

Ultimata nel 2013 la raccolta dei dati relativi allo studio NIAQoL.

Lo studio NIAQoL è parte di una più ampia ricerca multicentrica di coorte (NIA - Nuovi Inibitori Anti-HIV) che analizza dati raccolti nella comune pratica clinica su pazienti con infezione da HIV, già trattati con farmaci appartenenti alle tre classi principali (IP, NRTI, NNRTI), che abbiano iniziato regimi terapeutici contenenti farmaci appartenenti a nuove classi (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5).

Lo studio NIAQoL ha l'obiettivo di valutare l'efficacia dei nuovi regimi nel modificare gli elementi che incidono sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) delle persone con infezione da HIV. I dati, costituiti essenzialmente da misure paziente-centrate, sono stati raccolti utilizzando strumenti di indagine "validati" e direttamente compilati dal paziente. L'elaborazione dei dati, successiva al 2013, ha prodotto risultati recentemente accettati per la pubblicazione su una rivista scientifica.

Studio sulla prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'infezione da HIV nei paesi con risorse limitate

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

Il Progetto ha l'obiettivo di valutare la sicurezza e l'efficacia della nuova strategia preventiva per la trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi con risorse limitate, la cosiddetta Opzione B-Plus. Con questa strategia, raccomandata dalle ultime linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2013), tutte le donne HIV-positive in gravidanza iniziano un terapia antiretrovirale e la continuano non solo dopo il parto, durante l'allattamento, ma anche successivamente per tutta la vita. Questa strategia ha degli indubbi vantaggi: ha effetti benefici sulla salute della madre che inizia il trattamento in una fase precoce della malattia, evita ripetute interruzioni e riprese della terapia in contesti con alti tassi di fertilità, assicura massima efficacia protettiva nelle gravidanze successive e riduce la trasmissione sessuale.

In Malawi questa strategia è stata implementata dal Luglio 2011 con un regime basato su tenofovir, lamivudina ed efavirenz con una raccomandazione di allattare fino a 2 anni. Questo regime antiretrovirale contiene 2 farmaci attivi contro l'HBV, può essere usato con i farmaci anti-tubercolari, ha una potenza elevata ed è combinato in una singola pillola. Tuttavia esistono preoccupazioni relative all'esposizione all'efavirenz nel primo trimestre di gravidanza e soprattutto sui potenziali effetti renali e sul metabolismo osseo nei bambini esposti al tenofovir. Inoltre l'accettabilità e l'aderenza al trattamento associate con questa strategia non sono note.

Il progetto prevede quindi di valutare in una coorte di 1000 donne e bambini:

- Tasso di difetti congeniti
- Accrescimento dei bambini
- Sviluppo neuromotorio dei bambini
- Marcatori di formazione e riassorbimento osseo nei bambini nel corso dell'allattamento
- Incidenza di eventi avversi nelle madri e nei bambini
- Tassi di aborto
- Tassi di prematurità
- Tassi di trasmissione dell'infezione da HIV
- Mortalità neonatale ed infantile
- Mortalità materna

Nel corso del 2013 si è provveduto all'arruolamento delle donne in gravidanza in Malawi che hanno iniziato la terapia antiretrovirale secondo la Opzione B-Plus e dei loro bambini.

Sono stati inoltre raccolti campioni di plasma e latte materno a diversi momenti del follow-up per valutare le concentrazioni dei farmaci nei 2 compartimenti e il loro impatto sulla risposta virologica, e campioni di plasma dei bambini per la valutazione delle concentrazioni dei farmaci che tramite l'allattamento materno si raggiungono nella circolazione del bambino e la loro possibile correlazione con l'acquisizione dell'infezione o l'insorgenza di eventi avversi. Lo studio, viene effettuato in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio.

Studi clinici del vaccino basato sulla proteina Tat e studi propedeutici in Italia

Progetto finanziato dal Ministero della Salute

In studi preclinici nelle scimmie, condotti dal 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 in Italia nel corso del 2005 una sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1 in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), con fondi del Ministero della Salute. I risultati ottenuti hanno dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi,

che l'elevata capacità di questo vaccino di indurre un'ampia risposta immunitaria (sia anticorpale che cellulo-mediata).

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti, 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 finanziata dal Ministero della Salute, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico, randomizzato e in aperto, che aveva l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat in 168 soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART (viremia plasmatica < 50 copie/ml nei 6 mesi antecedenti lo screening, con conta delle cellule T CD4+ \geq 200 cellule/ μ l e con qualunque nadir di CD4 pre- HAART) è stato recentemente completato 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). I risultati finali dello studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma hanno indicato anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente la disregolazione immunologica e l'immunoattivazione che persistono nonostante il trattamento antiretrovirale, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto nel sangue periferico una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV. Tale riduzione è associata alla presenza di anticorpi anti-Tat capaci di neutralizzare l'entrata di Env mediata da Tat in cellule bersaglio. Questi risultati confermano il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la validità di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica. Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, nel 2013 è stato attivato uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02118168) in 8 centri clinici, con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte alla sperimentazione clinica per ulteriori 2.5 anni. In particolare tale studio consentirà di acquisire informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale.

Nel 2013 infine è stata completata la sperimentazione clinica preventiva di fase I basata sul vaccino costituito dall'associazione della proteina Tat alla proteina Env deleta del dominio V2 in 11 volontari sani (studio ISS P-002, ClinicalTrials.gov NCT01441193) in tre centri clinici italiani (Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Ospedale San Gerardo, Monza; IRCSS San Gallicano, Roma).

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 2010 era di circa 34 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'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 e 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 province dello Mpumalanga, Gauteng ed Eastern Cape. Queste attività sono proseguite nel corso del 2012. Nel corso del 2013 è proseguita la valutazione dei risultati dello studio clinico osservazionale ISS OBS T-004 condotto nell'ambito delle componenti 1 e 3 del progetto e concluso nel 2012, avente come obiettivo la valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat in individui HIV-positivi nei siti d'intervento costituiti dalla Medunsa Clinical Research Unit (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e dal Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu presso Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. Sono continuate inoltre 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 previste dal programma. Infine è stata completata la fase di trattamento della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV in individui HIV positivi in terapia antiretrovirale (Studio ISS T-003, ClinicalTrials.gov: NCT01029548), che è stata attivata nel 2012 presso MeCRU nell'ambito della Componente 3 (trial clinico).

Infine, nell'ambito della Componente 2 del progetto sono state ultimate 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.

Dopo l'introduzione delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) è stata osservata una riduzione dell'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) come anche una regressione dei tumori nei soggetti che ne erano già affetti. 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)-2.

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, tuttora in corso, 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 concluso (2012) 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 proponeva di studiare l'attività degli HIV-PI in modelli preclinici di CIN in vitro ed in vivo e di condurre studi epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove si prevede di avviare una sperimentazione clinica proof-of-concept (Lombardia ed Emilia Romagna) se verranno reperiti gli ingenti fondi necessari alla sua conduzione. I risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali in vitro ed 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, sia sieronegative.

Nell'ambito di questo progetto, nel corso del 2013 è stata conclusa l'analisi dei risultati degli studi epidemiologici volti a valutare l'incidenza di progressione o di regressione del CIN1 in 1262 donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio oncogeno, alta espressione di p16^{INK4a}), con un follow-up di almeno 3 anni afferenti al distretto sanitario di Imola. Questi studi indicano che testoni CIN1 esprimenti elevati livelli di p16^{INK4a} hanno un rischio di progressione significativamente aumentato ed una percentuale di regressione significativamente più bassa, suggerendo che il p16^{INK4a} rappresenti un marker utile per definire la popolazione target di un potenziale studio clinico. Sulla base di questi risultati è stato possibile calcolare che è necessaria una dimensione campionaria di 130 donne (65 trattate e 65 nel gruppo di controllo) per dimostrare l'effetto del trattamento con HIV-PI nel promuovere la regressione di testoni CIN1.

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

Progetto finanziato dal "Fellowship Program" di Gilead Sciences – Italia.

Si stima che, attualmente, siano presenti in Italia 150.000-170.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 in AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticata HIV positive sia di nazionalità straniera. Inoltre, i 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.

Con la risoluzione "Health of Migrants" dell'OMS, discussa e approvata durante la 61^{ma} 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, la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV sia aumentata dall'11% nel 1992 a un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2012 era del 25,7% (dati COA, ISS). 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, co-finanziato da Gilead e dal Programma Nazionale AIDS, 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 differenti 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. Il progetto è co-finanziato da Programma Nazionale AIDS.

Lo studio, multicentrico, è stato effettuato su campioni di plasma da 171 individui migranti afferenti ai Centri Clinici di Prato, Firenze, Latina, Napoli, Bari, Catanzaro, Lamezia Terme, Cosenza, raccolti in forma completamente anonima nell'ambito della normale routine di visite, nell'arco di tempo 2011-2013. Tutti i campioni erano corredati da schede informative. Venivano riportate, quando note, informazioni virologiche, immunologiche, demografiche e cliniche per ogni paziente.

I campioni di plasma sono stati saggiati per l'identificazione del sottotipo infettante, per la presenza di mutazioni di resistenza e per l'identificazione delle infezioni recenti/tardive. La presenza di infezioni recenti è stata valutata utilizzando il test dell'Indice di Avidità (AI assay) degli anticorpi anti-HIV presenti nel siero/plasma, messo a punto dai ricercatori del COA (Centro Operativo AIDS) e del "Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS.

Lo studio ha evidenziato che la popolazione migrante, egualmente rappresentato da uomini e donne, proveniva per il 67% dall'Africa, il 16% dall'America del Sud e, in percentuali inferiori, dall'Asia e dall'Europa Centro Orientale. Il 53,2% degli individui ha fornito informazioni sulla terapia antiretrovirale in corso: il 28,7% era in terapia di combinazione con farmaci appartenenti alle categorie NRTI e PI; il 12,3% con farmaci NNRTI e NRTI; il 2,9% con farmaci NNRTI e PI; l'1,2% con farmaci appartenenti a tutte e tre le categorie; il 8,1% riferiva di non assumere nessuna terapia ART.

In 67 campioni si aveva una carica virale sufficiente per ottenere le sequenze del virus infettante. Mutazioni di farmaco resistenza per una singola classe di farmaci sono state identificate in 14 individui, quasi tutte relative a farmaci della categoria degli NNRTI (in 11 individui) sia certe (in 7/11 individui), sia possibili (in 4/11 individui) I rimanenti 3 individui mostravano mutazioni per due classi di farmaci (NNRTI + PI e NRTI + NNRTI).

Il 25% degli individui è risultato essere infettato dalla forma ricombinante CRF02_AG, il 20% dal sottotipo G. In misura minore erano presenti diversi altri sottotipi e CRF. Infine, dei 171 migranti HIV+ arruolati, 2 sono risultati essersi infettati di recente e, nello specifico, da non più di 6 mesi

Lo studio ha evidenziato che tra la popolazione dei migranti circolano sottotipi e CRF di HIV diversi dal sottotipo B, comune tra la popolazione italiana, in particolare la forma ricombinante CRF02_AG e il sottotipo G.

In 14 su 67 individui si è rilevata la presenza di mutazioni verso i farmaci antiretrovirali, in alcuni casi anche tra gli individui non sottoposti alla terapia con antiretrovirali. Lo studio ha, infine, rilevato che tra la popolazione di migranti possono esserci anche infezioni recenti da HIV.

In conclusione, la presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti nei campioni in studio evidenzia la continua introduzione e diffusione di nuovi sottotipi nel nostro paese.

I risultati preliminari di questo studio indicano che è necessario instaurare e sviluppare una sorveglianza continua a livello nazionale sulla diffusione e la dinamica delle varianti di HIV circolanti nel nostro Paese, sia in popolazioni selezionate fragili e con comportamenti a rischio di infezione da HIV e da altri patogeni sessualmente trasmessi, sia nella popolazione generale italiana.

Effetto dell'aplotipo MHC sulla risposta immune innata in seguito ad infezione sperimentale con SHIV_{SF162P4cy} di macachi fascicularis provenienti dalle Mauritius.

Progetto finanziato dal "Fellowship Program" di Gilead Sciences - Italia.

Gli effetti dell'aplotipo MHC sull'immunità innata e acquisita dei lentivirus dei primati sono ad oggi poco noti. Un nostro lavoro sperimentale ha recentemente dimostrato il diretto effetto dell'MHC dell'ospite sull'infezione di macachi fascicularis con il virus SHIVSF162P4cy, fornendo chiare informazioni sull'importanza della fattori dell'ospite nella progressione della malattia.

Il progetto di ricerca è stato ulteriormente sviluppato. Abbiamo ottenuto infatti importanti evidenze sperimentali sull'influenza del polimorfismo dell'MHC nella immunità innata antivirale di macachi fascicularis, durante le prime fasi d'infezione sperimentale con SHIVSF162P4cy, che coinvolgono la produzione di citochine pro e anti infiammatorie e di α -defensine e la loro conseguente attività nel promuovere una risposta immune acquisita. Durante la fase acuta di infezione dei macachi, la produzione di IL-10 correlava positivamente con la plasmaviremia e negativamente con il numero di cellule CD4⁺T. Anche la produzione di α -defensine era direttamente correlata con la plasmaviremia in particolare durante la seconda settimana d'infezione. Quando siamo andati ad analizzare gli effetti dell'MHC, abbiamo riscontrato una associazione significativa tra una bassa produzione di anticorpi di binding ed il livello di anticorpi neutralizzanti in scimmie con aplotipo M4 classe IB ed in quelle con aplotipo M4 classe IA and IB durante la fase acuta d'infezione. Macachi con aplotipo M3 classe II mostravano in modo significativo livelli minori di IL-10 durante la fase acuta e post acuta

d'infezione. Inoltre nella fase post acuta, un più basso livello di α -defensine era presente nelle scimmie con aplotipo M3 classe IA rispetto agli altri aplotipi. I nostri dati indicano che l'MHC contribuisce al delicato bilancio dei meccanismi pro-infiammatori, con particolare riguardo all'associazione tra IL-10 and α -defensine nell'infezione lentivirale nei primati.

PROGRAMMI DI PREVENZIONE

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. Tra queste, circa 1/3 sono stranieri. L'adesione al test di screening per la rilevazione dell'HIV

era intorno al 35%. Questi dati sono, tuttavia, verosimilmente sottostimati per il basso tasso di esecuzione dei test in carcere. Uno studio precedente, effettuato nel 2005, che ha incluso un numero maggiore di individui, rivela, infatti, una sieroprevalenza di HIV del 7,5%, più del triplo del dato ufficiale. Infine, uno studio molto recente, presentato alla V Edizione del congresso I.C.A.R. (Italian Conference on AIDS and Retrovirus, Maggio 2013), promossa da SIMIT, condotto su un campione di 2700 detenuti da varie case di contenzione in Italia, ha evidenziato una prevalenza di infezione da HIV del 3,5%. Lo studio ha anche trovato una prevalenza di epatite C del 28% e di epatite B del 7%. Inoltre, circa il 20% dei detenuti arruolati è risultato essere affetto da tubercolosi. Un ulteriore dato preoccupante che è emerso è che una persona su tre non è a conoscenza del proprio stato di salute.

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.

Non ci sono dati riguardanti i sottotipi di HIV circolanti nella popolazione dei detenuti infettati dal virus. Circa l'80% delle infezioni da HIV nella popolazione generale italiana sono dovute al sottotipo B di HIV-1. Tuttavia, in altre aree geografiche circolano diversi sottotipi e forme ricombinanti del virus. Le diverse forme del virus HIV possono essere responsabili di una diversa capacità infettante e differente velocità di progressione della malattia, mostrare una diversa

sensibilità alla terapia antiretrovirale e presentare problemi di rilevamento dell'infezione nell'approccio diagnostico di laboratorio. Se si considera che circa il 30% della popolazione carceraria è di origine straniera si comprende bene come sia importante conoscere la prevalenza e le dinamiche di diffusione dei diversi sottotipi di HIV.

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 non solo da HIV, ma anche da altri virus trasmessi tramite scambio di sangue o rapporti sessuali non protetti, quali HBV e HCV (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 dello studio erano: 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.

Nel corso del progetto è stato predisposto il programma di formazione ECM previsto per gli operatori di sanità penitenziaria ed è stata svolta l'attività prevista per il raggiungimento dei risultati attesi: 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. Il corso di formazione è stato realizzato in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità e le Società Scientifiche SIMIT e SIMSPE.

Nel corso del 2013, i risultati ottenuti sono stati analizzati.

Lo studio ha visto l'arruolamento di 69 individui detenuti, un numero che, nonostante sia basso, ha permesso di mettere in evidenza caratteristiche peculiari dell'infezione da HIV nella popolazione carceraria.

Il dato più netto che emerge dagli studi è che la quasi totalità dei detenuti arruolati riporta avere uno o più fattori di rischio di infezione da HIV e di malattie sessualmente trasmesse. La maggior parte, dichiara di fare uso di sostanze stupefacenti o avere rapporti sessuali (eterosessuali o omosessuali) non protetti. Questo dato mette in luce la necessità di adottare politiche preventive della diffusione dell'infezione tramite questi comportamenti a rischio. Infatti, l'eccessivo affollamento e l'inadeguatezza delle strutture detentive si riflettono negativamente sulla possibilità di osservare correttamente, da parte della persona detenuta, le norme igienico sanitarie e di prevenzione dell'infezione.

Un altro dato rilevante emerso dallo studio è la presenza di co-infezioni tra quasi tutti i detenuti con HIV. Infatti, solo il 3,9% riporta non avere alcuna co-infezione, mentre quasi tutto il restante risulta essere infettato da HCV o avere una doppia co-infezione HCV-HBV. La prevalenza elevata di HCV e di HBV nel campione in studio conferma e rende più preoccupanti recenti dati che rilevavano un'infezione da HCV nel 28% dei detenuti con HIV e un'infezione da HBV nel 7% e rileva quanto l'ambito penitenziario sia estremamente peculiare e favorente la diffusione di infezioni a trasmissione parenterale o sessuale, associate all'HIV, come quelle dovute ai virus HCV e HBV. D'altra parte, è noto che rapporti sessuali, i tatuaggi e gli scambi di siringhe sono pratiche non infrequenti in ambito penitenziario. Il dato mette quindi in evidenza come sarebbe importante avviare programmi di prevenzione e di riduzione del danno all'interno delle strutture penitenziarie. Anche il dato relativo alla presenza di infezione tubercolare (nell'11% del campione in studio) genera preoccupazione, poiché l'infezione da TB non è comune tra la popolazione italiana (l'incidenza è inferiore a 10 casi/100.000 abitanti), anche se negli ultimi anni sono emersi numerosi motivi di allarme, soprattutto nelle grandi città metropolitane dove l'incidenza di TB è stata valutata essere fino a 4 volte maggiore rispetto alla media nazionale.

Oltre l'80% dei detenuti nel nostro studio risulta essere in terapia antiretrovirale, in maggior parte con farmaci appartenenti alla categoria degli inibitori delle proteasi (PI) e degli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). La presenza di circa il 10% di individui con un numero di cellule T CD4+ inferiore a 200/ μ l, ma in trattamento, pone il problema dell'aderenza alla terapia, poiché il numero di cellule T CD4+ dovrebbe essere più alto negli individui che aderiscono alla terapia. Lo stigma al quale la persona sieropositiva può essere esposta in carcere, la difficoltà a

mantenere la riservatezza sulle proprie condizioni di salute e i trasferimenti da una casa di contenzione ad un'altra, possono essere causa di interruzione, volontaria o involontaria, dei programmi assistenziali e di trattamento.

La sottotipizzazione del virus HIV infettante è stata possibile solo in quei campioni che presentavano una viremia tale da poter amplificare specifiche sequenze del genoma virale presenti nel plasma dei pazienti. Pertanto essa è stata ottenuta in 11 campioni. La maggior parte dei detenuti in cui è stato possibile effettuare la sottotipizzazione risulta infettata dal sottotipo B di HIV-1. Uno solo risulta infettato dal sottotipo G. Questi dati sono ancora troppo scarsi per poter trarre la conclusione che i sottotipi non-B sono scarsamente rappresentati nella popolazione carceraria in Italia, anche perché la maggior parte dei campioni raccolti era da individui italiani.

Il dato di caratterizzazione genomica ci ha però permesso di valutare la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali, fatto preoccupante, poiché queste varianti possono essere trasmesse e vanificare alcune, o molte, alternative terapeutiche.

I dati ottenuti con il saggio dell'indice di avidità non hanno messo in evidenza siero conversioni recenti. Tuttavia, l'esiguo numero di detenuti HIV-positivi arruolati non permette di poter trarre conclusioni sulla possibilità di acquisire l'infezione da HIV durante il soggiorno in carcere.

In conclusione, lo studio pilota, seppur limitato, ha evidenziato che nell'ambiente carcerario la gestione dell'infezione da HIV e, in generale, delle infezioni sessualmente trasmesse, è molto problematica per una serie di fattori che vanno dall'ambito medico a quello ambientale e sociale. La ridotta accettazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche da parte del detenuto può essere ricondotta a meccanismi di difesa attivati dalla percezione di ostilità suscitata dall'ambiente penitenziario e amplificata dalla depressione indotta dalla condizione detentiva o da fattori culturali ostativi.

Programmi di monitoraggio dell'infezione da HIV e delle infezioni ad essa associate, delle loro caratteristiche e dinamiche in ambiente carcerario sono pertanto necessari per la limitazione e il controllo della diffusione del virus HIV e dei patogeni correlati tra la popolazione dei detenuti in Italia.

Progetto MEET - Meeting the health literacy needs of immigrant populations.

Progetto finanziato con il supporto della Commissione Europea - Lifelong Learning Programme/Grundtvig Programme

Il progetto è realizzato dal CNAIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: Oxfam Italia (Coordinatore) and Verein Multikulturell – due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - Research Innovation and Transformation - led by Dr. Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; Polibienestar - University of Valencia's Public Research Institute; CARDET - an independent research and development organization based in Cyprus.

L'obiettivo del progetto è quello di introdurre il modello dell'Educatore di Salute di Comunità (ESC) ai fini degli interventi di promozione della salute e adattarlo a diversi contesti Europei, aggiornato in collaborazione con almeno 75/80 ESC esperti, 50 operatori sanitari e con un impatto atteso di almeno 1000 utenti da un contesto migratorio.

La figura dell'ESC permette di:

- Valutare i bisogni individuali e di Comunità riguardo all' educazione sanitaria e rafforzare l'alfabetizzazione sanitaria promuovendo informazione, orientamento e accesso ai servizi (con particolare riguardo alla legislazione nazionale, alla situazione economica e sociale, ai servizi di mappatura ed alla comprensione delle condizioni locali, alle questioni chiave ed alle lacune del servizio, agli argomenti specifici del programma, come il cancro al seno, il cancro del collo dell'utero, l'HIV / AIDS etc.).
- Migliorare le competenze culturali ed interpersonali dei servizi sociali e sanitari.
- Istituire una rete tra comunità di immigrati, servizi sanitari, istituzioni locali e regionali nel settore sanitario.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti.

L'alfabetizzazione sanitaria è una funzione di alfabetizzazione di base e formazione, ma è molto di più. Il progetto prevede l'implementazione di un modello educativo adulto di tipo partecipativo. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di "ESC" creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adatterà un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

L'ISS avrà il ruolo di coordinare l'analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa e lo studio delle buone pratiche.

Il progetto produrrà un manuale contenente le linee guida per l'applicazione del modello di intervento, un manuale di formazione dell'ESC, rivolto alle istituzioni dedicate all'istruzione in età adulta, la struttura del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Progetto SIALON

Progetto finanziato dalla Commissione Europea

Il progetto, gestito dall'Azienda Ospedaliera di Verona in collaborazione con il Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, 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.

Lo studio prevede di mettere a punto metodologie di sorveglianza innovative indirizzate a gruppi vulnerabili difficili da raggiungere (MSM) sperimentando sistemi di campionamento diversi (time location sampling e respondent driven sampling).

Durante il 2013, sono stati formati gli operatori che si sono occupati della raccolta dei dati comportamentali e clinici ed è stata completata la fase di raccolta dati in tutti i paesi partecipanti. Con il metodo del Time Location Sampling sono stati raccolti n. 5200 campioni di saliva, con il Respondent Driven Sampling n. 1600 campioni di sangue.