

Doc. XCVII

n. 2

RELAZIONE

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

(Anno 2008)

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

***Presentata dal Ministro della salute
(FAZIO)***

Comunicata alla Presidenza il 3 maggio 2010

PAGINA BIANCA

INDICE

—

Premessa	Pag.	5
1) L'attività del Ministero della salute	»	6
2) L'attività dell'Istituto superiore di sanità (ISS)	»	19

PAGINA BIANCA

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 2008 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

Anche per l'anno 2007/2008 il Ministero, in ottemperanza alla legge 5 giugno 1990 recante "Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS", che prevede, tra l'altro, la realizzazione di iniziative di comunicazione, ha avviato una campagna informativo-educativa per la prevenzione dell'AIDS.

Sulla base delle indicazioni stilate a livello internazionale, quali la Dichiarazione di Dublino (dicembre 2005), la Comunicazione della Commissione al Consiglio e al Parlamento europeo sulla lotta contro l'HIV/AIDS (dicembre 2005), la Dichiarazione di Brema (marzo 2007) e la Resolution 1536/2007 HIV/AIDS in Europe, che l'Italia ha sottoscritto, la Commissione Nazionale AIDS e la Consulta Associazioni AIDS hanno redatto un documento contenente le linee guida per la realizzazione della Campagna informativo-educativa sull'AIDS, sulla base del quale il Ministero ha definito la strategia della comunicazione.

La strategia di comunicazione: gli Obiettivi

Tanto premesso, sulla scorta dei suddetti criteri, le competenti strutture ministeriali (Direzioni Generali della Comunicazione e della Prevenzione), su indicazione della Commissione Nazionale AIDS e della Consulta Associazioni AIDS, hanno deciso di impostare la campagna di comunicazione 2007-2008 su di un nucleo centrale di significato-obiettivo, un messaggio unico, univoco, chiarissimo a tutti i destinatari e perciò semplice, immediato, rassicurante ma, nel contempo, responsabilizzante, prima di tutto nei confronti di se stessi.

In definitiva è apparso opportuno:

1. favorire un cambiamento culturale che porti a sdrammatizzare e normalizzare l'uso del preservativo.

Per far passare il messaggio che usare il profilattico è il comportamento normale da adottare in tutti i rapporti sessuali occasionali;

2. evidenziare l'importanza di un'assunzione di responsabilità nei rapporti sessuali, così come avviene in altri comportamenti che riguardano le relazioni interpersonali (empowerment come co-responsabilizzazione);

3. segnalare che l'uso del preservativo è una forma di autotutela positiva così come attenzione e tutela dell'altro o dell'altra.

Nel corso dei primi 3 mesi del 2008, è stato diffuso uno spot televisivo, che è stato veicolato sulle principali emittenti a diffusione nazionale (sulle reti pubbliche e commerciali), su Internet e sui circuiti video delle zone di attesa d'imbarco dei maggiori aeroporti italiani.

L'obiettivo è stato quello di promuovere, per la prima volta da parte di un'istituzione pubblica, in modo diretto ed empatico l'uso del preservativo cercando di abbattere lo "stigma" ed il pudore attualmente collegati al suo acquisto.

La produzione dello spot è stata curata dalla nota regista italiana Francesca Archibugi in considerazione della sua riconosciuta capacità a trattare temi collegati all'universo giovanile. In analogia a quanto avvenuto per la radio, testimonial gratuito dello spot televisivo è stata l'attrice Ambra Angiolini.

A completamento della campagna, nel corso del mese di luglio 2008 è stata, inoltre, realizzata una campagna affissione sugli schermi presenti sulle linee urbane degli autobus e sulle metropolitane (vedi particolari nel contratto con MOBY).

COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS:

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

Per quanto concerne l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali per l'HIV, la Commissione ha lavorato, insieme ad esperti in materia, all'elaborazione di una serie di documenti specifici sul tema "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV - Indicazioni Principali per Soggetti Adolescenti o Adulti".

La Commissione Nazionale per la lotta contro AIDS, ha proposto il predetto documento al fine di fornire indicazioni di indirizzo in merito alle conoscenze maturate sulla terapia dell'infezione da HIV.

Inoltre, la Commissione ha elaborato un documento più capillare dal titolo "Aggiornamento delle conoscenze sulla terapia dell'infezione da HIV, documento complementare su specifiche materie", a complemento di quello precedente, per puntualizzare il golden standard terapeutico ed assistenziale in 12 aree specifiche legate all'HIV: le comorbidità con tumori, infezioni opportunistiche, virus epatitici, tubercolosi, l'attenzione alla profilassi post-esposizione per la prevenzione della patologia, l'attenzione a particolari fasce da tutelare: la donna ed il tema della gravidanza, il paziente pediatrico, anziano, immigrato, in stato di detenzione, alcol dipendente e/o tossicodipendente, con disturbi psichiatrici.

Insieme al Centro Nazionale Trapianti (CNT), la CNA ha operato per migliorare la condizione di accessibilità trapiantologica a organi (fegato e rene) delle persone con HIV/AIDS. Una speciale audizione di tutti i centri clinici coinvolti nel nostro paese ha permesso l'inizio di un network specifico sulla materia.

La CNA ha elaborato specifiche note di inquadramento su due tematiche:

- la necessità di definizione dei criteri terapeutici degli interventi plastico-ricostruttivi per il trattamento della lipoatrofia e lipodistrofia HIV-correlata (una comorbidità gravemente invalidante della maggior parte delle persone con HIV/AIDS in terapia);
- la problematica del costo dei farmaci antiretrovirali e dei tetti di spesa imposti dal file F, fornendo preliminari proposte di intervento con lo scopo di coadiuvare le agenzie nazionali deputate (Agenzia Italiana del Farmaco) alla sensibilizzazione della problematica.

ATTIVITÀ DI SORVEGLIANZA E PREVENZIONE:

In considerazione dei dati epidemiologici relativi all'andamento dell'infezione HIV/AIDS per l'anno 2008 e degli elementi scaturiti, nel corso dei lavori della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, il Ministero della Salute ha individuato la necessità di realizzare dei progetti mirati alla prevenzione dell'infezione HIV/AIDS, che vengono di seguito illustrati.

Sorveglianza dell'infezione HIV

A partire dalla metà degli anni Novanta, con l'introduzione delle nuove terapie antiretrovirali combinate, in Italia, così come negli altri Paesi che hanno potuto disporre del trattamento farmacologico, si è verificata una riduzione dell'incidenza dei casi di AIDS e si è ridotta la mortalità per la malattia, i dati dei sistemi di sorveglianza delle infezioni da HIV, disponibili a livello nazionale e internazionale, non hanno invece registrato una diminuzione dell'incidenza dei nuovi casi di infezione, mentre si assiste ad un aumento dei casi prevalenti in trattamento farmacologico.

In tale contesto, il registro dei casi di AIDS non rappresenta più una fonte sufficiente per l'identificazione precoce dei cambiamenti nella diffusione dell'infezione da HIV nella popolazione e per la programmazione di interventi preventivi. Per avere dati attendibili che descrivano la diffusione e l'andamento dell'infezione da HIV/AIDS, è necessario attivare sistemi in grado di sorvegliare la stessa infezione da HIV.

In data 31 marzo 2008, nell'ambito dell'attività di prevenzione delle infezioni da HIV e per dar seguito alle indicazioni del Centro Europeo per il Controllo delle Malattie (ECDC), questo Ministero ha emanato il Decreto di istituzione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (G.U. n.175 del 28 luglio 2008).

L'avvio del predetto sistema di sorveglianza fa parte del Programma di "Sviluppo di interfaccia tra le Regioni e le Province Autonome e il Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie (CCM)"— Esercizio finanziario 2007.

Al fine di sviluppare un sistema di sorveglianza, attraverso modelli operativi omogenei sul territorio, questo Ministero ha ritenuto opportuno finanziare, nel 2008, un progetto ad hoc: 'Sviluppo di un sistema di sorveglianza nazionale dell'infezione da HIV', coordinato dalla regione Piemonte, e curato, per la parte formativa, dal Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità.

Tale progetto si propone di implementare, a partire dai modelli adottati dalle regioni dove è già attivo il monitoraggio dell'infezione da HIV, un sistema di sorveglianza a livello nazionale, allo

scopo di descrivere l'andamento, le dimensioni e le caratteristiche dell'epidemia da HIV in Italia e fornire elementi utili per la programmazione degli interventi di sanità pubblica e per la prevenzione.

Obiettivi generali:

- ottimizzare le soluzioni organizzative per fronteggiare l'epidemia,
- indirizzare e valutare gli interventi di prevenzione e le politiche da attuare per la tutela della salute delle persone sieropositive,
- prevedere il carico assistenziale

Obiettivi specifici:

- valutare l'incidenza e la prevalenza delle diagnosi di infezione da HIV, monitorandone l'andamento temporale e geografico;
- studiare le caratteristiche socio-demografiche, epidemiologiche e cliniche dei soggetti infettati di recente;
- studiare la diffusione dell'infezione in popolazioni differenti e in gruppi di popolazioni specifici;
- utilizzare i dati dei sistemi di sorveglianza come indicatori indiretti dell'impatto di interventi preventivi sia a livello nazionale che locale.

Il progetto contribuisce ad un aspetto di crescente rilevanza in sanità pubblica, ovvero la necessità di disporre di dati epidemiologici tempestivi ed affidabili sulla diffusione dell'infezione da HIV come avviene in tutti i Paesi della regione europea dell'OMS, eccetto la Spagna.

La regione Piemonte svolge un ruolo di capofila, con la collaborazione di tutte quelle Regioni che, avendo sviluppato esperienza nell'ambito della sorveglianza HIV, vogliono collaborare all'implementazione di tali sistemi nelle Regioni attualmente sprovviste e in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità per quanto riguarda le attività di formazione epidemiologica.

L'infezione da HIV continua a rappresentare, anche nel ventunesimo secolo, un problema prioritario di Sanità Pubblica. Fino a quando non si potrà disporre di terapie o vaccini in grado di debellare definitivamente il virus dell'immunodeficienza umana, le strategie preventive e la diagnosi precoce attraverso la ricerca degli anticorpi anti-HIV rappresentano l'unica possibilità per il controllo dell'infezione.

In Italia, sembra non esserci uniformità tra le regioni circa le modalità di accesso al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV, così come non sono noti i dati e la prassi utilizzata dai centri trasfusionali che intercettano, invece, un grande numero di persone, le quali si rivolgono a queste strutture, talvolta, con la sola finalità di sottoporsi al test anti-HIV.

Le ragioni del limitato accesso ai centri di screening nel nostro paese potrebbero essere connesse al forte stigma sociale che ancora oggi colpisce le persone affette dal HIV.

In tale scenario risulta necessario individuare strategie efficaci per facilitare l'accesso ai servizi di screening HIV e per sperimentare modelli di intervento (counselling pre e post test HIV, invio mirato per il test, attivazione di Reti tra servizi) rivolti alla popolazione generale e a specifici target. Allo scopo questo Ministero ha finanziato il: 'Progetto di ricerca per l'individuazione e la sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione al test di screening HIV attraverso il contributo delle Associazioni facenti parte della Consulta di Lotta all'AIDS'. Il progetto si propone di individuare le strategie atte a facilitare l'accesso ai servizi di screening HIV e sperimentare dei modelli di intervento rivolti a target di persone esposte a comportamenti a rischio in relazione al trend epidemiologico dell'infezione da HIV.

Obiettivi specifici:

1. Analisi comparata dell'accessibilità al test per la ricerca degli anticorpi anti-HIV nelle strutture diagnostico-cliniche pubbliche e nelle strutture emo-trasfusionali presenti sul territorio nazionale.

