

italiano”). Il progetto ha l’obiettivo di individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all’infezione da HIV/AIDS e facilitarne l’accesso e la fruibilità alle strutture psico-socio-sanitarie governative e non. La ricerca prevede un confronto tra le strategie di intervento più efficaci messe in atto in aree geografiche del Nord, del Centro e del Sud Italia, nonché l’individuazione di buone prassi per l’attuazione di programmi di prevenzione ed intervento a tutela della salute del cittadino straniero.

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 2007 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.

Studi propedeutici alla sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina 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 in qualità di Sponsor ha condotto e concluso, nel 2005, la sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell’assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo, ISS P-001) e sieropositivi (approccio terapeutico, ISS T-001), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat. 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, sia cellulo-mediata).

Nel 2007 è stato protratto il follow-up dei volontari della fase I all’interno dei due studi non interventistici, ISS OBS P-001 ed ISS OBS T-001, il cui scopo principale è il monitoraggio nel tempo della risposta immune indotta dalla vaccinazione. Sono stati, inoltre, attivati due studi osservazionali di fondamentale importanza per lo sviluppo degli studi di Fase II sul vaccino Tat. Uno studio (ISS OBS T-002) è basato su soggetti sieropositivi in terapia HAART efficace, l’altro

(ISS OBS T-003) su soggetti sieropositivi asintomatici. Entrambi gli studi sono stati concepiti al fine di ampliare le conoscenze sul ruolo protettivo della risposta immunitaria naturale al Tat nella progressione della malattia.

Sulla base del successo ottenuto nella fase I, è iniziata, nel 2007, l'organizzazione per la conduzione delle 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. E' fondamentale ricordare che l'ISS ha iniziato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV per la preparazione di siti in grado di ospitare e condurre trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. Queste collaborazioni sono andate rinforzandosi nel tempo a seguito di progetti in comune sia di intervento nei programmi di lotta contro l'HIV/AIDS stabiliti dai rispettivi governi africani, sia di ricerca.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente finanziato dall'Istituto fino alla conclusione della fase I, a partire dagli studi di base e passando per le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie).

Collaborazione Italia-USA.

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

All'interno del Programma congiunto Italia-USA, sono stati sperimentati e comparati in primati non umani vari candidati vaccinali basati sugli antigeni Env e Tat di HIV-1 e Gag e Nef di SIV somministrati in approcci di priming mucosale (intranasale ed intratracheale) con vettori adenovirali esprimenti i suddetti antigeni, seguito da boosting sistemico mediante inoculazione per via sottocutanea (Tat) e intramuscolare (Env e Nef) delle proteine corrispondenti coadiuvate da Alum o da MPL-SE (monophosphoryl lipid A stable emulsion). I risultati di questi studi sono stati oggetto di pubblicazione nel 2007 e 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 $\Delta V2$ Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, ed adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e $\Delta V2$ -Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS. Inoltre, in un approccio mucosale, la vaccinazione intranasale con Tat associato ad Env e/o Gag e l'adiuvante LT-K63 si è dimostrata sicura ed immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni.

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 di questo progetto quinquennale 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 2007 (quarto anno di attività del progetto) sono in linea con quanto specificato nel programma nell'atto della presentazione del progetto. Nel 2007 sono inoltre iniziate le attività di due nuovi 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 (VIIV, "Very Innovative AIDS Vaccine") con data d'inizio al 1 gennaio 2005. L'Istituto è il coordinatore di questo progetto, che coinvolge collaboratori appartenenti a 3 Paesi europei. Il programma del VIIV, proseguito nel 2007, 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, sia per il batterio della tubercolosi.

Un altro Progetto Europeo è lo studio NEAT. Nato nel 2007 il progetto NEAT (European AIDS Treatment Network), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, rappresenta la risposta italiana all'esigenza di costruire una piattaforma comune per le strategie terapeutiche nell'infezione da HIV in Europa. La ricerca europea in questo campo si avvale, infatti, di centri di eccellenza, che negli ultimi 25 anni hanno conseguito risultati di alto valore scientifico e hanno contribuito in maniera sostanziale ai grandi successi che hanno cambiato la storia di questa malattia. Il progetto NEAT integra ed armonizza queste risorse ed energie, "capitalizzandole" nel contesto di un network permanente. La costruzione di una rete stabile rappresenta, infatti, il presupposto per condurre grandi studi clinici indipendenti che possano rispondere alle principali, e sempre attuali, domande della terapia antiretrovirale: quando e come iniziare il trattamento, quando e come cambiarlo.

