

# *Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA PREVENZIONE E DELLA COMUNICAZIONE  
DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA**

**Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione delle strategie attivate  
per fronteggiare l'infezione da HIV nell'anno 2006 (articolo 8, comma 3,  
legge 5 giugno 1990, n. 135)**

**Roma, dicembre 2007**

## INDICE

<i>Premessa</i>	3
<i>1. L'attività del Ministero della salute</i>	4
<i>2. L'attività dell'Istituto superiore di sanità (ISS)</i>	14
<i>Allegati</i>	
<i>Tabella 1: FSN 2006- Finanziamento interventi legge 135/90</i>	
<i>Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia - Dicembre 2006</i>	

## **PREMESSA**

La presente relazione è predisposta ai sensi dell'articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135.

Gli argomenti, ivi contenuti, sono raggruppati in due capitoli nei quali sono riportate, rispettivamente, le attività svolte dal Ministero e quelle effettuate dall'Istituto Superiore di Sanità.

Le attività svolte dal Ministero sono illustrate con riferimento ai settori della informazione, della prevenzione, dell'assistenza e dell'attuazione di progetti.

Sono, inoltre, riportate le attività svolte dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS.

Per quanto riguarda l'attività svolta dall'Istituto Superiore di Sanità, sono circostanziatamente riportate le iniziative svolte in tema di sorveglianza dell'infezione da HIV e dell'AIDS, di ricerca e di consulenza telefonica (Telefono Verde AIDS).

## **1. L'ATTIVITA' DEL MINISTERO DELLA SALUTE**

### INTRODUZIONE

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2006 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e, contestualmente, della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e di ricerca.

Tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS.

### INIZIATIVE INFORMATIVE ED EDEDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO L'HIV/AIDS

Questo Ministero, in ottemperanza alla legge 5 giugno 1990 recante: "Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS", che dispone la realizzazione di iniziative di comunicazione, nell'ambito del Piano ministeriale predisposto dalla Commissione Nazionale per la Lotta all'Aids, ha stabilito di continuare, anche per l'anno 2006, l'attività di informazione per la prevenzione dell'AIDS.

I dati epidemiologici in possesso dell'Istituto Superiore di Sanità evidenziano l'aumento della trasmissione della malattia per via sessuale, pertanto, l'attività di comunicazione è stata concentrata sul concetto di prevenzione legata alla sessualità e, considerato l'obiettivo e l'aumento dell'età media dei contagiati, la popolazione sessualmente attiva nel suo insieme, sia omo che eterosessuale, è stata il target della campagna.

E' stato necessario rivolgersi anche alla popolazione di immigrati (anche in carcere o che gravita nell'area della prostituzione), fra i quali il contagio è in crescita, sia per l'aumento numerico di tale popolazione, sia a causa di una maggiore difficoltà, per la persona immigrata, ad accedere alle strutture sanitarie senza timore.

In linea con lo sviluppo della strategia di comunicazione delle ultime campagne, si è cercato di proporre un linguaggio istituzionale dal tono colloquiale e confidenziale, che si allontani, ancora più decisamente rispetto agli ultimi anni, dai toni drammatici e impositivi o di rimprovero.

Un elemento innovativo della strategia di comunicazione consiste nella stretta collaborazione fra le strutture pubbliche e il privato sociale, rappresentati nel National Focal Point.

L'orientamento, infatti, è stato quello di individuare congiuntamente modalità comunicative mirate a specifici, differenti gruppi etnici presenti sul territorio nazionale.

Sulla base dell'esperienza maturata e in relazione all'ampio target della campagna, sono stati utilizzati vari mezzi di comunicazione.

Lo spot televisivo, da veicolare sia sugli spazi sociali gratuiti delle reti RAI, sia su quelli a pagamento delle TV locali, ha avuto quale obiettivo privilegiato la sensibilizzazione del target attraverso un approccio non allarmistico al problema e un tono confidenziale.

In considerazione della consolidata efficacia del mezzo, ne è stata realizzata una versione radiofonica dello stesso.

La visibilità della Campagna è stata assicurata, soprattutto nel periodo estivo, attraverso idonee affissioni nelle stazioni ferroviarie e nei luoghi di aggregazione giovanile, nei mesi autunnali, mediante la diffusione di materiale informativo e gadget anche nelle principali università italiane.

Una parte del budget della Campagna è stato destinato alla comunicazione sulla carta stampata, utilizzando alcune testate sportive, nonché le testate etniche.

E' stato organizzato, inoltre, un tour estivo con appositi mezzi personalizzati, in collaborazione con alcune emittenti radiofoniche locali.

Gli approfondimenti informativi sono stati assicurati dalla produzione di opuscoli sul tema, in sette lingue straniere e in italiano, mentre un ulteriore momento comunicativo è stato garantito dalla pubblicazione on line di informazioni relative alle regole di prevenzione e alle strutture territoriali preposte sul sito del Ministero della Salute e su un sito molto utilizzato dagli immigrati.

E' stata inoltre organizzata, sulla base delle indicazioni dell'OMS, la Giornata Mondiale AIDS 2006 che ha avuto luogo il 1° dicembre, presso il Palazzo dei Congressi di Roma. Articolata in varie iniziative che prevedevano la presenza di studenti e giovani.

Durante la stessa Giornata è stato organizzato uno spazio istituzionale che ha visto coinvolti il Capo dello Stato, vari Ministri, e il Sindaco di Roma, seguito da un evento contenitore trasmesso da MTV, emittente televisiva musicale molto seguita dai giovani, nell'ambito del quale si sono alternate testimonianze sul tema AIDS con parentesi musicali; erano presenti gli stand delle Associazioni del volontariato e ONG che fanno parte della Consulta, sono stati allestiti stand di prodotti etnici e, a fine serata, si è esibita l'Orchestra Multietnica di Piazza Vittorio.

Il budget a disposizione per la realizzazione della Campagna 2005/2006 ammontava a € 1.415.500,00.

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, in particolare, in ordine:

- alle iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS,
- alla sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV,
- all'utilizzo del test anti HIV,
- agli indirizzi della ricerca in materia di AIDS,
- all'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

In considerazione dei dati epidemiologici relativi all'andamento dell'infezione HIV/AIDS per l'anno 2006 e degli elementi scaturiti nel corso dei lavori della Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS, il Ministero della Salute ha individuato la necessità di realizzare i progetti mirati alla prevenzione dell'infezione HIV/AIDS, che vengono di seguito illustrati.

#### Sorveglianza dell'infezione HIV

Al fine di completare la copertura geografica delle segnalazione delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato potenziato un sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione in tutte le Regioni, ove tale sistema non fosse già esistente, con il coordinamento del Centro Operativo AIDS (COA) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e in concerto con il Ministero della Salute.

L'estensione del sistema di sorveglianza dell'infezione da HIV a tutte le regioni italiane consentirà di avere un quadro completo e dettagliato dell'andamento dell'epidemia e di effettuare una più precisa programmazione sanitaria ed approntare adeguate campagne di prevenzione.

L'uso del test di avidità anticorpale che permette di distinguere le vecchie infezioni da quelle più recenti, consentirà di stimare l'incidenza dell'infezione da HIV per avere un quadro più obiettivo dell'attuale diffusione di questa infezione nel nostro paese.

E' stata proposta l'istituzione di un gruppo di lavoro ad hoc, con rappresentanti del Ministero della Salute, del Centro Operativo AIDS, dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e rappresentanti regionali, per estendere il sistema di sorveglianza a tutte le regioni italiane,

migliorare e armonizzare i sistemi di sorveglianza già esistenti e facilitare una pronta individuazione e soluzione dei problemi.

### Prevenzione della coinfezione TB/HIV

Benché l'uso delle nuove terapie antiretrovirali abbia ridotto il rischio di ammalare di TBC per le persone con infezione da HIV, circa il 10% dei casi di TBC che si osserva nel nostro paese è legato all'infezione da HIV.

Al fine di promuovere attività di sanità pubblica per la prevenzione ed il controllo della coinfezione TB/HIV di qualità elevata, basate su evidenze scientifiche, mediante lo sviluppo di raccomandazioni e documenti di consenso, è stato avviato un progetto specifico, coordinato dall'Istituto Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani di Roma.

Il progetto si propone di sviluppare nuove raccomandazioni per il controllo della predetta coinfezione, focalizzando l'attenzione su una serie di aspetti che possono essere considerati delle priorità, principalmente sulla base delle considerazioni epidemiologiche prima esposte, nonché sulla base delle richieste che emergono dagli operatori sanitari.

### Informazione e prevenzione

Per un'efficace strategia di prevenzione dell'infezione da HIV e dell'AIDS un'informazione scientifica e aggiornata è condizione fondamentale, ma non sufficiente. Fare prevenzione in ambito sanitario significa mettere in atto un processo informativo-educativo che può aiutare la persona ad acquisire una mentalità e uno stile di vita volti a promuovere la salute come bene primario da difendere e potenziare. Affinché ciò si realizzi è fondamentale fornire informazioni "personalizzate" che si inseriscano negli schemi cognitivi della persona e nel suo vissuto, in modo da aiutarla ad individuare le basi motivazionali per non agire comportamenti a rischio e per modificare quelli esistenti. Strumento elettivo per un'informazione personalizzata si è rilevato l'intervento di counselling attuato attraverso il mezzo telefonico.

L'impatto positivo di tale intervento è da ricercare nell'opportunità di erogare informazioni in modo anonimo e non direttivo, di rivolgersi alla popolazione generale e al contempo di poter offrire risposte alle singole richieste poste dalla persona-utente.

Da un'analisi effettuata dal NAM - European AIDS Directory edita da Sylvie Beaumont nel 2004 ([www.aidsmap.com](http://www.aidsmap.com)) emerge che molti Paesi europei utilizzano Servizi telefonici dedicati all'AIDS (AIDS Help Line) per fornire in modo immediato, diretto e personalizzato, informazioni inerenti l'infezione da HIV e l'AIDS. Le AIDS Help Line europee individuate

appartengono per lo più ad Organizzazioni Non Governative e non hanno una copertura nazionale, ma regionale, provinciale o distrettuale.

In Italia, nel 1987, è stato istituito il Telefono Verde AIDS con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità, che ha rappresentato il primo servizio nazionale di informazione e di educazione sanitaria erogata attraverso il telefono. Nel corso del tempo, nel nostro paese, sono stati attivati più di venti servizi telefonici, che nella maggior parte dei casi hanno una copertura locale.

Tale numerosità di fonti informative non sempre ha costituito per il cittadino una maggiore opportunità di ottenere informazioni scientifiche e aggiornate realmente rispondenti ai suoi reali bisogni. Talvolta, infatti, la mancanza di un confronto costante tra operatori del settore in merito ai contenuti scientifici inerenti l'infezione da HIV e alle metodologie comunicativo-relazionali, attraverso le quali erogare il messaggio informativo, ha comportato l'erogazione di contenuti informativi frammentari e contraddittori, rischiando di aumentare lo stato di confusione della persona-utente, alimentando così ansie e falsi allarmismi.

Il Ministero della Salute ha avviato, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, progetto "Creazione e coordinamento di una Rete tra i Servizi telefonici italiani governativi e non, impegnati nella prevenzione dell'infezione da HIV e dell'AIDS"; con tale progetto si intende proporre la costituzione di una rete tra servizi telefonici italiani governativi e non, allo scopo di condividere e confrontare contenuti scientifici e modalità comunicativo-relazionali, attraverso le quali viene erogata l'informazione ai cittadini presenti sul territorio italiano. Tale rete è coordinata dal Telefono Verde AIDS.

#### Prevenzione dell'infezione HIV/AIDS in gruppi vulnerabili

Nel nostro paese, come nel resto del mondo, l'obiettivo continua ad essere, non solo di garantire l'accesso alle cure efficaci per le persone che vivono con HIV/AIDS, ma anche di ridurre e contenere la diffusione dell'infezione nella popolazione, in questo impegno non possiamo ignorare la necessità di diffondere le informazioni circa le misure di prevenzione tra i cittadini stranieri.

