



# *Ministero della Salute*

**DIPARTIMENTO DELLA SANITÀ PUBBLICA E INNOVAZIONE**

**DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE**

*Ufficio V ex DGPREV - Malattie Infettive e Profilassi Internazionale*

Relazione al Parlamento sullo stato di attuazione delle strategie attivate per fronteggiare l'infezione da HIV nell'anno 2013 (articolo 8, comma 3, legge 5 giugno 1990, n. 135).

## INDICE

Premessa	3
1. L'attività del Ministero della Salute	4
2. L'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS)	33

## 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 della salute 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 (CNA).

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 e IST).

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

### *INTRODUZIONE*

L'attività del Ministero della salute nell'anno 2013 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 (CNA), 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*

In linea con quanto disposto dalla legge 5 giugno 1990 n. 135, recante "Programma di interventi urgenti in materia di prevenzione e lotta all'AIDS" - che promuove la realizzazione da parte del Ministero di iniziative di informazione allo scopo di contrastare la diffusione del virus HIV - la Direzione generale della comunicazione e relazioni istituzionali del Ministero della salute pianifica ogni anno una campagna di comunicazione integrata in base alle indicazioni generali formulate dalla Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS.

Secondo le indicazioni della Commissione nazionale per la lotta all'AIDS (CNA) e della Consulta delle associazioni per la lotta all'AIDS (CAA), gli obiettivi di comunicazione della campagna 2013 sono stati rappresentati dal:

- Diffondere la conoscenza dell'infezione
- Aumentare la percezione del rischio da parte del target di riferimento
- Sensibilizzare il target sull'importanza dell'adozione di un comportamento proattivo e responsabile (*empowerment* come responsabilizzazione dell'individuo)
- Incentivare l'utilizzazione delle più efficaci misure di prevenzione

In definitiva, la campagna ha inteso rafforzare nella popolazione la consapevolezza che l'AIDS esiste ancora e che è possibile prevenirne la diffusione adottando idonee misure di prevenzione

(comportamento responsabile + preservativo). Come richiesto dalla Commissione Nazionale AIDS, tutti questi diversi aspetti sono stati riuniti contemporaneamente in una soluzione comunicativa unica.

Considerate l'esiguità delle risorse economiche a disposizione per gli anni di riferimento, il generale apprezzamento per lo spot utilizzato da dicembre 2012 e l'ampio riscontro in termini di efficacia registrato dalle indagini di valutazione della campagna (con il 63,2% di ricordo spontaneo e il 78,3% di ricordo indotto), si è deciso di confermare la creatività, che si avvale della presenza, come testimonial e regista dello spot, dell'attore Raoul Bova.

L'attività di comunicazione ha, quindi, ripreso e sviluppato i messaggi di prevenzione lanciati dallo slogan «*La trasmissione sarà interrotta il prima possibile. Uniti contro l'AIDS si vince*».

I **destinatari** sui quali si è concentrata l'azione di comunicazione - individuati dalla comunità scientifica e dalle associazioni - sono stati rappresentati da:

- la popolazione generale (target primario) sia in relazione al quadro epidemiologico sia per non etichettare, stigmatizzare e limitare il messaggio preventivo solo ad alcuni gruppi con comportamenti a rischio
- categorie con comportamenti ritenuti a maggior rischio (target secondario): giovani, donne, migranti e MSM (uomini che fanno sesso con uomini).

### **Strumenti e mezzi**

Data l'ampiezza del target, il Ministero ha pianificato una campagna di comunicazione diversificata: oltre a promuovere la diffusione dello spot televisivo è stata prevista una pianificazione radiofonica e sulla stampa.

- lo **spot video** è stato trasmesso oltre che sulle reti Rai, negli spazi messi a disposizione dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, anche dalle reti commerciali nazionali (Canale 5, Italia 1, Rete 4, La 7 e La7d) e dalle emittenti locali più diffuse nelle macro-aree di nord, sud, centro e isole (rispettivamente Telelombardia, Telenorba, Italia 7 e Antenna Sicilia).
- l'**annuncio stampa** è stato pubblicato su quotidiani e free press (Repubblica, Corriere della sera, Gazzetta dello sport, Resto del Carlino, la Nazione, il Giorno, Metro e Leggo), settimanali (Sorrisi e canzoni Tv, Chi, Di Più, Di Più TV e Donna moderna) e un mensile (Focus).
- lo **spot radio** è stato trasmesso dalle prime 5 radio commerciali a livello nazionale (RTL, DeeJay, Radio 105, RDS e Radio Italia).

La campagna è stata di tipo integrato. Accanto ad una pianificazione tabellare di tipo tradizionale, sono state infatti realizzate ulteriori iniziative di sensibilizzazione:

- distribuzione sul territorio di **opuscoli** in punti informativi ubicati nelle stazioni ferroviarie di Salerno, Ancona, Lecce, Rimini, Civitavecchia, Roma Termini e Milano Centrale nei giorni a ridosso del 1° dicembre (Giornata mondiale per la lotta all'AIDS)
- attivazione del **sito** [www.uniticontrolAIDS.it](http://www.uniticontrolAIDS.it) promosso e finanziato dal Ministero della Salute con la responsabilità scientifica e il coordinamento dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità. Per soddisfare il bisogno di salute del cittadino e al tempo stesso riuscire a motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili e rispettosi della salute, "Uniti contro l'AIDS" propone un modello sperimentale di comunicazione istituzionale e contemporaneamente non convenzionale in Rete: un sito web 2.0 dai contenuti scientificamente corretti, sempre validati da ricercatori ed esperti. "Uniti contro l'AIDS" è anche su Twitter (@UniticontrolAIDS) e su YouTube. Nel sito è possibile anche informarsi su:
  - dove fare il test per l'HIV e per le altre Infezioni a trasmissione sessuale
  - i Centri per la cura dell'HIV e delle altre Infezioni a trasmissione sessuale
  - i Centri per la procreazione medicalmente assistita, che contribuiscono a porre le coppie, anche quelle con HIV, in condizione di poter programmare e affrontare una gravidanza
  - le Organizzazioni non governative (ONG) e le Associazioni di volontariato impegnate nella lotta all'HIV e all'AIDS
  - la ReTe AIDS con i Servizi che offrono un intervento di counselling telefonico sull'AIDS, l'HIV e le altre Infezioni a trasmissione sessuale
- **Numero verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse - 800.861.061**, in collaborazione con l'Istituto superiore di sanità, un servizio personalizzato di informazione e consulenza. Il TV/AIDS e IST, anonimo e gratuito, è attivo dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00. Il Servizio è impegnato in interventi di prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV, dell'AIDS e delle IST rivolti alla popolazione generale e a target specifici, attraverso l'intervento di Counselling Telefonico. In occasione della

Giornata Mondiale di lotta contro l'AIDS, domenica 1 dicembre 2013 gli esperti del Telefono Verde AIDS e IST hanno risposto dalle ore 10.00 alle ore 18.00, in quattro lingue (Italiano, Inglese, Francese e Portoghese). Prevista, inoltre, la presenza di un esperto consulente in materia legale.

La campagna è stata avviata in occasione della Giornata mondiale contro l'AIDS del 1° dicembre 2013 ed è proseguita nei primi mesi del 2014.

## *COMMISSIONE NAZIONALE PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS*

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

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

### **Linee guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG) -aggiornamento 2013**

In linea con quanto già fatto in altre nazioni, il Ministero della Salute, dal 2010, rende pubbliche sul suo sito le Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (LG).

Le LG hanno l'obiettivo di fornire elementi di guida sia per la prescrizione della terapia antiretrovirale di combinazione (cART) sia per la gestione complessiva dei pazienti HIV-positivi. Sono dunque rivolte agli infettivologi, agli altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare della persona con HIV in trattamento, ma anche alle associazioni di pazienti, agli amministratori, ai decisori politici degli organismi di salute pubblica e, più in generale, a tutti gli attori coinvolti dalla problematica a diverso titolo, per proporsi come un autorevole punto di riferimento comune.

La partecipazione ampia e multidisciplinare alla discussione e alla stesura dei contenuti, fin dalla prima edizione (2010) all'aggiornamento del 2013, ha visto protagonisti diversi organismi istituzionali, numerosi specialisti e le associazioni dei pazienti: le LG, infatti, sono state redatte su mandato del Ministro della Salute, al Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con la Commissione Nazionale per la lotta all'AIDS, la Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS, la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali e l'Agenzia Italiana del Farmaco che ha messo a disposizione le sue competenze.

Tale ampio coinvolgimento ha avuto, a monte, il razionale di favorire un'ampia condivisione dei contenuti, premessa fondamentale per prevederne una corretta applicazione pratica sul territorio. Inoltre, le stesse LG hanno costituito l'elemento base su cui sono stati redatti i Piani Diagnostico-Terapeutici (PDT) regionali, finalizzati alla razionalizzazione della spesa, a fronte della appropriatezza delle prescrizioni.

La cART è oggi riconosciuta di indubbio beneficio per la persona con HIV per bloccare la replicazione virale, prevenire le complicanze ed evitare la forma conclamata della patologia detta AIDS (Sindrome da Immunodeficienza Acquisita), garantendo così una prospettiva di vita a lungo termine del paziente.

Il trattamento della persona con HIV riduce notevolmente la possibilità di trasmettere l'infezione. In conseguenza, anche se al momento non è possibile eradicare il virus da una persona che ha contratto l'infezione (ossia guarire definitivamente da essa), la diagnosi tempestiva di HIV e la presa in carico dei pazienti da parte delle strutture competenti, oltre che servire alla cura dei pazienti stessi, rappresentano un intervento di sanità pubblica in grado di ridurre la trasmissione del virus.

La cART oggi è basata su un'ampia scelta di farmaci e regimi, che vanno dalle molecole di nuova generazione ai farmaci già in uso da tempo, ancora attivi, ai quali, dopo la scadenza del loro brevetto, si aggiungono i farmaci equivalenti\*.

Per essere efficace ed evitare/ridurre il rischio d'insorgenza di resistenze, deve essere non solo condotta nel rispetto dei principi che ne garantiscano un'efficacia duratura, ma anche personalizzata a seconda delle caratteristiche cliniche, sociali e comportamentali del paziente. La cART richiede un'assunzione quotidiana e assidua dei farmaci, che è stata ed è la chiave del successo terapeutico raggiunto in questi anni. La sua tollerabilità, infine, è un fattore cruciale per la continuità della cura e all'aderenza del paziente.

Le LG, essendo basate su prove di evidenza ricavate dalla letteratura scientifica, e su una valutazione esperta della stessa, consentono di indirizzare la prescrizione e la gestione delle terapie secondo parametri di efficacia e appropriatezza. Gli elevati standard di cura e i notevoli risultati ottenuti dalla cART nel nostro Paese, che ci vengono riconosciuti in tutto il mondo, sono un punto di

---

*\*Un farmaco equivalente è una copia del suo farmaco di riferimento (farmaco "di marca" o "griffato") presente sul mercato già da molti anni e il cui brevetto sia scaduto; esso ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento. (Decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219). Maggiori informazioni sul sito [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it)*

eccellenza ascrivibile sia all'elevata qualità della rete delle strutture per le malattie infettive, che da subito si è fatta carico della gestione della patologia, sia alla costante collaborazione tra la rete clinico-assistenziale e le numerose professionalità, anche in ambito istituzionale.

A tal proposito, oggi è possibile affermare che oltre l'85% dei pazienti in trattamento ha raggiunto una carica virale plasmatica non rilevabile, parametro indicatore sia dello stato di salute del paziente (assieme ai livelli di linfociti T CD4+), che attualmente ha una speranza di vita molto simile a quella di una persona sieronegativa di pari età, sia del potenziale trasmissivo dell'infezione stessa. Al raggiungimento di tale ragguardevole risultato, ha certamente concorso il progetto delle LG del Ministero della Salute, fornendo uno strumento valido - al fine di garantire standard di prescrizione e cura qualitativamente elevati, appropriati e il più possibile omogenei sul territorio nazionale – che, accompagnato ad un percorso di ottimizzazione delle risorse, in alcune regioni ha portato ad una riduzione della spesa farmaceutica pro capite.

L'edizione del 2013 delle LG è stata volutamente più sintetica, ma altrettanto densa di contenuti, per garantire la fruibilità del documento a tutti gli attori coinvolti e favorire, così, il migliore governo clinico della patologia.

Le LG sono consultabili alla pagina:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2074\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2074_allegato.pdf)

### **Relazione finale della Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS 2009-2013**

La Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS, tre mesi prima della conclusione dei lavori, ha presentato una relazione sull'attività svolta al Ministro della salute.

La Commissione Nazionale AIDS ha affrontato temi di grande rilevanza sociale e di non facile approccio. Ha operato tramite l'istituzione di "gruppi di lavoro" composti da membri della Commissione Nazionale AIDS e della Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS ed affidati a coordinatori.

Ciò ha permesso la continuità negli approfondimenti e l'elaborazione di documenti, nonostante le limitate occasioni di incontri allargati e collegiali.

Ove necessario, la Commissione Nazionale AIDS ha ospitato esperti esterni alla Commissione e membri di altri Ministeri interessati alle singole problematiche.

I gruppi di lavoro hanno operato su diversi temi, indicati congiuntamente dalla Commissione Nazionale AIDS e dalla Consulta delle Associazioni per la lotta all'AIDS, ed hanno rappresentato il “programma” della Commissione Nazionale AIDS 2011-2012.

Su alcuni temi, la Commissione Nazionale AIDS ha prodotto documenti definitivamente approvati ed, in parte, trasmessi alla Conferenza Stato Regioni. Altri, a causa delle oggettive complessità, meriteranno ulteriori approfondimenti.

Il documento integrale è consultabile alla pagina:

[http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1904\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1904_allegato.pdf)

### **HIV e discriminazione nei luoghi di lavoro**

Per evitare discriminazioni nonché violazioni di riservatezza sullo stato di sieropositività per HIV, la Legge n.135/1990, agli articoli 5 e 6, prevede disposizioni specifiche, volte a garantire l'anonimato nella rilevazione delle infezioni da HIV e il divieto di svolgere indagini volte ad accertare lo stato di sieropositività dei dipendenti da parte di datori di lavoro per l'instaurazione di un rapporto di lavoro. Le segnalazioni giunte, riguardanti numerose violazioni, hanno indotto la Commissione nazionale AIDS (CNA) e la Consulta delle Associazioni AIDS (CAA) ad affrontare, tra gli altri, il tema “HIV e tutela della salute nei luoghi di lavoro”, avvalendosi della collaborazione di esperti del Ministero del Lavoro e del Ministero della Salute, che ha portato alla definizione del documento: “*Atto di indirizzo su HIV e tutela della salute nei luoghi di lavoro*”.

Nel documento, partendo dall'evoluzione degli aspetti giuridico-normativi a seguito della sentenza n. 218 /1994 della Corte Costituzionale che ha dichiarato l'incostituzionalità della legge 135/90 nella parte in cui esclude accertamenti per verificare assenza di sieropositività in attività comportanti rischio per la salute di terzi, a cui ha fatto seguito il codice di condotta (2001) e la Raccomandazione della Conferenza Generale OIL n 200/2010 su HIV/AIDS e mondo del lavoro, in considerazione dalle attuali possibilità terapeutiche, che hanno mutato sostanzialmente il quadro epidemiologico e prognostico dell'infezione da HIV, sono state chiarite le condizioni di esclusione della possibilità di accertamento della siero positività e individuate le limitazioni da rispettare per poter legittimamente procedere ad accertamenti di sieronegatività per l'HIV, in occasione rispettivamente di visite mediche preventive in fase pre-assuntiva e delle visite preventive di idoneità alla mansione e relative visite periodiche successive.

A supporto del su citato Atto di indirizzo, il 12 aprile 2013, i Ministeri della Salute e del Lavoro hanno emanato, in forma congiunta, la circolare “*Tutela della salute nei luoghi di lavoro: Sorveglianza sanitaria – Accertamenti pre-assuntivi e periodici sieropositività HIV – Condizione esclusione divieto effettuazione*”.

Il documento è consultabile alla pagina:

[http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=l-dC0gv-J6baOBcVUC0kAA\\_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=46048&parte=1%20&serie=](http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf;jsessionid=l-dC0gv-J6baOBcVUC0kAA_.sgc4-prd-sal?anno=0&codLeg=46048&parte=1%20&serie=)

### **Piano di interventi per la lotta contro l’AIDS anno 2013.**

#### ***Prevenzione dell’HIV nella popolazione migrante***

I migranti nel mondo sono 232 milioni, si tratta di persone che vivono al di fuori del loro paese di nascita, in 13 anni sono aumentati di 57 milioni. Restringendo il campo all’Unione Europea i migranti presenti in territorio comunitario sono 34,4 milioni di persone, il 6,8% della popolazione totale.

In Italia, nell’anno 2012 sono stati registrati 4.387.721 stranieri pari al 7,4% della popolazione complessiva. Nel nostro Paese il fenomeno migratorio è, da sempre, caratterizzato da un costante movimento di persone che hanno alla base del proprio progetto di cambiamento molteplici motivazioni (fuga da situazioni di guerra e di carestia, ricerca di migliori condizioni di vita, ricongiungimento familiare) e si differenziano sia per le caratteristiche socio-anagrafiche, sia per lo status giuridico (persone con permesso di soggiorno, persone in attesa di rinnovo dello stesso, persone irregolari, rifugiati politici, richiedenti asilo, minori non accompagnati). Si tratta di condizioni diversificate e complesse che rischiano di minare la salute del migrante e di creare difficoltà nell’aderire a programmi di prevenzione, talvolta, considerati dalla persona straniera non prioritari. In questo ambito, particolare attenzione va rivolta al tema della prevenzione delle malattie infettive che implica non solo aspetti di carattere sanitario, ma anche sociale e culturale, legati alla concezione di salute e di malattia che ciascun individuo elabora a partire dal proprio personale sistema di riferimento. A tale proposito risulta indispensabile fornire agli operatori socio-sanitari impegnati nei Servizi di diagnosi e cura delle malattie infettive, un percorso standardizzato per poter rispondere in modo appropriato e mirato alla domanda di salute posta dalla persona immigrata, la quale, a causa di condizioni di disagio sociale, potrebbe risultare maggiormente vulnerabile rispetto a patologie infettive come l’HIV o accedere con notevole ritardo ai programmi di screening e cura.

