

Rapporti ISTISAN 16/17

univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi delle ST (ex artt. 19 e 20 della Legge 219/2005) e con riferimento al DL.vo 207/2007 e al DL.vo 208/2007" relative alle anagrafiche delle articolazioni organizzative dei ST e delle UdR associative. Inoltre le anagrafiche dei ST, delle UdR e delle articolazioni organizzative sono state integrate con informazioni relative a autorizzazioni e accreditamenti.

La sezione Produzione e consumo è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale. Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2016 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzione monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2015.

Anche nel 2015, in SISTRA sono stati gestiti 3 programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata *Italian Cord Blood Network* (ITCBN) ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i network internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e all'emovigilanza.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari. È stata realizzata e resa disponibile una sezione dedicata alle maxi emergenze.

### **Attività programmata 2016**

Nel 2016, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento di SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti dalle recenti normative nazionali, europee e internazionali.

Saranno completate le sezioni a supporto delle singole regioni per la realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati". Il progetto coinvolge tutte le regioni e ha come regione capofila e di coordinamento la Lombardia, in accordo con il CNS. L'obiettivo generale è quello di pervenire all'adozione omogenea di metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati. Sarà creata un'emoteca virtuale per ogni

Rapporti ISTISAN 16/17

emocomponente e per ogni ST con le disponibilità dichiarate da ogni ST per singolo gruppo sanguigno e il monitoraggio delle eventuali emoteche strategiche e di gruppi rari presenti sul territorio regionale.

Sarà resa disponibile in SISTRA ITCBN la funzione per la raccolta dei dati di emovigilanza relativa alla sorveglianza donatrice e incidenti.

Nel 2016 sarà effettuato il beta test per la sezione di emovigilanza in ITCBN.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 35 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics*, 2013) e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1 hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio, le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS).

Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perchè la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo).

I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo) e in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante *Alum*, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo e immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata recentemente completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di Fase II, randomizzata e *open label*, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato

Rapporti ISTISAN 16/17

l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

Un analogo studio clinico di Fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso e ancora in corso di analisi, hanno confermato l'innocuità e immunogenicità del vaccino in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per *background* genetico, fattori ambientali, sottotipo di virus circolante.

Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e iSS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione e l'utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione e una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

### Resoconto attività 2015

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basati sulla proteina Tat, nel corso del 2015 è proseguito uno studio osservazionale presso 8 centri clinici italiani per l'estensione del follow-up dei pazienti HIV+ in terapia HAART arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori 3 anni. Inoltre, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naïve alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012. Nell'ambito del progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da 3 componenti:

- rafforzamento del servizio sanitario Sudafricano in siti selezionati;
- rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP;
- conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di Fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati.

In particolare, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche dello studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010 e completato nel 2013, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di risposte anticorpali anti-Tat in individui sudafricani HIV+, in HAART o naïve alla terapia, e per valutare lo status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel corso del 2015 è stato completato e inviato alle autorità competenti il report finale del *trial* terapeutico di Fase II con il vaccino Tat (ISS T-003) completato in Sudafrica nel 2014, ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat dei pazienti che avevano preso parte

Rapporti ISTISAN 16/17

allo studio ISS T-003. Nell'ambito del progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV, il rapporto di fine studio della sperimentazione clinica preventiva di Fase I del vaccino basato sulla combinazione delle proteine *Tat ed Env* di HIV delecta del dominio V2 (ISS P-002), condotta in 3 siti clinici italiani, è stato inviato alle autorità regolatorie ed etiche competenti e sono state avviate valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea previste dal protocollo per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

### Attività programmata 2016

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, nel corso del 2016 il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di follow-up dei pazienti che hanno partecipato allo studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione per ulteriori 3 anni. Nel corso del 2016 verrà infine completato lo studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003 (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute. Parallelamente, continueranno le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naïve alla terapia completati in Italia (ISS OBS T-002, ISS OBS T-003) e Sudafrica (ISS OBS T-004) tra il 2007 e il 2013. Continueranno, infine, le valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea dello studio di Fase I del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env, completato nel corso del 2014, per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

### Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (*Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, Article 83 – Bruxelles, 11/6/2015*), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali, con il coordinamento del CNESPS in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, sotto la direzione dell'ISS. Comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri

Rapporti ISTISAN 16/17

regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia che già dispongono di un registro; e Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 10 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedono un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e PA sono responsabili del *linkage* tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con Legge Regionale n. 4 del 25 febbraio 2010 (art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della Legge 221/2012 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

### Resoconto attività 2015

È continuato l'aggiornamento del Dizionario RIAP-DM con l'inclusione di nuovi listini (60 fabbricanti, 50.000 record) e l'invio ai fabbricanti un ritorno informativo sulla qualità dei dati

Rapporti ISTISAN 16/17

trasmessi controllati mediante un apposito algoritmo che li confronta con le analoghe informazioni presenti nella banca dati ministeriale dei dispositivi. Per quanto riguarda la tracciabilità mediante codice a barre, è stato sviluppato un algoritmo che, attraverso un confronto del codice con i codici presenti nel Dizionario, permette un riconoscimento probabilistico del dispositivo. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati ulteriormente perfezionati. È stata definita la lista delle variabili da includere nel tracciato record per la spalla. Nel marzo 2015, il RIAP è stato autorizzato dal Ministero della Salute ad accedere alla banca dati dei dispositivi medici. È stata avviata la collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries (ICOR)*, una linea di ricerca dell'FDA per la realizzazione della *Global Library* per le protesi ortopediche. È stata condivisa la tassonomia sviluppata dall'ICOR utile a strutturare la parte del Dizionario che conterrà le informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato e i dati inclusi nella *Global Library*. È stato possibile linkare il 50% dei record della *Global Library* con il Dizionario RIAP-DM. Sono state organizzate riunioni di coordinamento in alcune delle regioni partecipanti in cui sono stati coinvolti anche i referenti informatici per l'integrazione nei sistemi informativi locali del Dizionario RIAP-DM, disponibile come *webservice*, e che hanno incluso un modulo formativo rivolto ai chirurghi. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato e si è riunito 2 volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 4° *Congress of the International Society of Arthroplasty Registries*, il 100° Congresso nazionale SIOT e la VIII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP è stato presentato in occasione di un evento organizzato dal Ministero della Salute con le *Competent Authorities on Medical Devices* e ha supportato la definizione di un *Position statement* da parte della SIOT. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Verso l'operatività. Secondo Report", che costituisce l'unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare e descrive la metodologia e i protocolli adottati dal RIAP, le testimonianze delle regioni che hanno partecipato attivamente al progetto e le analisi effettuate a livello nazionale sul database SDO e sui dati raccolti dal progetto. Sono stati prodotti report specifici per ciascuna regione descrittivi delle criticità riscontrate nei record al fine di un miglioramento della qualità dei dati trasmessi.

### Attività programmata 2016

- Aggiornamento e ampliamento della banca dati dispositivi attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni provenienti dai chirurghi di dispositivi mancanti nel Dizionario RIAP-DM.
- Collaborazione con ICOR e condivisione della tassonomia per la caratterizzazione dei dispositivi e dei dati contenuti nella *Global Library*.
- Estrazione delle informazioni identificate dall'ICOR da un set di schede tecniche estratte dalla banca dati nazionale dei dispositivi medici.
- Organizzazione di moduli formativi nelle regioni per l'utilizzo dell'applicativo RIAP e/o la trasmissione dei dati e incontri con le strutture informatiche per predisporre l'inclusione del *webservice* per l'identificazione del dispositivo nei sistemi informativi regionali.
- Progettazione di un set di servizi informatici a supporto della raccolta dati e automatizzazione del controllo di qualità dei dati trasmessi.
- Arruolamento di nuove regioni e consolidamento della raccolta dati e studio di procedure per il miglioramento della qualità dei dati raccolti.

