

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

Nel corso del 2009 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito delle strategie di indagine mirate a comprendere i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV, condotte nel Centro Nazionale AIDS. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per l'ideazione di nuovi farmaci antiretrovirali.

Infine, alla luce della aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, sono continuati studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a co-infezione con EBV, iniziati negli anni precedenti.

Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche per l'anno 2009 sono stati:

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'ISS, è stato avviato nel 2001 allo scopo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV in gravidanza. E' infatti ben noto che l'infezione da HIV, oltre che attraverso i rapporti sessuali e il sangue, può trasmettersi da madre a neonato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento, con un rischio che è considerevolmente più elevato rispetto al rischio di trasmissione sessuale, e che, in assenza di interventi preventivi, è di circa il 20%. Questo rischio può però essere abbattuto attraverso l'applicazione di misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, svolgimento del parto mediante cesareo elettivo, e sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale. In presenza di questi interventi, il rischio si riduce di circa dieci volte, e attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. Poiché la somministrazione di farmaci anti-HIV rappresenta uno dei cardini preventivi contro la trasmissione dell'HIV da madre a neonato, è quindi raccomandato che tutte le donne HIV-positive in gravidanza ed i neonati nelle prime settimane di vita ricevano farmaci anti-HIV. La somministrazione di farmaci in queste particolari circostanze presenta però potenziali rischi sia per la madre sia per il neonato, ed è quindi importante un continuo monitoraggio dei loro effetti. Per approfondire questa delicata tematica, è stato avviato nel 2001 un piano di sorveglianza nazionale, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che ha raccolto negli ultimi otto anni dati di esito relativi ad oltre 1200

gravidezze, permettendo di tracciare un quadro aggiornato della situazione generale su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano che anche nel nostro paese l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli inferiori al 2-3%, in linea con altri paesi europei, senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

Esiste peraltro la necessità di continuare la sorveglianza e di migliorare ulteriormente l'assistenza alle donne gravide con infezione da HIV, in quanto questo particolare scenario è complicato da vari fattori, che comprendono:

- Un alto tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (nel 25% delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione;
- L'elevato tasso di gravidanze non pianificate (non meno della metà fra le donne con HIV), che si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza;
- La continua introduzione nella pratica clinica di nuovi antiretrovirali in assenza di informazioni sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Si segnala a questo proposito la recente introduzione nella pratica clinica di due nuove classi di farmaci, inibitori dell'integrasi e del corecettore CCR5, per i quali i dati di sicurezza in gravidanza sono praticamente nulli.
- La presenza residua, sia pure in misura limitata, di casi di trasmissione, attribuibili a vari motivi, fra cui il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con più difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

I dati raccolti indicano quindi, sia pure nell'ambito di un generale andamento positivo del controllo della trasmissione verticale dell'HIV in ambito nazionale, alcuni punti di auspicabile miglioramento: appare necessario da una parte insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Parallelamente, per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di

gravidezze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

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

Nel corso del 2009 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Come detto precedentemente, nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione ai tassi di morbidità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi.

Gli studi in ISS, che inizialmente sono stati rivolti a definire regimi antiretrovirali brevi, sostenibili nei contesti dei paesi con risorse limitate, si sono recentemente indirizzati a mettere a punto strategie che possano consentire l'allattamento al seno ma che non siano associate al rischio di trasmissione del virus. In particolare si è lavorato sull'ipotesi che la somministrazione di una profilassi antiretrovirale alle donne durante la gravidanza e durante l'allattamento possa rappresentare una strategia efficace. È stato disegnato uno studio clinico su larga scala per determinare se una combinazione di 3 farmaci antiretrovirali somministrata dal secondo trimestre di gravidanza e per 6 mesi dopo il parto è in grado di ridurre significativamente la trasmissione associata all'allattamento e se la strategia è sicura e ben tollerata sia dalla madre sia dai bambini. Lo studio, in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio, viene effettuato in due ospedali del Malawi: uno in area urbana (a Blantyre) e uno in area rurale (nelle vicinanze di Lilongwe). Sono state arruolate 300 donne e circa 150 sono state seguite fino a 12 mesi dopo il parto. Il follow-up continuerà fino a quando tutte le donne e i bambini arruolati avranno raggiunto i 24 mesi di follow-up dopo il parto. Al momento, tra le donne che hanno seguito il protocollo, si sono verificati pochissimi casi di trasmissione supportando l'ipotesi della validità di questa strategia. Inoltre, nelle donne e nei bambini dello studio non si sono riscontrati significativi problemi di tossicità.