E in questo ambito che l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione dell'Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant, ha elaborato e, successivamente, applicato, in quattro strutture sanitarie della Regione Lazio, un Modello Operativo per la comunicazione della diagnosi e la presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva. Si è trattato di un complesso lavoro di sistematizzazione di protocolli, procedure e metodologie mirate ad un più preciso e puntuale management della persona-utente migrante in tutte le fasi della relazione professionale con l'operatore socio-sanitario. Tutto questo grazie alla realizzazione di due linee progettuali (*Modello Operativo relativo alla comunicazione della diagnosi e alla presa in carico della persona immigrata con patologia infettiva, 2008-2010* e *Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti, 2011-2013*) promosse e finanziate dal Ministero della Salute.

Il Modello Operativo in ambito comunicativo-relazionale, pertanto, è stato utilizzato come protocollo di riferimento e, al contempo, come strumento dinamico di lavoro, indispensabile per poter instaurare una relazione professionale efficace con la persona immigrata. Relazione professionale all'interno della quale risulta possibile proporre in modo sistematico azioni di prevenzione, nonché accompagnare la persona migrante nel processo diagnostico e, laddove necessario, in quello di cura e di assistenza della malattia infettiva, assicurando interventi tempestivi ed appropriati. Nello specifico, il Modello, così come è stato applicato nelle quattro Strutture sanitarie partecipanti (Progetto 2011-2013), è risultato un valido strumento di intervento per gli operatori del settore, in quanto fornisce loro un aiuto nel processo di preparazione del setting interno ed esterno e nelle diverse fasi di accoglienza, comunicazione della diagnosi, presa in carico, concordanza del processo terapeutico.

I maggiori punti di forza del Modello sono da ricercare nell'opportunità di applicare una metodologia standardizzata e, al contempo, rispondente alla specificità dei contesti sanitari nei quali afferiscono persone-utenti immigrate. Infatti, nella relazione professionale con il migrante coinvolto in una malattia infettiva lo standard del rapporto operatore - persona paziente può presentare enormi limitazioni. Intanto le difficoltà linguistiche, talvolta, comportano un'assenza di conoscenza dei reali bisogni sanitari del migrante, favorendo il rischio di un ritardo diagnostico o addirittura di una mancata diagnosi.

Inoltre, le differenze culturali su argomenti legati alla sessualità o ad una possibile malattia discriminante, come l'infezione da HIV, possono rappresentare un ostacolo al processo di presa in

carico e cura della persona. Nasce, quindi, una fortissima esigenza di incrementare le competenze dell'operatore sanitario sul piano comunicativo-relazionale, che devono integrarsi con quelle tecnico-scientifiche al fine di favorire l'efficacia e l'appropriatezza delle risposte fornite alla persona migrante che pone una domanda di salute. In quest'ottica l'intervento dell'operatore socio-sanitario svolto secondo procedure, azioni e fasi temporali collocate all'interno di un protocollo comunicativo-relazionale standardizzato, può costituire elemento di base utile per favorire un approccio globale alla prevenzione dell'HIV, patologia infettiva evitabile attraverso adeguati stili comportamentali.

A tal fine è stato finanziato all'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità, il progetto '*Valutazione dell'efficacia di un modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane*'.

Il Modello Operativo in ambito comunicativo-relazionale, così definito ed applicato in un'area limitata della Regione Lazio, potrebbe essere implementato in un numero maggiore di strutture sanitarie al fine di poterne verificare l'applicabilità ed individuare un set di indicatori di efficacia del Modello stesso nella specifica area della prevenzione dell'HIV. In particolare, sarà identificato e applicato un set di indicatori di processo e di esito dell'intervento preventivo rivolto alla persona straniera.

#### *OBIETTIVO FINALE*

Valutare l'applicabilità del Modello Operativo comunicativo-relazionale in diverse Regioni italiane per attuare interventi omogenei di prevenzione rivolti alla persona migrante, finalizzati a favorire un accesso appropriato e tempestivo ai Servizi di diagnosi e cura dell'infezione da HIV.

#### *OBIETTIVI SPECIFICI*

- Attivare e condurre percorsi di formazione aggiornamento *ad hoc* indirizzati ad operatori socio-sanitari impegnati in Servizi di prevenzione, diagnosi e cura dell'infezione da HIV, collocati in differenti aree regionali italiane.
- Implementare e monitorare il Modello Operativo comunicativo-relazionale in differenti aree geografiche italiane attraverso il coinvolgimento di operatori socio-sanitari opportunamente formati.

- Definire un set di indicatori di processo, di esito, di efficacia del Modello Operativo comunicativo-relazionale applicato nell'ambito della prevenzione dell'HIV nel target migrante.

#### *Risultati/Risultati attesi e loro trasferibilità*

I risultati conseguiti consentiranno di utilizzare sistematicamente un Modello Operativo per la comunicazione della diagnosi e la presa in carico della persona migrante con HIV o a rischio di contrarre il virus dell'immunodeficienza umana. La focalizzazione su tale patologia infettiva risponde all'esigenza di evitare il ritardo diagnostico e, conseguentemente, l'aumento della morbilità e mortalità HIV correlate, nonché limitare i costi umani e la spesa sanitaria.

Infatti, la sperimentazione su vasta scala del Modello Operativo comunicativo-relazionale con il coinvolgimento di differenti aree regionali del nostro Paese, consentirà di verificare sul campo l'efficacia di un protocollo strutturato in specifiche procedure, all'interno del quale applicare interventi di prevenzione mirati, comunicare la diagnosi, prescrivere accertamenti, proporre interventi di cura e di assistenza. Un'ampia sperimentazione potrebbe in futuro consentire l'implementazione di un protocollo comunicativo-relazionale e l'applicazione di procedure standardizzate su tutto il territorio nazionale. La finalità generale è quella di assicurare una risposta coordinata e sostenibile in funzione dei bisogni di salute del migrante.

#### *Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali nei migranti*

L'elevata variabilità genetica dell'HIV e la sua rapida replicazione rendono il virus adattabile facilmente all'individuo infettato e sono responsabili della diversificazione del virus in gruppi, sottotipi, forme ricombinanti (CRF) e infinite varianti, tanto che è stato calcolato che in una singola persona infettata possano esistere varianti dello stesso sottotipo con una diversità, tra loro, che può arrivare fino a circa il 10%. Questa ampia diversità può avere un ruolo nel grado di infettività del virus, nella sua capacità di diffusione tra la popolazione, nella diagnosi di infezione e può influenzare la terapia antiretrovirale con l'emergenza di varianti che possono essere resistenti a diverse classi di farmaci antiretrovirali.

I problemi posti dalla rapida diffusione dell'HIV nelle popolazioni di differenti aree geografiche per la prevenzione dell'infezione, per la sua diagnosi ed il suo trattamento, richiedono una continua sorveglianza sulla diffusione di nuovi sottotipi all'interno delle popolazioni, tanto che l'OMS ha sentito l'esigenza di iniziare un monitoraggio periodico sulla diffusione dei sottotipi di HIV a livello globale a partire dall'anno 2000. A questo scopo, l'OMS richiede a diversi gruppi di ricerca

disseminati in tutto il mondo di comunicare i risultati delle loro indagini sui sottotipi e sulle CRF di HIV circolanti nelle diverse popolazioni in studio (popolazione generale e popolazioni con comportamento a rischio di infezione da HIV) allo scopo di creare e mantenere un database aggiornato sulla dinamica della diffusione di nuovi sottotipi e forme ricombinanti ed ha riunito in un network i gruppi di studio che aderiscono alla collaborazione (WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation).

Pertanto, è stato finanziato all'Istituto Superiore di Sanità - Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) lo *'Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione'*, della durata di 12 mesi.

In Italia, i dati forniti dal Centro Operativo Aids dell'Istituto Superiore di Sanità (COA-ISS), confermano un aumento della proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV, che passa dall'11% nel 1992 al 31,5% nel 2011; tra gli stranieri i contatti eterosessuali rappresentano la modalità di trasmissione più frequente e in particolare la percentuale di immigrati che ha acquisito l'infezione attraverso questa via di trasmissione passa dal 24,6% del 1992 al 63,3% del 2011.

Le condizioni socio-economiche, i differenti approcci culturali verso le malattie infettive e le maggiori difficoltà ad accedere ad adeguati trattamenti terapeutici, sono fattori che tendono ulteriormente ad isolare la persona migrante con infezione da HIV. Inoltre, le persone migranti possono provenire da paesi altamente endemici per l'infezione da HIV, dove circolano sottotipi e CRF del virus che non sono comuni in Italia. In particolare, studi riportati in letteratura sembrano indicare che i sottotipi D e C di HIV-1, diffusi nell'area africana ed indiana, siano più virulenti ed infettivi degli altri sottotipi. Infine i diversi sottotipi possono essere più o meno suscettibili alle diverse terapie antiretrovirali e presentare una diversa sensibilità ai test diagnostici.

Quanto sopra esposto porta ad ipotizzare che nuovi sottotipi e forme ricombinanti di HIV possano essere introdotti nella popolazione generale in Italia come conseguenza dell'evoluzione dei flussi migratori; esse, pertanto, possono presentare differenti sensibilità alla terapia e possono essere diagnosticate con una maggiore difficoltà.

Alcuni studi svolti in precedenza presso il CNAIDS, finanziati dal Ministero della Salute, hanno avuto come scopo quello di raccogliere e valutare una serie di parametri clinici, demografici, immunologici e virologici in campioni di migranti afferenti a Centri Clinici dislocati al Nord al Centro e al Sud dell'Italia, allo scopo di studiare l'infezione da HIV. E' stato evidenziato che tra la

popolazione dei migranti circolano sottotipi e CRF di HIV diversi dal sottotipo B, comune tra la popolazione italiana, in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG e il sottotipo G. Le indagini hanno evidenziato che tra la popolazione di migranti possono esserci anche infezioni recenti da HIV. Inoltre, è stata rilevata in alcune varianti, la presenza di mutazioni verso i farmaci antiretrovirali, in alcuni casi anche tra gli individui non sottoposti alla terapia. La presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti, nella popolazione migrante evidenzia la continua introduzione e diffusione di nuovi sottotipi nel nostro paese. Tutto ciò potrebbe fortemente influenzare lo scenario della storia naturale dell'infezione da HIV in Italia così come noi la conosciamo, con la conseguente necessità di individuare ed attuare in tempi ristretti nuovi interventi diagnostici e terapeutici. Tali nuove dinamiche andrebbero anticipate e monitorate attraverso adeguate politiche di prevenzione che includano il monitoraggio dei sottotipi dei virus circolanti nell'ambito delle più ampie strategie di prevenzione costituite dall'informazione e dalla facilitazione dell'accesso ai servizi da parte della popolazione migrante.

#### OBIETTIVO FINALE:

Il progetto si propone un monitoraggio mirato alla sottotipizzazione delle varianti di HIV circolanti e all'identificazione di infezioni da HIV recenti afferenti ad almeno 4 Centri clinici dislocati al Nord, al Centro e al Sud dell'Italia.

#### OBIETTIVI SPECIFICI:

- a. studiare la dinamica dei sottotipi di HIV presenti nella popolazione migrante;
- b. valutare la frequenza di varianti di HIV recanti mutazioni di resistenza ai trattamenti antiretrovirali nella popolazione migrante;
- c. identificare le infezioni recenti e inserirle precocemente nel circuito del monitoraggio dell'infezione da HIV.

#### RISULTATI ATTESI:

- Monitoraggio della prevalenza dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV tra i casi rilevati nella popolazione in studio;
- Determinazione del numero delle infezioni recenti da HIV nelle popolazioni in studio;
- Identificazione e studio della prevalenza di varianti con mutazioni di resistenza alle diverse classi di farmaci antiretrovirali.

### ***Maschi che fanno sesso con maschi (MSM)***

Oggi, dopo l'avvento delle nuove terapie antiretrovirali di combinazione (cART) contro l'infezione da HIV, l'aumento dei casi prevalenti viventi e il miglioramento della qualità di vita dei pazienti, il panorama epidemiologico dell'epidemia si è modificato verso un aumentato rischio di diffusione dell'infezione per via sessuale soprattutto nelle comunità omosessuali urbanizzate. Negli ultimi vent'anni l'epidemia da HIV ha avuto un impatto enorme sulla salute dei maschi omosessuali, che oggi in molti paesi rappresentano la popolazione che fa registrare la maggior proporzione di nuovi casi di infezione. Tra gli MSM, recenti studi osservazionali e dati da Sistemi di Sorveglianza in Europa hanno mostrato un significativo aumento dell'incidenza dell'infezione da HIV-1 a partire dal 2000, anche in concomitanza con un aumento dell'incidenza di altre infezioni sessualmente trasmissibili (IST), come sifilide, gonorrea e linfogranuloma venereo (LGV) sotto forma di focolai in comunità residenti in grandi centri urbani. In Italia tra il 2004 e il 2005 sono stati descritti due estesi focolai di sifilide tra gli omosessuali residenti a Roma e Milano dove una rilevante parte dei casi era portatrice di una co-infezione HIV.

L'UOC Dermatologia Infettiva Centro IST/HIV dell'Istituto San Gallicano (IRCCS) di Roma ha recentemente sistematizzato i dati di uno studio longitudinale di coorte, durato oltre venticinque anni, che ha mostrato un significativo aumento dell'incidenza HIV dopo il 2001 tra i maschi ripetutamente testati, passata dal 2.6 per 100 p/y nel 2001 all'11.7 per 100 p/y nel 2009. Il rischio di sieroconversione per HIV-1 è risultato drammaticamente più elevato nei giovani MSM (IRR=17.18 95% CI: 9.74-30.32) rispetto agli adulti e agli over 45, e tra coloro che avevano contratto la sifilide nel periodo di follow-up per l'infezione da HIV (IRR=7.71 95% CI: 5.00-11.88). Tra questi ultimi inoltre il rischio aumentava maggiormente nei sei mesi successivi alla diagnosi di sifilide (IRRa=13.5, 95% CI: 4.77-38.22).

Questi dati suggeriscono come dopo il 2000 nella comunità di MSM a Roma, la sifilide si sia comportata da acceleratore epidemico per l'infezione da HIV, probabilmente a causa del sinergismo tra le relazioni epidemiologiche (i.e. stesse modalità di trasmissione) e le ragioni biologiche, visto che la sifilide, in qualità di infezione ulcerativa, aumenta il rischio di acquisizione di HIV nel suscettibile e quello di trasmissione da paziente sieropositivo, già infetto.

La sifilide tuttavia è una IST con una probabilità di trasmissione, da singolo rapporto genitale non protetto, significativamente più elevata di quella dell'infezione da HIV e soprattutto può facilmente essere trasmessa anche mediante pratiche ritenute a basso rischio HIV, come il sesso orale. Questo suggerisce che un'efficace prevenzione della sifilide possa avere una ricaduta diretta per la

prevenzione dell'infezione da HIV, sia a livello individuale che di popolazione. E' prioritario quindi disporre nel breve periodo di programmi integrati di prevenzione primaria e secondaria della sifilide nella comunità MSM residente a Roma, pertanto è stato finanziato lo studio: *'La lotta alla sifilide quale strategia di riduzione dell'incidenza dell'infezione da HIV-1 nella comunità di maschi che fanno sesso con maschi (MSM) a Roma'* all'UOC Dermatologia Infettiva Centro IST/HIV dell'Istituto San Gallicano (IRCCS) di Roma.

Questo progetto si propone di condurre una campagna di prevenzione dell'infezione da HIV nella popolazione di MSM residenti a Roma mediante un intervento di sensibilizzazione, informazione e prevenzione primaria e secondaria della sifilide, quale maggior fattore di rischio di sieroconversione da HIV nella stessa popolazione.

#### OBIETTIVO FINALE:

Ridurre la circolazione dell'infezione da HIV nella popolazione di MSM a Roma, mediante un programma longitudinale di screening attivo rivolto alla prevenzione e alla diagnosi precoce della sifilide anche incentrato su attività di informazione ed educazione specialistica di dimostrata efficacia.

#### OBIETTIVI SPECIFICI:

1. aumentare l'informazione sulla sifilide nella popolazione di MSM residente a Roma e sulle sue relazioni di rischio con l'infezione da HIV;
2. trasferire attitudini e competenze comportamentali efficaci alla prevenzione della sifilide;
3. aumentare la copertura dello screening per sifilide anche mediante arruolamento attivo e tecniche diagnostiche effettuabili in ambiente extraospedaliero;
4. migliorare le conoscenze sulle altre IST e le attitudini all'uso del profilattico quali strategie di riduzione dell'esposizione alla sifilide e all'infezione da HIV.

#### RISULTATI/PRODOTTI ATTESI E LORO TRASFERIBILITÀ

- a) La promozione attiva dello screening per sifilide, anche mediante test rapidi *"on site"* potrà consentire soprattutto un'anticipazione delle diagnosi in individui asintomatici o paucisintomatici e un più pronto ricorso alla terapia antibiotica, riducendo così il rischio di siero conversione anche per HIV.
- b) L'aumento della copertura dello screening per la sifilide tra gli MSM potrà anche consentire

mediante un approccio opt-out di condurre molti MSM ad effettuare il test HIV per la prima volta o a ripeterlo dopo molto tempo. Questo potrà consentire una riduzione degli infetti inconsapevoli e ad un aumento della proporzione delle diagnosi “precoci”. Tale fenomeno potrebbe influenzare positivamente, a livello locale, la circolazione dell’infezione anche in altre popolazioni legate agli omo-bisessuali da fenomeni di contatto epidemico (*bridging effect*), come la popolazione femminile eterosessuale o quella della prostituzione maschile di giovani stranieri eterosessuali.

- c) Il dati ottenuti dal programma potranno fornire informazioni forti sulla circolazione della sifilide nella popolazione MSM e potranno contribuire a fornire misure di incidenza più accurate.
- d) Il modello operativo proposto dal Progetto potrà essere esportato in altre realtà geografiche urbane o utilizzato per studi prevedibili su altre popolazioni a rischio.
- e) La costituzione di una coorte romana di MSM ad elevata aderenza allo screening periodico per la sifilide potrà costituire un importante risorsa per studi ecologici sulle relazioni tra sifilide e infezione da HIV a Roma.