Rapporti ISTISAN 16/17

- Implementazione del tracciato record spalla nell'applicazione RadaR e avvio della raccolta dati.
- Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e suo aggiornamento con l'inclusione dei referenti delle nuove regioni.
- Collaborazione con la SIOT anche al fine di stabilire contatti con le regioni non ancora coinvolte per la loro inclusione nello studio.
- Partecipazione a convegni nazionali e internazionali.
- Collaborazione alla predisposizione dei regolamenti attuativi a seguito dell'emanazione del DPCM in attuazione della Legge 221 del 17/12/2012.
- Predisposizione di articoli scientifici su riviste nazionali e internazionali e pubblicazione del 3° report RIAP.
- Condivisione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC) del *know-how* acquisito dal RIAP in tema di registri dei dispositivi impiantabili al fine di rafforzare i seguenti registri: Registro Italiano Pacemaker e Registro Italiano Defibrillatori.

## **Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario**

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perché permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti *xenografts*, cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione *in vivo* della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO) ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza e un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni

Rapporti ISTISAN 16/17

stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barriera P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (129-NeuT/IFNAR-1 KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 e iRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia antitumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balb-c57/Bl);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/Bl-ST2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

#### **Resoconto attività 2015**

Nel corso del 2015, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO; IRF-1 KO; IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c,

Rapporti ISTISAN 16/17

129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 KO); d) topi con immunodeficit severo (SCID, nude e NOD-SCID):

- sulla base di evidenze sperimentali che l'espressione dell'oncomiR miR-21, aumenta in presenza di EBV in linee di MM rispetto alla linea parentale EBV negativa, è stato analizzato nel modello SCID il potenziale tumorigenico di cellule MM infettate con EBV rispetto alle parentali e il loro controllo con trattamenti anti-miR-21;
- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari (LM) e Follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti in collaborazione con *Cancer Bio-Immunotherapy National Cancer Institute* di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni LM, nel modello Hu-PBL-SCID. Sono stati inoltre condotti esperimenti con topi SCID ricostituiti con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di LM trattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea non trattati. L'analisi dei dati *ex vivo* hanno evidenziato l'induzione di linfociti produttori Granzyme B e perforina verso il tumore;
- analisi del *crossstalk* tra cellule tumorali e immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un *tumor suppressor gene* e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il *network* delle componenti innate e adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO);
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO);
- analisi del ruolo di IL-33 nel melanoma. Gli studi preliminari condotti hanno dimostrato che l'IL-33 svolge un'attività anti-tumorale contro il melanoma, determinando sia un rallentamento della crescita di melanomi primari trapiantati sia una diminuzione delle metastasi indotte sperimentalmente (Modello C57/B1);
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma del colon CMT-93 e MC38;
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO);
- studio sull'efficacia terapeutica della terapia antitumorale combinata di farmaci epigenetici e iFN-I in modelli di carcinoma del colon e melanoma trapiantati in modelli singenici e *xenografts* (C57BL/6, Balb/c, SCID);
- studio di peptidi antagonisti del *pathway* di CXCR4 come terapie contro le metastasi al polmone.

### Attività programmata 2016

Per il 2016 è prevista la prosecuzione e l'implementazione degli studi in corso descritti nel Resoconto attività 2015; in particolare verranno svolti i seguenti progetti:

- valutazione del *cross-talk* tra cellule tumorali-immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con cellule B16.F10 e CMT-93. Proseguimento della valutazione dell'efficacia di terapie combinate, quali Azacitidina, inibitori delle deacetilasi istoniche e iFN-I. Verranno sviluppati nuovi modelli murini, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4, IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4, che consentiranno un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi;