2. Individuazione dei fattori che generano difficoltà a sottoporsi al test HIV in specifici target esposti a comportamenti a rischio e sperimentazione di strategie volte a superare le criticità individuate.

3. Individuazione e sperimentazione di buone prassi per favorire l'accesso al test nelle diverse regioni italiane.

4. Messa a punto di una metodologia operativa per divulgare buone prassi individuate relativamente a quelle esperienze che essendo risultate efficaci potrebbero essere estese e implementate in differenti realtà.

Il Progetto di Ricerca articolato in sei Unità Operative per consentire in differenti contesti (Istituto Superiore di Sanità, Associazioni della Consulta AIDS coinvolte nel Progetto) di conseguire gli obiettivi prefissati.

In Italia fin dalla prima comparsa dell'AIDS, le istituzioni si sono impegnate nella produzione di campagne comunicative sul rischio AIDS. questo Ministero ha realizzato diverse campagne informativo-educative sull'infezione da HIV/AIDS, sulla base dei dati epidemiologici e degli indirizzi e orientamenti tecnici di anno in anno formulati dalla CNA. Per il 2008 il Ministero della Salute ha finanziato il progetto: "Valutazione dell'impatto del messaggio della Campagna ministeriale Educativo-Informativa 2007-2008 per la lotta all'AIDS e sperimentazione di un modello di divulgazione continua e costante dei messaggi mirati a gruppi vulnerabili, con il coinvolgimento delle Associazioni della Consulta". Gli obiettivi generali del progetto sono quelli di valutare l'impatto del messaggio della Campagna ministeriale Educativo-Informativa

2007-2008 per la lotta all'AIDS e di sperimentare un modello di divulgazione continua e costante dei messaggi mirati a gruppi vulnerabili, con il coinvolgimento delle Associazioni della Consulta.

Prevenzione dell'infezione HIV/AIDS in gruppi vulnerabili

Nonostante i progressi conseguiti in ambito farmacologico e vaccinale per il controllo delle malattie infettive, queste continuano a rappresentare, anche nel ventunesimo secolo, un problema prioritario di sanità pubblica. Per fronteggiare tali patologie, causate, spesso da condizioni di grave degrado sociale e ambientale, ma anche dall'adozione di comportamenti a rischio del singolo individuo, le strategie di promozione e di prevenzione diventano misure essenziali per assicurare benessere e salute sia alla persona, sia alla collettività in cui essa è inserita. Un efficace programma di educazione sanitaria, orientato a tutelare la salute umana dovrebbe considerare la persona nella sua complessità biologica, psichica e sociale. Infatti, se un evento morboso colpisce anche un solo aspetto di tale complessità, tutta la persona, in quanto unità olistica ne è coinvolta. Ciò è ancor più vero quando si affrontano tematiche di salute nelle popolazioni straniere. Considerare il migrante nella sua unicità di persona che si muove in molteplici e differenti contesti socio-culturali, da quello del paese di origine a quello del paese di accoglienza, consente di attuare interventi di tutela della salute e di prevenzione delle malattie infettive.

Per quanto riguarda la popolazione straniera presente in Italia, studi e dati osservazionali mostrano una sorta di "fragilità psicologica e sociale" di tale target. Nonostante la normativa vigente garantisca agli stranieri l'assistenza sanitaria, spesso la paura di un contatto con le strutture pubbliche e la mancanza di informazioni, rischia di tradursi in difficoltà a sottoporsi ad accertamenti clinici finalizzati a diagnosi tempestive e a cure farmacologiche adeguate e monitorate.

Tale situazione è causata, in parte, dall'incapacità di adottare modalità di approccio per migliorare la qualità dei servizi sanitari rivolti alle popolazioni straniere e, in parte, da difficoltà di ordine burocratico-amministrativo nell'interpretazione e nell'applicazione delle leggi. Ciò determina un'assenza di equità in ambito sanitario, con il rischio che venga a mancare la garanzia per ciascun cittadino, italiano e non, di ricevere risposte adeguate alle reali necessità espresse.

In considerazione delle problematiche sopra esposte, il Ministero della Salute ha promosso in collaborazione Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" - Reparto Epidemiologia Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità, il 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”.

Il Progetto intende identificare, sperimentare e promuovere una metodologia di intervento per persone straniere con problematiche sanitarie legate alle malattie infettive (Infezione da HIV, Tubercolosi e Papilloma Virus-HPV). I risultati raggiunti nell'ambito delle azioni previste dal Progetto potranno, successivamente, costituire una base conoscitiva per l'avvio di studi di valutazione della metodologia individuata, della sua efficacia e applicabilità in differenti realtà.

Nell'ambito dell'obiettivo generale, sono stati individuati gli obiettivi specifici, quali:

1. Individuazione di punti di forza e di aree critiche nella relazione professionale tra operatore sanitario e cittadino straniero all'interno di strutture governative e non, presenti sul territorio nazionale e impegnate nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive con particolare riferimento all'Infezione da HIV, alla Tubercolosi e al Papilloma Virus;
2. Implementazione di metodologie risultate efficaci (punti di forza) nella relazione professionale tra operatore e cittadino straniero, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive all'interno di strutture governative e non presenti sul territorio nazionale;
3. Attivazione di moduli di formazione/aggiornamento su tematiche tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali (intervento di counselling) rivolti a operatori appartenenti a strutture governative e non, che si occupano di malattie infettive (Infezione da HIV, Tubercolosi e Papilloma Virus) e popolazioni straniere, in tre aree territoriali rappresentative del Nord, Centro e Sud Italia.

Nel nostro Paese i servizi sanitari pubblici sono strutturalmente costituiti ed organizzati con delle finalità di servizio valide spesso per la popolazione generale, ma non sempre per la popolazione target. Ciò riduce drasticamente la possibilità di un'analisi accurata della situazione epidemiologica dell'infezione HIV/AIDS sia nei soggetti autoctoni a maggior rischio di esclusione sociale sia negli immigrati. Il Ministero della Salute ha pertanto finanziato il progetto: "Studio socio-sanitario sperimentale per facilitare i percorsi di prevenzione, diagnosi e continuità terapeutica dell'infezione da HIV/AIDS e delle co-infezioni in gruppi socialmente ed economicamente svantaggiati. Obiettivo generale del progetto è quello di favorire l'accesso ai percorsi di prevenzione, diagnosi, cura e follow-up (continuità assistenziale) dell'infezione da HIV/AIDS e delle altre infezioni opportunistiche e/o co-infezioni da parte delle popolazioni a maggior rischio di esclusione sociale.

Obiettivi specifici:

1. implementazione e facilitazione dei percorsi di prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV/AIDS e delle correlate patologie opportunistiche (Sarcoma di Kaposi, lesioni cutanee HIV-correlate, patologie ematologiche) e co-infezioni (HBV, HCV, HDV, TBC, MST) per le popolazioni target

2. implementazione e facilitazione dei percorsi di accesso alle unità d'offerta sanitaria, socio-sanitarie e sociali, formali ed informali presenti nel territorio (es. case alloggio, comunità d'accoglienza, centri diurni, gruppi appartamento, gruppi auto-aiuto, servizi per migranti, per vittime della tratta, drop in, volontariato) che possono supportare il percorso di cura e follow-up dei soggetti con infezione da HIV/AIDS appartenenti alle popolazioni target.

Il progetto articolato secondo la modalità delle singole unità operative, è coordinato a livello nazionale dall'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP), e attuato dalle associazioni della Consulta per la lotta contro l'AIDS in sinergia con gli assessorati alla salute e alle politiche sociali di un campione di 10 Regioni.

Altro progetto finanziato nel 2008 dal Ministero della Salute è: Progetto Prisma-stranieri "Progetti di Intervento per una Strategia Modulare AIDS: gli stranieri". L'obiettivo è quello di contribuire al controllo della diffusione del contagio HIV/AIDS tra i cittadini stranieri (Albanesi, Marocchini, Peruviani) in Italia attraverso la promozione e sperimentazione di 'team-capacity building' tra associazioni di stranieri e di lotta all'AIDS per favorire in modo sostenibile lo scambio di esperienze e migliorare le competenze. Si prevede di favorire la stipula di partenariati tra le due tipologie di associazioni e sostenere le stesse nella realizzazione di interventi di prevenzione HIV/AIDS per immigrati efficaci e sostenibili. Si intende strutturare le conoscenze scientifiche nel settore degli interventi di prevenzione per stranieri offrendo dei modelli teorici adattati e sperimentati. Il progetto è condiviso con i funzionari delle ambasciate in Italia dei Paesi di origine degli immigrati allo scopo di aumentare la consapevolezza e sensibilizzazione sui rischi relativi al contagio HIV, promuovendo così lo scambio di buona prassi tra i vari Paesi di origine, transito e accoglienza.

Infezione da HIV e malattie sessualmente trasmesse

Per far fronte all'aumento dei nuovi casi di IST e di infezione da HIV in Italia, il Ministero della Salute ha promosso il Progetto: "Strategie comunicative innovative per la prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse (IST) e da HIV da condurre in Centri Istituzionali Pubblici". Tale progetto si propone di esplorare nuove modalità di informazione ed educazione da rivolgere agli utenti dei centri IST italiani e di valutarne l'impatto a breve termine sul miglioramento dei livelli di informazione, sull'attitudine all'uso del profilattico, sulla partecipazione agli screening e alle attività di partner notification.

Il progetto prevede una fase pilota da condurre nei due più grandi centri metropolitani per le IST in Italia, il Centro MST-HIV dell'Istituto Dermatologico S.Gallicano di Roma e il Centro Malattie a

Trasmissione Sessuale della Fondazione Policlinico Mangiagalli, Regina Elena di Milano. Lo studio pilota, previsto per almeno un anno, per la messa a punto dell'intervento e dei materiali audiovisivi limitatamente ai due centri, potrebbe essere esteso successivamente ad altri centri IST ad elevato standard del territorio italiano. Gli interventi previsti dallo studio pilota potranno favorire:

- il miglioramento dei livelli di informazione sulle IST degli utenti;
- un più vasto ed efficace utilizzo del profilattico come mezzo di barriera
- una maggiore partecipazione agli screening e ai follow-up mirati da parte dei soggetti più a rischio:
- un miglioramento degli esiti delle attività di partner notification.

Nello specifico il progetto si è proposto di massimizzare la pressione informativa ed educativa sui rischi IST e HIV-1, mediante la trasmissione nelle sale d'attesa dei centri clinici, di un video educativo composto da messaggi multimediali a ciclo continuo. Questa modalità di proposta dei contenuti preventivi durante il tempo dell'attesa prima della visita, ha permesso di aggiungere ulteriore tempo-informativo a quello che il paziente riceve normalmente dagli operatori dei centri (medici, infermieri, psicologi) durante le visite e le attività di counselling specialistico.

Iniziativa innovativa del progetto è stata quella di utilizzare un filmato prodotto *ad hoc* sulla base delle indicazioni di un panel di esperti del settore ed affidato ad una casa di produzione con lunga esperienza nella realizzazione di documentari di divulgazione scientifica.

ESTHER

La 'pandemia' dell'infezione da HIV ha registrato nel corso degli ultimi anni una nuova recrudescenza. Questa pandemia è diffusa soprattutto in Africa dove si stima che circa 30.000.000 di persone siano infettate. L'Europa ha cercato di caratterizzare un suo intervento su larga scala in Africa, attraverso il programma Esther, mettendo a disposizione quello che di meglio possedeva e che poteva offrire un solido contributo ai possibili paesi beneficiari: il bagaglio culturale e scientifico, maturato negli anni di lotta alla malattia e le capacità umane e manageriali maturate in tale ambito.