### **Progetti di ricerca finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296**

La Consulta delle Associazioni ha proposto la realizzazione di diversi progetti di ricerca, finanziati con i fondi previsti dalla Legge 27 dicembre 2006, n. 296, nell’ambito dei quali sono stati realizzati interventi in tema di lotta contro la diffusione dell’epidemia da HIV.

I progetti sono stati stipulati dal Ministero della salute con enti pubblici, operanti nel settore sanitario, sul tema delle materie proposte dalla Consulta.

I risultati finali dei progetti, presentati alla Consulta e alla Commissione nazionale AIDS, costituiscono un utile riferimento per le associazioni che operano nel settore e un aggiornamento per la popolazione interessata alle strategie di prevenzione innovative e mirate.

I risultati, inoltre, possono supportare gli operatori sanitari ad individuare i bisogni di salute e i problemi di carattere sociale delle persone ammalate.

Nel 2013 è stato finanziato il seguente progetto: *“Definizione di ambiti e strumenti operativi e valutazione di impatto economico dell’offerta del test HIV fuori dai contesti sanitari consolidati utilizzando test rapidi. Fornire una base tecnica i policy maker che devono definire le strategie operative”*. Il progetto è coordinato dall’Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro

Spallanzani” – IRCCS di Roma con la collaborazione di alcune associazioni della Consulta nazionale AIDS, la sua durata è di diciotto mesi.

La diagnosi tardiva dell’infezione da HIV rappresenta uno dei principali ostacoli sulla via del controllo di questa infezione nel nostro paese così come a livello globale. Questo fenomeno determina infatti diverse conseguenze negative.

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

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

In terzo luogo, la terapia antiretrovirale, riducendo sensibilmente la carica virale può anche contribuire a limitare la diffusione del contagio. Infatti, una persona consapevole del proprio stato sierologico che assume una terapia efficace ha un rischio molto ridotto di trasmettere l’infezione agli altri. Dati di programmi di sorveglianza sull’incidenza di nuove infezioni in paesi, sia occidentali che in via di sviluppo, hanno mostrato una tendenza alla riduzione delle infezioni proporzionale all’incremento delle diagnosi e di trattamento dell’infezione.

Nel nostro paese tuttavia i dati disponibili sembrano indicare che non esiste alcuna tendenza alla riduzione del numero delle nuove infezioni e suggeriscono che alcuni settori della popolazione, come gli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini e coloro che assumono sostanze stupefacenti, continuano ad essere particolarmente colpiti dal contagio (Mammone A. et al. 2012).

Una recente indagine ha mostrato che in Italia vivono 94.146 persone con HIV o con AIDS e sono seguite dai centri di cura (Raimondo M. et al. 2013). Utilizzando diversi metodi, è comunque possibile stimare che queste persone possano rappresentare tra il 60% e l’87% delle persone raggiunte dal contagio che effettivamente vivono nel nostro Paese. Il che, in altri termini equivale a calcolare un numero di persone inconsapevoli dell’infezione da HIV in Italia che va da 14.000 a 60.000 individui. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che un’elevata proporzione di persone con infezione da HIV giunge tardivamente alla diagnosi. Secondo i dati forniti dallo studio multicentrico italiano I.Co.NA (Italian Cohort Naive Antiretrovirals), il 29% pazienti con HIV ha ricevuto la

diagnosi di infezione dopo aver sviluppato una condizione definente l'AIDS o ad un livello già avanzato di immunodepressione (conta linfociti CD4 < 200 cell/mm<sup>3</sup>) (Girardi et al. 2004).

Secondo i dati forniti dal Centro operativo AIDS (COA), nel 2011 in Italia la percentuale delle persone con una nuova diagnosi di HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/μl era del 35.9% e con un numero di linfociti CD4 inferiore a 350 cell/ μl del 56.0% (Centro Operativo AIDS-COA.2012).

La rilevanza di questo fenomeno è simile in altri paesi europei. Infatti è stato stimato che in Europa, la metà dei pazienti (49%) per i quali era stata diagnosticata una infezione da HIV nel 2011 era costituita da “late presenters”, ossia da soggetti che hanno scoperto tardi di essere sieropositivi (conta delle cellule CD4 < 350/mm<sup>3</sup>), il 29% dei quali presentava un'infezione da HIV a uno stadio avanzato (CD4 < 200/mm<sup>3</sup>) (<http://www.ecdc.europa.eu/it/publications/Publications/20121130-Annual-HIV-Surveillance-Report.pdf>).

Il ritardo di diagnosi dell'infezione da HIV appare almeno in parte correlato a barriere di accesso al test che riguardano alcuni segmenti della popolazione. In particolare, queste barriere potrebbero riguardare i migranti (che sono a rischio più elevato di diagnosi tardiva), donne trafficate, prostitute/i, i consumatori di sostanze non assistiti in centri dove viene regolarmente effettuato il test ed altre persone che non accedono per motivi diversi a servizi sanitari.

Il Parlamento Europeo ha dichiarato nella risoluzione del 20 novembre 2008 sull'HIV/AIDS che è necessario formulare una strategia incentrata sui gruppi vulnerabili e ad alto rischio che promuova la diagnosi precoce di infezione da HIV e garantisca un tempestivo trattamento. E tali principi sono contenuti anche nel piano d'azione europeo su HIV/AIDS 2012-2015.

Per contrastare il fenomeno della diagnosi tardiva dell'infezione da HIV una iniziativa importante è quella incentrata sull'offerta di test per HIV in contesti diversi da servizi tradizionalmente deputati a questa attività ed in Europa esistono importanti esperienze che dimostrano la potenziale efficacia di queste iniziative ([www.cobatest.org](http://www.cobatest.org)).

In un progetto appena concluso, l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” – IRCCS di Roma ha valutato l'accettabilità del test salivare per HIV in diversi contesti e ne ha analizzato l'efficacia in termini di nuove infezioni identificate e persone giunte alle cure (Scognamiglio P. 2013). Lo studio è stato svolto in tre diversi contesti: A) sedi di associazioni (comunità locale); B) servizi sanitari per migranti; C) servizi a bassa soglia dipendenze per consumatori di sostanze. A tutti i soggetti maggiorenni afferenti ai luoghi di svolgimento selezionati

nel periodo in studio è stato proposto di sottoporsi volontariamente al test per HIV a risposta rapida su un campione di fluido orale (OraQuick®: Orasure Technologies).

Le persone con test reattivo, sono state inviate con un percorso facilitato presso i Centri di Cura di riferimento di ogni servizio coinvolto, per l'effettuazione del test di conferma e per il follow up clinico. Da febbraio a luglio 2013, presso 24 centri in Italia (setting A=13; B=6; C=5), su un totale di 3852 persone avvicinate, a 3451 è stato offerto il test rapido per HIV, 303 persone hanno rifiutato, mentre 3148 sono state sottoposte al test che in 30 casi è risultato positivo (confermato anche dal test convenzionale). Il "livello di copertura" del programma (persone avvicinate/totale utenti) è risultato pari 52.4% (3852/7351); Il "testing rate" (persone testate/avvicinate) pari all'81.7%: l'"accettabilità (persone testate/persone) pari al 91.2%; resa dell'iniziativa (numero di persone risultate positive/persone testate) pari al 0.95%. Nel 49.4% delle persone testate, questa opportunità ha rappresentato il primo approccio al test HIV.

In conclusione, nello studio è stato riscontrato un alto tasso di accettazione del test HIV rapido e un'ottima resa dell'iniziativa. Appare quindi auspicabile in Italia un'implementazione dell'offerta del test HIV al di fuori dei contesti clinici tradizionali. Tuttavia, una serie di problemi in tale ambito resta aperta.

E' necessario infatti valutare il possibile impatto economico di una tale implementazione generalizzata, definirne gli standard operativi, valutare la possibilità di estendere l'offerta del test in altri contesti dove è possibile contattare gruppi ad alta vulnerabilità, analizzare l'accettabilità di diverse tipologie di test rapido.

Lo scopo del presente progetto, che si caratterizza come un completamento di quello appena concluso, si propone appunto di affrontare questi temi.

Il progetto si articola in quattro linee di attività:

1- Valutazione dell'offerta di test rapido per HIV nel contesto di iniziative di prevenzione/informazione in luoghi frequentati da popolazioni vulnerabili.

A persone contattate nell'ambito di iniziative di prevenzione/informazione e riduzione del danno rivolte a consumatori di sostanze con particolare attenzione ai consumatori per via iniettiva, persone che esercitano la prostituzione, uomini che fanno sesso con uomini verrà offerta l'esecuzione del test rapido per HIV su fluido orale. L'offerta verrà accompagnata da counseling informativo pre e post-test. Sarà richiesto il consenso informato degli interessati e verrà definito un percorso di accompagnamento delle persone con esito del test reattivo in centri clinici per l'esecuzione dei test

di conferma e l'eventuale presa in carico. Per ogni persona contattata verranno raccolte in forma anonima le principali caratteristiche socio-demografiche e informazioni su comportamenti a rischio. Per l'attuazione di questa parte del progetto è previsto il coinvolgimento di almeno 10 unità con l'esecuzione di circa 1500 test nel corso di sei mesi.

## 2- Accettabilità del test rapido: confronto tra test su fluido orale e test su sangue capillare.

Nel precedente progetto si è documentata una elevata accettabilità del test rapido su fluido orale, tuttavia questo test presenta un periodo finestra più lungo del test rapido eseguito su sangue, che potrebbe essere comunque eseguito in alcuni contesti con caratteristiche sanitarie. In questo progetto si intende confrontare l'accettabilità di queste due modalità di esecuzione del test in ambulatori che assistono persone migranti gestiti da organizzazioni di volontariato. A tutte le persone di età >18 anni che accedono ai servizi partecipanti verrà offerta l'esecuzione del test rapido utilizzando, in due periodi successivi di uguale durata, test su fluido orale o su sangue. L'offerta verrà accompagnata da counseling informativo pre e post-test e sarà richiesto il consenso informato degli interessati. Per l'attuazione di questa parte del progetto è previsto il coinvolgimento di almeno 3 unità con l'esecuzione, nel corso di sei mesi, di circa 300 test rapido per HIV su fluido orale e 300 test rapido per HIV su sangue intero capillare raccolto mediante puntura del polpastrello per dimostrare la non inferiorità dell'accettabilità del test su sangue (con un errore alfa del 5%, una potenza dell'80% ed un margine di non inferiorità del 10%).

## 3- Valutazione di impatto economico

Verrà eseguita una analisi di microcosting per valutare il costo della attività di offerta ed esecuzione del test in contesti "tradizionali" ed in diversi contesti inclusi sedi di associazioni, servizi di assistenza per migranti, servizi a bassa soglia per consumatori di sostanze, unità di prevenzione che operano in luoghi frequentati da gruppi di popolazione vulnerabile. Verranno calcolati i costi per caso legati alle cure nei diversi contesti e costruiti scenari di implementazione ai fini di una analisi di budget impact.

#### 4- Elaborazione di un manuale operativo

Verrà condotta un'analisi delle evidenze scientifiche basata sulla revisione di: documenti di indirizzo (linee guida e documenti di consenso) documenti di sintesi (revisioni sistematiche o metanalisi), documenti relativi alla giurisprudenza italiana e letteratura sull'argomento prodotta da associazioni di pazienti. Verrà, inoltre, costituito un gruppo di lavoro interdisciplinare con esperti dell'Istituto proponente (infettivologi, epidemiologi, virologi) ed esperti di associazioni attivamente impegnate nel campo dell'infezione da HIV. Il gruppo condurrà una analisi di linee guida e raccomandazioni internazionali sull'uso dei test rapidi per HIV al di fuori di contesti sanitari consolidati, ivi incluse le esperienze normative nazionali europee più avanzate in termini di approccio community-based (ad esempio la riforma normativa francese sul test rapido).

Verrà inoltre fatta un'analisi delle opportunità, dei vincoli e dei requisiti normativi e regolamentari, a livello nazionale, regionale e locale, che possa fornire una guida alla strutturazione di servizi di testing HIV rapido in outreach, community-based in collaborazione con le associazioni. Verranno poi analizzate le sperimentazioni condotte in Italia, a partire da quelle condotte nel presente progetto e nel precedente progetto condotto dal gruppo dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS di Roma, inclusa la valutazione economica degli interventi. A partire da queste analisi verrà definito un documento-guida che possa fornire alle istituzioni regionali le basi di evidenza per l'implementazione e la strutturazione dell'offerta del test rapido per HIV al di fuori di servizi e di contesti sanitari consolidati, e per le organizzazioni non governative che gestiranno questi servizi. Verrà identificato un gruppo indipendente di esperti, inclusi rappresentanti dei servizi sanitari regionali, che svolga funzione di peer review. Il documento finale verrà inviato alla Sezione per la lotta contro l'AIDS del Comitato tecnico sanitario del Ministero della salute per la verifica e la validazione finale.

I principali beneficiari di questo progetto sono rappresentati dai gruppi di popolazione vulnerabili e/o con difficoltà di accesso al test per HIV inclusi uomini che fanno sesso con uomini, migranti, consumatori di sostanze psicotrope, persone dedite alla prostituzione.

La sostenibilità degli interventi valutati in questo progetto appare elevata in quanto non si prevede di creare servizi ad hoc per l'offerta del test per HIV ma di implementare tale attività nell'ambito di iniziative e servizi gestiti da organizzazioni di volontariato e del Terzo Settore e già attivi da tempo.

E' inoltre da sottolineare che le attività del progetto si basano su di una rete di associazioni che hanno già collaborato tra loro in un progetto precedente e che hanno un legame consolidato con i segmenti di popolazione che sono il principale bersaglio di queste iniziative.

Il progetto vuole anche contribuire alla formazione degli operatori delle associazioni, promuovendo l'adozione di buone pratiche e favorendo la standardizzazione dei comportamenti nelle attività di prevenzione e rafforzando il legame tra associazioni e centri clinici impegnati sul tema dell'infezione da HIV.

Il precedente progetto ha documentato l'elevata capacità delle associazioni partecipanti di garantire l'accesso al test ed il collegamento con i centri clinici. Tuttavia, in considerazione dei segmenti di popolazione interessati dalle sperimentazioni di campo previste nel presente progetto, è ipotizzabile un rischio aumentato di mancato accesso alle cure di persone risultate preliminarmente positive al test rapido. Per limitare questo rischio le unità partecipanti dovranno prevedere la presenza della figura di un tutor che accompagni le persone che hanno avuto un risultato reattivo ai Centri sanitari per l'effettuazione del test ematico di conferma e per le successive cure.

#### Obiettivo generale

Contribuire all'implementazione di attività stabili di offerta di test rapido per HIV al di fuori di contesti sanitari consolidati.

#### Obiettivi specifici

1. Valutare accettabilità ed efficacia dell'offerta di test rapido per HIV nel contesto di iniziative di prevenzione/informazione in luoghi frequentati da popolazioni vulnerabili
2. Valutare l'accettabilità del test rapido su sangue capillare in confronto a quella del test eseguito su fluido orale.
3. Valutare gli aspetti economici dell'implementazione di iniziative di offerta di test rapido per HIV al di fuori di contesti sanitari consolidati
4. Elaborazione di un manuale operativo e di buone pratiche sull'implementazione di iniziative di offerta di test rapido per HIV

1. Valutare accettabilità ed efficacia dell'offerta di test rapido per HIV nel contesto di iniziative di prevenzione/informazione in luoghi frequentati da popolazioni vulnerabili

Azioni e Metodi:

A tutti i soggetti maggiorenni contattati nel periodo in studio nell'ambito di iniziative di prevenzione/informazione rivolte a consumatori di sostanze, persone che esercitano la prostituzione, uomini che fanno sesso con uomini che si recheranno ai luoghi di svolgimento selezionati verrà proposto di sottoporsi volontariamente al test rapido su fluido orale per la diagnosi di infezione da HIV (counselling pre-test). Con il colloquio verranno fornite le seguenti informazioni:

- notizie relative all'infezione da HIV e all'AIDS;
- indicazioni relative al test (benefici del test, modalità di esecuzione, interpretazione del risultato);
- garanzie di riservatezza e modalità di utilizzo dei dati ottenuti durante il progetto.

Ai soggetti che accettano di effettuare il test verrà richiesto di firmare il modulo di consenso informato, verrà effettuato il test su un campione di fluido orale prelevato tramite il dispositivo OraQuick. Durante l'esecuzione del test verrà somministrato un questionario per individuare i comportamenti a rischio. Verrà quindi comunicato il risultato del test ed effettuato un counselling post-test. Le persone che ricevono un risultato "reattivo" al test rapido durante il counselling post-test verranno invitate ad eseguire un test convenzionale per la conferma presso una struttura ospedaliera. Il progetto prevede un percorso facilitato presso i Centri di Cura di riferimento di ogni servizio coinvolto, per l'effettuazione del test di conferma e stabilire un primo contatto del soggetto con un centro specializzato per il follow up clinico e terapeutico.

2. Valutare l'accettabilità del test rapido su sangue capillare in confronto a quella del test eseguito su fluido orale.

Azioni e Metodi:

A tutte le persone di età >18 anni che accedono ai servizi partecipanti verrà offerta l'esecuzione del test rapido utilizzando, in due periodi successivi di uguale durata test su fluido orale o su sangue. L'offerta verrà accompagnata da counseling informativo pre e post-test, e sarà richiesto il consenso informato degli interessati. Durante l'esecuzione del test verrà somministrato un questionario per individuare i comportamenti a rischio. Verrà quindi comunicato il risultato del test ed effettuato un counselling post-test. Le persone che ricevono un risultato "reattivo" al test rapido durante il counselling post-test verranno invitate ad eseguire un test convenzionale per la conferma presso una struttura ospedaliera. Il progetto prevede un percorso facilitato presso i Centri di Cura di riferimento di ogni servizio coinvolto, per l'effettuazione del test di conferma e stabilire un primo contatto del soggetto con un centro specializzato per il follow up clinico e terapeutico.