Rapporti ISTISAN 16/17

- allestimento di modelli oncologici *xenografts*, incluso melanoma e carcinoma del colon, con topi NSG, per la valutazione degli effetti terapeutici di terapie antineoplastiche, avvalendosi del Policlinico Gemelli di Roma, che metterà a disposizione campioni di pazienti;
- uso del modello Hu-PBL-SCID per valutare l'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'uso delle IFN-DC caricate con antigeni tumorali, corpi apoptotici e lisati cellulari, contro diverse tipologie di neoplasie, tra cui LM, FL, carcinoma della cervice uterina, melanoma e mesotelioma;
- studio dell'attività antitumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10. Verranno a questo scopo effettuati esperimenti anche nel modello ST-2 KO (deficiente per il recettore specifico per IL-33) al fine di valutare il ruolo di IL-33 endogena nella risposta anti-tumorale nel melanoma. Inoltre, verrà utilizzato un modello murino di insorgenza spontanea di melanoma (topi MT/ret-tg) che verrà incrociato con i topi ST2 KO, al fine di ottenere un ceppo ST-2/MT/ret-tg da poter utilizzare per studi sul ruolo di IL-33 in modelli di melanoma simili a quello umano (Progetto AIRC 14297; PI: Schiavoni);
- studio del ruolo dell'IFN-I nell'immunosorveglianza tumorale in topi 129-NeuT/IFNAR-I KO;
- sviluppo di nuovi modelli murini, inclusi topi IRF8KO/ApcMin/±DSS e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel CRC e nel melanoma, in collaborazione con il German Cancer Research Center;
- studio degli effetti di modulatori dell'autofagia nel contrastare il rischio cardiovascolare e la cachessia associati alla chemioterapia nel trattamento del cancro con particolare interesse alla risposta antitumorale legata al gender.

Lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto con le persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. È atteso che l'attività condotta porti alla generazione di modelli murini di dimostrata rilevanza nella ricerca biomedica che permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

## **Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)**

L'ISS gestisce direttamente un'infrastruttura IT avanzata basata su virtualizzazione delle risorse, dispositivi di sicurezza e unità di storage professionali. Il centro stella della rete ISS è composto da un sistema ridondato in due siti, la rete è segmentata in circa 85 VLAN per accrescerne l'affidabilità e l'efficienza; la sicurezza è garantita da due livelli di *cluster firewalling* per il controllo delle connessioni e da un *Intrusion Prevention System* (IPS) nonché da un sistema di protezione antivirus gestito centralmente. Sono presenti tre livelli di backup, sia su disco che su nastro, localizzati in aree geografiche distanti (recuperabili mediante un processo di *disaster recovery*); la frequenza di backup è giornaliera. L'infrastruttura è sviluppata nel rispetto di un modello di sicurezza in accordo con le prescrizioni normative e nel rispetto dei requisiti minimi per la garanzia della sicurezza e per il trattamento dei dati relativi alla privacy.

È in corso la valutazione sull'opportunità di aggiornare la piattaforma ATIM-CTRNET, con il fine di mantenere livelli di sicurezza elevati.

Rapporti ISTISAN 16/17

Alla luce dell'evoluzione tecnologica, nell'ambito della convenzione in oggetto, si è proceduto alla realizzazione di un'infrastruttura virtualizzata per l'accesso alle risorse di calcolo e di storage, messa in produzione all'interno dell'infrastruttura IT ISS. Questa soluzione consente l'uso ottimale delle risorse favorendo un incremento dei livelli di affidabilità, prestazionali e di disponibilità dei sistemi. I dati sono conservati presso l'infrastruttura IT ISS e tenuti secondo le politiche di sicurezza precedentemente descritte. Il backup, per ragioni di *disaster recovery*, viene periodicamente delocalizzato in aree geografiche esterne all'infrastruttura IT ISS, impiegando un *layer* crittografico che ha l'obiettivo di proteggere la riservatezza delle informazioni rendendole inintelligibili a terzi.

L'accesso ai dati avviene tramite una adeguata procedura di autenticazione e autorizzazione; le trasmissioni di dati sensibili avvengono sempre su canale sicuro (https).

L'infrastruttura dedicata al progetto si sta evolvendo da un'architettura *client-server* ad una orientata ai servizi; attualmente è disponibile una piattaforma web modulare per l'erogazione di servizi per i quali è stata manifestata necessità da parte dei partecipanti.

Le procedure definite prevedono un primo trattamento dei dati presso le singole infrastrutture informatiche degli attori coinvolti, secondo i propri modelli di sicurezza, con la periodica trasmissione dei dati strutturati sulla base di un minimum data set concordato con il SI-ISS. Il trasferimento avviene attraverso una piattaforma sicura già utilizzata con successo nelle varie fasi del progetto.