A tale scopo la formula di ESTHER, nata su input francese, ha cercato di caratterizzare un importante intervento, non tanto per le somme impegnate, quanto per il lavoro di formazione, accompagnamento e trasferimento delle conoscenze al personale africano impegnato nella lotta all'AIDS.

L'Italia svolge un ruolo decisivo nella battaglia contro l'AIDS nei paesi a risorse limitate. Esiste un legame di interdipendenza reciproco, tra Europa ed Africa, che non può essere dimenticato. L'Europa è già investita e, in alcuni ambiti, determinata dai problemi dell'Africa e numerosi

professionisti italiani sono già attratti e operativi in tanti scenari africani impegnati nella lotta alla pandemia dell'AIDS. L'apporto specifico di 'ESTHER Italia' è quello di mettere a disposizione, da subito, professionalità sanitarie che operano e formano altrettanti professionisti in Africa. Questo Ministero in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, con il progetto 'ESTHER Italia', negli ultimi anni hanno realizzato, con un modesto impegno finanziario, interventi di cooperazione allo sviluppo nel settore sanitario per la lotta all'AIDS nei paesi africani, che assume particolare valore anche in preparazione dell'apertura delle frontiere del Nord Africa sul Mediterraneo nel 2010.

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 legge 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 2008 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 2007) e numero dei casi di AIDS (fonte: ISS, anno 2008), 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.

2. L'ATTIVITA' DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'

PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2008

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

Le attività sostenute con i finanziamenti dell'ISS nell'anno 2008, nel campo della prevenzione e della lotta contro l'AIDS, possono essere raggruppate essenzialmente in due grandi categorie:

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

II. Attività di ricerca, attuata sia 1) tramite l'organizzazione, il coordinamento e la gestione di Progetti di ricerca finanziati dall'ISS tramite il Programma Nazionale AIDS, sia 2) mediante finanziamenti, da parte dell'ISS o di altri enti o Istituzioni, nazionali ed internazionali, di progetti di ricerca presentati e condotti dai ricercatori dell'ISS.

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

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

Infine, l'ISS è impegnato in altre attività nel campo dell'HIV/AIDS che vanno dalla consulenza alla formazione, al supporto ad altri centri o Istituti.

ATTIVITA' DI SORVEGLIANZA E DI SERVIZIO

1. Il Registro AIDS (RAIDS)

In Italia, la raccolta dei dati sui casi di AIDS è iniziata nel 1982, nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale a cui 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.

Dal 1982 a dicembre 2008 sono stati notificati 60.346 casi di AIDS. Di questi il 75,7% erano di sesso maschile, l'1,3% in età pediatrica o con un'infezione trasmessa da madre a figlio e 4.732 (7,8%) erano stranieri. In totale a dicembre 2008, 39.042 (64,7%) pazienti risultavano deceduti.

Nel 2008 sono stati notificati 1238 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 34,0% dei malati ha fatto uso di terapie antiretrovirali.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani, e stranieri, e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea. Il COA (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 sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza. I risultati di questo studio hanno suggerito che meno del 10% dei casi di AIDS non viene notificato al RAIDS. A partire dal 1996 si è evidenziato un significativo allungamento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS.

2. Sorveglianza dell'infezione da HIV

Le limitate conoscenze sulla durata di infezione dell'effetto delle nuove terapie, la mancanza di dati precisi sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sue 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, 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.

Già da vari anni alcune regioni e province si sono organizzate in modo autonomo e hanno raccolto informazioni sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, inviandole periodicamente al COA.

Le regioni che, ad oggi, hanno istituito un sistema di sorveglianza sono Lazio (dal 1985), Veneto (dal 1988), Friuli Venezia-Giulia (dal 1985), Piemonte (dal 1999), Liguria (dal 2001). Hanno istituito questo sistema anche le province di Trento (dal 1985), Bolzano (dal 1985), Modena (dal 1985). Nel 2006 due nuove province (Sassari e Rimini) hanno inviato dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, raccogliendo oltre ai dati del 2005 anche i dati in modo retrospettivo (dal 1997 per quanto riguarda la provincia di Sassari e dal 2002 per la provincia di Rimini). Nel 2007, infine, il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato istituito anche in Puglia e nella provincia di Catania.

In attesa di dati nazionali sui casi di infezione da HIV, i casi segnalati da queste regioni e province non rappresentano certamente tutti i casi di nuove infezioni da HIV, ma possono fornire un'utile indicazione sulla diffusione dell'HIV nel nostro paese e su alcuni cambiamenti temporali dell'epidemia da HIV in Italia. Nel periodo 1985-2007 sono state riportate nelle 12 regioni/province 40.676 nuove diagnosi di infezione da HIV (28.760 maschi, 11.902 femmine, 14 casi non noti). Nel 2007 sono state segnalate 1.679 nuove diagnosi di infezioni.

L'incidenza totale di nuove diagnosi nel 2007 è stata del 6,0 per 100.000 residenti; l'incidenza più bassa è stata osservata in Puglia, mentre quella più alta nella provincia di Rimini.

L'incidenza delle nuove diagnosi ha visto un picco di segnalazioni nel 1987, per diminuire fino al 1998 e stabilizzarsi successivamente. Questo andamento è stato simile tra maschi e femmine. Tuttavia la proporzione di donne è aumentata progressivamente negli anni: il rapporto maschi/femmine che era di 3,5 nel 1985 è di 2,5 nel 2007.

Similmente a quanto precedentemente riportato tra i casi di AIDS, anche tra le nuove diagnosi di infezione da HIV si osserva un aumento dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione (aumentata da 23 anni nel 1986 a 37 anni nel 2007), nonché un cambiamento analogo delle categorie di trasmissione: la quota di tossicodipendenti è diminuita dal 74,6% nel 1985 al 8,6% nel 2007, mentre i casi attribuibili a trasmissione sessuale (eterosessuale e omosessuale) nello stesso periodo sono aumentati dal 7,8% al 73,7%.

Per una parte delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV, che nel 2007 è arrivata al 17,7%, non è stato possibile stabilire la modalità attraverso la quale è stata contratta l'infezione.

Commento

La diminuzione dell'incidenza dei casi di AIDS osservata a partire dalla metà del 1996 sembra ormai tendere alla stabilizzazione. Nel 2008 i casi di diagnosi attesi (tenendo conto del ritardo di notifica) sono praticamente gli stessi di quelli del 2007.

Come suggerito da alcune simulazioni (con dei modelli matematici) sull'andamento dei casi di AIDS, la repentina diminuzione di casi verificatasi negli ultimi anni non è attribuibile a una riduzione delle nuove infezioni da HIV, ma soprattutto all'effetto delle terapie antiretrovirali combinate. Tale effetto è stato osservato in tutte le categorie di trasmissione. Tuttavia, è necessario sottolineare che l'accesso alle terapie prima dell'AIDS è ritardato o addirittura assente nelle persone che non sono a conoscenza della propria sieropositività HIV.

Al momento attuale, quindi, le limitate conoscenze sulla durata dell'effetto delle nuove terapie, la mancanza di dati precisi sull'uso dei farmaci antiretrovirali e sulle eventuali differenze di accesso alla terapia nei singoli sottogruppi, rendono più problematica la stima della curva epidemica delle infezioni da HIV basata sui casi di AIDS.

Viceversa, i dati dei sistemi locali di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, che diversamente dai dati sui casi di AIDS non sono influenzati dall'accesso alle terapie antiretrovirali né dall'aumento della sopravvivenza dei pazienti con AIDS, forniscono oggi delle informazioni essenziali sull'epidemia di HIV nel nostro Paese. Tali dati rivelano che, dopo un massimo di infezioni verificatosi alla fine degli anni '80, vi è stata una progressiva diminuzione dei nuovi casi di infezione fino alla fine degli anni '90. Successivamente il numero di nuove infezioni si è stabilizzato, ma negli ultimi anni appare in aumento in alcune zone; questo andamento potrebbe preludere a una riattivazione dell'epidemia in varie aree del nostro Paese.

Le caratteristiche di coloro che oggi si infettano con l'HIV sono completamente diverse da quelle di coloro che si infettavano dieci o venti anni fa: non si tratta più di persone giovani e prevalentemente tossicodipendenti, ma di adulti maturi che si infettano attraverso i rapporti sessuali. Tra questi la maggior parte delle donne acquisisce l'infezione da un partner che sapeva di essere HIV-positivo. Negli anni è aumentata progressivamente la quota di soggetti che scopre di essere infetta solo in fase avanzata di malattia, costituendo quindi, a loro insaputa, una possibile fonte di diffusione del virus. Si stima che circa un quarto dei soggetti HIV-positivi in Italia non sappia di essere infetto e più della metà dei soggetti con AIDS ignorava la propria sieropositività al momento della diagnosi di AIDS, principalmente persone che avevano acquisito l'infezione attraverso rapporti, sia omosessuali, sia eterosessuali.

L'incidenza di HIV appare elevata in alcune province e regioni (Rimini e Trento), ove è attivo un sistema di sorveglianza HIV, ma non è possibile sapere come si collochino questi dati nell'ambito di un quadro nazionale che purtroppo non è ancora disponibile. Questi risultati sottolineano la necessità di implementare interventi informativi e preventivi anche nei confronti di popolazioni non appartenenti alle classiche categorie a rischio per HIV.

È quindi necessario non abbassare la guardia e rafforzare, a livello nazionale, i sistemi di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV che costituiscono una fonte insostituibile di informazioni sulle dinamiche attuali di diffusione dell'infezione.

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

L'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS", da oltre vent'anni opera all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, integrando l'attività di counselling telefonico nell'HIV/AIDS con quella della ricerca in campo psico-sociale-comportamentale. L'Unità si occupa, inoltre, del coordinamento di Reti nazionali, della formazione su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e della consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione generale e in target specifici.

Attività di counselling telefonico

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

Quanto sopra riportato è alla base dell'attività di counselling telefonico erogata dall'Unità Operativa "Telefono Verde AIDS" (TVA). Tale Unità, istituita nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziata dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche sociali 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. Da marzo 2007 a dicembre 2008, è stato, infatti, attivo, all'interno del TVA, un Servizio di counselling telefonico "transculturale" che con l'apporto di mediatori linguistico-culturali, opportunamente formati ha consentito di rispondere in

sette lingue (inglese, francese, romeno, spagnolo, arabo, cinese e russo) anche a quelle persone straniere, presenti in Italia, che non parlassero la lingua italiana.

L'Equipe, coordinata da un responsabile scientifico, psicologo, nel 2008 ha visto la collaborazione di quattro ricercatori, quattro consulenti con diverse professionalità, sei mediatori linguistico-culturali e un collaboratore tecnico di ricerca.

L'impatto positivo di tale impostazione è da ricercare nell'opportunità di erogare all'utente, attraverso un colloquio specialistico mirato e non direttivo, informazioni scientifiche trasformate in messaggi personalizzati, utili per facilitare la messa in atto di modifiche comportamentali e decisionali necessarie per la diminuzione del disagio, nonché per permettere l'attuazione di lifeskills finalizzate ad evitare comportamenti a rischio.

Il counselling telefonico svolto in anonimato e gratuitamente, dal lunedì al venerdì, abitualmente dalle ore 13.00 alle ore 18.00, da giugno a dicembre 2008, in concomitanza con l'avvio della seconda fase della sperimentazione TAT è stato svolto dalle ore 10,00 alle ore 18,00.

