

- Analisi della funzione visiva nell'uomo, con metodi elettrofisiologici, psicofisici e ottici.
- Analisi del controllo motorio e della postura.

I risultati vengono applicati in studi riguardanti lo sviluppo e la valutazione di metodi diagnostici e la sperimentazione clinica di terapie innovative.

CENTRO NAZIONALE AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di MIPI. La missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo traslazionale cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle Istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria e economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il CNAIDS è strutturato in cinque Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

Resoconto attività 2013

Nel 2013 il CNAIDS ha condotto varie attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti attività “di servizio” e ha continuato le attività di formazione di giovani ricercatori.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (finanziato dal Ministero della Salute)

Dal 2009, il Centro non coordina più il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi. Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- Clinica e terapia
- Infezioni opportunistiche

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un “Call for Proposals” a livello nazionale e nel 2010 sono stati resi noti i nomi dei gruppi di ricerca che sono stati finanziati per il biennio 2011-2012. Nell’ambito di questa iniziativa, che si è conclusa a metà del 2013, sono stati presentati dal Centro e finanziati diversi progetti di ricerca traslazionale focalizzati su studi di patogenesi, sviluppo di antivirali, sviluppo di nuovi antigeni vaccinali, approcci per nuovi interventi terapeutici, studio di varianti di Env del sottotipo C di HIV-1, generazione di nuovi SHIV per studi di efficacia nel modello del primate non umano e identificazione e produzione di proteina gp140 di HIV C *clade* come antigene vaccinale.

Nell’ambito del Programma Nazionale AIDS, il Reparto “Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati Non Umani” ha presentato e ottenuto finanziamenti per i seguenti progetti:

- “Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+T cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism”. Le attività sono state focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l’utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici).
- “Study of SHIVSF162P4 pathogenicity in cynomolgus monkey and molecular analysis of species-specific virus variants”. Le attività si sono concentrate sulla caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell’infezione mucosale con riguardo allo studio delle interazioni virus-ospite e al profilo genetico MHC.
- “From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS”. Il progetto aveva due obiettivi: i) identificazione di fattori antivirali nel seme e ii) studi di trasmissione mucosale. A seguito della decurtazione dei fondi, il lavoro si è focalizzato all’identificazione dello stato del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie arruolate in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Alla necropsopia (140-170 settimane dopo il challenge) i tessuti di diversa origine (PBMCs, linfonodi, intestino, milza, prostata, retto) sono stati prelevati da 62 scimmie infettate con virus chimerici SIV/HIV CCR5- o CXCR4-tropici. Al momento del sacrificio tutte le scimmie presentavano un viremia o assente o < 50 RNA Eq/mL. Parte dei tessuti sono stati conservati per analisi immuno-istochimiche; parte di tessuti freschi è stata conservata a -150°C al fine di estrarre il virus per ulteriori analisi di sequenze. La viremia plasmatica come pure il DNA provirale sono stati determinati e quantizzati con saggi di Real Time DNA-PCR secondo una metodologia già standardizzata nel nostro laboratorio. I nostri dati dimostrano che anche a distanza di tempo dal challenge la principale riserva di virus è rappresentata dai linfonodi inguinali con una carica provirale significativamente diversa (range $p = 0,010-0,0002$) da quella presente negli altri tessuti analizzati. Nel tessuto prostatico non abbiamo rilevato presenza di genoma provirale. Questo dato da un lato conferma il fatto che linfonodi e il tratto genitale maschile (GT) sono compartimenti fisiologicamente diversi e dall’altro lato ci suggerisce che i campioni di GT non possono essere utilizzati per gli obiettivi che ci eravamo preposti.
- “Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model”. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, l’RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia e produttore anticorpi anti-Tat e -Env è stato amplificato e VH/VLk sono stati assemblati in vettori di espressione e quindi si è iniziato il clonaggio per la produzione di scFv e la loro caratterizzazione (binding, attività biologiche ed attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Allo stesso tempo, tramite la phage display library, sono stati generati e selezionati scFV con attività di binding verso Tat.