I risultati di questo studio potranno fornire informazioni rilevanti per definire le strategie preventive per la trasmissione verticale nei paesi con risorse limitate.

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 2009 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, nonché fornire indicazioni sugli aspetti psico-socio-comportamentali presenti nell'infezione da HIV e nell'AIDS e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono, di seguito, sommariamente descritte.

Progetti Europei

Alcuni progetti, finanziati dall'UE, vedono l'ISS come coordinatore o come partner.

AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP). L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro Nazionale AIDS (ISS), finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di 6 paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia ed Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Dal 2007 il progetto è stato ampliato con l'inclusione di nuovi gruppi di ricerca in Sudafrica ed in Swaziland, prendendo il nome di AVIP/Targeted Third Countries (AVIP/TTC). Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici e nella conduzione di trial clinici di fase I con tali approcci in Europa e nel potenziamento delle capacità cliniche e di laboratorio di siti selezionati in Sudafrica e in Swaziland allo scopo di costruire le basi necessarie alla conduzione di trial clinici avanzati (fasi II e III) con vaccini contro l'HIV/AIDS.

Nel 2009, in virtù dell'estensione di un anno concessa da parte della Commissione Europea si sono completate le attività previste nel Progetto.

Nell'ultima relazione riguardante la valutazione complessiva del progetto, i revisori incaricati dalla Commissione Europea hanno fornito giudizi estremamente lusinghieri su tutte le attività svolte dal Consorzio. Tutte le acquisizioni ottenute grazie agli studi specifici del Progetto AVIP rappresentano un'importante base allo scopo di implementare trials vaccinali di fase II volti a controllare l'infezione da HIV in Europa e nei Paesi Africani.

Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED). E' un "Innovative Project" (IP) finanziato dalla Comunità Europea, coordinato da Novartis e del quale il Centro Nazionale AIDS è un importante partner. Lo scopo del progetto (chiuso nel Novembre 2009) è stato quello di sviluppare approcci innovativi per vaccini contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, utilizzando, come immunogeni, antigeni validati in programmi vaccinali

precedentemente condotti. Il Centro Nazionale AIDS ha contribuito per la parte riguardante l'HIV, con un approccio di immunizzazione combinata con proteina Tat e $\Delta V2$ -Env (Env deleto della regione V2) di HIV su primati non umani. La Combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env si è dimostrata immunogenica e in grado di controllare significativamente la replicazione virale nella fase acuta dell'infezione sia a livello sistemico, sia, in modo particolare, a livello mucosale (rettale) e tessuti linfoidi (linfonodi). Parallelamente alla sperimentazione preclinica, nel 2009 sono iniziate ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate e protette (MUVAPRED Exploration Grant). E' intenzione del Centro Nazionale AIDS continuare tali studi per identificare attività antivirali (ADCC, ADCVI, Neutralizzazione) che siano particolarmente rilevanti nella patogenesi dell'infezione da HIV e che possano costituire la base teorica per l'ideazione e lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici in modelli preclinici e clinici. Al tempo stesso, tale ricerca permetterà di identificare nuovi epitopi delle cellule B, importanti per lo sviluppo di antigeni vaccinali di nuova generazione.

European Vaccines and Microbicides Enterprise(EUROPRISE). EUROPRISE è un "Network of Excellence" (NoE) finanziato dalla Comunità Europea, il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbiciidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il Centro Nazionale AIDS, partecipa in due "Workpackages", condividendo esperienze e metodologie di lavoro sul modello animale dei primati non umani e partecipando allo standardizzazione/sviluppo di protocolli di saggi di neutralizzazione e di valutazione degli effetti antivirali di anticorpi non Env-associati. Inoltre, come contributo di nuove conoscenze in campo vaccinale, il CNAIDS, nel meeting di Budapest (Nov. 2009), ha presentato dati di sicurezza immunogenicità ed efficacia ottenuti in un trial preclinico su primati non umani immunizzati con un sistema innovativo di veicolazione di proteine (Tat) basato su micro particelle biologicamente inerti.

European AIDS Treatment Network(NEAT). Il NEAT è un progetto europeo proposto e coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS. Il progetto 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 NEAT ha

l'obiettivo di integrare e armonizzare tra loro 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 non profit e indipendenti che rispondano alle principali domande della terapia antiretrovirale: quando e come iniziare il trattamento, quando e come cambiarlo, come affrontare una terapia di lungo termine.

