

focalizzando le proprie attività: 1) alla identificazione, allo sviluppo ed alla validazione di un gold standard per il test di neutralizzazione (HIV e SIV); 2) allo sviluppo, standardizzazione e validazione di saggi per il monitoraggio delle risposte cellulo-mediate (ELISPOT, determinazione intracellulare di citochine/chemochine); 3) alla validazione dei metodi per il monitoraggio virologico quantitativo nella scimmia; 4) allo sviluppo di reagenti ed alla standardizzazione di saggi (ADCC) per identificare nel modello del primate non umano i marcatori umorali della progressione clinica dell'infezione e delle risposte umorali potenzialmente associate alla protezione; 5) a studi comparativi di neutralizzazione ed ADCC in plasmi di pazienti infettati con ceppi diversi di HIV-1 (ADCC Network).

Infine, il CNAIDS, è stato tra gli organizzatori di un Workshop EUROPRISE tenutosi a Strasburgo il 31 Maggio - 1 Giugno 2011.

#### **European AIDS Treatment Network (NEAT).**

*Progetto finanziato dalla Comunità europea.*

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo [FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE"], la Commissione Europea (VI Programma Quadro - DG Reserach and Innovation) ha assegnato all'Istituto Superiore di Sanità, in particolare al Dipartimento del Farmaco, il coordinamento di un esteso Network of Excellence sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa (2007-2012).

Le attività del Network (NEAT - European AIDS Treatment Network) sono focalizzate allo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione, alle terapie immuno-mediate, al trattamento delle coinfezioni), all'incentivazione delle attività di networking, alla promozione della ricerca translazionale e alla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagisce, inoltre, con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità e contribuisce ad implementare le nuove direttive Comunitarie sulla sperimentazione clinica, ad ottimizzare risorse e infrastrutture e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il Programma comune delle attività del NEAT è strutturato in 4 aree principali:

- A) Funzionamento del Network - prevede le attività di gestione del network, come management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- B) Ricerca clinica - conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;

C) Promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;

D) Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 44 Istituzioni partner in 16 Paesi Europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea nella ricerca clinica per il settore HIV. Il network clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare ed accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, integrando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la roadmap per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT prepara il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti ed interdipendenti, rafforzando così il concetto di European Research Area.

Nel 2010, NEAT ha continuato le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirate soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'Est.

Le attività di ricerca clinica sono portate avanti attraverso gli Integration Grants, che comprendono oltre 20 progetti approvati.

Inoltre, nel 2010 NEAT ha completato tutte le procedure inerenti l'implementazione del primo grande trial randomizzato pan-europeo (NEAT-001) che compara due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e che coinvolge 92 siti clinici in 15 paesi della comunità europea. Le due strategie confrontate sono: darunavir/r + raltegravir (strategia innovativa) versus darunavir/r + emtricitabina/tenofovir (terapia standard di riferimento), somministrati per 2 anni. Nell'ottobre 2011 è stato completato l'arruolamento degli 800 pazienti previsti. In Italia sono stati inclusi 115 pazienti provenienti da 9 centri clinici. E' in corso un'analisi intermedia dei dati, lo studio terminerà nell'ottobre 2013, quando l'ultimo soggetto arruolato avrà completato i 2 anni di trattamento. I risultati definitivi saranno disponibili nel corso del 2014.

È stato realizzato il Sito web che descrive le attività di NEAT, oltre che dare un continuo aggiornamento sulle novità nel mondo della ricerca sull'HIV/AIDS ([www.neat-noe.org](http://www.neat-noe.org)).

Infine, nel 2010, è iniziato, in ambito NEAT, uno studio osservazionale sull'epidemiologia, il decorso naturale e le strategie di trattamento dei pazienti HIV positivi con co-infezione da epatite C in Europa. Questo gruppo collaborativo ha prodotto una imponente quantità di lavori scientifici, oltre che linee-guida europee sul trattamento dell'infezione acuta da HCV in pazienti HIV+.