- Nell'anno 2013 il Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del CNAIDS ha completato le due linee di ricerca relative ai finanziamenti ottenuti dal Programma Nazionale:
- Studio delle caratteristiche di sequenza della proteina gp120 di isolati di HIV sottotipo C da individui a diverso stadio della malattia e loro correlazione con la resistenza alla neutralizzazione.
Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica e in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso dello studio sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili e di 3 regioni costanti della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica e nella regione costante C3 in fase cronica. È stato inoltre evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. Infine, è stato evidenziato l'accumulo di siti sottoposti a pressione selettiva nella regione C3 durante lo stadio cronico della malattia. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti. Questi studi sono stati pubblicati, o sono in corso di revisione, su riviste internazionali ad alto impact factor. Essi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare l'infezione della cellula da parte del virus.
 - Studi virologici, immunologici e genetici su popolazioni di cittadini migranti in Italia.
Le attività all'interno di questa linea di ricerca hanno portato all'arruolamento di 171 pazienti HIV-positivi, afferenti a diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina, Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J e una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale. In particolare, il sottotipo B, comune nella popolazione italiana, era scarsamente rappresentato nelle popolazioni di migranti analizzate. Lo studio ha messo in evidenza che le dinamiche dell'infezione da HIV nella popolazione dei migranti in Italia sono in continuo cambiamento e che sarebbe opportuno attuare strategie di sorveglianza periodica per prevenire o controllare la diffusione di nuove e più aggressive varianti di HIV anche nella popolazione italiana.

Ricerca finalizzata 2010 (finalizzata dal Ministero della Salute)

Nell'ambito della ricerca finalizzata, il Reparto Patogenesi dei Retrovirus ha continuato a sviluppare nel 2013 le ricerche sugli esosomi come veicoli di farmaci o immunogeni.

Lo scopo di fondo del progetto è di ingegnerizzare piccoli RNA interferenti (short RNAi) e antigeni proteici al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati come veicoli di nuovi terapeutici e immunogeni.

Gli esosomi sono nanovesicole aventi diametro 50-100 nm che vengono generate intracellularmente a seguito dell'invaginazione della membrana degli endosomi. L'interferenza da RNA (RNAi) è un meccanismo sia fisiologico che artificiale atto a modulare l'espressione dell'mRNA cellulare. I miR, i più diffusi regolatori dell'espressione dell'mRNA, consistono di una doppia catena di circa 22 nucleotidi, e influenzano la stabilità degli mRNA bersaglio per mezzo del legame con la regione non codificante al 3' terminale degli mRNA. La strategia degli RNAi è oggi un metodo molto popolare per esperimenti di *knock-down*. Questi vengono condotti usando doppie catene sintetiche di RNAi interferenti, miR sintetici, corte catene di RNA complementari ai miR naturali (antagomiR), o vettori lentivirali esprimenti pre-miR.

Gli esosomi sono anche attualmente sotto valutazione come veicoli vaccinali. Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo identificato un mutante funzionalmente inattivo di Nef (G3 C V153 L E177G, Nefmut) che localizza prevalentemente a livello dei cell membrane rafts anche grazie al sito di palmitoilazione ingegnerizzato all'N-terminale (Di Bonito et al, *Virology*, 2009). Questa caratteristica correla con una particolare efficienza di incorporazione negli esosomi. Abbiamo inoltre osservato che Nefmut agisce efficacemente come molecola trasportatrice negli esosomi di proteine eterologhe anche di grandi dimensioni (fino a 630 aminoacidi) una volta fuse al proprio C-terminale.

Abbiamo ottenuto riproducibili evidenze che l'RNA genomico di HIV-1, ma non quello processato, si associa efficientemente alle vescicole esosomiali (Columba-Cabezas, 2013). Questo risultato è stato ottenuto per mezzo di un'analisi approfondita, svolta mediante saggi di RT-(q)PCR, del contenuto di esosomi rilasciati da cellule infettate da HIV-1. Questo fenomeno è dovuto alla presenza di una regione del gene gag di HIV-1 che sembra avere una spiccata tendenza ad essere veicolata nelle vescicole esosomiali. Questa osservazione è alla base della strategia di incorporazione di RNAi qui descritta.