Nell'ambito di questo programma, un obiettivo essenziale del NEAT è il coinvolgimento di paesi, in particolare quelli dell'ex Unione Sovietica, con minore esperienza e risorse più limitate, che devono essere messi nelle condizioni di raggiungere rapidamente gli standard di qualità di nazioni con più antica tradizione scientifica e di ricerca.

Il NEAT è arrivato al suo terzo anno di attività, essendo iniziato nel 2007. Il network è formato da 44 istituzioni partners, appartenenti a 16 paesi europei, che sono rappresentative della ricerca su HIV/AIDS in Europa. Queste istituzioni possono a loro volta coinvolgerne 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" all'"immunology", ecc) ai quali partecipano oltre 450 ricercatori e 350 centri affiliati, rappresentativi di agenzie pubbliche, università, organizzazioni non-governative, istituzioni. La "governance" di questa complessa struttura è affidata a uno Steering Committee europeo e ad altri due comitati, l'uno più prettamente scientifico e l'altro più prettamente di "governance", costituiti da esperti mondiali nel settore. Uno staff all'Istituto Superiore di Sanità, costituito da personale tecnico-scientifico e amministrativo e coordinato dal Dipartimento del Farmaco, è preposto al coordinamento di tutto il progetto e delle sue attività.

Nell'ambito della ricerca clinica, gran parte delle risorse del network sono dedicate al NEAT 001, uno studio clinico non profit, multicentrico, multinazionale, nel quale efficacia e sicurezza di due regimi antiretrovirali innovativi (tenofovir/emtricitabina + darunavir e raltegravir+darunavir) sono valutate in 800 persone HIV+ che iniziano la terapia antiretrovirale. I paesi europei coinvolti nel NEAT 001 sono 15 e i centri clinici oltre 90. Attualmente il protocollo dello studio (e dei relativi sottostudi) è stato sottoposto alle autorità competenti per l'approvazione in tutti i paesi partecipanti; le procedure operative sono state scritte e validate e tutte le attività preliminari all'inizio dell'arruolamento sono in fase di conclusione. Grazie ad accordi con le aziende produttrici dei farmaci previsti dallo studio, questi verranno forniti gratuitamente per tutta la durata dello studio (96 settimane). L'inizio degli arruolamenti è atteso entro giugno 2010; lo studio finirà quando l'ultimo paziente arruolato avrà completato le 96 settimane di follow-up.

Sempre nell'ambito della ricerca clinica, il network ha individuato il tema della coinfezione HIV/virus dell'epatite C come un aspetto patogenetico di grande interesse. E' stato così disegnato lo studio PROBE (PRospective OBservational) C, uno studio di coorte su circa 200 soggetti HIV+ con

un'epatite acuta da virus dell'epatite C. Questo studio risponde all'esigenza di raccogliere dati su epidemiologia, storia naturale e modalità di trattamento di una epidemia emergente e ancora non ben caratterizzata, quella dell'epatite acuta da virus C nella popolazione omosessuale HIV+.

Infine, nell'area ricerca clinica si collocano anche gli "Integration Grants", che consistono nel finanziamento di progetti di ricerca (in alcuni casi già in corso) nei quali sono coinvolti più partners di diversi paesi europei.

I principi informatori dell'Unione Europea, cioè "Integrazione" e "Armonizzazione" sono alla base anche del programma di "Education & Training" del NEAT, nell'ambito del quale sono stati finanziati 27 corsi su aspetti diversi dell'infezione da HIV (confezione HIV/HCV, training su aspetti laboratoristici e clinici dell'infezione da HIV, Good Clinical Practices e problemi regolatori) e 4 posizioni di Master o PhD presso istituzioni partners.

EARNEST Trial. Nel 2009 è stato approvato il finanziamento da parte dell' EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) del Trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy). EARNEST è coordinato dal Medical Research Council inglese e l'ISS è uno dei 5 partner europei partecipanti. Lo studio ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. E' stato infatti ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente nei prossimi anni, in considerazione del gran numero di pazienti che iniziano in questi anni una terapia antiretrovirale nei paesi con risorse limitate. Inoltre il recente sviluppo di nuove classi di farmaci ha aumentato le possibilità di disegnare regimi terapeutici potenzialmente efficaci.

Il trial arruolerà 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) e valuterà l'efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia). I pazienti saranno seguiti per 144 settimane e l'endpoint principale sarà rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha anche l'obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (7 siti in 3 paesi dell'Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe e Malawi).