L'intervento di counselling telefonico proposto dall'equipe del Telefono Verde AIDS consente all'utente di esprimere dubbi, perplessità, paure e di ricevere informazioni conformi alle sue reali necessità e rappresenta 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 al dicembre 2008, il TVA ha ricevuto un totale di 627.727 telefonate, di queste il 72,9% sono pervenute da utenti di sesso maschile.

La distribuzione per classi di età evidenzia che 489.710 (78,0%) telefonate sono state effettuate da utenti di età compresa tra i 20 e i 39 anni (il 47,9% ha un'età tra i 20 e i 29 anni e il 30,1% tra i 30 e i 39 anni).

Per quanto riguarda la distribuzione geografica delle telefonate, dal Nord ne sono giunte 293.108 (46,8%), dal Centro 178.502 (28,4%), dal Sud 111.632 (17,8%), dalle Isole 39.227 (6,2%) e in 5.258 (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 (340.876 - 54,3% del totale, in tale numero sono inclusi anche i clienti di prostitute che ne rappresentano il 25,7%) e persone che non hanno avuto fattori di rischio - NFDR (193.297 - 30,8%). La restante proporzione riguarda persone che dichiarano di essere:

- omo-bisessuali 37.861 (6,0%)
- sieropositivi 22.994 (3,7%)
- tossicodipendenti 4.651 (0,7%)

- emotrasfusi 1.980 (0,3%)
- volontari vaccino anti TAT 2.299 (0,4%)

Il numero totale dei quesiti formulati agli esperti del TVA è di 1.642.069 e riguarda in particolar modo (52,2%) due argomenti specifici:

- modalità di trasmissione 436.835 (26,6%)
- informazioni sul test 420.513 (25,6%)

Il totale delle telefonate che hanno usufruito dell'intervento di counselling telefonico, nel solo anno 2008, è riportato nella tabella 1.

Tabella 1. Sintesi dei dati relativi all'attività di counselling telefonico rivolta a tutti gli utenti nel 2008

		Numero	Percentuale (%)
TOTALE TELEFONATE		27.916	
TOTALE QUESITI		73.684	
SESSO	Maschi	23.149	82,9
	Femmine	4.767	17,1
CLASSE D'ETA' PIU' RAPPRESENTATA	20-39 anni	21.543	77,2
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER AREE GEOGRAFICHE	Nord	12.296	44,0
	Centro	7.896	28,3
	Sud	5.883	21,1
	Isole	1.830	6,6
	Non Indicato	11	0,0
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI UTENTI	Eterosessuali	17.560	63,1
	NFDR	7.328	26,2
	Omo-bisessuali	1.755	6,3
	Sieropositivi	841	3,0
	Volontari vaccino anti TAT	267	0,9
	Tossicodipendenti	98	0,3
	Emotrasfusi	39	0,1
	Altro/Non Indicato	28	0,1
DISTRIBUZIONE PERCENTUALE PER GRUPPI DI QUESITI	Modalità trasmissione	26.515	36,1
	Informazioni sul test	15.276	20,7
	Aspetti psicosociali	12.430	16,9
	Disinformazione	9.678	13,1
	Prevenzione	3.315	4,5
	Sintomi	2.520	3,4
	Virus	1.693	2,3
	Terapia e Ricerca	737	1,0
	Vaccino TAT	696	0,9
	Altro	824	1,1

◦ Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “rapporto Attività di Counselling telefonico Giugno 1987-Dicembre 2008”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: tvaidss@iss.it

Attività di ricerca

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

Il VI Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo d'assoluta preminenza nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai 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. In particolare, per il periodo 2006-2008 non sono stati stanziati nuovi fondi. Gli effetti dello scarso finanziamento del Programma Nazionale AIDS porteranno inevitabilmente, alla lunga, 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. Pertanto, anche per il 2008, il Programma è andato avanti utilizzando il finanziamento (10 milioni di Euro) stanziato nel 2006, con gli stessi progetti. Tuttavia, la capacità di adattarsi alle ormai croniche ristrettezze economiche e il desiderio e l'entusiasmo di ricercatori e tecnici di continuare a lavorare in progetti di alta rilevanza hanno permesso la mobilitazione di alcune risorse extra per continuare le ricerche sui temi di maggiore rilevanza per la lotta all'AIDS.

Per riassumere, il finanziamento era stato ripartito (nel 2006) tra ricerca extramurale e ricerca intramurale dell'ISS ed i progetti erano articolati come segue:

- 1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS
- 2) Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS
- 3) Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV
- 4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV

- 5) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, ICAV-extramurale)
- 6) Aspetti assistenziali e psicosociali

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

Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Studi sulla storia naturale dell'infezione da HIV. E' tuttora in corso 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 delle persone con infezione da HIV;
- identificare determinanti di progressione clinica;
- valutare eventuali indicatori clinici o marcatori di laboratorio in grado di predire l'evoluzione della malattia da HIV;
- valutare l'effetto sulla popolazione delle nuove terapie antiretrovirali. Tale studio è attualmente inserito in un progetto multicentrico europeo.

Utilizzo del test di avidità per la diagnosi di infezioni recenti in individui infettati da diversi sottotipi di HIV. Nel corso del 2008 sono proseguiti gli studi, iniziati nel 2005, per valutare l'incidenza dell'infezione da HIV tramite la determinazione dell'indice di avidità (AI) in individui italiani ed africani. Essendo relativamente economico e standardizzato, il saggio AI viene utilizzato nei paesi in via di sviluppo per stime di prevalenza ed incidenza dell'infezione da HIV in popolazioni definite, in particolare in Sudafrica e Swaziland. In questi paesi sono proseguiti, nel 2008, gli studi di collaborazione mirati a determinare l'incidenza di infezione da HIV in popolazioni selezionate nell'ambito degli studi preliminari a futuri trial clinici per la valutazione dell'immunogenicità e dell'efficacia di vaccini contro l'HIV/AIDS.

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

Nel corso del 2008 sono proseguiti gli studi per analizzare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito dello studio sui meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Tali studi sono ritenuti di basilare importanza,

non solo per la patogenesi dell'infezione ma anche per eventuali approcci per la prevenzione dell'infezione o della malattia o per la terapia.

Infine, alla luce della aumentata incidenza di linfomi in pazienti con HIV, sono continuati studi in vitro ed in modelli preclinici sul ruolo di HIV nella insorgenza delle neoplasie associate e non a co-infezione con EBV, iniziati negli anni precedenti.

Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche per l'anno 2008 sono stati:

Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza

L'infezione da HIV, oltre che attraverso i rapporti sessuali e il sangue, può trasmettersi da madre a neonato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento, ed è ben noto che l'applicazione di misure preventive specifiche in questo ambito permette di ridurre considerevolmente il rischio di trasmissione verticale dell'infezione. Il trattamento antiretrovirale, insieme al parto cesareo elettivo e alla sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, rappresenta uno dei cardini preventivi contro la trasmissione dell'HIV da madre a neonato, ed è quindi raccomandato che tutte le donne HIV-positivie in gravidanza ed i neonati per le prime settimane di vita ricevano farmaci anti-HIV. La somministrazione di farmaci in queste particolari circostanze presenta però potenziali rischi sia per la madre sia per il neonato, ed è quindi importante un continuo monitoraggio dei suoi effetti. Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, coordinato dall'ISS, è stato avviato nel 2001 allo scopo di approfondire questa delicata tematica. Vi collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale.

La sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza, sulla base di dati di esito ormai relativi ad oltre 1000 gravidanze segnalate negli ultimi sette anni, ha complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza. 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 2-3%, in linea con altri paesi europei. Permane, tuttavia, un numero limitato di casi di trasmissione, attribuibili a vari motivi, fra cui il mancato svolgimento del test o di uno o più degli interventi raccomandati per prevenire la trasmissione verticale dell'HIV da madre a bambino. E' quindi essenziale insistere sulla comunicazione, assicurare una puntuale informazione su HIV e gravidanza a tutte le donne in età fertile, 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.

I dati della sorveglianza nazionale hanno inoltre confermato che il rapporto rischio-beneficio, in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti, rimane decisamente a favore del trattamento antiretrovirale in generale, ma lo scenario è complicato per la presenza di vari fattori, che comprendono:

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

E' pertanto necessario da una parte 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 e, dall'altra, continuare la sorveglianza in atto per definire più precisamente il profilo di sicurezza dei farmaci antiretrovirali di più recente introduzione. A questo proposito si segnala l'introduzione nel 2008 di due nuove ed importanti classi di farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV, rappresentate da inibitori dell'integrasi e del corecettore CCR5, che aprono promettenti sviluppi in termini di prognosi e di risposta terapeutica nei pazienti con limitate opzioni terapeutiche. Il crescente uso di questi farmaci nella pratica clinica e, quindi, nelle donne in età fertile, porterà verosimilmente ad un crescente numero di casi con esposizione in gravidanza che sarà necessario seguire e valutare.

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

Nel corso del 2008 sono proseguiti gli studi volti ad ottimizzare le strategie di prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi con risorse limitate.

Come detto precedentemente, 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. E' 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, viene effettuato in due ospedali del Malawi : uno in area urbana (a Blantyre) e uno in area rurale (nelle vicinanze di Lilongwe). Attualmente sono state arruolate circa 300 donne e circa 150 di loro hanno partorito. Tra le donne che hanno seguito il protocollo non si sono verificati casi di trasmissione dalla madre al figlio supportando l'ipotesi della validità di questa strategia. Inoltre, nelle donne e nei bambini dello studio non si sono riscontrati al momento significativi problemi di tossicità.

I risultati di questo studio potranno contribuire a disegnare le linee guida per la prevenzione della trasmissione materno-infantile nei paesi in via di sviluppo.

Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS

Nonostante l'assenza del finanziamento per il 2008, il desiderio di proseguire comunque con i programmi in corso da parte di ricercatori e tecnici afferenti al sottoprogetto sulle Infezioni opportunistiche ha causato la mobilitazione di alcune risorse extra per continuare le ricerche sui temi di maggiore rilevanza per la lotta alle patologie opportunistiche nell'AIDS.

In particolare sono continuati gli studi su:

- la tubercolosi multiresistente ai farmaci inclusi l'isolamento di alcuni micobatteri tubercolari totalmente resistenti anche a farmaci di due linee (cosiddetti ceppi XDR);
- gli inibitori delle aspartil proteasi di funghi e parassiti;
- le ricerche sui vaccini contro antigeni opportunistici in particolare attraverso la generazione di un vaccino glicoconiugato contro aspargilloso e candidosi possibilmente capace di prevenire anche infezioni da protozoi che esprimono fosfogluconico;
- nuove metodologie diagnostiche basate sull'applicazione di tecniche molecolari avanzate.

I contributi ottenuti da questi studi aprono importanti prospettive per il controllo delle infezioni opportunistiche.

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

L'ICAV, Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, è stata creata con l'intento di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

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

Aspetti psicosociali

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

L'attività di counselling telefonico, iniziale e prioritario obiettivo dell'Unità Operativa, è andata nel tempo completandosi con altri compiti e funzioni.

L'equipe ha ampliato il proprio impegno, focalizzando l'attenzione sulla necessità di:

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

In riferimento all'attività di ricerca svolta nel 2008, si riportano, di seguito, i progetti condotti e presentati nell'anno, alcuni dei quali sono terminati altri, invece, tuttora in corso. Inoltre, sono

indicati anche i progetti che vedono i ricercatori dell' "Unità Operativa Telefono verde AIDS" nel ruolo di principali collaboratori.