Il mutante funzionalmente difettivo G3 C V153 L E177G Nef (Nefmut) mostra una grande efficienza di incorporazione in esosomi anche quando fuso al proprio C-terminale con proteine eterologhe. Il nostro gruppo ha già descritto come antigeni eterologhi fusi con Nefmut e incorporati in VLP a base retro- o lentivirale pseudotipizzate con la proteina di fusione VSV-G per incrementare il trasporto del contenuto nel citoplasma delle cellule bersaglio, sono in grado di indurre una potente risposta CTL specifica. Sulla base di questi risultati, noi ci attendiamo che esosomi a base Nefmut possano funzionare efficientemente come piattaforma vaccinale per l'induzione di immunità CTL contro tumori e agenti patogeni.

Sperimentazioni cliniche (finanziate da Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e AIFA)

Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia "*debulking*" convenzionale in pazienti con CKS avanzato, attivata nel 2008.

Nel quadro dei risultati ottenuti con il Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute conclusosi nel 2012, e in attesa di reperire ulteriori fondi, è proseguita la preparazione della documentazione relativa a una sperimentazione clinica di tipo "*proof-of-concept*" volta a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN) in donne non infettate da HIV. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di fase II condotto in donne HIV-negative affette da CIN1 ad alto rischio di progressione (*positive per high-risk HPV e con over-espressione di p16INK4a*). Lo studio inoltre sarà multicentrico, randomizzato, in aperto, e sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI indinavir o saquinavir con *boosting* di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN.

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante biologicamente attiva Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli 8 centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. Nell'ambito di questo nuovo approccio vaccinale, nel 2013 è proseguita la sperimentazione clinica preventiva di fase I in tre centri clinici in Italia. In particolare, ad inizio 2013 la fase di arruolamento è stata chiusa per motivi regolatori in virtù del recepimento delle nuove linee guida europee in materia di farmaci sperimentali di origine biotecnologica, secondo le quali non è possibile continuare ad utilizzare la proteina Env approvata per lo studio in quanto non presenta una data nota di validità. Nel 2013 la sperimentazione è proseguita con il monitoraggio clinico dei volontari già arruolati nello studio.

Infine, il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. Il Programma, che comprende anche un trial di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica, è descritto nel suo dettaglio nel paragrafo concernente le attività internazionali extraeuropee del CNAIDS.

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e NIH)

Il Centro è promotore della cooperazione ISS/Istituzioni USA per lo sviluppo di approcci preventivi (vaccino) e terapeutici contro l'HIV/AIDS. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003. Grazie ai finanziamenti ottenuti nel dicembre 2010 sono iniziate le attività previste in questi due progetti biennali.

- *Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for the development of preventative and therapeutic intervention against HIV/AIDS*

Attualmente il programma è volto ad elucidare aspetti chiave dell'interazione fra le protein Tat ed Env nella patogenesi dell'infezione da HIV-1. A questo riguardo, esperimenti condotti recentemente hanno dimostrato che Tat, una volta complessatosi ad Env, è in grado di modificare il pathway di entrata di Env rendendolo dipendente dalle stesse integrine avb3, a5b1 e avb5 che mediano l'internalizzazione di Tat e impedendo al contempo il riconoscimento di Env da parte dei recettori naturali (C-type lectin receptors) presenti sulle cellule dendritiche. Il risultato è un aumento della suscettibilità e della permissività di queste cellule all'infezione. I risultati di questo studio sono stati oggetto di pubblicazione. L'ulteriore approfondimento dello studio degli effetti della formazione del complesso Tat/Env sull'internalizzazione di HIV, la trasmissione del virus, e il processamento degli antigeni virali in queste cellule contribuirà ad una migliore comprensione della patogenesi virale. Il progetto di cui sopra si propone di definire gli aspetti strutturali, biochimici e biologici del complesso Tat/Env. Fra questi, è importante da ricordare gli studi di modeling docking e la determinazione della struttura cristallografica della proteina Tat complessata all'oligomero della proteina Env, studi che si avvarranno della collaborazione con il Prof. Tahirov dell'Università del Nebraska, che ha recentemente pubblicato la struttura cristallografica di Tat complessato con pTEF (Tahirov *et al.*, *Nature* 2010) e con il quale è stato recentemente ratificato un accordo di