**EARNEST Trial**

*Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership.*

L'Istituto Superiore di Sanità è uno dei 5 partner europei partecipanti al trial EARNEST (Europe – Africa Research Network for Evaluation of Second-line Therapy), finanziato dall' EDCTP (European Developing countries Clinical Trials Partnership) e coordinato dal Medical Research Council (UK). Lo studio ha l'obiettivo di valutare diverse strategie per la seconda linea di terapia rivolta a pazienti con infezione da HIV nei paesi in via di sviluppo. È stato, infatti, ritenuto prioritario in questo momento condurre un trial strategico con questo obiettivo, dal momento che la necessità di un trattamento di salvataggio aumenterà considerevolmente nel prossimo futuro, in considerazione del gran numero di pazienti che iniziano in questi anni una terapia antiretrovirale nei paesi con risorse limitate. Inoltre, il recente sviluppo di nuove classi di farmaci ha aumentato le possibilità di disegnare regimi terapeutici potenzialmente efficaci.

Il trial ha arruolato, tra l'aprile 2010 e l'aprile 2011, 1200 pazienti in fallimento (in base a criteri clinici e immunologici) con l'obiettivo di valutare l'efficacia di 2 regimi innovativi (inibitore della proteasi + inibitore della integrasi o inibitore della proteasi in monoterapia). I pazienti saranno seguiti per 144 settimane e l'endpoint principale sarà rappresentato dalla proporzione dei pazienti nei vari bracci dello studio con risposta clinica e immunologica. Lo studio ha anche l'obiettivo di creare un network per la conduzione di trial clinici nei siti partecipanti (7 siti in 3 paesi dell'Africa sub-sahariana: Uganda, Zimbabwe e Malawi).

Nell'ambito del trial l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, sarà anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sottostudio sulle secrezioni genitali che ha l'obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) e i livelli dei farmaci nelle secrezioni genitali. Il protocollo del sotto studio è stato definito e approvato dal Comitato Etico Nazionale Ugandese (paese dove si svolgerà il sotto studio). L'inizio dell'arruolamento nel sotto studio è previsto per il mese di aprile 2012 quando i primi pazienti avranno raggiunto 96 settimane di terapia.

**Discovery of Tat-mimicking compounds to fight HIV latency**

*Progetto finanziato da Grand Challenges Explorations in Global Health Grant - Bill & Melinda Gates Foundation.*

La terapia antiretrovirale (ART) previene l'AIDS in soggetti con infezione da HIV, ma il suo utilizzo, alla lunga causa diversi effetti collaterali, come la comparsa di tossicità e lo sviluppo di

resistenze ai farmaci da parte del virus. A questo si aggiungono elevati oneri finanziari dovuti alla somministrazione per tutta la vita della terapia stessa. L'interruzione della ART determina, inoltre, un rapido recupero della carica virale dai serbatoi di cellule latentemente infette. Sono state pertanto proposte strategie "shock-and-kill" per tentare di raggiungere l'eradicazione dell'infezione: stimolazione, mediante farmaci, della fuoriuscita dell'HIV dalla latenza in presenza di terapia antiretrovirale, seguita dall'eliminazione delle cellule infettate mediata da un effetto citopatico dovuto o all'attiva replicazione del virus stesso, o attraverso terapie ad hoc.

La novità del progetto sta nel fatto che mira a identificare una nuova classe di piccole molecole specificamente progettate per comportarsi come Tat-mimetici, poiché la proteina virale Tat è essenziale per la replicazione del virus e in sua assenza vengono prodotti pochissimi genomi virali completi.

L'utilizzo di tali composti porterebbe ad un aumento significativo dell'efficienza di produzione di RNA genomici di HIV-1 e di proteine virali, contribuendo ad eliminare le cellule latentemente infette mediante attiva replicazione del virus. Tale strategia, se efficace, rappresenterebbe anche un risultato estremamente originale e innovativo nel settore della chimica farmaceutica. Il lavoro di chimica computazionale e di sintesi organica del progetto viene svolto, sotto forma di "contract out for services", presso il "Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, sez. di Chimica Farmaceutica II, Facoltà di Farmacia", Università degli Studi di Perugia.

### Finanziamenti nazionali

#### **Patient Reported Outcomes (PROs)**

*Progetto finanziato dalla Ricerca corrente ISS.*

L'attività di ricerca sui PROs (esiti riferiti dal paziente) ha l'obiettivo di utilizzare gli outcomes paziente-centrati come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari, sia nella ricerca che nella pratica clinica.