### **Resoconto attività 2015**

È stato messo a disposizione un modulo software per consentire alle singole biobanche di mantenere il controllo sui dati relativi alle strutture, ai servizi e alle collezioni che gestiscono, garantendo la possibilità di un costante aggiornamento in tempo reale. La globalità delle informazioni raccolte consente di condurre un'analisi centralizzata mantenendo una visione d'insieme dei dati che può essere utilizzata a scopo informativo, per migliorare i processi o con finalità di ricerca.

Da una prima analisi è risultata particolarmente critica e meritevole di attenzione la procedura di standardizzazione delle classificazioni impiegate. Questo processo risente in particolar modo della non staticità dell'organizzazione dei processi interni alle singole biobanche, spesso legati alle trasformazioni delle strutture ospitanti. La scelta degli strumenti di classificazione è fortemente correlata all'infrastruttura informatica e ai flussi informativi in essere presso le singole strutture (es. sistema per la gestione delle cartelle cliniche).

Il singolo punto di accesso per la trasmissione delle informazioni è costituito da una piattaforma web appositamente realizzata. La struttura prevede diverse sezioni, tra cui:

- Sezione descrittiva.
- Sezione eventi.
- Sezione bibliografia.

I principali moduli che caratterizzano la piattaforma web sono stati sviluppati con la finalità di garantire il conseguimento degli obiettivi previsti:

- Modulo di aggiornamento dati biobanca e collezioni.
- Caricamento dati.
- Corsi FAD: formazione a distanza.
- Questionari.
- Cloud Storage.
- Ricerca campioni (validazione e aggiornamento dei dati).
- Ricerca Biobanche, Collezioni e Servizi (in fase di test).
- Richiesta campioni (in fase di test).

Rapporti ISTISAN 16/17

- Sistema di tracciabilità dei campioni (in fase di sviluppo).
- *Lims* per la gestione della biobanca/collezioni in modalità cloud (in fase di studio).
- Gestione SOP documentale (in fase di studio).

### Attività programmata 2016

Nell'ultimo periodo, l'analisi dei dati forniti dalle biobanche, conferma la tendenza di non limitare l'attività allo scambio di campioni ma di trasferire i risultati delle analisi effettuate sugli stessi finalizzati all'attività di ricerca alle quali collaborano.

L'incremento della mole dei dati prodotti porta alla necessità di potenziare gli strumenti di supporto alle attività di analisi prevedendo, di conseguenza, l'introduzione di strumenti idonei, ad esempio per il trattamento di big data. Al fine di dare una risposta a questa esigenza è in fase avanzata di realizzazione un'infrastruttura di ricerca, che verrà messa a disposizione dei partecipanti al network, da utilizzare per la sperimentazione genomica mediante l'impiego della piattaforma *web open source Galaxy*, largamente diffusa nell'ambito della ricerca medica con particolare riferimento all'analisi di una grande mole di dati.

### **Trial clinici di Fase II-III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN).

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS e il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'*Indinavir*, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica

Rapporti ISTISAN 16/17

che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche e anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata avviata una sperimentazione monocentrica di Fase II per il trattamento del CKS avanzato con *Indinavir* in associazione a chemioterapia *debulking*, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi *in vitro*, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di Fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo *proof-of-concept*. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

### Resoconto attività 2015

Il progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN. Per quanto riguarda il CKS, è in fase di completamento uno studio clinico di Fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina). Nel corso del 2015 è stata completata la fase di monitoraggio post-terapia dei pazienti arruolati ed è stata avviata la valutazione dei risultati dello studio per la preparazione del report finale da inviare alle autorità competenti. Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale e anti-angiogenica anche in modelli sperimentali *in vitro* e *in vivo* di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri risultati recenti indicano che *in vitro* gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP indotte in cellule CIN dall'*epidermal growth factor* (EGF), in assenza di citotossicità e senza compromissione

Rapporti ISTISAN 16/17

della funzione del proteosoma cellulare (Barillari, 2012 e dati non pubblicati). Sono inoltre proseguiti gli studi per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli *in vitro* di CIN e CC. Infine, in collaborazione con l'Università di Torino, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari, ottenuti con questo modello nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN.

### Attività programmata 2016

Nel corso del 2016 è prevista la chiusura studio per la terapia del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia: in particolare verrà valutata la risposta clinica al trattamento e i fattori prognostici di risposta alla terapia o di progressione, e verrà inviato alle autorità competenti il report finale dello studio. Inoltre, in attesa di reperire i fondi necessari per la conduzione di uno studio di tipo proof-of-concept per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in donne affette da CIN, si proseguirà con la preparazione della documentazione necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. 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 multicentrico, randomizzato, in aperto, che sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI Indinavir o saquinavir con boosting di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN1 in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio e con aumentata espressione di p16INK4a). Continueranno inoltre studi *in vitro* per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli *in vitro* di CIN e CC. Proseguiranno infine gli studi *in vivo* nel modello transgenico di CIN (topi K14-HPV16/E2) per meglio definire l'attività e i meccanismi d'azione degli HIV-PI, e individuare marcatori di progressione della malattia e di risposta alla terapia.

## Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze

Dal 2000 presso il CNESPS è attivo un gruppo di lavoro che si occupa del tema delle demenze con un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione di tale problema.

Nel 2000 il gruppo di lavoro si è costituito sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'ISS nel momento in cui tre farmaci, donepezil e rivastigmina, galantamina, venivano concessi a carico dell'SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico, il progetto CRONOS, e ha avuto come obiettivo di migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità e riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto CRONOS è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer;

Rapporti ISTISAN 16/17

particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione, che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS, rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini. Nell'ambito di questa attività che si è sviluppata a partire dal CRONOS, il gruppo di lavoro dell'ISS ha fornito, e continua a fornire, la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti (sondaggi conoscitivi, newsletter, sito Internet).

Nei successivi 15 anni sono state condotte una serie di attività, anche finanziate dal CCM - Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, che hanno incluso attività di ricerca, di formazione degli operatori sanitari e di disseminazione delle conoscenze nella comunità scientifica e nella popolazione generale, e la rilevazione dei servizi dedicati alle demenze in Italia. Queste attività si sono concretizzate a fine 2014 con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio Demenze" sul portale dell'ISS dedicato al tema delle demenze ([www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze)). Attraverso il sito è stata resa disponibile per la prima volta in Italia la mappa online dei Servizi sanitari e socio sanitari per le demenze attraverso la quale si possono consultare online, con una ricerca per tipologia di servizio, per Regione e per Provincia, gli elenchi e le informazioni utili per identificare oltre 2000 servizi pubblici e/o convenzionati con l'SSN per le demenze che includono i Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD), Centri Diurni e Strutture residenziali che accolgono persone con demenza. La mappa online dei Servizi per le demenze è il frutto di una survey di servizi dedicati che il gruppo di lavoro sulle demenze ha realizzato nell'ambito di un progetto finanziato dal CCM 2013, che è stata condotta, con il coinvolgimento dei referenti regionali per le demenze, attraverso una scheda di raccolta dati, appositamente realizzata per ciascuna tipologia di servizio, indirizzata ai referenti dei servizi per le demenze e gestita con una piattaforma online dedicata sia alla raccolta delle informazioni che alla gestione della mappa online dei servizi censiti. È attualmente in corso l'implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze", del sito "Osservatorio demenze" e l'individuazione ed elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati alle demenze.

Il gruppo di lavoro ha, inoltre, partecipato alle stesure del Piano Nazionale Demenze (PND) promosso dal Ministero della Salute con il coinvolgimento dell'ISS, delle Regioni e delle Associazioni dei familiari; e partecipa all'attività di monitoraggio e di implementazione nelle Regioni italiane del PND che prevede, fra altre azioni, anche la pubblicazione online sul sito "Osservatorio Demenze", in una sezione apposita dedicata alla normativa, dei documenti regionali finalizzati al recepimento e implementazione del PND.