3. Valutare gli aspetti economici dell'implementazione di iniziative di offerta di test rapido per HIV al di fuori di contesti sanitari consolidati

Azioni e Metodi:

Verrà adottato il metodo del microcosting che consiste nell'identificazione e nella quantificazione in unità di costo di ogni risorsa utilizzata nell'effettuazione del test per HIV con modalità convenzionale e le procedure di offerta del test per HIV a risposta rapida attraverso:

- i) identificazione delle procedure di effettuazione del test per HIV con modalità convenzionale e le procedure di offerta del test per HIV a risposta rapida;
- ii) misura del consumo di risorse richiesto da ciascuna procedura;
- iii) stima dei costi unitari di ogni risorsa utilizzata per ciascuna procedura;
- iv) stima del costo del test effettuato.

Il costo verrà messo in relazione alla resa in termini di casi identificati.

4. Elaborazione di un manuale operativo e di buone pratiche sull'implementazione di iniziative di offerta di test rapido per HIV

Azioni e metodi:

Verrà condotta un'analisi delle evidenze scientifiche basata sulla revisione di: documenti di indirizzo (linee guida e documenti di consenso) documenti di sintesi (revisione sistematiche o metanalisi). Documenti relativi alla giurisprudenza italiana e letteratura sull'argomento prodotta da associazioni non governative. Il reperimento dei documenti avverrà mediante consultazione delle banche dati PubMed, e Cochrane Library, selezionando documenti pubblicati a partire dal 2000 (incluso) e fino al 30 aprile 2011 e relativamente alle pubblicazioni in italiano, inglese, francese, spagnolo, tedesco. Saranno inoltre consultati i siti web di Società di Malattie Infettive (IDSA), organizzazioni internazionali (WHO, ECDC) e nazionali (CDC; HTA; National Clearinghouse). Saranno infine consultate banche dati giuridiche e siti di associazioni di pazienti. In assenza di indicazioni provenienti dai documenti sopra citati si potrà ricorrere all'analisi della letteratura primaria.

Verranno analizzate anche le sperimentazioni condotte in Italia, a partire da quelle condotte nel presente progetto e nel precedente progetto condotto dal gruppo dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani" – IRCCS di Roma, inclusa la valutazione economica degli interventi.

Il monitoraggio dell'intero progetto verrà svolto da una "cabina di regia" composta da ricercatori dell'Istituto proponente e da un rappresentante di ciascuna delle associazioni partecipanti. Un ricercatore con contratto di collaborazione stipulato con i fondi del progetto svolgerà le funzioni di segretario. La cabina di regia si riunirà in presenza almeno quattro volte nel corso del progetto (t 0,6,12 e 18 mesi) e per teleconferenza con frequenza almeno trimestrale per monitorare l'andamento del progetto e pianificare i correttivi che si rendessero necessari.

Per quanto riguarda i due studi di campo verranno elaborate procedure operative standard che verranno condivise con gli operatori delle associazioni nel corso di una sessione di formazione che verrà tenuta prima dell'inizio delle attività. I centri partecipanti invieranno ogni 2 settimane lo stato di avanzamento e mensilmente le schede raccolta dati delle persone coinvolte nello studio. Su queste schede verrà effettuato un controllo di coerenza interna e completezza. Visite formali di monitoraggio secondo GCP verranno effettuate per lo studio di comparazione dei test rapidi.

Il monitoraggio dell'impatto del progetto nel suo complesso verrà anch'esso svolto dalla cabina di regia, verificando l'attivazione di iniziative stabili di offerta del test HIV al di fuori di contesti sanitari consolidati sul territorio nazionale. Tale verifica verrà svolta nell'ambito delle associazioni che fanno parte della Consulta per la lotta contro l'AIDS e attraverso il coordinamento degli assessorati alla sanità.

I risultati del progetto, ed in particolare il manuale operativo, verranno presentati a meeting di settore ed attraverso i siti web e le newsletter delle organizzazioni partecipanti.

Il manuale potrà essere scaricato dai siti web dell'Istituto proponente e delle associazioni partecipanti, e verrà richiesto al Ministero della salute di renderlo disponibile anche attraverso il suo sito web.

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

Nell'ambito dell'apposito piano predisposto dalla Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS, la legge 5 giugno 1990, n. 135 ha autorizzato l'attuazione di un articolato programma per la costruzione e la ristrutturazione dei reparti di ricovero per malattie infettive e dei laboratori di microbiologia, virologia e immunologia, nonché la realizzazione di spazi per ospedale diurno, per il potenziamento dei servizi di assistenza ai tossicodipendenti, per il trattamento a domicilio dei soggetti affetti da AIDS e patologie correlate e per attività di formazione degli operatori.

In particolare, la lettera b) dell'art. 1 della legge citata, autorizza un programma di costruzioni e di ristrutturazioni di posti letto nei reparti di malattie infettive, comprese le attrezzature e gli arredi, con il potenziamento dei laboratori (con estensione alle strutture territoriali ex lege 135/1997) per un ammontare complessivo di circa lire 2.100 miliardi (pari ad € 1.083.949.444,32), affidandone la realizzazione, attraverso la stipula di convenzioni per la concessione di servizi, ad uno o più soggetti individuati dal CIPE.

### *I finanziamenti*

La Delibera CIPE 21/12/1993 ha ripartito tra le regioni € 1.083.949.444,32 per la realizzazione di progetti concernenti gli obiettivi della sopra citata normativa. Scaduto il termine perentorio per la presentazione delle richieste di finanziamento, da una ricognizione all'epoca effettuata è risultato un residuo pari a L. 464.668.231.592 (pari a € 239.981.113,99). Detto importo è stato successivamente ripartito tra regioni e Istituti con Delibera CIPE 6/05/1998, disponendo anche un accantonamento di € 100.092.747,99. Dette risorse sono state successivamente ripartite con Delibera CIPE n. 64 del 20/12/2004 a favore delle Regioni Campania e Sicilia, che non avevano beneficiato del precedente riparto; la delibera tiene conto, oltre che della realtà finanziaria e programmatica delle Regioni citate, anche dell'urgenza di riservare una congrua somma per far fronte a emergenze che potrebbero scaturire da una evoluzione dell'attuale situazione epidemiologica e dalle attività del Piano nazionale anti-SARS, accantonando a tal fine € 16.542.414,77. La Delibera CIPE n. 35 del 22/03/2006, sulla base di quanto definito dall'Ordinanza del Presidente del Consiglio dei Ministri del 30.04.2003, n. 3285 concernente "disposizioni urgenti di protezione civile per fronteggiare l'emergenza derivante dalla attuale situazione internazionale", ha ripartito le risorse accantonate dalla citata del.64/04 per il potenziamento delle strutture e delle attrezzature dell'Istituto Nazionale

per le Malattie Infettive “Lazzaro Spallanzani” di Roma e dell’Azienda Ospedaliera “Luigi Sacco” di Milano. La residua somma di € 1.823.934,55 è ad oggi accantonata in vista di un successivo riparto per far fronte ad ulteriori emergenze per le Regioni in campo epidemiologico.

Con nota del 22.06.2009 il Dipartimento Ragioneria Generale dello Stato ha affermato che “la possibilità di erogare nuovi mutui da parte della Cassa depositi, a totale carico dello Stato, è da ritenere superata. (...) I limiti degli oneri finanziari per gli interventi in parola, a legislazione vigente, non possono che essere individuati nelle rate di ammortamento dei muti finora attivati, escludendosi la possibilità di reperire ulteriori margini per la copertura di nuove operazioni.”

Alla data del 09/01/2014, risultano finanziati tutte le somme assegnate con le deliberazioni CIPE nella percentuale del 91%.

La **tabella allegata** illustra i riparti effettuati a favore delle regioni dalle citate delibere del CIPE.

**PROGRAMMA DI INTERVENTI URGENTI PER LA LOTTA CONTRO L'AIDS. LEGGE N.135/90.**

REGIONE	DELIBERA CIPE 21/12/1993	Delib.CIPE 6/05/1998 ridestinazione del residuo delibera 21/12/1993	Delib.CIPE 20/12/04 riparto accantonamento delib. 6/05/1998	Delib.CIPE 22/3/06 riparto accantonamento delib.20/12/04 SARS
PIEMONTE	€ 96.237.739,11	€ 49.682.091,60	€ -	€ -
VAL D'AOSTA	€ 300.982,03	€ -	€ -	€ -
LOMBARDIA	€ 209.994.309,43	€ 21.581.910,45	€ -	€ -
PROV.AUT.BOLZ.	€ 6.766.622,62	€ -	€ -	€ -
PROV.AUT.TREN.	€ 9.038.351,50	€ 5.577.296,03	€ -	€ -
VENETO	€ 92.080.679,27	€ 12.911.422,48	€ -	€ -
FRIULI V.GIULIA	€ 15.512.731,93	€ -	€ -	€ -
LIGURIA	€ 36.857.091,46	€ -	€ -	€ -
EMILIA ROMAGNA	€ 71.458.608,50	€ 769.547,61	€ -	€ -
TOSCANA	€ 73.607.605,90	€ -	€ -	€ -
UMBRIA	€ 16.312.687,45	€ -	€ -	€ -
MARCHE	€ 17.137.185,73	€ 554.932,94	€ -	€ -
LAZIO	€ 104.649.635,47	€ -	€ -	€ -
ABRUZZO	€ 15.721.775,93	€ -	€ -	€ -
MOLISE	€ 3.151.417,02	€ -	€ -	€ -
CAMPANIA	€ 109.123.762,42	€ 44.415.293,32	€ 19.327.458,15	€ -
PUGLIA	€ 47.976.844,33	€ -	€ -	€ -
BASILICATA	€ 6.565.409,46	€ -	€ -	€ -
CALABRIA	€ 35.025.860,88	€ -	€ -	€ -
SARDEGNA	€ 30.233.353,83	€ -	€ -	€ -
SICILIA	€ 86.196.790,03	€ -	€ 64.222.875,07	€ -
O.BAMBINO GESU'		€ 154.937,07	€ -	€ -
POLICLINICO S. MATTEO		€ 4.240.934,51	€ -	€ -
ACCANTONAMENTO		€ 100.092.747,99	€ -	€ 1.823.934,55
riserva nazionale -SARS Az.Osp.P.Un."L.Sacco" Milano		€ -	€ 16.542.414,77	€ -
I.N.M.I."L.Spallanzani" Roma		€ -	€ -	€ 2.618.480,22
<b>totale</b>	€ 1.083.949.444,32	€ 239.981.113,99	€ 100.092.747,99	€ 16.542.414,77

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

### **PROGRAMMI E INTERVENTI DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' MIRATI ALLA LOTTA ALL'AIDS – 2013**

#### *INTRODUZIONE*

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

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

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

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

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

## **REGISTRO AIDS**

In Italia, la raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e nel giugno 1984 è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA (Centro Operativo AIDS) del Dipartimento di Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. In collaborazione con le regioni, il COA provvede alla raccolta e all'archiviazione nel Registro Nazionale AIDS (RNAIDS), all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al 1993, quelli della definizione di caso della World Health Organization (WHO)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) del 1987 (10). A partire dal 1° luglio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

I dati aggiornati sui casi di AIDS notificati al Centro Operativo AIDS (COA) e quelli sulle nuove diagnosi di infezione da HIV vengono pubblicati ogni anno in occasione del 1 Dicembre, Giornata Mondiale di lotta contro l'AIDS. In linea con quanto richiesto dall'ECDC (European Centre for Disease prevention and Control), ogni Dicembre vengono pubblicati i dati aggiornati all'anno precedente. A Dicembre 2013 sono stati quindi pubblicati e diffusi i dati relativi all'epidemia da HIV e AIDS nel nostro paese aggiornati al 2012. I dati relativi all'anno 2013 verranno diffusi a Dicembre 2014.

### *Distribuzione temporale dei casi di AIDS*

Dal 1982, anno della prima diagnosi di AIDS in Italia, al 31 Dicembre 2012 sono stati notificati al COA 64.898 casi di AIDS. Di questi, 50.087 (77,2%) erano maschi, 784 (1,2%) in età pediatrica (<13 anni) o con infezione trasmessa da madre a figlio, e 5.661 (8,7%) erano stranieri. L'età mediana alla diagnosi di AIDS, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 13$  anni), era di 35 anni (IQR: 13-87 anni) per i maschi e di 33 anni (IQR: 13-84 anni) per le femmine.

Nel 2012 sono stati notificati al COA 715 (71,1%) casi di AIDS diagnosticati nel 2012, e 291 casi diagnosticati negli anni precedenti. Infatti alcuni casi, pur essendo stati diagnosticati in un determinato anno, vengono notificati negli anni successivi: ad esempio, un caso può essere stato diagnosticato nell'anno 2008 ma essere stato notificato nel 2011.

L'andamento dell'incidenza di AIDS per anno di diagnosi evidenzia un incremento dell'incidenza dall'inizio dell'epidemia sino al 1995, seguito da una rapida diminuzione dal 1996 fino al 2000 e da una successiva costante lieve diminuzione dell'incidenza fino ad oggi.

#### *Dati di mortalità AIDS*

La segnalazione di decesso per AIDS non è obbligatoria. Per questo motivo, dal 2006, il COA in collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS Centro di Riferimento Oncologico di Aviano ha avviato uno studio per aggiornare lo stato in vita di tutte le persone incluse nel Registro Nazionale AIDS. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2010 sono stati incrociati, attraverso una procedura automatizzata e anonima di record linkage, con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT.

Pertanto, i dati sulla mortalità per AIDS sono stati validati fino al 2010, ultimo anno disponibile nel database di mortalità dell'ISTAT. I dati di mortalità successivi al 2010 verranno aggiornati appena saranno disponibili i dati ISTAT, ma al momento attuale sono sottostimati perché basati unicamente sulle segnalazioni di decesso inviate volontariamente dai medici al COA.

In totale, 41.939 pazienti (64,6%) risultano deceduti al 31 Dicembre 2012.

#### *Casi prevalenti di AIDS*

I casi prevalenti in un determinato anno sono tutti i casi diagnosticati negli anni precedenti, più quelli diagnosticati nello stesso anno e vivi (anche per un solo giorno dell'anno considerato). Rappresenta il numero dei casi ancora viventi nell'anno considerato. Il numero dei casi prevalenti di AIDS per regione di residenza e anno di diagnosi nel 2012 è pari a 23.004.

#### *La distribuzione geografica*

Le regioni che hanno avuto più diagnosi di AIDS sono state nell'ordine: la Liguria, il Veneto, la Lombardia, la Toscana e la Sardegna. E' evidente la persistenza di un gradiente Nord-Sud nella

diffusione della malattia nel nostro Paese, come risulta dall'incidenza che è mediamente più bassa nelle regioni meridionali.

Tassi di incidenza particolarmente elevati, relativi all'anno di notifica 2012, si riscontrano a Genova, Pavia, Savona, Olbia-Tempio, Parma e Prato.

Dal momento che non è possibile escludere la presenza di fattori logistici (ad esempio: una riorganizzazione a livello locale della modalità di invio delle schede) in grado di determinare fluttuazioni significative dell'incidenza nel breve periodo, si raccomanda di interpretare con cautela il valore dell'incidenza per provincia.

#### *Le caratteristiche demografiche: età e genere*

Il 66,2% del totale dei casi si concentra nella classe d'età 30-49 anni. In particolare, rispetto al 1992, è aumentata in modo rilevante la quota di casi di età  $\geq 40$  anni: per i maschi dal 17,6% nel 1992 al 67,0% nel 2012 e per le femmine dal 9,6% nel 1992 al 61,1% nel 2012.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1992 la mediana era di 31 anni per i maschi e di 29 per le femmine, nel 2012 le mediane sono salite rispettivamente a 44 e 40 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di casi di AIDS di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

#### *Modalità di trasmissione*

Le modalità di trasmissione vengono attribuite ad ogni singolo caso secondo un ordine gerarchico che risponde ai criteri del sistema di sorveglianza europeo dell'AIDS.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione e periodo di diagnosi evidenzia come il 53,7% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2012 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) ed una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

Particolare cautela è necessaria nell'interpretare l'andamento crescente dei casi appartenenti alla modalità "altro/non determinato". In una specifica indagine condotta dal COA (effettuata mediante l'uso di un modello matematico che calcolava la probabilità di appartenere a una modalità di trasmissione in base al genere e all'anno di diagnosi) si è osservato che la quasi totalità dei casi con

fattore di rischio “altro/non determinato” è da attribuire a trasmissione sessuale e a uso iniettivo di droghe.

La distribuzione dei casi di AIDS attribuibili a rapporti eterosessuali (15.410 casi) evidenzia che in un decennio è diminuita la proporzione degli eterosessuali che hanno un partner IDU (dal 2,2% nel 2001-02 allo 0,8% nel 2011-12 per i maschi, e dal 19,3% nel 2001-02 al 3,4% nel 2011-12 per le femmine) mentre aumenta la quota degli eterosessuali con partner promiscuo (dal 94,5% nel 2001-02 al 96,6% nel 2011-12 per i maschi, e dal 74,7% nel 2001-02 all'84,5% nel 2011-12 per le femmine).

### *Casi di AIDS pediatrici*

Fra i 64.898 casi di AIDS segnalati fino al 31 Dicembre 2012, 784 (1,2%) sono casi pediatrici, cioè pazienti con età inferiore ai 13 anni al momento della diagnosi di AIDS, o con età superiore ai 13 anni, ma che avevano acquisito l'infezione per via verticale (31 casi, 3,9%); complessivamente, dall'inizio dell'epidemia ad oggi, sono stati riportati 723 (92,2%) casi a trasmissione verticale, 27 (3,4%) casi attribuibili a sangue e/o derivati e 34 (4,3%) ad altro/non determinato. Il numero di casi pediatrici si è drasticamente ridotto nell'ultimo decennio. Il maggior numero di casi cumulativi si è registrato in Lombardia, Lazio ed Emilia Romagna, ricalcando la distribuzione geografica dell'epidemia tra gli adulti.

La cospicua diminuzione dei casi di AIDS pediatrici osservata a partire dal 1997 può considerarsi l'effetto combinato dell'applicazione delle linee guida relative al trattamento antiretrovirale delle donne in gravidanza per ridurre la trasmissione verticale e della terapia antiretrovirale somministrata ai bambini infetti che ritarda la comparsa dell'AIDS conclamato.

Dei 723 casi pediatrici a trasmissione verticale, 360 (49,8%) sono figli di madre IDU, mentre 268 (37,1%) sono figli di donne che hanno acquisito l'infezione per via sessuale.

