

Doc. XCVII
n. 1

RELAZIONE

SULLO STATO DI ATTUAZIONE DELLE STRATEGIE ATTIVATE PER FRONTEGGIARE L'INFEZIONE DA HIV

(Anno 2011)

(Articolo 8, comma 3, della legge 5 giugno 1990, n. 135)

Presentata dal Ministro della salute

(LORENZIN)

—————
Comunicata alla Presidenza il 18 marzo 2014
—————

INDICE

Premessa	<i>Pag.</i>	5
1. L'attività del Ministro della salute	»	6
2. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Programmi e interventi dell'Istituto Superiore di Sanità mirati alla lotta all'aids-2011	»	32

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 e 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 2011 è stata svolta nel segno della continuità rispetto a quanto fatto negli anni precedenti e contestualmente anche della innovazione ed ideazione di nuovi progetti di studio e ricerca; tra le attività riconducibili al Ministero vi sono anche quelle poste in essere dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, descritte in un apposito paragrafo, con l'indicazione dei lavori svolti e dei documenti predisposti come previsto dalla legge n. 135/1990.

INIZIATIVE INFORMATIVO-EDUCATIVE PER LA PREVENZIONE E LA LOTTA CONTRO L'HIV/AIDS

Ogni anno, il Ministero della salute, in attuazione a quanto stabilito dalla Legge 5 giugno 1990 n.135, recante "*Programma di interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS*", pianifica iniziative di comunicazione in base alle indicazioni formulate dalla Commissione Nazionale per la lotta all'Aids.

In linea a quanto espresso dalla suddetta Commissione, anche la campagna di comunicazione 2011 si è rivolta ai giovani adulti sessualmente attivi "inconsapevoli" (così denominati in quanto - non essendosi sottoposti al test - ignorano la propria sieropositività, infettano gli altri attraverso i rapporti sessuali e ricevono una diagnosi tardiva della malattia).

Infatti, gli ultimi dati del Centro Operativo Aids - ISS avevano sottolineato che le caratteristiche di coloro che oggi si infettano con HIV sono completamente diverse da quelle di quanti si infettavano dieci o venti anni fa: non si tratta più di persone giovani e prevalentemente tossicodipendenti, ma piuttosto di adulti maturi che contraggono il virus attraverso i rapporti sessuali (sia eterosessuali che omosessuali) non protetti. Inoltre, altro dato significativo è che, secondo stime, in Italia più della metà dei soggetti con una nuova diagnosi di AIDS ignora la propria sieropositività (sei italiani su dieci scoprono di aver contratto il virus HIV solo a malattia conclamata).

Le evidenze richiamate indicavano, quindi, quanto fosse sempre più necessario incoraggiare l'uso del test HIV nella popolazione sessualmente attiva attraverso campagne d'informazione mirate.

Tanto premesso, sulla base delle linee guida espresse dalla suddetta Commissione nazionale per la lotta all'AIDS, è stata realizzata nel 2011 una campagna di comunicazione con l'obiettivo di contrastare l'abbassamento dell'attenzione della popolazione nei confronti del problema AIDS, di aumentare la percezione del rischio e di promuovere una assunzione di responsabilità nei comportamenti sessuali.

Idealmente collegata alla precedente, la campagna ha invitato a "non abbassare la guardia" nei confronti dell'adozione di misure di prevenzione per evitare il contagio. Focus della campagna è stato quello di incentivare i giovani adulti (30-40 anni), di qualunque orientamento sessuale, italiani e stranieri, ad effettuare il test HIV.

In occasione della Giornata mondiale contro l'AIDS del 1° dicembre 2011, è stata realizzata un'iniziativa speciale rivolta ai giovani adulti sessualmente attivi per invitarli ad effettuare il test HIV.

In particolare, in collaborazione con la RAI, è stata organizzata una grande maratona radiofonica con la messa in onda di messaggi dedicati, all'interno dei programmi più apprezzati e seguiti nel palinsesto delle emittenti RAI Radio 1 e Radio 2.

La maratona si è svolta nell'arco dell'intera giornata con una sorta di passaggio di testimone da una trasmissione all'altra. Conduttori radiofonici, speaker e beniamini del pubblico hanno curato momenti di sensibilizzazione con il loro stile comunicativo ed espressivo, personalizzando il messaggio di prevenzione rivolto ai rispettivi ascoltatori. Nelle trasmissioni, accanto ad interventi più divulgativi, sono stati realizzati anche momenti di approfondimento sul tema AIDS con esperti scientifici individuati dal Ministero in studio o in collegamento telefonico.

Inoltre, è stata curata l'informazione on line attraverso pagine di approfondimenti nell'area tematica HIV/AIDS del portale del Ministero della salute.

Servizi di informazione personalizzata, infine, sono stati garantiti dagli operatori del Numero verde AIDS e IST (infezioni a trasmissione sessuale) dell'Istituto Superiore di Sanità che, nella giornata del 1° dicembre 2011, ha assicurato il servizio dalle ore 8.00 alle ore 20.00.

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS:

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) ha svolto, su specifiche e contingenti questioni che sono state poste alla sua attenzione, un'attività di consulenza, quali iniziative programmate nell'ambito dell'attività informativa sull'AIDS, la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, l'utilizzo del test anti HIV, gli indirizzi della ricerca in materia di AIDS, l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV.

Tali attività ed il continuo confronto tra le diverse professionalità e competenze che compongono la CNA, nonché l'operatività a diretto contatto con i soggetti positivi o malati e la conseguente ricca esperienza della Associazioni componenti la Consulta, hanno portato a migliorare l'approccio alla malattia e ai soggetti da essa affetti, con il supporto di documenti, linee guida, tesse a garantire procedure avanzate, sotto il profilo tecnico-scientifico, e standardizzate nelle strutture sanitarie del SSN.

Nei paesi occidentali i successi terapeutici contro l'AIDS sono in gran parte dovuti ai risultati ottenuti dalla ricerca scientifica che ha consentito di individuare farmaci dotati di potente attività antivirale. Occorre tuttavia tenere ben presente che le attuali strategie terapeutiche non consentono la guarigione dall'infezione, ma permettono di tenerla sotto controllo.

A tal proposito, la comunità scientifica propone la terapia HAART (terapia antiretrovirale altamente attiva) contro l'infezione da HIV alle persone sieropositive sulla base dei cosiddetti "valori" dei linfociti T CD4+ (cellule del sistema immunitario) e della carica virale (numero di copie per millilitro di sangue). La terapia è in genere composta da più farmaci antiretrovirali, che permettono di ridurre la carica virale e migliorare la situazione immunitaria.

Nel 2010, su mandato del Ministro della Salute al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità (CNAIDS-ISS), sono state redatte le *Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG-HIV)*.

L'HIV/AIDS Italian Expert Panel (EP) è stato composto da membri della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS (CNA) e della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS (CAA) - organi consultivi del Ministero della Salute, e da esperti individuati dalla Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

L'obiettivo delle LG-HIV è quello di fornire elementi di guida per la prescrizione della terapia antiretrovirale e per la gestione dei pazienti HIV-positivi agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente in trattamento, nonché fornire un solido punto

di riferimento per le associazioni di pazienti, gli amministratori, i decisori politici e comunque tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo.

Fornire indicazioni al governo clinico di questa patologia è in linea con quanto già fatto in altre nazioni europee, al fine di migliorare l'appropriatezza della prescrizione in tale area della patologia, più di altre attraversata da una grande evoluzione delle opzioni terapeutiche. E tutto questo è stato ottenuto attraverso una partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e stesura dei contenuti. Hanno, infatti, partecipato con entusiasmo e grande spirito di collaborazione i diversi organismi istituzionali, le associazioni dei pazienti e i numerosi specialisti, complessivamente circa 90 esperti. Gli argomenti sono stati derivati dall'analisi della letteratura scientifica, dalla valutazione comparativa di altri documenti di linee-guida, dalla esperienza clinica.

Nel 2011, si è ritenuto necessario, vista l'evoluzione della materia, l'aggiornamento del progetto, che è stato rispettato in modo rigoroso, in linea con i migliori esempi a livello internazionale. L'opera è stata pubblicata in primis sul sito web del Ministero della Salute, a seguire su quello della SIMIT. Si è, inoltre, proceduto alla divulgazione in formato cartaceo, attraverso un'edizione estesa e una breve. Al fine di entrare nel panorama scientifico internazionale, l'opera è stata pubblicata in inglese su una rivista scientifica specializzata *peer-reviewed*.

La Commissione Nazionale AIDS (CNA) e il Centro Nazionale Trapianti (CNT) hanno approvato il Documento '*Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+*' e in data 20 aprile 2011 è stata sancita la relativa Intesa Stato/Regioni. Il progetto, lanciato nel 2002, ha concluso definitivamente la fase sperimentale nel 2009 assumendo carattere di procedura assistenziale, il cui coordinamento è stato affidato al CNT. Sono stati, pertanto, redatti protocolli nazionali aggiornati. Il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto. Fra le proposte operative del documento si focalizza l'opportunità che vengano elaborati e proposti pacchetti formativi rivolti agli infettivologi di tutte le Unità Operative di Malattie Infettive, per l'approfondimento su:

- conoscenza del Progetto Trapianti in pazienti HIV positivi (con riferimento all'allegato protocollo);
- favorire l'accesso dei pazienti alle liste trapianti nel momento più idoneo;

- acquisire il necessario expertise epatologico e nefrologico per il follow-up in cooperazione con i Centri Trapianto (CTx) ovvero con l'ISS e con gli Assessorati Regionali Sanità.

Si stima che in Europa l'incidenza di infezione da HIV continua ad aumentare e che un'elevata proporzione (circa un terzo) di infezioni rimane non diagnosticata. Dati di programmi di sorveglianza sull'incidenza di nuove infezioni in Paesi sia occidentali che in via di sviluppo hanno mostrato una tendenza alla riduzione delle infezioni proporzionale all'incremento delle diagnosi e di trattamento dell'infezione.

Attualmente, in Italia le strategie di offerta del test per la diagnosi di infezione da HIV risultano estremamente disomogenee. Nel nostro Paese diverse Regioni hanno elaborato, negli anni passati, documenti di indirizzo sul test per la diagnosi di infezione da HIV. E' mancata, tuttavia, l'elaborazione condivisa di una politica nazionale su questo tema che tenesse conto della mutata situazione epidemiologica, delle nuove possibilità terapeutiche e del modificarsi degli atteggiamenti, sia da parte della popolazione che degli operatori sanitari, nei confronti dell'infezione.

Inoltre, le attività di formazione per gli operatori della sanità non direttamente coinvolti nel problema sono notevolmente diminuite negli ultimi anni.

Quanto detto può avere contribuito sia a determinare le disomogeneità rilevate a livello nazionale, sia a rallentare il cambiamento delle politiche attuate dai servizi sanitari.

Una attività di sviluppo di raccomandazioni per il controllo dell'infezione da HIV è già stata condotta in alcune Regioni, anche se, in alcuni casi i documenti prodotti si configurano essenzialmente come protocolli operativi dei SSR. Appare indispensabile stabilire un raccordo a livello nazionale con quanto è stato sviluppato su base regionale.

L'Italia è tra i primi Paesi ad aver risposto concretamente alle richieste giunte dall'Unione Europea sulle politiche per la diagnosi precoce dell'HIV, stilando un '*Documento di consenso sulle politiche di offerta e le modalità di esecuzione del test per HIV*' che è stato approvato in Conferenza Stato/Regioni il 27 luglio 2011. Questo documento si propone di ribadire la necessità di effettuare il test, proporre modalità univoche di erogazione del test stesso e della consegna dei risultati sul territorio nazionale, aprire la possibilità di sperimentare modalità diverse di offerta del test per garantirne l'accesso ed identificare programmi di intervento finalizzati a far emergere il sommerso.

La Commissione opera per rappresentare un punto di riferimento, valutazione e sostegno delle istanze e dei bisogni delle persone sieropositive per HIV, singole o organizzate in Associazione, con

particolare riguardo alla salvaguardia dei diritti civili, in specie nell'ambito dell'educazione, assistenza, lavoro e riservatezza, lavorando in collegamento e con la collaborazione della Consulta delle Associazioni per la lotta contro l'AIDS.

HIV e carceri

Negli Istituti di detenzione, la prevalenza di malattie infettive, tra cui l'infezione da HIV, è più elevata rispetto alla popolazione generale, a causa della notevole concentrazione di gruppi a maggior rischio. Le linee di indirizzo al D.P.C.M. 01/04/2008, relativo al transito delle funzioni sanitarie dall'Amministrazione Penitenziaria al Sistema Sanitario Nazionale prevedono uno specifico riferimento alla prevenzione delle Malattie Infettive. L'infezione da HIV costituisce un importante problema sanitario nelle carceri italiane. In particolare, la prevalenza dell'infezione da HIV potrebbe risultare più elevata di quella della popolazione generale a causa delle caratteristiche della popolazione reclusa, in gran parte rappresentata da tossicodipendenti e stranieri. Se la prevalenza di infezione da HIV è andata diminuendo tra i tossicodipendenti per via iniettiva, i casi di AIDS tra gli stranieri in Italia sono costantemente aumentati negli ultimi 15 anni. Oggi costituiscono il 20% del totale delle infezioni in Italia (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2009. COA. Volume 22- Numero 3- Supplemento 1). I risultati di indagini condotte negli istituti penitenziari italiani e di altri paesi industrializzati dimostrano che l'adozione di comportamenti a rischio durante il periodo di detenzione non è infrequente e la trasmissione di infezioni quali quella da HIV è possibile.

I dati, forniti dal Ministero della Giustizia, indicano una prevalenza dell'infezione da HIV pari al 1,97%. A settembre 2009, la popolazione carceraria, nel nostro Paese, ammontava a circa 65.000 unità e l'adesione al test di screening per la rilevazione dell'HIV era intorno al 35%. Tra questi, circa un terzo sono stranieri. La necessità di incrementare e monitorare costantemente la prevalenza dell'infezione da HIV negli Istituti di detenzione è tra le azioni che vengono valutate in ambito europeo dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), dal World Health Organization Regional Office for Europe (WHO Europe) e dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS), attraverso la definizione di indicatori specifici. La valutazione definisce l'intervento dei singoli Paesi nella realizzazione di quanto stabilito dalla Dichiarazione d'impegno sull'HIV/AIDS delle Nazioni Unite del giugno 2001, nell'Assemblea Generale delle Nazioni Unite (UNGASS) e dalla Dichiarazione di Dublino del febbraio 2004, sottoscritte anche dal nostro Paese. In particolare, il monitoraggio è volto a definire se almeno l'80% della popolazione detenuta sia raggiunta da programmi di prevenzione specifici, basati su evidenze scientifiche. Programmi di informazione e di prevenzione, unitamente alla diagnosi precoce, attraverso l'accesso al test HIV,

consentono il rapido accesso alle cure e pertanto una migliore sopravvivenza, in una popolazione difficile da monitorare. Inoltre, la decisione della Commissione delle Comunità Europee per la lotta contro l'HIV/AIDS nell'Unione Europea e nei Paesi Vicini per il periodo 2009-2013, indica, tra le misure volte al contenimento dell'infezione da HIV, l'individuazione di strumenti utili ad avvicinare e sostenere le popolazioni più esposte e più vulnerabili e invita gli Stati Membri a raccogliere, nel quadro della sorveglianza svolta in attuazione della decisione europea n. 2119/98/CE, dati più solidi ed esaustivi sull'HIV/AIDS.

Inoltre, molti individui della popolazione straniera provengono da paesi dove l'HIV è estremamente diffuso e differenti sottotipi di HIV sono presenti. Dati pubblicati in letteratura indicano che, a causa della crescente migrazione in Italia di individui provenienti da paesi dove circolano differenti sottotipi di HIV, questi sottotipi, sconosciuti in Italia fino a qualche tempo fa, hanno fatto la loro apparizione sul territorio nazionale. E' nota la differente virulenza dei diversi sottotipi di HIV, che è causa di differenti tassi di progressione della malattia e la loro diversa risposta sia ai farmaci antiretrovirali che ai candidati vaccinali di HIV. E', pertanto, estremamente importante monitorare la frequenza dei differenti sottotipi di HIV nella popolazione straniera e, conseguentemente, anche negli individui infettati da HIV nelle carceri. In considerazione di quanto premesso e della concentrazione, nella popolazione detenuta, di un elevato numero di persone ad alto rischio di infezione (persone che assumono sostanze d'abuso, migranti, promiscuità sessuale, persone senza fissa dimora, pratica del tatuaggio etc.) si è ritenuto opportuno condurre uno studio finalizzato alla rilevazione delle infezioni da HIV, attraverso l'impiego di test commerciali per il rilevamento nel siero/plasma degli anticorpi anti-HIV, come raccomandato dallo European Centre for Disease Prevention and Control. Lo *'Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane'* è stato condotto dal Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità.

Considerata la prevalenza media di infezione da HIV nelle carceri di circa il 2%, emersa da studi precedenti, si è stimato necessario saggiare circa 1500-2000 sieri/plasmi di individui detenuti, nelle carceri di Lombardia, Liguria, Emilia Romagna, Lazio, Campania Calabria, e Sardegna, per stimare la nuova prevalenza media. I sieri sono stati saggiati presso i laboratori del centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. L'offerta del test è stata condotta da personale sanitario qualificato già operante presso i centri partecipanti. L'accettazione dell'esame e dell'intervista, previa, acquisizione di consenso informato, sono stati su base volontaria e accompagnati dai necessari

interventi di pre e post counseling. I dati sensibili raccolti sono di esclusiva e completa gestione del soggetto titolare del diritto, che non ha ricevuto alcun compenso e/o altri vantaggi per l'adesione allo studio. L'analisi dei dati è stata formulata in maniera anonima e tale da non consentire in alcun modo di risalire all'identità del soggetto.

Allo scopo di identificare i sottotipi, circolanti all'interno della popolazione carceraria, elemento nuovo e mai valutato in studi precedenti, sia in Italia sia in altri Paesi, l'RNA di HIV è stato isolato ed amplificato, tramite PCR, dai plasmidi dei volontari risultati positivi per gli anticorpi anti-HIV; è seguita la determinazione della sequenza di specifiche regioni dei geni. Infine, i sieri prevalenti sono stati saggiati per l'avidità anticorpale per rilevare la presenza di infezioni recenti che potrebbero essere avvenute durante il periodo di detenzione. Il test di avidità anticorpale si basa sul principio che gli anticorpi nei primi sei mesi dall'infezione presentano una più bassa avidità verso gli antigeni di HIV rispetto a quella che si osserva nelle infezioni croniche (oltre sei mesi dall'infezione). Il "saggio di avidità" si basa su un test commerciale per la determinazione degli anticorpi anti-HIV (Abbott, AxSYM HIV 1/2gO), modificato per misurare l'avidità degli anticorpi verso gli antigeni di HIV. Il saggio determina un "Indice di Avidità" (Avidity Index, AI) tramite il quale è possibile identificare, con una sensibilità e specificità entrambe intorno all'85%, se la persona è stata infettata recentemente, entro sei mesi dal prelievo di sangue, o se l'infezione da HIV è superiore ai sei mesi (infezione cronica). Il saggio è stato messo a punto sia per il sottotipo B di HIV-1, diffuso nel nostro Paese, sia per altri sottotipi non-B, diffusi nei Paesi da dove, a grande maggioranza, proviene la popolazione carceraria. A questo riguardo c'è da precisare che lo studio di avidità, per la natura del test che presenta sensibilità e specificità, seppure elevate (intorno entrambe all'85%), tuttavia lontane dal 100%, non si intende per diagnosi individuale, ma viene utilizzato solamente per saggi epidemiologici. Nessuna comunicazione sulla presunta data di infezione è stata, pertanto, fornita al volontario detenuto che si è sottoposto al test. Questo aspetto è chiarito nel consenso informato che il volontario ha firmato.

