivolto all'intero staff di progetto e mirato a chiarire ruoli e specifiche competenze, oltre a verificare l'adeguato svolgimento delle attività programmate (attività nelle singole “health facilities”, individuazione dei punti di forza e di debolezza dello studio, ecc.);
- un seminario rivolto a medici e infermieri, sugli avanzamenti nello sviluppo delle strategie terapeutiche antiretrovirali e sulle più recenti acquisizioni in merito alla prevenzione e alla cura dell'infezione da HIV;
- un training rivolto ad Associazioni locali di pazienti con HIV, mirato a fornire indicazioni sul particolare ruolo ad esse assegnato, con simulazione di circostanze di prevedibile disagio connesse al reperimento di pazienti assenti da lungo tempo (persi al follow up);
- un *focus group* con pazienti in terapia presso le strutture partecipanti, che ha consentito di rilevare reali e potenziali ostacoli al normale percorso terapeutico.

Nel 2015 è stata inoltre prodotta l'edizione definitiva di una serie di volumi concepiti per offrire conoscenze basilari sulla dinamica del processo di comunicazione e sugli aspetti clinici essenziali dell'infezione da HIV. Il materiale è stato interamente realizzato dall'ISS (Attività Editoriali) e costituirà il riferimento didattico principale nel percorso formativo previsto dal progetto. Nello stesso anno è stata formalmente ottenuta dal Tigray Health Bureau (Ministero della Sanità del Tigray) l'autorizzazione all'avvio dei corsi di formazione e alla pianificazione delle prove d'esame che i partecipanti ai corsi saranno chiamati a sostenere.

**Studio sulla prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV nei paesi con risorse limitate**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

Il progetto ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della nuova strategia preventiva per la trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi con risorse limitate, la cosiddetta Opzione B-Plus. Con questa strategia, raccomandata dalle ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2013), tutte le donne HIV-positivo in gravidanza iniziano una terapia antiretrovirale e la continuano non solo dopo il parto, durante l'allattamento, ma anche successivamente per tutta la vita.

Questa strategia ha degli indubbi vantaggi: ha effetti benefici sulla salute della madre che inizia il trattamento in una fase precoce della malattia, evita ripetute interruzioni e riprese della terapia in contesti con alti tassi di fertilità, assicura massima efficacia protettiva nelle gravidanze successive e riduce la trasmissione sessuale.

In Malawi questa strategia è stata implementata dal Luglio 2011 con un regime basato su tenofovir, lamivudina ed efavirenz, con una raccomandazione di allattare fino a 2 anni. Questo regime antiretrovirale ha molti vantaggi: contiene 2 farmaci attivi anche contro l'HBV, può essere usato con i farmaci anti-tubercolari, ha una potenza elevata ed è combinato in una singola pillola. Tuttavia esistono preoccupazioni relative ai potenziali effetti sulla funzionalità renale e sul metabolismo osseo nei bambini esposti al tenofovir. Inoltre l'accettabilità e l'aderenza al trattamento associate con questa strategia non sono note.

Nel corso del 2013 e del 2014 si è provveduto all'arruolamento delle donne in gravidanza in Malawi che hanno iniziato la terapia antiretrovirale secondo la Opzione B-Plus e dei loro bambini.

Lo studio, viene effettuato in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio.

Nel corso del 2015 sono stati effettuati i seguenti studi:

Studio di farmacocinetica. In questo studio sono state misurate le concentrazioni dei farmaci nel latte materno e nei bambini allattati. E' stato dimostrato che mentre la lamivudina e l'efavirenz raggiungono concentrazioni significative nel latte materno questo non si verifica con il tenofovir che si ritrova solo in tracce nel latte. Nei bambini esposti, le concentrazioni dei farmaci sono basse, un risultato rassicurante in relazione a possibili effetti collaterali dei farmaci assunti dalla madre.

Studio di aderenza al trattamento e sulla risposta virologica materna. Per questo studio sono state valutate le concentrazioni dei farmaci antiretrovirali nel plasma materno e sono stati determinati i

livelli di carica virale a un anno di trattamento. I risultati hanno dimostrato un alto livello di aderenza al trattamento (> 90% delle donne avevano concentrazioni di farmaci nel range terapeutico) e una buona risposta virologica a un anno confermando l'efficacia della terapia in questa popolazione di donne in stadi precoci della malattia.

Studio sulla crescita nei bambini esposti e non-esposti al tenofovir. In questo studio sono stati valutati gli indici di crescita nella popolazione dei bambini dell'Option B-plus (esposti al tenofovir) e in una popolazione simile di bambini in Malawi le cui madri ricevevano una combinazione di farmaci che non comprendeva il tenofovir. Lo studio ha dimostrato che gli indici di crescita erano simili nelle due coorti, suggerendo una relativa sicurezza del tenofovir per quanto riguarda la crescita dei bambini.