### *Patologie indicative di AIDS*

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

Rispetto agli anni precedenti al 2001, si osserva negli ultimi anni una riduzione della proporzione di diagnosi di candidosi e di tubercolosi polmonare. Viceversa, è aumentata la quota di diagnosi di sarcoma di Kaposi e di linfomi.

Le tre nuove patologie incluse nella definizione di caso del 1993 (carcinoma della cervice uterina, polmonite ricorrente e tubercolosi polmonare) hanno contribuito per il 4,5% del totale delle patologie indicative di AIDS segnalate nel biennio 2011-2012.

#### *Trattamenti precedenti alla diagnosi di AIDS*

Dal primo gennaio 1999 la scheda di notifica AIDS raccoglie anche alcune informazioni sul test HIV, carica virale e trattamento (ultimo test HIV negativo, viremia plasmatica alla diagnosi di AIDS, terapia antiretrovirale effettuata prima della diagnosi di AIDS, profilassi delle infezioni opportunistiche effettuata prima della diagnosi di AIDS). Il 33,9% dei casi diagnosticati nel 2002 aveva ricevuto un trattamento antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS, mentre nel 2012 tale proporzione è stata solo del 25,7%.

Inoltre, nel 2011-2012 solo il 20,2% dei pazienti con modalità di trasmissione sessuale (cioè con contatti eterosessuali o MSM) ha effettuato una terapia antiretrovirale, rispetto ad oltre il 52% dei soggetti che facevano uso iniettivo di droghe.

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

La principale patologia indicativa di AIDS per gli MSM è la polmonite da *Pneumocystis carinii*, per gli IDU la candidosi esofagea e per gli eterosessuali la polmonite da *Pneumocystis carinii*.

L'andamento dal 1993 al 2012 della patologie indicative di AIDS suddivise in 6 gruppi: tumori (linfomi Burkitt, immunoblastico e cerebrale, sarcoma di Kaposi e carcinoma cervicale invasivo), infezioni batteriche (micobatteriosi disseminata o extrapolmonare, sepsi da salmonella ricorrente, tubercolosi polmonare e infezioni batteriche ricorrenti), infezioni parassitarie (criptosporidiosi intestinale cronica, isosporidiosi intestinale cronica, polmonite da *Pneumocystis carinii* e toxoplasmosi cerebrale), infezioni virali (malattia sistemica da Cytomegalovirus inclusa retinite, infezione grave da Herpes simplex, leucoencefalopatia multifocale progressiva e polmonite interstiziale linfoide), infezioni fungine (candidosi polmonare ed esofagea, criptococcosi extrapolmonare, coccidioidomicosi disseminata, istoplasmosi disseminata) e altro (encefalopatia da

HIV, wasting syndrome e polmonite ricorrente) evidenzia che le infezioni parassitarie costituiscono il gruppo più frequente in tutto il periodo considerato. Nel tempo si rileva una diminuzione delle infezioni fungine e un aumento delle infezioni virali mentre i tumori, le infezioni batteriche, le infezioni parassitarie e le altre patologie sono rimaste sostanzialmente stabili.

### *Diagnosi tardive di AIDS*

Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività. Si osserva che la proporzione di pazienti con una diagnosi di sieropositività vicina (meno di 6 mesi) alla diagnosi di AIDS è aumentata dal 1996 al 2012, ed è più elevata tra coloro che hanno come modalità di trasmissione i rapporti sessuali, e tra gli stranieri; questi dati indicano che molti soggetti arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività.

Il COA del Dipartimento di Malattie infettive dell'Istituto Superiore di Sanità 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/ccoa](http://www.iss.it/ccoa)).

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri e confluiscono, per singoli records, alla banca dati europea dell'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC-TESSY).

### **SORVEGLIANZA DELL'INFEZIONE DA HIV**

Dal 2000 il COA gestisce anche il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, istituito ufficialmente nel 2008 con un Decreto Ministeriale (DM 175 del 31.03.2008, GU n. 175 del 28.07.08) che inserisce l'infezione da HIV tra le malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. La raccolta di dati anagrafici, comportamentali, virologici e immunologici, per ogni soggetto segnalato, consente di descrivere ed analizzare i gruppi a rischio e le vulnerabilità di chi contrae oggi questa infezione, fornendo gli strumenti per pianificare politiche di controllo appropriate, ridurre la diffusione dell'HIV e indirizzare la ricerca in questo settore.

Dopo la pubblicazione del Decreto molte regioni italiane hanno istituito un sistema di sorveglianza di questa infezione, unendosi ad altre regioni e province che già da vari anni si erano organizzate in modo autonomo e avevano iniziato a raccogliere i dati. Inoltre, per ottenere un'immagine più accurata dell'epidemia da HIV, alcune regioni hanno deciso di recuperare informazioni relative agli

anni precedenti al 2008, anno dell'avvio ufficiale del sistema di sorveglianza. Pertanto, sono disponibili i dati delle seguenti regioni a partire dall'anno indicato tra parentesi: Friuli-Venezia Giulia (dal 1985), Lazio (dal 1985), Veneto (dal 1988), Piemonte (dal 1999), Liguria (dal 2001), Emilia-Romagna (dal 2006), Abruzzo (dal 2006), Marche (dal 2007), Puglia (dal 2007), Valle d'Aosta (dal 2008), Campania (dal 2008), Lombardia (dal 2009), Umbria (dal 2009), Calabria (dal 2009), Sicilia (dal 2009), Toscana (dal 2009), Molise (dal 2010), Basilicata (dal 2010), Sardegna (dal 2012) e Province Autonome di Trento (dal 1985) e di Bolzano (dal 1985).

Nel 2012 tutte le regioni italiane hanno attivato un sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, ottenendo una copertura del sistema di sorveglianza del 100%.

#### *Distribuzione temporale, geografica e caratteristiche demografiche delle nuove diagnosi di infezione da HIV*

Nel periodo 1985-2012 sono state segnalate 56952 nuove diagnosi di infezione da HIV, di queste il 72,2% erano in maschi e 21,6% in persone di nazionalità straniera. L'età mediana alla diagnosi di infezione da HIV, calcolata solo tra gli adulti ( $\geq 15$  anni) era di 35 anni (range interquartile (IQR): 28-43 anni) per i maschi e di 31 anni (IQR: 26-38 anni) per le femmine.

Dal 2010 al 2012 sono state segnalate rispettivamente 3948, 3752 e 3853 nuove diagnosi di infezione da HIV. Poiché una persona può essere segnalata da una regione diversa dalla regione nella quale risiede, a livello regionale esiste una differenza tra il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV tra i segnalati e tra la popolazione residente. La differenza tra il numero dei casi residenti e quello dei casi segnalati fornisce informazioni utili sulla mobilità degli individui e sull'offerta assistenziale di alcune regioni: nel 2012, le regioni che hanno un numero di casi residenti maggiore rispetto ai casi segnalati (Piemonte, Trento, Umbria, Marche, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna) hanno "esportato" casi in termini assistenziali; viceversa, quelle con più casi segnalati rispetto ai casi residenti (Lombardia, Bolzano, Veneto, Friuli- Venezia Giulia, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Abruzzo, Campania) ne hanno "importati" da altre regioni. Nel 2012 più della metà delle segnalazioni sono pervenute da tre regioni: Lombardia (27,6%), Lazio (14,5%) ed Emilia-Romagna (10,4%).

#### *Età alla diagnosi di infezione da HIV*

Dal 1985, escludendo le persone di età inferiore ai 15 anni diagnosticate con HIV, si osserva un

aumento costante dell'età mediana al momento della diagnosi di infezione da HIV che è passata da 26 anni per i maschi e 24 anni per le femmine nel 1985 a, rispettivamente, 38 e 36 anni nel 2012.

Nel 2012 la classe di età più rappresentata è stata quella 30-39 anni (33,0%).

#### *Rapporto maschi/femmine (M/F)*

La proporzione di femmine è aumentata all'inizio degli anni 2000 ma negli ultimi anni sta ridiminuendo: il rapporto M/F è passato da 3,5 (653 M/187 F) nel 1985, a 2 nel 2001 (945 M/481 F); successivamente si è osservato un cambiamento di tendenza e il rapporto M/F è aumentato di nuovo fino a 3,8 nel 2012 (3041 M/810 F).

#### *Modalità di trasmissione*

La modalità di trasmissione viene attribuita secondo un ordine gerarchico che risponde a criteri definiti a livello internazionale. Ogni caso è classificato in un solo gruppo. I soggetti che presentano più di una modalità di esposizione vengono classificati nel gruppo con rischio di trasmissione più elevato (in ordine decrescente di rischio: consumatori di sostanze per via iniettiva - Injecting Drug User (IDU), Maschi che fanno Sesso con Maschi (MSM), eterosessuali).

Dalla metà degli anni '80 ad oggi la distribuzione dei casi per modalità di trasmissione ha subito un notevole cambiamento: la proporzione di IDU è diminuita dal 76,2% nel 1985 al 5,3% nel 2012, mentre sono aumentati i casi attribuibili a trasmissione sessuale. In particolare, i casi attribuibili a trasmissione eterosessuale sono aumentati dall'1,7% nel 1985 al 42,7% nel 2012 e i casi attribuibili a trasmissione tra MSM nello stesso periodo sono aumentati dal 6,3% al 37,9%.

La modalità "altro" nel 2012 è stata riportata nell'1,7% delle segnalazioni (67 casi). Per questa modalità di trasmissione la scheda di sorveglianza prevede che venga specificata la modalità precisa. Tuttavia, solamente in 10 casi è stata precisata la modalità di trasmissione, come segue: "proveniente da zona endemica" in 5 casi, "rapporti sessuali tra femmine" (femmine che fanno sesso con femmine) in 2 casi; "intervento chirurgico" in 2 casi, "esposizione accidentale" in 1 caso. Per i restanti 57 casi non è stata riportata alcuna modalità specifica.

Nel 2012 la modalità "trasmissione verticale" ha contribuito per lo 0,2% del totale dei casi segnalati e quella "sangue e/o derivati" per lo 0,3%.

Per l'11,8% delle persone diagnosticate con una nuova diagnosi di infezione da HIV nel 2012 non è stato possibile stabilire la modalità di trasmissione.

Il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV in MSM è cresciuto del 18,7% tra il 2010 e il 2012, mentre è diminuito il numero delle nuove diagnosi di infezione da HIV in maschi eterosessuali del 7%, in femmine eterosessuali del 15,7% e in IDU del 20,9%, nello stesso periodo.

#### *Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV*

L'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV ha visto un picco nel 1987, per poi diminuire rapidamente fino al 1998 e stabilizzarsi successivamente. Dal 2007 l'incidenza è stabile. Questo andamento è stato simile sia tra i maschi che tra le femmine.

Nel 2012 l'incidenza era pari a 6,5 nuovi casi per 100.000 residenti; l'incidenza più bassa è stata osservata in Calabria e quella più alta in Lombardia. Nella maggior parte delle regioni l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV sembra avere un andamento stabile, in altre (Lombardia, Umbria) sembra essere in aumento e in altre si osserva un andamento in diminuzione (Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Calabria).

E' opportuno considerare che, soprattutto nelle regioni che hanno iniziato da pochi anni a raccogliere i dati sulle nuove diagnosi di infezione da HIV, il numero delle segnalazioni potrebbe subire delle variazioni dovute al recupero di diagnosi di anni precedenti e pertanto una valutazione sull'andamento dei casi necessiterà, in queste regioni, ancora di alcuni anni di osservazione.

#### *Numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di HIV*

Adeguandoci a quanto richiesto dall'European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), nella scheda di sorveglianza allegata al Decreto Ministeriale del 2008 è stata inserita anche l'informazione sul valore dei CD4 alla diagnosi di infezione da HIV. Dal 2010 sono disponibili i dati sul numero dei linfociti CD4 riportati alla prima diagnosi di infezione da HIV. Nel 2012 solamente il Lazio non ha raccolto e inviato i dati relativi al numero di linfociti CD4 alla prima diagnosi di infezione da HIV. Tuttavia, la completezza di questa variabile è diversa tra regioni e nel 2012 varia dal 72,9% del Veneto al 100% della Valle d'Aosta, Umbria, Abruzzo, Molise, Basilicata, Calabria. In totale nel 2012 per il 79,1% dei casi segnalati è stato riportato il numero dei CD4 alla diagnosi.

Nel 2012 la proporzione delle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV diagnosticate con un numero di linfociti CD4 inferiore a 200 cell/µl era del 37,5%, mentre quella di coloro che avevano un numero di CD4 inferiore a 350 cell/µl era del 55,8%.

Nel 2012 la proporzione delle persone con meno di 200 linfociti CD4 alla diagnosi era 48,2% tra i maschi eterosessuali, 45,0% tra i maschi stranieri, 41,8% tra gli IDU, 40,1% tra le femmine straniere, 39,5% tra le femmine italiane, 39,4% tra le femmine eterosessuali, 35,3% tra maschi italiani, 27,0% tra gli MSM. In termini assoluti, il numero più elevato di persone con CD4<350 cell/μl alla diagnosi è stato osservato tra i maschi italiani.

#### *Late Presenters e non-Late Presenters*

Una recente Consensus Conference Europea ha definito come *Late Presenters* (LP) le persone che al momento della prima diagnosi di sieropositività hanno un numero di CD4<350 cell/μl o hanno una patologia indicativa di AIDS indipendentemente dal numero di CD4, e come *Presenters with Advanced HIV Disease* (AHD) le persone che si presentano alla prima diagnosi di sieropositività con un numero di CD4<200 cell/μl o con una patologia indicativa di AIDS.

Nel 2012 gli LP erano il 56,8% (di cui 37,8% in AIDS) e gli AHD 39,9%.

Nel 2012 l'età mediana dei LP era 41 anni (IQR 33-49), 3/4 erano maschi e 25,9% erano stranieri. Tra gli eterosessuali il 65,1% era LP, tra gli IDU il 61,0% e tra gli MSM il 44,6%. Il 38% dei LP ha effettuato il test HIV perché presentava sintomi HIV-correlati.

Nel 2012 l'età mediana dei non-LP era 35 anni (IQR 28-44), 81,4% erano maschi e il 19,5 erano stranieri. Tra gli eterosessuali il 34,9% era non-LP, tra gli IDU il 39,0% e tra gli MSM il 55,4%. Il 27,1% dei non-LP ha effettuato il test HIV in seguito ad un comportamento a rischio non specificato.

#### *Caratteristiche della popolazione straniera con nuova diagnosi d'infezione da HIV*

La proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV è aumentata dall'11% nel 1992 ad un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2012 era del 27,7%, con un numero assoluto di casi inferiore rispetto al 2011.

Nel 2012 la distribuzione per area geografica di provenienza mostra che il 47,2% di stranieri con una nuova diagnosi di infezione da HIV proveniva dall'Africa, il 25,6% dai paesi dell'Europa Centrale e Orientale, il 20,2% dall'America meridionale, il 4,8% dall'Asia. Nel 2012, il 59,9% dei casi in stranieri era costituito da maschi e la classe di età più rappresentata era la classe 30-34 anni per i maschi (17,0%) e 25-29 anni per le femmine (18,3%).

Nel 2012 tra gli stranieri i rapporti eterosessuali rappresentavano la modalità di trasmissione più frequente: il 29,7% erano rapporti di maschi eterosessuali e il 33,0% erano rapporti di femmine

eterosessuali. I MSM rappresentavano il 18,2% e gli IDU il 3,3% del totale delle nuove diagnosi di infezione da HIV in stranieri.

#### *Incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV nella popolazione straniera*

Nel 2012 l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV era di 22,3 nuovi casi per 100.000 stranieri residenti rispetto ad un'incidenza tra italiani residenti di 5,0 nuovi casi per 100.000. L'incidenza HIV è distribuita diversamente sul territorio italiano tra gli italiani rispetto agli stranieri: nel 2012 si osservano incidenze elevate tra gli stranieri nelle regioni del centro-sud Italia (Lazio, Campania, Abruzzo, Molise, Basilicata, Puglia), mentre tra gli italiani le incidenze più alte vengono registrate al centro-nord (Lombardia: 9,5 nuovi casi per 100.000 italiani residenti).

#### *Motivo di effettuazione del test HIV*

La scheda di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV allegata al Decreto Ministeriale del 2008 prevede anche la raccolta del motivo di esecuzione del test HIV, informazione utile per identificare i contesti che riescono ad intercettare in modo efficace le persone a rischio. Questa variabile è l'unica in cui è prevista una risposta "aperta", cioè dove il medico compilatore può liberamente riportare il motivo riferito dal paziente. Tuttavia, su suggerimento del COA molte regioni hanno adottato una scheda dettagliata, nella quale il motivo del test è specificato in modalità a risposta "chiusa". Per le regioni che non hanno accolto questa proposta, le risposte aperte presenti nei data-base inviati da tali regioni sono state riclassificate secondo le modalità previste dalla scheda dettagliata suggerita dal COA.

Nel 2012 il 22,4% dei casi ha eseguito il test HIV per la presenza di sintomi HIV-correlati; il 16,5% in seguito ad un comportamento a rischio non specificato; il 15,0% ha eseguito il test in occasione di accertamenti per un'altra patologia o per un intervento chirurgico; il 6,7% in seguito a rapporti sessuali non protetti con un partner il cui sierostato HIV non era noto; il 4,7% durante controlli di routine; il 2,9% in seguito alla diagnosi di una infezione sessualmente trasmessa; il 2,9% durante controlli ginecologici in gravidanza/parto/IVG; il 2,7% in seguito a rapporti sessuali non protetti con un partner HIV positivo; il 2,3% dei casi ha eseguito il test durante i controlli routinari in comunità o nei SerT; il 2,1% ha eseguito il test nell'ambito dello screening pre-donazione di sangue; il 2,7% per altri motivi; per il 19,2% dei casi il dato era mancante.

#### *Nuove diagnosi di infezione da HIV in persone di età $\leq 15$ anni*

Nel 2012 sono state segnalate 15 nuove diagnosi di infezione da HIV in persone minori di 15 anni di età. In particolare, sono state segnalate 4 diagnosi in bambini  $\leq 2$  anni di età dalle seguenti regioni: Toscana, Campania, Sicilia e PA di Trento. Tra questi, il 50,0% erano maschi e il 50,0% di nazionalità straniera.