La mancanza di studi comportamentali sui cittadini stranieri limita l'efficacia delle strategie di prevenzione e la relativa pianificazione, nel contempo, la mancanza di strumenti di condivisione pratici ed efficaci sul tema migrazione e HIV/AIDS causa la dispersione di risorse e la duplicazione di progetti e materiali e, infine, dato che gli strumenti di prevenzione, realizzati in Italia, sono stati spesso mirati alla popolazione autoctona: mancano ad oggi informazioni relative all'impatto culturale.



Il progetto, promosso dal Ministero della salute, dal titolo “Interventi di supporto per l’attuazione della strategia di prevenzione HIV in Italia, basata sull’evidenza e che rispetti la tradizione e cultura di provenienza degli individui”, ha avuto l’obiettivo di realizzare un’indagine socio-demografica per elaborare risposte e strumenti efficaci per la programmazione di interventi nell’ambito nel piano sanitario

2006-2009, per la prevenzione del contagio HIV/AIDS tra gli stranieri in Italia.

Sarà possibile rilevare degli indicatori efficaci anche per l’utenza straniera che permettano un monitoraggio a lungo termine.(tra quelli inclusi nella lista UNAIDS "National AIDS Programmes: A Guide to Monitoring and Evaluation").

La ricerca si propone di offrire un modello originale di accesso a informazione e comportamenti di una popolazione vulnerabile al contagio ma soprattutto intende sperimentare un approccio metodologico condivisibile e replicabile. Questo progetto, infatti, intende essere un intervento pilota realizzato su tre popolazioni di stranieri al fine di elaborare e testare degli strumenti che potranno essere riadattati e replicati su altri gruppi.

Il progetto realizza una banca dati per la condivisione delle iniziative e progetti sul tema che possa essere accessibile agli esperti. La ricerca sarà, inoltre, funzionale a coinvolgere la rete di associazioni di immigrati sul tema HIV/AIDS e al potenziamento della rete nazionale di esperti su migrazione e HIV.

L’Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (OIM) attraverso l’ufficio regionale di Roma sarà responsabile della conduzione, monitoraggio e valutazione del progetto, e fornirà supporto attraverso la propria rete di esperti HIV/AIDS e degli uffici nei paesi di origine degli immigrati.

### Relazioni internazionali

Il Ministero della Salute, consapevole che l’infezione da HIV/AIDS nei paesi dell’Africa subsahariana rappresenta a livello mondiale un problema sanitario e sociale gravissimo e sensibile alla necessità di fornire un aiuto tecnico ed organizzativo alle popolazioni africane colpite, nel quadro di collaborazione per lo svolgimento con i Paesi europei partner (Francia, Spagna, Lussemburgo e Italia) del Programma «ESTHER: Ensemble pour una Solidarité Therapeutique Hospitalière En Réseau contre le SIDA” concordato nella Conferenza interministeriale europea di Roma del 9 aprile 2002, nel corso del 2003 ha avviato le attività di progettazione e realizzazione degli interventi italiani nel continente africano.

Tali attività sono state svolte tramite l’Accordo di collaborazione stipulato, in data 20 dic. 2002, tra il Ministero della Salute e l’Istituto Superiore di Sanità, denominato “Solidarietà

contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo", da attuare tramite il gemellaggio di strutture sanitarie italiane e centri sanitari africani impegnati nella lotta all'AIDS.

L'obiettivo principale dell'Accordo è quello di costruire un punto di riferimento ospedaliero nel paese in via di sviluppo che possa svolgere, con il supporto di istituzioni pubbliche italiane, oltre che le proprie funzioni strettamente istituzionali (in particolare diagnosi e assistenza ai malati conclamati, assistenza e prevenzione nei confronti delle donne gravide), una funzione di "nodo", per una rete di servizi medici generali, di unità di Organizzazioni Non Governative e di quanto altro disponibile sul territorio di afferenza della struttura ospedaliera, ai fini dell'offerta di azioni preventive e di assistenza "di base".

Un elemento fondamentale è la formazione del personale locale, da attuarsi sia nella propria sede, col concorso di medici italiani, sia con periodi di permanenza nei centri italiani.

Un ulteriore obiettivo è quello della organizzazione delle terapie, in particolare di quelle farmacologiche (antivirali, antibiotici e antimicotici per la cura delle infezioni opportunistiche), che dovranno tenere conto non solo della effettiva disponibilità delle medicine necessarie, ma anche della possibilità di assicurare la somministrazione e il monitoraggio secondo i protocolli raccomandati dalle organizzazioni internazionali.

La pandemia da AIDS ha registrato nel corso del presente anno una nuova recrudescenza.

Secondo il recente report di UNAIDS, il numero degli infetti da virus dell'HIV è ulteriormente cresciuto. Siamo vicini alla soglia dei 40.000.000 di infetti. Tale pandemia è soprattutto diffusa in Africa dove si stima essere circa 30.000.000 di persone viventi infettate.

Le agenzie internazionali, da circa 6 anni, hanno iniziato degli interventi massicci soprattutto focalizzati nei paesi in via di sviluppo. Tali interventi hanno avuto, da una parte il pregio di rendere disponibili ingenti somme di denaro da spendere in loco per attuare programmi di prevenzione e cura della malattia, dall'altra si è assistito ad un proliferare di programmi a volte sovrapposti, a volte confusi o poco efficaci, con scarsa possibilità di monitoraggio o di controllo da parte dei donatori stessi.

La cosiddetta "capacity building" dei singoli paesi "recipient" degli stessi interventi molte volte è stata messa in crisi dalla complessità degli interventi dovuta alla molteplicità dei bisogni e alla necessità di rapidi scaling-up degli stessi.

In questo quadro, anche l'Europa ha cercato di caratterizzare un suo intervento su larga scala in Africa, attraverso il predetto programma ESTHER, mettendo a disposizione quello che di meglio possedeva e che poteva arricchire i possibili paesi beneficiari: il "know how" acquisito negli anni di lotta alla malattia e le capacità umane e manageriali maturate.

A tale scopo la formula di "ESTHER", nata su input francese, ha cercato, tra i tanti interventi in atto, di caratterizzare un intervento importante non tanto per le somme impiegate, quanto

dal lavoro puntuale di formazione, accompagnamento e trasferimento delle conoscenze al personale africano impegnato nella lotta all'AIDS.

I paesi africani devono affrontare numerose sfide sul tema della lotta all'AIDS. Una delle principali strettoie è la carenza di personale qualificato. In tal senso, l'apporto specifico di ESTHER Italia è quello di mettere a disposizione, da subito, professionalità sanitarie e formare altrettanti professionisti in Africa.

L'esperienza clinica e il patrimonio di know-how maturato in anni di cura della malattia in Italia sono una ricchezza da non disperdere.

Il network, oltre che formare subito i professionisti locali impegnati nei programmi di cura, può garantire una continua formazione, assicurando la qualità e l'eccellenza, consente di mantenere, con il rinforzo dell'azione sul campo, i programmi di scambio e gemellaggio esistenti della rete ESTHER Italia e di migliorare il monitoraggio dei risultati, potenziare la ricerca clinica operativa.

PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS.  
LEGGE 5 GIUGNO 1990, N. 135. STATO DI ATTUAZIONE

La legge 135/90 ha stanziato £ 2.100 miliardi per un programma di costruzione e di ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive, per la realizzazione di spazi per attività di ospedale diurno e per il potenziamento dei laboratori di virologia, microbiologia e immunologia.

La legge 492/1993 ha modificato il provvedimento, responsabilizzando le regioni nel completamento del programma stesso.

La legge 23 maggio 1997 n. 135 ha disciplinato le modalità di ridestinazione dei finanziamenti stanziati dalla legge 135/90 per i reparti di malattie infettive, residuati alla data del 31 agosto 1996, estendendone l'utilizzo anche a strutture extraospedaliere.

Ai fini dell'utilizzo della somma residua pari a £ 464.688.231.592, questo Ministero, in data 10 giugno 1997, ha inviato alle Regioni e alle Province Autonome una lettera circolare con la quale, considerato il carattere di urgenza del Programma, ha stabilito il termine di 30 giorni per la trasmissione delle richieste di finanziamento per la realizzazione urgente di strutture ospedaliere a completamento del programma ex lege 135/1990 per i reparti di malattie infettive, nonché per garantire strutture per malati di AIDS alternative all'ospedale.

Sulla base delle richieste di finanziamento delle Regioni, il Dipartimento della Programmazione di questo Ministero ha formulato la proposta di riparto, approvata con deliberazione CIPE in data 6 maggio 1998, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 169 del 22 luglio 1998. Con tale delibera, il CIPE ha assegnato alle Regioni interessate la somma di £ 270.861.646.433, accantonando la restante somma di £ 193.806.585.159 in relazione alla evoluzione della programmazione regionale in materia di investimenti di edilizia sanitaria, con particolare riferimento ai programmi delle Regioni Sicilia e Campania.

Le verifiche dell'attuazione di detta delibera sono state effettuate da questo Ministero, a seguito della devoluzione delle competenze da parte del CIPE. Gli interventi risultano quasi tutti completati o in avanzato stato di realizzazione come rappresentato nella relazione al Parlamento relativa all'anno 2003.

Nel corso del 2003 si è proceduto ad una serie di incontri con le Regioni per una verifica dello stato di attuazione delle opere pianificate nell'ambito degli Accordi di programma e di quelle previste con altri canali di finanziamento, con l'intento di offrire un solido sostegno, in particolare alle Regioni in ritardo, per superare le criticità riscontrate e

migliorare la programmazione strategica degli interventi, garantendo altresì, l'ottimizzazione delle risorse erogate dallo Stato.

Verificata la possibilità di fruire ancora delle risorse residue della Delibera CIPE 1998 attraverso la contrazione di mutui con oneri a carico dello Stato, ha provveduto a predisporre la proposta di riparto dell'accantonamento citato, di £ 193.806.585.159, pari a Euro 100.092.747, da trasmettere al CIPE.

La proposta di riparto ha preso in considerazione, da una parte, la documentazione trasmessa dalle Regioni Campania e Sicilia, e dall'altra, l'esigenza prioritaria di rilievo nazionale di rispondere alle emergenze sanitarie in tema di malattie infettive.

Le due Regioni hanno espresso la volontà di venire incontro alle esigenze di una programmazione seria e condivisa e si sono impegnate a sistematizzare i rispettivi programmi AIDS in coerenza con la programmazione regionale e tenuto conto del programma straordinario degli investimenti ex art. 20 L. 67/88.

Qualora dette Regioni non rispettino il termine fissato, i finanziamenti si intenderanno revocati e potranno essere ripartiti per ulteriori esigenze del Programma, d'intesa con la Conferenza Stato Regioni.

Sul FSN 2006 sono stati accantonati, in ottemperanza alla legge n. 135/90, Euro 49.063.000,00 finalizzati all'espletamento dei corsi di formazione e di aggiornamento per il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti che ricoverano ammalati di AIDS, nonché all'attivazione di servizi per il trattamento domiciliare, rispettivamente per Euro 18.076.000,00 e Euro 30.987.000,00.

Si è proposto di ripartire la suddetta quota con gli stessi criteri utilizzati nel passato:

- quota per la formazione: numero di posti letto di day-hospital e di degenza ordinaria previsti ad inizio anno per le malattie infettive (fonte: Ministero della salute, SIS, anno 2003) e numero dei casi di AIDS (fonte: ISS, al 31 dicembre 2005), pesati rispettivamente per il 70% e per il 30%;
- quota per il trattamento domiciliare: numero posti di assistenza domiciliare previsto dalla L. 135/90 e numero dei casi di AIDS, rilevato come sopra, pesati in parti uguali.

A norma della vigente legislazione vengono escluse dalla ripartizione le Regioni: Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, mentre per le Regioni: Sicilia e Sardegna sono state operate le previste riduzioni.