Nell'ambito del trial l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, sarà anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sottostudio sulle secrezioni genitali che ha l'obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) e i livelli dei farmaci nelle secrezioni genitali.

AIDS & Mobility - National Focal Point italiano. Il Progetto, coordinato nel nostro Paese dall'Unità Operativa Telefono Verde AIDS dell'ISS, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che vede la responsabilità scientifica e il coordinamento, a partire dal 2007 del gruppo tedesco Ethno-Medical Centre di Hannover- (EMZ)). L'obiettivo generale è quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP)

A tale struttura è affidato 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.

Il National Focal Point italiano costituito da oltre 60 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, svolge attività di formazione per gli operatori socio-sanitari e attività di consulenza per il Ministero della Salute.

Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV). Nell'ultimo anno si è ampliato nella pratica clinica l'uso di alcuni nuovi farmaci anti-HIV che si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi nuovi farmaci appaiono particolarmente promettenti sia come regimi di salvataggio terapeutico destinati a pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, sia come componenti di regimi di prima linea in pazienti che devono iniziare il trattamento anti-HIV. Peraltro, 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 tuttora limitate. Per valutare questi aspetti in un contesto di pratica clinica è stato avviato uno specifico studio di coorte, coordinato dall'ISS, su circa venti centri clinici nazionali della durata minima prevista di 3 anni. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, l'identificazione dei motivi di interruzione della terapia e delle caratteristiche di tossicità e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. I dati preliminari, basati su oltre 200 pazienti, oltre metà dei quali

hanno raggiunto 12 mesi di follow up, indicano una buona tollerabilità e una favorevole risposta al trattamento in pazienti che hanno limitate possibilità terapeutiche con i farmaci precedentemente disponibili, suggerendo che l'introduzione di questi nuovi farmaci sia in grado, attraverso l'ampliamento delle possibilità terapeutiche, di migliorare ulteriormente la prognosi a lungo termine nei pazienti con HIV.

Studio NIAQoL. Prosegue l'attività di ricerca del NIAQoL, studio diretto a valutare l'efficacia dei nuovi regimi terapeutici antiretrovirali nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con infezione da HIV. Lo studio si inserisce all'interno della ricerca multicentrica di coorte NIA (descritta precedentemente) ed analizza i dati, raccolti nella routine della pratica clinica, provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI) e che hanno iniziato una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). Sono stati finora raccolti i dati relativi alle misure di HRQoL, misurata attraverso tre questionari standardizzati (EQ-5D, ISSQoL, ABCD), per circa 200 persone. Particolare attenzione è stata dedicata all'effetto di specifici quadri patologici, come la lipodistrofia, correlabili all'uso dei farmaci. Analisi preliminari descrittive sia sui dati di arruolamento che di follow-up verranno a breve presentati. Le analisi di valutazione saranno anche integrate con le misure cliniche, immunologiche e virologiche raccolte nello studio.

Studio dell'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale. Studi recenti hanno evidenziato che l'infezione da HIV è caratterizzata da una massiva deplezione di linfociti CD4 a livello della mucosa intestinale. E' stato dimostrato che nelle fasi acute dell'infezione più dell'80% delle cellule CD4 della mucosa intestinale, deputate alla difesa immunitaria, vengono infettate ed eliminate dal virus. Nel corso della malattia, la continua replicazione del virus a livello intestinale danneggia l'epitelio, causando rilascio di prodotti microbici (come i lipopolisaccaridi), che, entrando nel circolo sanguigno causano immunoattivazione a livello sistemico. E' stato recentemente ipotizzato che l'immunoattivazione cronica generalizzata, dovuta alla disregolazione della mucosa intestinale, possa essere responsabile della progressione della malattia nei pazienti infetti da HIV. Al momento nessuno studio longitudinale ha valutato l'impatto della terapia antiretrovirale sulla replicazione del virus HIV e sulla immunoricostruzione nel distretto gastroenterico. Nel corso del 2009 è stato pertanto intrapreso uno studio clinico longitudinale volto a valutare, nei pazienti naive che entrano in trattamento, la capacità della terapia antiretrovirale di controllare, a livello della mucosa intestinale, la replicazione di HIV e a determinare il suo effetto sul recupero funzionale e numerico dei linfociti T CD4. Questo studio fornirà nuove informazioni

sulla patogenesi dell'infezione da HIV che potranno essere utili nel disegnare nuove strategie terapeutiche.