collaborazione. Questi studi saranno propedeutici per il raggiungimento del secondo obiettivo del progetto rappresentato dallo sviluppo razionale di nuovi approcci per un vaccino contro l'HIV/AIDS, così come di nuove metodologie per misurare l'attività neutralizzante e antivirale in genere degli anticorpi anti-HIV. A questo riguardo, sono stati messi a punto nuovi test *in vitro* per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat. In particolare, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat per valutare l'attività neutralizzante di anticorpi contro Env e/o Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat. Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002). Fra i nuovi test *in vitro* messi a punto per valutare il potere neutralizzante di sieri con attività anti-Env di HIV-1 o con attività anti-Env and anti- Tat, il test di *uptake* della proteina Env complessata con Tat si è dimostrato estremamente sensibile e riproducibile e ha dimostrato il contributo importante degli anticorpi anti-Tat nel neutralizzare sia l'internalizzazione delle proteina Env di HIV che l'infezione di cellule target in presenza di Tat. Pertanto questo nuovo test è stato utilizzato per valutare l'attività dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase I e II basati sul Tat e condotti in Italia (rispettivamente T-001 e T-002), e dei trial vaccinali preventivi di fase I basati sul Tat da solo (P-001) o sulle proteine Tat ed Env associate (P-002).

- *Non human Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and non structural HIV-1 proteins*

Il progetto ha come obiettivi: i) sviluppo di una piattaforma tecnologica per la determinazione delle attività effettrici di anticorpi, ii) espansione degli studi delle risposte umorali con particolare riguardo al profilo delle sottoclassi di IgG, allo studio delle attività neutralizzanti ed effettrici (ADCC, ADCVI) e iii) generare anticorpi ricombinanti da PBMCs di scimmia immunizzate e risultate protette dopo il challenge con virus chimerico SIV/HIV. Nell'ambito di questi lavori, al fine di studiare le attività effettrici/anti virali degli anticorpi, sono state generate linee cellulari (CEM-NKr e 293T) ingegnerizzate per esprimere Tat od Env (gp140 clade B e C) sulla membrana cellulare. Inoltre è stato finalizzato e concluso lo studio riguardante il profilo delle sottoclassi delle IgG in scimmie arruolate in diversi protocolli preclinici, osservando interessanti correlazioni statistiche tra risposte umorale, risposte cellulari e *outcome* virologico.

Per quanto riguarda la generazione di anticorpi ricombinanti a scopi terapeutici contro HIV/AIDS, nel corso del 2013 abbiamo amplificato regioni VH/VLk di Ig da una linea cellulare di scimmia produttrice anticorpi anti-Tat ed -Env. I due frammenti sono stati quindi assemblati in vettori di espressione per la produzione e caratterizzazione di scFV. Al tempo stesso tramite *phage display library* da una seconda linea cellulare derivata da scimmia immunizzata con Tat abbiamo generato scFV le cui caratteristiche sono in corso di studio.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS (finanziato dal Ministero degli Affari Esteri)

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of*

Health del Sudafrica in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati; 2. Rafforzamento delle competenze e trasferimento tecnologico per la creazione di una struttura per la produzione in ottemperanza alla normativa GMP (Good Manufacturing Practice) di vaccini in una azienda sudafricana; 3. Conduzione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

Nel corso del 2013, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, Eastern cape e Mpumalanga. L'intervento, a supporto dei piani strategici Nazionale e provinciali del Department of Health Sudafricano, è stato volto a rafforzare l'espansione della terapia HAART alla popolazione infettata da HIV tramite i) supporto alle risorse umane, ii) corsi di addestramento e istruzione sul luogo di lavoro iii) rafforzamento delle cliniche pubbliche nel territorio mediante la fornitura di apparecchiature cliniche ad il rafforzamento del sistema informativo sanitario.

Nell'ambito della Componente 2, nel 2013 sono state consolidate le attività già completate di technology transfer alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini (Biovac), secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

Inoltre, nell'ambito della componente 3 del programma, nel 2013 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati nello studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), che ha come obiettivi la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana.

A partire dal 2010 il Centro Nazionale AIDS conduce progetti di prevenzione finanziati dalla Comunità Europea, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Interno.