Il monitoraggio delle infezioni, condotto in una popolazione così specifica, ha consentito di caratterizzare lo stato di diffusione dell'infezione da HIV nelle carceri, dalla sua prevalenza ai sottotipi circolanti, fino ad avere una stima dello stato precoce di infezione facilitando l'attuazione del tempestivo trattamento terapeutico. In particolare, l'offerta del test di avidità anticorpale, in concomitanza a quella del test di screening HIV standard (entrambi su base volontaria), è stata occasione per fornire alcune fondamentali indicazioni di prevenzione e di adesione al trattamento terapeutico.

L'obiettivo finale del progetto: Determinare la prevalenza dell'infezione da HIV, la presenza di infezioni da HIV recenti e i sottotipi di HIV circolanti nella popolazione detenuta negli Istituti Penitenziari di alcune Regioni (Puglia, Lazio, Calabria, Emilia Romagna, Liguria, Lombardia, Sardegna).

Gli obiettivi specifici:

1. valutare la prevalenza dell'infezione da HIV nelle singole popolazioni target;
2. rilevare i sottotipi di HIV infettanti nei casi prevalenti;
3. rilevare le infezioni recenti da HIV nei casi prevalenti;
4. fornire indicazioni di prevenzione, finalizzati alla popolazione target, valutabili attraverso gli indicatori ECDC e UNGASS.

HIV, TB e migranti

Nell'ambito del Progetto *"Promozione e tutela della salute della persona straniera attraverso l'individuazione e la sperimentazione di una metodologia di intervento nell'ambito delle malattie infettive"* è stato messo a punto un Modello Operativo relativo alla comunicazione della diagnosi e alla presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva, nonché predisposto e realizzato un percorso di formazione/aggiornamento, in tre edizioni, dal titolo *"La salute della persona immigrata: comunicazione della diagnosi e presa in carico nelle malattie infettive"* rivolto a operatori socio-sanitari.

Il progetto *'Applicazione del modello operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della tubercolosi in fasce di popolazioni migranti'* è stato realizzato dall'Unità Operativa "Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione -RCF" dell'Istituto Superiore di Sanità

Il Modello Operativo, è stato articolato in sei sezioni, che tracciano un percorso utile ad attivare processi efficaci di prevenzione, diagnosi e cura rivolti alla popolazione non italiana con patologia infettiva o a rischio di contrarne una. In particolare è stata posta attenzione all'infezione da HIV e alla tubercolosi:

1. Accoglienza
2. Accertamento diagnostico
3. Comunicazione della diagnosi e della prognosi
4. Opzioni di trattamento

5. Continuità delle cure
6. Supporto emotivo e sociale (trasversale in ogni fase del processo).

Il Modello ha la funzione di fornire agli operatori socio-sanitari impegnati nei Servizi di diagnosi e cura delle malattie infettive un percorso standardizzato che consente di poter rispondere in modo appropriato e mirato alla domanda di salute posta dalla persona immigrata, la quale a causa di condizioni di disagio sociale, potrebbe risultare maggiormente vulnerabile rispetto a patologie infettive come l'HIV e la tubercolosi. Tale percorso non va inteso in senso rigido ed immutabile, ma piuttosto come una mappa concettuale ed operativa, flessibile che deve essere necessariamente adattata alla singola persona, alla sua storia, al contesto socio-culturale di appartenenza, alla specifica patologia infettiva e deve, altresì, consentire di potenziare al meglio la Rete dei servizi socio-sanitari presenti sul territorio. Rete che potrebbe costituire un indispensabile supporto per la persona-utente.

In sintesi, la finalità del Modello Operativo è stata quella di costituire un protocollo di riferimento e, al contempo, uno strumento dinamico di lavoro, indispensabile per poter instaurare una relazione professionale efficace con la persona immigrata, accompagnarla nel processo diagnostico e, laddove necessario, in quello di cura e di assistenza della malattia infettiva.

Alla luce dei risultati conseguiti, l'Unità Operativa RCF ha rilevato la necessità di proseguire l'azione di prevenzione dell'infezione da HIV in alcune popolazioni particolarmente vulnerabili, quale la popolazione immigrata e di identificare strategie di intervento per diagnosi tempestive e cure appropriate della patologia tubercolare. Questo avvalendosi della collaborazione dell'Italian National Focal Point – Infectious Diseases and Migrant, Network di esperti coordinato dall'ISS dal 1997, che già nella precedente azione progettuale ha collaborato alla definizione del Modello Operativo.

Il Progetto ha rappresentato l'applicazione sul campo dei principi, delle strategie operative e delle metodologie comunicativo-relazionali, individuate nel Modello Operativo per la diagnosi e per la presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva.

Obiettivi specifici del progetto:

1. Realizzazione di un'indagine mirata ad identificare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali di alcune fasce di popolazione vulnerabile (relativamente alle patologie infettive) con particolare riferimento alle persone migranti.

2. Attivazione di percorsi di formazione/aggiornamento rivolti agli operatori socio-sanitari impegnati in Servizi di prevenzione, diagnosi e cura presenti in due province della Regione Lazio (Roma e Latina).
3. Applicazione del Modello Operativo per la comunicazione della diagnosi e per la presa in carico di persone immigrate, le quali accedano a Servizi di prevenzione, diagnosi, e cura.

HIV e test rapido salivare

Uno studio di prevalenza condotto negli USA nel 2003 ha mostrato che circa 1.1 milioni di soggetti sono affetti da infezione da HIV e che il 25% di questi non sa di avere contratto. Anche i dati europei pubblicati nelle relazioni delle Nazioni Unite sull'Hiv/Aids (Unaid) confermano che nell'Unione europea e nei Paesi vicini il numero di nuovi casi di infezione da HIV continua ad aumentare e che un'elevata percentuale di infezioni rimane non diagnosticata. Molte di queste persone scopre di essere sieropositivo poco prima o al momento della diagnosi di AIDS conclamata. Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato che la frequenza di ritardo diagnostico di infezione da HIV nei Paesi industrializzati varia tra 15% e 43%. Secondo i dati forniti dallo studio multicentrico italiano I.Co.NA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals), dei 968 pazienti arruolati dal 1997 al 2000, il 29% ha ricevuto la diagnosi di infezione dopo aver sviluppato una condizione definente l'AIDS o ad un livello già avanzato di immunodepressione (conta linfociti CD4 < 200 cell/mm³). Considerando i dati forniti dal Centro operativo Aids (COA), aggiornati al 2007, in Italia oltre il 60% dei casi di Aids non ha fatto terapia antiretrovirale prima della diagnosi. Questi dati dimostrano che attualmente in Italia, come negli altri paesi industrializzati, la percezione del rischio di contagio è bassa, soprattutto fra chi si infetta per via sessuale e fra gli stranieri. La diagnosi tardiva dell'infezione da HIV ha conseguenze negative sia a livello individuale che a livello di popolazione in quanto, le persone che ignorano di essere infette, comportano un maggior rischio di trasmissione. Per molti, inoltre, una volta ricevuta la diagnosi l'accesso alle cure non è immediato. Questi dati evidenziano l'importanza di favorire anche nei Paesi industrializzati una politica di prevenzione capace al contempo di favorire la diagnosi tempestiva di infezione, garantire l'accesso ai trattamenti antiretrovirali alle persone affette da HIV e di superare le disuguaglianze. In linea con l'iniziativa Advancing HIV Prevention avviata nel 2003 dai Centers for Disease Control (CDC), il Parlamento Europeo ha dichiarato nella risoluzione del 20 novembre 2008 sull'HIV/AIDS che è necessario formulare una strategia incentrata sui gruppi vulnerabili e ad alto rischio che promuova la diagnosi precoce di infezione da HIV e garantisca un tempestivo trattamento. Pertanto, è stata condotta la *'Sperimentazione di un intervento per favorire la diagnosi tempestiva*

dell'infezione da HIV attraverso l'offerta attiva di test rapido salivare dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive L. Spallanzani IRCCS (INMI) in collaborazione con le Associazioni della Consulta per la lotta all'AIDS del Ministero della Salute.

I target del progetto sono stati le popolazioni più vulnerabili cioè coloro che presentano un difficoltoso e/o ritardato accesso ai servizi sanitari e al test in particolare, persone povere, emarginate o a rischio di emarginazione (quali senza dimora, zingari, immigrati, specie se irregolari), donne trafficate, prostitute/i, consumatori di sostanze, MSM).

Lo sviluppo dei test rapidi per la diagnosi di infezione da HIV costituisce un elemento chiave nella politica di prevenzione dell'infezione adottata dai CDC per favorire l'accesso al test e la diagnosi di HIV. Questi dispositivi, infatti, sono semplici da usare, di facile lettura, forniscono una risposta in massimo 20 minuti, possono essere conservati a temperatura ambiente, non richiedono speciali attrezzature e possono essere eseguiti al di fuori dei contesti clinici tradizionali. Questo fornisce l'enorme vantaggio di poter raggiungere zone critiche e marginalizzate delle città e offrire il test a popolazioni ad alto rischio che difficilmente vengono raggiunte dai servizi sanitari. L'esecuzione del test rapido può essere utile nei programmi di distribuzione del metadone, o in quelli di scambio delle siringhe sterili. La diffusione del test rapido proprio in questi contesti permette di identificare gran parte dei soggetti che non sanno di avere contratto l'infezione. Uno studio condotto in USA tra il 2004 e il 2006 per valutare il livello di accettazione e la fattibilità dell'utilizzo del test rapido in contesti al di fuori dell'ambito sanitario, offerto a soggetti ad alto rischio ha mostrato che la percentuale di accettazione del test è risultata pari al 60%. Una revisione sull'utilizzo dei test HIV a risposta rapida ha evidenziato che, in relazione al contesto in cui vengono condotti i diversi studi la percentuale di accettazione del test rapido varia tra il 14% e il 98%.

La diffusione dell'uso del test rapido è considerato, inoltre, un importante strumento per ridurre la percentuale dei soggetti che non ritornano a ritirare i risultati del test (failure to return). Tra coloro che si sottopongono al test convenzionale è elevata la percentuale di failure to return. Dati diffusi dai CDC nel 2001 confermano che in USA nel 1998 il 48% dei soggetti sottoposti a test nell'ambito di programmi pubblici non è tornato a ritirare il risultato del proprio test. Al contrario, studi effettuati utilizzando il test rapido hanno mostrato che la percentuale di failure to return si abbassa notevolmente, in alcuni casi è addirittura azzerata. In particolare, la revisione di cui sopra ha evidenziato che le percentuali di soggetti che conoscono il risultato del test nei diversi studi varia tra il 27% e il 100%. Le percentuali più elevate si registrano proprio negli studi effettuati in contesti non strettamente sanitari (83% nei programmi di scambio di siringhe, 99.9% nei ricoveri per homeless). Inoltre, la possibilità di ricevere il risultato del test in pochi minuti è visto con favore dalla maggior

parte delle persone, che vivono con ansia e angoscia nei giorni di attesa del risultato del test convenzionale.

E' stato largamente dimostrato che i programmi estesi alla comunità rappresentano un approccio fondamentale e costo-efficace per determinare il rischio, favorire il test HIV e l'accesso alle cure nonché cambiare la cultura del rischio.

Il progetto prende spunto dalla sperimentazione dell'utilizzo del test OraQuick Advance HIV condotta dal Dipartimento di Malattie Infettive – Fondazione San Raffaele IRCCS a partire dal 2008, e da quanto emerso da alcune sperimentazioni rivolte a persone appartenenti a popolazioni vulnerabili.

A partire dal 2008 sino a al 2011, il Dipartimento di Malattie Infettive IRCCS San Raffaele, attraverso una serie di iniziative realizzate a Milano in diverse location (postazioni fisse o motorhome adeguatamente attrezzati) e rivolte alla popolazione generale, ha eseguito 4.398 test salivari HIV. In particolare, attraverso comunicazioni di promozione di luoghi e orari, sono stati effettuati 3.000 test in varie piazze cittadine utilizzando un motorhome, e 1.300 in postazioni fisse ambulatoriali (HSR e ASL Città di Milano). Di questi, 4.379 sono risultati negativi, mentre sono stati rilevati 19 casi di positività (0,4%) confermati anche dal controllo ematico.

Parallelamente, sempre a Milano è stata condotta una piccola sperimentazione rivolta a due gruppi vulnerabili (IDU e Migranti) in servizi a bassa soglia. A novembre-dicembre 2010 sono state realizzate 5 giornate di esecuzione di test OraQuick Advance HIV presso i due centri individuati (3 OSF, 2 DropIn). Al DropIn nei 2 giorni hanno avuto accesso 74 persone, 33 si sono sottoposte al test. All'OSF nei 3 giorni hanno avuto accesso 442 persone, a cui è stato proposto di effettuare il counselling pre-test; 166 hanno accettato. In 17 casi si è ritenuto di non procedere per difficoltà comunicativo-linguistiche e 1a persona ha deciso di rinunciare. Complessivamente 181 persone si sono sottoposte al test. 7/181 persone erano italiane; 116 di sesso maschile e 65 di sesso femminile.

In 180 casi il test HIV è risultato negativo, 1 caso dubbio è stato inviato per l'esecuzione di esami ematici di conferma risultati negativi. 133 persone non avevano mai eseguito il test, 48 avevano ricevuto un precedente esito negativo. I rischi, laddove riferiti riguardano in 112 casi sesso non protetto; in 2 rottura condom; in 5 uso promiscuo di siringhe. Durante i colloqui di counselling le persone hanno dichiarato di gradire la minore invasività del test con tampone salivare e la quasi immediata (20 min di attesa) comunicazione dell'esito.

A Roma è stata condotta una indagine in Collaborazione tra INMI Spallanzani e Fondazione Villa Maraini sull'uso di test ematici rapidi in programmi di riduzione del danno. In totale sono stati arruolati 1058 soggetti. 30 soggetti sono stati esclusi: 25 perché già a conoscenza dell'infezione, 3 per

la insufficiente comprensione della lingua italiana e 2 perché di età <18 anni. Il test HIV è stato offerto a 1028 soggetti. 323 soggetti non hanno accettato di sottoporsi al test. In particolare, il 56% ha rifiutato perché aveva già effettuato un test HIV di recente; solo 8 soggetti hanno dichiarato di non ritenere il test rapido affidabile. In totale sono stati testati 705 soggetti: 40% IDU, 24% nIDU e 23% stranieri. Il 43% dei testate non aveva mai effettuato un test HIV in precedenza. Dei 705 soggetti testati, 8 (1.1%) sono risultati positivi. Tuttavia, 7/8 soggetti (87.5%) preliminarmente positivi non sono ritornati per effettuare il test di conferma. 1 solo soggetto è stato sottoposto al WB, che ha confermato la diagnosi di infezione da HIV.

In Europa sono state condotte diverse sperimentazioni. Tra le più significative si segnala quella promossa da anRS (Agenzia nazionale di ricerca sull'HIV) e AIDES una delle principali organizzazioni di lotta all'AIDS francesi, rivolta alla popolazione MSM, dove in un periodo di 10 mesi sono stati effettuati 342 test presso un centro dedicato. Di questi, 332 sono risultati negativi, mentre 10 (2,9%) sono risultati positivi.

L'obiettivo generale del progetto:

Valutare accettabilità ed efficacia pratica della offerta di test rapido salivare per HIV in diversi contesti.

Gli obiettivi specifici.

- Paragonare l'accettabilità del test salivare per HIV in diversi contesti.
- Studiare l'efficacia pratica di programmi di offerta attiva in termini di nuove infezioni identificate su test effettuati e persone giunte alle cure su test effettuati.
- Identificare le caratteristiche delle persone che si non presentano alle cure dopo avere ricevuto un test positivo.
- Confrontare lo stato di infezione tra pazienti identificati nel programma e pazienti risultati positivi in servizi di counseling e test volontario "tradizionali".

Sono stati individuati, attraverso le Associazioni della Consulta, luoghi di proposta del test, disseminati sul territorio nazionale e rivolti alle diverse popolazioni oggetto di indagine, che possano garantire l'esecuzione di almeno 200 esami nel periodo di sperimentazione.

I luoghi per lo svolgimento dello studio sono stati raggruppati in tre tipologie:

- Sedi di associazioni - eseguiti in questi luoghi circa 1500 test rivolti alla comunità locale.

- Servizi sanitari per migranti - eseguiti in questi contesti 1000 test offerti alle persone che si rivolgono per qualsiasi motivo a questi servizi.
- Servizi a bassa soglia per le dipendenze e unità mobili- eseguiti in questi servizi 1000 test offerti a tutti gli utenti

Il test rapido salivare è stato proposto a persone appartenenti alle popolazioni target mai sottoposte ad un test per HIV o il cui ultimo test, con esito negativo, risaliva ad almeno 3 mesi prima.

È stato predisposto e attuato un protocollo sperimentale con counselling pre e post, consenso informato, procedura di corretto prelievo, esecuzione e lettura dei risultati del test, accompagnamento delle persone con esito del test positivo o dubbio alla esecuzione dei test di conferma in sedi di secondo livello e alla eventuale presa in carico. Per ogni persona contattata sono state raccolte in forma anonima le principali caratteristiche socio-demografiche e informazioni su comportamenti a rischio. Prima dell'avvio della sperimentazione sul campo, almeno un operatore sanitario (responsabile per ciascuna sede di proposta del test: dell'intero procedimento e della restituzione dei risultati) è stato formato alla corretta esecuzione del test.

Il progetto ha permesso di avere informazioni attendibili sulla efficacia in condizioni di routine di modalità di offerta del test al di fuori di contesti sanitari tradizionali. Questa informazione è utilizzabile dai servizi sanitari regionali nel contesto della programmazioni di interventi finalizzati a favorire la diagnosi tempestiva dell'infezione da HIV.

INTERVENTI DI PREVENZIONE DELL'INFEZIONE DA HIV

Da circa un trentennio si assiste ad un costante consolidamento ed incremento delle attività di counselling rivolte a prevenire la diffusione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), nonché a migliorare la qualità di vita delle persone che ne sono direttamente o indirettamente coinvolte e potenziare la performance comunicativo-relazionale degli operatori socio-sanitari. In questo ambito, l'insieme delle competenze cliniche e di ricerca riguardanti gli interventi di counselling si è focalizzato su due distinti filoni. Da un lato sono state sviluppate linee di indagine sulle risposte psico-sociali alla malattia e alle diverse implicazioni che ciascuna patologia può comportare per il malato, per i suoi familiari, per l'equipe socio-sanitaria e per l'intera comunità. Dall'altro, è stata studiata l'influenza dei fattori psicologici, comportamentali e sociali sul rischio di malattia, sull'aderenza alle terapie e sulla prevenzione/riduzione dei "comportamenti a rischio".

Nonostante il lungo periodo di tempo trascorso, ancora si è lontani da ottimali e capillari livelli di sviluppo e di applicazione delle competenze di counselling da parte dell'operatore socio-sanitario impegnato in relazioni professionali telefoniche e vis a vis, finalizzate a fornire risposte scientifiche

alle molteplici tematiche inerenti le IST, che direttamente o indirettamente possono coinvolgere il singolo individuo.