Progetti finanziati con altri fondi

Il Counselling Telefonico nella Prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse.

Obiettivo: sperimentare e promuovere un intervento di prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) attraverso l'attività di counselling telefonico svolta dagli esperti dell'Istituto Superiore di Sanità. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. (CCM, Ministero della Salute, 2009).

Progetto di ricerca per l'individuazione e la sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione al test di screening HIV attraverso il contributo delle Associazioni facenti parte della Consulta di Lotta all'AIDS.

Obiettivo: individuare strategie efficaci per facilitare l'accesso ai servizi di screening HIV e sperimentare modelli di intervento specifici rivolti a target esposti a comportamenti a rischio in relazione al trend epidemiologico dell'infezione da HIV. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Legge Finanziaria dicembre 2006 n.296 art. 1, comma 809, Ministero della Salute).

Promozione e tutela della salute della persona straniera attraverso l'individuazione, la sperimentazione e la valutazione di percorsi di salute nell'ambito delle malattie infettive.

Obiettivo: identificare, sperimentare e promuovere una metodologia di intervento rivolta a persone straniere con problematiche sanitarie legate alle malattie infettive. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Fondi CCM - Ministero della Salute, 2008).

Migrazione: sistema di accoglienza verso la popolazione immigrata dei servizi sanitari e verifica dell'osservanza del diritto alla salute di queste popolazioni.

Obiettivo: descrivere lo stato di salute della popolazione straniera e di specifici target, fornire una panoramica della legislazione nazionale e delle politiche regionali, nonché individuare buone prassi assistenziali con particolare attenzione alla fruibilità dei servizi, infine valutare i percorsi formativi attivati sui temi sanitari. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dall'equipe Telefono Verde AIDS. (Capitolo 4100/22, 2006, Ministero della Salute)

National Focal Point italiano – Coordinamento Rete Nazionale. Obiettivo: individuare bisogni e aspetti di criticità riguardanti la salute delle popolazioni migranti in riferimento all'infezione da HIV e all'AIDS. (No finanziamento)

Rete dei Servizi Telefonici AIDS. Obiettivo: Coordinamento della Rete costituitasi tra 21 Servizi telefonici italiani (governativi e non), presenti in Italia, impegnati in attività di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e dell'AIDS. (No finanziamento).

Sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina Tat e studi propedeutici 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, una 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)

Il follow up degli studi di Fase I, preventivo e terapeutico, è stato esteso nel tempo (fino a 6 anni dopo la prima immunizzazione) negli studi osservazionali (cioè senza altri interventi terapeutici) *ISS OBS P-001* ed *ISS OBS T-001* rispettivamente, al fine di monitorare parametri chiave quali la sicurezza a lungo termine e la persistenza delle risposte Tat-specifiche umorali e cellulari, informazioni queste ultime essenziali per valutare sia la necessità che la tempistica di eventuali richiami vaccinali. Tali studi di follow-up sono ancora in corso e prevedono visite periodiche ogni 6 mesi per una durata complessiva di altri 3 anni.

Al fine di completare e validare le diverse piattaforme cliniche, laboratoristiche ed etico-sociali necessarie alla conduzione degli studi di fase II, e soprattutto per valutare nel tempo le caratteristiche della progressione dell'infezione con o senza trattamento anti-retrovirale, sono stati anche attivati dal 2007 due studi osservazionali, di durata quinquennale, su soggetti HIV positivi in HAART o asintomatici non in trattamento farmacologico (rispettivamente *ISS OBS T-002* ed *ISS OBS T-003*) per lo studio delle risposte immuni nell'infezione naturale e in corso di terapia farmacologica (sono previste visite periodiche trimestrali con valutazioni immuno-virologiche nei cinque anni di osservazione previsti negli studi). Gli studi osservazionali, erano in corso nel 2009 ed erano stati arruolati 127 soggetti nel protocollo *ISS OBS T-002* (Clinicaltrials.gov NCT01024556) e