Per la prevenzione, le principali attività del Centro nel 2013 sono state le seguenti:

- — *Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane*

Nel 2013 sono state concluse le attività progettuali relative alla popolazione degli istituti di detenzione in alcune Regioni Italiane (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna). Il Centro ha collaborato con il Dipartimento MIPI in merito alla realizzazione di un progetto, finanziato dal Ministero della Salute, dal titolo "Studio di fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV". Il ruolo del CNAIDS è relativo ai seguenti punti:

- Partecipazione al tavolo di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:
 - o definizione dei siti di attuazione del Progetto
 - o definizione del sistema di indicatori
 - o predisposizione di strumenti di raccolta dati
 - o divulgazione dei risultati.
- Avvio del progetto Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui conduzione di: indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV,

studi sui comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e applicazione di modelli di *peer education*. Il progetto è in collaborazione con Associazione ASIS Onlus.

- Avvio del progetto europeo MEET. Meeting the health literacy needs of immigrant populations coordinato dall'Associazione OXFAM Italia nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig* 2013 relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di Sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi Occidentali. A questo proposito nel corso del 2013 sono proseguiti fino al loro compimento, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, gli studi di caratterizzazione delle varianti di HIV ottenute da pazienti sudafricani e dello Swaziland a differenti stadi della malattia. In particolare, le varianti sono state caratterizzate per il sottotipo e per le caratteristiche di sequenza della loro proteina gp120 del rivestimento esterno del virione. Le caratteristiche di sequenza erano 1) lunghezza della sequenza aminoacidica delle differenti regioni variabili e costanti della gp120; 2) presenza di siti putativi di N-glicosilazione (PNGS) in ciascuna regione; 3) presenza di siti a pressione selettiva positiva nelle regioni costanti della proteina; 4) carica elettrica netta, positiva e negativa di ciascuna regione; 5) interazioni fisiche tra le regioni della gp120. Queste attività hanno portato alla pubblicazione, nel 2012, di alcuni dei risultati ottenuti. Altri risultati sono in corso di valutazione presso una rivista scientifica ad alto *Impact Factor*.

Il Reparto è coinvolto, inoltre, in attività di *capacity building* in Paesi in via di Sviluppo. Ciò è di basilare importanza nei siti in Africa presso i quali si prevede di condurre future sperimentazioni cliniche con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è stato coinvolto, nel 2012, nella conduzione di un *trial* clinico terapeutico di fase II in Sudafrica, diretta dal Centro Nazionale AIDS con il vaccino contro l'HIV/AIDS, basato sulla proteina Tat di HIV-1 (trial ISS T-003). Le attività del Reparto in questo ambito sono state: a) conduzione di attività di rafforzamento delle infrastrutture e delle capacità cliniche e di laboratorio dei due siti in Sudafrica coinvolti nel *trial*; a) supporto sul campo ai centri clinici sudafricani coinvolti nel Progetto alla conduzione del *trial* (in doppio cieco su 200 volontari) e all'esecuzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) su 700 partecipanti HIV-positivi mirato alla valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat; b) conduzione, sul campo, di attività di supporto al Governo sudafricano centrale e provinciale per l'offerta di servizi sanitari correlati alla somministrazione di farmaci antiretrovirali.

Altre attività del Reparto riguardano studi virologici ed epidemiologici in popolazioni selezionate, residenti in Italia, "fragili" o "sensibili" con comportamenti a rischio di infezione da HIV, quali, migranti, tossicodipendenti e popolazione reclusa, allo scopo di monitorare prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV e i sottotipi di HIV circolanti. I dati che sono stati raccolti nel 2013 indicano che in queste popolazioni sono presenti sottotipi del virus HIV-1,

incluse forme ricombinanti, che non circolano comunemente nella popolazione generale italiana e rafforzano la necessità di attuare cicliche strategie di sorveglianza delle varianti circolanti nelle popolazioni di individui con comportamenti a rischio di infezione da HIV e nella popolazione generale, per attuare o rinforzare strategie di contenimento della diffusione dell'infezione da HIV allo scopo di prevenire il diffondersi di queste varianti in territorio italiano.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro unità che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il *Core Lab* di immunologia del Centro. In questo contesto, il Reparto sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat sulla infettività di HIV, sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o immunizzazione con vaccini basati su Tat, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il ruolo di Tat nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto sviluppa essenzialmente le seguenti tre linee di ricerca:

- Studio degli effetti patogenetici delle proteina regolatoria Nef di HIV.
- Ingegnerizzazione di piccoli RNA interferenti (*short RNAi*) al fine di incorporarli specificamente in esosomi. Questi verranno utilizzati successivamente come veicoli di nuovi terapeutici. Un successo in questo campo potrebbe avere un impatto notevole nello sviluppo delle terapie sperimentali basate sugli RNAi.
- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL dove gli antigeni proteici vengono fusi al C-terminale di Nefmut (un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio) per essere incorporati negli esosomi, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli negli esosomi. La piattaforma vaccinale che il Reparto sta sviluppando potrà contribuire a rispondere all'urgente necessità di sviluppare nuove strategie contro tumori non trattabili e malattie virali per cui ancora non esistono efficaci vaccini.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con *Simian Immunodeficiency Virus* (SIV), virus chimerici SIV/HIV (SHIV) e HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS, che saranno in seguito trasferiti per la loro applicabilità in *trial* clinici. In particolare, le attività

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni *ad hoc* in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2010 è stato avviato un Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Sardegna per la formazione del personale dei Centri di Epidemiologia nella ASL.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, DG *Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 158 persone, di cui 91 a tempo indeterminato, più 1 comando, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida
- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie.

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 7 unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori 15 unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2013 ne risultano attive nel Centro 123 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile, tuttavia il numero di convenzioni attive per anno di calendario è in diminuzione. Nel 2013 il Centro ha effettuato 688 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

Resoconto attività 2013

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività del CNESPS relativa all'anno 2013:

Attività in ambiti istituzionali

- Tra le attività, condotte in modo istituzionale, sono da citare la consulenza esperta fornita sui diversi rilevanti temi: profilo di salute nella Regione Campania, Terra dei Fuochi, gruppo di lavoro sperimentazione metodo Stamina; gruppo di lavoro MUOS Niscemi; profilo di salute nell'area del Poligono di Salto di Quirra, viene inoltre fornita assistenza e consulenza all'AIFA e a quella Europea EMA.
- Si è contribuito all'attività di supporto a Regioni e Ministero della Salute per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione 2009-12. Si è conclusa l'indagine conoscitiva delle strutture che erogano prevenzione nelle regioni italiane condotta in collaborazione con l'AGENAS.
- Si è contribuito alla revisione e proposta di re-ingegnerizzazione dei registri e dei sistemi di sorveglianza di interesse nazionale, in collaborazione con l'Università di Torino.
- Si è fornito supporto alle ASL per la realizzazione di indagini di eventi epidemici, sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR) per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la Sanità Pubblica e partecipazione al gruppo internazionale GHSAG-EAR

per lo sviluppo di una piattaforma sovranazionale per l'allerta precoce. Sono stati forniti contributi tecnici alla stesura di piani, rapporti, circolari e linee guida nazionali e internazionali e risposte a richieste di pareri da parte del Ministero della Salute e delle ASL e a interrogazioni parlamentari.