Due ordini di fattori caratterizzano questo scenario. Il primo, che sotto la denominazione di "counselling" viene compresa una molteplicità di interventi, che riflettono differenti concezioni dello stesso, diverse matrici di derivazione e altrettante difformità nelle modalità di conduzione. Il secondo fattore, strettamente connesso al precedente, consiste nel fatto che in assenza di una chiara (anche se non univoca) determinazione dell'intervento di counselling, tutto il capitolo sulla valutazione dello stesso e, in particolare, sull'individuazione di indicatori di processo e di outcome, rischiano di perdere significato, ovvero di offrire risposte tutt'altro che esaustive circa l'efficacia, la specificità, l'appropriatezza e l'opportunità dell'applicazione della metodologia del counselling in un determinato contesto socio-sanitario. Ne deriva la necessità di individuare indicatori di processo e di outcome dell'intervento di counselling, identificando altresì punti di forza e criticità, tendenze e possibili suggerimenti utili alla programmazione e alla gestione di interventi di prevenzione delle IST e nello specifico dell'HIV, attuati attraverso il mezzo telefonico. A fronte di un'ampia diffusione degli interventi definiti come counselling nell'area sanitaria, la realtà scientifica italiana, diversamente da quella internazionale, non è stata ancora in grado di fornire una definizione operativa ed univoca del processo di counselling e di consentire l'individuazione di indicatori per la valutazione dello stesso. La revisione critica della letteratura su questi argomenti evidenzia chiaramente l'impossibilità di indicare la portata dell'entità del counselling proprio per la grande disparità di interventi messi in atto. Sulla base dei risultati derivanti dalla realizzazione della ricerca pluriennale "*Valutazione di un intervento di HIV/AIDS counselling rivolto a cittadini stranieri*" (Macroarea progettuale: "*Valutazione degli interventi per ridurre il rischio di infezione in individui appartenenti a strati di popolazione marginali o affetti da morbidità psichiatrica*") promosso e finanziato dal Ministero della Salute negli anni 2005-2008, è stato possibile individuare indicatori di struttura, di processo e di risultato - con i relativi criteri e standard - sperimentati nella valutazione di un'attività di HIV/AIDS counselling rivolta ad una popolazione di persone migranti.

Il progetto '*Individuazione di indicatori di processo e di outcome nell'intervento di counseling telefonico mirato alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse*' condotto dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore Sanitaria, ha proseguito ed esteso il lavoro iniziato precedentemente, al fine di costruire un sistema di valutazione dell'intervento di counselling telefonico (potenzialmente anche vis a vis), nell'ambito delle IST.

La concreta realizzazione del progetto è risultata fattibile grazie alla collaborazione di 23 Helpline, appartenenti a strutture pubbliche e non governative, aderenti alla Re.Te.AIDS. Network di esperti sull'HIV/AIDS counselling telefonico coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, che dal 2008 collaborano alla messa a punto di una metodologia di intervento di counselling telefonico standardizzata sia nei contenuti tecnico-scientifici che comunicativo-relazionali.

Facendo riferimento alla centralità della persona e alla sua domanda di salute, si deve rimarcare l'importanza dell'attivazione di processi di valutazione soprattutto rispetto alla necessità di classificare, descrivere e misurare ciò che avviene durante l'interazione professionale tra l'operatore socio-sanitario con competenze di counselling e la persona-utente. Lo scopo è quello di predisporre piani operativi e strategie efficaci volti a favorire l'invio mirato e la fruibilità dei Servizi da parte dei diversi target. Più precisamente, è importante conoscere come interviene l'operatore e quali metodologie applica nel processo di prevenzione (primaria, secondaria, terziario). Per i motivi sovraesposti, alla valutazione dell'intervento di counselling telefonico e alla possibile successiva implementazione di un modello standardizzato di counselling vis a vis per la prevenzione e la gestione delle IST, deve affiancarsi un'attività formativa comune e condivisa rivolta sia ad operatori impegnati nell'attività di counselling telefonico, sia ad operatori dei Servizi territoriali preposti alla prevenzione, diagnosi e cura delle IST. Risulta, inoltre, indispensabile l'individuazione di precisi criteri utili per misurare l'impatto dell'intervento sulla persona che afferisce alle Helpline e ai Servizi territoriali. La realizzazione del Progetto con il coinvolgimento della Re.Te.AIDS ha permesso di ottenere risultati trasferibili non solo ad altre Helpline, ma ha consentito anche di individuare strumenti applicabili in differenti tipologie di Servizi sanitari territoriali impegnati nella prevenzione, diagnosi e cura delle IST. Infatti, gli indicatori di processo e di outcome messi a punto per il counselling telefonico, potrebbero essere ricalibrati e sperimentati per la valutazione di interventi di counselling vis a vis.

OBIETTIVO GENERALE

Individuare indicatori specifici e valutare il processo e l'efficacia dell'intervento di counselling nella relazione professionale tra operatore socio-sanitario» impegnato nelle Helpline e persona a rischio o con patologie sessualmente trasmesse, attraverso il coinvolgimento della Rete dei Servizi di HIV/AIDS/IST counselling (Re.Te.AIDS).

OBIETTIVO SPECIFICO 1

Applicare operativamente e monitorare una metodologia standardizzata e condivisa dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico attraverso moduli formativi di aggiornamento rivolti agli operatori impegnati nella Re.Te.AIDS.

OBIETTIVO SPECIFICO 2

Implementare e standardizzare un intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico nella relazione tra operatore e persona a rischio e/o con patologie sessualmente trasmesse.

OBIETTIVO SPECIFICO 3

Individuare indicatori specifici (di processo, di risultato e di efficacia) dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico.

OBIETTIVO SPECIFICO 4

Valutare l'efficacia di un intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico mirato a gruppi di target vulnerabili.

Accesso, strategie di offerta attiva e modalità di gestione ed esecuzione del test HIV

Si stima che in Italia, analogamente ad altri paesi europei, vi sia una proporzione consistente di persone con infezione da HIV (circa un terzo) che non è a conoscenza del proprio stato di sieropositività. E' peraltro stato dimostrato che circa il 30% delle diagnosi di infezione da HIV viene effettuata in persone che sono già in stato avanzato di malattia (linfociti CD4 < 200/mm³ e/o patologie indicative di AIDS) e comunque quasi il 60% delle diagnosi di AIDS viene fatta in persone con tardivo riconoscimento dell'infezione da HIV. Questo fenomeno determina diverse conseguenze negative.

In primo luogo la persona con HIV diagnosticata tardivamente non ha l'opportunità di iniziare nei tempi ottimali la terapia antiretrovirale ed ha, da una parte, un rischio più elevato di giungere ad una fase conclamata della malattia e dall'altra una ridotta probabilità di un pieno recupero immunologico una volta iniziato il trattamento farmacologico.

In secondo luogo la mancanza di consapevolezza dello stato di infezione può favorire un'ulteriore diffusione del contagio. E' stato, infatti, dimostrato che le persone con infezione da HIV riducono, in parte o completamente, i comportamenti a rischio di trasmissione dell'infezione una volta informati del loro stato. Inoltre, vi sono evidenze di un'efficacia di interventi di prevenzione della

diffusione del contagio indirizzati alle persone con infezione da HIV nota. In terzo luogo la terapia antiretrovirale, riducendo sensibilmente la carica virale può anche contribuire a limitare la diffusione del contagio. Infatti, una persona consapevole del proprio stato sierologico che assume una terapia efficace ha un rischio molto ridotto di trasmettere l'infezione agli altri. Dati di programmi di sorveglianza sull'incidenza di nuove infezioni in paesi, sia occidentali che in via di sviluppo, hanno mostrato una tendenza alla riduzione delle infezioni proporzionale all'incremento delle diagnosi e di trattamento dell'infezione, infine, le donne gravide consapevoli di avere l'infezione da HIV possono accedere ai programmi di profilassi materno-fetale che riducono drasticamente la trasmissione del virus al nascituro. I dati del "*Progetto di ricerca per l'individuazione e la sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione al test di screening HIV*" (finanziato dal Ministero della Salute, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e realizzato con il contributo delle Associazioni facenti parte della Consulta di Lotta all'AIDS) evidenziano una situazione di estrema disomogeneità dell'offerta del test HIV oggi in Italia e, con frequenze importanti su alcuni aspetti procedurali fondamentali, il non rispetto della Legge 135/90 e la difformità da quanto suggerito dagli organismi internazionali. In particolare evidenziano come, nei Centri coinvolti nell'indagine, manchi una comune modalità di esecuzione del test, in particolar modo per quanto riguarda gratuità, anonimato e colloquio di counselling pre e post test. Inoltre vi è una tendenza ormai pluriennale a non testare gli utenti in trattamento per le principali infezioni quali quelle da HIV, HCV e HBV. La percentuale nazionale media di utenti dei S.erT sottoposti al test HIV è risultata nel 2009 solo del 37,3% degli utenti testabili e presenti all'interno dei servizi (Dati del Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri). Nel nostro Paese diverse Regioni hanno elaborato in questi anni documenti di indirizzo sul test per HIV. E' mancata tuttavia l'elaborazione condivisa di una politica nazionale su questo tema che tenesse conto della mutata situazione epidemiologica, delle nuove possibilità terapeutiche e del modificarsi degli atteggiamenti, sia della popolazione che degli operatori sanitari nei confronti dell'infezione. Inoltre, le attività di formazione per gli operatori della sanità non direttamente coinvolti nel problema sono notevolmente diminuite negli ultimi anni. Questi fatti possono avere contribuito sia a determinare le disomogeneità rilevate a livello nazionale, sia a rallentare il cambiamento delle politiche attuate dai servizi sanitari.

È stato, pertanto, condotto un '*Progetto di elaborazione di un documento di indirizzo sull'accesso, le strategie di offerta attiva e le modalità di gestione ed esecuzione del test per la diagnosi dell'infezione da HIV attraverso una conferenza di consenso*' dall'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS, Roma con il contributo delle Associazioni facenti parte

della Consulta. È stato sviluppato un nuovo documento di indirizzo sul test per HIV, focalizzando l'attenzione su di una serie di aspetti che possono essere considerati delle priorità principalmente sulla base delle considerazioni epidemiologiche e cliniche.

I temi affrontati sono stati:

- 1) Le popolazioni target per l'offerta attiva del test.
- 2) Le modalità dell'offerta ed i problemi del consenso.
- 3) La gestione dei risultati.
- 4) I problemi tecnici relativi all'esecuzione del test, incluso l'utilizzo dei test rapidi.

Per lo sviluppo del documento è stata seguita la metodologia proposta dal PNLG, scegliendo gli strumenti più appropriati sulla base della natura dei quesiti e della disponibilità di evidenze scientifiche. Rispetto a questo ultimo aspetto, si è proceduto in primo luogo a partire da linee guida ed altri documenti di indirizzo disponibili, ricorrendo solo dove indispensabile alla revisione della letteratura primaria. In particolare, in considerazione della natura dei possibili quesiti principali è apparso adeguato procedere secondo il metodo della Conferenza di Consenso.

Il progetto si è concluso con la stesura del documento finale previsto. Il gruppo di lavoro del progetto ha incluso persone che hanno partecipato attivamente alle attività di ricerca ed intervento in questo settore negli ultimi anni e che hanno una specifica competenza nel processo di revisione delle evidenze. Le Associazioni partecipanti, in particolare, sono state responsabili della raccolta e della sintesi dei dati relativi all'impatto sociale ed alla accettabilità delle diverse politiche di offerta del test.

OBIETTIVO GENERALE

Contribuire migliorare la tempestività della diagnosi di infezione da HIV in Italia.

OBIETTIVO SPECIFICO

Sviluppare documento di consenso sulle politiche di accesso, offerta attiva, ed esecuzione del test per HIV attraverso una conferenza di consenso.

ESTHER

L'infezione da HIV continua ad essere una delle principali minacce alla salute delle persone che vivono nei Paesi del Sud del mondo. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2009 33,3 milioni di persone erano portatrici del virus, di cui più di 30 milioni nei paesi a basso e medio reddito.

Le valenze etiche, socio-sanitarie, ma anche politiche ed economiche di tale situazione hanno portato progressivamente la comunità scientifica ad intraprendere iniziative mirate a contrastare la diffusione dell'infezione a livello globale. Per questo motivo, a partire dall'anno 2000, sono state implementate importanti iniziative (il Fondo Globale per combattere l'AIDS, la tubercolosi e la malaria - Global Fund-, The U.S. Presidenti Emergency Pian for AIDS Relief – PEPFAR -, Joint United Nation Programme On HIV/AIDS –UNAIDS-) finalizzate a supportare la lotta contro le cosiddette malattie della povertà (AIDS, TB e malaria) ed il loro devastante effetto nei paesi più poveri del pianeta. Nel novero di tali iniziative si colloca anche il recente vertice delle Nazioni Unite per la lotta all'AIDS tenutosi a New York (8-11 giugno 2011). I Paesi membri, compresa l'Italia, hanno sottoscritto una Dichiarazione con la quale si impegnano ad intraprendere tutti gli interventi necessari a combattere l'infezione da HIV in ogni parte del Mondo per il conseguimento degli obiettivi del millennio.

L'Africa sub sahariana, secondo le stime più recenti (anno 2009) rimane la regione maggiormente colpita dalla pandemia di HIV/AIDS con più di 22 milioni di persone (adulti e bambini) che vivono con l'HIV. In particolare nel 2009 la prevalenza di HIV nella popolazione di età compresa tra 15 e 49 anni è risultata del 5% mentre sono risultati 1,8 milioni di nuovi casi di infezione e 1,3 milioni di decessi dovuti all'AIDS. Nella terza decade della pandemia, malgrado i notevoli sforzi che hanno portato all'istituzione del Global Fund nel 2001 e successivamente del Pefpar-USA, l'accesso ai farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV è ancora un miraggio per la maggior parte delle persone che vivono nell'Africa sub-sahariana. Dei 10,6 milioni di persone HIV positive che necessitano di terapia antiretrovirale (ARV), solo 4 milioni (circa il 37%) hanno l'effettiva possibilità di accedervi. Gli effetti della terapia ARV sulla riduzione della mortalità legata all'AIDS sono evidenti nell'Africa sub sahariana: nel 2009 il numero dei decessi dovuti all'AIDS si è ridotto del 20% rispetto al 2004, quando è iniziata la diffusione della terapia ARV nel Sud del mondo. La fragilità dei sistemi sanitari dell'Africa sub-sahariana, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione l'accesso ai servizi di prevenzione e cura e assicurare gli standard assistenziali applicati dai paesi del Nord del mondo.

Il divario esistente tra paesi ricchi e paesi poveri per quel che riguarda la qualità dell'assistenza rimane enorme ed inaccettabile.

Si riportano di seguito alcuni tra i principali fattori ritenuti alla base di tali disuguaglianze.

1. La limitata disponibilità di farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV. Nei paesi dell'Africa

sub-sahariana sono attualmente disponibili solo alcuni farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV e soprattutto per il trattamento di prima linea. Ulteriore conferma della urgente necessità di accedere alla terapia ARV e di assumerla nella maniera più efficace è la recente acquisizione secondo la quale l'abbattimento della carica virale comporta una riduzione dell'infettività pari al 97% se i pazienti vengono trattati precocemente ad alti livelli di CD4+. Il concetto che ne deriva è quello di TASP (treatment as prevention), ossia "trattamento come prevenzione", già sperimentato nel campo di altre patologie trasmissibili e di probabile efficacia nel ridurre drasticamente l'incidenza di nuovi casi d'infezione a livello di popolazione.

2. La mancanza di adeguate strutture laboratoristiche per il controllo dell'infezione e della terapia. La mortalità nei primi sei mesi dall'inizio del trattamento è maggiore nei paesi poveri e questo potrebbe essere la conseguenza di un inizio tardivo della terapia. In generale, nei paesi poveri, si inizia la terapia basandosi soltanto sulla stadiazione clinica dell'OMS e non sulla conta dei linfociti CD4. Si inizia il trattamento quando insorgono segni e sintomi di grave immunodepressione, mentre nei paesi ricchi ci si basa sul monitoraggio dei linfociti CD4 e della viremia, iniziando il trattamento prima che insorgano pericolose patologie opportunistiche. Allo stesso modo il controllo periodico della carica virale permetterebbe di monitorare l'andamento della malattia ed intervenire in caso di progressione della stessa.

3. La scarsa disponibilità di personale sanitario, soprattutto medico, adeguatamente preparato per l'assistenza a pazienti con infezione da HIV. Tale carenza ha lasciato crescente spazio al "task shifting", ossia il passaggio di compiti al personale sanitario meno specializzato. Una riorganizzazione della forza lavoro basata sul task shifting può riflettersi in un impiego più efficiente delle risorse umane disponibili. Ad esempio, in un contesto di carenza di personale medico, un infermiere qualificato potrebbe essere abilitato a prescrivere, oltre che a somministrare, la terapia ARV.

4. La bassa "retention" dei pazienti alla cura è una delle principali barriere al successo del trattamento in Africa. Nell'Africa subsahariana la retention dei pazienti in terapia ARV è stata stimata pari al 75% a 12 mesi dall'inizio del trattamento e al 67% a 24 mesi. Risultano pertanto prioritari sia studi specifici con l'obiettivo di indagare eventuali variabili precettive di bassa retention e sia interventi mirati a migliorare il coinvolgimento dei pazienti nel programma terapeutico e ad aumentarne la consapevolezza in merito all'importanza del trattamento.

5. La mancanza di interventi sanitari integrati per la prevenzione e la cura delle malattie. La TB, ad esempio, rimane una delle malattie infettive che maggiormente colpisce le regioni africane con un tasso di incidenza del 30% e un tasso di prevalenza del 450 x 100.000. La TB è la maggiore causa di

morte tra le persone che vivono con l'HIV/AIDS. L'integrazione delle attività mirate a contrastare l'associazione TB/HIV è essenziale per assicurare che la prevenzione, la diagnosi e il trattamento in questi pazienti siano portati avanti nel modo più opportuno, in modo da ridurre il carico della TB tra le persone che vivono con l'HIV/AIDS e ridurre il carico di HIV tra i pazienti affetti da TB.

In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello sub-sahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili e una maggiore efficacia degli interventi. Il progetto ESTHER Itala si propone di fornire un contributo al miglioramento della cura del paziente con HIV/AIDS attraverso un approccio olistico che comprenda la formazione del personale sanitario operante presso le strutture sanitarie locali (medici, infermieri, tecnici di laboratorio e operatori sanitari), il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e delle Associazioni dei pazienti e l'utilizzo tempestivo ed efficace della terapia ARV. A oggi, ancora molto rimane da apprendere sul corretto uso della terapia ARV e le modalità di ottimizzarne l'efficacia e ridurre i costi nell'ambito dei paesi del Sud del mondo. Nonostante gli studi condotti nel Nord del mondo abbiano prodotto dati significativi, tali risultati non sono tuttavia trasferibili nei Paesi in via di sviluppo, sia per numerosi ostacoli di tipo culturale e politico che per notevoli diversità sul piano epidemiologico e clinico.

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della Sanità Italiano e Francese, il Progetto prevedeva che centri clinici di Paesi Europei potessero "gemellarsi" con altrettanti centri clinici africani, per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati affetti da HIV.

Il Progetto si è esteso a diversi Paesi Europei (Spagna, Portogallo, Grecia, Germania, Norvegia, Lussemburgo) oltre all'Italia che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità, che ha coordinato l'impegno del nostro Paese. Le attività dei centri italiani a livello africano sono state diverse e molto apprezzate. La maggior parte dei centri clinici italiani ha beneficiato di importanti co-finanziamenti perché, ovviamente, il finanziamento erogato dall'ISS è stato esiguo, anche se è servito e serve tuttora a mantenere in rete i singoli progetti. Inoltre esperti e professionisti sia dell'ISS che dei centri associati al programma rappresentano, sempre più spesso, l'Italia in ambito internazionale, e ciò costituisce un valore aggiunto del programma. Va sottolineato come in questi mesi l'ISS e il personale dei centri coinvolti abbiano portato avanti soprattutto un'attività di formazione in loco, attraverso le missioni del

proprio personale nei paesi africani. Tale attività rinforza la capacità progettuale e scientifica italiana in ambito internazionale. La partecipazione italiana all'alleanza Europea ESTHER, è stata basata su una rete di 8 centri clinici e di ricerca italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana. Obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza di popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei paesi sub-sahariani. I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali hanno finora contribuito allo sviluppo del progetto attraverso attività assistenziali, didattiche e di ricerca, di seguito brevemente descritte:

- realizzazione in loco di specifici percorsi di formazione per personale sanitario e socio-assistenziale;
- permanenza in loco di personale sanitario specializzato per facilitare il trasferimento di competenze tecniche per la gestione ottimale della terapia antiretrovirale;
- realizzazione di specifici programmi di intervento per la prevenzione della trasmissione materno-infantile;
- miglioramento del monitoraggio clinico e laboratoristico dei pazienti in terapia antiretrovirale;
- miglioramento dell'organizzazione sanitaria locale;
- realizzazione di modelli di intervento sanitario mirati alla diagnosi precoce.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare e invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura.