Per tutta la durata del progetto (5 anni) 16 paesi europei costituiranno un network formato da circa 40 istituzioni partners, rappresentative della ricerca su HIV/AIDS in Europa. Con un processo che potrebbe definirsi "a raggiera" queste istituzioni possono a loro volta coinvolgere altre, di minore rilevanza internazionale ma comunque importanti a livello nazionale. Ne deriva una struttura complessa ma funzionale, articolata in "workpackages" (aree di interesse generale: dal "trial management" all'"education and training" alla immunologia, ecc) e "task forces" (veri e propri gruppi di lavoro sui principali aspetti della ricerca clinica nell'infezione da HIV), ai quali partecipano oltre 450 ricercatori e 350 centri affiliati, rappresentativi di agenzie pubbliche, università, organizzazioni non-governative, istituzioni. Il NEAT opera in 3 principali campi di attività: 1) Integrazione e armonizzazione. Basandosi sui principi informatori dell'Unione Europea, quest'area prevede un processo di omogeneizzazione e armonizzazione sia delle procedure che delle risorse, con un'attenzione particolare al raggiungimento di standard qualitativi elevati. 2) Ricerca clinica. Appartengono a quest'area tutti gli aspetti relativi a clinica e terapia dell'infezione da HIV, compresa la confezione HIV/HCV e la conduzione di trial clinici innovativi e "strategici", che rispondano ai principali quesiti terapeutici, includendo anche le problematiche dell'immunoterapia e delle complicazioni dell'infezione da HIV, sia note che emergenti. 3) Diffusione dell'eccellenza. Più che un'area operativa, questo tema rappresenta un obiettivo irrinunciabile del NEAT: l'estensione a tutto il territorio europeo delle conoscenze e della cultura scientifica attraverso riunioni e attività educazionali, e la promozione della mobilità delle risorse umane e degli scambi tra nazioni.

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 già citato progetto "AIDS & Mobility - National Focal Point" (1997/2007), 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 (2005/2007)". 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 2007 sono stati effettuati studi per lo sviluppo di un vaccino mucosale preventivo e terapeutico 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, sia di proteine (wild type e modificate) (Tat, Env);
- lo sviluppo di polimeri biocompatibili (copolimeri a blocchi, nano-, micro-sfere) da utilizzare come sistemi di delivery di antigeni vaccinali (proteine native e/o vettori DNA);
- la valutazione sia in vitro, sia in vivo della tossicità di questi polimeri; la valutazione nel modello del primate non umano sul loro uso come sistema delivery di antigeni vaccinali;
- lo sviluppo del modello murino di infezione e di efficacia con nuove varianti di HSV-1 e -2;
- la generazione, produzione e titolazione in vitro ed in vivo di stock di virus chimerici SIV/HIV di clade C da utilizzare come challenge nel modello di efficacia del primate non umano;
- gli studi di patogenesi nel modello del primate non umano di virus chimerici SIV/HIV di Clade C e di varianti virali, in particolare nella regione Env, potenzialmente utili come antigeni vaccinali;
- la valutazione della immunogenicità ed efficacia protettiva dei migliori candidati vaccinali nel modello animale del primate non umano.

Studi in Africa per la 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 dell'OMS/UNAIDS indicano che alla fine del 2007 era di circa 36 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 4 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 e dello Swaziland allo scopo di effettuare studi preliminari a trial vaccinali di fase II/III in Sudafrica con il vaccino basato sulla proteina Tat. Questi studi sono proseguiti nel corso del 2007.

Nel corso del 2007 sono anche proseguiti gli studi sulle 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.

Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV)

Nel trattamento dell’infezione da HIV sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica nuovi farmaci basati su innovativi meccanismi d’azione (inibitori della fusione, inibitori dell’integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi farmaci rappresentano, per molti pazienti già trattati con farmaci appartenenti alle principali classe terapeutiche fin qui disponibili, nuove terapie di salvataggio con buoni presupposti di risposta terapeutica. Le informazioni disponibili sulla efficacia e sulla tossicità a lungo termine di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono peraltro tuttora limitate, ed è quindi importante valutarne l’uso attraverso studi osservazionali svolti in centri clinici di riferimento. A questo scopo è stato avviato nell’ultimo anno lo studio di coorte NIA, della durata minima prevista di 3 anni, coordinato dall’ISS, che prevede nell’ambito della normale pratica clinica la raccolta di dati sia di natura clinica che paziente-centrati. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, la valutazione dell’impatto dei nuovi regimi sulla qualità della vita, l’identificazione di indici predittivi e dei motivi di interruzione della terapia con i farmaci di nuova generazione, e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. Allo studio

partecipano numerosi centri clinici sul territorio nazionale, ed i primi risultati sono previsti per il 2009.

Formazione del Gruppo PROMote.

E' stato messo a punto ed avviato, nel corrente anno, un progetto di ricerca sull'utilizzo dei Patient Reported Outcomes (PROs) come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari nella ricerca e nella pratica clinica.

I PROs, o "esiti" riferiti dal paziente, permettono di descrivere, misurare e valutare lo stato di salute del paziente attraverso la sua stessa percezione della propria condizione di salute, fornendo una maggiore attendibilità alla valutazione complessiva del livello del proprio benessere. I PROs trovano applicazione anche nella conduzione di valutazioni economiche in ambito sanitario, nella valutazione comparativa (ad esempio) dei benefici derivanti da diversi interventi terapeutici disponibili.

Il gruppo Promote, all'interno del' European AIDS Treatment Network (NEAT), nell'ambito degli studi sulla valutazione di efficacia e sicurezza di diverse strategie terapeutiche anti-HIV, coordina ed è responsabile degli aspetti relativi alla valutazione della qualità della vita correlata alla salute e della farmacoeconomia.

Progetto Lipo-QoL.

Il Progetto Lipo-QoL è relativo alla valutazione della qualità della vita di pazienti con infezione da HIV sottoposti ad intervento chirurgico correttivo per lipoatrofia facciale.

Le alterazioni dello schema corporeo frequentemente associate alla terapia HAART sono estremamente rilevanti per il paziente, che deve affrontare diverse problematiche legate al mutamento della propria immagine corporea, come (ad esempio) una più facile identificazione sociale della propria condizione di sieropositivo. La sindrome lipodistrofica consiste in alterazioni metaboliche associate ad accumuli adiposi in sedi anomale e/o deplezione del grasso in particolari distretti. Le incognite tuttora presenti riguardo la definizione, la patogenesi e l'evoluzione nel tempo di tale sindrome rendono al momento difficoltoso lo sviluppo di strategie per la prevenzione e la terapia dei vari aspetti legati all'alterata distribuzione del grasso corporeo.

Essendo la lipoatrofia facciale una delle manifestazioni più eclatanti e stigmatizzanti legate alla sindrome lipodistrofica, è stato ipotizzato un suo impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. A fronte della necessità di approfondimento di tale tematica lo studio LipoQoL si è posto l'obiettivo di valutare l'impatto dell'intervento correttivo facciale sulla qualità della vita in pazienti HIV+ affetti da lipoatrofia facciale. I risultati di questo studio saranno disponibili nei prossimi mesi.

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, comunicati ai Comitati Etici, hanno indicato 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 stato completato nel 2007 e l’analisi finale del trial è in corso. I dati preliminari confermano che Indinavir ha effetti terapeutici nel stadi iniziali di malattia e effetti terapeutici transienti negli stadi avanzati. Sulla base di questi risultati è stato avviato, con finanziamenti dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), un secondo studio di fase II, approvato dai Comitati Etici per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato con Indinavir in combinazione con chemioterapia. In base ai risultati della sperimentazione, sarà possibile valutare l’approvazione di questi farmaci per l’indicazione contro tumori solidi e di origine ematopoietica.

Produzione bibliografica più rilevante

Nel corso del 2007, 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. Sirianni MC, Campagna M, Scaramuzzi D, Carbonari M, Toschi E, Bacigalupo I, Monini P, Ensoli B. Control of human herpes virus type 8-associated diseases by NK cells. Ann N.Y. Acad Sci. 2007, 1096: 37-43.