A livello europeo, il gruppo di lavoro sulle demenze del CNESPS ha partecipato alla prima Joint Action sul tema delle demenze (JA ALCOVE [www.alcove-project.eu](http://www.alcove-project.eu)) che si è svolta tra il 2011 e il 2013 con un co-finanziamento della Commissione Europea e del CCM, coordinando il Work Package (WP) su l'epidemiologia e sta partecipando alla seconda *EU Joint Action on Dementia 2015-2018* coordinando il WP sulla gestione delle crisi e partecipando al WP sulla diagnosi. Le finalità generali di queste due JA sono di definire le policy europee per governare al meglio un fenomeno di così rilevante impatto socio-sanitario.

Dal 2000 ad oggi è stata svolta attività di formazione e di informazione sul tema delle demenze. Nello specifico sono state organizzate 11 edizioni di uno specifico Corso ECM dedicato alle demenze per gli operatori di sanità pubblica dei servizi e nove edizioni un Convegno nazionale sul tema delle demenze. Il gruppo partecipa inoltre ad eventi, di formazione e di convegni, di rilievo nazionale e regionale e ha sviluppato notevoli contatti con esperti e operatori del settore.

Il gruppo che in ISS si occupa di demenze da settembre 2015 confluisce nel gruppo di lavoro sulle patologie cronico degenerative complesse, svolgendo per il CNESPS attività di supporto

Rapporti ISTISAN 16/17

ad azioni di governance e networking in questo settore, con particolare attenzione alle prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

### Resoconto attività 2015

- Progetto CCM 2013 (azione centrale): nel corso del 2015 sono state portate avanti e concluse le attività relative al progetto “Survey dei servizi socio-sanitari dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato “Osservatorio sulle demenze”, finanziato come Azione centrale dal CCM 2013. Le attività svolte riguardano:
  - survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD – ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito, appositamente elaborate, realizzate in formato elettronico e gestite mediante una piattaforma online per l’invio, la raccolta dei dati, e l’esportazione dei dati raccolti per le analisi statistiche. L’attività ha visto coinvolti 80 referenti regionali.
  - Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l’accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti nell’ambito della survey. Il dominio [www.demenze.it](http://www.demenze.it), acquisito nell’ambito del progetto, è stato organizzato con un front office per la consultazione della mappa dinamica (linkata con il portale “Osservatorio Demenze” e con il sito del Ministero della Salute); un back-office con accesso riservato, per la gestione del data base dei servizi e delle relative schede.
  - Sito Osservatorio Demenze: pubblicato online il 13 novembre 2015 il sito Osservatorio Demenze come sito tematico dedicato al tema delle demenze, nell’ambito del portale dell’ISS ([www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze)). Il sito è rivolto a operatori socio-sanitari, persone con demenza, familiari, Istituzioni e stakeholder, cittadini ed ha una sezione in italiano e una sezione in inglese.
  - Corso ECM: organizzato e condotto l’XI Corso Epidemiologia Clinica delle Demenze, presso l’ISS dal 12 al 16 ottobre 2015. Assegnati 42 crediti ECM per tutte le professioni. Il corso ha un’alta rilevanza per l’SSN in quanto si colloca in quell’area di valutazione dei percorsi diagnostici e terapeutici comunemente adottati nella pratica clinica delle demenze.
  - Convegno Nazionale sulle demenze: il 13 novembre 2015 si è tenuta in ISS la 9 edizione del Convegno nazionale “Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti”. Obiettivo del convegno, organizzato annualmente, è fornire un quadro nazionale sulle attività di ricerca e di assistenza socio-sanitaria effettuate presso le strutture deputate nell’ambito del Servizio Sanitario Nazionale per le persone con demenza e i loro familiari. Il Convegno ha visto la partecipazione di operatori del settore provenienti da tutta Italia.
- Piano Nazionale Demenze: il gruppo di lavoro, con due membri indicati come esperti per l’ISS, ha partecipato ai lavori promossi dal Ministero della Salute per l’elaborazione, monitoraggio e implementazione nelle regioni italiane del Piano Nazionale Demenze (PND).
- Partecipazione alla JA Demenza: il gruppo è stato impegnato nella definizione, per il 2015, della partecipazione alla nuova *Joint Action* europea sulla demenza dove l’ISS avrà il co-coordinamento del WP5 sulla gestione delle crisi e parteciperà al WP4 sulla diagnosi.