## **2. LE ATTIVITÀ DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

### **PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2006**

Le direttive di indirizzo politico-amministrativo in tema di iniziative per la prevenzione e la lotta all'AIDS sono approvate annualmente dal Comitato Amministrativo dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Le attività sostenute con i finanziamenti dell'ISS nell'anno 2006, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate essenzialmente in due grandi categorie:

- I. Attività di sorveglianza e di servizio, in stretto coordinamento con istituzioni Regionali del Servizio Sanitario Nazionale, o internazionali, gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni.
- II. Attività di ricerca, attuata sia 1) tramite l'organizzazione, il coordinamento e la gestione di Progetti di ricerca finanziati dall'ISS tramite il Programma Nazionale AIDS, sia 2) mediante finanziamenti, da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali ed internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS.

Con il primo meccanismo, l'ISS finanzia progetti svolti sia dai propri ricercatori, sia da altre strutture di ricerca nazionali (dell'Università e del Servizio Sanitario Nazionale), tramite il Programma Nazionale AIDS, con l'obiettivo di svolgere attività identificate come prioritarie per potenziali ricadute applicative nei confronti del controllo e del trattamento dell'AIDS.

Con il secondo meccanismo, i ricercatori dell'ISS compiono le proprie attività attingendo da fondi non derivanti dal Programma Nazionale AIDS, come, per esempio, i progetti finanziati dalla commissione europea (Progetti Europei) o i progetti i cui fondi derivino da altre Istituzioni (WHO, Global Fund, European Developing Countries Clinical Trial Partnership [EDCTP], Global Vaccine Enterprise, Bill & Melinda Gates Foundation, NIH...etc) o Ministeri (Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca).

## ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

### 1. Il Registro AIDS (RAIDS)

In Italia, la raccolta dei dati sui casi di AIDS è iniziata nel 1982. Nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale al quale pervengono le segnalazioni dei casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con il decreto 28/11/86 n. 288, l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Attualmente l'AIDS rientra nell'ambito delle patologie infettive di classe III, ovvero è sottoposta a notifica speciale.

Dal 1982 al dicembre 2006 sono stati notificati 57.531 casi di AIDS. Di questi il 77,5% erano di sesso maschile, l'1,3% in età pediatrica o con un'infezione trasmessa da madre a figlio e 4.120 (7,2%) erano stranieri. In totale, al dicembre 2006, 35112 (62,0%) pazienti risultavano deceduti.

Nel 2006 sono stati notificati 1552 nuovi casi di AIDS. L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti, sia maschi che femmine, mostra un aumento nel tempo. L'andamento dei tassi d'incidenza per anno di diagnosi mostra un incremento dei casi fino al 1995, seguita da una rapida diminuzione fino al 1999, e negli anni successivi il numero dei casi diagnosticati subisce un rallentamento. Inoltre, si nota un aumento della proporzione dei casi attribuibili alla trasmissione sessuale e una diminuzione di quella delle altre modalità di trasmissione. Solo il 34,7% dei malati ha fatto uso di terapie antiretrovirali.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento annuale dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (reperibile nel sito [www.iss.it](http://www.iss.it)).

Il Registro serve da base per una serie di studi collaterali, quali:

- A) Lo studio sistematico del ritardo di notifica, che ha permesso di correggere il trend e fornire dati maggiormente accurati ed aggiornati;
- B) La verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, che permette la stima della sottotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo studio hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. A partire dal 1996 si è evidenziato un significativo allungamento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS.

## 2. Sorveglianza dell'infezione da HIV e indagini sierologiche

Le limitate conoscenze dell'effetto delle nuove terapie sull'infezione, la mancanza di dati precisi sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sulle eventuali differenze nei singoli sottogruppi, rendono problematica la stima della curva epidemica delle infezioni da HIV. I dati dei sistemi locali di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che diversamente dai dati sui casi di AIDS, non sono influenzati dall'accesso alle terapie antiretrovirali né dall'aumento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS, forniscono oggi delle informazioni essenziali sull'epidemia di HIV nel nostro Paese.

Le regioni che, ad oggi, hanno istituito un sistema di sorveglianza per le infezioni da HIV sono il Lazio (dal 1985), il Veneto (dal 1988), il Friuli Venezia-Giulia (dal 1985), il Piemonte (dal 1999), la Liguria (dal 2001) e le province di Trento (dal 1985), Bolzano (dal 1985) e Modena (dal 1985). Nel 2006 due nuove province (Sassari e Rimini) hanno inviato dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, raccogliendo oltre ai dati del 2005 anche i dati in modo retrospettivo (dal 1997 per quanto riguarda la provincia di Sassari e dal 2002 per la provincia di Rimini).

In mancanza di dati nazionali sui casi di infezione da HIV, i casi segnalati da queste regioni e province non rappresentano certamente tutti i casi di nuove infezioni da HIV, ma possono fornire un'utile indicazione sulla diffusione dell'HIV nel nostro paese e su alcuni cambiamenti temporali dell'epidemia da HIV in Italia. Nel 2006 sono stati resi noti i dati di diffusione dell'infezione relativi al periodo 1985-2005. Nel periodo 1985-2005 sono state riportate, nelle 10 regioni/province, 37.220 nuove diagnosi di infezione da HIV (26.533 maschi e 10.970 femmine). L'incidenza totale di nuove diagnosi nel 2005 è stata del 7,6 per 100.000 abitanti (11,1 per gli uomini e 7,6 per le donne); l'incidenza più bassa è stata osservata in Friuli Venezia Giulia, mentre quella più alta in provincia di Rimini.

Nel solo 2005 sono state segnalate dalle regioni e province partecipanti 1.459 nuove diagnosi di infezione da HIV, pari ad un'incidenza di 7,3 per 100.000.

L'incidenza delle nuove diagnosi ha visto un picco di segnalazioni nel 1987, per diminuire fino al 1998 e stabilizzarsi successivamente. Questo andamento è stato simile tra maschi e femmine. Tuttavia la proporzione di donne è aumentata progressivamente negli anni: il rapporto maschi/femmine, che era di 3,6 nel 1985, è di 2,4 nel 2005.

Similmente a quanto precedentemente riportato tra i casi di AIDS, anche tra le nuove diagnosi di infezione da HIV si osserva un aumento dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione (aumentata da 25,7 anni nel 1985 a 36,4 anni nel 2005), nonché un cambiamento analogo delle categorie di trasmissione: la quota di tossicodipendenti è diminuita dal 74,5%



nel 1985 al 9,5% nel 2005, mentre i casi attribuibili a trasmissione sessuale (eterosessuale e omosessuale) nello stesso periodo sono aumentati dal 7,9% al 69,0%.

Per una parte delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV, oscillante nei vari anni tra il 15% e il 20%, non è stato possibile stabilire la modalità attraverso la quale è stata contratta l'infezione.

### Commento

I dati dei sistemi locali di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che diversamente dai dati sui casi di AIDS non sono influenzati dall'accesso alle terapie antiretrovirali né dall'aumento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS, forniscono oggi delle informazioni essenziali sull'epidemia di HIV nel nostro Paese. Tali dati rivelano che, dopo un massimo di infezioni verificatosi alla fine degli anni '80, vi è stata una progressiva diminuzione dei nuovi casi di infezione fino alla fine degli anni '90.

Successivamente, il numero di nuove infezioni si è stabilizzato ed è addirittura in aumento in alcune zone; questo andamento potrebbe preludere ad una possibile riattivazione dell'epidemia in varie aree del nostro Paese.

Le caratteristiche di coloro che oggi si infettano con l'HIV sono completamente diverse da quelle di coloro che si infettavano dieci o venti anni fa: non si tratta più di persone giovani e prevalentemente tossicodipendenti, ma piuttosto di adulti maturi che si infettano attraverso i rapporti sessuali. Tra questi, la maggior parte delle donne acquisisce l'infezione da un partner che sapeva di essere HIV positivo. Inoltre, negli anni è aumentata progressivamente la quota di soggetti che scopre di essere infetta solo in fase avanzata di malattia costituendo quindi, a loro insaputa, una possibile fonte di diffusione del virus; questa è una condizione che oggi interessa più della metà delle nuove diagnosi di AIDS e che è primariamente associata ai rapporti sessuali, sia eterosessuali che omosessuali.

L'incidenza di HIV appare elevata in alcune province e regioni (Rimini e Lazio –per il Lazio è in corso una revisione del sistema di notifica che ha portato ad un recupero di dati di anni precedenti e conseguentemente aumentato le stime di incidenza-) ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV, ma non possiamo sapere come si collocano questi dati nell'ambito di un quadro nazionale che purtroppo non è ancora disponibile. Questi risultati sottolineano la necessità di implementare interventi informativi e preventivi anche nei confronti di popolazioni non appartenenti alle classiche categorie a rischio per HIV. Inoltre, il serbatoio di infezione è ancora ampio, e si stima che i sieropositivi attualmente viventi nel nostro paese siano tra 110.000 e 130.000. È quindi necessario non abbassare la guardia e rafforzare, a livello nazionale, i sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV che

costituiscono una fonte insostituibile di informazioni sulle dinamiche attuali di diffusione dell'infezione.

L'obiettivo futuro è quello di estendere i sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV a tutte le regioni italiane in modo tale da avere un quadro completo e dettagliato dell'andamento dell'epidemia e poter così effettuare una più precisa programmazione sanitaria ed approntare adeguate campagne di prevenzione.

A tal fine intensa è stata l'attività di scambio con i referenti regionali per attivare nelle regioni in cui non è ancora attivo, il sistema di sorveglianza dell'infezione da HIV.

### 3. L'Unità Operativa "Il Telefono Verde AIDS"

All'inizio del terzo millennio molti interrogativi sull'infezione da HIV e sull'AIDS rimangono aperti. Nonostante i progressi conseguiti in ambito farmacologico per il controllo dell'infezione da HIV, questa continua a rappresentare, anche nel ventunesimo secolo, un problema prioritario di Sanità Pubblica. Per fronteggiare tale patologia, causata spesso dall'adozione di comportamenti a rischio, le strategie di promozione e di prevenzione diventano misure essenziali per assicurare benessere e salute sia alla singola persona, sia alla collettività in cui essa è inserita.

Nell'ambito di queste misure si colloca l'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS".

Tale Unità che, da vent'anni opera all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, integra l'attività di counselling telefonico con quella della ricerca in campo psico-sociale e comportamentale, della formazione su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling, nonché della consulenza.

#### 1. Attività di counselling telefonico

Nell'ambito degli interventi di informazione personalizzata sull'infezione da HIV, il counselling si è rivelato un valido strumento operativo. Tale metodo, che coinvolge un operatore, opportunamente formato e una persona/utente, è caratterizzato dall'applicazione di conoscenze specifiche, di qualità personali, di abilità, quali l'ascolto attivo e l'empatia, nonché di strategie e tecniche comunicative del professionista finalizzate all'attivazione e alla riorganizzazione delle potenzialità (empowerment) della persona. Ciò per rendere possibili scelte e cambiamenti in situazioni percepite come difficili dall'individuo stesso o per affrontare in modo attivo problemi e difficoltà che lo riguardano.

Il counselling si è rivelato uno strumento efficace sia in situazioni di colloquio vis a vis (counselling vis a vis), sia in situazioni di colloquio telefonico (counselling telefonico).

A seconda dell'ambito, del contesto e del target l'attività di counselling può avere molteplici scopi:

- fornire informazioni scientificamente valide, aggiornate e personalizzate su tematiche inerenti l'infezione da HIV e l'AIDS (informative counselling)
- favorire attraverso il colloquio l'individuazione del reale problema della persona e prospettare insieme una gamma di soluzioni (problem solving counselling)
- supportare la persona nei momenti di crisi, focalizzando insieme un obiettivo utile al superamento del disagio (crisis counselling)
- facilitare la persona nell'attuazione di modifiche comportamentali e decisionali, atte a superare in modo autonomo e consapevole il disagio che sta vivendo (decision making counselling).