2. Titti F., Cafaro A., Ferrantelli F., Tripiciano A., Moretti S., Caputo A., Gavioli R., Ensoli F., Robert-Guroff M., Barnett S., and Ensoli B. Problems and emerging approaches in HIV/AIDS vaccine development. Exp. Opin. Emerg. Drugs, 2007, 12:23-48.
3. Demberg T., Florese R.H., Heath M.J., Larsen K., Kalisz I., Kalyanaraman V.S., Lee E.M., Pal R., Venzon D., Grant R., Patterson L.J., Koriath-Schmitz B., Buzby A., Dombagoda D., Montefiori D.C., Letvin N.L., Cafaro A., Ensoli B., and Robert-Guroff M. A replication-competent Ad-HIVtat and –HIVenv priming/1 Tat and Envelope protein boosting regimen elicits enhanced protective efficacy against SHIV89.6P challenge in rhesus macaques. J. Virol., 2007, 81:3414-3427.
4. Maggiorella M.T., Sernicola L., Crostarosa F., Belli R., Pavone-Cossut M.R., Macchia I., Tenner-Racz K., Racz P., Ensoli B., and Titti F. Multiprotein Genetic Vaccine in the SIV-Macaca animal model: a promising approach to generate sterilising immunity to HIV infection. J. Med. Primatol., 2007, 36:180-194, 2007.
5. Bråve A., Hinkula J., Cafaro A., Eriksson L.E., Srivastava I.K., Magnani M., Ensoli B., Barnett S.W., Wahren B., Rollman E. Candidate HIV-1 gp140ΔV2, Gag and Tat vaccines protect against experimental HIV-1/MuLV challenge. Vaccine, 2007, 25:6882-6890.
6. Voltan R., Castaldello A., Brocca-Cofano E., Altavilla G., Caputo A., Laus M., Sparnacci K., Ensoli B., Spaccasassi S., Ballestri M., and Tondelli L. Preparation and characterization of innovative protein-coated poly(methylmethacrylate) core-shell nanoparticles for vaccine purposes. Pharm. Res., 2007, 24:1870-1882.
7. Ensoli B. AIDS Vaccine Integrated project (AVIP): a Consortium funded by the FP-6 EU Program. In: The Parliament Magazine, Issue 257 (November 26, 2007).
8. Titti F., Cafaro A., Fanales-Belasio E., Maggiorella M.T., Caputo A., and Ensoli B. Biocompatible anionic polymeric microparticles as promising delivery system for HIV/AIDS vaccine antigens. 25th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, September 10-13, 2007, Monterey CA (Abs No. 92, page 159).

9. Hammer D., Maggiorella M.T., Federico M., Titti F. and Ensoli B. Implications of HIV-1 Tat and Nef in B cell functions and disfunctions in a preclinical model of HIV-1 infection. *Società Italiana di Virologia (SIV), 7th National Congress of the Italian Society of Virology*, June 24-26, 2007, Orvieto (Abs No. 29, page 63).
10. Titti F., Ferrantelli F., Cafaro A., Maggiorella M.T., Sernicola L., Schiavoni I., Olivieri E., Farcomeni S., Pavone-Cossut M.R., Srivastava I., Barnett S., Monini P., Ensoli B. Parenteral and mucosal immunization with Tat and LV2 Env combined followed by mucosal SHIV challenge. *Mucosal Immunity and HIV/AIDS Vaccines Conference*, October 28-30, 2007, Veyrier-du-Lac, France (page 91).
11. Ensoli B, Nappi F, Ferrantelli F and Buttò S. Meccanismo di infezione dei virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1, HIV-2, SIV). *Enciclopedia Medica Italiana*, 2007. Vol. XIII, coll. 1113-1119; Agg. I, coll. 6404-6420, Agg. II, coll. 5085-5089.
12. Suligo B, Boros S, Camoni L, Lepore D, "Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2006" *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol 20 n. 6 supplem 1, 2007.
13. L. Camoni, M.C. Salfa, V. Regine, C. Pasqualini, V. Borghi, G. Icardi, F. Curtale, A. Ferro, B. Suligo. HIV incidence estimate among non-nationals in Italy, *European Journal of Epidemiology*, 22:813-817, 2007.
14. B. Longo, Camoni L, Suligo B. L'invecchiamento della popolazione con HIV/AIDS in Italia, (abstract) *XXI Congresso Nazionale AIDS e Sindromi correlate*, Rimini, 17-20 ottobre 2007, pag. 11.
15. Giuliani M, Cordiali-Fei O, Castilletti C, Di Carlo A, Palamara G, Boros S, Rezza G. Incidence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection among HIV-uninfected individuals at high risk for sexually transmitted infections. *BMC Infect. Dis.* 2007 Dec 5;7:143.
16. D'Arrigo R, Ciccozzi M, Gori C, Montieri S, Aquaro S, Bellagamba R, Boumis E, Di Perri G, Pizzi D, Antinori A, Rezza G, Perno CF. gp41 sequence variability in HIV type 1 non-B subtypes infected patients undergoing enfuvirtide pressure. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Oct;23(10):1296-302.