L'infezione da HIV in età pediatrica deriva quasi esclusivamente dalla trasmissione madre-figlio (trasmissione verticale); altre vie di contagio, ad esempio tramite trasfusioni di sangue e/o derivati, sono oggi rarissime. E' opportuno precisare che, per quanto riguarda le diagnosi in bambini di età minore di 2 anni, potrebbero essere state segnalate positività non correttamente accertate. Tali dati potrebbero, pertanto, subire delle modifiche in seguito alle verifiche più accurate che verranno effettuate insieme alle singole regioni.

### *Infezioni recenti*

Il sistema di sorveglianza HIV è basato sulla notifica delle nuove diagnosi di infezione da HIV e non sulle infezioni recenti, come peraltro si evince dalla elevata proporzione di soggetti segnalati in fase avanzata di malattia (Late Presenters). Nelle nuove diagnosi di infezione da HIV possono, infatti, essere incluse sia persone che si sono infettate di recente, sia persone che si sono infettate anni fa. Di recente, alcune regioni italiane hanno iniziato ad effettuare alle persone con una nuova diagnosi di infezione da HIV il test di avidità anticorpale (AI) che permette di identificare le infezioni acquisite nell'ultimo semestre prima della diagnosi (infezione recente); questa informazione permette di giungere ad una stima più precisa dell'incidenza HIV. Nel 2012 il Piemonte, l'Umbria e la PA di Trento hanno effettuato in modo quasi sistematico il test AI: in particolare, il test è stato eseguito sul 78,8% delle 364 nuove diagnosi notificate in queste tre regioni; dei testati per AI, il 25,1% presentava un'infezione recente. Le persone con infezione recente, rispetto alle persone con infezione più vecchia, erano più giovani (età media 36,0 anni vs. 40,4 anni), erano più frequentemente maschi (93,1% vs 78,1%) e MSM (69,4% vs 40,0%). Questi risultati possono essere influenzati da alcuni fattori, quali l'offerta del test HIV nel territorio, le campagne di sensibilizzazione o la percezione del rischio del singolo individuo.

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

Dicembre. Tale materiale, insieme agli ultimi aggiornamenti sull'epidemia da HIV/AIDS nel nostro Paese sono liberamente scaricabili dal sito [www.iss.it/ccoa](http://www.iss.it/ccoa).

I dati italiani delle diagnosi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV sono inviati periodicamente all'ECDC per un'analisi globale della situazione europea. Vengono pubblicati annualmente nella rivista "HIV/AIDS surveillance in Europe" pubblicato dall'ECDC e accessibile dal sito [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu).

### **SORVEGLIANZA NAZIONALE SUL TRATTAMENTO ANTIRETROVIRALE IN GRAVIDANZA.**

*Progetto finanziato precedentemente dai Bandi per la ricerca indipendente AIFA, attualmente privo di finanziamenti*

Il Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza, avviato nel 2001 e coordinato dall'ISS, ha l'obiettivo di definire la sicurezza materna e neonatale dell'uso dei farmaci anti-HIV, fotografando la situazione nazionale su HIV e gravidanza. È ormai ben noto che precise misure preventive specifiche, rappresentate dal trattamento antiretrovirale in gravidanza, lo svolgimento del parto mediante cesareo elettivo e la sostituzione dell'allattamento materno con quello artificiale, permettono di ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'infezione HIV da madre a neonato di circa dieci volte, fino a livelli minimi. Attualmente nei paesi dove è possibile applicare integralmente queste misure, la trasmissione da madre a neonato non supera il 2%. La somministrazione di farmaci anti-HIV è quindi raccomandata contro la trasmissione materno-fetale dell'HIV per tutte le donne HIV-positive in gravidanza, al parto e per i loro neonati nelle prime settimane di vita.

Per la particolare sensibilità di madre e neonato a potenziali eventi indesiderati, è importante un continuo monitoraggio di questi trattamenti. È con questo obiettivo che proseguono le attività del progetto di Sorveglianza Nazionale sulla Terapia Antiretrovirale in Gravidanza, a cui collaborano infettivologi, ginecologi e pediatri su tutto il territorio nazionale, e che ha compiuto nel 2013 dodici anni di attività, durante i quali ha raccolto dati di esito relativi ad oltre 2100 gravidanze, permettendo di tracciare un quadro aggiornato della situazione generale su HIV e gravidanza in Italia.

I dati raccolti hanno complessivamente confermato il positivo rapporto rischio-beneficio del trattamento antiretrovirale in gravidanza in termini di tossicità materna e di rischio di difetti congeniti. I risultati ottenuti indicano che anche nel nostro Paese l'applicazione delle misure preventive sopra indicate ha portato i tassi di trasmissione dell'infezione da madre a neonato a livelli

inferiori al 2%, in linea con altri paesi europei, senza un apparente aumento del numero di difetti congeniti.

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

- Permane un elevato tasso di diagnosi di infezione da HIV in gravidanza (in circa un quarto dei casi delle gravidanze con HIV la diagnosi di HIV avviene in gravidanza). Questo riscontro, se da una parte indica una buona "cattura" di casi di HIV non precedentemente diagnosticati attraverso lo screening per HIV in gravidanza, d'altro canto indica la necessità di strategie più efficaci di screening fra le donne in età fertile non ancora gravide per una diagnosi più precoce dell'infezione e per evitare che la diagnosi di infezione da HIV avvenga in una fase così sensibile per la donna.
- Il tasso di gravidanze non pianificate rimane elevato fra le donne con HIV, pari a non meno della metà delle gravidanze, e si associa frequentemente alla esposizione in epoca periconcezionale a farmaci controindicati o non ottimali per l'uso in gravidanza ed a successivi aggiustamenti terapeutici. Sarebbe quindi necessario implementare procedure che favoriscano una migliore assistenza alla pianificazione della gravidanza, alle visite e al counselling preconcezionali.
- Nuovi antiretrovirali sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica per il trattamento dell'HIV, ma non esistono informazioni sufficienti sulla loro sicurezza d'uso in gravidanza. Per alcuni importanti farmaci anti-HIV, recentemente diventati di comune uso nel trattamento dell'HIV, come etravirina e rilpivirina (inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa), raltegravir, elvitegravir, dolutegravir (inibitori dell'integrasi) e il maraviroc (inibitore del corecettore CCR5), è quindi importante raccogliere ulteriori informazioni.
- Rimangono anche nel nostro Paese, sia pure in misura limitata, casi di trasmissione dell'HIV da madre a neonato, attribuibili a vari motivi, per lo più prevenibili, fra cui prevale il mancato svolgimento del test per tutta la gravidanza. Questo fenomeno indica fortemente la necessità di assicurare una più ampia copertura applicativa del test HIV in gravidanza, con particolare riferimento alle popolazioni con maggiore difficoltà di accesso alle strutture ed alle prestazioni sanitarie.

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

Dal punto di vista della produzione scientifica ed impatto, lo studio rappresenta la principale casistica nazionale su HIV e gravidanza, ed una fra le maggiori in abito europeo, con oltre 25 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e varie collaborazioni internazionali per la valutazione di aspetti di sicurezza e teratogenicità.

I risultati della sorveglianza sono stati periodicamente presentati alla Commissione Nazionale AIDS ed a numerose conferenze nazionali ed internazionali, ed i referenti del progetto costituiscono membri del panel per la definizione delle linee guida per la gestione dell'infezione da HIV.

Si segnala però che nonostante questi aspetti di visibilità e rilevanza, lo studio è attualmente privo di finanziamenti. In passato si sono ottenuti fondi attraverso programmi di finanziamento (Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e bandi AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci), che attualmente non sono disponibili in quanto il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS non ha emesso bandi recenti e il bando AIFA per la Ricerca Indipendente sui Farmaci non permette di riproporre ricerche già finanziate. Si segnala inoltre che una proposta di progetto per valutare con l'infrastruttura esistente e quindi a costo limitato la sicurezza ed efficacia di antiretrovirali e nuovi inibitori dell'HCV (DAA) in gravidanza è stato presentato al bando per la ricerca finalizzata con esito negativo (respinto in quanto considerato non prioritario). La prosecuzione dell'attività di sorveglianza in assenza di finanziamenti è quindi incerta e sarebbe opportuno assicurare al progetto fondi stabili e non dipendenti da bandi di ricerca a carattere temporaneo.

**ATTIVITÀ DI SERVIZIO: HIV/AIDS/IST COUNSELLING TELEFONICO SVOLTO DAL TELEFONO VERDE AIDS E INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE DELL'UNITÀ OPERATIVA RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE, COMUNICAZIONE, FORMAZIONE (UO RCF)**

L'Unità Operativa RCF opera all'interno del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità svolgendo attività di:

- counselling telefonico sull'Infezione da HIV/AIDS e da giugno 2010 anche sulle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST);
- ricerca in campo psico-socio-comportamentale;
- formazione intra ed extra murale su aspetti riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico in ambito sanitario;
- consulenza scientifica su tematiche relative alla prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici (popolazioni migranti, giovani);
- coordinamento di Reti (National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant, ReTe AIDS).

Per quanto riguarda l'attività di Counselling Telefonico sull'Infezione da HIV, sull'AIDS e sulle Infezioni a Trasmissione Sessuale (IST) il Servizio Telefono Verde AIDS e IST (800.861061) istituito nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e co-finanziato dal Ministero della Salute e dall'Istituto Superiore di Sanità, ha rappresentato la prima esperienza di "AIDS Help-line" pubblica, a copertura nazionale, impegnata nella prevenzione primaria e secondaria dell'infezione da HIV e delle IST rivolta alla popolazione generale italiana e straniera. Il Servizio di counselling telefonico dell'Istituto Superiore di Sanità continua ancora oggi a rappresentare una delle risposte più efficaci, a carattere nazionale, nelle strategie di prevenzione dell'infezione da HIV e delle IST, promosse dal Ministero della Salute.

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

necessità. Inoltre, il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00 è presente un esperto in materia legale.

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

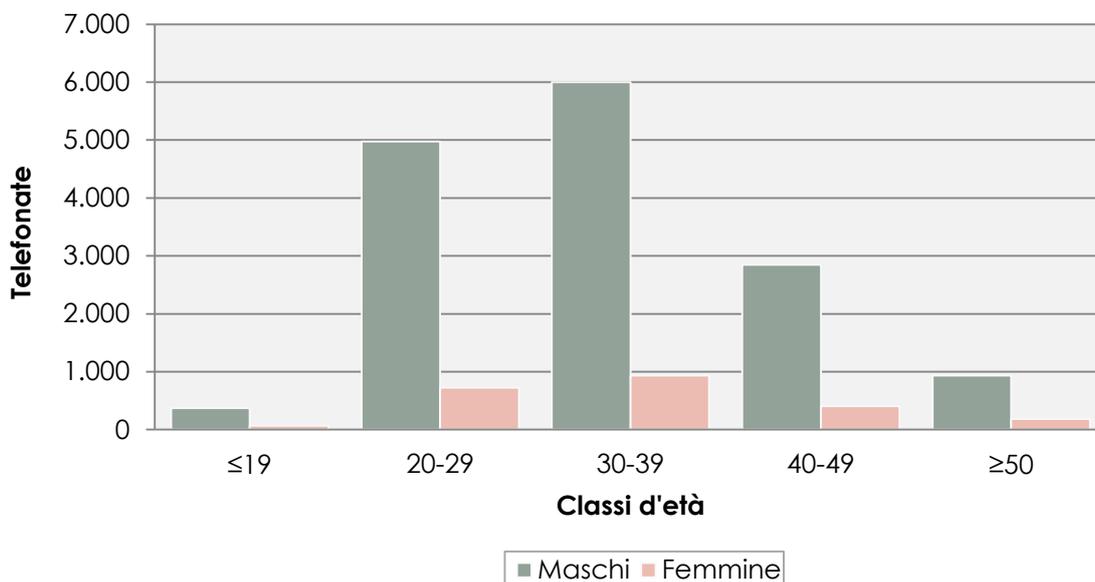
Da giugno 1987 a dicembre 2013, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 724.639 telefonate, provenienti prevalentemente da persone di sesso maschile (74,7%), di età compresa tra i 20 e i 39 anni (77,6%). Gli utenti hanno telefonato per lo più dalle regioni del Centro Italia ed il gruppo maggiormente rappresentato è costituito da persone non tossicodipendenti che hanno avuto rapporti eterosessuali (56,0%). Il numero totale dei quesiti formulati è di 1.932.391 riguardanti in massima parte modalità di trasmissione dell'HIV (28,2%), informazioni sul test dell'HIV (25,4%) ed aspetti psicosociali (14,0%).

In merito alle persone straniere che accedono al Servizio, dal 1995 (anno a partire dal quale è stata rilevata la nazionalità) a dicembre 2013 sono pervenute al TV AIDS e IST 4.235 telefonate, le quali per il 65,0% sono state effettuate da persone di sesso maschile. La classe di età maggiormente rappresentata è quella che va dai 20 ai 29 anni (80,0%). Le aree geografiche di provenienza sono nell'ordine: Africa (28,1%), America (23,6%), Europa non UE (22,5%), Unione Europea (17,0%), Asia (8,5%), Oceania (0,2%). Per 14 (0,3%) utenti non è stato possibile individuare la provenienza.

Nello specifico, nell'anno 2013, il TV AIDS e IST ha ricevuto un totale di 17.580 telefonate, delle quali 15.248 (86,8%) provenienti da persone di sesso maschile, 2.326 (13,2%) da persone di sesso femminile e 6 (0,0%) da persone transessuali.

La distribuzione per classi di età evidenzia come siano soprattutto le persone di età compresa fra i 20 e i 39 anni (71,9%) a rivolgersi al Servizio. L'età mediana degli utenti è di 32 anni (range interquartile 27-40). Nella Figura 1 sono rappresentate le frequenze assolute delle telefonate ricevute per sesso e classi d'età.

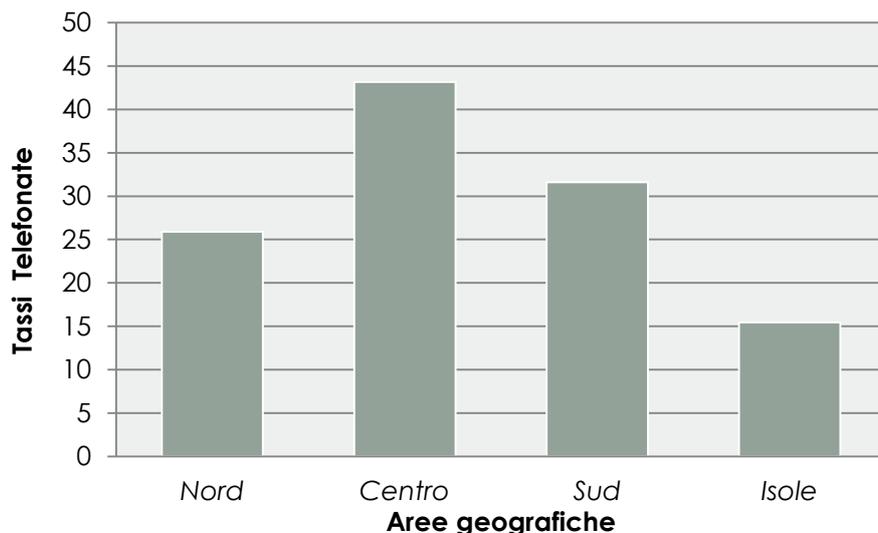
**Figura 1. Distribuzione delle telefonate ricevute per sesso e classi di età - Frequenze assolute**



Per quanto riguarda la distribuzione geografica, dal Nord sono giunte 7.091 telefonate (40,3%), dal Centro 5.042 (28,7%), dal Sud 4.418 (25,2%), dalle Isole 1.027 (5,8%). Sulla base dei tassi per 100.000 abitanti<sup>1</sup> si evince che il numero maggiore di telefonate è pervenuto dalle regioni del Centro Italia (Figura 2).

<sup>1</sup> Calcolati sulla Popolazione residente al 1 gennaio 2013 – dati ISTAT

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



Nel corso del 2013, i due terzi delle telefonate giunte al TV AIDS e IST è da attribuirsi a persone non tossicodipendenti, che hanno avuto contatti eterosessuali (66,0%). Fra questi sono inclusi anche i clienti di prostitute e di transessuali, i quali ne rappresentano circa il 27%. Per quanto riguarda gli altri gruppi di utenti che più spesso si sono rivolti al Servizio, troviamo, nel 24,2% dei casi, persone che pur non avendo messo in atto comportamenti a rischio (non fattori di rischio - NFDR) temono di essersi esposti al contagio da HIV.

Dai dati del Telefono Verde si può ricavare un'ulteriore significativa informazione circa la proporzione di utenti che ha effettuato, almeno una volta nella vita, il test per la ricerca di anticorpi anti-HIV. Nel 2013 tale quota è stata pari al 52,9%, mentre restringendo il target ai soli utenti che si sono rivolti al Servizio per la prima volta, essa scende al 40,4% .

Dal 1 gennaio al 31 dicembre 2013 i quesiti formulati al TV AIDS e IST sono stati complessivamente 56.713 e hanno riguardato principalmente:

- modalità di trasmissione dell'HIV e delle altre Infezioni Sessualmente Trasmesse (35,7%);
- informazioni sul test dell'HIV (dove effettuarlo, dopo quanto tempo da una situazione a rischio e con quali modalità) (28,8%)
- dubbi derivanti dalla disinformazione (14,6%).

Sono, inoltre, emerse differenze statisticamente significative per quanto riguarda la distribuzione dei quesiti per sesso (Test chi-quadro,  $p$ -value <0,001): considerando esclusivamente i tre argomenti più

richiesti, gli uomini sono più interessati a conoscere le modalità di trasmissione del virus, mentre le donne sembrerebbero essere più disinformate e, al tempo stesso, più interessate ad ottenere indicazioni circa il test dell'HIV.

In questa Relazione si vuole porre attenzione ad un aspetto della più ampia attività di counselling del TV AIDS e IST che riguarda le tematiche in materia legale. Infatti, da febbraio 2012 è attivo all'interno del TV AIDS e IST il servizio di counselling telefonico in materia legale, disponibile per due giorni a settimana (lunedì e giovedì) per un totale di 8 ore.

Dalla data di attivazione ad oggi sono giunte 161 richieste di consulenza, per un totale di 187 quesiti formulati. Nel solo anno 2013 sono pervenute 76 telefonate. Gli utenti che richiedono l'intervento di counselling in materia legale, in linea con quanto già rilevato dalla panoramica totale delle telefonate pervenute, sono in larga maggioranza persone di sesso maschile (68,4%), la classe d'età maggiormente rappresentata è quella tra i 40 e i 49 anni (43,4%). La percentuale di persone sieropositive che hanno richiesto una consulenza legale è pari al 67,1%; risulta anche significativa la percentuale (29,0%) di persone/utenti "non fattori di rischio", che si sono rivolti al TV AIDS e IST in quanto parenti di persone con HIV. Il Nord Italia è l'area del Paese da cui proviene la più alta percentuale di richieste di consulenza legale (42,1%).

I quesiti hanno per lo più riguardato questioni di legislazione in materia di HIV/AIDS, specie con riferimento alle implicazioni dell'infezione in ambito lavorativo (30,7%), seguono i quesiti riguardanti la violazione della privacy (30,7%), che tuttavia è un tema trasversale alla maggior parte dei colloqui, nonché quelle di previdenza e assistenza, invalidità civile, pensioni, permessi ex legge 5.02.1992 n. 104 (26,1%).

L'attività di counselling telefonico, dal 1 dicembre 2013 è stata integrata con l'apertura del Sito [www.uniticontrolaids.it](http://www.uniticontrolaids.it), promosso e finanziato dal Ministero della Salute e realizzato dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione. La finalità principale è quella di soddisfare il bisogno di salute del cittadino e al tempo stesso riuscire a motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili e rispettosi della salute. Si è attivato in tal modo un circolo virtuoso che ha consentito di favorire un processo di completamento tra un'informazione di tipo personalizzato (intervento di counselling), quale è quella fornita, quotidianamente, dagli esperti del Telefono Verde AIDS e IST con un'informazione erogata

attraverso il Sito, mirata a rafforzare le conoscenze scientifiche mediante un messaggio trasmesso in un linguaggio diretto, immediato, di facile comprensione.

\*Tutti i dati sopra riportati sono stati estrapolati dal “Rapporto Attività di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, Giugno 1987 – Dicembre 2013”. Tale Rapporto può essere richiesto al seguente indirizzo email: [tvaids@iss.it](mailto:tvaids@iss.it) o scaricato dal sito Internet [http://www.iss.it/binary/urcf/cont/Rapporto\\_Activit\\_HIV\\_AIDS\\_IST\\_Counselling\\_telefonico\\_2013.pdf](http://www.iss.it/binary/urcf/cont/Rapporto_Activit_HIV_AIDS_IST_Counselling_telefonico_2013.pdf)

## *ATTIVITA' DI RICERCA*

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

### **3.1. RICERCA BIOMEDICA**

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

#### **3.1.1. Programma Nazionale di ricerca sull'AIDS**

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

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 dalle autorità politiche del Paese, ha usufruito, all'inizio, di investimenti di significativa entità, mantenuti allo stesso livello, con periodicità annuale, fino alla metà degli anni '90. Purtroppo, dalla fine degli anni '90, l'entità del finanziamento si è costantemente ridotta e, soprattutto, ha perso la periodicità annuale. Gli effetti dello scarso finanziamento del Programma Nazionale AIDS portano inevitabilmente, ad una più bassa qualità della ricerca italiana sull'AIDS e, potenzialmente, ad un ruolo di secondo piano dell'Italia nella scienza biomedica in campo internazionale. Si aggiunga, inoltre che, nel periodo 2006-2008, non sono stati stanziati nuovi fondi, mentre nel 2009 è stato indetto un "Call for proposal" per nuovi progetti o per la continuazione di progetti in corso, con fondi limitati. Tuttavia, la decisione in merito ai progetti da finanziare, presentati regolarmente, è arrivata solo nel 2010. Il 2010 è stato anche l'ultimo anno in cui sono stati stanziati dei fondi, seppur limitati nella loro entità, per la ricerca sull'AIDS all'interno del Programma.

Dal 2009, l'ISS non è più coordinatore del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS. Il coordinamento è stato gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi. Purtroppo, il Programma Nazionale non ha più indetto "Calls for proposals" dopo l'ultimo del 2009. La possibilità di utilizzare i fondi assegnati ai singoli gruppi di ricerca con l'ultimo finanziamento si è protratta fino alla metà del 2013.

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

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

Nonostante l'assenza di finanziamenti, alcuni progetti del Programma Nazionale AIDS sono proseguiti grazie all'abnegazione e all'impegno personale dei ricercatori ISS. Tra gli argomenti più rilevanti si segnalano:

#### Epidemiologia

Tutti i progetti si sono conclusi.

#### Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini

Nel corso del 2013 sono proseguiti e si sono conclusi gli studi per identificare le modificazioni del tropismo virale, il ruolo patogenetico di mutazioni/delezioni nei geni regolatori o strutturali, presenti in pazienti infettati con HIV e l'interazione tra proteine strutturali e regolatrici di HIV, nell'ambito delle strategie di indagine mirate a comprendere i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV. Inoltre sono stati effettuati diversi studi preclinici atti a valutare e disegnare nuove strategie vaccinali preventive. Gli studi inseriti in questo sottoprogetto sono ritenuti di basilare importanza per sviluppare approcci vaccinali preventivi e terapeutici e per lo sviluppo di nuovi farmaci antiretrovirali. Alcuni dei progetti finanziati in questo sottoprogetto sono di seguito elencati.

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

Il progetto, coordinato dal Reparto “Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo” del Centro Nazionale AIDS, è mirato a studiare la variabilità della proteina Env di varianti virali appartenenti al sottotipo C di HIV-1 (il più rappresentato a livello globale), ottenute da pazienti a diversi stadi della malattia, in Sudafrica ed in Swaziland (dove la prevalenza di questo sottotipo è estremamente elevata), con lo scopo di capire se varianti con particolari caratteristiche della proteina Env, che conferiscono resistenza all’azione degli anticorpi neutralizzanti, vengano preferenzialmente selezionate nel corso della malattia.

Nell’ambito del progetto sono stati arruolati, in Sudafrica ed in Swaziland, 72 individui infettati da HIV a differenti stadi della malattia (24 individui con infezione recente, 24 con malattia cronica e 24 allo stadio tardivo), naïve per la terapia antiretrovirale. L’analisi filogenetica dei virus di HIV ha rivelato che tutti gli individui in studio erano infettati da varianti del sottotipo C di HIV-1, in accordo ai dati di letteratura. Nel corso del progetto sono state valutate le caratteristiche di sequenza delle 5 regioni variabili e di 3 regioni costanti della proteina Env gp120, ottenute da ciascuna variante. I risultati hanno messo in evidenza che la lunghezza della sequenza aminoacidica delle regioni V1 e V4 aumenta in modo statisticamente significativo durante la fase cronica della malattia, se paragonata a quella della fase iniziale. Inoltre i dati hanno mostrato un aumento statisticamente significativo del numero dei siti potenziali di N-glicosilazione (PNGS), durante la fase cronica, nella porzione C-terminale della regione V1 e una tendenza di questo numero ad aumentare nelle regioni V4 e V2, sempre durante la fase cronica e nella regione costante C3 in fase cronica. E’ stato inoltre evidenziato che la regione V5 acquisisce una maggiore carica positiva nel passaggio dallo stadio cronico allo stadio tardivo della malattia e che questa variazione è statisticamente significativa. Infine, è stato evidenziato l’accumulo di siti sottoposti a pressione selettiva nella regione C3 durante lo stadio cronico della malattia.

I dati hanno portato ad ipotizzare che questi cambiamenti possano correlare allo sviluppo di varianti del virus, che si selezionano durante la fase cronica, in grado di resistere alla risposta immune dell’ospite, in particolare all’azione degli anticorpi neutralizzanti.

Questi studi sono stati pubblicati su due riviste internazionali ad alto impact factor. L’evoluzione naturale del progetto è quella di valutare da un lato se varianti isolate negli stadi dell’infezione successivi a quello iniziale siano in grado di acquisire una resistenza all’azione degli anticorpi neutralizzanti e, dall’altro, se le caratteristiche molecolari ed antigeniche riscontrate nelle varianti di

tipo C, siano comuni anche ad altri sottotipi e forme ricombinanti. Nel caso esse lo siano, potremmo trovarci di fronte a uno o più meccanismi di resistenza di carattere universale per tutti i sottotipi di HIV e questa informazione potrebbe essere chiave per lo sviluppo di un immunogeno che stimoli una risposta immune ampia in grado di fornire protezione contro l'infezione da parte di più sottotipi virali. Inoltre, le informazioni potrebbero essere utilizzate per la generazione di nuovi farmaci antiretrovirali.

Purtroppo il progetto non potrà avere la sua naturale evoluzione nell'ambito del Programma Nazionale AIDS, poiché le risorse sono terminate ed il Programma non è stato ulteriormente finanziato dal 2009.

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

Il progetto, coordinato dal Reparto "Infezioni da Retrovirus nei paesi in via di sviluppo", del Centro Nazionale AIDS, prevede la caratterizzazione dei sottotipi di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti in Italia, che include la definizione del sottotipo, o della forma ricombinante e la determinazione della presenza di varianti portatrici di mutazioni di resistenza verso i farmaci antiretrovirali.

Nel completo anonimato, nell'ambito del progetto sono stati arruolati 171 pazienti HIV-positivi, afferenti a diversi Centri clinici italiani. La maggior parte dei pazienti proveniva dal Brasile, Nigeria e Marocco. In misura minore erano presenti pazienti dalla Thailandia, Togo, Ucraina, Burkina Faso, Camerun, Cuba ed Etiopia. L'analisi filogenetica dei virus HIV infettanti, effettuata su coloro che avevano una carica rilevabile di HIV nel plasma, ha rivelato che erano presenti i sottotipi di HIV-1 A, B, C, F, G e J ed una percentuale rilevante di sottotipi ricombinanti, non presenti sul territorio nazionale. In particolare, il sottotipo B, comune nella popolazione italiana, era scarsamente rappresentato nelle popolazioni di migranti analizzate.

I sottotipi più comuni sono risultati essere il sottotipo G e la forma ricombinante CRF 02\_AG. La maggioranza delle persone infettate da virus appartenenti a queste due forme proveniva dall'Africa occidentale. Analisi di filodinamica hanno indicato una tendenza ad una rapida diffusione di questo tipo di varianti.

Lo studio contribuisce a comprendere le dinamiche e l'evoluzione dell'infezione da HIV non solo nella popolazione dei migranti in Italia, ma anche nella popolazione italiana e mette in evidenza

come sa necessario istituire e sviluppare una continua attività di sorveglianza e di controllo delle varianti circolanti in Italia, in popolazioni selezionate e nella popolazione generale italiana.

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

Scopo del progetto, coordinato dal Reparto “Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia”, del Centro Nazionale AIDS, è la determinazione degli effetti della tensione di ossigeno sulle attività biologiche esercitate dalla proteina Tat di HIV-1, in particolare, sulle cellule dendritiche generate a partire dai monociti del sangue periferico e pertanto denominate MDDC. L’importanza di questi studi nasce dall’osservazione che numerose attività biologiche, comprese quelle della proteina Tat, variano a seconda della tensione di ossigeno presente nell’ambiente circostante. Poiché la proteina Tat può essere utilizzata nell’uomo come vaccino preventivo o terapeutico contro l’HIV/AIDS, è essenziale, per gli studi in vitro volti a chiarire i suoi effetti ed il suo meccanismo di azione, mettersi quanto più possibile nelle condizioni degli studi in vivo, dove è noto che la tensione di ossigeno è di molto inferiore a quella utilizzata nei comuni incubatori. I risultati ottenuti nel 2013 indicano che l’esposizione di MDDC a tensioni di ossigeno fisiologiche (3-5%) modula ma non abroga la risposta delle cellule alla proteina Tat. Pertanto i risultati ottenuti nelle due diverse condizioni sperimentali sono nel complesso paragonabili, confermando la validità dei risultati ottenuti nelle usuali condizioni di tensione di ossigeno atmosferica.

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

Gli studi, coordinati dal Reparto “Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia” del Centro Nazionale AIDS, hanno evidenziato che le proteine Tat ed Env di HIV-1 (Env è il costituente dell’involucro virale responsabile del legame e dell’internalizzazione del virus nella cellula) formano un complesso stabile che modifica sostanzialmente i) le modalità con le quali il virus entra nella cellula bersaglio, ii) il tipo di cellula preferenzialmente colpita, iii) e la suscettibilità del virus all’attività neutralizzante degli anticorpi. Scopo del progetto è la determinazione del ruolo del complesso Tat/Env nella patogenesi dell’infezione da HIV e le implicazioni di queste nuove acquisizioni sullo sviluppo di vaccini contro l’HIV/AIDS. I risultati di questi studi hanno evidenziato che Tat e l’Env presente sulla membrana del virus formano un complesso che lega le integrine espresse dalle cellule dendritiche e porta all’infezione produttiva delle cellule dendritiche stesse oltrechè favorire la trasmissione ai linfociti CD4+. Inoltre, il legame di Tat ad Env impedisce il riconoscimento di Env da parte degli anticorpi neutralizzanti, consentendo al virus di evadere la

risposta immunitaria. Al contrario, anticorpi diretti contro Tat sono in grado di neutralizzare il virus e di ristabilire la suscettibilità dell'Env all'azione degli anticorpi neutralizzanti Env. Questi risultati, sono stati confermati in studi di vaccinazione preventiva in animali e terapeutica nell'uomo con la proteina Tat, dimostrando la validità del vaccino Tat come candidato vaccinale contro l'HIV/AIDS, vaccino attualmente in sperimentazione clinica in Italia ed in Sudafrica. Infatti abbiamo dimostrato che la neutralizzazione del complesso correla con il miglioramento di parametri immuno-virologici ed in particolare con la riduzione del DNA provirale nel sangue periferico. I nuovi risultati degli studi sul complesso Tat/Env ottenuto nel 2013 sono stati sottomessi di recente per la pubblicazione.

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

Nel corso dell'infezione con HIV, nonostante vengano prodotti anticorpi neutralizzanti, il virus continua a replicare evadendo con diversi meccanismi le risposte immuni a causa anche della elevata variabilità della proteina Env del virus. I progressi nello studio della patogenesi dell'infezione da HIV hanno messo in luce che i geni non strutturali possono essere attori fondamentali nel controllo e nella trasmissione dell'infezione. Infatti, anticorpi contro le proteine non strutturali Tat e Nef sono stati associati con la fase asintomatica della malattia e con un ritardo nella progressione clinica. Nell'ambito del presente progetto si è ipotizzato che una combinazione di anticorpi (IgG, IgM) contro le proteine strutturali e non strutturali di HIV, abbia la potenzialità di bloccare l'infezione o di eradicare il virus nei suoi santuari. Il progetto, coordinato dal Reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha due obiettivi principali: 1) lo studio delle risposte anticorpali in scimmie vaccinate con Tat e  $\Delta$ V2-Env (una proteina Env recante una delezione nella sua regione V2) di HIV da sole o in combinazione con particolare riguardo al profilo delle IgG e sottoclassi di IgG e 2) la generazione di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che, seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati. Partendo da RNA estratto da cellule di scimmia stabilizzate in vitro e producendo anticorpi abbiamo sviluppato una metodologia molecolare per l'amplificazione dei frammenti anticorpali (VH/VL) e l'inserimento di VH/VL in vettori plasmidici per l'espressione in vitro di scFV. Tramite la phage display library sono stati generati e clonati due scFV contro la proteina Tat di HIV. La prosecuzione del lavoro prevede il loro inserimento nel

vettore di espressione pOPE101-215Yol e la valutazione delle attività di binding e biologiche di questi due scFV. Al tempo stesso, da RNA estratto da linee cellulare B di scimmia vaccinata con Tat e  $\Delta$ V2Env, abbiamo creato una libreria e la prosecuzione del lavoro prevede il clonaggio, e la selezione di cloni positivi con metodiche immunoenzimatiche per la selezione dei cloni mostranti attività di binding verso le proteine Tat e Env di HIV.

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

L'esposizione vaginale/rettale allo sperma di individui infetti con HIV è ad oggi il maggior rischio di contrarre l'infezione con questo virus. E' pertanto importante espandere ed approfondire le conoscenze dei meccanismi patogenetici conseguenti all'esposizione vaginale o rettale con sperma infettato da HIV, al fine di approntare interventi preventivi o terapeutici per bloccare la trasmissione mucosale dell'infezione. Il tratto genitale maschile (GT), un compartimento immunologicamente separato dal sangue, alberga HIV e rappresenta un potenziale serbatoio virale. A questo proposito nell'ambito del progetto, coordinato dal Reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS sono stati prelevati, alla necropsopia, tessuti (tratto genitale, milza, linfonodi, intestino) di scimmie cynomolgus, vaccinate e non, dopo infezione con SHIV 89.68 cresciuto su scimmia. Parte dei tessuti sono stati inclusi in formalina e parte conservati a -80°C. Il lavoro si è focalizzato su: 1) valutazione della presenza del genoma virale tramite Real Time DNA PCR quantitativa; 2) caratterizzazione tramite sequenziamento delle regioni V1-V2 di Env al fine di identificare o possibili varianti nei diversi tessuti (linfonodo, milza, intestino, prostata); 3) studio immunostochimico dei diversi tessuti (CD20, CD8, Fascin, CD60, S100), al fine di identificare marcatori associati alla eventuale presenza di virus nei diversi tessuti. Le nuove conoscenze acquisite da questo lavoro saranno importanti per lo sviluppo di nuove classi di microbicidi, l'identificazione dei fattori con effetti adiuvanti nei confronti microbicidi noti e lo sviluppo di interventi efficaci contro l'HIV/AIDS.

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

Il progetto si svolge all'interno del Reparto di "Patogenesi Molecolare" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed immunomediate ed ha come principale obiettivo lo sviluppo di tools e strategie terapeutiche da utilizzare per limitare o impedire la fase di infezione latente ed eliminare

poi le cellule in cui la replicazione virale sia stata riattivata, attraverso l'utilizzo di target cellulari ed in particolare fattori di trascrizione cellulari appartenenti alla famiglia IRF (interferon regulatory factors). I fattori cellulari IRF sono fondamentali per la replicazione virale prima della sintesi del transattivatore virale e sono bersagli delle strategie virali di escape dalla risposta immune dell'ospite.