60 individui nell'ISS OBS T-003 (Clinicaltrials.gov NCT01029548). I dati raccolti forniscono un contributo di estrema rilevanza per la comprensione dei meccanismi immunologici di protezione innescati da risposte immuni contro la proteina Tat nell'infezione naturale ed in corso di terapia antiretrovirale. Tali studi sono essenziali per comparare gli effetti delle diverse classi di farmaci allo scopo di migliorare il trattamento terapeutico dei soggetti infettati, e, quindi, per guidare in maniera razionale le scelte del SSN in termini di costo-beneficio per il paziente.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti negli studi di fase I, il Programma di sviluppo clinico del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat è proseguito con l'attivazione della sperimentazione clinica di Fase II, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico di fase II, randomizzato e in aperto, ha l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat biologicamente attiva del virus HIV-1 in soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART, con numero di linfociti T CD4+ >400 cellule/ μ L, carica virale <50 copie/mL nei 6 mesi antecedenti lo screening e nadir di linfociti T CD4+ >250 cellule/ μ L, antecedente l'inizio della terapia con HAART. Tale studio, anch'esso finanziato dal Ministero della Salute, è stato attivato nel 2008 ed è attualmente in corso in 10 centri clinici italiani (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Fondazione S. Raffaele, Milano; Università degli Studi di Milano - Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; "Spedali Civili", Brescia; Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara; Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; IRCSS San Gallicano, Roma; Ospedale S. Maria Goretti, Latina; Università degli Studi di Bari "Ospedale Policlinico Consorziale", Bari).

Nel 2009 sono stati valutati per l'inclusione nello studio 141 soggetti di cui 84 sono stati arruolati, possedendo i requisiti previsti dai criteri di inclusione/esclusione. I risultati ottenuti fino ad oggi confermano che l'immunizzazione con la proteina Tat è innocua ed immunogenica e, soprattutto, indicano che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente quegli aspetti di disregolazione immunologica e di infiammazione che resistono alla terapia HAART, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi.

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).

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 con il 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 e, nel 2009, è iniziata, a pieno regime, la sperimentazione di fase II per la valutazione dell'immunigenicità di un approccio terapeutico. 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. Questi studi sono stati portati a termine negli anni precedenti e, sulla base dei risultati ottenuti, si è deciso di effettuare uno studio clinico di sicurezza ed immunogenicità del vaccino combinato Tat ed Env deleto del dominio V2 ($\Delta V2$ Env). Pertanto, nel corso del 2009 è stata completata la preparazione del dossier per l'autorizzazione di uno studio di fase I in Italia in cui il vaccino Tat sarà utilizzato in combinazione con la proteina $\Delta V2$ Env in soggetti sani ad alto rischio di infezione: il dossier è stato sottomesso alle autorità competenti nel giugno 2009.

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

Questi studi, proseguiti per tutto il 2009, 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.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS. 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 2008 era di

circa 33 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 3 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. E' necessario, pertanto, agire globalmente, con 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 seguire 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.

In linea con questi obiettivi, il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale sudafricano. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di "governance" nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP (Good Manufacturing Practice) somministrabili all'uomo.

Il Progetto è stato avviato nel Gennaio 2008. Il Centro Nazionale AIDS dell'ISS lo coordina in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri e il Department of Health sudafricano e ha implementato le attività del Progetto per il 2009 inviando personale del Centro in loco per organizzare e gestire le attività del programma in associazione alle controparti sudafricane.

Studi clinici di fase II per il trattamento dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV. Il

Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti trattati (Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali

indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. E' stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della salute è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI in vitro ed in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

ALTRE ATTIVITÀ ISS NEL CAMPO DELL'HIV/AIDS

1. Attività di Formazione e Consulenza

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" dal 1991 svolgono attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico per operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.000 operatori. In particolare, nel 2009 sono stati organizzati e condotti tre percorsi formativi intramurali, tra i quali la prima

edizione (le successive edizioni saranno svolte nell'anno 2010) del Corso "La salute della persona immigrata: comunicazione della diagnosi e presa in carico nelle malattie infettive", svoltosi dal 11 al 13 novembre 2009.

A livello extramurale sono stati realizzati 7 corsi in differenti regioni italiane. Inoltre, nell'ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra ed extra murale, rivolti a studenti in collaborazione con Istituti Scolastici, Servizi Territoriali e Università, svolti attraverso incontri seminariali e interventi di peer education.

Nell'anno 2009 l'attività di consulenza è stata svolta con il Ministero della Salute, Università statali, Unicef e trasversalmente con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'attività di consulenza e di formazione nel campo dell'HIV/AIDS è anche portata avanti da diversi ricercatori dell'Istituto, ognuno nell'ambito delle specifiche competenze.

2. Attività di supporto ad altri centri ed istituti

Il Reparto "Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo", del Centro Nazionale AIDS dell'ISS, svolge da anni attività di supporto e consulenza ad Istituti italiani sulla diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.