Studio sui marcatori ossei. In questo studio sono state effettuate le determinazioni dei marcatori di formazione e riassorbimento osseo nei campioni dei bambini esposti durante la gravidanza e l'allattamento al tenofovir. I risultati non hanno dimostrato un significativo impatto dell'esposizione al tenofovir relativamente ai marcatori, che presentano livelli simili a quelli della popolazione dei bambini normali non esposti al tenofovir.

### **Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development”.**

*Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute.*

Scopo del progetto, condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2015 è iniziata la valutazione dei sieri ottenuti da studi clinici condotti dall'ISS in saggi di neutralizzazione dell'entrata del complesso Tat/Env e del virus (infezione) in cellule dendritiche (DC). In particolare, è stata valutata l'inibizione dell'uptake del complesso Tat/Env da parte di DC con sieri positivi o negativi per anticorpi anti-Tat ottenuti da individui infetti e/o vaccinati con Tat, Env, o Tat/Env, arruolati in diversi studi clinici sponsorizzati dall'ISS. I risultati ottenuti indicano che i sieri dei pazienti vaccinati, ma non quelli del gruppo di controllo, neutralizzano l'ingresso del complesso Tat/Env in DC e l'infezione di tali cellule da parte del virus HIV-1. Di particolare interesse per l'utilizzo del vaccino Tat la dimostrazione che anticorpi anti-Tat sono stati indotti dal vaccino (costituito da Tat di sottotipo B, TatB) anche in soggetti sudafricani infettati con ceppi virali appartenenti prevalentemente al sottotipo C e quindi molto diversi dal sottotipo B, e che questi

anticorpi erano in grado di neutralizzare l'ingresso del complesso Tat/Env in DC, sia che fosse di tipo B o C. Inoltre, la vaccinazione dei volontari sudafricani con TatB ha indotto anticorpi in grado di riconoscere Tat appartenenti ad altri sottotipi (A, C, D), suggerendo che il vaccino TatB potrebbe funzionare contro molti dei sottotipi virali circolanti nel mondo.

Sulla base di questi risultati è iniziata la messa a punto delle condizioni sperimentali per valutare se altri tipi cellulari di rilevanza patogenetica nell'infezione da HIV-1 (linfociti T, cellule endoteliali, monociti/macrofagi) sono in grado di internalizzare la proteina Tat e con quale modalità. A questo riguardo è stato determinato che cellule endoteliali (EC) attivate da citochine infiammatorie presenti nel siero di soggetti HIV-1+ acquisiscono la capacità di internalizzare la proteina Tat con modalità analoghe ed in misura comparabile a quella già dimostrata per le DC. Il dato è molto importante perché le EC costituiscono il 7% di tutte le cellule dell'organismo, facendone potenzialmente uno dei reservoir più importanti di HIV.

**Progetto: Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia.*

L'obiettivo del progetto è quello di studiare i fattori virali e dell'ospite che possano influenzare la risposta alla terapia con farmaci contro l'HCV ad azione antivirale diretta (terapia DAA) senza Interferon (IFN) e la progressione della malattia nei pazienti co-infetti HIV/HCV. Il progetto, condotto nel Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS, prevede lo studio dell'espressione di geni stimolati dall'interferon (ISGs = IFN-Stimulated Genes) nei pazienti infetti per definire i marcatori coinvolti nella modulazione della risposta alla terapia, i meccanismi che correlano la "Interferon-gamma-induced protein" 10 (IP-10) con la "sustained virological response" (SVR) in pazienti co-infetti HIV/HCV e la suscettibilità genetica dell'ospite in relazione ai polimorfismi dell'Interleuchina-28B (IL-28B). I risultati preliminari indicano che i pazienti co-infetti HIV/HCV e quelli mono-infetti HCV presentano livelli plasmatici comparabili di IP-10 e superiori in modo statisticamente significativo rispetto a quelli nei donatori sani. In entrambi i gruppi di pazienti è stato evidenziato un aumento statisticamente significativo delle sottopopolazioni linfocitarie e dei markers di attivazione, a tempi diversi dall'inizio della terapia. Abbiamo quindi esaminato le possibili correlazioni tra IP-10 plasmatica ed espressione di markers linfocitari. I risultati indicano che IP-10 plasmatica presenta una significativa correlazione con i markers espressi su sottopopolazioni linfocitarie CD4+ e CD8+. Il dato che tali markers identifichino due popolazione distinte

nell'ambito della cellule CD4+ e CD8+, suggerisce uno studio approfondito su altre molecole correlate a diverse attività biologiche, ad esempio geni interferon indotti, che se associati a IP-10 possono rappresentare ulteriori biomarkers identificativi della progressione dell'infezione o della efficacia della terapia.

**Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.**

*Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia.*

Dati recenti mostrano che la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall'11% nel 1992 al 32% nel 2007 e al 27,1% nel 2015 (Rapporto COA, 2015). Molte di questi stranieri provengono da regioni geografiche dove circolano sottotipi diversi da quelli presenti in Italia. Questo quadro ha un notevole impatto sullo stato della diffusione del virus nella popolazione generale, poiché favorisce la comparsa di varianti virali finora sconosciute nel nostro Paese. I differenti sottotipi possono presentare una diversa la risposta alle terapie antiretrovirali, avere mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia, presentare una differente sensibilità e specificità ai test diagnostici e determinare una diversa velocità di progressione della malattia. Inoltre, la difficoltà per la persona migrante infettata da HIV ad accedere ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale determina una minore possibilità di monitorare nei tempi appropriati la carica virale e una maggiore probabilità che le persone migranti in trattamento con cART siano scarsamente aderenti alla terapia. Tutto questo costituisce un potenziale pericolo per l'introduzione nel territorio di varianti virali resistenti alla terapia.

Numerosi marcatori di immunoattivazione sono stati associati alla morbilità e mortalità nelle persone infette. Le chemochine giocano un ruolo centrale nella risposta immune all'infezione da HIV. L'IP-10, ad esempio, è una chemochina indotta dall'interferone  $\gamma$  e la sua espressione, insieme a quella del ligando, è stimolata durante l'infezione da HIV. Alti livelli di IP-10 sono stati rilevati nel plasma di individui infetti durante l'infezione primaria, suggerendo che i livelli di IP-10 possano essere predittivi di rapida progressione della malattia, ancor più che l'RNA virale e la conta delle cellule CD4+. Inoltre, la risposta immunitaria può variare a seconda sia della variante di HIV infettante, sia della risposta immune dell'ospite.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sta conducendo un progetto, iniziato alla fine del 2014, con l'obiettivo di rilevare biomarcatori infiammatori e virali in grado di predire, monitorare e valutare l'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti di etnie diverse, quali gli individui

migranti e gli autoctoni, che presentano un diverso background genetico ed immunologico e sono infettati da varianti di HIV differenti. In particolare, vengono determinati i livelli plasmatici di citochine infiammatorie primarie e secondarie e antinfiammatorie e in particolare della proteina IP-10, la cui espressione viene stimolata durante l'infezione primaria da HIV. Vengono inoltre valutati la presenza e il numero di copie di DNA virale integrato e non integrato. Infine vengono comparati i livelli dei biomarcatori di infiammazione, lo stato immunologico e virologico del paziente e lo stadio di progressione della malattia.

Lo studio è longitudinale e randomizzato su una coorte di migranti HIV+ ed una coorte di individui HIV+ autoctoni.

Al momento sono stati arruolati complessivamente 66 pazienti, di cui 33 autoctoni e 33 migranti.

I dati di viremia plasmatica sono stati ottenuti con un saggio che permette di rilevare un valore soglia di 37 copie/ml, mentre per quantificare il DNA provirale totale e non integrato è stata utilizzata una Real Time PCR quantitativa.

Per studiare il ripristino della funzionalità del sistema immunitario stiamo effettuando uno studio citofluorimetrico di marcatori fenotipici e di attivazione, comparando i livelli di CD4+ e CD8+ e analizzando le sottopopolazioni linfocitarie (intermediate ed effector memory).

Lo studio è longitudinale e randomizzato su una coorte di migranti HIV-positivi ed una coorte di individui HIV-positivi autoctoni.

### **Caratteristiche delle persone che vivono con HIV/AIDS in Italia: uno studio cross-sectional**

*Progetto finanziato dalla Ricerca finalizzata 2009.*

Diverse tipologie di indagini epidemiologiche contribuiscono a delineare la dinamica dell'epidemia da HIV nel nostro Paese: la sorveglianza dei casi di AIDS, che fornisce informazioni sulle persone con la malattia conclamata e sui decessi ad essa correlati; la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (1), che provvede a dare indicazioni sulle caratteristiche delle persone che contraggono attualmente l'infezione e, infine, studi di prevalenza su particolari gruppi di popolazione che forniscono una fotografia sulla diffusione dell'infezione da HIV in sottogruppi (donne in gravidanza, consumatori di sostanze per via iniettiva, donatori di sangue, maschi che fanno sesso con maschi, persone con una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa, stranieri, carcerati) a diverso rischio di contagio.

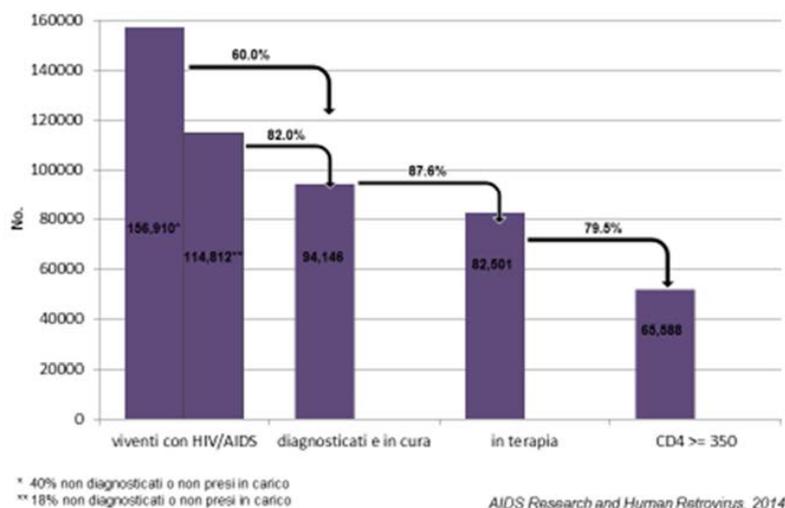
Con l'introduzione, nel 1996, delle nuove terapie antiretrovirali (ART) è aumentata la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV ed è diminuito il numero dei decessi correlati all'AIDS,

trasformando così l'infezione da HIV in un'infezione cronica. Tuttavia, in Italia non sono disponibili informazioni in merito a quante sono le persone che vivono con l'infezione da HIV, quante di queste sono in trattamento antiretrovirale e quali sono le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali.

Per questo motivo è stato progettato uno studio trasversale (*Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*) mirato a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico e terapeutico.

Lo studio è gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. In una prima fase è stata condotta un'indagine a livello nazionale per conoscere il numero dei centri clinici di Malattie Infettive, presenti in Italia che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che prescrivono e somministrano terapia antiretrovirale. I risultati di questa prima fase sono stati pubblicati nel Notiziario dell'ISS n. 26 vol 7-8. 2013 e in un articolo internazionale (Camoni L. et al *AIDS research and human retroviruses 2015*). Questo primo censimento del 2012 ha rilevato 173 centri clinici di Malattie Infettive che avevano in carico pazienti HIV-positivi. Sono risultati 94.146 persone HIV-positive in carico in Italia, l'87,6% di questi era in ART. Tra le persone in ART, il 79,5% avevano  $CD4 > 350$  cell/ $\mu$ L (linfociti responsabili della risposta immunitaria). Da questi risultati e considerando la conta dei CD4 come proxy della carica virale, è stato possibile costruire la prima HIV Continuum of Care per l'Italia (Figura 1), stimando la prima barra con dati presenti nella letteratura internazionale

Figura 1. HIV continuum of care, 170 Centri Clinici, Italia, 2012



Nel 2014 si è conclusa la seconda fase dello studio. Attraverso un campionamento stratificato per aree geografiche, per Aree Funzionali Regionali (FUR) e per genere, età, nazionalità, modalità di trasmissione sono stati selezionati 12 Centri Clinici Italiani per un totale di circa 12.000 pazienti. Lo scopo di questa seconda fase è quello di ottenere un profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico delle persone che vivono con l'infezione da HIV; di stimare il numero minimo e la prevalenza delle persone che vivono con l'HIV e di indirizzare i programmi di prevenzione verso popolazioni che risultano maggiormente colpite e ottimizzare così l'impiego delle risorse economiche per la prevenzione e per la cura. Nel 2015 sono stati elaborati i dati raccolti e i primi risultati sono stati pubblicati sul Notiziario 2016 dell'ISS n. 29(3):11-14. L'obiettivo è stato stimare il numero e la prevalenza delle persone in cura che vivono con l'HIV in Italia e costruire un HIV Continuum of Care e cioè una descrizione del percorso di diagnosi e cura delle persone HIV-positive e si sviluppa come di seguito: quante persone sono diagnosticate con l'HIV e sono in cura; di queste, quante sono in terapia antiretrovirale (ART) e, di queste ultime, quante persone hanno la carica virale soppressa, cioè non hanno più presenza di virus rilevabile nel sangue (<50 copie/mL). Tale strumento è utile a monitorare la qualità delle cure delle persone con l'HIV e nel contempo a valutare l'estensione della soppressione virale a livello di popolazione contribuendo agli sforzi per ridurre ulteriormente la trasmissione dell'HIV. L'analisi