- Nell'ambito del Registro Nazionale PMA sono state costantemente aggiornate le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa. È stata effettuata su base annuale l'analisi e la valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; è stata preparata la relazione al Ministro della Salute.
- Le attività di "Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute" (MIA-PNAS) sono terminate con l'acquisizione nel Piano Statistico Nazionale ISTAT delle indicazioni e degli standard di monitoraggio attraverso gli indicatori identificati dall'ISS. I dati aggiornati ed elaborati confluiscono, su richiesta del Ministero della Salute, nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001).
- Nell'ambito del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI) è stata completata l'analisi descrittiva dei casi esposti nel 2010; la revisione dei casi esposti nel 2011; e l'avvio della revisione dei casi esposti nel 2012.
- Nell'ambito del Sistema Nazionale di Sorveglianza delle Intossicazioni Acute da Pesticidi (SiN-SIAP), secondo quanto pianificato nell'ambito dell'Accordo Ministero della Salute-ISS dedicato a questa progettualità, sono state avviate le attività di revisione, classificazione a analisi dei casi di intossicazione da pesticidi-fitosanitari rilevati nel 2007-2009.
- È stata aggiornata con dati i più recenti (2010) la Banca Dati della Mortalità in Italia; analisi con produzione di report.
- Si è provveduto alla costruzione del profilo di salute dei residenti in aree a forte pressione ambientale (Azione Centrale CCM, Convenzione con la Regione Basilicata, Gruppo di Lavoro sul MUOS); allo studio delle patologie asbesto-correlate (UOP nei progetti CCM, coordinato dall'Area di Ricerca ISPESL/INAIL e ISS Amianto); allo studio del rischio riproduttivo in aree inquinate (UOP nel progetto CCM coordinato da IFC/ CNR); si è collaborato con il *WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites* istituito presso il DAMPP ISS e con un *WHO European Centre for Environment and Health* (ECEH), Bonn.
- Si è provveduto al coordinamento, proposta e istruttoria dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (26 in totale, 3 afferenti direttamente all'UdS) che costituisce il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese.
- Si è provveduto al coordinamento della partecipazione ISS a rilevazioni annuali previste nel PSN (es. Ricerca e Sviluppo).
- Si è contribuito alla partecipazione in rappresentanza dell'ISS ai Circoli di Qualità Sanità e Salute e ambiente e Territorio.
- Si è fornito supporto al piano nazionale di prevenzione e alla formazione per responsabili e operatori impegnati nei progetti dei piani regionali di prevenzione 2009/2013.
- È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. I gemelli arruolati a fine dicembre 2013 sono circa 25.000.
- Si è provveduto alla manutenzione della Bio Banca CNESPS. La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del *BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure*.

Attività di comunicazione

- Il Centro gestisce 15 siti web tematici e il portale di epidemiologia applicata alla sanità pubblica Epicentro rivolto agli operatori sanitari che include aggiornamenti settimanali. È stato istituito un Comitato Scientifico di redazione per il sito web. Nel 2013 sono stati pubblicati 46 numeri e il sito Epicentro ha registrato circa 4.000 accessi al giorno.
- È stato creato il sito web dell'Ufficio di Statistica (l'area con i dati di mortalità è la più visitata in ISS).
- Continua la diffusione tempestiva, anche via web, dei risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e regionale, sono state pubblicate 20 sezioni tematiche arricchite dell'analisi delle serie storiche, sono stati pubblicati 8 approfondimenti tematici in occasione delle giornate dedicate alla salute.
- Si è provveduto alla produzione e diffusione settimanale dei dati di incidenza delle sindromi influenzali nel periodo dell'influenza stagionale.
- Si è mantenuto il coordinamento del sito dedicato a Guadagnare Salute.
- Procede l'attività di produzione del BEN che ora include un comitato redazionale, un sistema di *peer-review* per gli articoli, l'abstract in inglese.
- Sono stati pubblicati e diffusi (www.tumori.net) i risultati dello studio su incidenza e prevalenza per tumore a livello regionale in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD), svolto in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT).
- È proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF). È proseguita la partecipazione alle attività del Comitato Scientifico dell'ICEmB (Centro Interuniversitario Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi, <http://www.icemb.org/>).
- È stata realizzata un'applicazione, Videof@r, che consente la libera consultazione ed elaborazione dei dati di consumo dei farmaci in Italia, nel periodo 2000-2011. È stato pubblicato il primo rapporto nazionale sull'uso dei farmaci nella popolazione immigrata. È proseguita la collaborazione scientifica con la Regione Umbria, in particolare è stato pubblicato il rapporto sulla prescrizione farmaceutica nel 2011. Viene mantenuto il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, che include anche un'area riservata per i centri autorizzati e registrati per l'invio dei dati.
- Per la promozione di stili di vita e comportamenti salutari negli adolescenti, indirizzati ai vari portatori di interesse (ragazzi, famiglia, scuola, amministratori locali, ecc) sono state preparati e diffusi alle Regioni materiali di comunicazione.
- Sono stati diffusi i risultati del progetto "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi" attraverso pubblicazioni e partecipazione a convegni.
- Sono stati diffusi i risultati del progetto "Prevenzione IVG donne straniere" attraverso partecipazione a convegni e pubblicazioni.
- È stato diffuso materiale informativo della Campagna annuale per il contrasto all'uso rischioso e dannoso di alcol, anche tramite la pagina web dedicata alla tematica www.epicentro.iss.it/alcol. In attuazione della Legge 125/2001 è stata realizzata la dodicesima edizione dell'"Alcohol Prevention Day" in collaborazione con il Ministero della Salute, la Società Italiana di Alcolologia (SIA), l'Associazione Italiana dei Club Alcolologici Territoriali (AICAT) ed Eurocare Italia.