L'obiettivo specifico che il progetto intende conseguire al termine del progetto, è quello di migliorare la cura del paziente con infezione da HIV e delle principali patologie associate (TB e altre infezioni opportunistiche) presso le SS partecipanti al progetto. Il raggiungimento di tale obiettivo richiede l'adozione di un approccio multidisciplinare contestualizzato alle realtà locali e che preveda, oltre alle attività formative, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'ottimizzazione d'utilizzo della terapia ARV per una migliore e più duratura risposta.

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 A.I.D.S. 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 2011 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 propone 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 2009) e numero dei casi di AIDS rilevati nell'anno 2011 (fonte: ISS, rapporto COA anno 2011 aggiornamento 31/12/2010), 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 Sardegna, Valle d'Aosta, Friuli Venezia Giulia e le province autonome di Trento e di Bolzano, mentre per la regione Siciliana sono state operate le previste riduzioni, di cui al comma 830 della articolo 1 della legge 296 del 27 dicembre 2006, pari al 49,11 %.

2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'
PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA
LOTTA ALL'AIDS - 2011

INTRODUZIONE

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 dell'ISS, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate in tre grandi categorie:

I. Attività di sorveglianza e di servizio, in stretto coordinamento con istituzioni internazionali, nazionali e regionali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) o gestite e realizzate direttamente dall'ISS con la collaborazione, ove richiesta, di Centri esterni.

II. Attività di ricerca, attuata mediante finanziamenti di origine internazionale e nazionale (Programma Nazionale AIDS, fondi del Ministero della Salute, del Ministero degli Affari Esteri, del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, di Istituzioni private italiane, dei Progetti della Comunità Europea, del WHO, del Global Fund, della Global Vaccine Enterprise, della Bill & Melinda Gates Foundation...ecc).

III. Attività di formazione con erogazione di crediti formativi, nonché attività di consulenza e di controllo con supporto tecnico/scientifico, teorico e pratico, a Centri ed Istituti italiani.

ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO IN ISS

2.1. REGISTRO AIDS

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 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. La sorveglianza dei casi di AIDS è gestita dal Centro Operativo AIDS.

Dal 1982 al dicembre 2011 sono stati notificati 63.891 casi di AIDS. Di questi il 77,2% sono di sesso maschile, l'1,2% in età pediatrica o con un'infezione trasmessa da madre a figlio e l'8,9% stranieri. In totale a dicembre 2011, 39.542 (61,9%) pazienti risultavano deceduti per AIDS.

Nel 2011 sono stati notificati 1.260 nuovi casi di AIDS.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti, sia maschi, sia femmine, mostra un aumento nel tempo. L'andamento dei tassi d'incidenza per anno di diagnosi mostra un incremento dei casi fino al 1995, seguito 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 33,7% dei malati ha fatto uso di terapie antiretrovirali (dati relativi ai pazienti con anno di diagnosi > 1995). 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 (Centro Operativo AIDS) dell'ISS 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).

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 sotto notifica 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 e che la sopravvivenza delle persone con AIDS a 2 anni dalla diagnosi è più che raddoppiata in seguito all'introduzione della HAART nel 1996, passando dal 31% negli anni 1990-1995, al 66% nel periodo 1996-1998, per raggiungere il 75% nel 2006. È stato

rilevato, inoltre, il persistere di un rischio di morte più alto nei casi di età superiore ai 50 anni, nei tossicodipendenti e nei casi di AIDS affetti da linfomi non-Hodgkin (soprattutto i linfomi primitivi cerebrali). Rispetto alle donne della popolazione generale affette da carcinoma della cervice uterina, le donne con AIDS presentano ancora una aspettativa di vita inferiore, una osservazione che indica la necessità di intensificare ulteriormente gli sforzi per la diagnosi precoce di questo tumore.

2.2. SORVEGLIANZA DELL'INFEZIONE DA HIV

Le limitate conoscenze dell'effetto delle nuove terapie sulla durata dell'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.

Il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali (attualmente denominato Ministero della Salute), con Decreto in data 31.03.2008 (GU n. 175 del 28.07.08), ha promosso l'attivazione del Sistema di Sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Come indicato nel decreto, l'Istituto Superiore di Sanità ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare tali dati e di assicurare un pronto ritorno delle informazioni. La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezioni da HIV è gestita dal Centro Operativo AIDS.

La sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che riporta i dati relativi alle persone che risultano positive al test HIV per la prima volta, è stata attivata nel 2010 in tutte le regioni italiane, ad eccezione della regione Sardegna, dove è stata attivata solo nella provincia di Sassari. I dati riportati da questo Sistema di Sorveglianza indicano che nel 2010 sono stati diagnosticati 5,5 nuovi casi di HIV positività ogni 100.000 residenti. L'incidenza è maggiore al centro-nord rispetto al sud-sole. L'incidenza è di 4,0 nuovi casi tra italiani residenti e 20,0 nuovi casi tra stranieri residenti. Nel 2010 quasi una persona su tre diagnosticate come HIV positive è di nazionalità straniera.

Negli ultimi 12 anni si osserva, nelle aree per le quali il dato è disponibile, una lieve diminuzione dell'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, da attribuire principalmente alla diminuzione di incidenza tra consumatori di sostanze per via iniettiva, mentre l'incidenza è rimasta costante sia per gli eterosessuali che per gli MSM (maschi che fanno sesso con maschi). Nel 2010 la

maggioranza delle nuove infezioni è attribuibile a contatti sessuali non protetti, che costituiscono l'80,7% di tutte le segnalazioni (eterosessuali 49,8%, MSM 30,9%).

Le persone che hanno scoperto di essere HIV positive nel 2010 hanno un'età mediana di 39 anni per i maschi e di 35 anni per le femmine.

Oltre un terzo delle persone con una nuova diagnosi di HIV viene diagnosticato in fase avanzata di malattia e presenta una rilevante compromissione del sistema immunitario (numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L). Queste persone che scoprono di essere HIV positive in ritardo (linfociti CD4 inferiore a 200 cell/ μ L) hanno mediamente più di 40 anni di età, hanno contratto l'infezione prevalentemente attraverso contatti eterosessuali e sono più spesso stranieri.

Le stime effettuate usando il metodo proposto dall'UNAIDS indicano che il numero delle persone viventi con infezione da HIV (compresi i casi con AIDS e le persone che ignorano di essere infette) è aumentato passando da 135.000 casi nel 2000 a 157.000 casi nel 2010, principalmente per effetto della maggiore sopravvivenza legata alle terapie antiretrovirali che comportano un aumento progressivo del numero delle persone HIV positive viventi.

I cambiamenti relativi che si osservano nel 2010 rispetto al 2000 sono: l'aumento delle infezioni acquisite attraverso contatti sessuali, la diminuzione delle persone che si sono infettate attraverso il consumo di sostanze per via iniettiva, l'aumento di casi in persone straniere, la diminuzione della quota di infezioni in donne e l'aumento di casi in persone con oltre 50 anni di età.

Analogamente ad altre nazioni europee, si stima che un sieropositivo su quattro non sappia di essere infetto. Attualmente, in Italia la principale via di trasmissione è rappresentata dai contatti sessuali non protetti, che tuttavia non vengono sufficientemente percepiti come a rischio, in particolare dalle persone di età matura.

I dati di questi due Sistemi di Sorveglianza sono diffusi annualmente attraverso la pubblicazione nel Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, e attraverso la predisposizione di diapositive riassuntive, usufruibili da tutti e rese disponibili in occasione della Giornata Mondiale di lotta all'AIDS - Primo Dicembre.

I dati italiani delle diagnosi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV sono inviati periodicamente all'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per un'analisi globale della situazione europea. Vengono pubblicati annualmente nel "Surveillance HIV/AIDS surveillance in Europe" pubblicato dall'ECDC e accessibile dal sito www.ecdc.europa.eu.

Da ottobre 2011 gli ultimi aggiornamenti sull'epidemia da HIV/AIDS nel nostro Paese, materiali e documenti aggiornati sono scaricabili dal sito internet www.iss.it/ccoa.

2.3. SORVEGLIANZA NAZIONALE SUL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA.

Progetto finanziato dai Bandi per la ricerca indipendente AIFA

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2010 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, fotografando la situazione nazionale su HIV e gravidanza. È ormai ben noto che precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato di circa dieci volte, fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positivo in gravidanza, al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita.

Per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. È con questo obiettivo che è stato avviato nel 2001 il progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che ha compiuto nel 2011 dieci anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 1700 gravidanze, permettendo di tracciare un quadro aggiornato della situazione generale su HIV e gravidanza in Italia.

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

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

- Permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa un quarto dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna.

- Il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionali.
- Nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come gli inibitori dell'integrasi e del corecettore CCR5, è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni.
- Rimangono anche nel nostro Paese, sia pure in misura limitata, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

In breve, i dati raccolti nell'ultimo anno da questo progetto confermano l'andamento già osservato negli anni passati, con un buon controllo della trasmissione verticale dell'HIV nel nostro Paese e limitati eventi avversi della terapia sia nelle madri che nei neonati. Peraltro, si confermano alcuni punti di auspicabile miglioramento già segnalati nelle precedenti relazioni: appare necessario da una parte insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, nonché ad incoraggiare ed implementare una più diffusa e tempestiva applicazione del test HIV non solo fra le donne in gravidanza, ma, in generale, in tutta la popolazione sessualmente attiva. Parallelamente, per le donne con infezione da HIV già nota, è importante incrementare le strategie di counselling per ridurre il numero di gravidanze non pianificate e consentire alle donne con HIV una gestione più sicura della propria salute riproduttiva.

Dal punto di vista della produzione scientifica ed impatto, lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre 20 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e varie collaborazioni internazionali per la

valutazione di aspetti di sicurezza e teratogenicità. I risultati della sorveglianza sono stati periodicamente presentati alla Commissione Nazionale AIDS ed i referenti del progetto costituiscono membri stabili del panel per la definizione delle linee guida per la gestione dell'infezione da HIV.

Si segnala però che nonostante questi aspetti lo studio è attualmente privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi di finanziamento (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e bandi AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci), che attualmente non sono disponibili in quanto il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS non ha emesso bandi recenti e il bando AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci 2012 non permette di riproporre ricerche già finanziate.

2.4. ATTIVITÀ DI SERVIZIO: HIV/AIDS/IST COUNSELLING TELEFONICO DELL'UO RFC

L'attività di Counselling Telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST) è svolta dal Servizio Telefono Verde AIDS e IST (800.861061) dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione – UO RCF del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (Dip. MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Da quasi 25 anni l'Unità Operativa RCF opera all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità integrando l'attività di counselling telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS (da giugno 2010 anche sulle altre Infezioni a Trasmissione Sessuale) con l'attività di ricerca in campo psico-socio-comportamentale, con l'attività di formazione intra ed extra murale su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e il counselling, nonché con l'attività di consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici (popolazioni migranti) e, infine, con l'attività di coordinamento di Reti (National Focal Point- Infectious Diseases and Migrant - NFP e Rete dei Servizi di HIV/AIDS/IST counselling telefonico italiani – ReTe AIDS).

Dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico

Nell'ambito degli interventi di informazione personalizzata sull'infezione da HIV/AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale, 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.

Quanto sopra riportato è alla base dell'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolto dal Servizio Telefono Verde AIDS e IST collocato all'interno dell'UO RCF del Dip. MIPI dell'ISS. Tale Servizio, istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha 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.

Il gruppo di esperti dell' UO RCF, coordinati da un responsabile scientifico, psicologo, anche nel 2011 si è avvalso della collaborazione di ricercatori e consulenti con diverse professionalità, di collaboratori tecnici di ricerca e, periodicamente, di un supervisore esterno.

L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare alla persona/utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di *life skills* finalizzate ad evitare comportamenti a rischio. L'HIV/AIDS/IST counselling telefonico è svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Gli esperti rispondono anche in lingua inglese, francese, portoghese. Tale intervento, proposto dall'équipe del Telefono Verde, permette all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure, ma anche di ricevere informazioni conformi ai suoi reali bisogni rappresentando una vera e propria relazione professionale tra un operatore, con competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali specifiche, e una persona/utente che esprime una richiesta, un bisogno, una necessità.

Da giugno 1987 a dicembre 2011, il TVA e IST ha ricevuto un totale di 689.969 telefonate; di queste il 74,2% è pervenuto da utenti di sesso maschile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che 537.461 (77,9%) telefonate sono state effettuate da persone di età compresa tra i 20 e i 39 anni (il 46,8% ha un'età tra i 20 e i 29 anni e il 31,1% tra i 30 e i 39 anni).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 321.670 (46,6%), dal Centro 196.218 (28,4%), dal Sud 123.495 (17,9%), dalle Isole 43.304 (6,3%) e in 5.282 (0,8%) telefonate l'informazione è mancante. Il calcolo dei tassi delle telefonate (per 100.000 abitanti) per aree geografiche evidenzia che dalle regioni del Centro Italia sono pervenute la maggior parte delle telefonate. I gruppi di utenti più rappresentati sono persone, non tossicodipendenti, che hanno avuto contatti eterosessuali 382.182 (55,4% del totale delle telefonate). In tale numero sono

inclusi anche i clienti di prostitute - il 29,0% - e persone che non hanno avuto fattori di rischio (NFDR) 208.208 (30,2%). La restante proporzione riguarda persone che dichiarano di essere:

- omo-bisessuali 41.711 (6,0%)
- sieropositivi 24.514 (3,6%)
- tossicodipendenti 4.816 (0,7%)
- volontari vaccino anti TAT 2.629 (0,4%)
- emotrasfusi 2.072 (0,3%)
- altro/non indicato 23.837 (3,4%).

Il numero totale dei quesiti formulati agli esperti del TVA e IST è di 1.823.662 e riguarda in particolar modo (52,9%) due argomenti specifici:

- modalità di trasmissione 503.933 (27,7%)
- informazioni sul test 460.982 (25,2%).

I dati relativi alle telefonate pervenute nell'anno 2011 sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1. Sintesi dei dati relativi all'attività di HIV/AIDS/IST counselling telefonico svolta nell'anno 2011

		Numero	Percentuale (%)
TOTALE TELEFONATE		18.146	
TOTALE QUESITI		61.246	
SESSO	Maschi	15.876	87,5
	Femmine	2.264	12,5
	Transessuale	4	0,0
	Transgender	2	0,0
CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA	20-39 anni	13.387	73,8
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE	Nord	8.062	44,4
	Centro	5.376	29,6
	Sud	3.532	19,5
	Isole	1.175	6,5
	Non Indicato	1	0,0
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI UTENTI	Eterosessuali	12.691	69,9
	NFDR	3.650	20,1
	Omo-bisessuali	1.285	7,1
	Sieropositivi	376	2,1
	Volontari vaccino anti TAT	33	0,2
	Tossicodipendenti	38	0,2
	Emotrasfusi	16	0,1
	Altro/Non Indicato	57	0,3
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI	Modalità trasmissione	24.541	40,2
	Informazioni sul test	15.427	25,2
	Disinformazione	8.395	13,7
	Aspetti psicosociali	4.117	6,7
	Virus	2.520	4,1
	Prevenzione	2.280	3,7
	Sintomi	2.240	3,6
	Terapia e Ricerca	701	1,1
	Vaccino TAT	379	0,6
	Altro	646	1,1

Come già riportato, da giugno 2010, gli esperti del TVA e IST forniscono informazioni scientifiche e personalizzate alle persone/utenti che pongono quesiti in merito alle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST).

L'analisi delle frequenze assolute e relative dei dati raccolti durante l'attività di IST counselling telefonico si riferisce al periodo 21 giugno 2010 – 31 dicembre 2011. In tale arco temporale sono pervenute, al TVA e IST, 4.296 telefonate durante le quali è stata focalizzata l'attenzione, in modo specifico e preminente sulle IST, attraverso i 18.368 quesiti.

Il 77,1 delle persone che telefonano per chiedere informazioni su tali infezioni hanno un'età non superiore ai 39 anni. Si tratta di una fascia di popolazione di giovani-adulti, infatti il 41,8% ha un'età tra i 30-39 anni, il 33,8% tra i 20 e i 29 anni e 65 telefonate pari all' 1,5% sono pervenute da adolescenti (10 – 19 anni). Poco meno di un quinto (18,0%) delle telefonate riguarda adulti tra i 40 e i 59 anni. Questi dati, sembrano suggerire la necessità di intervenire con azioni di prevenzione delle IST mirate a fasce di popolazione giovanile.

Il maggior numero di telefonate proviene dalle regioni del Nord Italia (1.903), seguono le regioni del Centro (1.301), del Sud (815) e delle Isole (277).

La raccolta di informazioni, nel più assoluto anonimato, consente di tracciare un profilo tipologico di quanti si avvalgano di un intervento di counselling telefonico sulle IST. Dall'analisi dei dati delle telefonate è possibile distinguere tre principali gruppi di persone/utenti: eterosessuali, omobisessuali, persone con nessun fattore di rischio - NFDR.

I quesiti posti dalle persone/utenti e gli argomenti maggiormente affrontati nell'intervento di IST counselling telefonico hanno riguardato le seguenti aree:

- Modalità trasmissione (n. 10.697 telefonate)
- Informazioni su esami diagnostico-clinici (n. 3.364 telefonate)
- Disinformazione (n. 1.064 telefonate)
- Sintomi (n. 909 telefonate)
- Prevenzione (n. 904 telefonate)
- Aspetti psico-sociali (n. 703 telefonate)
- Agente eziologico (n. 398 telefonate)
- Altro (n. 329 telefonate).

L'analisi dei dati assoluti e percentuali rileva che l'area informativa di maggiore interesse per le persone/utenti, riguarda *le modalità di trasmissione degli agenti infettivi delle IST (58,3)*. Informazioni queste indispensabili per la persona al fine di potersi avvalere di strumenti utili per evitare comportamenti a rischio ed attivare processi di empowerment mirati alla tutela della propria salute e di quella dell'intera collettività.

L'interesse conoscitivo delle persone/utenti è rivolto anche all'area concernente gli esami diagnostico-clinici necessari per rilevare una IST, quindi, informazioni inerenti a quando effettuare un test diagnostico, a quali strutture pubbliche rivolgersi, con quali modalità accedere ai Centri diagnostico-clinici (impegnativa del medico di medicina generale, eventuale appuntamento, tickets, ecc.) presenti nella propria provincia (tabella 2).

Tabella 2. Sintesi dei dati relativi all'attività di IST counselling telefonico svolta dal 21 giugno al 31 dicembre 2011

		2010	(%)	2011	(%)	Totale	%
<i>TOTALE TELEFONATE</i>		1.153		3.143		4.296	
<i>TOTALE QUESITI</i>		3.767		14.601		18.368	
<i>SESSO</i>	Maschi	1.064	92,3	2.869	91,3	3.933	91,6
	Femmine	89	7,7	272	8,7	361	8,4
	Transex	0	0,0	1	0,0	1	0,0
	Transgender	0	0,0	1	0,0	1	0,0
<i>CLASSI D'ETA'</i>	10-19	17	1,5	49	0,2	66	1,5
	20-29	375	32,5	1.075	34,2	1.450	33,8
	30-39	504	43,7	1.288	41,0	1.792	41,8
	40-49	210	18,2	564	17,9	774	18,0
	50-59	37	3,2	109	3,5	146	3,4
	>59	10	0,9	48	1,5	58	1,3
	<i>Non Indicato</i>	0	0,0	10	0,3	10	0,2
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE</i>	Nord	527	45,7	1.376	43,8	1.903	44,3
	Centro	347	30,1	954	30,3	1.301	30,3
	Sud	206	17,9	609	19,4	815	19,0
	Isole	73	6,3	204	6,5	277	6,4
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI PERSONE-UTENTI</i>	Eterosessuali	917	79,6	2.563	81,6	3.480	81,1
	Non Fattori Di Rischio	133	11,5	277	8,8	410	9,5
	Omo-bisessuali	97	8,4	270	8,6	367	8,5
	Altro	6	0,5	33	1,0	39	0,9
<i>DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI</i>	Modalità trasmissione	2.614	69,5	8.083	55,4	10.697	58,3
	Esami diagnostico-clinici	520	13,8	2.844	19,5	3.364	18,3
	Aspetti psicosociali	177	4,7	526	3,6	703	3,8
	Prevenzione	152	4,0	752	5,2	904	4,9
	Disinformazione	126	3,3	938	6,4	1.064	5,8
	Sintomi	122	3,2	787	5,4	909	4,9
	Agente eziologico	41	1,1	357	2,4	398	2,2
	Altro	15	0,4	314	2,1	329	1,8

*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal "Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2011". Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaid@iss.it o scaricato dal sito Internet [http://www.iss.it/binary/urcf/cont/RapportoAttivit di counselling telefonico 1987_2011.pdf](http://www.iss.it/binary/urcf/cont/RapportoAttivit%20di%20counselling%20telefonico%201987_2011.pdf)

ATTIVITA' DI RICERCA IN ISS

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

3.1. RICERCA BIOMEDICA

La ricerca biomedica in ISS, nel campo dell'HIV/AIDS, comprende progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS e Progetti finanziati da altri programmi nazionali ed internazionali.

3.1.1. 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 ricercatori italiani. 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. Gli effetti dello scarso finanziamento del Programma Nazionale AIDS porteranno inevitabilmente, ad una più bassa qualità della ricerca italiana sull'AIDS e, potenzialmente, ad un ruolo di secondo piano dell'Italia nella scienza biomedica in campo internazionale. Si aggiunga, inoltre che, nel periodo 2006-2008, non sono stati stanziati nuovi fondi, mentre nel 2009 è stato indetto un call for proposal per nuovi progetti o per la continuazione di progetti in corso. Tuttavia, la decisione in merito ai progetti da finanziare, presentati regolarmente, è arrivata solo nel 2010.

Dal 2009, l'ISS non è più coordinatore del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS. Il coordinamento è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

La struttura del Programma, in macro aree, è la seguente:

1. Epidemiologia
2. Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
3. Clinica e terapia
4. Infezioni opportunistiche

Nonostante l'assenza di finanziamenti dal 2006, alcuni progetti del Programma Nazionale AIDS sono proseguiti grazie all'abnegazione e all'impegno personale dei ricercatori ISS. Nel 2010 è finalmente arrivata la conferma del finanziamento di alcuni progetti, i quali dovranno essere completati entro la fine del 2012. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

Epidemiologia

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV

Nel 2011 è proseguito uno studio di coorte su persone di cui si conosce la data della sieroconversione (Italian Seroconversion Study) (finanziato nell'ambito del Programma AIDS), con i seguenti obiettivi:

- stimare la distribuzione dei tempi di incubazione dell'AIDS e della sopravvivenza nelle persone con infezione da HIV;
- identificare i determinanti di progressione clinica (indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV);
- valutare l'effetto sulla popolazione delle nuove terapie antiretrovirali e la proporzione di pazienti in terapia. Tale studio è strettamente collegato ad altri progetti di carattere europeo (il progetto CASCADE che comprende altre 22 studi di pazienti HIV). In questo ambito lo studio italiano ha dato un contributo particolare per valutare l'effetto della immunodepressione pre-terapia sulla risposta immunologica.

Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV

Nel corso del 2011 sono continuati gli studi, condotti dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS, per valutare il numero di infezioni da HIV recenti in

differenti popolazioni a rischio di infezione, italiane ed africane, tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI). Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stimare contemporaneamente la prevalenza ed il numero di infezioni recenti in popolazioni definite.

HIV incidence estimate among individuals with sexually transmitted infections using the HIV avidity index

Il progetto è uno studio cross-sectional e multicentrico con durata biennale (2011-2012). L'obiettivo è identificare le infezioni recenti da HIV tra gli individui con una IST diagnosticata e stimarne l'incidenza, studiare i determinanti dell'infezione recente da HIV tra i pazienti con una IST, analizzare i sottotipi virali dell'HIV e i pattern della resistenza ai farmaci attraverso tecniche di biologia molecolare.

Prevede la partecipazione di 7 centri clinici, di 5 laboratori di virologia e dell'Istituto Superiore di Sanità come centro coordinatore del progetto.

Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini

Nel corso del 2011 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 delle strategie di indagine mirate a comprendere i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Inoltre sono stati effettuati diversi studi preclinici atti a valutare e disegnare nuove strategie vaccinali preventive. Gli studi inseriti in questo sottoprogetto sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali. Alcuni dei progetti finanziati in questo sottoprogetto sono di seguito elencati.

Study on the characteristics of the Env protein from HIV-1 clade C isolates in virus infectivity and resistance to neutralisation

Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo" del Centro Nazionale AIDS, mira a studiare la variabilità della proteina Env di varianti virali appartenenti a diversi sottotipi di HIV-1, ottenute da pazienti a diversi stadi della malattia, in Sudafrica ed in Swaziland, con lo scopo di capire se varianti con particolari caratteristiche della proteina Env, che

conferiscono resistenza all'azione degli anticorpi neutralizzanti, vengano preferenzialmente selezionate nel corso della malattia.

Nell'ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica ed in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L'analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso del 2011 sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili della proteina Env gp120, ottenuta da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica. Infine, è stato evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti in grado di resistere alla risposta immune dell'ospite, in particolare all'azione degli anticorpi neutralizzanti.

Questi studi potranno fornire preziose indicazioni per lo sviluppo di un vaccino preventivo, in grado di bloccare l'infezione della cellula da parte del virus.

Virological, immunological and genetic studies on HIV-positive Italian citizens and migrant population in Italy

Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo", del Centro Nazionale AIDS, prevede la caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti in Italia, nonché un'indagine sul numero delle infezioni da HIV recenti e sulle caratteristiche della risposta immunitaria all'infezione da HIV e ad altre malattie infettive in queste popolazioni. Tutto questo allo scopo di studiare le caratteristiche immunopatogenetiche dell'infezione da HIV nelle popolazioni di migranti e di monitorare le possibili dinamiche di introduzione di nuovi sottotipi di HIV nella popolazione generale italiana.

Nel completo anonimato, sono stati arruolati attualmente (dati aggiornati al 2011) 100 pazienti HIV-positivi, provenienti da diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina,

Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J ed una percentuale di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale.

Lo studio contribuirà a comprendere le dinamiche dell'infezione da HIV non solo nella popolazione dei migranti in Italia, ma anche nella popolazione italiana.

Evaluation of the HIV-1 Tat protein at physiologically hypoxic conditions

Scopo del progetto, coordinato dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia", del Centro Nazionale AIDS, è la determinazione degli effetti della tensione di ossigeno sulle attività biologiche esercitate dalla proteina Tat di HIV-1, in particolare, sulle cellule dendritiche generate a partire dai monociti del sangue periferico e pertanto denominate MDDC. L'importanza di questi studi nasce dall'osservazione che numerose attività biologiche, comprese quelle della proteina Tat, variano a seconda della tensione di ossigeno presente nell'ambiente circostante. Poiché la proteina Tat può essere utilizzata nell'uomo come vaccino preventivo o terapeutico contro l'HIV/AIDS, è essenziale, per gli studi in vitro volti a chiarire i suoi effetti ed il suo meccanismo di azione, mettersi quanto più possibile nelle condizioni degli studi in vivo, dove è noto che la tensione di ossigeno è di molto inferiore a quella utilizzata nei comuni incubatori.

The Env/Tat HIV entry complex: role in HIV infection and impact for vaccine development

Gli studi, coordinati dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia" del Centro Nazionale AIDS, hanno evidenziato che le proteine Tat ed Env di HIV-1 (Env è il costituente dell'involucro virale responsabile del legame e dell'internalizzazione del virus nella cellula) formano un complesso stabile che modifica sostanzialmente i) le modalità con le quali il virus entra nella cellula bersaglio, ii) il tipo di cellula preferenzialmente colpita, iii) e la suscettibilità del virus all'attività neutralizzante degli anticorpi. Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell'infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Non Human Primate Model

Nel corso dell'infezione con HIV, nonostante vengano prodotti anticorpi neutralizzanti, il virus continua a replicare evadendo con diversi meccanismi le risposte immuni. Il rivestimento esterno Env è caratterizzato da una elevata variabilità e lo sviluppo di un immunogeno che induca anticorpi

con attività neutralizzante contro diversi isolati di HIV, resta ancora problematica. I progressi nella patogenesi dell'infezione da HIV, hanno messo in luce che i geni non strutturali possono essere attori fondamentali nel controllo e nella diffusione dell'infezione. Infatti, anticorpi contro le proteine non strutturali Tat e Nef sono stati associati con la fase asintomatica della malattia e con un ritardo nella progressione clinica. Nell'ambito del presente progetto si è ipotizzato che una combinazione di anticorpi (IgG, IgM) contro le proteine strutturali e non strutturali di HIV, abbia la potenzialità di bloccare l'infezione o di eradicare il virus nei santuari del virus. A tale proposito, il progetto, coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha due obiettivi principali: 1) lo studio delle risposte anticorpali in scimmie vaccinate con Tat e Δ V2-Env (una proteina Env recante una delezione nella sua regione V2) di HIV o con antigeni di SIV con particolare riguardo al profilo delle IgG e sottoclassi di IgG e 2) la generazione di anticorpi antivirali ricombinanti (mono- o bi-specifici) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati.

From semen to mucosal infection: an open window for preventative and therapeutic interventions against HIV/AIDS

L'esposizione vaginale/rettale allo sperma di individui infetti con HIV è ad oggi il maggior rischio di contrarre l'infezione con questo virus. E' pertanto importante espandere ed approfondire le conoscenze dei meccanismi patogenetici conseguenti all'esposizione vaginale o rettale con sperma infettato da HIV, al fine di approntare interventi preventivi o terapeutici per bloccare la trasmissione mucosale dell'infezione. Il tratto genitale maschile (GT), un compartimento immunologicamente separato dal sangue, alberga HIV e rappresenta un potenziale serbatoio virale. Inoltre fattori solubili presenti nel sistema genitale dell'ospite sono ritenuti svolgere un ruolo chiave nella trasmissione virale. In tale ambito, il progetto coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha l'obiettivo di studiare nel modello animale del macaco, la cascata di eventi patogenetici dell'infezione mucosale a partire dal seme fino all'infezione *de novo* della mucosa (inseminazione) con il virus cell-free o cellulo-associato. A questo proposito il lavoro è focalizzato 1) allo studio dello stato del genoma virale (integrato non integrato); 2) alla quantizzazione e caratterizzazione biologico-molecolare del virus presente nel tratto genitale maschile rispetto a quello presente in altri tessuti o sangue. Le nuove conoscenze acquisite da questo lavoro saranno importanti per lo sviluppo di nuove classi di microbicidi,

l'identificazione dei fattori con effetti adiuvanti nei confronti microbici noti e lo sviluppo di interventi efficaci contro l'HIV/AIDS.

Cellular transcription factors of the Interferon Regulatory Factors family in HIV-1 pathogenesis and reactivation from latency: mechanisms and development of therapeutic tools

Il progetto si svolge all'interno del Reparto "Patogenesi Molecolare" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed immunomediate ed ha come principale obiettivo lo sviluppo di tools e strategie terapeutiche da utilizzare per limitare o impedire la fase di infezione latente ed eliminare poi le cellule in cui la replicazione virale sia stata riattivata, attraverso l'utilizzo di target cellulari ed in particolare fattori di trascrizione cellulari appartenenti alla famiglia IRF (interferon regulatory factors). I fattori cellulari IRF sono fondamentali per la replicazione virale prima della sintesi del transattivatore virale e sono bersagli delle strategie virali di escape dalla risposta immune dell'ospite. I risultati ottenuti nel corso del 2011 indicano che, in particolare, IRF-1 sia il fattore cellulare in grado, nelle cellule T che costituiscono anche il maggior reservoir virale, di fare il "recruitment" di PTEF-b e quindi permettere l'elongazione e la trascrizione completa del genoma virale. L'acido retinoico, composto già in uso in terapia umana, anche se per altre patologie non correlate all'infezione da HIV, si è dimostrato in grado di stimolare in maniera significativa e specifica l'espressione di IRF-1 che a sua volta è in grado di stimolare, assieme ad attivatori di NF-kB, la riattivazione di HIV-1 dalla latenza in sistemi modello di cellule latentemente infettate.

Inoltre, le interazioni fisiche e funzionali tra il transattivatore virale Tat e IRF-1 oltre a determinare un silenziamento dell'attività trascrizionale di IRF-1 sui suoi geni target che includono importanti geni antivirali e immunomodulatori, portano ad un sequestro di IRF-1 in compartimenti cellulari che favoriscono il blocco della sua attività. Infine, l'interazione con Tat favorisce il legame ad una E3 ligasi che determina la degradazione proteasoma-dipendente di IRF-1. Inibitori specifici di tale ligasi, o più generici dell'attività del proteasoma, possono pertanto essere utilizzati per ripristinare l'espressione e l'attività di IRF-1. Si stanno testando alcuni inibitori di fosfatasi in grado di modificare l'attività di IRF-8, che funziona in maniera opposta a IRF-1 ed è quindi un fattore inibitore della replicazione e favorente l'instaurarsi della latenza.

L'utilizzo di target cellulari presenta molti vantaggi, incluso quello di evitare la propensione del virus a mutare come invece accade per le terapie farmacologiche in uso. La possibilità di modulare l'espressione dei fattori IRFs in differenti tipi cellulari sia per stimolare che per inibire una risposta immune innata, con piccole molecole o con un approccio di terapia genica, può aiutare a controllare l'infezione e potrebbe mimare ciò che avviene negli individui detti "elite controllers" bilanciando la

risposta innata in favore dell'ospite e non del virus come invece accade nella maggioranza delle infezioni.

Modulation of primary R5 HIV-1 isolate infectivity in macrophages, dendritic cells and CD4+ cells: role of distal C-terminal region of gp41 in R5 tropism

I meccanismi tramite i quali varianti di HIV-1 con aumentato tropismo macrofagico causano deplezione dei linfociti CD4+ T *in vivo* non sono attualmente definiti. Scopo di questo lavoro sperimentale è di valutare la patogenicità dell'infezione da HIV-1 tramite lo studio dell'infettività di ceppi con tropismo macrofagico (R5-tropici), ampiamente diffusi nella popolazione mondiale, in cellule primarie quali linfociti T CD4+, cellule dendritiche (DC) e macrofagi.

Nel corso del 2011, i virus sono stati caratterizzati su linee cellulari esprimenti superficialmente una combinazione di livelli alti o bassi di recettori virali CD4 e CCR5. E' stata così rilevata una grande variabilità d'infettività virale rispetto alla concentrazione di CD4 e CCR5, quindi di dipendenza recettoriale da parte dei virus R5-tropici. Infatti i risultati d'infezione su di DC, macrofagi e PBL indicano una differenza di circa 100 volte nelle capacità infettante dei sottotipi virali analizzati. In generale, le infezioni condotte su PBL erano più efficienti rispetto a quelle condotte su DC e macrofagi indipendentemente dai virus utilizzati. Il sottotipo "D" infettava più efficientemente i linfociti. Le DC invece venivano infettate in modo più efficiente dai virus appartenenti al sottotipo "B" ad eccezione del ceppo AC10.0.29 che mostrava una bassissima infettività.

La suscettibilità delle DC ai sottotipi "A" (92RW020.5), "C" (92BR025.9), "D" (92UG005), "E" (92Th023), "F" (93BR029.2) e "G" (92UG975.10) era piuttosto variabile ma con valori d'infettività nettamente inferiori al sottotipo "B". In generale l'infettività dei sottotipi R5-tropici analizzati sembrerebbe maggiore nelle DC rispetto ai macrofagi ad eccezione del sottotipo "C". La differente capacità infettiva dei virus classificati come R5-tropici riscontrata in questi esperimenti, suggerisce che il solo tropismo per il corecettore non comporta obbligatoriamente anche il tropismo per i macrofagi.

Development and use of non-integrating lentiviral vectors as a novel and safe delivery system for a vaccine against HIV-1.

Il progetto, coordinato dal Reparto di "Farmacologia e Terapia delle malattie da virus" del Dipartimento del Farmaco, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel

tempo. E' stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV è in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale. Nell'ambito di questo progetto, nel 2011 sono state prodotte quantità sufficienti di IDLV esprimente HIV-Env o HIV-Gag per immunizzare 8 soggetti. Tali vettori sono stati validati in vitro per la capacità di esprimere l'antigene e per confermare l'assenza di integrazione nel genoma cellulare. I risultati dell'immunizzazione saranno analizzati sia a tempi precoci che dopo molti mesi dalla vaccinazione in modo da valutare la persistenza della risposta immunologica indotta dalla vaccinazione.

Mucosal vaccine against HIV-1: development of a novel mucosal route of immunization

Il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunità Anti-infettiva" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, prevede lo studio di nuove vie di immunizzazione in grado di indurre una efficace risposta immunologica a livello delle mucose. La trasmissione di HIV avviene prevalentemente per via mucosale, quindi un vaccino preventivo efficace dovrebbe indurre una forte e persistente risposta immunologica HIV-specifica a questo livello. E' stato dimostrato che i vaccini somministrati per via mucosale sono molto efficienti nell'indurre questo tipo di risposta rispetto ai vaccini somministrati per altre vie. Lo scopo del progetto è di valutare la capacità di differenti strategie vaccinali nell'indurre risposte cellulari e anticorpali HIV-specifiche sia a livello sistemico, che mucosale. In particolare, in modelli preclinici murini vengono valutati diversi sistemi di veicolazione dell'antigene, diverse vie di immunizzazione e combinazioni di prime-boost per ottimizzare la risposta immunologica nei diversi distretti dell'organismo. A tale scopo è stato scelto come antigene la proteina Envelope di HIV somministrata sia sotto forma di proteina insieme a un adiuvante mucosale, sia veicolata da VLP o da vettori lentivirali integrasi-difettivi (IDLV). Tali

vaccini vengono somministrati attraverso vie mucosali, quali la via intranasale e sublinguale o per via sistemica intramuscolare. In seguito a immunizzazione la presenza di linfociti T antigene-specifici e di anticorpi anti-Envelope viene analizzata in termini di frequenza, qualità e persistenza sia nel sangue periferico, sia a livello delle mucose e dei linfonodi.

I risultati ottenuti nel 2011 hanno dimostrato che IDLV, somministrato una sola volta per via intramuscolare, è molto efficiente nell'indurre una forte e persistente risposta cellulare sia a livello sistemico che a livello mucosale (lamina propria dell'intestino), ma che per l'induzione di anticorpi specifici anti-HIV a livello mucosale è necessario un boost proteico con adiuvante somministrato per via mucosale. Tali risultati suggeriscono che la strategia vaccinale migliore prevede un protocollo "prime-boost" che combina differenti vie di immunizzazione e sistemi di veicolazione dell'antigene.

ReFlu viruses: a platform for genital delivery of HIV-1 antigens

Il progetto si svolge presso il Reparto di "Immunità Anti-infettiva" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate e prevede uno studio preclinico in modello murino riguardante l'induzione di una immunità verso antigeni HIV-1 ottenuta mediante infezione vaginale con virus influenzali ricombinanti esprimenti la proteina Tat o poliepitopi derivati da proteine di HIV-1. Diversi studi dimostrano l'efficacia di un'immunizzazione operata direttamente sulle mucose genitali nell'induzione e localizzazione di cellule immuni effettrici e memory aventi un'azione protettiva immediata nel caso di infezione da HIV-1 trasmessa per via sessuale. La capacità di indurre un'efficiente risposta immune utilizzando virus influenzali ricombinanti nel tratto vaginale dei topi e la disponibilità di diverse varianti antigeniche virali offrono l'opportunità di condurre studi pre-clinici mirati a comprendere le limitazioni che possono derivare da una pre-esistente immunità dell'ospite a vettori virali esprimenti antigeni HIV-1 e impiegati nelle correnti strategie di sviluppo di vaccini per l'AIDS. L'attività e i risultati ottenuti nel 2011 hanno riguardato la costruzione di un nuovo poliepitopo esprime sia epitopi per linfociti T, sia determinanti anticorpali di HIV-1. E' stato inoltre ottenuto un set di plasmidi contenenti i geni del virus A/PR/8/34 necessari all'applicazione di "reverse genetics" per l'ottenimento dei virus influenzali ricombinanti ed è stata generata una cassetta di clonaggio per l'inserimento delle sequenze geniche codificanti gli antigeni di interesse. Sarà così possibile generare virus influenzali ricombinanti contenenti antigeni HIV-1 sul background genetico del virus A/PR/8/34 correntemente utilizzato nella produzione di prodotti vaccinali antinfluenzali per l'uomo. Il lavoro fin qui prodotto consentirà

di concludere uno studio che può essere di ausilio nella elaborazione di efficaci strategie di vaccinazione per l'HIV-1.

Immunomodulatory effects of HIV-1 in antigen presenting cells and their role in the pathogenesis of AIDS.

La capacità del virus HIV-1 di contrapporsi alla risposta del sistema immunitario dell'ospite rappresenta un ostacolo per lo sviluppo di strategie terapeutiche e preventive volte all'eradicazione dell'infezione. Le conoscenze acquisite negli ultimi anni sulla patogenesi dell'infezione da HIV-1 hanno chiaramente evidenziato l'importanza delle disfunzioni immunologiche, in particolare dello stato di attivazione generalizzata del sistema immunitario, nella patogenesi dell'AIDS, rispetto all'effetto distruttivo del virus in cellule infettate. E' adesso ben noto che molte delle disfunzioni immunologiche osservate in pazienti infettati da HIV-1 possono essere indotte dal contatto di diversi tipi cellulari con fattori solubili virali, rilasciati al sito d'infezione, tra i quali la glicoproteina di superficie gp120, in assenza di infezione produttiva. Le cellule che presentano l'antigene, quali le cellule dendritiche (DC) e i monociti/macrofagi rappresentano degli importanti bersagli cellulari dell'infezione da HIV-1. Al tempo stesso, queste cellule sono effettori critici nello sviluppo di risposte immunitarie efficaci nell'eliminazione di patogeni. Nonostante sia ben noto che le alterazioni funzionali di queste cellule svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'AIDS, i meccanismi coinvolti sono invece ancora poco chiari. Pertanto, lo scopo principale di questo progetto è quello di identificare i segnali molecolari innescati dall'interazione iniziale di HIV-1 con cellule che presentano l'antigene (DC e monociti/macrofagi) e definire come questo complesso set di segnali contribuisca alle disfunzioni di queste cellule e controlli la replicazione di HIV-1 in vitro. Una migliore comprensione delle interazioni virus-cellula ospite è di fondamentale importanza per l'identificazione di bersagli molecolari e cellulari per immunoterapie, e per la generazione di risposte immuni protettive indotte da vaccini. Nel corso del 2011 sono stati condotti studi volti a valutare gli effetti della gp120 sull'attivazione di vie di trasduzione del segnale coinvolte nella produzione di mediatori solubili quali le citochine e chemochine. L'attivazione di segnali specifici è stata poi correlata con la capacità del virus di indurre alterazioni nelle funzioni delle DC e della loro capacità di interagire con altri tipi di cellule immuni, quali i linfociti T $\gamma\delta$.

Ruolo della CCL2 nella regolazione di fattori di restrizione coinvolti nella resistenza all'infezione da HIV e valutazione del potenziale terapeutico del blocco della CCL2 in AIDS

La terapia antiretrovirale (ART) attualmente disponibile per i pazienti con AIDS ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, ma presenta diversi limiti, quali l'elevato costo, la necessità di proseguire la terapia per tutta la durata della vita del paziente, gli effetti collaterali avversi e la comparsa di virus resistenti. Pertanto, l'identificazione e lo sviluppo di interventi terapeutici alternativi rappresentano un punto cruciale della ricerca in questo campo. Con il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, si intende studiare i meccanismi molecolari alla base dell'inibizione della replicazione di HIV-1, in seguito al blocco della chemochina CCL2 nel macrofago. Inoltre, questi studi mirano a valutare il potenziale terapeutico di un approccio basato sul blocco della CCL2 in pazienti HIV infetti. A tal fine, verrà valutato l'effetto sulla replicazione virale di un farmaco che inibisce la sintesi della CCL2 e di una molecola antagonista che blocca il recettore della CCL2 e che è attualmente in studio in un trial clinico in pazienti HIV infetti. Nel corso del 2011 gli studi relativi al progetto hanno riguardato in modo principale il ruolo della CCL2 nella regolazione di fattori di restrizione cellulari importanti nel determinare la resistenza/suscettibilità dei macrofagi all'infezione da HIV-1.

Clinica e terapia

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche nell'anno 2011 sono elencati nelle pagine successive:

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

Nel corso del 2011 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 ai tassi di morbilità e mortalità associati all'allattamento artificiale in quei paesi.

Gli studi in ISS, che inizialmente sono stati rivolti a definire regimi antiretrovirali brevi, sostenibili nei contesti dei paesi con risorse limitate, si sono recentemente indirizzati 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. È stato disegnato uno studio clinico su larga scala per determinare se una combinazione di 3 farmaci antiretrovirali 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 sia dai bambini. Lo studio, in collaborazione con il progetto DREAM (Drug Resource Enhancement against AIDS and Malnutrition) della Comunità di S. Egidio, è stato effettuato in due ospedali del Malawi: uno in area urbana (a Blantyre) e uno in area rurale (nelle vicinanze di Lilongwe). Tra il 2008 e il 2009 sono state arruolate 300 donne in gravidanza. Successivamente le donne e i loro bambini sono stati seguiti con visite mensili per la valutazione clinica, inoltre sono stati raccolti campioni biologici a diversi momenti del follow-up per la valutazione di parametri di sicurezza e di farmacocinetica della terapia antiretrovirale. Il follow-up è terminato nell'agosto del 2011 quando tutte le donne e i bambini hanno raggiunto 24 mesi di follow-up dopo il parto. Nel 2011 è iniziata quindi l'analisi dei dati raccolti che ha mostrato come con questa strategia si siano verificati pochissimi casi di trasmissione verticale (7 su 300 donne arruolate) supportando l'ipotesi della validità di questa strategia. Inoltre, nelle donne e nei bambini dello studio non si sono riscontrati significativi problemi di tossicità. I risultati di questo studio potranno fornire informazioni rilevanti per definire le strategie preventive per la trasmissione verticale nei paesi con risorse limitate.

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV)

Nel corso degli ultimi anni si è consolidato nella pratica clinica l'uso di alcuni nuovi farmaci anti-HIV che si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi nuovi farmaci appaiono particolarmente promettenti sia come regimi di salvataggio terapeutico destinati a pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, sia come componenti di regimi di prima linea in pazienti che devono iniziare il trattamento anti-HIV. Peraltro, le informazioni disponibili sulla efficacia e sulla tossicità a lungo termine di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono tuttora limitate. Per valutare questi aspetti in un contesto di pratica clinica è in corso di svolgimento uno specifico studio di coorte, coordinato dall'ISS, su circa venti centri clinici nazionali della durata minima prevista di 3 anni. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento

antiretrovirale, l'identificazione dei motivi di interruzione della terapia e delle caratteristiche di tossicità e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. I dati raccolti, basati su oltre 300 pazienti, la maggior parte dei quali ha ormai raggiunto i 24 mesi di follow up, hanno permesso le prime valutazioni preliminari, valutazioni che indicano una buona tollerabilità e una favorevole risposta al trattamento in pazienti che hanno limitate possibilità terapeutiche con i farmaci precedentemente disponibili, suggerendo che l'introduzione di questi nuovi farmaci sia in grado, attraverso l'ampliamento delle possibilità terapeutiche, di migliorare ulteriormente la prognosi a lungo termine nei pazienti con HIV. Si è inoltre evidenziato che anche nella pratica clinica, al di fuori del contesto sperimentale degli studi clinici, questi farmaci sono in grado di inibire in maniera efficace la replicazione dell'HIV anche in pazienti con una lunghissima storia di precedenti terapie ed in gruppi di pazienti particolari, come quelli con coinfezione da virus dell'epatite B o C. Complessivamente, i dati raccolti, alcuni dei quali già pubblicati, indicano che i presupposti migliori di efficacia si hanno combinando questi farmaci appartenenti a nuove classi terapeutiche con altri farmaci di nuova generazione delle classi già precedentemente utilizzate, per i quali il rischio di insorgenza di farmacoresistenza è minore.

Studio dell'impatto della terapia antiretrovirale a livello della mucosa intestinale

Studi recenti hanno evidenziato che l'infezione da HIV è caratterizzata da una massiva deplezione di linfociti CD4 a livello della mucosa intestinale. È stato dimostrato che nelle fasi acute dell'infezione più dell'80% delle cellule CD4 della mucosa intestinale, deputate alla difesa immunitaria, vengono infettate ed eliminate dal virus. Nel corso della malattia, la continua replicazione del virus a livello intestinale danneggia l'epitelio, causando il rilascio di prodotti microbici (come i lipopolisaccaridi), che, entrando nel circolo sanguigno (traslocazione batterica) causano immunoattivazione a livello sistemico. È stato recentemente ipotizzato che l'immunoattivazione cronica generalizzata, dovuta alla disregolazione della mucosa intestinale, possa essere responsabile della progressione della malattia nei pazienti infetti da HIV. Al momento nessuno studio longitudinale ha valutato l'impatto della terapia antiretrovirale sulla replicazione del virus HIV e sulla immunoricostruzione nel distretto gastroenterico; è stato pertanto intrapreso uno studio clinico longitudinale volto a valutare, nei pazienti naive che entrano in trattamento, la capacità della terapia antiretrovirale di controllare, a livello della mucosa intestinale, la replicazione di HIV e a determinare il suo effetto sul recupero funzionale e numerico dei linfociti T CD4.

Nel corso del 2010 sono stati arruolati 10 pazienti naive che incontravano i criteri per iniziare la terapia antiretrovirale. Al basale e dopo 6 mesi dall'inizio della terapia sono stati valutati parametri

di immunoattivazione e risposte ad antigeni batterici sia da cellule linfocitarie derivanti dal sangue periferico che da biopsie della mucosa intestinale.

I dati fino ad ora raccolti suggeriscono che sei mesi di intervento terapeutico con antiretrovirali in pazienti naive per la terapia antiretrovirale: i) sono in grado di aumentare in maniera statisticamente significativa la percentuale dei linfociti CD4 nell'intestino; ii) inducono un aumento della percentuale dei linfociti CD4 Th17 mucosali in grado di rispondere ad antigeni specifici; iii) a fronte di una diminuzione dei marcatori cellulari di attivazione nei linfociti del sangue periferico e delle citochine plasmatiche Th2 determinano una riduzione della quantità di antigene lipopolisaccaride nel plasma che correla positivamente con l'aumento delle cellule CD4 nella mucosa intestinale.

I nostri dati indicano che il recupero indotto dalla terapia antiretrovirale nella mucosa intestinale di cellule fondamentali per il fisiologico funzionamento del sistema immunitario ha un riflesso diretto sull'attivazione delle cellule immunitarie del periferico, sottolineando l'importanza di questo distretto nella patogenesi della infezione da HIV.

Sono in corso studi virologici che forniranno informazioni sulla efficacia della terapia antivirale nel ridurre la replicazione del virus a livello della mucosa intestinale.

Il completamento di questo studio fornirà nuove informazioni sulla patogenesi dell'infezione da HIV che potranno essere utili nel disegnare nuove strategie terapeutiche.

Studi su nuove attività degli inibitori dell'integrasi di HIV

Gli inibitori dell'integrasi dell'HIV sono una delle classi di antiretrovirali di più recente introduzione. Per il loro meccanismo d'azione, basato sul blocco dell'integrazione di nuove particelle virali nel genoma dell'ospite, questi farmaci hanno caratteristiche diverse da quelle di altri antiretrovirali. Il capostipite di questa classe, raltegravir, è stato registrato per la somministrazione nelle persone sieropositive nel 2007.

E' stato ipotizzato che raltegravir possa esercitare effetti sul sistema immunitario indipendenti dalla sua attività antivirale. Le basi razionali di questa ipotesi sono varie: 1) in topi geneticamente predisposti, il raltegravir accelera lo sviluppo di malattie autoimmuni; 2) raltegravir può interferire con la replicazione di altri retrovirus, diversi da HIV e coinvolti nella patogenesi di malattie immunomediate; 3) esistono delle similitudini tra l'integrasi e le recombinasi, enzimi chiave nel meccanismo della sintesi degli anticorpi; infine 4) raltegravir sembra avere un'attività anche nei confronti del virus di Epstein Barr (l'agente eziologico della mononucleosi infettiva), che potrebbe essere una delle concause della sclerosi multipla. Tutto questo apre interessanti prospettive per potenziali nuovi impieghi terapeutici del raltegravir, ma anche dubbi su potenziali effetti indesiderati

di questo farmaco a carico del sistema immunitario. Per approfondire se ciò possa verificarsi in vivo, nel corso del 2011 sono stati studiati più di 100 pazienti con HIV, trattati con raltegravir per oltre 2 anni, nei quali è stata valutata sia la comparsa di eventuali segni clinici di disregolazione del sistema immunitario che la presenza nel sangue di autoanticorpi e altri marcatori di autoimmunità. Questo studio è stato realizzato in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Clinica dell'Università La Sapienza di Roma, ed ha dimostrato la "safety" del raltegravir in questi pazienti, in quanto non sono stati osservati effetti significativi del farmaco né a livello clinico, né subclinico. Tali risultati sono importanti perché supportano la sicurezza e la fattibilità di ulteriori studi clinici con questo inibitore dell'integrasi di HIV.

Infezioni opportunistiche

Neoplasie causate da Papillomavirus in individui HIV positivi: sviluppo di un vaccino terapeutico per la cura delle lesioni precancerose e cancerose causate da HPV16 basato su particelle lentivirali che incorporano gli antigeni tumorali E6 ed E7

I Papillomavirus umani sono associati allo sviluppo di tumori ano-genitali, hanno in comune con HIV i fattori di rischio di trasmissione dell'infezione e, come l'HIV, sono trasmessi tramite rapporti sessuali. L'incidenza delle infezioni da HPV e dei tumori ad essi correlati è più alta nelle persone sieropositive per HIV rispetto alla popolazione generale. Donne HIV-positivo presentano con maggior frequenza lesioni della cervice uterina dovute a Papillomavirus. Tali lesioni progrediscono più rapidamente a carcinoma della cervice e sono resistenti ai trattamenti convenzionali. Per questi motivi il carcinoma invasivo della cervice è stata incluso tra le patologie che definiscono l'AIDS. Lo sviluppo di vaccini terapeutici per l'infezione da HPV rimane di grande interesse soprattutto per un loro possibile impiego nei soggetti sieropositivi. I vaccini sono specifici, ben tollerati e hanno effetti a lungo termine. L'uso in combinazione di vaccini HPV profilattici e terapeutici, consentirebbe nelle persone HIV-positivo un controllo più efficiente sia delle infezioni da HPV che delle lesioni precancerose e cancerose.

Le proteine E6 e E7 di HPV sono antigeni tumorali (TSA) e antigeni per il rigetto del tumore, target ideali per un vaccino terapeutico. Lo studio propone l'impiego di un vaccino anti-HPV innovativo basato su particelle lentivirali (VLPs), prive di genoma, contenenti elevati livelli di E6 e E7 fuse ad un mutante per la proteina Nef di HIV-1 (NEF7C3G). Il mutante, usato come carrier, è incorporato in quantità elevate nelle VLPs. È noto che particelle lentivirali sono in grado di indurre una risposta immunitaria di tipo Th1, quindi nel nostro modello di studio sono state generate particelle lentivirali contenenti E7 e E6. Nel corso del 2011, le particelle lentivirali ricombinanti portatrici degli antigeni

E6 ed E7 di HPV16 sono stati utilizzati come immunogeni per indurre una immunità antitumorale nel modello murino HPV16. Gli esperimenti sugli animali hanno dato degli ottimi risultati per quanto riguarda l'antigene E7, mentre l'antigene E6 anche veicolato con le VLPs non è efficace nell'indurre una attività antitumorale. Nel corso dell'anno il lavoro si è anche indirizzato verso lo studio di sistemi per migliorare la resa di particelle lentivirali da cellule in coltura. A tale scopo, è stata espressa la proteina NEF7C3G in un vettore di espressione in cellule di insetto (Sf9), pBiex-3, per verificare se la proteina viene incorporata nelle VLPs di HIV-1 prodotte in queste cellule. Gli esperimenti preliminari indicano che NEF7C3G è palmitoilata anche nelle Sf9, viene incorporata nei rafts e si sta verificando se è incorporata nella membrana lentivirale. collaborazione con l'Istituto Nazionale Tumori, "Fondazione G. Pascale" di Napoli.

Diagnosi dell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* in soggetti HIV positivi mediante la determinazione di specifici biomarkers sierici concentrati da nanoparticelle.

La diagnosi di infezione tubercolare attiva e latente è spesso complessa e si avvale, fra gli altri, di metodi che sfruttano la risposta di linfociti T CD4+ specifici per antigeni tubercolari. Tali metodi hanno molti vantaggi e alcuni svantaggi, come ad esempio quello di non avere una sensibilità sufficiente nei soggetti HIV positivi a causa dell'immunodepressione prevalente del compartimento dei linfociti T stessi. D'altra parte, a causa dell'inadeguata funzione linfocitaria, l'infezione tubercolare può essere particolarmente severa in tali soggetti e andare incontro a riattivazione se presente in forma latente. Per tale ragione, una diagnostica efficace è fondamentale al fine di iniziare precocemente un'eventuale terapia specifica. Con tale progetto si vuole valutare la validità della determinazione di biomarkers specifici del micobatterio tubercolare come metodo diagnostico, utilizzando nanoparticelle di idrogel capaci di concentrare dai liquidi biologici piccole molecole di definite caratteristiche molecolari e chimiche. Tali particelle hanno dimostrato di poter concentrare alcuni specifici biomarkers del micobatterio tubercolare che sono secreti nei liquidi biologici e quindi si potrà valutare l'efficacia del loro impiego nella diagnostica in alternativa o parallelamente all'impiego dei test attualmente disponibili.

Evaluation of the anti-angiogenic and anti-tumor activity of HIV protease inhibitors in 2 proof-of-concept clinical trials conducted in patients affected by classical Kaposi's sarcoma or cervical intraepithelial neoplasia

Gli studi preclinici e clinici effettuati presso il Centro Nazionale AIDS indicano che gli inibitori della proteasi di HIV-1 (HIV-PI) esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della

loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali, fornendo quindi una spiegazione alla ridotta incidenza, regressione, e/o aumentato tempo di progressione dei tumori associati all'AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), linfomi non-Hodgkin e neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN), osservati dopo l'introduzione delle moderne terapie antiretrovirali combinate (HAART). Queste azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione.

Obiettivo del progetto è quello di determinare i meccanismi dell'attività antitumorale dei farmaci Inibitori della Proteasi di HIV (HIV-PI) mediante lo studio della modulazione di marcatori dell'angiogenesi, della progressione tumorale, o della risposta immune verso il tumore o verso infezioni virali in campioni di plasma o tessuti tumorali di pazienti HIV negativi affetti da KS classico o CIN trattati con HIV-PI, arruolati in 2 studi clinici "proof-of-concept" sponsorizzati dall'ISS. In particolare, sono valutati la modulazione dei livelli plasmatici/tessutali di MMP, fattori angiogenici, cellule endoteliali circolanti (CEC), e marcatori di immunoattivazione, apoptosi, proliferazione/ciclo cellulare e attività proteosomale. Inoltre, nell'ambito dello studio clinico su pazienti affetti da KS, sono valutate in modo specifico la viremia, la risposta immune umorale e l'attività NK per HHV8, mentre per lo studio sul CIN, la carica virale per HPV.

Per quanto riguarda lo studio clinico sul KS, l'arruolamento dei pazienti nello studio è stato avviato presso l'Unità di Dermatologia, Ospedale Maggiore, Milano.

Per studiare il meccanismo dell'attività antitumorale degli HIV-PI nei pazienti con KS classico, si stanno analizzando campioni di plasma e di lesioni KS raccolti al baseline, durante il trattamento ed il follow-up post-terapia. Al momento (2011), sono stati raccolti campioni di 9 dei 25 pazienti previsti. Le analisi da condurre su campioni di sangue (PBMC) non congelati (CEC, cellule T CD4⁺ and CD8⁺, attività NK) sono già in corso. Le rimanenti valutazioni vengono eseguite su campioni congelati e pertanto verranno studiate alla conclusione della fase di trattamento (giugno 2013), in modo da garantire omogeneità di analisi e valutazione.

Riguardo al trial CIN, il protocollo clinico è attualmente in preparazione sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione clinica. Nel corso dello studio, al fine di studiare il meccanismo d'azione degli HIV-PI nelle pazienti CIN, campioni istologici/citologici raccolti prima e dopo trattamento verranno studiati per la presenza e genotipo di HPV, la sua clearance o la sua persistenza. Verranno inoltre studiati l'espressione di p16^{INK4a}, di marcatori di proliferazione tumorale e angiogenesi, inclusi livelli ed attività di MMPs.

In entrambi i trial, la modulazione dei marcatori biologici verrà correlata ai livelli di farmaco misurati nel plasma dei pazienti trattati.

Studio su anticorpi in formato a singola catena per la prevenzione e il trattamento delle lesioni associate a HPV negli individui HIV-positivi

Le infezioni da Papillomavirus umani (HPV), e in particolare i tumori ad esse associati, sono molto frequenti nei pazienti con AIDS, e non sembrano diminuire con i trattamenti convenzionali (HAART). Inoltre questi pazienti, per le loro caratteristiche di immunodepressione, non possono trarre pieno vantaggio dal vaccino per l'HPV attualmente in commercio. I benefici di questa vaccinazione saranno comunque effettivi nella popolazione solo tra alcuni decenni. Gli anticorpi ricombinanti, in particolare nel formato a singola catena (scFv), sono un valido strumento per contrastare l'attività delle loro proteine "bersaglio", sia nel caso di patologie virali che tumorali. Alcuni anticorpi scFv selezionati contro le proteine di papillomavirus umano di tipo 16 vengono studiati sia *in vitro*, per le loro capacità di neutralizzare le particelle virali o di inibire la proliferazione cellulare, sia *in vivo* in modelli preclinici, per il loro effetto antitumorale. Il fine ultimo è quello di valutare il possibile uso di questi anticorpi nella prevenzione e nel trattamento delle lesioni associate a HPV, in particolare nei pazienti sieropositivi per HIV, somministrandoli come molecole purificate o come anticorpi intracellulari (intrabodies).

3.1.2. Attività di ricerca nel campo dell'HIV/AIDS finanziata da altri Programmi

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS o da altre Istituzioni internazionali e nazionali nel 2011, al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

Finanziamenti internazionali

Accordo ISS/NIH finanziato per le due controparti da ISS ed NIH nell'ambito del Programma Italia/USA

Il Centro Nazionale AIDS è promotore della cooperazione ISS/NIH per la generazione di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto allo sviluppo di nuovi approcci vaccinali e/o terapeutici. Questa cooperazione rappresenta anche un'importante base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali.

Tat and Env bind to form a novel HIV entry complex that targets cells at the portal of entry: implications for HIV/AIDS pathogenesis and development of preventative and therapeutic intervention.

Per caratterizzare il complesso Tat/Env, sono in corso studi, coordinati dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia", del Centro Nazionale AIDS ed in collaborazione con l'Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska Medical Center (Omaha, NE), volti a: i) caratterizzare la struttura cristallografica del complesso Tat/Env; ii) approfondire gli effetti sul tropismo e l'infettività dell'HIV; iii) valutare l'impatto di questi cambiamenti sulle attività anticorpali antivirali (neutralizzanti e non neutralizzanti); iv) mettere a punto nuovi saggi per la valutazione di queste attività allo scopo di trasferirli in ambito clinico-diagnostico per la valutazione di nuovi vaccini e per il monitoraggio della persona infettata da HIV.

Non-human Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and non-structural HIV-1 proteins.

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) come gli altri comuni patogeni infettivi guadagna l'accesso all'ospite attraverso le membrane mucosali, sia per trasmissione orizzontale (rapporto sessuale) che verticale (il parto e l'allattamento al seno) e dopo una viremia iniziale può rimanere in uno stato di latenza in diversi santuari virali. HIV-1 induce un grave danno alle attività funzionali delle cellule B con il conseguente esaurimento del "pool" di cellule B memoria e declino della risposta umorale. Anticorpi neutralizzanti anti-Env (NAbs) o indotti da vaccinazione o prodotti nel corso dell'infezione naturale, seppur rilevanti non sono da soli sufficienti per l'ottenimento di una protezione sterilizzante e non sono in grado di neutralizzare il virus latente nei "reservoir virali". I progressi nella patogenesi dell'HIV, hanno, inoltre, indicato che anticorpi contro HIV-1 Tat e Nef sono associati alla fase asintomatica ed al un ritardo nella progressione clinica. La comprensione dei meccanismi che generano l'equilibrio tra anticorpi con diverse specificità ed attività antivirali (quali l'attività citotossica mediata da anticorpi e l'inibizione della trasmissione virale cellula-cellula) e anticorpi con attività "enhancing" dell'infezione virale, è determinante per generare nuovi antigeni vaccinali attraverso la identificazione di nuovi "B cell epitopes". Infine, la generazione di anticorpi anti-Tat e -Env di HIV-1 capaci di bloccare l'infezione potrebbe rappresentare un passaggio importante anche per la generazione di interventi terapeutici non invasivi nelle fasi precoci dell'infezione di HIV a livello delle mucose od in pazienti già esposti. In tale ambito, il progetto

coordinato dal reparto di “Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani”, del Centro Nazionale AIDS, ha come obiettivi: i) lo studio delle risposte umorali in scimmie vaccinate con Tat e $\Delta V2$ -Env (Env deleto della regione V2) di HIV o con antigeni di SIV e ii) generazione di anticorpi antivirali ricombinanti (mono- o bi-specifici) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che, seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati. A questo proposito, sono state stabilizzate linee cellulari derivate da PBMCs di scimmie vaccinate con proteine Tat e $\Delta V2$ -Env da soli o in combinazione che sono state in grado di controllare *in vivo* l’infezione dopo challenge con il virus a livello delle mucose. Sono state anche sviluppate strategie miranti alla amplificazione e al sequenziamento della regione Fc e VDJ di IgG/IgM di *Macaca fascicularis*.

Induction of a drug-free remission of lentiviral infection: a drug repositioning approach

Progetto co-finanziato nell’ambito del Programma Italia/USA e dalla Fondazione Roma Progetti Intramurali.

Nonostante le attuali terapie antiretrovirali (ART) siano in grado di inibire la replicazione del virus HIV-1, esse sono tuttavia incapaci di eradicarlo. Pertanto, anche in considerazione degli elevati costi di tali terapie e della difficoltà a sviluppare vaccini efficaci contro l’HIV, risulta di particolare importanza identificare nuovi approcci per l’eradicazione virale.

Il virus HIV persiste principalmente in forma silente nei linfociti T $CD4^+$ *long-lived* central memory (T_{CM}) e transitional memory (T_{TM}), grazie al mantenimento di bassi livelli di proliferazione dei linfociti T stessi. Inoltre, il virus può replicarsi a basso livello in alcuni cosiddetti “santuari” farmacologici. Queste sottopopolazioni cellulari esprimono, sulla loro superficie l’antigene CD27, il quale è associato alla sopravvivenza delle cellule a lungo termine mentre è assente sui linfociti T $CD4^+$ a breve emivita, tra cui le cellule effector memory (T_{EM}). Per l’eradicazione dell’infezione virale sono state proposte diverse potenziali strategie, tra cui il trapianto di cellule staminali resistenti all’infezione, la strategia dello “shock and kill” o quella dell’auto-rinnovo delle T_{CM} in associazione con ART. Queste ultime strategie sono atte alla sostituzione delle cellule a lunga emivita attraverso la rimozione o la distruzione delle cellule latentemente infettate. Su questa linea, una nuova strategia ipotizzata in questo progetto prevede l’utilizzo di composti in grado di promuovere la differenziazione delle cellule T_{CM} , che fungono da *reservoir* del virus, in cellule T_{EM} , a emivita più breve, contribuendo in tal modo all’eliminazione del virus dall’organismo. Tale azione è svolta dall’“Auranofin”, un composto a base di sali di oro, già utilizzato, per somministrazione orale, nel trattamento dell’artrite reumatoide e nel trattamento sperimentale della leucemia

promielocitica. Auranofin è un farmaco pro-ossidante, che agisce attraverso l'induzione di specie reattive all'ossigeno (ROI) e che contribuisce all'apoptosi e alla differenziazione *in vitro* di cellule leucemiche, in combinazione con strategie anticancro. *In vitro*, Auranofin induce differenziamento e morte cellulare a carico delle cellule T_{CM}, che, come menzionato sopra, costituiscono uno dei principali *reservoir* di HIV-1. Risultati preliminari *in vivo*, ottenuti da questo progetto, condotto nel Dipartimento MIPI, hanno dimostrato che la somministrazione di Auranofin a macachi infettati da SIVmac251, e trattati con ART, induceva deplezione di *reservoir* cellulari, e riduzione della viremia, a seguito della sospensione della terapia. Altri risultati di questo progetto, più recenti, indicano che il farmaco sperimentale butionina sulfossimina (BSO), un inibitore della sintesi di glutazione, incrementa notevolmente gli effetti pro-differenzianti e pro-apoptotici di Auranofin a livello del compartimento memory. Quando la BSO è somministrata per via intraperitoneale ad un macaco trattato con terapia antiretrovirale a cinque farmaci (mega-ART) ed Auranofin si osserva un fenomeno estremamente interessante: nella scimmia di controllo trattata con la sola mega-ART, è evidenziabile, a seguito di sospensione della terapia, un *rebound* della carica virale che cresce con il tempo; al contrario, nei macachi sottoposti al trattamento anti-reservoir, alla sospensione della terapia segue un iniziale picco seguito da discesa della carica virale a livelli rilevabili ma di due ordini di magnitudine inferiori ai livelli pre-terapia nei macachi trattati con auranofin, e a livelli non rilevabili nella scimmia trattata con auranofin e BSO. Quest'ultima, a tre mesi di sospensione della terapia, mantiene anche livelli elevati di linfociti CD4⁺ (> 1000/μl di sangue intero).

Se i risultati si riveleranno riproducibili in un maggior numero di macachi, ci si troverebbe per la prima volta di fronte alla possibilità di avere in mano una cura funzionale della malattia. Le potenzialità applicative di tale strategia nell'uomo sarebbero immense poiché si potrebbe sospendere la terapia ART anche per periodi prolungati, con notevoli vantaggi in termini di benessere e qualità di vita del paziente oltre che di riduzione dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale.

European Vaccines and Microbicides Enterprise (EUOPRISE).

Progetto finanziato dalla Comunità europea.

EUOPRISE è un "Network of Excellence" (NoE), il cui obiettivo principale è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbicidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il Centro Nazionale AIDS, in particolare, partecipa al progetto in due Workpackages

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

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

European AIDS Treatment Network (NEAT).

Progetto finanziato dalla Comunità europea.

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

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

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

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

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

D) Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

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

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

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

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

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

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

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

EARNEST Trial

Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership.

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

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

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

Discovery of Tat-mimicking compounds to fight HIV latency

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

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

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

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

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

Finanziamenti nazionali

Patient Reported Outcomes (PROs)

Progetto finanziato dalla Ricerca corrente ISS.

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

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

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

Studio NIAQoL

Progetto finanziato dal Ministero della Salute.

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

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

Progetto finanziato dal Ministero della Salute.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri.

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

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

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

Il Programma è implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health del Sudafrica in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: 1. Sviluppo e rafforzamento del Servizio Sanitario sudafricano; 2. Upgrading di un sito per la produzione in GMP (Good Manufacturing Practice) di

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

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

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

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

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

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

Progetto finanziato dal Ministero della Salute.

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

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

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

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

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

Progetto finanziato da Gilead.

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

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

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

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

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

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

3.2. PROGRAMMI DI PREVENZIONE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studio per la determinazione di indicatori di prevenzione dell'infezione da HIV, definiti dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) e dall'United Nation General Assembly Special Session (UNGASS), in un campione di popolazione degli Istituti di Detenzione in Regioni Italiane.

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

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

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

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

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

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

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

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

Progetto SIALON

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

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

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

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

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

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

Con l'avvento delle terapie antiretrovirali (HAART), la proporzione di soggetti viventi con HIV/AIDS è aumentata notevolmente: la mortalità per AIDS è diminuita, provocando così un aumento delle persone che vivono con l'infezione da HIV. Diverse tipologie di indagini epidemiologiche contribuiscono a delineare la dinamica dell'epidemia da HIV nel nostro Paese: la sorveglianza dei casi di AIDS, che fornisce informazioni sulle persone con la malattia conclamata e sui decessi ad essa correlati; la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che provvede a dare indicazioni sull'incidenza dell'infezione e sulle caratteristiche delle persone che contraggono attualmente l'infezione e, infine, studi di prevalenza su particolari gruppi di popolazione che forniscono una fotografia sulla diffusione dell'infezione in sottogruppi (donne in gravidanza, tossicodipendenti, donatori, omosessuali...) a diverso rischio di contagio. Purtroppo questi dati non sono in grado di dare informazioni su quanti soggetti in Italia sono affetti da HIV e su quali siano le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali. Lo scopo dello studio è quello di raccogliere informazioni sulle caratteristiche delle persone con infezione da HIV/AIDS (socio-demografiche, comportamentali, cliniche, viro-immunologiche, terapeutiche) attualmente non disponibili in Italia.

Diagnosi e prevenzione delle infezioni droga-correlate (DTPI).

Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga. Gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate.

E' un progetto per promuovere ed incentivare lo screening, la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie nei Dipartimenti delle Dipendenze.

Nel corso degli ultimi anni si è osservata una progressiva diminuzione del testing per le patologie correlate alla tossicodipendenza sui soggetti in trattamento presso i Ser.T. Nella Relazione annuale al Parlamento 2010 (su dati 2009) si è osservato che per il 37,3% dei soggetti è disponibile l'esito di test per HIV, il 40% per HBV e il 46% per HCV. Se si considerano i test eseguiti sui soggetti che avrebbero dovuto essere testati nel periodo di riferimento (anno 2009) tali percentuali si riducono ulteriormente; questo indica che l'esecuzione di test per patologie infettive correlate alla tossicodipendenza è di gran lunga basso rispetto al numero di soggetti testabili che risultano essere noti come negativi (da ritestare) e di cui non si è a conoscenza del dato sierologico (soggetti con test mai eseguito).

Questo ha comportato un ragguardevole ritardo nella diagnosi precoce relativamente a tali infezioni, con una riduzione dell'accesso anche alle terapie antiretrovirali e una maggior probabilità di trasmissione inconsapevole.

Generalmente i soggetti da sottoporre a test sono proprio quelli che, in relazione allo stato della loro negatività nota e pregressa, hanno necessità di essere monitorati sia per confermare lo stato di sieronegatività, che per identificare in fase precoce una eventuale e possibile siero conversione.

A supporto del miglioramento del tasso di testing, il Dipartimento Politiche Antidroga ha definito delle specifiche linee di indirizzo orientate all'applicazione di modalità proattive per incentivare l'offerta del testing per HIV, HBV e HCV e l'adesione volontaria a tali accertamenti.

L'obiettivo di questo studio, svolto dal Centro Operativo AIDS in collaborazione con il Dipartimento per le Politiche Antidroga, è la diffusione e promozione delle linee di indirizzo messe a punto dal DPA in collaborazione con il Ministero della Salute e il successivo monitoraggio dell'applicazione territoriale di dette linee di indirizzo e del numero delle persone tossicodipendenti testate, l'incremento della diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie antivirali.

Progetto Ethiopia HIV-Care (*intervento di ricerca operativa*)

Progetto finanziato dal Ministero della Salute.

Assicurare equità nella prevenzione delle malattie e nell'accesso alla terapia è una delle più complesse sfide della storia della medicina moderna. La riduzione delle disuguaglianze richiede un approccio multisettoriale che affianchi all'aiuto umanitario anche l'aiuto allo sviluppo attraverso progetti di ricerca operativa. In quest'ottica di salute globale si colloca l'attività di ricerca di un gruppo di lavoro recentemente istituito presso il Dipartimento del Farmaco dell'ISS il cui obiettivo è quello di contribuire alla riduzione delle disparità nelle condizioni di salute delle persone affette dalle maggiori malattie infettive. Il progetto (Ethiopia HIV-Care) si colloca tra i progetti di ricerca operazionali condotti in Tigray (regione settentrionale dell' Etiopia). In Etiopia la povertà diffusa, unitamente al basso livello di reddito della popolazione, al basso livello di istruzione, all'accesso inadeguato all'acqua potabile e ai servizi sanitari in genere, hanno contribuito all'elevato numero di malattie e ad uno scarso livello di salute. Il binomio malattie infettive e malnutrizione è il problema sanitario prevalente in Etiopia.

In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello dell'Africa sub-sahariana, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili ed una maggiore efficacia degli interventi. Il progetto Ethiopia HIV-Care si propone di fornire un

contributo al miglioramento della cura del paziente con HIV/AIDS attraverso un approccio olistico che comprenda la formazione del personale sanitario, il potenziamento delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento dei pazienti e l'utilizzo tempestivo ed efficace della terapia antiretrovirale. L'intervento sarà esteso a diversi paesi dell'Africa sub-sahariana. Il primo paese ad essere coinvolto nel progetto è stato l'Etiopia, anche in virtù della storica relazione tra il nostro e questo paese.

Progetto ESTHER.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute.

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della Sanità Italiano e Francese.

Il Progetto prevede che strutture sanitarie di paesi europei possano "gemellarsi" con altrettante strutture sanitarie africane, per portare avanti progetti comuni di assistenza ai malati con HIV nei paesi del Sud del mondo.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare ed invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura. I risultati prodotti beneficeranno la popolazione con HIV/AIDS dei paesi dell'Africa sub-sahariana attraverso il miglioramento della qualità di vita, nell'ambito di un progetto sostenibile nel lungo periodo.

Il Progetto si è esteso a diversi Paesi Europei (Spagna, Portogallo, Grecia, Germania, Norvegia, Lussemburgo) oltre all'Italia che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità, che ha il compito di coordinare l'impegno del nostro Paese.

3.3. RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE

La ricerca psico-socio-comportamentale è svolta dall'Unità Operativa Ricerca Psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI). I principali progetti portati avanti nell'anno 2011 sono stati:

AIDS & Mobility - National Focal Point italiano - Infectious diseases and migrants.

Progetto promosso dal Ministero della Salute.

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997, dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (RCF) del Dipartimento MIPI dell'ISS, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che, inizialmente (1991) ha visto il coordinamento dell'Olanda e, a partire dal 2007, quello della Germania (Ethno-Medical Centre di Hannover – [EMZ]). L'obiettivo generale è quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP). A tale struttura è affidato 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, relativamente all'infezione da HIV e all'AIDS;
- realizzare interventi di prevenzione sull'infezione da HIV/AIDS rivolti a persone straniere.

Il National Focal Point italiano costituito attualmente da oltre 70 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, svolge attività di formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute, nell'area della transculturalità.

La prevenzione dell'infezione da HIV e delle Infezioni Sessualmente Trasmesse attraverso l'intervento di counselling telefonico fornito dal Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Unità Operativa - RCF

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

Obiettivo: Amplificazione e ottimizzazione degli interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, integrando le Campagne Informativo-Educative del Ministero della Salute con differenti strumenti comunicativi, in particolare, attraverso il contributo specifico rappresentato dall'attività di HIV/AIDS IST counselling telefonico svolta dal Servizio Telefono Verde AIDS/IST dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ampliamento e consolidamento della Rete italiana dei servizi di counselling telefonico per la messa a punto di interventi di prevenzione dell'infezione da HIV

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

Obiettivo: Promuovere strategie di prevenzione dell'infezione da HIV attraverso il contributo della Rete Nazionale dei Servizi di Counselling Telefonico (ReTe AIDS) coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Tale network è costituito da 22 Servizi di HIV/AIDS counselling telefonico appartenenti sia a Strutture Pubbliche, sia a Organizzazioni Non Governative presenti in 11 regioni.

Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

Obiettivo: Applicazione sul campo dei principi, delle strategie operative e delle metodologie comunicativo-relazionali individuate nel Modello Operativo per la diagnosi e per la presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva messo a punto dai ricercatori dell'UO RCF con il contributo dell' Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant. La finalità è quella di favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della tubercolosi in fasce di popolazioni migranti.

Individuazione di indicatori di processo e di outcome nell'intervento di counselling telefonico mirato alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

Obiettivo: Individuare indicatori specifici e valutare il processo e l'efficacia dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico nella relazione professionale tra operatore socio-sanitario impegnato nelle help line e persona a rischio o con patologie sessualmente trasmesse, attraverso il coinvolgimento della Rete dei Servizi HIV/AIDS/IST counselling (ReTe.AIDS).

Il Counselling telefonico nella prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse

Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute.

Obiettivo: Sperimentare e promuovere un intervento di prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) attraverso l'attività di IST counselling telefonico svolta dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST dell'Istituto Superiore di Sanità (vedere Cap. 2, par. 2.4).

ATTIVITA' DI FORMAZIONE, DI CONSULENZA E DI CONTROLLO

4.1. ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E DI CONSULENZA (UO RCF)

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione-Formazione del Dip. MIPI svolgono, dal 1991, attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico rivolto ad operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento all'HIV/AIDS/IST . Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.500 operatori. In particolare, nel 2011 è stato organizzato e condotto un percorso formativo intramurale dal titolo *“Le Infezioni a Trasmissione Sessuale: implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo relazionali e assistenziali”*.

A livello extramurale, nel 2011 sono stati realizzati n. 6 corsi di formazione in differenti aree geografiche. Inoltre, nell'ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra ed extra murale, rivolti a studenti in collaborazione con Istituti Scolastici, Servizi Territoriali e Università, svolti attraverso incontri seminari e interventi di peer education.

Nell'anno 2011 l'attività di consulenza è stata svolta con Ministero della Salute, Università statali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

4.2. ATTIVITÀ DI CONTROLLO DEI PRESIDI DIAGNOSTICI PER L'INFEZIONE DA HIV

Il Reparto “Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo”, del Centro Nazionale AIDS dell'ISS è coinvolto nel controllo dei presidi diagnostici di laboratorio per l'infezione da HIV. Pertanto, nel corso del 2011, sono continuati gli studi per l'aggiornamento sulle nuove metodiche e le strategie per la diagnosi di infezione da HIV.

PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE

Nel corso del 2011, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca e dell'intervento condotti in ISS. Alcune tra le più significative pubblicazioni sono di seguito riportate.

1. Gudmundsdotter L., Wahren B., Haller B.K., Boberg A., Edbäck U., Bernasconi D., Buttò S., Gaines H., Imami N., Gotch F., Lori F., Lisziewicz J., Sandström E. and Hejdeman B. Amplified antigen-specific immune responses in HIV-1 infected individuals in a double blind DNA immunization and therapy interruption trial. "Vaccine", 29:5558-66, 2011.
2. Hemelaar J., Gouws E., Ghys P.D., Osmanov S. and the WHO-UNAIDS Network for HIV isolation and characterization (Agwale S., Allain J.P., Fischetti L., Archibald C., Brooks J., Ofner M., Belabbes E., Brandful J., Bruckova M., Linka M., Buonaguro F., Buonaguro L., Carr J., Cooper D., Kelleher T., Carrera A., Cunningham P., Dwyer D., Raikanikoda F., Ensoli B., Buttò S., Essex M., Novitsky V., Fleury H., Gao F., Gershy-Damet S.M., Grossman Z., Maayan S., Ho D., Zhang L., Hoelscher M., Hosseinipour M., van Oosterhout J., Kaleebu P., Goodall R., Kalish M., Kanki P., Karamov E., Kombate-Noudjo D., Dagnra A., Leitner T., Lorenzana de Riveira I., McCutchan F., Mhalu F., Urassa W., Mosha E., Mloka D., Morgado M., Mullins J., Campbell M., Rousseau C., Herbeck J., Rolland M., Najera J., Thomson M., Nyambi P., Papa A., Pape J., Nolte C., Peeters M., Reynes J.M., Salminen M., Salomon H., Carillo M., Schroeder B., Segondy M., Montes B., Servais J., Pelletier A., Kayitenkore K., Karasi J.C., Shankarappa R., Shao Y., He X., Xu J., Smolskaya T., Soares M., Tanuri A., Songok E., Sutthent R., Takebe Y., Ushijima H., Quang T., Van de Perre P., Méda., van Sighem A., Vandamme A.M., Vercauteren J., Williamson C., Bredell H., Stewart D., Wolday D., Yang C., Yirrel D., Zhang L., Zhang R., Chen Z). Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. "AIDS", 25: 679-689, 2011.
3. Gatto F., Cassina G., Broccolo F., Morreale G., Lanino E., Di Marco E., Vardas E., Bernasconi D., Buttò S., Principi N., Esposito S., Scarlatti G., Lusso P. and Malnati S.M. A Multiplex Calibrated Real-Time PCR assay for quantitation of DNA of EBV-1 and 2. "Journal of Virological Methods", 178: 98-105, 2011.

4. Ciccozzi M, Lo Presti A, Cenci A, Staltari O, Buttò S, Equestre M, Ciccaglione AR, Caroleo B, Rezza G, and Guadagnino V. May phylogenetic analysis support epidemiological investigation in identifying the source of HIV infection? "AIDS Res Hum Retroviruses", 27:455-7, 2011. Doi: 10.1089/aid.2010.0189. Epub 2010 Oct 23.
5. Tavoschi L., Bernasconi D., Chiappi M, Suligoi B., Galli C., Regine V., Kityo C. and Buttò S. Performance of V3-based HIV-1 sero subtyping in HIV endemic areas. "Annali dell'Istituto Superiore di Sanità", 47: 424-8, 2011.
6. Toschi E., Sgadari C., Malavasi L., Bacigalupo I., Chiozzini C., Carlei D., Compagnoni D., Bellino S., Bugarini R., Falchi M., Palladino C., Leone P., Barillari G., Monini P. and Ensoli B. Human immunodeficiency virus protease inhibitors reduce the growth of human tumors via a proteasome-independent block of angiogenesis and matrix metalloproteinases. "Int J Cancer", 128: 82-93, 2011.
7. Luzi A.M., Gallo P., Colucci A, Marcotullio S., Bellino S., Longo O. and Ensoli B. Communication, recruitment and enrolment in the preventative and therapeutic phase I clinical trial against HIV/AIDS based on the recombinant HIV-1 Tat protein. "Aids Care", 9: 1-8, 2011.
8. Ferrantelli F., Maggiorella M.T., Schiavoni I, Sernicola L., Olivieri E., Farcomeni S., Pavone-Cossut M.R., Moretti S., Belli R., Collacchi B., Srivastava I.K., Titti F., Cafaro A., Barnett S.W. and Ensoli B. A combination HIV vaccine based on Tat and Env proteins was immunogenic and protected macaques from mucosal SHIV challenge in a pilot study. "Vaccine", 29: 2918-2932, 2011.
9. Sgadari C., Bacigalupo I., Barillari G. and Ensoli B. Pharmacological management of Kaposi's sarcoma. "Expert Opinion on Pharmacotherapy", 12:1669-90, 2011.
10. Sgadari C, Barillari G, Palladino C, Bellino S, Taddeo B, Toschi E. and Ensoli B. Fibroblast growth factor-2 and the HIV-1 Tat protein synergize in promoting Bcl-2 expression and preventing endothelial cell apoptosis: implications for the pathogenesis of AIDS-associated Kaposi's sarcoma. "Int J Vasc Med", 2011:452729, 2011.
11. Fraternali A, Paoletti MF, Dominici S, Buondelmonte C, Caputo A, Castaldello A, Tripiciano A, Cafaro A, Palamara AT, Sgarbanti R, Garaci E, Ensoli B and Magnani M. Modulation of

- Th1/Th2 immune responses to HIV-1 Tat by new pro-GSH molecole. "Vaccine", 29:6823-6829, 2011.
12. Sistigu A., Bracci L., Valentini M., Proietti E., Bona R., Negri D.R.M., Ciccaglione A.R., Tritarelli E., Nisini R., Equestre M., Costantino A., Marcantonio C, Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Tataseo P., Miceli M., Cara A. and Federico M. Strong CD8+ T cell antigenicity and immunogenicity of large foreign proteins incorporated in HIV-1 VLPs able to induce a Nef-dependent activation/maturation of dendritic cells. "Vaccine", 29:3465-75, 2011.
13. Federico M. HIV-protease inhibitors block the replication of both vesicular stomatitis and influenza viruses at an early post-entry replication step. "Virology", 417:37-49, 2011.
14. Ruggiero A., Toschi E., and Federico M. The activity of matrix metalloproteinase-9 is part of the mechanism of cell-to-cell HIV-1 endocytosis in dendritic cells. "Curr Drug Discov Technol.", 8:112-8, 2011.
15. Palombi L, Luhanga R, Galluzzo C, Andreotti M, Liotta G, Ceffa S, Haswell J, Marazzi MC, Vella S, and Giuliano M. Limited risk of drug resistance after discontinuation of antiretroviral prophylaxis for the prevention of breastfeeding transmission of HIV. "J Acquir Immune Defic Syndr", 57:301-304, 2011.
16. Palombi L, Nielsen-Saines K, Giuliano M, and Marazzi MC. Easier said than done : World Health Organization recommendations for prevention of mother-to-child transmission of HIV : areas for concern. "AIDS Res Hum Retroviruses", 27:807-8, 2011.
17. Pirillo MF, Recordon-Pinson P, Andreotti M, Mancini MG, Amici R, and Giuliano M. Quantification of HIV-RNA from dried blood spots using the Siemens VERSANT HIV-1 RNA (kPCR) assay. "J Antimicrob Chemother", 12:2823-6, 2011.
18. Francisci D, Martinelli L, Weimer LE, Zazzi M, Florida M, Masini G, Baldelli F. HIV-2 infection, end stage renal disease, and protease inhibitor intolerance: which salvage regimen? "Clinical Drug Investigation", 31: 1-5, 2011.

19. Baroncelli S, Pinnetti C, Genovese O, Tamburrini E and Floridia M. Haematological effects of postnatal ZDV prophylaxis in newborns in utero exposed to ZDV free regimens. "Journal of Medical Virology", 83:551-556, 2011.
20. Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Tibaldi C, Sansone M, Ficon M, Guaraldi G, Guerra B, Alberico S, Spinillo A, Castelli P, Dalzero S, Cavaliere AF and Tamburrini E. Rubella susceptibility profile in pregnant women with HIV. "Clinical Infectious Diseases", 52: 960-62, 2011.
21. Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Carosi G, Cinque P, D'Arminio Monforte A, Di Perri G, Ensoli B, Ferrazzi E, Galli M, Mastroianni C, Matteelli A, Mazzotta F, Moroni M, Pal G, Puoti M, Puro V, Rizzardini G, Sagnelli E, Suter F, Vella and S, Lazzarin A. Italian Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents and the Diagnostic-clinical Management of HIV-1 Infected Persons. "New Microbiol", 34:109-146, 2011.
22. Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Pinnetti C, Dalzero S, Scatà M, Crepaldi A, Liuzzi G, Molinari A, Vimercati A, Maccabruni A, Francisci D, Rubino E and Floridia M. Pregnancy outcomes in HIV-infected women with CDC stage C of HIV disease. "AIDS Pt Care STDs", 25: 639-645, 2011.
23. Pinnetti C, Baroncelli S, Molinari A, Nardini G, Genovese O, Ricerca BM, Cavaliere AF, Guaraldi G, Degli Antoni A, Tamburrini E and Floridia M. Common occurrence of anaemia at the end of pregnancy following exposure to zidovudine-free regimens. "J Infection" , June 14 Epub ahead of print, 2011.
24. Esposito A, Floridia M, d'Ettorre G, Pastori G, Fantauzzi A, Massetti P, Ceccarelli G, Ajassa C, Vullo V and Mezzaroma I. Rate and determinants of treatment response to different antiretroviral combination strategies in subjects presenting at HIV-1 diagnosis with advanced disease. "BMC Infectious Diseases", 11: 341, 2011.
25. Meloni A, Floridia M, Alberico S, Tamburrini E, Pinnetti C, Bucceri A, Masuelli G, Viganò A, Liuzzi G, Degli Antoni A, Guaraldi G, Spinillo A, Marocco R, Dalzero S and Ravizza M.

- Glucose Plasma Levels and Pregnancy Outcomes in Women with HIV. "HIV Clinical Trials", 12: 299-312, 2011.
26. Vandamme AM, Camacho RJ, Ceccherini-Silberstein F, de Luca A, Palmisano L, Paraskevis D, Paredes R, Poljak M, Schmit JC, Soriano V, Walter H and Sönnnerborg A; European HIV Drug Resistance Guidelines Panel. European recommendations for the clinical use of HIV drug resistance testing: 2011 update. "AIDS Rev", 13:77-108, 2011.
27. d'Ettorre G, Forcina G, Ceccarelli G, Andreotti M, Andreoni C, Rizza C, Massetti AP, Sarmati L, Mastroianni CM, Vella S, Andreoni M and Vullo V. Adherence and genotypic drug resistance mutations in HIV-1-infected patients failing current antiretroviral therapy. "J Chemother", 23:24-7, 2011.
28. d'Ettorre G, Paiardini M, Zaffiri L, Andreotti M, Ceccarelli G, Rizza C, Indinnimeo M, Vella S, Mastroianni CM, Silvestri G and Vullo V. HIV persistence in the gut mucosa of HIV-infected subjects undergoing antiretroviral therapy correlates with immune activation and increased levels of LPS. "Curr HIV Res", 9:148-53, 2011.
29. Palmisano L and Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. "Ann Ist Super Sanità". 47:44-8, 2011.
30. Colucci A, Gallo P, D'Amato S, Oldrini M, Rancilio L, Pompa MG and Luzi AM. Access to HIV testing in Italy. "Italian Conference on AIDS and Retrovirus". Abstracts 2011.
31. Colucci A, Luzi AM, Gallo P, D'Amato S and Pompa MG. L'accesso al test HIV: risultati di un progetto di ricerca del Ministero della Salute svolto dall'Istituto Superiore di Sanità e dalle Associazioni della Consulta di Lotta all'AIDS. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2011. ("Rapporti ISTISAN" 11/41).
32. Colucci A, Luzi G, Luzi AM and Rezza G. "Convegno - Le immunodeficienze. Implicazioni diagnostico-cliniche, comunicativo-relazionali e gestione-assistenziale" Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24 novembre 2010. "Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità", 24:16-19, 2011.

33. Luzi AM and De Mei B. Le competenze di base del counselling nella relazione professionale con gli adolescenti in ambito sanitario. In Faliva C. "Tra normalità e rischio". Rimini - Maggioli editore; 2011, p.219-229.
34. Colucci A, Balzano R, Camoni L, Regine V, Longo B, Pezzotti P, Starace F, Cafaro L, Aloisi MS, Suligo B, Rezza G and Girardi E. Characteristics and behaviors in a sample of patients unaware of their infection until AIDS diagnosis in Italy: a cross-sectional study, "AIDS Care", Volume 23, Issue 9, 2011.
35. Suligo B, Boros S, Camoni L, Pugliese L. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2009 e de casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2010. "Notiziario Istituto Superiore di Sanità" vol 24, suppl. 1, 2011.
36. Colucci A, Balzano R, Camoni L, Regine V, Longo B, Pezzotti P, Starace F, Cafaro L, Aloisi MS, Suligo B, Rezza R, Girardi E. Characteristics and behaviors in a sample of patients unaware of their infection until AIDS diagnosis in Italy: a cross-sectional study. "AIDS Care". 23:1067-75, 2011. Epub 2011 Jun 1.
37. Camoni L, Dal Conte I, Regine V., Colucci A, Chiroto M, Vullo V, Sebastiani M, Cordier L, Beretta R, Fiore JR, Tateo M, Affronti M, Cassarà G, Suligo B. "Sexual Behaviour among Italian HIV-positive MSM before and after HIV diagnosis. "Ann Ist Super Sanità", 47:214-9, 2011.
38. Gallo P, Colucci A, Camoni L, Regine V, Luzi AM, Suligo B. Social and behavioural characteristics of a sample of AIDS Help-Line users never tested for HIV in Italy. "Eur J Public Health", 21:627-31, 2011. Epub 2010 Oct 13.
39. Suligo B, Rodella A, Raimondo M, Regine V, Terlenghi L, Manca N, Casari S, Camoni L, Salfa MC, Galli C. Avidity Index for anti-HIV antibodies: comparison between third- and fourth-generation automated immunoassays. "J Clin Microbiol", 49:2610-3, 2011. Epub 2011 May 4.
40. D'Amato S, Buttò S, Sanarico N, Picconi. O, Salvi E, Rovetto C, La Torre L and Ensoli B. ARTEMIS Associazione & Reti Territoriali per la Mediazione Interculturale sulla Salute. Report attività (2011).

41. Remoli AL, Marsili G, Sgarbanti M, Perrotti E, Fragale A, Orsatti R, Battistini A. HIV-1 targeting of Interferon Regulatory Factors. "Future Virology", 6:1397-1405, 2011.
42. Fragale A, Stellacci E, Ilari R, Remoli AL, Lanciotti A, Perrotti E, Shytaj I, Orsatti R, Lawrence HR, Lawrence NJ, Wu J, Rehli M, Ozato K, Battistini A. Critical Role of IRF-8 in Negative Regulation of TLR3 Expression by Src Homology 2 Domain-Containing Protein Tyrosine Phosphatase-2 Activity in Human Myeloid Dendritic Cells. "Journal of Immunology", 186:1951-62, 2011.
43. Borsetti A, Maggiorella MT, Sernicola L, Titti F. Transmissibility of HIV subtype and ENV domains: lesson from pathogenic studies and implication for vaccine design and therapeutic interventions. "Current Topics in Virology", 9:19-25, 2011.
44. D.R.M. Negri, Z. Michelini, R. Bona, M. Blasi, P. Filati, P. Leone, A. Rossi, M. Franco, A. Cara. Integrase-defective lentiviral-vector-based vaccine: a new vector for induction of T cell immunity. "Expert Opinion on Biological Therapy", 11: 739-50, 2011.
45. Accardi L, Donà MG, Mileo AM, Paggi MG, Federico A, Torreri P, Petrucci TC, Accardi R, Pim D, Tommasino M, Banks L, Chirullo B, Giorgi C. Retinoblastoma-independent antiproliferative activity of novel intracellular antibodies against the E7 oncoprotein in HPV 16-positive cells. "BMC Cancer", 11:17, 2011.
46. Lewis MG, Da Fonseca S, Chomont N, Palamara AT, Tardugno M, Mai A, Collins M, Wagner WL, Yalley-Ogunro J, Greenhouse J, Chirullo B, Norelli S, Garaci E, Savarino A. Gold drug auranofin restricts the viral reservoir in the monkey AIDS model and induces containment of viral load following ART suspension. "AIDS", 25:1347-56, 2011.