1. "Immigrants and HIV Prevention: a study on the evaluation of a leaflet campaign prepared by the Ministero della Salute with the collaboration of National Focal Point AIDS & Mobility. L'obiettivo è quello di valutare il gradimento dei depliant prodotti nell'ambito dell'VIII Campagna Informativo-Educativa per la Lotta contro l'AIDS, promossa dal Ministero della Salute e indirizzata alla popolazione straniera. Il Progetto è terminato nel dicembre 2008.
2. "Development of prevention programs aimed at identifying the health needs of foreign citizens regarding HIV/AIDS infection through the involvement of Italian National Focal Point (2nd year)". L'obiettivo del progetto consiste nell'identificare le caratteristiche socio-demografiche, culturali e comportamentali di cittadini stranieri con HIV+ afferenti a centri clinici, di differenti città (collocate in regioni del Nord, Centro e Sud Italia), impegnati nella prevenzione, diagnosi, cura e assistenza nel campo dell'infezione da HIV. Il Progetto è terminato nel dicembre 2008.
3. Progetto ICAV "Training of psycho-social and clinical investigators to support counselling and communication with seropositive/seronegative volunteers to be enrolled in clinical trial". Il principale obiettivo del progetto consiste nell'identificazione dei principi e delle strategie per migliorare la comunicazione focalizzandosi sulla relazione con se stessi, con le persone HIV-positive e HIV-negative che partecipano a trial clinici e con il team. Il Progetto è terminato nel dicembre 2008.
4. "Genitorialità e Infezione da HIV". L'obiettivo è identificare le caratteristiche dei soggetti eterosessuali in età fertile, con infezione da HIV e valutare il desiderio genitoriale del target in esame. Sono state rilevate le caratteristiche dei servizi ai quali accedono le persone con HIV in età fertile, nonché la tipologia delle risposte fornite alla richiesta di supporto, assistenza e cura in relazione alla genitorialità. Il Progetto è terminato nel marzo 2008.
5. "Gli studenti italiani e non italiani e l'infezione da HIV/AIDS: un'indagine psico-socio-comportamentale nelle scuole medie inferiori e superiori". L'obiettivo del progetto è quello di descrivere, relativamente all'infezione da HIV, le componenti cognitive, affettive e comportamentali di un campione di studenti italiani e stranieri, che frequenta le scuole secondarie di I e II grado (medie inferiori e superiori) dislocate in differenti aree metropolitane del Nord (Brescia), Centro (Roma) e Sud (Palermo) Italia. Il Progetto è terminato nel marzo 2008.

6. “Studio prospettico multicentrico nazionale di valutazione di Prevalenza, Incidenza, fattori di rischio e definizione di Sottotipi di HIV in Migranti ed analisi della Avidità anticorpale” (progetto Pr.I.S.H.M.A). Il progetto si propone di valutare il profilo epidemiologico e virologico dell’infezione da HIV in una popolazione semi-aperta di immigrati prevalentemente clandestini, afferenti a centri clinici territoriali di primo livello e ospedalieri di secondo livello, che abbiano esperienza in campo nazionale nella Medicina delle Migrazioni e nella gestione dell’infezione da HIV. Il Progetto è terminato nel marzo 2008.

Altre attività di ricerca in ISS finanziate dall’ISS o da altri enti (nazionali ed internazionali)

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall’ISS o da altre Istituzioni, nazionali o internazionali nel 2008 al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l’ISS è leader e promotore, o collaboratore. Tali programmi si prefiggono di incentivare lo sviluppo industriale dei risultati e delle innovazioni derivanti dagli stessi programmi, nonché fornire indicazioni sugli aspetti psico-socio-comportamentali presenti nell’infezione da HIV e nell’AIDS e, quindi, di promuovere la coesione europea sia nell’ambito della ricerca scientifica che industriale. Le attività di ricerca sono, di seguito, sommariamente descritte.

Progetti Europei (VI Programma Quadro)

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

Progetto europeo AVIP (AIDS Vaccine Integrated Project). L’AVIP è un progetto quinquennale, che comprende gruppi di ricerca di 6 paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia ed Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. L’ISS, in particolare il Centro Nazionale AIDS, ne è il coordinatore. Gli obiettivi dell’AVIP consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in fase I nell’uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici sudafricani e dello Swaziland tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici ed attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri trial di fase II/III in Sudafrica ed in Swaziland con vaccini contro l’HIV/AIDS, sviluppati nel contesto dell’AVIP. Le attività svolte nel 2008 (quinto ed ultimo anno di attività del progetto) sono in linea con quanto specificato nel programma all’atto della presentazione del progetto. Nel 2008 sono entrate a pieno regime le attività di due nuovi partner, del Sudafrica e dello Swaziland, iniziate nel 2007, per rafforzare gli studi di background preliminari alla sperimentazione con vaccini contro l’HIV/AIDS in Africa. L’AVIP ha quindi preso un indirizzo più mirato verso il “capacity building” e la formazione

di personale locale in Sudafrica e Swaziland per la futura sperimentazione clinica vaccinale avanzata in Africa (AVIP/TTC, “AVIP Targeted Third Countries”).

MUVAPRED (Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases). Il MUVAPRED è coordinato da Novartis, l’ISS è uno degli istituti collaboratori. Il progetto è volto allo sviluppo di vaccini innovativi contro l’HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale. L’obiettivo del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell’uomo di nuovi approcci vaccinali contro l’HIV e la tubercolosi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l’HIV sia per il micobatterio della tubercolosi. La parte sperimentale preclinica sul modello dei primati non umani si è conclusa nel 2008. Tuttavia, l’ISS continuerà nel corso del 2009 con ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate, al fine di verificare in vitro ed in vivo l’efficacia antivirale (immunoprofilassi/microbicidi) di questi anticorpi.

EUOPRISE. L’Europrise è un Network of Excellence (NoE) finanziato dalla Comunità Europea. L’obiettivo principale del progetto 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 partners nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell’ambito del 6° Programma Quadro e rappresentano ben 122 Istituzioni di 22 paesi diversi. Il Centro Nazionale AIDS incluso come partner nel progetto EUROPRISE, continuerà le proprie attività di questo progetto (piattaforma dei modelli animali e standardizzazione di protocolli immunologici e virologici).

NEAT (European AIDS Treatment Network). Il NEAT è un progetto europeo proposto e coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell’ISS. Il progetto rappresenta la risposta italiana all’esigenza di costruire una piattaforma comune per le strategie terapeutiche nell’infezione da HIV in Europa. La ricerca europea in questo campo si avvale, infatti, di centri di eccellenza, che negli ultimi 25 anni hanno conseguito risultati di alto valore scientifico e hanno contribuito in maniera sostanziale ai grandi successi che hanno cambiato la storia di questa malattia. Si sentiva, però, l’esigenza di un progetto globale che intraprendesse un programma di integrazione e armonizzazione di queste risorse ed energie, “capitalizzandole” nel contesto di un network permanente. La costruzione di una rete stabile rappresenta, infatti, il presupposto per condurre grandi studi clinici indipendenti che possano rispondere alle principali e sempre attuali domande della terapia antiretrovirale: quando e come iniziare il trattamento, quando e come cambiarlo.

Un obiettivo essenziale del NEAT è il coinvolgimento di paesi, in particolare quelli dell'ex Unione Sovietica, con minore esperienza e risorse più limitate, che devono essere messi nelle condizioni di raggiungere rapidamente gli standard di qualità di nazioni con più antica tradizione scientifica e di ricerca.

Per tutta la durata del progetto (5 anni) 16 paesi europei costituiranno un network formato da circa 40 istituzioni partners, rappresentative della ricerca su HIV/AIDS in Europa. Queste istituzioni possono a loro volta coinvolgere altre, di minore rilevanza internazionale ma comunque importanti a livello nazionale. Ne deriva una struttura complessa ma funzionale, articolata in "workpackages" (aree di interesse generale: dal "trial management" all'"education and training" all'"immunology", ecc) ai quali partecipano oltre 450 ricercatori e 350 centri affiliati, rappresentativi di agenzie pubbliche, università, organizzazioni non-governative, istituzioni. La "governance" di questa complessa struttura è affidata a uno Steering Committee europeo e ad altri due comitati, l'uno più prettamente scientifico e l'altro più prettamente di "governance", costituiti da esperti mondiali nel settore. Uno staff all'Istituto Superiore di Sanità, costituito da personale tecnico-scientifico e amministrativo e coordinato dal Dipartimento del Farmaco, è preposto al coordinamento di tutto il progetto e delle sue attività.

Coerentemente con la sua missione, il NEAT opera in 3 principali campi di attività:

- 1) Integrazione e armonizzazione: basandosi sui principi informatori dell'Unione Europea, quest'area prevede un processo di omogeneizzazione e armonizzazione sia delle procedure che delle risorse, con un'attenzione particolare al raggiungimento di standard qualitativi elevati.
- 2) Ricerca clinica: appartengono, a quest'area, tutti gli aspetti relativi a clinica e terapia dell'infezione da HIV, compresa la co-infezione HIV/HCV e la conduzione di trial clinici innovativi e "strategici", che rispondano ai principali quesiti terapeutici, includendo anche le problematiche dell'immunoterapia e delle complicazioni dell'infezione da HIV, sia note che emergenti.
- 3) Diffusione dell'eccellenza: più che un'area operativa, questo tema rappresenta un obiettivo irrinunciabile del NEAT: l'estensione a tutto il territorio europeo delle conoscenze e della cultura scientifica attraverso riunioni e attività educazionali, e la promozione della mobilità delle risorse umane e degli scambi tra nazioni.

Il primo anno di vita del NEAT ha visto nascere iniziative in tutte e 3 le principali aree di interesse, ma è soprattutto l'area della Ricerca Clinica quella che ha attratto la maggior quantità di risorse ed energie. Nell'ambito della ricerca clinica, le due tematiche che sono state individuate come quelle di maggiore interesse sono state: la terapia antiretrovirale nel paziente mai trattato e la condotta terapeutica in soggetti con co-infezione HIV/HCV. La scelta di questi temi si è basata su concetti precisi: la necessità di coinvolgere tutti i paesi europei, compresi quelli dell'est; il focus su studi da

condurre a livello plurinazionale; la fattibilità, un valore aggiunto rispetto agli studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica, sia dal punto di vista scientifico che strettamente clinico; l'impatto potenziale sulla pratica clinica; un disegno innovativo.

AIDS & Mobility - National Focal Point. Il Progetto, in cui è inserito il gruppo di lavoro del Telefono Verde AIDS dell'ISS, è coordinato dall'Olanda (Netherlands Institute for Health Promotion and Disease Prevention - NIGZ) e ha, come obiettivo generale, quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso la costituzione, all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP), che ha il compito di:

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

Studi Finanziati dalla ricerca corrente ISS

Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV). Nell'ultimo anno sono stati introdotti nella pratica clinica nuovi farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV che, rispetto alle classi di farmaci fin qui disponibili, si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV. Questi farmaci (inibitori della fusione, inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5), attualmente destinati soprattutto ai pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, rappresentano terapie di salvataggio con ottimi presupposti di risposta terapeutica. 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, ed è quindi importante valutarne l'uso attraverso studi osservazionali svolti in centri clinici di riferimento. A questo scopo è stato sviluppato uno specifico studio di coorte, della durata minima prevista di 3 anni, coordinato dall'ISS, che ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, l'identificazione di indici predittivi e dei motivi di interruzione della terapia con i farmaci di nuova generazione, e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. Allo studio partecipano numerosi centri clinici distribuiti sul territorio nazionale, e nell'ultimo anno sono stati arruolati oltre 150 pazienti. Alcuni risultati preliminari sono previsti per la fine del 2009.

Studio NIAQoL. E' stato quest'anno intrapreso uno studio pilota per valutare l'efficacia dei nuovi regimi terapeutici antiretrovirali nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita delle persone con infezione da HIV (Studio NIAQoL).

Nello studio, inserito all'interno dello studio di coorte NIA (descritto precedentemente), saranno analizzate in modo specifico informazioni derivanti da valutazioni espresse dello stesso paziente (misure paziente-centrate), attraverso misurazioni della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL). Particolare attenzione è stata dedicata all'effetto di specifici quadri patologici, come la lipodistrofia, correlabili all'uso dei farmaci. Le informazioni paziente-centrate verranno inoltre integrate con dati clinici, immunologici e virologici raccolti nell'ambito dello studio di coorte principale NIA. In tal modo, sarà possibile una valutazione completa e più approfondita dell'impatto delle nuove terapie antiretrovirali sui pazienti con infezione da HIV nel corso della comune pratica clinica.

Gli obiettivi saranno perseguibili attraverso l'uso di tre questionari autosomministrati e validati: due questionari per la valutazione della HRQoL (denominati EQ-5D e ISSQoL) ed un questionario per valutare la relazione tra sindrome lipodistrofica e qualità della vita (ABCD). Lo studio NIAQoL si inserisce nel più ampio proposito di realizzare una rete stabile rivolta a monitorare la qualità della vita delle persone con infezione da HIV ed intervenire sul territorio per modificare eventuali fattori (sanitari, socio-assistenziali, ecc.) che possano verosimilmente condizionare il livello.

Progetti finanziati con altri fondi

Individuazione e sperimentazione di modelli di intervento atti a migliorare l'adesione al test di screening HIV attraverso il contributo delle Associazioni facenti parte della Consulta di Lotta all'AIDS". Il progetto ha come obiettivo quello di individuare strategie efficaci per facilitare l'accesso ai servizi di screening HIV e sperimentare modelli di intervento specifici rivolti a target esposti a comportamenti a rischio in relazione al trend epidemiologico dell'infezione da HIV. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Promozione e tutela della salute della persona straniera attraverso l'individuazione, la sperimentazione e la valutazione di percorsi di salute nell'ambito delle malattie infettive". Il progetto si propone di identificare, sperimentare e promuovere una metodologia di intervento rivolta a persone straniere con problematiche sanitarie legate alle malattie infettive. Il Progetto

promosso e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Migrazione: sistema di accoglienza verso la popolazione immigrata dei servizi sanitari e verifica dell'osservanza del diritto alla salute di queste popolazioni. L'obiettivo del progetto è quello di descrivere lo stato di salute della popolazione straniera e di specifici target, fornire una panoramica della legislazione nazionale e delle politiche regionali, nonché individuare buone prassi assistenziali con particolare attenzione alla fruibilità dei servizi, infine valutare i percorsi formativi attivati sui temi sanitari. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità.

Creazione e coordinamento di una Rete tra i Servizi telefonici italiani governativi e non, impegnati nella prevenzione dell'infezione da HIV e dell'AIDS. L'obiettivo del progetto è quello di costituire una Rete tra servizi telefonici italiani governativi e non, impegnati in attività di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e dell'AIDS, coordinata dal Telefono Verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, promosso e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stato coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità fino al Dicembre 2008.

Valutazione di un intervento di HIV/AIDS counselling rivolto a cittadini stranieri. Il progetto si propone di individuare gli indicatori di un intervento di HIV/AIDS counselling efficace nella relazione tra operatore e persona straniera al fine di standardizzare tale intervento. Ciò attraverso la collaborazione integrata di tre sedi regionali dell'ANLAIDS presenti al Nord, al Centro e al Sud Italia. Il Progetto promosso e finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, è stato coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità fino al Dicembre 2008.

Counselling Telefonico Transculturale. Progetto di intervento volto alla prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione non italiana. L'obiettivo del progetto è quello di attivare all'interno del TVA un intervento di counselling telefonico transculturale nelle sette lingue straniere prescelte (inglese, francese, russo, rumeno, arabo, cinese, spagnolo) per i depliant previsti dalla Campagna Informativo-Educativa (2005-2006). Ciò al fine di soddisfare i bisogni informativi dei gruppi etnici maggiormente presenti sul territorio nazionale, consentendo loro di esprimere dubbi, perplessità, paure nella propria lingua e ad un interlocutore appartenente alla stessa cultura. Il Progetto, promosso e finanziato dal Ministero della Salute è terminato nel dicembre 2008.

Studi propedeutici alla sperimentazione clinica di Fase II del vaccino basato sulla proteina Tat in Italia. In studi preclinici nelle scimmie, condotti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS da circa 10 anni, si è dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua ed induce una risposta immune specifica ed efficace, in quanto in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS in qualità di Sponsor ha condotto e concluso, nel 2005, la 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. 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).

Nel 2008 è proseguito il follow-up dei volontari della fase I all'interno dei due studi non interventistici, *ISS OBS P-001* ed *ISS OBS T-001*, il cui scopo principale è il monitoraggio nel tempo della risposta immune indotta dalla vaccinazione. Hanno avuto, inoltre, seguito due studi osservazionali (attivati nel 2007) di fondamentale importanza per lo sviluppo degli studi di Fase II sul vaccino Tat. Uno studio (*ISS OBS T-002*) è basato su soggetti sieropositivi in terapia HAART efficace, l'altro (*ISS OBS T-003*) su soggetti sieropositivi asintomatici. Entrambi gli studi sono stati concepiti al fine di ampliare le conoscenze sul ruolo protettivo della risposta immunitaria naturale al Tat nella progressione della malattia.

Nel corso del 2008 è stata attivata la sperimentazione clinica terapeutica di fase II basata sulla proteina Tat al fine di valutare l'immunogenicità e la sicurezza del candidato vaccinale in un numero più ampio di soggetti in trattamento antiretrovirale. Inoltre è continuato il lavoro organizzativo per la conduzione delle fasi successive della sperimentazione (fasi II e III) in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali il Sudafrica e lo Swaziland. E' fondamentale ricordare che l'ISS ha iniziato da tempo collaborazioni con il Sudafrica, l'Uganda e lo Swaziland, paesi con alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV per la preparazione di siti in grado di ospitare e condurre trial clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS. Queste collaborazioni sono andate rinforzandosi nel tempo a seguito di progetti in comune sia di intervento nei programmi di lotta contro l'HIV/AIDS stabiliti dai rispettivi governi africani, sia di ricerca.

Si preme sottolineare che il vaccino che l'ISS sta sviluppando è stato totalmente finanziato dall'Istituto fino alla conclusione della fase I, a partire dagli studi di base e passando per le sperimentazioni precliniche (topi, scimmie).

Accordo ISS-Chiron (Novartis). Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (recentemente acquisita dalla Novartis) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS, comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron/Novartis, è la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron/Novartis e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo dell'ISS è legato all'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui nel 2005 si è conclusa con successo la sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron/Novartis ha concluso la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti cross-clade grazie ad una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 loop). L'accordo ISS-Chiron/Novartis prevede studi di tipo traslazionale, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica, e include quindi anche studi preclinici in primati non-umani per valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron/Novartis. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in 6 fasi distinte e consecutive:

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

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

proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

Per quanto concerne la sperimentazione nella scimmia, sono stati conclusi due protocolli di vaccinazione con Tat ed Env: nel primo è stata valutata la combinazione di un'immunizzazione iniziale (priming) mucosale per via intranasale (con l'adiuvante LT-K63), seguita da richiamo (boosting) sistemico, per via sottocutanea (con l'adiuvante Alum); nel secondo sono state associati due approcci sistemici: al priming per via intradermica è seguito un boosting per via sottocutanea. Quest'ultimo protocollo è di particolare importanza perché uno studio identico verrà condotto nell'uomo (trial di fase I, non compreso nell'accordo ISS-Chiron/Novartis) e permetterà di stabilire la bontà del modello preclinico ai fini di questa sperimentazione. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura ed immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T helper. Per quanto concerne l'efficacia la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore od uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), od in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali).

Sulla base di questi risultati, si è deciso di effettuare uno studio clinico di sicurezza del vaccino combinato Tat/ $\Delta V2$ Env. Pertanto, nel corso del 2008 sono iniziate le attività preparatorie per la sottomissione del dossier autorizzativo per uno studio di fase I in Italia in cui il vaccino Tat sarà utilizzato in combinazione con la proteina $\Delta V2$ Env in soggetti sani ad alto rischio di infezione.

Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di "delivery" per vaccini e farmaci. Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca ed Industria, ha implementato strategie innovative, preventive e terapeutiche, basate su nuovi sistemi di delivery per aumentare l'efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori. In tale ambito in collaborazione con l'università del Piemonte Orientale e INSTM e con L'Università di Padova abbiamo condotto nel modello del primate non umano uno studio di immunogenicità ed efficacia di delivery della proteina Tat di HIV adsorbita sulla superficie di micro particelle anioniche (H1D). I risultati hanno dimostrato che la proteina Tat adsorbita sulle microparticelle H1D non induce effetti tossici e mantiene il proprio

potenziale biologico ed immunogenico. Il complesso Tat/H1D è stato capace di indurre un'immunità protettiva capace di controllare significativamente la replicazione virale nelle scimmie dopo infezione con virus chimerici SH189.6P_{cy243}.

Collaborazione Italia-USA. Gli studi in ISS sul vaccino basato su Tat hanno permesso accordi per studi in collaborazione i National Institutes of Health (NIH, USA) per lo sviluppo di base e preclinico di nuove strategie vaccinali contro l'HIV/AIDS, realizzati nell'ambito di una collaborazione bilaterale Italia/USA firmata nel Maggio 1998 dall'allora Primo Ministro Italiano, Romano Prodi, e dall'ex Presidente degli Stati Uniti, Bill Clinton, che è stata recentemente rinnovata.

Questi studi, proseguiti per tutto il 2008, rappresentano anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi Istituti ed Istituzioni internazionali. In particolare, nel 2008 si sono investigati i correlati di protezione di un vaccino, sperimentato nell'ambito di questa collaborazione, basato sugli antigeni virali Tat ed Env e dimostratosi efficace nelle scimmie, come indicato dal forte controllo dell'infezione sperimentale con un virus altamente patogeno per le scimmie. I risultati di questi studi hanno dimostrato che la protezione correleva con attività antivirali di tipo non neutralizzante di anticorpi diretti contro Tat ed Env.

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS. 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 2007 era di circa 36 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 4 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

Soprattutto in Africa, dove l'epidemia ha potuto diffondersi con facilità, senza essere contrastata, l'impatto dell'infezione ha causato l'indebolimento economico e sociale di molti paesi, oltre a richiedere un pesante pedaggio in termini di vite umane. Le più accurate proiezioni suggeriscono che saranno oltre 45 milioni le persone che si infetteranno entro il 2010, senza un'adeguata politica di prevenzione mondiale. Questo significa da un lato adottare strategie atte a prevenire l'infezione, tramite un'adeguata informazione alla popolazione sulle modalità di trasmissione del contagio e sui comportamenti da tenere per evitare l'infezione e, dall'altro, appoggiare lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV e l'AIDS, l'unica strategia che garantirebbe il controllo della diffusione dell'infezione.

In linea con questi obiettivi, il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri, prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di "governance" nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP (Good Manufacturing Practice), somministrabili all'uomo.

Il Progetto è stato avviato nel Gennaio 2008. Il Centro Nazionale AIDS dell'ISS ha implementato le attività del Progetto con diverse missioni in Sudafrica ed in Swaziland da parte di personale esperto nelle tematiche sviluppate nel progetto.