Formazione

- Sono stati organizzati 40 eventi così suddivisi: 18 corsi e 22 workshop/convegni.
- Viene coordinato e condotto il Master di II livello in Epidemiologia Applicata in Calabria.

del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale) e allo studio delle interazioni virus-ospite con particolare riguardo al profilo genetico (MHC). Parte delle attività sono focalizzate sullo studio della replicazione di isolati primari di HIV-1 in DC, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Nel corso del 2013 sono state generate cellule (CEM-NK_r, 293T) ingegnerizzate per esprimere sulla membrana cellulare proteine di HIV quali Tat ed Env (gp140 e gp160 di *clade* B e C). Tali cellule rappresentano un utile reagente per studi immunologici e di *binding* di anticorpi e per studi virologici.

Nel corso del 2013 è terminata una prima fase di lavoro miranti allo studio del profilo delle sottoclassi di IgG in plasmidi di scimmie vaccinate e non con diverso outcome virologico dopo challenge con SHIV. Il Reparto ha continuato gli studi miranti alla generazione e allo sviluppo di anticorpi ricombinanti a scopo terapeutico. In tale ambito, da RNA estratto da linee cellulari selezionate di 2 scimmie vaccinate (Tat/Env o Tat da solo) scimmia e producenti anticorpi anti-Tat e/Env -Env, sono state amplificate regioni VH/VL di IG e assemblate in vettori di espressione o tramite lo stato amplificato e assemblati in vettori di espressione. È stata quindi generata una library il cui clonaggio è stato iniziato negli ultimi mesi del 2013. Contestualmente, nel corso del 2013 sono stati generati scFV contro Tat la cui caratterizzazione (*binding*, attività biologiche e attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare) è in corso di studio.

Nel campo della patogenesi il lavoro si è focalizzato all'identificazione del genoma virale nel tratto genitale maschile e in altri distretti linfoidi e non linfoidi di scimmie incluse in diversi trials di vaccino preventivo (collaborazione con Università Sapienza e ISS). Il Reparto sulla base della propria specifica esperienza, ha continuato il lavoro mirante alla determinazione quantitativa di HIV-1 in campioni biologici di pazienti arruolati in trial clinici. Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus, anticorpi o proteine in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche di biologia cellulare, molecolari e istologiche. Da questo punto di vista è stata standardizzata una metodica ELISA per la visualizzazione in chemiluminescenza del legame antigene-anticorpo.

Nel 2013, il Reparto ha continuato le attività di formazione di studenti del corso biennale di Laurea specialistica fornendo ai candidati una formazione completa nella gestione autonoma di un progetto di ricerca che sia applicabile in campo biomedico/clinico.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro Unità funzionali integrate: Laboratorio Centralizzato di Immunologia e Virologia per le Sperimentazioni Cliniche (Unità di laboratorio congiunta ISS/IFO San Gallicano), Clinical Trial Management, Analisi e validazione dati, Validazione Preclinica.

Le attività del Reparto sono centrate sulla preparazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS.

In particolare le attività del Reparto includono:

- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali.

- La preparazione della documentazione tecnico-scientifica e clinica necessaria per l’attivazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche.
- La conduzione di sperimentazioni cliniche di fase I/II, compreso il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, anche attraverso la collaborazione con *Contract Research Organization (CRO)*.
- La realizzazione di test immunologici e virologici previsti nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari/pazienti inclusi nelle sperimentazioni cliniche (*Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- La standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici per la valutazione di candidati vaccinali (*ISS-Core Lab* di Immunologia e Virologia).
- L’analisi statistica dei dati relativi agli studi preclinici e clinici.
- La preparazione di specifiche relazioni tecniche e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche.