

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 51,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2015 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Si osserva che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 1,9% nel 2004-05 allo 0,4% nel 2014-15 per i maschi, e dal 14,9% nel 2004-05 al 3,4% nel 2014-15 per le femmine) mentre è aumentata la quota degli eterosessuali “sex worker” o che hanno avuto rapporti con “sex worker” (dal 95,8% nel 2004-05 al 98,1% nel 2014-15 per i maschi, e dal 80,6% nel 2004-05 al 94,6% nel 2014-15 per le femmine).

Patologie indicative di AIDS

I dati relativi alla distribuzione delle patologie indicative di AIDS fanno riferimento ai quadri clinici presenti all'esordio della malattia e non a tutte le patologie diagnosticate durante l'intero decorso clinico. Per ogni caso può essere indicata più di una patologia indicativa di AIDS; pertanto, il numero di patologie riportate in un anno può essere superiore al numero di casi segnalati nello stesso anno. Se l'esordio è caratterizzato da più di una patologia, ne vengono considerate un massimo di sei, diagnosticate entro 60 giorni dalla prima.

Rispetto agli anni precedenti al 2004, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di polmonite ricorrente. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi e di linfomi.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma cervicale invasivo, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 4,4% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2014-2015.

Si osserva che dal 1995 al 2015 le infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da *Pneumocystis carinii* e toxoplasmosi cerebrale) costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato.



Nel tempo si rileva una diminuzione relativa delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali e dei tumori, mentre la proporzione delle infezioni batteriche è rimasta sostanzialmente stabile. Si osserva un aumento relativo delle infezioni parassitarie negli ultimi quattro anni.

Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie anche alcune informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS).

Il 43,6% dei casi diagnosticati nel 1996 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2015 tale proporzione è stata solo del 20,1%.

Inoltre, nel 2014-2015 meno del 17% delle persone con AIDS con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto a oltre il 63,5% degli IDU.

Il quadro delle patologie di esordio è differente tra trattati e non trattati. In particolare si evidenzia tra i trattati una proporzione maggiore di polmonite da *Pneumocystis carinii*, infezioni da *Cytomegalovirus*, sarcoma di Kaposi e toxoplasmosi cerebrale, e una percentuale minore di candidosi, Wasting syndrome, encefalopatia da HIV, linfomi, carcinoma cervicale invasivo e polmoniti ricorrenti.

La principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM, IDU e per gli eterosessuali è la polmonite da *Pneumocystis carinii*; il Sarcoma di Kaposi è la seconda patologia più riportata per gli MSM per gli IDU la Wasting syndrome mentre per gli eterosessuali è la Candidosi (polmonare e/o esofagea).

Diagnosi tardive di AIDS

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività. Si osserva che la proporzione delle persone con AIDS con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è in costante aumento, ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali e tra gli stranieri; questi dati indicano che molte persone arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività.

Casi pediatrici di AIDS



Fra i 68.116 casi di AIDS diagnosticati dal 1982 al 31 dicembre 2015, 806 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè bambini con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS (757 casi) oppure con età superiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (49 casi). Complessivamente, dall'inizio dell'epidemia a oggi, sono stati riportati 738 (91,6%) casi dovuti a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a infezione tramite sangue e/o derivati e 41 (5,1%) con modalità di trasmissione non riportata. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio.

La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini infetti che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato.

Dei 738 casi pediatrici a trasmissione verticale, 363 (49,2%) sono figli di madre IDU, mentre 274 (37,1%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

I dati sulla sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS sono disponibili online agli indirizzi www.iss.it/ccoa http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=198&area=aids&menu=vuoto.

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza.

Attività priva di finanziamenti nel 2016. Centro Nazionale Salute Globale

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, monitorando la situazione nazionale su HIV e gravidanza.

L'applicazione di precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza e nei neonati, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione dell'infezione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i



loro neonati nelle prime settimane di vita. Tuttavia, per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti.

È con questo obiettivo che proseguono le attività del progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale e che ha compiuto nel 2016 quindici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 2500 gravidanze, permettendo un monitoraggio aggiornato su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano inoltre che anche nel nostro Paese, in linea con altri paesi europei, l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli inferiori al 2% (1.4% nella presente sorveglianza al dicembre 2016), con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

La sorveglianza ha peraltro identificato alcuni punti che si vogliono portare all'attenzione:

- permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa il 20% dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, dall'altra evidenzia la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna;
- il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionale;
- nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come etravirina e rilpivirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa),



raltegravir, elvitegravir, dolutegravir (inibitori dell'integrasi) e il maraviroc (inibitore del corecettore CCR5), è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni;

- rimangono anche nel nostro Paese, sia pure in misura limitata, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

Da un punto di vista operativo, si confermano alcuni punti di auspicabile intervento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva. Lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre 30 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, e diverse collaborazioni internazionali su progetti specifici. I risultati della sorveglianza sono stati presentati in diverse sedi nazionali ed internazionali, ed i referenti del progetto hanno contribuito alla definizione delle linee guida nazionali per la gestione dell'infezione da HIV.

ATTIVITÀ DI SERVIZIO

HIV/AIDS/IST Counselling telefonico svolto dal Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione

Servizio co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità. Dipartimento di Malattie Infettive.

L'attività di counselling telefonico sull'HIV, sull'AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST), a livello istituzionale, viene svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-



comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF), che opera all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) attraverso il Servizio Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (TV AIDS e IST) – 800 861061. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di AIDS Help-line pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e delle IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. A tutt'oggi l'intervento di counselling telefonico continua a rappresentare una delle risposte più efficaci nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute. L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la riduzione dei comportamenti a rischio.

Il gruppo di esperti del TV AIDS e IST è costituito da ricercatori e consulenti con diverse professionalità (medici, psicologi, esperti in comunicazione e legali), nonché da collaboratori tecnici di ricerca. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Gli esperti rispondono anche in lingua inglese. Tale intervento, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni, rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

Inoltre, il Servizio, nei giorni di lunedì e giovedì, dalle ore 14.00 alle ore 18.00, si avvale della presenza di un consulente in materia legale.

Da luglio 2014 in occasione dell'avvio del Semestre di Presidenza italiano in Europa è stato attivato il contatto Skype *uniticontrolaids* (il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 17.00) per erogare un intervento di counselling telefonico anche a coloro i quali vivano all'estero.

In oltre 29 anni di attività il TV AIDS e IST ha effettuato 766.183 interventi di counselling, all'interno dei quali è stata data risposta a 2.082.326 quesiti.

Nell'anno 2016, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 13.780 telefonate, delle quali 11.948 (86,7%) provenienti da persone di sesso maschile, 1.830 (13,3%) da persone di sesso femminile e 2 (0,0%) da persone transessuali.



La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (65,9%) a rivolgersi al Servizio. L'età mediana degli utenti è di 35 anni (range interquartile 28-41). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

Figura 1. Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute

Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord sono giunte 6.282 telefonate (45,6%), dal Centro 3.740 (27,1%), dal Sud 2.798 (20,3%), dalle Isole 943 (6,8%). Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti (calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2014 – dati ISTAT) si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

Figura 2. Distribuzione delle telefonate per aree geografiche – Tassi per 100.000 abitanti

Nel periodo in esame, oltre i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST è da attribuirsi a persone che hanno avuto contatti eterosessuali (67,8%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali, i quali ne rappresentano circa il 24,4%.

Dai dati del Telefono Verde si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di utenti che ha effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel 2016 tale quota è stata pari al 40,6%, mentre restringendo il target ai soli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta, questa scende al 24,0%.

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2016 i quesiti formulati al TV AIDS e IST sono stati complessivamente 54.314 e hanno riguardato principalmente:

- modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (33,1%);
- informazioni sul test dell'HIV (dove effettuarlo, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) (25,6%);
- dubbi derivanti dalla disinformazione (11,2%).



Sono, inoltre, emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso (Test chi-quadro, $p\text{-value} < 0,001$) considerando esclusivamente i tre argomenti più richiesti, gli uomini sono più interessati a conoscere le modalità di trasmissione del virus, mentre le donne sembrerebbero essere più disinformati e, al tempo stesso, più interessate ad ottenere indicazioni circa il test dell'HIV.

Nel 2016 sul totale delle telefonate pervenute, l'11,3% è stato effettuato da utenti di età compresa tra i 15 e i 24 anni; di questi l'80,5% è di sesso maschile e il restante 19,5% da utenti di sesso femminile. Nel 71,1% delle telefonate i giovani dichiarano di essere eterosessuali, nel 10,0% si definiscono omo-bisessuali, nel restante 18,9% si tratta di giovani che non forniscono alcuna informazione in merito al loro orientamento sessuale.

Il numero totale dei quesiti formulati dai giovani nel 2016 è di 6.467 e ha riguardato principalmente le modalità di trasmissione 2.166 (33,4%), le informazioni sul test 1.727 (26,7%), mentre per il 10,4% dei quesiti formulati emergono aspetti di disinformazione (Figura 3).

Figura 3 - Distribuzione percentuale dei quesiti per argomento formulati dai giovani

Infine, da febbraio 2012 è presente all'interno del TV AIDS e IST un consulente in materia legale, disponibile per due giorni a settimana (lunedì e giovedì) per un totale di 8 ore.

Dalla data di attivazione ad oggi sono giunte 449 richieste di consulenza, per un totale di 544 quesiti formulati. Nel solo anno 2016 sono pervenute 93 telefonate. Gli utenti che richiedono l'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute, sono in larga maggioranza persone di sesso maschile (67,7%), mentre la classe d'età maggiormente rappresentata è quella tra i 40 e i 49 anni (35,0%). La percentuale di persone sieropositive che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 65,6%; risulta anche significativa la percentuale di persone/utenti "non fattori di rischio" (22,6%), che si sono rivolti al TV AIDS e IST in quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (46,2%).

I quesiti hanno per lo più riguardato questioni di legislazione in materia di HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (32,3%), seguono i quesiti riguardanti la violazione della privacy (24,1%), che tuttavia è un tema trasversale alla maggior parte



dei colloqui, nonché quelli in materia di previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge 5.02.1992 n. 104 (17,5%).

Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l’AIDS, Giugno 1987 – Dicembre 2016”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaids@iss.it.

Sito “Uniti contro l’aid” – la comunicazione online dell’Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione

Progetto privo di finanziamento. Dipartimento di Malattie Infettive.

L’intervento di counselling erogato dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST, anche per l’anno 2016, è stato integrato da una comunicazione online per la prevenzione delle IST. Nello specifico, i ricercatori dell’UO RCF hanno interagito con la popolazione generale attraverso il Sito Web Uniti contro l’AIDS [link www.uniticontrolaids.it], l’account [@UniticontrolAIDS](https://twitter.com/UniticontrolAIDS), il Servizio Skype uniticontrolaids e il canale [YouTube uniticontrolaids](https://www.youtube.com/user/uniticontrolaids).

Le attività online hanno visto la creazione di 77 nuovi argomenti, tra news, eventi e iniziative presenti sul Sito e circa 400 tweet, retweet e risposte. Il canale YouTube è stato utilizzato anche nel 2016 per divulgare gli elaborati video degli studenti di alcune Scuole Secondarie di Secondo Grado italiane, che in questo anno si sono espressi attraverso un linguaggio suggestivo e ricco di emozioni particolarmente finalizzato alla promozione dell’utilizzo del preservativo come principale strumento di prevenzione. Il canale ha inoltre fornito una risposta autorevole alle principali domande scaturite nella popolazione in occasione dell’approvazione del nuovo vaccino contro il Papilloma virus attraverso una video intervista del dr. Giovanni Rezza, Direttore del Dipartimento Malattie Infettive dell’Istituto Superiore di Sanità.

Tutti i diversi contenuti, affiancati da una costante attività di social media marketing, hanno permesso di raggiungere, in termini di traffico sul sito Uniti contro l’AIDS circa 135.000 utenti per un totale di oltre 164.000 sessioni e 405.000 visualizzazioni di pagina.

Un aspetto importante è che tra i referral del Sito sono presenti i siti web di oltre 80 Scuole Secondarie di Secondo Grado dislocate su tutto il territorio nazionale. In tal modo, e attraverso l’invio di comunicazioni personalizzate via e-mail, è garantito un contatto diretto con target



strategici (i giovani, i giovanissimi, gli educatori e le persone a loro vicine) nella lotta alle infezioni sessualmente trasmesse.

Durante tutto l'anno sono state attivate importanti collaborazioni con Associazioni e realtà operanti nel territorio, in occasione dell'International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, del Progetto Alternanza Scuola-Lavoro, della Notte Europea dei Ricercatori, del Festival della Scienza di Genova, del Gay Pride e della Giornata Mondiale di Lotta all'AIDS. Alcuni contenuti del Sito, per la loro appropriatezza e per la rilevanza dei temi trattati, sono stati scelti per essere condivisi in APP, in numerosi Siti Web e sui Social.

Inoltre, Uniti contro l'AIDS, attraverso news e tweet in accordo con il Ministero della Salute, continua prontamente a fare chiarezza in risposta a “false informazioni” come nel caso dell'errata notizia che ciclicamente si ripresenta sui Social, secondo la quale campioni di carne bovina contengano l'HIV, [link goo.gl/PbrxxB].

In riferimento alle attività di prevenzione su HIV/AIDS/IST del Ministero della Salute, Uniti contro l'AIDS e il TV AIDS e IST hanno supportato le iniziative della Giornata Nazionale della Salute della Donna [link <https://goo.gl/hah3mS> e <https://goo.gl/1N56E8>] e del “Fertility day” [link <https://goo.gl/xKTSRS> e <https://goo.gl/zxj1zX>].

Infine, il costante monitoraggio della Rete ha permesso, congiuntamente all'intervento di counselling telefonico, di fornire in tempo reale indicazioni scientifiche e aggiornate in risposta ai bisogni informativi della popolazione relativamente all'approvazione del nuovo vaccino contro il Papilloma virus e alla messa in commercio nelle farmacie italiane dell'Autotest per l'HIV.

L'analisi dei contatti al Sito Uniti contro l'AIDS per anno, rileva come nel 2016 gli accessi siano stati notevolmente superiori agli anni precedenti, mostrando un andamento omogeneo a riprova che Uniti contro l'AIDS rappresenta oggi un consolidato servizio di informazione istituzionale in ambito sanitario per quanti usufruiscono del web su temi di cruciale importanza per la salute pubblica (Figura 4).

Figura 4- Andamento Contatti Sito Uniti contro l'AIDS Gennaio 2014 – Dicembre 2016

In ultima analisi, la divulgazione di informazioni scientifiche modulate attraverso un linguaggio di immediata comprensione ha di fatto rappresentato una positiva sinergia con l'intervento



personalizzato di HIV/AIDS/IST counselling telefonico erogato quotidianamente dai ricercatori dell'UO RCF.

Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico – Uniti contro l’AIDS, Gennaio - Dicembre 2016”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaids@iss.it



2.2 ATTIVITA' DI RICERCA

L'attività ISS di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS è finanziata da Programmi di Organizzazioni e Istituzioni nazionali ed internazionali, quali quelli del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, dell'AIFA, i programmi europei ed extraeuropei. Nel 2016, l'attività di ricerca ha compreso: la ricerca biomedica, programmi di prevenzione e di monitoraggio dell'infezione da HIV e le malattie e tumori ad essa associate e la ricerca psico-socio-comportamentale.

RICERCA BIOMEDICA

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati da Programmi nazionali ed internazionali. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

Finanziamenti Nazionali

Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development.

Progetto finanziato dalla Ricerca Finalizzata – Ministero della Salute. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS. Nel corso del 2016 è proseguita la valutazione dei sieri ottenuti da studi clinici condotti dall'ISS in saggi di neutralizzazione dell'entrata del complesso Tat/Env e del virus (infezione) in cellule dendritiche (DC). In particolare, è proseguita la valutazione dell'inibizione dell'uptake del complesso Tat/Env da parte di DC con sieri positivi o negativi per anticorpi anti-Tat ottenuti da individui infetti e/o vaccinati con Tat, Env, o Tat/Env, arruolati in diversi studi clinici sponsorizzati dall'ISS e condotti da Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS (CNAIDS). I risultati ottenuti confermano i dati precedentemente generati che i sieri dei pazienti vaccinati, ma non quelli del gruppo di controllo, neutralizzano l'ingresso del complesso Tat/Env in DC e l'infezione di tali cellule da parte del virus HIV-1. Si conferma anche che anticorpi anti-Tat, indotti con eguale modalità (cinetica di apparizione ed andamento nel tempo, titolo, classe e sottoclasse anticorpale) dal vaccino (costituito da Tat di sottotipo B, Tat B) anche in soggetti sudafricani infettati



con ceppi virali appartenenti prevalentemente al sottotipo C filogeneticamente molto distante dal sottotipo B, neutralizzano l'ingresso del complesso Tat/Env in DC, sia di tipo B o C. Inoltre, la vaccinazione dei volontari sudafricani con Tat B ha indotto anticorpi in grado di riconoscere Tat appartenenti ad altri sottotipi (A, C, D), suggerendo che il vaccino Tat B potrebbe funzionare contro molti dei sottotipi virali circolanti nel mondo. Sulla base di questi risultati è proseguita la messa a punto delle condizioni sperimentali per valutare questa attività neutralizzante in altri tipi cellulari di rilevanza patogenetica nell'infezione da HIV-1 (linfociti T, cellule endoteliali, monociti/macrofagi). A questo riguardo la nostra attenzione si è concentrata sulle cellule endoteliali (EC) perché studi pregressi avevano dimostrato che EC, attivate da citochine infiammatorie alle concentrazioni presenti nel siero di soggetti HIV-1+, acquisivano la capacità di legare ed internalizzare Tat. In effetti abbiamo determinato che la capacità di EC (HUVEC, human umbilical vein EC) attivate da citochine infiammatorie d'internalizzare la proteina Tat dipende, come per le DC, dall'espressione di integrine che legano il dominio RGD di Tat, è competuta dai ligandi naturali (vitronectina e fibronectina), da anticorpi anti-integrine e da anticorpi contro Tat, naturali od indotti dal vaccino Tat. Infine, anche in questo caso Tat forma un complesso con oligomeri di Env promuovendone l'entrata in EC. Il dato è molto importante perché le EC costituiscono il 7% di tutte le cellule dell'organismo, facendone potenzialmente uno dei serbatoi più importanti di HIV. A questo riguardo, sono iniziati studi di co-coltura di EC con cellule mononucleate del sangue periferico, linfociti T CD4+, linee cellulari, per chiarire il contributo delle EC alla propagazione e mantenimento dell'infezione HIV nell'ospite e, di converso, le alterazioni/disfunzioni da queste subite e che potrebbero contribuire all'insorgenza di patologie cardiovascolari, occorrenti con una frequenza maggiore rispetto alla popolazione generale in soggetti HIV+ in trattamento antiretrovirale efficace.

Progetto: Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.

Progetto finanziato nell'ambito del "Fellowship Program" - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

L'obiettivo del progetto è quello di studiare i fattori virali e dell'ospite che possano influenzare la risposta alla terapia con farmaci contro l'HCV ad azione antivirale diretta (terapia con Directly Acting Antivirals, DAA) senza Interferon (IFN) e la progressione della malattia nei pazienti co-



infetti HIV/HCV. Nei pazienti co-infetti con HIV e HCV è necessario adottare un regime terapeutico antiretrovirale ben tollerato che garantisca la soppressione della replicazione virale e l'assenza o scarsità di interazioni farmacologiche che possono ridurre l'efficacia e complicare la gestione della terapia anti-HCV. La proteina IP-10 ha un ruolo di arruolamento dei linfociti T effettori durante la risposta immunitaria. Elevati livelli di IP-10 sono stati associati ad un decorso sfavorevole dell'infezione da HCV in pazienti cronicamente infetti, poiché essi correlano con un'elevata viremia, un aumentato danno epatico e sono predittivi di fallimento terapeutico. Nello studio, condotto dal Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sono stati arruolati pazienti co-infetti HIV/HCV trattati, per l'infezione da HCV, con farmaci antivirali ad azione diretta (DAA). In questi pazienti sono stati misurati i livelli di IP-10 e si è trovata una diminuzione dei livelli di questa proteina, anche se non statisticamente significativa, che correlava con il declino della cinetica virale. Un paziente con recidiva mostrava, invece, un aumento della IP-10 alla fine della terapia con DAA. Questi dati indicano che IP-10 può essere un marker surrogato del grado di decadimento intracellulare di replicazione virale. Inoltre poiché la dipeptidil-peptidasi IV (DPP4) media il clivaggio proteolitico di IP-10, si è valutato se essa potesse rappresentare un possibile biomarcatore dell'outcome della terapia DAA. Gli elevati livelli di DPP4 solubile plasmatica, così come l'alta attività enzimatica di DPP4 prima del trattamento con DAA correlavano con un alto grado di fibrosi del fegato ($p=0.05$). Ciò suggerisce che lo stato infiammatorio indotto dal virus, così come il danno epatico, possano entrambi causare il rilascio di IP-10 ed anche regolare i livelli di espressione di un enzima capace di modularne l'attività. Quindi i livelli e l'attività di DPP4 potrebbero essere un ulteriore indicatore dell'outcome del trattamento. Inoltre, si è osservato che l'IP-10 plasmatica presenta una significativa correlazione con il numero di cellule CD8+/CD26+ bright. Il fatto che il marker CD26 identifichi due popolazioni distinte nell'ambito delle cellule CD8+ suggerisce che anche altri marker con diverse attività biologiche (es CD25, perforine, CD56) se associati a IP-10 possano rappresentare ulteriori biomarcatori di progressione dell'infezione o di efficacia della terapia che dovrebbero essere studiati. Infine, si è studiata l'espressione di MX1, una GTPasi "dynamin-like", indotta dall'Interferon che è stata descritta avere una attività antivirale verso un'ampia gamma di virus ad RNA. Nello studio, sebbene prima del trattamento non vi fosse una correlazione tra livelli di RNA virale e espressione di MX1, si è rilevata una riduzione, anche se non significativa, dell'espressione di MX1 in parallelo ad un declino della plasmaviremia. Questo fatto potrebbe essere un'indicazione di una "down-regolazione" del sistema Interferon endogeno nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), che includono cellule deputate alla risposta



immunitaria. Lo studio ha un potenziale limite dovuto al numero dei pazienti arruolati. Infatti risultati non statisticamente significativi mostrano un trend che potrebbe essere significativo con un maggiore numero di pazienti arruolati. In conclusione, lo studio ha fornito importanti indicazioni sul valore prognostico di alcuni biomarcatori per una “medicina personalizzata”, un approccio che attraverso una visione globale di ciascun individuo, crea percorsi terapeutici altamente personalizzati. Il progetto si è concluso nel 2016.

Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.

Progetto finanziato nell’ambito del “Fellowship Program” - Gilead Sciences Srl – Italia. Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS.

Dati recenti mostrano che la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall’11% nel 1992 al 32% nel 2007 e al 27,1% nel 2015 (Rapporto COA, 2015). Molti di questi stranieri provengono da regioni geografiche dove circolano sottotipi diversi da quelli presenti in Italia. Questo quadro ha un notevole impatto sullo stato della diffusione del virus nella popolazione generale, poiché favorisce la comparsa di varianti virali finora sconosciute nel nostro Paese. I differenti sottotipi possono presentare una diversa risposta alle terapie antiretrovirali, avere mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia, presentare una differente sensibilità e specificità ai test diagnostici e determinare una diversa velocità di progressione della malattia. Inoltre, la difficoltà per la persona migrante infettata da HIV ad accedere ai servizi del Sistema Sanitario Nazionale determina una minore possibilità di monitorare nei tempi appropriati la carica virale e una maggiore probabilità che le persone migranti in trattamento con cART siano scarsamente aderenti alla terapia. Tutto questo costituisce un potenziale pericolo per l’introduzione nel territorio di varianti virali resistenti alla terapia.

Numerosi marcatori di immunoattivazione sono stati associati alla morbosità e mortalità nelle persone infette. Le chemochine giocano un ruolo centrale nella risposta immune all’infezione da HIV. L’IP-10, ad esempio, è una chemochina indotta dall’interferone γ e la sua espressione, insieme a quella del ligando, è stimolata durante l’infezione da HIV. Alti livelli di IP-10 sono stati rilevati nel plasma di individui infetti durante l’infezione primaria, suggerendo che i livelli di IP-10 possano essere predittivi di rapida progressione della malattia, ancor più che l’RNA virale e la conta delle



cellule CD4+. Inoltre, la risposta immunitaria può variare a seconda sia della variante di HIV infettante, sia della risposta immune dell'ospite.

Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS sta conducendo un progetto, iniziato alla fine del 2014, con l'obiettivo di rilevare biomarcatori infiammatori e virali in grado di predire, monitorare e valutare l'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti di etnie diverse, quali gli individui migranti e gli autoctoni, che presentano un diverso background genetico ed immunologico e sono infettati da varianti di HIV differenti. Nel progetto vengono determinati i livelli plasmatici di citochine infiammatorie primarie e secondarie e antinfiammatorie e in particolare della proteina IP-10, la cui espressione viene stimolata durante l'infezione primaria da HIV. Vengono inoltre valutati la presenza e il numero di copie di DNA virale integrato e non integrato. Infine vengono comparati i livelli dei biomarcatori di infiammazione, lo stato immunologico e virologico del paziente e lo stadio di progressione della malattia.

Lo studio è longitudinale e randomizzato su una coorte di migranti HIV+ ed una coorte di individui HIV+ autoctoni.

Lo studio ha permesso l'arruolamento di 67 pazienti in totale ma sono stati analizzati i dati relativi a 47 pazienti tra autoctoni e migranti, che hanno effettuato due prelievi ematici, nel tempo, richiesti per lo studio. I dati di viremia plasmatica sono stati ottenuti con un saggio che permette di rilevare un valore soglia di 37 copie/ml, mentre per quantificare il DNA provirale totale e non integrato è stata utilizzata una Real Time PCR quantitativa.

Per i pazienti migranti che sono riusciti ad accedere alle cure non si riscontrano differenze su base etnica e di genere dal punto di vista di successo terapeutico e progressione della malattia. Per studiare il ripristino della funzionalità del sistema immunitario si è effettuato uno studio citofluorimetrico di marcatori fenotipici e di attivazione, comparando i livelli di CD4+ e CD8+ e analizzando le sottopopolazioni linfocitarie (intermediate ed effector memory). Le analisi effettuate sui livelli di immunoattivazione, dividendo la popolazione in studio tra autoctoni e migranti, non hanno evidenziato significatività statistiche. Nei pazienti virologicamente soppressi che aderiscono alle cure, il DNA provirale è presente e persiste nelle cellule infettate. Non si sono notate diversità nelle due coorti analizzate. Sono stati analizzati biomarcatori immunologici, quali i livelli di citochine e chemochine plasmatiche. Solo il livello della chemochina IP-10 è risultato statisticamente significativo tra le due popolazioni analizzate di viremici e aviremici.

Gli alti livelli di IP-10 possono essere correlati ad una bassa conta delle cellule T-CD4+ e rappresentare un fattore prognostico di progressione di malattia, e anche nello studio si è evidenziata