Quanto sopra riportato costituisce la base metodologica dell'attività di counselling telefonico erogata dall'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS". Tale Unità, istituita nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziata dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha costituito la prima esperienza di AIDS helpline pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. Nel 2006 è stato attivato, all'interno del Servizio, un intervento di counselling telefonico transculturale. Ciò con l'apporto di mediatori linguistico-culturali, opportunamente formati e preparati, che consente di rispondere in sette lingue (inglese, francese, romeno, spagnolo, arabo, cinese e russo) anche a quelle persone straniere, presenti in Italia, che non parlino la lingua italiana.

L'Equipe, attualmente composta di quattro ricercatori e quattro consulenti con diverse professionalità, nonché di sei mediatori linguistico-culturali e di un collaboratore tecnico di ricerca, è coordinata da un responsabile scientifico, psicologo.

Il counselling telefonico che è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13,00 alle ore 18,00, rappresenta una vera e propria relazione d'aiuto tra un operatore, con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità. E' un processo intenso, limitato nel tempo, focalizzato sul problema "emergente" nel qui ed ora.

L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare all'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 diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di lifeskills finalizzate ad evitare comportamenti a rischio.

L'intervento di counselling telefonico proposto dall'equipe del Telefono Verde AIDS consente alla persona/utente di esprimere dubbi, perplessità e paure e di ricevere informazioni conformi alle sue reali necessità.

La persona/utente diviene agente attivo di cambiamento, può fronteggiare la crisi e individuare in se stessa, nel suo contesto relazionale e sociale le risorse necessarie per trovare, tra le tante possibili soluzioni, quella che meglio si adatta alla situazione che sta vivendo. L'interpunzione è sulle potenzialità che ciascun individuo possiede per tutelare la propria salute e per adottare stili di vita sani attraverso scelte responsabili e consapevoli.

Dati relativi all'attività di counselling telefonico – anno 2006.

Nel 2006 il numero totale delle telefonate pervenute è stato pari a 20.186. I dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolto alla popolazione generale che accede al Servizio, nel periodo 1 gennaio – 31 dicembre 2006, sono riportati in tabella 1.

Tab. 1 - Sintesi dei dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolta alla popolazione generale (1 gennaio - 31 dicembre 2006)

		Numero	Percentuale (%)
TOTALE TELEFONATE		20.186	
TOTALE QUESITI		48.693	
SESSO	Maschi	17.207	85,2
	Femmine	2.979	14,8
CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA	20-39 anni	16.342	81,0
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE	Nord	9.517	47,2
	Centro	6.195	30,7
	Sud	3.480	17,2
	Isole	988	4,9
	Non Indicato	6	0,0
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI UTENTI	Eterosessuali	13.953	69,1
	NFDR	3.871	19,2
	Omo-bisessuali	1.415	7,0
	Sieropositivi	521	2,6
	Volontari vaccino anti TAT	375	1,9
	Tossicodipendenti	50	0,2
	Emotrasfusi	1	0,0
	Altro/Non Indicato	0	0,0
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI	Modalità trasmissione	19.227	39,5
	Informazioni sul test	12.022	24,7
	Aspetti psico-sociali	6.251	12,8
	Disinformazione	5.484	11,3
	Prevenzione	2.702	5,5
	Sintomi	1.362	2,8
	Vaccino TAT	532	1,1
	Virus	484	1,0
	Terapia e Ricerca	330	0,7
	Altro	299	0,6

## 2. Attività di ricerca e di coordinamento Reti

La collocazione dell'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate consente un approccio globale al tema dell'AIDS attraverso l'integrazione di professionalità bio-mediche con professionalità e tecniche proprie delle Scienze Umane.

L'attività di counselling telefonico, iniziale e prioritario obiettivo dell'Unità Operativa, è andata via via completandosi con altri compiti e funzioni. L'equipe ha ampliato il proprio impegno, focalizzando l'attenzione sulla necessità di:

- trasformare i risultati di studi e ricerche in messaggi efficaci per la popolazione generale, messaggi in grado di attuare nelle persone alle quali sono indirizzati, comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita;
- promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling attraverso programmi formativi intra ed extra murali rivolti ad operatori del Sistema Sanitario Nazionale, di Organizzazioni non governative (ONG) e di Associazioni di volontariato;
- proporre, coordinare e condurre progetti nazionali e internazionali multicentrici, nell'ambito di aree di ricerca relative agli aspetti psico-sociali e comportamentali di target specifici tra i quali popolazione giovanile, cittadini stranieri e persona con infezione da HIV.
- attivare reti nazionali per valutare, sperimentare, confrontare e implementare le strategie di prevenzione risultate efficaci nell'ambito dell'infezione da HIV.

I progetti di ricerca avviati nell'anno 2006 sono stati 11, quattro dei quali in studi che hanno impegnato e impegneranno l'equipe nel triennio 2006-2008. In particolare:

- Salute delle persone straniere con particolare riferimento all' infezione da HIV e all'AIDS. In tale contesto, si colloca, tra l'altro, il National Focal Point Italiano (NFP) – Progetto Europeo AIDS & Mobility, coordinato dal 1997 dalla nostra Unità Operativa e che vede il coinvolgimento in Rete di 52 esperti di strutture pubbliche, di ONG e di Associazioni di volontariato appartenenti a 10 differenti regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
- Valutazione di interventi di prevenzione rivolti alla popolazione straniera (Valutazione del depliant – Campagna Informativo-Educativa per la Lotta contro l'AIDS promossa dal

Ministero della Salute nel 2005/7) e studio di valutazione dell'intervento di counselling transculturale nell'infezione da HIV e nell'AIDS rivolto a cittadini non italiani.

- Qualità di vita delle persone sieropositive e, in particolare, gli aspetti legati al bisogno di genitorialità.
- Costituzione di Reti tra le quali l'attivazione di un Network tra Servizi di counselling telefonico sull'infezione da HIV presenti sul territorio nazionale.

### 3. Attività di formazione

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa svolgono attività di formazione/aggiornamento, intra ed extramurale dal 1991, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling per operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionali, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.000 operatori. In particolare, nel 2006 sono stati organizzati e condotti cinque percorsi formativi intramurali e tredici extramurali in differenti regioni italiane.

Inoltre, nell'ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra ed extra murale, rivolti a studenti di Scuole Medie Inferiori e Superiori in collaborazione con Istituti Scolastici e Servizi Territoriali, svolti attraverso incontri seminariali e interventi di peer education.

### 4. Attività di consulenza

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa da vent'anni forniscono il proprio apporto professionale attraverso attività di consulenza e collaborazione con Istituzioni pubbliche e non, tra le quali Presidenza del Consiglio dei Ministri, Protezione Civile, Università degli Studi di Roma "La Sapienza", Università "Tor Vergata", Centro Nazionale Trapianti, Telefono Verde Oncologico, Associazione Italiana Leucemie, Ministero della Salute, Comune di Roma.

Nell'anno 2006 l'attività di consulenza, svolta prioritariamente con il Ministero della Salute, ha prodotto una proficua collaborazione nell'ambito dell'ultima Campagna Informativa – Educativa per la Lotta contro l'AIDS. Il risultato di tale collaborazione ha consentito la messa a punto di depliant rivolti a persone straniere prodotti in differenti lingue (italiano, inglese, francese, romeno, spagnolo, arabo, cinese e russo) e la distribuzione di tale materiale informativo presso le strutture appartenenti al National Focal Point Italiano e, più in generale, presso altre strutture impegnate nella tutela della salute delle persone straniere presenti sul territorio nazionale.

Infine, ulteriori collaborazioni e consulenze sono state avviate con il Centro Nazionale Malattie

Rare dell'Istituto Superiore di Sanità e con l'UNICEF.

In sintesi, l'impegno profuso dall'equipe dell'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" nelle diverse aree di intervento, perfettamente in linea con le politiche sanitarie europee e italiane proseguirà anche nel futuro. Ciò al fine di individuare e realizzare efficaci azioni di contrasto per la lotta all'infezione da HIV e all'AIDS.

### ATTIVITA' DI RICERCA

L'attività di ricerca sull'AIDS comprende: 1) la ricerca intramurale ed extramurale, finanziata dal Programma Nazionale AIDS; 2) la ricerca finanziata dall'ISS al di fuori del Programma Nazionale AIDS o finanziata da Programmi di diverse Istituzioni nazionali ed internazionali per attività specifiche svolte dall'ISS.

#### 1. Il VI Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo d'assoluta preminenza nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Grazie anche al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori d'alta qualità, molto attivi ed inseriti nei circuiti internazionali, i quali hanno realizzato laboratori di ricerca d'elevato livello.

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 dalle autorità politiche del Paese, ha usufruito, all'inizio, di investimenti di significativa entità, mantenuti allo stesso livello, con periodicità annuale, fino alla metà degli anni '90. Purtroppo, dalla fine degli anni '90, l'entità del finanziamento si è costantemente ridotta e, soprattutto, ha perso la periodicità annuale. Ciò, pertanto, non potrà non ripercuotersi, alla lunga, sulla qualità della ricerca italiana sull'AIDS e sul suo inserimento in campo internazionale. Purtroppo il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha goduto di un finanziamento (10 milioni di Euro) ulteriormente ridotto rispetto ai precedenti programmi. Pertanto, in sede di valutazione delle Proposte di Ricerca sono stati privilegiate, per l'eventuale prosecuzione, quelle proposte che hanno raggiunto una dimensione rilevante sia in termini di risultati ottenuti che di integrazione nella ricerca internazionale e si è cercato di limitare al massimo il finanziamento



di più proposte che affrontino la stessa problematica e si incoraggiando invece la formazione di network di diversi gruppi di ricerca coinvolti in attività nello stesso campo per un finanziamento quanto più possibile adeguato.

Contrariamente a quanto avvenuto nell'ultimo Programma di Ricerca e seguendo le indicazioni della Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS, istituita presso il Ministero della Salute, è stata effettuata una ripartizione preventiva del finanziamento tra ricerca extramurale e ricerca intramurale dell'ISS.

L'articolazione dei sottoprogetti è stata la seguente:

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3) Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV
- 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV
- 5) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, ICAV-extramurale)
- 6) Aspetti assistenziali e psicosociali

La valutazione delle proposte di ricerca per il Programma Nazionale AIDS, è stata effettuata da Comitati Scientifici "ad hoc" i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni, nazionali ed internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Tra gli argomenti più rilevanti, eseguiti da gruppi di ricerca dell'ISS nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, si segnalano:

### Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV. E' tuttora in corso nel Centro Operativo AIDS (COA) uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Progetto AIDS ed inserito in un progetto multicentrico europeo), con i seguenti obiettivi:

- stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza delle persone con infezione da HIV;
- identificare determinanti di progressione clinica;  
valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV;
- valutare l'effetto di popolazione delle nuove terapie antiretrovirali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV. Nel corso del 2006 sono proseguiti gli studi, iniziati nel 2005, per valutare l'incidenza dell'infezione da HIV tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI) in individui italiani ed africani. Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stime di prevalenza ed incidenza dell'infezione da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In questi paesi sono proseguiti, nel 2006, gli studi di collaborazione mirati a determinare l'incidenza di infezione da HIV in popolazioni selezionate nell'ambito degli studi preliminari a futuri trial clinici per la valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia di vaccini contro l'HIV/AIDS. In particolare, gli studi in Swaziland hanno dimostrato che nel 2006 la prevalenza di infezione da HIV sembra essersi assestata intorno al 40% nelle donne in gravidanza che afferiscono a diversi ospedali del paese (dal 42,6% nel 2004 al 39,2% nel 2006), dopo anni di crescita ininterrotta. Lo studio ha inoltre dimostrato che la fascia di età, tra queste donne, che è più soggetta all'infezione è quella compresa tra i 15 e i 19 anni, essendosi riscontrato il maggior numero di infezioni recenti in individui appartenenti a questa fascia d'età.

### Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS.

Nel corso del 2006 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito dello studio sui meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza non solo per la patogenesi dell'infezione ma anche per eventuali approcci preventivi o terapeutici.

Infine, alla luce della aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, si stanno svolgendo studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a confezione con EBV.

### Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti nel 2006 sono stati:

#### Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza

Nell'ambito dei progetti di interesse per la sanità pubblica è proseguito il programma di sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza. La somministrazione di antiretrovirali in gravidanza rappresenta un'area di intervento particolarmente delicata, in quanto occorre far coincidere la applicazione di regimi efficaci nel prevenire la trasmissione verticale con la necessità di ridurre al minimo i rischi materni e neonatali.

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'ISS, è stato avviato nel 2001. Vi collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri che seguono donne HIV-positive in gravidanza e i relativi neonati. Sulla base di dati su oltre 1000 gravidanze segnalate da oltre 30 centri, si sono raccolte importanti informazioni su caratteristiche demografiche e cliniche delle donne HIV-positive in gravidanza, tossicità specifiche, andamento clinico ed immunologico, uso di antiretrovirali durante la gravidanza ed il parto, ricoveri e relative patologie responsabili, nonché dati sulla durata e sugli esiti della gravidanza.

I risultati ottenuti mostrano che la somministrazione del trattamento antiretrovirale in gravidanza è superiore al 95% fra le gravide con HIV, ma esistono ancora casi di mancata somministrazione del trattamento, soprattutto per una tardiva o mancata applicazione del test HIV. Queste situazioni possono associarsi alla trasmissione dell'infezione da madre a neonato (attualmente inferiore al 2-3%) ed è quindi importante la loro prevenzione attraverso una tempestiva applicazione del test HIV. Alcuni studi del Progetto recentemente pubblicati

hanno identificato delle caratteristiche associate ad una diagnosi di infezione in corso di gravidanza che possono essere considerate per migliorare le strategie di applicazione del test. Complessivamente, il rapporto rischio-beneficio, in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti, è al momento decisamente favorevole al trattamento antiretrovirale in generale, ma lo scenario è complicato da vari fattori, che comprendono:

- la continua introduzione di nuovi antiretrovirali in assenza di informazioni sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza;
- la frequente esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati, dovuta a gravidanze non pianificate in donne già in trattamento;
- la definizione di nuove situazioni di rischio per farmaci in passato considerati relativamente sicuri, e le incertezze sugli effetti a lungo termine della esposizione in epoca prenatale.

E' per questi motivi necessario continuare la sorveglianza per definire più precisamente la sicurezza dei nuovi farmaci antiretrovirali ed approfondire le valutazioni sui nuovi rischi recentemente delineati.

Studi sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate

Nel corso del 2006 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Nei paesi industrializzati la profilassi con farmaci antiretrovirali durante la gravidanza, l'utilizzo del taglio cesareo e l'abolizione dell'allattamento materno hanno ridotto i tassi di trasmissione al di sotto del 2%. Diversa è invece la situazione nei paesi con risorse limitate dove devono essere messe a punto strategie di profilassi semplificate e che tengano in considerazione la necessità dell'allattamento materno in relazione agli tassi di morbilità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi. Gli studi in ISS sono stati rivolti a mettere a punto strategie che possano consentire l'allattamento al seno ma che non siano associate al rischio di trasmissione del virus. In particolare si è lavorato sull'ipotesi che la somministrazione di una profilassi antiretrovirale alle donne durante la gravidanza e durante l'allattamento possa rappresentare una strategia efficace. E' stato dapprima condotto uno studio in Mozambico (in collaborazione con la Comunità di S. Egidio) per stabilire se la somministrazione della profilassi antiretrovirale era in grado di ridurre la quantità del virus nel latte materno. In base ai risultati di questo studio pilota, che hanno confermato l'ipotesi, è stato quindi disegnato uno studio clinico su larga scala per determinare se una profilassi antiretrovirale somministrata dal secondo trimestre di gravidanza e per 6 mesi dopo il parto è in grado di ridurre significativamente la trasmissione associata all'allattamento e se la strategia è sicura e ben tollerata sia dalla madre che dai bambini. Lo studio verrà effettuato in

due ospedali (uno in area urbana e uno in area rurale) in Malawi in collaborazione con la Comunità di S. Egidio. I risultati di questo studio potranno contribuire a disegnare le linee guida per la prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi in via di sviluppo.

E' inoltre in corso uno studio osservazionale in Uganda su circa 1000 donne sia HIV-positivie che HIV-negative per conoscere l'attitudine e la pratica delle modalità di allattamento in diversi contesti (urbani e rurali) del paese. La conoscenza delle modalità di allattamento e la influenza che ha su di esse la positività per HIV sono importanti per delineare strategie preventive.

### Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS

Nel campo delle infezioni correlate all'AIDS, l'attività svolta nel 2006 è proseguito lungo le linee di ricerca sulle patologie opportunistiche rilevanti nell'AIDS (micobatteriosi, candidiasi, criptosporidiosi, malattie da papillomavirus) con approcci eminentemente laboratoristici e pre-clinici, ma anche con alcune significative espansioni in campo clinico (in particolare, per la candidasi e per le malattie da papillomavirus). I progetti hanno riguardato le principali patologie opportunistiche prevalenti nel nostro Paese e le malattie da riattivazione immunitaria con particolare riferimento a quelle virali. Sono state anche eseguite interessanti ricerche su meccanismi di farmacoresistenza. Poiché dall'introduzione dell'HAART lo spettro e l'incidenza di tali patologie, inclusa la tubercolosi, sono drasticamente cambiati, il focus della ricerca si è spostato dagli studi epidemiologici e clinici a quelli che primariamente investigano i meccanismi della ricostituzione immunitaria specifica contro tali agenti ed all'impatto diretto di alcuni farmaci del cocktail HAART, in particolare gli inibitori della proteasi di HIV, sugli agenti opportunistici, attraverso integrazione di approcci sperimentali e clinici. Per quanto attiene agli inibitori della proteasi, i dati ottenuti con vari agenti di infezione opportunistica sono molteplici e validi ed hanno visto finalmente la formulazione nella proposta di bando del 2007 un'azione concertata per lo sviluppo di nuovi inibitori (peptidomimetici) attivi contemporaneamente su più agenti infettivi.

Un altro particolare aspetto da segnalare è la ricerca sui vaccini contro agenti opportunistici che ha avuto un forte progresso nell'ultimo periodo, con la collaborazione fra più Unità Operative nella ricerca di uno o più candidati alla protezione verso multiple forme di infezione fungina e/o protozoaria.

I risultati ottenuti rimangono di elevato spessore in tutte le aree investigate. Oltre a quanto già segnalato per gli inibitori delle proteasi, progressi importanti sono stati fatti negli studi sui micobatteri, i virus erpetici ed il citomegalovirus, i protozoi opportunistici e miceti patogeni. Di rilievo assoluto sono stati gli studi sulle risposte immunitarie anti-Candida e anti-

Criptococco, sulla diagnosi e la terapia delle virosi opportunistiche in AIDS e sulla diagnosi/tipizzazione molecolare dei ceppi di micobatteri.

Infine, sono molto promettenti i risultati ormai consolidati su alcuni candidati vaccinali contro vari agenti opportunistici, incluso un vaccino universale contro tutti gli agenti fungini e protozoari contenenti glucano e fosfogluconi.

#### Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV): Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS

Una speciale menzione la merita l'ICAV, l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

Infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italy/USA tra ISS ed il National Institutes of Health (NIH) - rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello European HIV/AIDS Prevention Network (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) che riunisce 20 centri da 7 paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

#### Aspetti psicosociali

Differenti progetti riguardanti gli aspetti psicosociali dell'infezione da HIV sono condotti da ricercatori dell'ISS. Tra questi:

Sviluppo di programmi di prevenzione volti ad individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS attraverso il coinvolgimento del National Focal Point italiano"). Il progetto ha l'obiettivo di individuare i bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS e facilitarne l'accesso e la fruibilità alle strutture psico-socio-sanitarie governative e non. La ricerca prevede un confronto tra le strategie di intervento più efficaci messe in atto in aree geografiche del Nord, del Centro e del

Sud Italia, nonché l'individuazione di buone prassi per l'attuazione di programmi di prevenzione ed intervento a tutela della salute del cittadino straniero.

Formazione di investigatori nell'ambito clinico e psicosociale per il counselling dei volontari sieronegativi e sieropositivi da arruolare per trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. Il progetto è inserito anche nell'ambito dell'ICAV.

## 2. Altre attività di ricerca in ISS finanziate dall'ISS o da altri enti (nazionali ed internazionali)

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS o da altre Istituzioni, nazionali o internazionali nel 2006 al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale dei risultati e delle innovazioni derivanti dagli stessi programmi e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell'ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono di seguito sommariamente descritte.

### Trial clinico di Fase I del vaccino anti-Tat in Italia.

In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS da circa 10 anni, 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 ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I (verifica dell'assenza di tossicità) in Italia, in individui sieronegativi (approccio preventivo) e sieropositivi (approccio terapeutico), del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat.

Tale sperimentazione, iniziata nel Novembre del 2003, è terminata alla fine del 2005.

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 che cellulo-mediata). Nel 2006 è continuato il follow-up dei volontari per la sicurezza e l'immunogenicità. Inoltre, sulla base del successo ottenuto nella fase I, nel 2006 è iniziata l'organizzazione per le fasi successive della sperimentazione (fasi II e III) sia in Italia, sia in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali il Sudafrica e lo Swaziland. A tale proposito, è fondamentale ricordare che l'ISS ha iniziato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alto tasso di infezione da HIV e che nel corso del 2006 esse sono andate rafforzandosi, in particolare con il Sudafrica e lo Swaziland a

seguito di progetti in comune sia di intervento nei programmi di lotta contro l'HIV/AIDS stabiliti dai rispettivi governi, sia di ricerca.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente sviluppato e finanziato dall'Istituto, a partire dagli studi di base, continuando con le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie) e, infine, conducendo la sperimentazione clinica di fase I.

#### Collaborazione Italia-USA.

Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno inoltre permesso accordi per studi in collaborazione i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA firmata nel Maggio 1998 dall'allora Primo Ministro Italiano, Romano Prodi, e dall'ex Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, e che è stata recentemente rinnovata. Questi studi, proseguiti per tutto il 2006, rappresentano anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

#### Accordo ISS-Chiron (Novartis).

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (recentemente acquisita dalla Novartis) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS, comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron/Novartis, è la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron/Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo dell'ISS è legato all'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui nel 2005 si è conclusa con successo la sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron/Novartis ha concluso la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica  $\Delta V2$  Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti cross-clade grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop).

L'accordo ISS-Chiron/Novartis prevede studi di tipo traslazionale, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, e include quindi anche studi preclinici in primati non-umani per



valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron/Novartis. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in 6 fasi distinte e consecutive:

- 1) produzione di antigeni e di sistemi di delivery;
- 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env ed identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati;
- 3) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino;
- 4) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani;
- 5) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I;
- 6) studi di tollerabilità ed immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Gran parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. L'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva) ed un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron/Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 ed il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina  $\Delta$ V2 Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, ed adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e  $\Delta$ V2-Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

Per quanto concerne la sperimentazione nella scimmia, sono attualmente in corso due protocolli di vaccinazione con Tat ed Env: nel primo viene valutata la combinazione di una immunizzazione iniziale (priming) mucosale per via intranasale (con l'adiuvante LT-K63), seguita da richiamo (boosting) sistemico, per via sottocutanea (con l'adiuvante Alum); nel secondo si associano due approcci sistemici: al priming per via intradermica segue un boosting per via sottocutanea. Quest'ultimo protocollo è di particolare importanza perché uno studio identico verrà condotto nell'uomo (trial di fase I, non compreso nell'accordo ISS-Chiron/Novartis) e permetterà di stabilire la bontà del modello preclinico ai fini di questa sperimentazione.

### Progetti Europei (VI Programma Quadro).

Alcuni progetti europei, finanziati nell'ambito del VI Programma Quadro, vedono l'ISS come coordinatore o come partner.

Il progetto europeo AVIP (AIDS Vaccine Integrated Project) comprende gruppi di ricerca di 6 paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia ed Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. L'ISS è il coordinatore di questo progetto. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici sudafricani tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici ed attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri trial di fase II/III in Sudafrica ed in Swaziland con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP. Le attività svolte nel 2006 sono in linea con quanto specificato nel programma nell'atto della presentazione del progetto. Nel 2006 sono inoltre stati accolti altri due partner, del Sudafrica e dello Swaziland per rafforzare gli studi di background preliminari alla sperimentazione con vaccini contro l'HIV/AIDS in Africa. L'AVIP ha quindi preso un indirizzo più mirato verso il "capacity building" e la formazione di personale locale in Sudafrica e Swaziland per la futura sperimentazione clinica avanzata in Africa (AVIP/TTC, "AVIP Targeted Third Countries").

Nel VI Programma Quadro, è anche inserito un altro progetto europeo (VIIV, "Very Innovative AIDS Vaccine") con data d'inizio al 1 gennaio 2005. L'Istituto è il coordinatore di questo progetto, che coinvolge collaboratori appartenenti a 3 Paesi europei. Il programma del VIIV consiste nello sviluppo di approcci vaccinali molto innovativi contro l'HIV/AIDS, basati sulla combinazione di proteine strutturali e regolatrici di HIV.

In un terzo progetto europeo (MUVAPRED, Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases), l'ISS è uno degli Istituti collaboratori. L'obiettivo del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo di nuovi approcci vaccinali contro l'HIV e la tubercolosi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV che per il batterio della tubercolosi.

Un altro Progetto Europeo è lo studio NEAT. Il NEAT (Network for European Antiretroviral Treatment) è un progetto finanziato dalla Comunità Europea della durata di 5 anni che ha l'obiettivo di costruire un network di eccellenza tra i principali centri europei che si occupano di ricerca clinica nel campo dell'HIV. Il NEAT include in maniera bilanciata agenzie di ricerca pubbliche, università e ospedali coinvolgendo più di 350 centri che si occupano del

trattamento per le persone con HIV/AIDS in Europa. Sedici paesi (Italia, Gran Bretagna, Irlanda, Spagna, Portogallo, Francia, Olanda, Belgio, Svizzera, Austria, Germania, Danimarca, Svezia, Polonia, Repubblica Ceca, Ungheria) partecipano e più di 3000 ricercatori sono coinvolti. Oltre a rinforzare la capacità dell'Europa di condurre le ricerche cliniche per l'HIV, gli obiettivi del network di eccellenza sono anche quelli di armonizzare gli aspetti etici e regolatori, di favorire la preparazione dei giovani ricercatori e di promuovere l'integrazione dei sistemi.

E' ormai noto che la ricerca clinica può creare un circolo virtuoso e migliorare il funzionamento dei servizi sanitari; attraverso la ricerca clinica di eccellenza sarà quindi possibile lottare contro le diseguglianze nell'accesso ai trattamenti che tuttora esistono a livello europeo.

Altri progetti europei sono stati finanziati nell'ambito dello studio degli aspetti psico-sociali legati all'infezione da HIV e vedono l'ISS come partner. In particolare, il progetto "AIDS & Mobility - National Focal Point" (1997/2006), coordinato dall'Olanda (Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention - NIGZ) ha come obiettivo generale quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso la costituzione, all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP), che ha il compito di:

- costituire una Rete in ogni Stato Membro per ottenere una visione completa della situazione nazionale, che consenta il confronto tra differenti esperienze europee;
- rispondere in maniera specifica ai bisogni delle popolazioni migranti nelle nazioni dell'Unione Europea;
- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a cittadini stranieri.

In Italia il compito di svolgere le mansioni di NFP è stato affidato, nel 1997, al Telefono Verde AIDS, che ha costituito un gruppo di lavoro permanente con la collaborazione di Istituzioni Pubbliche, Organizzazioni non Governative e Associazioni di Volontariato.

Il coinvolgimento del NFP italiano risponde alla necessità di individuare contenuti scientifici e modalità comunicative efficaci per la popolazione straniera e rappresenta una fase propedeutica per l'attivazione di interventi preventivi.

Nel campo della prevenzione dell'infezione da HIV il NFP italiano è anche coinvolto:

- in eventi di sensibilizzazione, accompagnati da concerti di musica etnica, per incentivare italiani e stranieri ad effettuare il test dell'HIV e a sottoporsi a visite mediche effettuate nel rispetto del credo religioso e delle convinzioni culturali di ogni singola persona;

- nella progettazione e creazione di un sito specifico contenente un forum dedicato a tematiche relative all'infezione da HIV e messo a disposizione delle persone straniere.

La lista dei Componenti del National Focal Point Italiano è riportata in fondo al presente documento.

Sempre nell'ambito del sociale, si inserisce il progetto "AIDS & Mobility, Working Group IV: migrants with an uncertain resident status (2005/2006)" Il progetto è coordinato dall'Olanda, si inserisce e vede la collaborazione integrata di Repubblica Ceca, Belgio, Danimarca, Germania, Finlandia, Francia, Irlanda, Italia, Norvegia, Portogallo, Spagna, Svezia. Obiettivo principale del Working Group IV è l'analisi dell'effettivo accesso alle cure per persone straniere prive di documenti, delle singole legislazioni nazionali, dei bisogni di salute degli immigrati illegali, nonché l'attivazione di reti tra ONG impegnate in ciascun Paese.

#### Sviluppo di un vaccino mucosale, preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS

(Progetto del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca).

Nel corso del 2006 sono stati effettuati studi per lo sviluppo di un vaccino mucosale preventivo e terapeutico universale in grado di controllare la replicazione del virus e di impedire la progressione clinica dell'infezione. Questo obiettivo si articola in diverse fasi sperimentali con specifiche attività di ricerca fatte in collaborazione con gruppi esterni all'ISS riguardanti:

- la produzione di antigeni vaccinali sotto forma sia di plasmidi che di proteine (Tat);
- lo sviluppo di polimeri biocompatibili (copolimeri a blocchi, nano-, micro-sfere);
- la valutazione sia in vitro che in vivo della tossicità e dell'immunogenicità di questi polimeri;
- lo sviluppo del modello murino di infezione con HSV;
- lo sviluppo di vettori batterici attenuati di Salmonella e di adiuvanti vaccinali;
- la valutazione dell'efficacia protettiva dei migliori candidati vaccinali nel modello animale del macaco.

#### Studi in Africa per la futura conduzione di trial di fase II/III con il vaccino anti-Tat e con vaccini combinati di nuova generazione.

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 del

WHO/UNAIDS indicano che alla fine del 2006 era di circa 40 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con 5 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. Le più accurate proiezioni suggeriscono che saranno oltre 45 milioni le persone che si infetteranno entro il 2010, senza 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 tenere 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.

Lo sviluppo di un vaccino efficace in differenti popolazioni geografiche è una sfida impegnativa. Esso è, infatti, ostacolato dalla presenza di differenti sottotipi virali di HIV-1, che sono presenti contemporaneamente in alcune regioni dell'Africa sub-sahariana. Il vaccino basato sulla proteina Tat, che è stato sviluppato in Istituto e che ha superato già con successo la fase I di sperimentazione clinica in Italia, su soggetti sia sieropositivi sia sieronegativi, è ora pronto per la sperimentazione di fase II e III non solo in Italia, ma, soprattutto in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. In particolare, l'Istituto è presente da anni in progetti di collaborazione con gruppi di ricerca del Sudafrica allo scopo di effettuare studi preliminari a futuri trial vaccinali di fase II/III in Sudafrica con il vaccino basato sulla proteina Tat. Nel corso del 2006 questi studi sono proseguiti ed hanno posto le basi per l'inizio della sperimentazione entro il 2006.

Inoltre, nel corso del 2006 sono state sviluppate nuove generazioni vaccinali basate su una combinazione di antigeni di HIV insieme alla proteina Tat. Questi vaccini di "seconda generazione" potranno essere testati in trial clinici per la loro sicurezza ed immunogenicità in Africa e, a tal proposito, il Centro Nazionale AIDS dell'ISS ha da tempo avviato collaborazioni con paesi africani (in Sud Africa con il Chris Hani Baragwanath Hospital in Johannesburg, il Medical Research Council in Durban e la Stellenbosch University in Tygerberg; in Uganda, con il Joint Clinical Research Centre (JCRC) di Kampala; in Swaziland con l'Ospedale Governativo di Mbabane) ad alta incidenza e prevalenza di infezione da HIV, sotto l'egida del WHO/UNAIDS, del SAAVI (South African AIDS Vaccine Initiative) e del Ministero degli Affari Esteri italiano.

L'ISS ha avviato collaborazioni anche con altri paesi africani dove la diffusione dell'infezione da HIV è ugualmente drammatica. In particolare, contatti sono stati avviati con il Rwanda, il Burundi e il Mozambico, tramite specifici progetti finanziati dal Ministero degli Affari Esteri. Le attività relative a questi progetti sono proseguite nel corso del 2006. Queste collaborazioni riguardano essenzialmente progetti di intervento nel campo dell'HIV/AIDS quali la costruzione di infrastrutture, la formazione del personale di laboratorio, l'insegnamento di metodi di diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV, le indagini di sieroprevalenza e sieroincidenza, che sono strumenti fondamentali per l'attuazione dei programmi di lotta contro l'epidemia da HIV/AIDS in quei paesi.

#### Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studi di valutazione della qualità della vita e di farmacoeconomia.

La misurazione della qualità della vita correlata alla salute (Health related quality of life: HRQOL), sia in ambito sperimentale che nella pratica clinica, è essenziale per una valutazione complessiva di un intervento farmacologico. Nell'ambito dell'infezione da HIV, il miglioramento della qualità della vita è considerato uno dei principali obiettivi da perseguire nel trattare un paziente con la terapia antiretrovirale potente (HAART).

Gli strumenti di misurazione della HRQOL sono principalmente costituiti da questionari di autovalutazione. A tale riguardo, l'ISS ha coordinato lo sviluppo di un progetto finalizzato alla costruzione di un nuovo questionario, denominato ISSQoL, concepito ad hoc per valutare la qualità della vita in soggetti HIV-positivi nell'era HAART.

Ci sono due principali studi in corso che prevedono l'utilizzo dell' ISSQoL :

#### TI-QoL

TI-QoL Italian Cohort è uno studio osservazionale per la valutazione della Qualità della Vita in una coorte di pazienti HIV-positivi eleggibili alle interruzioni terapeutiche CD4<sup>+</sup> guidate. L'introduzione della HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy) nel trattamento del paziente con infezione da HIV, ha notevolmente ridotto la morbilità e la mortalità legate a questa patologia. Nonostante i notevoli vantaggi terapeutici ottenuti, spesso la terapia si rivela causa di significativi effetti collaterali e di tossicità a lungo termine. Le modalità di assunzione dei farmaci sono spesso complesse ed inoltre la terapia deve essere somministrata per tutta la vita con un livello di aderenza totale. In quest'ottica, le interruzioni terapeutiche (TI) potrebbero rappresentare, per alcuni pazienti, una valida alternativa alla terapia continua.

Nonostante diverse ricerche siano state condotte confrontando la terapia intermittente, basata sul livello dei linfociti CD4+ (CD4-guided therapy), con quella continua, nasce l'esigenza di monitorare nel tempo l'effetto delle TI, a causa della mancanza di dati esaustivi a lungo termine che valutino efficacia e tollerabilità.

Il razionale di questo studio (TI-QoL Italian Cohort) è fondato sulla necessità di fotografare periodicamente e per un lungo periodo l'andamento di quei parametri che l'introduzione della terapia intermittente CD4+ guidata potrebbe in qualche modo influenzare. I dati analizzati saranno sia di natura clinica che paziente-centrati e saranno raccolti nell'ambito della normale pratica clinica.

Di particolare interesse è l'osservazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) percepita dal paziente. E' infatti ormai dimostrato come le valutazioni riportate direttamente dal paziente (patient-reported-outcome) siano un outcome necessario per una migliore conoscenza dello suo stato di salute.

### Progetto LipoQoL

La sindrome lipodistrofica, descritta in pazienti in terapia HAART, consiste in alterazioni metaboliche associate ad accumuli adiposi in sedi anomale e/o deplezione del grasso in particolari distretti. Essendo un fenomeno particolarmente stigmatizzante, è ipotizzabile un suo impatto negativo sulla qualità di vita del paziente. Obiettivo dello studio LipoQoL è la valutazione della qualità della vita prima e dopo interventi di chirurgia plastica correttivi di alcuni aspetti della sindrome lipodistrofica, ossia la ricostituzione delle zone lipoatrofiche del volto. La valutazione della qualità della vita costituisce, in questo studio, l'end-point primario e viene misurata attraverso il questionario ISSQoL. E' inoltre prevista una valutazione farmacoeconomica mediante l'analisi di costo-efficacia. L'analisi dei dati nei due gruppi a confronto (pazienti sottoposti o non all'intervento ricostruttivo) permetterà di quantificare il costo aggiuntivo che il Servizio Sanitario Nazionale dovrà sostenere per migliorare le condizioni dei pazienti.

### Studio clinico di fase II su un nuovo inibitore dell'integrasi

Gli inibitori dell'integrasi, che agiscono impedendo che il virus HIV si integri nelle cellule umane, rappresentano una nuova classe di farmaci antiretrovirali molto promettente. In ISS nel corso del 2006 l'attività di coordinamento (per i centri italiani) dello studio di fase II con l'inibitore dell'integrasi raltegravir è proseguita fino al termine dello studio, al quale hanno partecipato circa 100 pazienti in tutto il mondo. I risultati di questa ricerca hanno dimostrato

che in pazienti HIV+ divenuti resistenti a tutti i farmaci antiretrovirali disponibili, la somministrazione del raltegravir nell'ambito di un regime HAART è in grado di produrre una risposta virologica (cioè una riduzione della quantità di virus circolante al di sotto della soglia di misurabilità) in oltre il 50% dei casi. L'effetto si mantiene per tutte le 48 settimane di osservazione. Questi risultati, associati a un buon profilo di tollerabilità e confermati in altri studi con il raltegravir, ne hanno permesso l'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria nordamericana, l'FDA, per l'utilizzo in pazienti che abbiano sviluppato resistenze a tutte le altre classi di farmaci antiretrovirali. Entro il 2007 è probabile che anche l'agenzia regolatoria europea, l'EMA, dia un giudizio favorevole sulla commercializzazione dell'inibitore dell'integrasi.

Contemporaneamente allo studio clinico, presso l'ISS sono proseguiti gli studi per approfondire il meccanismo d'azione e le caratteristiche biologiche dei farmaci anti-integrasi. E' stato messo a punto un metodo per misurare in vitro l'attività anti-HIV di questi composti, che potrà essere utilizzato per lo screening di nuove molecole appartenenti a questa classe farmacologica. E' stata studiata inoltre l'interazione tra inibitori dell'integrasi e meccanismi cellulari coinvolti nel metabolismo dei farmaci; da questi studi è emerso che gli inibitori dell'integrasi sono capaci di modulare alcune pompe di membrana che regolano la concentrazione dei farmaci nelle cellule e, di conseguenza, la loro attività farmacologica. Queste ricerche verranno ulteriormente approfondite per individuare possibili campi di applicazione degli inibitori dell'integrasi, diversi dall'infezione da HIV.

#### Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi".

L'Azione Concertata è costituita da un network di centri clinici e di gruppi di ricerca extramurali ed intramurali altamente specializzati nel campo dei tumori associati all'AIDS, della virologia oncologica o dei tumori dermatologici, che si propone di sperimentare nuove terapie anti-tumorali basate sull'uso degli inibitori delle proteasi di HIV. Studi di base e pre-clinici compiuti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS hanno, infatti, dimostrato che questi farmaci antivirali hanno attività anti-angiogenica ed anti-tumorale. Scopo dell'Azione Concertata, è determinare l'attività antitumorale di questi farmaci in pazienti con sarcoma di Kaposi non infettati da HIV, con una sperimentazione clinica multicentrica di fase II condotta in collaborazione con l'Industria del Farmaco. La sperimentazione clinica ha ricevuto l'approvazione dei Comitati Etici di ISS e dei Centri Clinici coinvolti. Il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo nel Giugno 2003. Nell'Aprile del 2004 e nell'Aprile del 2005 sono state completate due analisi ad interim della sperimentazione. I risultati delle analisi sono stati comunicati al Comitato Etico di ISS, che ha



approvato, assieme ai Comitati Etici dei Centri Clinici, alcuni emendamenti al Protocollo resi necessari sulla base dell'analisi dei dati ottenuti. I risultati indicano che indinavir induce un'elevata frequenza di risposta clinica negli stadi iniziali di malattia, e un prolungato arresto della progressione neoplastica negli stadi avanzati, con effetti sull'angiogenesi e sull'invasione tumorale. Il follow-up è in fase di completamento. In base ai risultati della sperimentazione, sarà possibile valutare il trasferimento delle conoscenze acquisite nella terapia di altri tumori solidi o di origine ematopoietica.

### Produzione bibliografica più rilevante

Nel corso del 2006, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste nazionali ed internazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca e dell'intervento dell'ISS. Alcune tra le più significative pubblicazioni sono riportate di seguito.

1. F. Starace, T.M. Wagner, A.M. Luzi, L. Cafaro, P. Gallo, G. Rezza. Knowledge and attitudes regarding preventative HIV vaccine clinical trials in Italy: results of a national survey. *AIDS Care*. 2006 Jan;18(1):66-72.
2. P. Gallo, A. Colucci, A. Santoro, R. Valli, A. D'Agostini, A. M. Luzi. Infezione da HIV e AIDS. Centri diagnostico-clinici presenti sul territorio italiano. Strumenti di riferimento 06/S4, Istituto Superiore di Sanità.
3. L. Cacciani, A. Rosano, S. Boros, A. Colucci, B. Suligoi, G. Rezza, G. Baglio. AIDS among immigrants in Italy (1992-2003). *European Journal of Public Health*, 2006;16(1):188-189.
4. A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo. Il National Focal Point italiano. In A. Colucci, P. Gallo, G. Rezza e A. M. Luzi (a cura di). *Convegno del National Focal Point italiano. Infezione da HIV, AIDS e popolazioni migranti: quali possibili interventi in ambito psico-socio-sanitario* Rapporti ISTISAN 2006 06/29. p. 2 - 4.
5. A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo, F. Palmieri e N. Petrosillo. Strutture psico-socio-sanitarie non governative e popolazioni migranti con infezione da HIV/AIDS. In A. Colucci, A. M. Luzi, P. Gallo, F. Storace, L. Cafaro e G. Rezza (a cura di). *Convegno. La ricerca psicologica, neuropsichiatria e sociale nell'infezione da HIV e nell'AIDS* Rapporti ISTISAN 2006 06/20. 122 – 124.
6. A. Colucci, P. Gallo, G. Carosi, I. El Hamad, V. Vullo, T. Prestileo, N. Petrosillo e A.M. Luzi. Risposte fornite dalle strutture pubbliche ai bisogni di salute delle persone straniere nell'ambito dell'infezione da HIV e dell'AIDS. *Atti della IX Consensus Conference sull'immigrazione - VII Congresso Nazionale SIMM Palermo, 27 – 30 aprile 2006*. p. 329 – 332.

7. L. Cacciani, A. Rosano, S. Boros, A. Colucci, L. Camoni, B. Suligoj, G. Rezza, G. Baglio. Andamento dei casi di AIDS tra gli stranieri (1992 – 2003). Atti della IX Consensus Conference sull'immigrazione - VII Congresso Nazionale SIMM Palermo, 27 – 30 aprile 2006. p. 118 – 122.
8. AM Luzi, A. Colucci. Il National Focal Point : un approccio transculturale a tutela della salute persona non italiana. *ReADfiles* 2006; 7(1):35
9. Busnach G, Piselli P, Arbustini E, Baccarani U, Burra P, Carrieri MP, Citterio F, De Juli E, Bellelli S, Pradier C, Rezza G, Serraino D; Immunosuppression and Cancer Study Group. Immunosuppression and cancer: A comparison of risks in recipients of organ transplants and in HIV-positive individuals. *Transplant Proc.* 2006 Dec;38(10):3533-5.
10. de Oliveira T, Pybus OG, Rambaut A, Salemi M, Cassol S, Ciccozzi M, Rezza G, Gattinara GC, D'Arrigo R, Amicosante M, Perrin L, Colizzi V, Perno CF; Benghazi Study Group. Molecular epidemiology: HIV-1 and HCV sequences from Libyan outbreak. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):836-7.
11. Naderi HR, Tagliamonte M, Tornesello ML, Ciccozzi M, Rezza G, Farid R, Buonaguro FM, Buonaguro L. Molecular and phylogenetic analysis of HIV-1 variants circulating among injecting drug users in Mashhad-Iran. *Infect Agent Cancer.* 2006 Sep 19;1:4.
12. Franceschi S, Dal Maso L, Suligoj B, Rezza G. Evidence for lack of cervical cancer screening among HIV-positive women in Italy. *Eur J Cancer Prev.* 2006 Dec;15(6):554-6.
13. Madeddu G, Calia GM, Lovigu C, Mannazzu M, Maida I, Babudieri S, Rezza G, Mura MS. The HIV/AIDS epidemic in the Province of Sassari in the combination antiretroviral therapy era *Ann Ist Super Sanità.* 2006;42(2):197-202.
14. Brown EE, Fallin D, Ruczinski I, Hutchinson A, Staats B, Vitale F, Lauria C, Serraino D, Rezza G, Mbisa G, Whitby D, Messina A, Goedert JJ, Chanock SJ. Associations of classic Kaposi sarcoma with common variants in genes that modulate host immunity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May;15(5):926-34.

15. Serraino D, Cerimele D, Piselli P, Aztori L, Farchi F, Carletti F, Navarra A, Masala MV, Rezza G. Infection with human herpes virus type 8 and Kaposi's sarcoma in Sardinia. *Infection*. 2006 Feb;34(1):39-42.
16. Pillay D, Bhaskaran K, Jurriaans S, Prins M, Masquelier B, Dabis F, Gifford R, Nielsen C, Pedersen C, Balotta C, Rezza G, Ortiz M, de Mendoza C, Kücherer C, Poggensee G, Gill J, Porter K; CASCADE Virology Collaboration. The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):21-8.
17. Borsutzky S., Ebensen T., Link C., Daniel Becker P., Fiorelli V., Cafaro A., Ensoli B., and Guzmán C.A. Efficient systemic and mucosal responses against the HIV-1 Tat protein by Prime/Boost vaccination using the lipopeptide MALP-2 as adjuvant. *Vaccine*, 2006; 24:2049-2056.
18. Toschi E., Bacigalupo I., Strippoli R., Cereseto A., Falchi M., Chiozzini C., Nappi F., Sgadari C., Barillari G., Mainiero F., and Ensoli B. HIV-1 Tat regulates endothelial cell cycle progression via activation of the Ras/ERK MAPK signaling pathway. *Mol. Biol. Cell*, 2006;17:1985-1994.
19. Remoli A.L., Marsili G., Pernotti E., Gallerani E., Ilari R., Nappi F., Cafaro A., Ensoli B., Gavioli R., and Battistini A. Intracellular HIV-1 tat protein represses constitutive LMP2 transcription increasing proteasome activity by interfering with the binding of IRF-1 to STAT1. *Biochem. J.*, 2006;396:371-380.
20. Buffa V., Negri D.R.M., Leone P., Bona R., Borghi M., Bacigalupo I., Carlei D., Sgadari C., Ensoli B., and Cara A. A single administration of lentiviral vectors expressing either full-length human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) HXB2 Rev/Env or codon-optimized HIV-1JR-FL gp120 generates durable immune responses in mice. *J. Gen. Virol.* 2006;87:1625-1634.
21. Castaldello A., Brocca-Cofano E., Voltan R., Triulzi C., Altavilla G., Laus M., Sparnacci K., Balestri M., Tondelli L., Fortini C., Gavioli R., Ensoli B., and Caputo A. DNA prime and protein boost immunization with innovative polymeric cationic core-shell nanoparticles elicits broad immune responses and strongly enhance cellular responses of

HIV-1 tat DNA vaccination. *Vaccine*, 2006;24:5655-5669.

22. Pardini M., Giannoni F., Palma C., Iona E., Cafaro A., Brunori L., Rinaldi Monica, Fazio Vito, Laguardia M., Carbonella C., Magnani M., Ensoli B., Fattorini L., and Cassone A. Immune response and protection by DNA vaccines expressing antigen 85B of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2006;262:210-215.
23. Sgadari C., Toschi E., Bacigalupo I., Sabbatucci M., Palladino C., Carlei D., Barillari G., and Ensoli B. Patogenesi del Sarcoma di Kaposi. In: *Tumori ed Infezioni da HIV. Patogenesi e studi clinici del GICAT (Italian)*. Milano: Biomedica, 2006; pp.15-26.
24. Ensoli B., Fiorelli V., Longo O., Bellino S., Ensoli F., Tripiciano A., Scoglio A., Ruiz M., Collacchi B., Francavilla V., Lazzarin A., Tambussi G., Visintini R., Narciso P., D'Offizi G., Giulianelli M., Carta M., Di Carlo A., Palamara G., and Giuliani M. Prophylactic and therapeutic Phase I trials with the active Tat protein vaccine: results of the interim analysis. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 79, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
25. Titti F., Maggiorella M.T., Sernicola L., Crostarosa F., Belli R., Pavone-Cossut M.R., Macchia I., Farcomeni S., Tenner-Racz P.K., Racz P., and Ensoli B. Protective efficacy of multiprotein genetic vaccine in the SIV-macaca animal model. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 188, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
26. Titti F., Borsetti A., Baroncelli S., Maggiorella M.T., Moretti S., Sernicola L., Belli R., Ridolfi B., Catone S., Farcomeni S., Negri D.R.M., Cafaro A., and Ensoli B. Viral outcome of Simian-Human Immunodeficiency Virus SHIV-89.6P adapted in cynomolgus monkeys (SHIV-89.6 Pcy<sub>243</sub>). In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 189, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
27. Cafaro A., Fanales-Belasio E., Moretti S., Fiorelli V., Pavone-Cossut M.R., Tripiciano A., Ferrantelli F., Olivieri E., Nappi F., Macchia I., Monini P., and Ensoli B. Native Tat preferentially enters dendritic cells inducine tumor necrosis factor- $\alpha$  mediated Th1-

- polarized maturation and immune responses in monkeys and humans. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 83, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
28. Titti F., Ferrantelli F., Olivieri E., Farcomeni S., Leone P., Macchia I., Maggiorella T., Borsetti A., Cafaro A., Srivastava I., Monini P., Barnett S., and Ensoli B. A novel HIV/AIDS vaccine based on the combination of HIV Tat and  $\Delta$ V2-Env proteins: preclinical studies. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 139, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
29. Ensoli F., Fiorelli V., Tripiciano A., Scoglio A., Collacchi B., Ruiz-Alvarez M., Fazio A., Panicci G., Arancio A., Stivali F., Francavilla V., Longo O., Buttò S., Poli G., and Ensoli B. Anti-Tat humoral and cellular immunity in HIV-1 infected patients, including asymptomatic individuals and LTNP, aimed at identifying immune correlates of protection which are key to vaccine development. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 140, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
30. Ensoli B., Wahren B., Le Grand R., Gavioli R., Guzman C.A., Magnani M., Stanescu I., Erfle V., Barnett S., Gotch F., Vardas E., Glashoff R., Clerici M., Poli G., Holmes H., and Caputo A. AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP): a consortium funded by the FP-6 EU program. In: *Antiviral Ther.*, 2006;11 (Suppl. 2), International Medical Press, pag. 157, 2006 – from the: “AIDS Vaccine 2006 Conference”, Amsterdam, The Netherlands (August 29- September 1, 2006).
31. Goletti D., Macchia I., Leone P., Pace M., Sernicola L., Pavone-Cossut M.R., Maggiorella M.T., Cafaro A., Ensoli B., and Titti F. Innate anti-viral immunity is associated with the protection elicited by the Simian Immunodeficiency Virus (SIV) live attenuated virus vaccine in cynomolgus monkeys. *Med. Sci. Monit.*, 2006;12:BR330-340, 2006.
32. Ferrantelli F., Buttò S., Cafaro A., Wahren B., and Ensoli B. Building Collaborative Networks for HIV/AIDS Vaccine Development: the AVIP experience. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2006;28:289-301.

33. Ensoli B., Fiorelli V., Ensoli F., Cafaro A., Titti F., Buttò S., Monini P., Magnani M., Caputo A., and Garaci E. Candidate HIV-1 Tat vaccine development: from basic science to clinical trials. *AIDS*, 2006;20:2245–2261.
34. Bozac A., Berto E., Vasquez F., Grandi P., Caputo A., Manservigi R., Ensoli B., and Marconi P. Expression of human immunodeficiency virus type 1 tat from a replication-deficient herpes simplex type 1 vector induces antigen-specific T cell responses. *Vaccine*, 2006;24:7148-7158.
35. Ensoli B. The use of HAART for biological tumour therapy. *J. HIV Ther.*, 2006;11:53-56.
36. Buffa V., Negri D.R., Leone P., Borghi M., Bona R., Michelini Z., Compagnoni D., Sgadari C., Ensoli B. and Cara A. Evaluation of a self-inactivating lentiviral vector expressing simian immunodeficiency virus gag for induction of specific immune responses in vitro and in vivo. *Viral Immunol.*, 2006;19:690-701..
37. Demberg T., Florese R.H., Gomez-Roman V.R., Larsen K., Van Rompay K.K., Marthas M.L., Venzon D., Kalyanaraman V., Pal R., Barnett S.W., Cafaro A., Ensoli B., and Robert-Guroff M. Non-neutralizing antibodies and vaccine-induced protection. *Retrovirology*, 2006; 3(Suppl 1):S26.
38. Camoni L, Borghi V, Salfa MC, Longo B, Suligo B. The HIV epidemiology in province of Modena: use of two different sources of data. *Epidemiol Prev.* 2006 Jul-Oct;30(4-5):263-8.
39. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, Thompson MA, Carpenter CC, Fischl MA, Gazzard BG, Gatell JM, Hirsch MS, Katzenstein DA, Richman DD, Vella S, Yeni PG, Volberding PA. International AIDS Society-USA panel. Treatment for adult HIV infection : 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2006;296(7):827-43
40. Bannister WP, Ruiz L, Loveday C, Vella S, Zilmer K, Kjaer J, Knysz B, Phillips AN, Mocroft A; EuroSIDA Study Group. HIV-1 subtypes and response to combination antiretroviral therapy in Europe. *Antivir Ther* 2006;11(6):707-15

41. Giuliano M, Galluzzo CM, Germinario EA, Amici R, Bassani L, Dehò L, Vyankandondera J, Mmiro F, Okong P, Vella S. Selection of resistance mutations in children receiving prophylaxis with lamivudine or nevirapine for the prevention of postnatal transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(1):131-3
42. Bucciardini R, Murri R, Guarinieri M, Starace F, Martini M, Vatrella A, Cafaro , Fantoni M, Grisetti R, Monforte A, Fragola V, Arcieri R, Del Borgo C, Tramarin A, Massella M, Lorenzetti D, Vella S. ISSQoL : a new questionnaire for evaluating the quality of life of people living with HIV in the HAART era. *Qual Life Res* 2006;15(3):377-90.
43. Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Tibaldi C, Probizzer MF, Anzidei G, Sansone M, Mori F, Rubino E, Meli M, Dalzer S, Guaraldi G; Italian group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Lipid profile during pregnancy in HIV-infected women. *Hiv Clin Trials* 2006;7(4):309-15
44. Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Cusato M, Tamburrini E, Cavaliere AF, Guaraldi G, Vanzini C, Molinari A, degli Antoni A, Regazzi M. Pharmacokinetics of nelfinavir in HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62(3):309-15
45. INITIO Trial Co-ordinating Committee, Yeni P, Cooper DA, Aboulker JP, Babiker AG, Carey D, Darbyshire JH, Floridia M, Girard PM, Goodall RL, Hooker MH, Mijch A, Meifredy V, Salzberger B. Virological and immunological outcomes at 3 years after starting antiretroviral therapy with regimens containing non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitors, or both in INITIO : open-label randomised trial. *Lancet* 2006;36(9532):287-98
46. Floridia M, Guaraldi G, Tamburrini E, Tibaldi C, Bucceri A, Anzidei A, Meloni A, Vimercati A, Polizzi C, dalle Nogare ER, Alberico S, Ravizza M. Lipodystrophy is an independent predictor of hypertriglyceridemia during pregnancy in HIV-infected women. *AIDS* 2006;20(6):944-7
47. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Degli Antoni, Ferrazzi E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy : data



- from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect* 2006;134 (5):1120-7
48. d'Ettoire G, Andreotti M, Carnevalini M, Andreoni C, Zaffiri L, Vullo V, Vella S, Mastroianni CM. Interleukin-15 enhances the secretion of IFN-gamma and CC chemokines by natural killer cells from HIV viremic and aviremic patients. *Immunol Lett* 2006;103 (2):192-5
49. Bona R, Andreotti M, Buffa V, Leone P, Galluzzo CM, Amici R, Palmisano L, Mancini MG, Michelini Z, Di Santo R, Costi R, Roux A, Pommier Y, Marchand C, Vella S, Cara A. Development of a human immunodeficiency virus vector-based, single-cycle assay for evaluation of anti-integrase compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(10):3407-17
50. Di Santo R, Costi R, Roux A, Artico M, Lavecchia A, Marinelli L, Novellino E, Palmisano L, Andreotti M, Amici R, Galluzzo CM, Nencioni L, Palamara AT, Pommier Y, Marchand C. Novel bifunctional quinolonyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors : design, synthesis, biological activities, and mechanism of action. *J Med Chem* 2006;49 (8): 1939-45
51. Grelli S, Balestrieri E, Matteucci C, Minutolo A, d'Ettoire G, Lauria F, Montella F, Vullo V, Vella S, Favalli C, Mastino A, Macchi B. Apoptotic cell signaling in lymphocytes from HIV+ patients during successful therapy. *Ann NY Acad Sci* 2006; Dec;1090:130-7
52. Grelli S, D'Agostini C, Ombres D, Calugi G, Ciotti M, Montella F, Vullo V, Favalli C, Vella S, Macchi B, Mastino A. Contribution of CD8+ cells to decreased levels of lymphocyte apoptosis in response to highly active antiretroviral therapy in HIV patients. *Cytometry Part A*. May 2006; 69A (5): 460-461
53. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R., Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *Lancet Infect Dis*. 2006 Feb;6(2)67-9.
54. Casoli C., Pilotti E., Perno CF., Balestra E., Polverini E., Cassone A., Conti S., Magliani W., Polonelli L. A killer mimotope with therapeutic activity against AIDS-related

opportunistic micro-organism inhibits ex-vivo HIV-1 replication. *AIDS* 2006 April 24;20(7):975-980.

55. Cassone A., Torosantucci A. Opportunistic fungi and fungal infections: the challenge of a single, general antifungal vaccine. *Expert Review Vaccines*.2006;5(6):859-867
56. Savarino A., Buonavoglia C., Norelli S., Di Trani L., Cassone A. Potential therapies for coronaviruses. *Expert Opinion Therapy and Patents*.2006;16(9):1269-1288

Allegati

Tabella 1: FSN 2006 - Finanziamento interventi legge 135/90

Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia - Dicembre 2006