17. Serraino D, Piselli P, Busnach G, Burra P, Citterio F, Arbustini E, Baccarani U, De Juli E, Pozzetto U, Bellelli S, Polese J, Pradier C, Dal Maso L, Angeletti C, Carrieri MP, Rezza G, Franceschi S, Immunosuppression and cancer study group. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer*. 2007 Sep;43(14):2117-23. Epub 2007 Aug 30.
18. Ciccozzi M, Montieri S, Salemi M, De Oliveira T, Dorrucchi M, Sinicco A, De Luca A, Giuliani M, Balotta C, Rezza G. An outbreak of HIV-1 subtype G among Italian injecting drug users *AIDS*. 2007 May 31;21(9):1213-5.
19. Madeddu G, Calia GM, Logivu C, Mannazzu M, Maida I, Babudieri S, Campus ML, Rezza G, Mura MS. The changing face of the HIV epidemic in Northern Sardinia: increased diagnoses among pregnant women. *Infection*. 2007 Feb;35 (1):19-21.
20. Dorrucchi M, Rezza G, Porter K, Philips A, Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe collaboration. Temporal trends in postseroconversion CD4 cell count and HIV load: the Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe Collaboration, 1985-2002. *J Infect Dis*. 2007 Feb 15;195(4):525-34. Epub 2007 Jan 10.
21. Laura Spizzichino, Giovanna Pedone, Pietro Gattari, Anna Maria Luzi, Pietro Gallo, Rudi Valli and Giovanni Rezza. The female condom: knowledge, attitude, and willingness to use. The first Italian study. *Ann Ist Super Sanità* 2007 | Vol. 43, No. 4: 419-424.
22. L. Cacciani, A. Rosano, S. Boros, A. Colucci, L. Camoni, B. Suligoj, G. Rezza, G. Baglio. Incidenza di AIDS tra gli stranieri in Italia. Università Cattolica del Sacro Cuore – A. Gemelli, Roma. Rapporto Osservasalute. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane – 2007. FCM s.n.c., Milano, 2007 p.303-305.
23. A. Colucci, P. Gallo, A.M. Luzi. Una rete per la prevenzione della salute della persona straniera. In IX Convegno Fragilità sociale e tutela della salute: dalle disuguaglianze alla corresponsabilità (Atti a cura di L. Penna, S. Geraci, R. Guerra). Rapporti ISTISAN 07/14;39-43.
24. T. Prestileo, A.M. Luzi, G. Cassarà, P. Gallo, A. Colucci. Infezione da HIV/AIDS nella

- popolazione migrante. Report del National Focal Point italiano. In *Infezione da HIV nella popolazione femminile* (a cura di T. Prestileo, E. Rubino, G. Guarneri, G. Catalano). Edizioni ANLAIDS, Palermo, 2007.
25. A.M. Luzi e A. Colucci. Considerazioni e prospettive. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2007; 20(4):16-17.
26. A.M. Luzi e A. Colucci. L'intervento di counselling telefonico nella prevenzione dell'infezione da HIV. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2007; 20(4):7-10.
27. A. Colucci, R. Valli e P. Gallo. I bisogni informativi della popolazione generale e di target specifici nell'ambito dell'infezione da HIV. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 2007; 20(4):11-15.
28. A.M. Luzi, A. Colucci, P. Gallo. Italy. Community needs – community responses. *Trend reports on migration and HIV/AIDS in Europe*. NIGZ AIDS & Mobility Europe. December 2007, p. 98-105.
29. Sandini S., La Valle R., De Bernardis F., Macrì C., Cassone A. The 65-kilodalton mannoprotein gene of *Candida albicans* encodes a putative β -glucanase adhesion required for hyphal morphogenesis and experimental pathogenicity. *Cellular Microbiology*. 2007; 9(5):1223-1238.
30. Palma C., Iona E., Giannoni F., Pardini M., Brunori L., Orefici G., Fattorini L., Cassone A. The Ag85B protein of *Mycobacterium tuberculosis* may turn a protective immune response induced by Ag85B-DNA vaccine into a potent but non-protective Th immune response in mice. *Cell Microbiol*. 2007; 9(6):1455-1465.
31. De Bernardis F., Liu H., O'Mahony R., La Valle R., Bartollino S., Sandini S., Grant S., Brewis N., Tomlinson I., Bassett R. C., Holton J., Roitt I.M., Cassone A. Human Domain Antibodies inhibit virulence traits of *Candida albicans* and confer passive protection against vaginal candidiasis. *J Infect Dis* 2007 Jan 1; 195(1):149-57.
32. Cassone A., De Bernardis F., Santoni G. Anticandidal Immunity and Vaginitis : Novel Opportunistic of Immune Intervention. *Infect Immun* 2007 Oct; 75(10):4675-86.