Tra le attività di ricerca rientra la costruzione e la validazione della scala dei sintomi *ISS-HIV-Symptoms-Scale*. La lista è direttamente compilabile dal paziente ed utilizzabile nell'ambito della pratica clinica. Lo strumento è stato sviluppato attraverso la stretta collaborazione con le persone con infezione da HIV. L'attività di ricerca finora svolta si è sviluppata in diverse fasi, attraverso revisioni accurate della letteratura, confronti tra esperti nel settore, focus group con i pazienti, fino alla stesura definitiva della lista. E' attualmente in corso la raccolta dei dati per l'analisi di

validazione psicometrica dello strumento. I risultati della validazione saranno pubblicati in tempi brevi.

### **Studio NIAQoL**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

Prosegue la raccolta dei dati relativi allo studio NIAQoL, mirato a valutare l'efficacia dei nuovi regimi antiretrovirali nel modificare gli elementi che incidono sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con infezione da HIV. Lo studio si inserisce all'interno di una ricerca multicentrica di coorte (NIA - Nuovi Inibitori Anti-HIV) che analizza dati raccolti nella pratica clinica corrente e provenienti da pazienti con infezione da HIV già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI) e che hanno iniziato una terapia con farmaci di diversa classe (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5, ecc). I dati raccolti nello studio di coorte NIAQoL riguardano misure di HRQoL, rilevate su un campione di circa 300 persone, attraverso l'utilizzo di tre questionari standardizzati (EQ-5D, ISSQoL, ABCD).

### **Sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina Tat e studi propedeutici in Italia.**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS in qualità di Sponsor ha condotto e concluso, nel 2005, una sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, con fondi del Ministero della Salute. I risultati hanno dimostrato la sicurezza della preparazione vaccinale a differenti dosi e l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale, sia cellulo-mediata).

Al fine di completare e validare le diverse piattaforme cliniche, laboratoristiche ed etico-sociali necessarie alla conduzione degli studi di fase II e soprattutto per valutare nel tempo le caratteristiche della progressione dell'infezione con o senza trattamento anti-retrovirale, sono stati anche attivati dal 2007 due studi osservazionali, su soggetti HIV positivi in HAART o asintomatici non in trattamento farmacologico (rispettivamente *ISS OBS T-002* ed *ISS OBS T-003*) per lo studio delle

risposte immuni nell'infezione naturale e in corso di terapia farmacologica (sono programmate visite periodiche trimestrali con valutazioni immuno-virologiche nei cinque anni di osservazione previsti negli studi), con fondi del Ministero della Salute. Nel corso del 2011 sono continuate le visite di monitoraggio dei pazienti arruolati nei protocollo ISS OBS T-002 (Clinicaltrials.gov NCT01024556) e ISS OBS T-003 (Clinicaltrials.gov NCT01029548). I dati raccolti forniscono un contributo di estrema rilevanza per la comprensione dei meccanismi immunologici di protezione innescati da risposte immuni contro la proteina Tat nell'infezione naturale ed in corso di terapia antiretrovirale. Tali studi sono essenziali per comparare gli effetti delle diverse classi di farmaci allo scopo di migliorare il trattamento terapeutico dei soggetti infettati e, quindi, per guidare in maniera razionale le scelte del SSN in termini di costo-beneficio per il paziente.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti negli studi di fase I, il Programma di sviluppo clinico del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat è proseguito con l'attivazione della sperimentazione clinica di Fase II, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico di fase II, randomizzato e in aperto, ha l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat biologicamente attiva del virus HIV-1 in 160 soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART, con viremia plasmatica  $< 50$  copie/ml nei 6 mesi antecedenti lo screening, con conta delle cellule T CD4+  $\geq 200$  cellule/ $\mu$ l e con qualunque nadir dei CD4+ antecedente l'inizio della terapia con HAART. Tale studio, anch'esso finanziato dal Ministero della Salute, è stato attivato nel 2008 ed è attualmente in corso in 11 centri clinici italiani (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Fondazione S. Raffaele, Milano; Università degli Studi di Milano - Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; Ospedale San Gerardo, Monza; "Spedali Civili", Brescia; Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara; Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; IRCSS San Gallicano, Roma; Ospedale S. Maria Goretti, Latina; Università degli Studi di Bari "Ospedale Policlinico Consorziale", Bari).

Nel 2011 è stato completato l'arruolamento di 168 pazienti (sono stati inclusi otto pazienti aggiuntivi in screening al momento del raggiungimento della sample size prevista dal protocollo dello studio) e tutti i soggetti inclusi hanno terminato la fase di trattamento con il vaccino Tat e lo studio sta proseguendo con le visite di follow-up. I risultati dell'analisi ad interim ottenuti a 48 settimane in 88 soggetti che hanno completato la fase di trattamento non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma indicano anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente quegli aspetti di

disregolazione immunologica e di infiammazione che resistono alla terapia HAART, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi.

E' stato inoltre attivata in tre centri clinici italiani (Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Ospedale San Gerardo, Monza; IRCSS San Gallicano, Roma) la sperimentazione clinica preventiva di fase I basata sul vaccino costituito dall'associazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2 in 50 volontari sani (studio ISS P-002, ClinicalTrials.gov NCT01441193).

### **Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS**

*Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri.*

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati dell'OMS/UNAIDS indicano che alla fine del 2008 era di circa 33 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 3 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. E' necessario, pertanto, agire globalmente, con un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Questo significa da un lato adottare strategie atte a prevenire l'infezione, tramite un'adeguata informazione alla popolazione sulle modalità di trasmissione del contagio e sui comportamenti da seguire per evitare l'infezione e, dall'altro, appoggiare lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia che garantirebbe il controllo della diffusione dell'infezione.

In linea con questi obiettivi, il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri ed avviato nel gennaio 2008, prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale sudafricano.

Il Programma è implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National 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. Sviluppo e rafforzamento del Servizio Sanitario sudafricano; 2. Upgrading di un sito per la produzione in GMP (Good Manufacturing Practice) di

vaccini: 3. Conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II in siti sudafricani selezionati, con il vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

Le attività della Componente 1 del progetto sono focalizzate al miglioramento dei servizi offerti ai pazienti con HIV/AIDS, in particolare dei programmi di trattamento con terapia antiretrovirale. I miglioramenti sono finalizzati a massimizzare la sinergia tra i servizi offerti dal Ministero della Salute sudafricano a livello provinciale e le Cliniche. Il programma comprende differenti unità cliniche delle provincie dello Mpumalanga, Gauteng ed Eastern Cape. Queste attività sono proseguite nel corso del 2011, come da programma.

Per quanto riguarda la Componente 3 (trial clinico), i siti di intervento identificati sono: la Medunsa Clinical Research Unit (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e la Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu, a Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape.

In entrambi questi siti, nel corso del 2011 sono continuate le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio, propedeutiche all'esecuzione del trial clinico. Nell'ambito delle componenti 1 e 3 del progetto, si è concluso, inoltre, uno studio osservazionale mirato a valutare la prevalenza di anticorpi anti-Tat in individui HIV-positivi, nel sito di MeCRU. Lo studio ha arruolato 500 volontari infettati da HIV nella clinica di Medunsa. Oltre alla prevalenza degli anticorpi anti-Tat, è stato valutato l'impatto di co-infezioni quali epatite B, malaria e HPV. Infine, lo studio ha fornito importanti informazioni sull'aderenza alla terapia antiretrovirale. I dati ottenuti dallo studio sono stati utilizzati per la messa a punto del protocollo per la sperimentazione clinica terapeutica del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV, che nel 2012 inizierà la fase di arruolamento di individui HIV positivi in terapia antiretrovirale. Nel corso del 2012 si prevede di coinvolgere anche il sito WSU-HVRU a Mathatha in uno studio osservazionale identico per ampliare la casistica e, nel caso, riscontrare risultati diversi nelle due popolazioni.

Infine, nell'ambito della Componente 2 del progetto sono continuate le attività di technology transfer alla ditta Biovac, secondo il programma temporale precedentemente stabilito.

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

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

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

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti. Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. E' stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato infine avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI in vitro ed in modelli animali per l'avvio degli studi nell'uomo. Sono in corso studi preclinici ed epidemiologici preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'attività degli HIV-PI in modelli di CIN in vitro ed in vivo e

l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

### **Studi clinico-epidemiologici e virologici in popolazioni di immigranti HIV-positivi in Italia**

*Progetto finanziato da Gilead.*

Dati del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, aggiornati al dicembre 2010 indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento. Attualmente, sono presenti circa 150.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 in AIDS, e quasi una persona su tre diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera. Con la risoluzione "Health of Migrants" dell'OMS, discussa e approvata durante la 61<sup>ma</sup> assemblea mondiale OMS, nel maggio 2008, è stato sancito il ruolo della salute nella promozione del processo di integrazione e inclusione sociale dei cittadini di paesi terzi. Anche in Italia, come nel resto d'Europa, l'accesso ai servizi socio-sanitari inizia ad essere considerato un indicatore di livello primario di integrazione dei migranti. In questo quadro si inserisce il dato di diversi saggi di sorveglianza che mostra come in Italia nel 1994 i casi di AIDS in cittadini stranieri rappresentassero il 2% dei casi totali, mentre nel 2006 essi fossero saliti a circa il 20%. Inoltre, la popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi anche sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). E', pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell'infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro paese, nella popolazione migrante ed in quella generale, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato.

Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS, si propone un monitoraggio delle persone migranti afferenti a 5 Centri clinici dislocati al Nord, al Centro e al Sud dell'Italia, della durata di 18 mesi, mirato alla sottotipizzazione delle varianti di HIV circolanti nella popolazione di migranti in Italia e all'identificazione di infezioni da HIV recenti.

Nel corso del 2011 è stata selezionata una prima serie di 80 pazienti, dai quali sono stati raccolti, in completo anonimato, campioni di plasma per l'identificazione del sottotipo infettante, l'analisi delle mutazioni di resistenza e l'identificazione delle infezioni recenti/tardive. I campioni sono stati ottenuti dall'Ospedale "Misericordia e Dolce" dell'ASL 4, Prato e dall'Ospedale Santa Maria Annunziata di Antella, Firenze.

Sono stati saggiati, per la presenza di infezioni recenti, campioni di plasma da 53 pazienti. Quattro

di questi sono risultati essere stati infettati da HIV di recente (entro sei mesi dal prelievo).

Lo studio delle dinamiche dell'infezione da HIV nella popolazione di migranti è importante poiché permette di monitorare l'introduzione di nuove varianti del virus nella popolazione italiana e di identificare l'evoluzione di comportamenti a rischio di infezione da HIV nella popolazione migrante ed italiana.

### **3.2. PROGRAMMI DI PREVENZIONE**

#### **Infezione da HIV e consumo di droghe: determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione.**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con la Consulta delle Associazioni di lotta all'AIDS (C.N.C.A., Dianova, Fondazione Villa Maraini, Gruppo Abele ONLUS, I Ragazzi della Panchina, L.I.L.A., San Benedetto al Porto).*

I dati italiani, relativi alla distribuzione dei casi per modalità di trasmissione delle nuove diagnosi di infezione da HIV, indicano che la proporzione di casi trasmessi per uso iniettivo di droghe è diminuita dal 74,6% nel 1985 al 5,4% nel 2009. (Fonte: COA – ISS).

Dai dati europei e internazionali, disponibili si evidenzia comunque che la prevalenza dell'infezione da HIV non registra una flessione oltre un certo livello, infatti, il virus HIV continua a circolare in questa popolazione anche se a livelli molto più bassi rispetto al passato.

In termini di prevenzione, è di primaria importanza individuare le cause che determinano questo andamento epidemiologico. Circa il 46% dei paesi della regione europea riporta una prevalenza maggiore al 5%; l'Italia è tra questi insieme a Francia, Irlanda e Spagna.

Il nostro Paese ha rilevato una prevalenza pari all'11,9% su un campione di 67.776 persone afferenti a 515 Ser. T. In una indagine condotta dal COA – ISS, tra il 2005 e il 2007 il dato di prevalenza raggiunge il 19% su un campione di 1.917 IDU.

Il totale delle persone in trattamento nei Ser.T. nel 2009 rilevato dal Ministero della Salute è stato di 168.364. La percentuale nazionale media di utenti sottoposti al test HIV è risultata del 37,3% e la prevalenza media nazionale dei soggetti testati risultati HIV positivi è risultata dell'11,5% così distribuita: 18,7% nelle donne e 12,3% negli uomini già in carico presso i Ser.T, 2,3% nelle donne e 2,0% negli uomini tra i nuovi utenti, evidenziando una maggior prevalenza di HIV tra le donne.

E' di particolare rilevanza segnalare che nelle regioni a più alta prevalenza di sieropositività si tende anche a testare meno i nuovi soggetti in entrata al servizio.

Dalla relazione annuale al Parlamento del Dipartimento delle Politiche antidroga, si evince l'ampia quota di consumatori occasionali, la contemporanea assunzione di alcool, un aumento del numero di utenti Ser. T. in trattamento per uso di sostanza primaria (2,5% cocaina), un pericoloso riaffacciarsi dell'uso iniettivo di morfina (aumento del 108,5% nell'anno 2009 nella sola regione Piemonte).

Il recente documento "Linee di indirizzo per la determinazione e applicazione dei Livelli Essenziali di Assistenza", a cura del predetto Dipartimento, ha tra gli obiettivi la prevenzione e la riduzione del rischio di acquisizione e trasmissione delle malattie infettive correlate alla tossicodipendenza, anche nei consumatori occasionali (alcool, ketamina, ecc...), quali l'infezione da HIV, le epatiti virali, la TBC e le malattie sessualmente trasmesse.

L'uso di droghe per via iniettiva e "ricreazionali" costituisce un fattore di rischio di infezione da HIV, legato alla bassa percezione del pericolo di trasmissione dell'HIV non solo attraverso siringhe, ma anche per via sessuale.

I predetti dati di sorveglianza e le raccomandazioni internazionali e nazionali in merito all'attività preventiva diretta ai consumatori di sostanze, hanno suggerito l'opportunità di condurre uno studio pilota appropriato, finalizzato alla definizione di alcuni parametri di monitoraggio, utili a integrare i dati nazionali esistenti, quali: accesso a programmi di prevenzione, accesso a informazioni corrette su HIV, percentuale di utilizzo del preservativo, percentuale di accesso al test, percentuale delle infezioni recenti tra le nuove diagnosi di infezione da HIV e studio dei sottotipi di HIV circolanti.

L'obiettivo generale dello studio è quello di valutare una serie di parametri immunologici e virologici nella popolazione che fa uso di droghe per via iniettiva, afferenti ai centri per la diagnosi dell'infezione da HIV, allo scopo di fornire dati sulle caratteristiche dell'infezione stessa e monitorare alcuni indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione target, quali: percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV; accesso a programmi di prevenzione e di informazione; percentuale di utilizzo del preservativo; proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV; sottotipi di HIV circolanti.

Il progetto risponde alle raccomandazioni della Commissione Europea e alle indicazioni dell'ECDC per armonizzare lo studio degli indicatori utili a valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione e sorveglianza attuati nei diversi paesi europei ed è coerente con i punti prioritari individuati dalla Dichiarazione di Dublino, 2004, dalla Dichiarazione di Vilnius, 2004 e dalla Dichiarazione di Brema, 2007.

**Infezione da HIV e popolazione migrante: Studio per la determinazione di indicatori ECDC (European Centre for Disease Control) per la prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione migrante.**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS in collaborazione con la Consulta delle Associazioni di lotta all' AIDS (Arché, Caritas Italiana, CICA, Comunità di S. Egidio, Centro Nazionale per il Volontariato, NPS).*

La trasmissione del virus HIV per via eterosessuale tra i migranti rappresenta circa il 40% dei nuovi casi di HIV dovuti a rapporti sessuali diagnosticati nell'Unione Europea.

I dati italiani, forniti dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (COA-ISS), confermano un aumento della proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV, che passa dall'11% nel 1992 al 27,2% nel 2009; tra gli stranieri i contatti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente (55,2%) e in particolare la percentuale di immigrati che ha acquisito l'infezione attraverso questa via di trasmissione passa dal 24,6% del 1992 al 70% del 2009.

Altro dato importante, fornito dal COA, è l'aumento della proporzione di stranieri tra i casi di AIDS con TB, passata dal 10,8% nel 1993 al 76,9 % nel 2009. La metà dei casi registrati proveniva dall'Africa ed è rimasta costante nel tempo, mentre, nello stesso periodo è quasi raddoppiata la proporzione di casi provenienti dall'Europa dell'Est (8,6% vs 14,3%).

Le condizioni socio-economiche, i differenti approcci culturali verso le malattie infettive e le maggiori difficoltà ad accedere ad adeguati trattamenti terapeutici, sono fattori che tendono ulteriormente ad isolare la persona migrante con infezione da HIV. Inoltre, le persone migranti possono provenire da Paesi altamente endemici per l'infezione da HIV, dove circolano sottotipi del virus che non sono comuni in Italia. In particolare, studi riportati in letteratura sembrano indicare che i sottotipi D e C di HIV-1 siano più virulenti ed infettivi degli altri sottotipi. Questi sottotipi possono presentare una diversa sensibilità sia ai test diagnostici, sia alle differenti terapie antiretrovirali. Per questo motivo si possono introdurre, nella popolazione generale, varianti di HIV non facilmente identificabili e ceppi resistenti alla terapia.

In considerazione dei predetti dati e delle indicazioni europee, in materia di sorveglianza e prevenzione dei gruppi maggiormente vulnerabili, si è ritenuto opportuno condurre uno studio pilota nella popolazione migrante che rilevi i seguenti dati: conoscenza di HIV/AIDS, percentuale di accesso al test per la diagnosi di HIV rispetto a genere, etnia, età, scolarità, durata di permanenza in Italia, inserimento sociale, modalità di proposta del test, accesso a programmi di prevenzione e informazione su HIV/MTS/TB, comportamenti messi in atto per prevenire l'infezione ed in

particolare utilizzo del preservativo, prevalenza dell'infezione da HIV, proporzione di infezioni recenti tra le diagnosi di infezione da HIV, studio dei sottotipi di HIV circolanti.

L'identificazione precoce dell'infezione da HIV e lo studio delle infezioni recenti consentono un tempestivo trattamento e, in particolare nelle donne in gravidanza, un sicuro intervento di prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione. Questo è particolarmente importante se si considera che nella popolazione di stranieri, la proporzione di pazienti con diagnosi di sieropositività vicina alla diagnosi di AIDS (meno di 6 mesi) è particolarmente elevata (70,7%). Inoltre, la determinazione dei differenti sottotipi virali circolanti nella popolazione in studio permette l'adozione di terapie "specifiche" limitando lo sviluppo di resistenze. Per questo motivo, sarà integrato il monitoraggio dell'infezione da HIV con l'utilizzo di test in grado di rilevare i sottotipi virali.

I risultati dello studio potranno costituire un aggiornamento utile alle Associazioni che operano sul campo, ai mediatori culturali, agli operatori sanitari, agli esperti di "formazione", finalizzato a informare la popolazione di riferimento su strategie di prevenzione innovative e mirate e favorire l'inserimento precoce della persona straniera nel percorso assistenziale per la cura dell'infezione da HIV.

**Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'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.**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dal Centro Nazionale AIDS, in collaborazione con il Ministero della Giustizia, la SIMIT, il SIMSPE e alcune Aziende Sanitarie di competenza.*

Negli Istituti di detenzione, la prevalenza di malattie infettive, tra cui l'infezione da HIV, è più elevata rispetto alla popolazione generale, a causa della notevole concentrazione di gruppi a maggior rischio. Le linee di indirizzo del D.P.C.M. 01/04/2008, relativo al transito delle funzioni sanitarie dall'Amministrazione Penitenziaria al Sistema Sanitario Nazionale prevedono uno specifico riferimento alla prevenzione delle Malattie Infettive. L'infezione da HIV costituisce un importante problema sanitario nelle carceri italiane. In particolare, la prevalenza dell'infezione da HIV potrebbe risultare più elevata di quella della popolazione generale a causa delle caratteristiche della popolazione reclusa, in gran parte rappresentata da tossicodipendenti e stranieri. Se la prevalenza di infezione da HIV è andata diminuendo tra i tossicodipendenti per via iniettiva, i casi di AIDS tra gli

stranieri in Italia sono costantemente aumentati negli ultimi 15 anni. Oggi costituiscono il 20% del totale delle infezioni in Italia (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2009. COA. Volume 22- Numero 3- Supplemento 1). I risultati di indagini condotte negli istituti penitenziari italiani e di altri paesi industrializzati dimostrano che l'adozione di comportamenti a rischio durante il periodo di detenzione non è infrequente e la trasmissione di infezioni quali quella da HIV è possibile.

I dati, forniti dal Ministero della Giustizia, indicano una prevalenza dell'infezione da HIV pari al 1,97%. A settembre 2009, la popolazione carceraria, nel nostro Paese, ammontava a circa 65.000 unità e l'adesione al test di screening per la rilevazione dell'HIV era intorno al 35%. Tra questi, circa 1/3 sono stranieri.

La necessità di incrementare e monitorare costantemente la prevalenza dell'infezione da HIV negli Istituti di detenzione è tra le azioni che vengono valutate in ambito europeo dallo European Centre for Disease Prevention and Control, dal World Health Organization Regional Office for Europe e dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS), attraverso la definizione di indicatori specifici. La valutazione definisce l'intervento dei singoli paesi nella realizzazione di quanto stabilito dalla Dichiarazione d'impegno sull'HIV/AIDS delle Nazioni Unite del giugno 2001, nell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS) e dalla Dichiarazione di Dublino del febbraio 2004, sottoscritte anche dal nostro Paese. In particolare, il monitoraggio è volto a definire se almeno l'80% della popolazione detenuta sia raggiunta da programmi di prevenzione specifici, basati su evidenze scientifiche. Programmi di informazione e di prevenzione, unitamente alla diagnosi precoce, attraverso l'accesso al test HIV, consentono il rapido accesso alle cure e pertanto una migliore sopravvivenza, in una popolazione difficile da monitorare. Inoltre, la decisione della Commissione della Comunità Europea per la lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei paesi vicini per il periodo 2009-2013, indica, tra le misure volte al contenimento dell'infezione da HIV, l'individuazione di strumenti utili ad avvicinare e sostenere le popolazioni più esposte e più vulnerabili e invita gli Stati Membri a raccogliere, nel quadro della sorveglianza svolta in attuazione della decisione europea n. 2119/98/CE, dati più solidi ed esaustivi sull'HIV/AIDS.

E' pertanto estremamente importante monitorare la frequenza dei differenti sottotipi di HIV nella popolazione detenuta e, conseguentemente, anche negli individui infettati da HIV nelle carceri. In considerazione di quanto premesso e della concentrazione, nella popolazione detenuta, di un elevato numero di persone ad alto rischio di infezione (persone che assumono sostanze d'abuso, migranti, persone con promiscuità sessuale, persone senza fissa dimora, persone che effettuano tatuaggi etc.) si è ritenuto opportuno condurre uno studio finalizzato alla rilevazione delle infezioni da HIV,

attraverso l'impiego di test commerciali per il rilevamento nel siero/plasma degli anticorpi anti-HIV, come raccomandato dallo European Centre for Disease Prevention and Control.

I risultati attesi sono: determinare il numero di casi di infezione da HIV e di infezioni recenti, disaggregabile per caratteristiche cliniche e comportamentali; analizzare le caratteristiche delle persone con una nuova diagnosi di sieropositività nella popolazione target; valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati, secondo gli indicatori ECDC/UNGASS da poter estendere in altre realtà regionali, attraverso accordi con il Ministero della Giustizia, nel pieno rispetto dell'autonomia organizzativa regionale.

### **Progetto SIALON**

*Progetto finanziato dalla Commissione Europea e gestito dall'Azienda Ospedaliera di Verona in collaborazione con il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate.*

Il progetto ha lo scopo stimare la prevalenza di HIV e Sifilide nella popolazione di uomini che fanno sesso con altri uomini (MSM), considerata una delle categorie a maggior rischio. Il progetto, che è in linea con le priorità del "Piano di lavoro per il 2007" della Commissione Europea ed afferisce al Programma Comunitario di Salute Pubblica, coinvolge quattordici Paesi Europei (Italia, Belgio, Bulgaria, Germania, Spagna, Polonia, Lituania, Grecia, Romania, Portogallo, Inghilterra, Slovacchia, Slovenia e Svezia) ed ha incluso sia gli indicatori UNGASS sia le modalità dei sistemi di sorveglianza detti di seconda generazione.

### **Progetto EMIS (European MSM Internet Survey on knowledge attitudes and behavior as to HIV and STI)**

Indagine europea che coinvolge enti governativi e non-governativi di 35 paesi europei (UE e paesi limitrofi) per conoscere i comportamenti e le attitudini degli MSM (uomini che fanno sesso con uomini) sull'HIV e sulle altre infezioni sessualmente trasmesse. L'indagine ha usato come modalità di raccolta dati un questionario disponibile su internet nei principali siti gay europei. Al COA è stato affidato il compito di elaborare i dati dei questionari italiani.

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

*Progetto finanziato dalla Ricerca finalizzata 2009. Gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate.*