Studi in Africa per la conduzione di trial di fase II/III con il vaccino anti-Tat e con vaccini combinati di nuova generazione. Lo sviluppo di un vaccino efficace in differenti popolazioni geografiche è una sfida impegnativa. Esso è, infatti, ostacolato dalla presenza di differenti sottotipi virali di HIV-1, che sono presenti contemporaneamente in alcune regioni dell'Africa sub-sahariana. Il vaccino basato sulla proteina Tat, che è stato sviluppato in Istituto e che ha superato già con successo la fase I di sperimentazione clinica in Italia, su soggetti sia sieropositivi sia sieronegativi, ed ora utilizzato nel corso di una sperimentazione terapeutica di fase II in Italia, è pronto per la sperimentazione di fase II e III in paesi ad alta prevalenza ed incidenza di infezione da HIV, quali quelli dell'Africa sub-sahariana. In particolare, l'Istituto è presente da anni in progetti di collaborazione con gruppi di ricerca del Sudafrica e dello Swaziland allo scopo di effettuare studi preliminari a trial vaccinali di fase II/III con il vaccino basato sulla proteina Tat. Questi studi sono proseguiti nel corso del 2008.

Nel corso del 2008 sono anche proseguiti gli studi sulle nuove generazioni vaccinali basate su una combinazione di antigeni di HIV insieme alla proteina Tat. Questi vaccini di "seconda generazione" potranno essere testati in sperimentazioni cliniche per valutazioni di sicurezza ed immunogenicità in Italia ed in Africa e, a tal proposito, il Centro Nazionale AIDS dell'ISS ha da tempo avviato collaborazioni con paesi africani (in Sud Africa con il Chris Hani Baragwanath Hospital in Johannesburg, il Medical Research Council in Durban e la Stellenbosch University in Tygerberg (Città del Capo); in Uganda, con il Joint Clinical Research Centre [JCRC] di Kampala; in Swaziland con l'Ospedale Governativo di Mbabane) ad alta incidenza e prevalenza di infezione da HIV, sotto l'egida del WHO/UNAIDS, del SAAVI (South African AIDS Vaccine Initiative) e del Ministero degli Affari Esteri italiano.

Azione Concertata "Sarcoma di Kaposi". L'Azione Concertata è costituita da un network di centri clinici e di gruppi di ricerca extramurali ed intramurali altamente specializzati nel campo dei tumori associati all'AIDS, della virologia oncologica o dei tumori dermatologici, che si propone di sperimentare nuove terapie anti-tumorali basate sull'uso degli inibitori delle proteasi di HIV. Studi di base e pre-clinici compiuti presso il Centro Nazionale AIDS dell'ISS hanno, infatti, dimostrato che questi farmaci antivirali hanno attività anti-angiogenica ed anti-tumorale. Scopo dell'Azione Concertata, è determinare l'attività antitumorale di questi farmaci in pazienti con sarcoma di Kaposi non infettati da HIV, con una sperimentazione clinica multicentrica di fase II condotta in collaborazione con l'Industria del Farmaco. La sperimentazione clinica ha ricevuto l'approvazione dei Comitati Etici di ISS e dei Centri Clinici coinvolti. Il reclutamento dei pazienti in 10 centri clinici nazionali è diventato operativo nel Giugno 2003. Nell'Aprile del 2004 e nell'Aprile del 2005 sono state completate due analisi ad interim della sperimentazione. I risultati, comunicati ai Comitati Etici, hanno indicato che Indinavir induce un'elevata frequenza di risposta clinica negli stadi iniziali di malattia e un prolungato arresto della progressione neoplastica negli stadi avanzati, con effetti sull'angiogenesi e sull'invasione tumorale. Il follow-up è stato completato nel 2007 e l'analisi finale del trial è in corso. I dati preliminari confermano che Indinavir ha effetti terapeutici nel stadi iniziali di malattia e effetti terapeutici transienti negli stadi avanzati.

Studi clinici di fase II per il trattamento dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV. 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 AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci ed il reclutamento e la fase di trattamento sono in corso.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della salute è stato inoltre 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 di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti ove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia

Romagna). La sperimentazione clinica è volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

ALTRE ATTIVITÀ ISS NEL CAMPO DELL'HIV/AIDS

1. Attività di Formazione e Consulenza

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa “ Telefono verde AIDS” dal 1991 svolgono attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra- ed extra-murale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling “vis à vis” e telefonico per operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 8.000 operatori. In particolare, nel 2008 sono stati organizzati e condotti otto percorsi formativi intramurali, tra i quali il corso “Buone Prassi per lo sviluppo del benessere nell'ambito della salute della famiglia non italiana”, svoltosi dal 18 al 20 novembre. A livello extramurale sono stati realizzati 11 corsi in differenti regioni italiane.

Inoltre, nell'ambito di tale attività, sono stati avviati interventi di educazione alla salute, intra- ed extra-murale, rivolti a studenti di Scuole Medie Inferiori e Superiori in collaborazione con Istituti Scolastici e Servizi Territoriali, svolti attraverso incontri seminariali e interventi di peer education. Nell'anno 2008 l'attività di consulenza è stata svolta con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche, con l'Unicef e trasversalmente con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

2. Attività di supporto ad altri centri ed istituti

Il Reparto “Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo”, del Centro Nazionale AIDS dell'ISS, svolge da anni attività di supporto ad Istituti italiani sulla diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Produzione bibliografica più rilevante

Nel corso del 2008, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste nazionali ed internazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca e dell'intervento condotti in ISS. Alcune tra le più significative pubblicazioni sono riportate di seguito.

1. Galli C, Bossi V, Regine V, Rodella A, Manca N, Camoni L, Suligo B. Accuratezza di differenti soglie per l'indice di avidità anti-HIV. *Microb Med* 2008, 33: 59-63.
2. Laura Camoni, Vincenza Regine, Maria Cristina Salfa, Giovanni Nicoletti, Pietro Canuzzi, Natalia Magliocchetti, Giovanni Rezza, Barbara Suligo e Gruppo di Studio sui Sert. Prevalenza e determinanti dell'infezione da HIV in tossicodipendenti iniettivi e non iniettivi in trattamento presso i Sert. *Bollettino delle Dipendenze* 2008, 3: 161-170.
3. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), Mugavero MJ, May M, Harris R, Saag MS, Costagliola D, Egger M, Phillips A, Günthard HF, Dabis F, Hogg R, de Wolf F, Fatkenheuer G, Gill MJ, Justice A, D'Arminio Monforte A, Lampe F, Miró JM, Staszewski S, Sterne JA. Does short-term virologic failure translate to clinical events in antiretroviral-naïve patients initiating antiretroviral therapy in clinical practice? *AIDS*. 2008, 22: 2481-92.
4. Pantazis N, Touloumi G, Vanhems P, Gill J, Bucher HC, Porter K; CASCADE Collaboration The effect of antiretroviral treatment of different durations in primary HIV infection. *AIDS*. 2008, 22: 2441-50.
5. Touloumi G, Pantazis N, Stirnadel HA, Walker AS, Boufassa F, Vanhems P, Porter K; CASCADE Collaboration Rates and determinants of virologic and immunological response to HAART resumption after treatment interruption in HIV-1 clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008, 49: 492-8.
6. Santoro MM, Ciccozzi M, Alteri C, Montieri S, Alexiev I, Dimova I, Ceccherini-Silberstein F, Beshkov D, Rezza G, Perno CF. Characterization of drug-resistance mutations in HIV type 1 isolates from drug-naïve and ARV-treated patients in Bulgaria. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008, 24: 1133-8.
7. Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K, Prins M, Perez-Hoyos S, Muga R, Hernández-Aguado I, Meyer L, Porter K, del Amo J; CASCADE Collaboration. Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol*. 2008, 168:532-40. Epub 2008 Jul 28.
8. Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, Boufassa F, Johnson AM, Lambert PC, Porter K; CASCADE Collaboration. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008, 300: 51-9.
9. Salemi M, Goodenow MM, Montieri S, de Oliveira T, Santoro MM, Beshkov D, Alexiev I, Elenkov I, Elenkov I, Yakimova T, Varleva T, Rezza G, Ciccozzi M. The HIV type 1 epidemic in Bulgaria involves multiple subtypes and is sustained by continuous viral inflow from West and East European countries. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008, 24: 771-9.

10. Cicconi P, Cozzi-lepri A, Orlando G, Matteelli A, Girardi E, Degli Esposti A, Moioli C, Rizzardini G, Chiodera A, Ballardini G, Tincati C, d'Arminio Monforte A; I.Co.N.A. Study Group. Recent acquired STD and the use of HAART in the Italian Cohort of Naive for Antiretrovirals (I.Co.N.A): analysis of the incidence of newly acquired hepatitis B infection and syphilis. *Infection*. 2008, 36: 46-53. Epub 2008 Jan 29.
11. Salemi M, de Oliveira T, Ciccozzi M, Rezza G, Goodenow MM. High-resolution molecular epidemiology and evolutionary history of HIV-1 subtypes in Albania. *PLoS ONE*. 2008, 3: e1390.
12. Starnino S, Suligo B, Regine V, Bilek N, Stefanelli P; Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group, Dal Conte I, Flanchino B, Delmonte S, Robbiano F, D'Antuono A, Mirone E, Matteelli A, De Francesco MA, Cusini M, Scioccati L, Di Carlo A, Prignano G, Salfa MC. Phenotypic and genotypic characterization of Neisseria gonorrhoeae in parts of Italy: detection of a multiresistant cluster circulating in a heterosexual network. *Clin Microbiol Infect*. 2008, 14: 949-54. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2008, Oct; 14: 949-54. Erratum in: *Clin Microbiol Infect*. 2008, 14 10.1111/j.1469-0691.2008.02128.x. Fianchino, B [corrected to Fianchino, B].
13. Sutton AJ, Hope VD, Mathei C, Mravcik V, Sebakova H, Vallejo F, Suligo B, Brugal MT, Ncube F, Wiessing L, Kretzschmar M. A comparison between the force of infection estimates for blood-borne viruses in injecting drug user populations across the European Union: a modelling study. *J Viral Hepat*. 2008, 15: 809-16. Epub 2008 Aug 28.
14. Longo B, Novati S, Montieri S, Pontali E, Taglia F, Leo G, Babudieri S, Starnini G, Monarca R, Suligo B, Rezza G, Ciccozzi M; Italian Study Group on HIV in Prison. HIV-1 diversity among inmates of Italian prisons. *J Med Virol*. 2008, 80: 1689-94.
15. Longo B, Camoni L, Boros S, Suligo B: Increasing proportion of AIDS diagnoses among older adults in Italy. *AIDS Patient Care STDS*. 2008, 22: 365-71.
16. Suligo B, Buttò S, Galli C, Bernasconi D, Salata RA, Tivoschi L, Chiappi M, Mugenyi P, Pimpinelli F, Kityo C, Regine V, Rezza G. Detection of recent HIV infections in African individuals infected by HIV-1 non-B subtypes using HIV antibody avidity. *J Clin Virol*. 2008, 41: 288-92. Epub 2008 Jan 8.
17. Raimondo M, Salfa MC, Regine V, Camoni L, Suligo B. HIV: l'epidemia nascosta. Il servizio trasfusionale. 2008 n. 6
18. Suligo B, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Raimondo M, Arlotti M, Borghi V, Carboni A, Gallo L, Icardi G, Mura MS, Pasqualini C, Piovesan C, Pristerà R, Rossetti G. Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. *Osservasalute 2008*: 163-65
19. Cacciani L, Camoni L, Rosano A, Boros S, Colucci A, Suligo B, Rezza G, Loghi M, Baglio G. Incidenza di AIDS e di HIV tra gli stranieri. *Osservasalute 2008*: 293-97.
20. Cassone A. Fungal Vaccines: Real Progress from Real Challenge. *Lancet Infectious Diseases* 2008, 8: 114-124.
21. Angiolella L., Stringaro A.R., De Bernardis F., Posteraro B., Bonito M., Toccaceli L., Torosantucci A., Colone M., Sanguinetti M., Cassone A., Palamara A. T Increase of

- Virulence and Ist Phenotypic Traits in Drug-Resistant Strains of *Candida albicans*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2008, 52: 927-936.
22. Iorio E., Torosantucci A., Bromuro C., Chiani P., Ferretti A., Giannini M., Cassone A., Podo F. *Candida albicans* cell wall comprises a branched β -D-(1-6)-glucan with β -D-(1-3)-side chains. Carbohydr Res 2008, 343: 1050-61.
 23. Iacono M., Villa L., Fortini D., Bordoni R., Imperi F., Bonnal Raul JP., Sicheritz-Ponten T., De Bellis G., Visca P., Cassone A., Carattoli A. Whole Genome pyrosequencing of an epidemic multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* strain belonging to the European clone II. Antimicrob Agents Chemother. 2008, 52: 2616-25.
 24. Palma C., Iona E., Riccomi A., Fattorini L., Pardini E., Giannoni F., Brunori L., Orefici G., Cassone A. The adjuvant LTK63 enhances anti-Mycobacterium tuberculosis protection in mice by antibody-associated, dual modulation of T-helper type 1 response. Vaccine 2008, 26: 4237-43.
 25. Arancia S., Sandini S., Cassone A., De Bernardis F. Use of 65kDa Mannoprotein Gene Primers for Real-Time Identification of *Candida albicans*. Current Fungal Infection 2008, 2: 214-220.
 26. Putignani L., Possenti A., Cherchi S., Pozio E., Crisanti A., Spano F. The thrombospondin-related protein CpMIC1 (CpTSP8) belongs to the repertoire of micronemal proteins of *Cryptosporidium parvum*. Molecular and biochemical parasitology. 2008, 157: 98-101.
 27. Colucci A., Gallo P., El Hamad I, Pezzoli M.C., Carosi G., Speranza T., Petrosillo N., Prestileo T., Ceccarelli C., Lichtner M., Vullo V., Cassarà G., Affronti M., Donisi A., Ortolani P., Arlotti M., Chiriotto M., Dal Conte I., Busso M., Tallarico M., Guadagnino V., Negri C., Moroni M., Miccolis S., Scalzini A., Franklyn E. E., Raise E., Brindicci G., Monno L., Calamaro I., Vito A., Abrescia N., Poli M., Mazzotta F., Rezza G., Luzi A.-M. Caratteristiche socio-demografiche e comportamentali di un campione di persone straniere con infezione da HIV in Università Cattolica del Sacro Cuore Rapporto Osserva Salute. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane, Prex Ed. 2008.
 28. Floridia M, Ravizza M, Bucceri A, Lazier L, Viganò A, Alberico S, Guaraldi G, Anzidei G, Guerra B, Citeresi A, Sansone M, Baroncelli S, Tamburrini E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Factors influencing gestational age-adjusted birthweight in a national series of 600 newborns from mothers with HIV. HIV Clin Trials 2008, 9: 287-97.
 29. Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S, Di Benedetto F, Masetti M, Floridia M, Baroncelli S, Pinetti D, D'Avolio A, Bertolini A, Esposito R. A pilot study on the efficacy, pharmacokinetics and safety of atazanavir in patients with end-stage liver disease. J Antimicrob Chemother 2008, 62: 1356-64.
 30. Baroncelli S, Villani P, Floridia M, Pirillo MF, Galluzzo CM, Cusato M, Amici R, Pinnetti C, Sabbatini F, Molinari A, Tamburrini E, Regazzi M. Trough concentrations of lopinavir, nelfinavir, and nevirapine with standard dosing in human immunodeficiency virus-infected pregnant women receiving 3-drug combination regimens Ther Drug Monit 2008, 30: 604-10.

31. Floridia M, Giuliano M, Palmisano L, Vella S. Gender differences in the treatment of HIV infection. *Pharmacol Res* 2008, 58: 173-82.
32. Tamburrini E, Ravizza M, Floridia M, Tibaldi C, Alberico S, Anzidei G, Maccabruni A, Meloni A, Antoni AD, Mori F, Dalzero S, Conservan V, Pinnetti C, Ferrazzi E; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. HIV RNA viral load and CD4+ T-cell counts in HIV-infected pregnant women with and without treatment discontinuation in early pregnancy. *Antivir Ther* 2008, 13: 519-27.
33. Martinelli P, Agangi A, Sansone M, Maruotti GM, Buffolano W, Paladini D, Pizzuti R, Floridia M. Epidemiological and clinical features of pregnant women with HIV : a 21-year perspective from a highly specialized regional center in southern Italy. *HIV Clin Trials* 2008, 9: 38-42.
34. Baroncelli S, Negri DR, Michelini Z, Cara A. Macaca mulatta, fascicularis and nemestrina in AIDS vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2008, 7: 1419-34.
35. Terrazas-Aranda K, Van Herrewege Y, Hazuda D, Lewi P, Costi R, Di Santo R, Cara A, Vanham G. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integration: a potential target for microbicides to prevent cell-free or cell-associated HIV-1 infection *Antimicrob Agents Chemother* 2008, 52: 2544-54.
36. Di Santo R, Costi R, Roux A, Miele G, Crucitti GC, Iacovo A, Rosi F, Lavecchia A, Marinelli L, Di Giovanni C, Novellino E, Palmisano L, Andreotti M, Amici R, Galluzzo CM, Nencioni L, Palamara AT, Pommier Y, Machand C. Novel quinolinonyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors : design, synthesis, and biological activities. *J Med Chem* 2008, 51: 4744-50.
37. Nicastrì E, Palmisano L, Sarmati L, D'Ettore G, Parisi S, Andreotti M, Buonomini A, Pirillo FM, Narciso P, Bellagamba R, Vullo V, Montano M, Di Perri G, Andreoni M. HIV-1 residual viremia and proviral DNA in patients with suppressed plasma viral load (< 400 HIV-RNA cp/ml) during different antiretroviral regimens. *Curr HIV Res* 2008, 6: 261-6.
38. Palmisano L, Giuliano M, Chiarotti F, Zanchetta M, Andreotti M, Pirillo MF, Riva E, Antonelli G, D Rossi A, Vella S. Modifications of HIV-1 DNA and provirus-infected cells during 24 months of intermittent highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 48: 68-71.
39. Baroncelli S, Andreotti M, Guidotti G, Pirillo MF, Ceffa S, Mancini MG, Germano P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and alpha-defensins in plasma and breast milk of HIV-infected highly active antiretroviral therapy-treated and untreated pregnant women in Mozambique. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008, 47: 647-9.
40. Baroncelli S, Ricci E, Andreotti M, Guidotti G, Germano P, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, De Rossi A, Giuliano M. Single-nucleotide polymorphisms in human beta-defensin-1 gene in Mozambican HIV-1-infected women and correlation with virologic parameters. *AIDS* 2008, 22: 1515-7.
41. Gavioli R., Cellini S., Castaldello A., Voltan R., Gallerani E., Gagliardoni F., Fortini C., Brocca-Cofano E., Triulzi C., Cafaro A., Srivastava I., Barnett S., Caputo A., and Ensoli B. The Tat protein broadens T cell responses directed to the HIV-1 antigens Gag and Env:

- Implications for the design of new vaccination strategies against AIDS. *Vaccine* 2008, 26: 727-737.
42. Caputo A., Brocca-Cofano E., Castaldello A., Voltan R., Gavioli R., Srivastava I.K., Barnett S.W., Cafaro A., and Ensoli B. Characterization of immune responses elicited in mice by intranasal co-immunization with HIV-1 Tat, gp140 Δ V2Env and/or SIV Gag proteins and the nontoxicogenic heat-labile *Escherichia coli* enterotoxin. *Vaccine* 2008, 26: 1214-1227.
 43. Dehò L., Walwema R., Cappelletti A., Sukati H., Nsibandze D., Almaviva M., Buttò S., Ensoli B., Galli M., and Balotta C. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 from antiretroviral drug-naïve population in Swaziland. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 2008, 24:323-325.
 44. Ridolfi B., Genovese D., Argentini C., Maggiorella M.T., Sernicola L., Buttò S., Titti F., Borsetti A., and Ensoli B. Tat protein vaccination of cynomolgus macaques influences SHIV-89.6P_{cy243} epitope variability. *Virus Genes* 2008, 36: 105-115.
 45. Borsetti A., Baroncelli S., Maggiorella M.T., Bellino S., Moretti S., Sernicola L., Belli R., Ridolfi B., Farcomeni S., Negri D.R.M., Cafaro A., Ensoli B., and Titti F. Viral outcome of simian-human immunodeficiency virus SHIV-89.6P adapted to cynomolgus monkeys. *Arch. Virol.* 2008, 153: 463-472.
 46. Sgarbanti M., Remoli A.L., Marsili G., Ridolfi B., Borsetti A., Perrotti E., Orsetti R., Ilari R., Sernicola R., Stellacci E., Ensoli B., Battistini A. IRF-1 is required for full NF- κ B transcriptional activity at the HIV-1 LTR enhancer. *J. Virol.* 2008, 82: 3632-3641.
 47. Florese R.H., Wiseman R.W., Venzon D., Karl J.A., Demberg T., Larsen K., Flanary L., Kalyanaraman V.S., Pal R., Titti F., Patterson L.J., Heath M.J., o'Connor D.H., Cafaro A., Ensoli B., and Robert-Guroff M. Comparative study of Tat vaccine regimens in Mauritian Cynomolgus and Indian Rhesus macaques: influence of maritian MHC haplotypes on susceptibility/resistance to SHIV896P infection. *Vaccine* 2008, 26: 3312-3321.
 48. Ensoli B., Fiorelli V., Ensoli F., Lazzarin A., Visintini R., Narciso P., Di Carlo A., Monini P., Magnani M., Garaci E. The therapeutic phase I trial of the recombinant native HIV-1 Tat protein. *Aids* 2008, 22: 2207-2209.
 49. Caputo A., Sparnacci K., Ensoli B., And Tondelli L. Functional polymeric nano/microparticles for surface adsorption and delivery of protein and DNA vaccines. *Curr. Drug delivery* 2008, 5: 229-242.
 50. Gudmundsdotter L., Bernasconi D., Hejdeman B., Sandstrom E., Alaeus A., Lidman K., Ensoli B., Wahren B., and Butto' S. Cross clade immune responses to Gag p24 in patients infected with different HIV-1 subtypes and correlation with HLA class I and II alleles. *Vaccine* 2008, 26: 5182-5187.
 51. Ensoli B., Nappi F., Ferrantelli F. and Buttò S. Meccanismo di infezione dei virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV-1, HIV-2, SIV). *Enciclopedia Medica Italiana (Third Update, II Edition)*, UTET-Scienze Mediche Eds, Milan, Italy, pp. 3556-3561, 2008.
 52. Tinari A., Superti F., Ammendolia G., Chiozzini C., Hohenadl C., Leone P., Nappi F., Nicoletti M., Borsetti A., Marchetti M., Ensoli B., and Monini P. Primary effusion lymphoma cells undergoing human herpes virus type 8 (HHV8) productive infection produce C-type retroviral particles. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008, 21: 999-1006.