33. Rachini A., Pietrella D., Lupo P., Torosantucci A., Chiani P., Bromuro C., Proietti C., Bistoni F., Cassone A., Vecchiarelli A. An anti- β glucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of *Cryptococcus neoformans* in vitro and exerts therapeutic, anti-cryptococcal activity in vivo. *Infect Immun* 2007 Nov; 75(11):5085-94.
34. Tempesta M., Camero M., Bellacicco A.L., Tarsitano E., Lorusso A., Martella V., Decaro N., Del Giudice G., Cassone A., Quaranta A., Buonavoglia C. Caprine herpesvirus 1 vaccine with the LTK63 mutant as mucosal adjuvant induces strong protection against genital infection in goats. *Vaccine* 2007(25):7927-7930.
35. Nisini R., Torosantucci A., Romagnoli G., Chiani P., Donati S., Gagliardi M.C., Teloni R., Sargentini V., Iorio E., Cassone A. β -glucan of *Candida albicans* cell-wall causes the subversion of human monocyte differentiation into dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology* 2007 Nov; 82(5):1136-42.
36. Rezza G., Nicoletti L., Angelini R., Romi R., Finarelli A.C., Panning M., Cordioli P., Fortuna C., Boros S., Magurano F., Silvi G., Angellini P., Dottori M., Ciufolini M.G., Majori G.C., Cassone A., for the ChikV study group. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007; 370:1840-46.
37. Cassone A. Fungal Vaccines and Vaccination: Problems and Perspectives. *Immunology of Fungal Infections* 2007, 465-485.
38. Cassone A. Fungal Vaccines: Real Progress from Real Challenge. *Lancet Infectious Diseases* 2008, 114-124.
39. Galluzzo CM, Germinario EA, Bassani L, Mancini MG, Okong P, Vyankandondera J, Vella S, Giuliano M. Antiretroviral resistance mutations in untreated pregnant women with HIV infection in Uganda and Rwanda. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23:1449-51.
40. Andreotti M, Guidotti G, Galluzzo CM, Mancinelli S, Germano P, Pirillo MF, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Resistance mutation patterns in plasma and breast milk of HIV-infected women receiving highly-active antiretroviral therapy for mother-to-child transmission prevention. *AIDS* 2007; 12:2360-2.

41. Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, Fragola V, Andreotti M, Galluzzo C, Pirillo MF, Weimer LE, Arcieri R, Germinario EA, Amici R, Mancini MG, Monforte A, Castelli F, Caramello P, Vella S; Italian ISS-PART Clinical Centers. Determinants of virologic and immunologic outcomes in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions : the Istituto Superiore di Sanità-Pulsed Antiretroviral Therapy (ISS-PART) study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46:39-47.
42. Pirillo MF, Bassani L, Germinario EA, Mancini MG, Vyankandondera J, Okong P, Vella S, Giuliano M. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. *J Med Virol* 2007; 79:1797-801.
43. Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, Vella S, Narciso P, Corpolongo A, Andreoni M. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy : a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:724-32.
44. d'Ettore G, Zaffiri L, Ceccarelli G, Andreotti M, Massetti AP, Vella S, Mastroianni CM, Vullo V. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained HIV load suppression: four years of follow-up. *HIV Clin Trials* 2007; 8:182-8.
45. Holkman Olsen C, Mocroft A, Kirk O, Vella S, Blaxhult A, Clumeck N, Fisher M, Katlama C, Phillips AN, Lundgren JD; EuroSIDA study group. Interruption of combination antiretroviral therapy and risk of clinical disease progression to AIDS or death. *HIV Med* 2007; 8:707-15.
46. Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, Minutolo A, d'Ettore G, Di Sora F, Montella F, Vullo V, Vella S, Favalli C, Macchi B, Mastino A. Apoptosis-associated gene expression in HIV-infected patients in response to successful antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2007; 79:111-7.
47. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, Pirillo MF, Villani P, Liotta G, Marazzi MC, Mancini MG, Cusato M, Germano P, Loureiro S, Ceffa S, Regazzi M, Vella S, Palombi L. Triple