A conclusione del progetto, nel Giugno 2013, sono stati ottenuti dati sulla inattivazione del fattore IRF-1 nelle cellule CD4+ attivate che sono il target dell'infezione da HIV-1 ed il maggior reservoir del virus. A seguito dell'attivazione da TCR, nelle cellule T si attiva la chinasi IKK- $\epsilon$  che mentre in altri tipi cellulari a seguito di infezione virale attiva IRF-3 e IRF-7 i maggiori responsabili della sintesi di IFN di tipo I e quindi dell'attività antivirale, nelle cellule T stimola una isoforma inattiva di IRF-3 e allo stesso tempo fosforila IRF-1 disattivandolo. Abbiamo infatti dimostrato che la forma fosforilata di IRF-1 non è più in grado di favorire il "recruitment" dell'acetilasi pCAF sul promotore dell'Interferon di tipo I e la conseguente acetilazione della subunità transattivatoria di NF- $\kappa$ B RelA, portando quindi ad un blocco della sintesi dell'interferon in seguito ad infezione virale.

Per quanto riguarda lo studio della riattivazione dalla latenza sono state selezionate linee cellulari esprimenti un dominante negativo di NF- $\kappa$ B, sulle quali verranno testate sostanze farmacologicamente attive in grado di riattivare la replicazione virale anche in assenza di sostanze che vadano a stimolare NF- $\kappa$ B finora dimostratesi particolarmente tossiche anche in vitro e non utilizzabili nella pratica clinica.

Tali risultati costituiscono la base scientifica per lo sviluppo di farmaci in grado da un lato di ristimolare la replicazione virale in cellule latentemente infettate e dall'altro di potenziare la risposta immune innata ed adattativa dell'ospite quale requisito necessario per la risoluzione e/o il controllo dell'infezione.

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

Il progetto, coordinato dal Reparto di "Farmacologia e Terapia delle malattie da virus" del Dipartimento del Farmaco, prevede lo sviluppo di un vaccino basato su un nuovo e sicuro sistema di veicolazione dell'antigene di HIV. Nell'ambito dello studio dei vaccini preventivi è importante sviluppare nuove strategie in grado di indurre una risposta immunologica forte e persistente nel tempo. E' stato ampiamente dimostrato che i vettori lentivirali sono ottimi candidati vaccinali in quanto sono in grado di esprimere in maniera efficiente l'antigene di interesse, generando una forte

risposta immunitaria antigene-specifica in seguito a immunizzazione. La limitazione dell'uso di questo vettore nell'uomo è legata alla capacità di integrazione nel genoma dell'ospite e quindi al rischio di mutazioni. Per ovviare a questa limitazione abbiamo generato un vettore lentivirale incapace di integrarsi nel genoma, pur mantenendo la capacità di esprimere efficientemente l'antigene di interesse. Tale vettore lentivirale integrasi-difettivo (IDLV) esprime antigeni di HIV e in grado di stimolare una forte risposta immunologica antigene-specifica in diversi modelli preclinici. Inoltre cellule dendritiche umane trasdotte con IDLV sono molto efficienti nell'espandere linfociti T antigene-specifici in esperimenti in vitro, dimostrando una potenzialità di sviluppo e di utilizzo nell'uomo. Questo progetto prevede di immunizzare primati non umani con IDLV esprimenti antigeni di HIV e di valutare la risposta immunologica sia cellulare che anticorpale.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2013 abbiamo prodotto un vettore IDLV basato sul virus dell'immunodeficienza della scimmia SIV (Simian Immunodeficiency Virus), in quanto più efficace nel trasdurre cellule di scimmia. In collaborazione con la Duke University (Durham, North Carolina, USA), abbiamo costruito un vettore esprime gp140 HIV-Env 1086.C (IDLV-Env) e abbiamo immunizzato 6 scimmie (Macaca rhesus) con una sola dose intramuscolo. La risposta immunologica Env-specifica, sia cellulare che anticorpale, è stata valutata a diversi tempi nel sangue periferico fino a 11 mesi dalla singola vaccinazione. I dati ottenuti, non ancora pubblicati, confermano i risultati descritti nei modelli murini, indicando che IDLV-Env è un potente ed efficace delivery system in grado di indurre una risposta immunitaria specifica e duratura nel tempo verso l'antigene di interesse.

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

Il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunità Anti-infettiva" del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate, prevede lo studio di nuove vie di immunizzazione in grado di indurre una efficace risposta immunologica a livello delle mucose. La trasmissione di HIV avviene prevalentemente per via mucosale, quindi un vaccino preventivo efficace dovrebbe indurre una forte e persistente risposta immunologica HIV-specifica a questo livello. E' stato dimostrato che i vaccini somministrati per via mucosale sono molto efficienti nell'indurre questo tipo di risposta rispetto ai vaccini somministrati per altre vie. Lo scopo del progetto è di valutare la capacità di differenti strategie vaccinali nell'indurre risposte cellulari e anticorpali HIV-specifiche sia a livello sistemico, che mucosale. In particolare, in modelli preclinici murini vengono valutati diversi sistemi di veicolazione dell'antigene, diverse vie di immunizzazione e combinazioni di prime-boost per

ottimizzare la risposta immunologica nei diversi distretti dell'organismo. A tale scopo è stato scelto come antigene la proteina Envelope di HIV somministrata sia sotto forma di proteina insieme a un adiuvante mucosale, sia veicolata da VLP o da vettori lenti virali integrasi-difettivi (IDLV). Tali vaccini vengono somministrati attraverso vie mucosali, quali la via intranasale e sublinguale o per via sistemica intramuscolare. In seguito a immunizzazione la presenza di linfociti T antigene-specifici e di anticorpi anti-Envelope viene analizzata in termini di frequenza, qualità e persistenza sia nel sangue periferico, sia a livello delle mucose e dei linfonodi.

I risultati ottenuti nel 2013 hanno dimostrato che la strategia vaccinale di “prime-boost” eterologo, basato sulla immunizzazione con IDLV, somministrato una sola volta per via intramuscolare, seguito da immunizzazione per via sublinguale con la proteina insieme a un adiuvante è molto efficiente nell'indurre una completa risposta immunologica, sia cellulare che anticorpale, sia sistemica che mucosale. Infatti è stata evidenziata una persistente risposta umorale e cellulare CD8 antigene-specifica sia a livello sistemico che a livello mucosale fino a 6 mesi dall'immunizzazione. In particolare, linfociti T CD8+ specifici per l'antigene sono stati misurati nella milza, nel sangue periferico, nei linfonodi drenanti la vaccinazione, nei linfonodi mesenterici (distali) e nella lamina propria del colon e dell'apparato genitale. Tali linfociti sono polifunzionali, in grado cioè di produrre contemporaneamente più citochine, quali IFN $\gamma$  e TNF $\alpha$ . Anticorpi IgG specifici diretti verso l'antigene sono stati riscontrati nel plasma degli animali vaccinati. Secrezioni mucosali, quali saliva e lavaggi vaginali, sono state prelevate e saggiate per la presenza di anticorpi specifici. In tutti gli animali vaccinati sono state evidenziate IgA mucosali specifiche dirette contro l'antigene. Tali risposte immunologiche antigene-specifiche sono state comparate con campioni provenienti da gruppi di animali immunizzati con la sola proteina o il solo vettore. In conclusione la strategia vaccinale di “prime-boost” ha indotto una risposta molto potente e completa, duratura nel tempo rappresentando un approccio molto promettente. Ulteriori esperimenti nel modello dei primati non umani saranno necessari per confermare e validare tale approccio.

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

Lo studio preclinico svolto nel 2013 presso il Reparto di “Immunità Anti-infettiva” del Dipartimento MIPI, ISS, è a conclusione della proposta di indagini relative all'induzione di una immunità specifica verso antigeni HIV-1 veicolati mediante virus influenzali ricombinanti del sottotipo H1N1 precedentemente descritti. In particolare, l'impiego del virus WSN/CKG, contenente epitopi della proteina gp160 Env e Gag di HIV-1 inseriti nella emoagglutinina virale,

per immunizzare sia topi naive che topi precedentemente vaccinati per via respiratoria con un virus influenzale di differente sottotipo antigenico allo scopo di mimare gli effetti di una pre-esistente immunità al vettore virale, ha avuto le seguenti principali finalità:

a) correlare lo stato di pre-esistente immunità al vettore virale con una sua diminuita capacità di induzione dell'immunità per HIV-1. Ciò costituisce un aspetto di rilevante interesse richiamato dalle molte evidenze a favore del possibile impiego di vettori virali in nuove strategie di vaccinazione per lo sviluppo di vaccini per l'AIDS.

b) determinare quanto una pre-esistente immunità specifica verso proteine interne dei virus influenzali, quali vettori di antigeni HIV, possa influire sul grado di immunità protettiva inducibile con essi attraverso somministrazione nelle distinte mucose respiratoria o genitale.

I risultati ottenuti dimostrano che, diversamente dall'eccellente grado di protezione osservato nei topi naive immunizzati con WSN/CKG sia per via intranasale che vaginale, i topi pre-immuni al virus dell'influenza X-31 (H3N2) non sono protetti in seguito ad immunizzazione per via intranasale con virus eterologo WSN/CKG, nonostante sia rilevabile nella milza una pronta amplificazione di linfociti CD8+ specifici per l'epitopo immunodominante della proteina gp160 Env dopo infezione con virus vaccinia ricombinante vPE16 esprime la proteina gp160 di HIV-1. Al contrario, topi pre-immuni a X-31 e successivamente immunizzati con WSN/CKG per via vaginale risultano protetti dalla replicazione virale di vPE16 nelle ovaie. Questi dati, sebbene riferiti a studi di protezione da infezione con virus vaccinia ricombinante in un modello murino e non direttamente trasferibili a protocolli di vaccinazione nell'uomo, mettono comunque in evidenza alcune importanti relazioni fondamentali per lo sviluppo di vaccini per l'AIDS che a tutt'oggi sembrano poco recepite e vagliate nei più appropriati contesti clinici. Soprattutto nelle condizioni in cui possano sussistere tracce di un'immunità pre-esistente al vettore, i risultati qui ottenuti rimarcano l'opportunità di effettuare una immunizzazione direttamente sulle mucose genitali nella speranza di indurre un sufficiente numero di cellule memoria effettrici residenti nei tessuti linfatici locali che siano in grado di rispondere prontamente e proteggere da infezione i tessuti genitali drenati dagli stessi linfonodi locali stimolati nella vaccinazione.

Studi condotti in parallelo con il virus ricombinante WSN-Tat, esprime la proteina chimera HA-Tat $\Delta$ 51-59, dimostrano una sua efficiente espressione attraverso la via secretoria classica, sottolineando un certo interesse per tale immunogeno quale potenziale vaccino basato sull'antigene Tat. Nonostante la limitata replicazione del virus WSN-Tat nei tessuti di topi naive, è possibile rilevare una significativa risposta immune specifica a Tat, che tuttavia risulta

sostanzialmente ridotta in topi pre-immuni al virus influenzale. Questi dati indicano nel complesso come l'immunità non neutralizzante specifica per le proteine interne conservate del virus influenzale possa contribuire ad una limitazione della disponibilità degli antigeni HIV-1 veicolati e della loro presentazione mediata da cellule presentanti l'antigene. Tale limitazione potrebbe non sussistere con l'utilizzo di derivati virusomali da virus influenzali ricombinanti per i quali una pre-esistente immunità è ritenuta potenziarne l'immunogenicità.

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

La patogenesi del virus HIV-1 è il risultato di eventi immunologici multipli innescati dagli alti livelli di replicazione virale e la conseguente drammatica deplezione delle cellule T CD4<sup>+</sup>. Estensive conoscenze sono state ormai raggiunte circa la dinamica delle cellule T CD4<sup>+</sup> nel corso dell'infezione, mentre il contributo delle cellule mieloidi alla patogenesi dell'AIDS rimane relativamente poco chiaro. Le cellule dendritiche (DC) e i monociti/macrofagi rappresentano degli importanti bersagli cellulari dell'infezione da HIV-1.

Scopo principale di questo progetto coordinato dal Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare), è stato quello di identificare i meccanismi molecolari innescati dall'interazione iniziale di HIV-1 con cellule che presentano l'antigene (DC e monociti/macrofagi) e definire come questo complesso set di segnali e fattori contribuisca alle disfunzioni cellulari osservate in pazienti HIV-infetti. L'obiettivo principale degli studi condotti nel 2013 è stato una ulteriore caratterizzazione dei segnali trasdotti dalla glicoproteina di superficie gp120 di HIV-1 in monociti/macrofagi umani, estendendo l'osservazione che questo prodotto virale attiva l'asse STAT3/IL-6 in DC anche in queste cellule, ed evidenziando una nuova via di attivazione di membri della famiglia delle fosfolipasi che in ultimo determina la produzione della chemochina CCL2, un importante regolatore della replicazione di HIV-1 in questo modello cellulare. Lo studio sul profilo di espressione di miR in risposta alla gp120, già condotto in DC, è stato inoltre esteso ad altre cellule bersaglio di HIV-1, le cellule stellate epatiche (HSC), in collaborazione con l'Università di Firenze, individuando alterazioni nei livelli di espressione del miR29b, noto per la sua capacità di regolare l'espressione del collagene di tipo I. In aggiunta, in macrofagi e HSC, è stato evidenziato un coinvolgimento dei Toll-Like Receptors (TLRs) nell'induzione di pathway di trasduzione del segnali e produzione di fattori solubili precedentemente

descritti essere attivati dalla gp120 in macrofagi, così come nella capacità di migrazione e di attivazione di componenti dell'inflammasoma in HSC.

### **Role of CCL2 in the regulation of host factors involved in HIV resistance and evaluation of the potential of CCL2 blocking for the therapy of AIDS**

La terapia antiretrovirale (ART) attualmente disponibile per i pazienti con AIDS ha rappresentato un grosso passo avanti nella ricerca nel campo dell'HIV, ma presenta diversi limiti, quali l'elevato costo, la necessità di proseguire la terapia per tutta la durata della vita del paziente, gli effetti collaterali avversi e la comparsa di virus resistenti. Pertanto, l'identificazione e lo sviluppo di interventi terapeutici alternativi rappresentano un punto cruciale della ricerca in questo campo. Con il progetto, coordinato dal Reparto di "Immunoregolazione" del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, si intende studiare i meccanismi molecolari alla base dell'inibizione della replicazione di HIV-1 in seguito al blocco della chemochina CCL2 nel macrofago. In particolare, lo scopo del progetto è di definire il ruolo della CCL2 nella regolazione di fattori dell'ospite rilevanti per la restrizione della replicazione di HIV-1. Infatti, le risposte antivirali intracellulari rappresentano la prima linea di difesa nella prevenzione delle infezioni da retrovirus. In particolare, membri delle famiglie APOBEC3 (apolipoprotein B mRNA-editing, enzyme-catalytic, polypeptide-like 3, A3) e il SAMHD1 (SAM domain and HD domain-containing protein 1) svolgono un ruolo importante nella restrizione della replicazione di HIV-1 nelle cellule bersaglio. Inoltre, questi studi mirano a valutare il potenziale terapeutico di un approccio basato sul blocco della CCL2 mediante il bindarit, un farmaco sviluppato dall'Angelini che inibisce la sintesi della CCL2. Nel corso del 2013 gli studi relativi al progetto hanno riguardato il ruolo della CCL2 nella regolazione della replicazione di HIV-1 e dell'espressione di fattori di restrizione cellulari, in modo particolare APOBEC3A e SAMHD1, e il contributo di questi fattori nell'inibizione della replicazione di HIV-1 mediata dal blocco della CCL2 endogenamente prodotta dal macrofago. Inoltre, si è valutato l'effetto del bindarit sulla replicazione di HIV-1 e sull'espressione della CCL2 in macrofagi.

Infine, una parte degli studi hanno riguardato lo studio dei meccanismi molecolari responsabili dell'induzione di CCL2 da parte di HIV-1 nel macrofago. In particolare, è stato studiato il ruolo delle fosfolipasi C (PLC) nella cascata di trasduzione del segnale, attivata dall'interazione della glicoproteina di superficie gp120 di HIV-1 con il co-recettore CCR5, coinvolta nella produzione di CCL2.

### **Clinica e terapia**

Nel campo della ricerca clinica e della terapia della malattia da HIV i principali progetti portati avanti anche nell'anno 2012 sono elencati nelle pagine successive:

#### **Studio di coorte NIA (Nuovi Inibitori Anti-HIV)**

Nel corso degli ultimi anni si è consolidato nella pratica clinica l'uso di alcuni nuovi farmaci anti-HIV che si basano su meccanismi alternativi di inibizione della replicazione dell'HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5). Questi nuovi farmaci appaiono particolarmente promettenti sia come regimi di salvataggio terapeutico destinati a pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, sia come componenti di regimi di prima linea in pazienti che devono iniziare il trattamento anti-HIV. Peraltro, le informazioni disponibili sulla efficacia e sulla tossicità a lungo termine di questi nuovi farmaci nella reale pratica clinica, al di fuori del contesto degli studi clinici, sono tuttora limitate.

Sono proseguite per il 2013 le attività di valutazione dello studio di coorte NIA, mirato a valutare efficacia e sulla tossicità a lungo termine di alcuni nuovi farmaci inibitori di HIV (inibitori dell'integrasi, antagonisti del co-recettore CCR5) nella reale pratica clinica. Lo studio, coordinato dall'ISS, interessa circa venti centri clinici su tutto il territorio nazionale. Lo studio ha come obiettivi la valutazione della risposta immunologica, clinica e virologica ai nuovi regimi di trattamento antiretrovirale, l'identificazione dei motivi di interruzione della terapia e delle caratteristiche di tossicità e la potenziale identificazione delle migliori modalità di utilizzo e di associazione di questi farmaci. I dati raccolti, basati su oltre 300 pazienti nei quali le comuni terapie hanno perso efficacia terapeutica, hanno permesso le prime valutazioni preliminari, valutazioni che indicano una buona tollerabilità e una favorevole risposta al trattamento, suggerendo che l'introduzione di questi nuovi farmaci sia in grado di migliorare ulteriormente la prognosi a lungo termine nei pazienti con HIV che hanno limitate possibilità terapeutiche. Si è inoltre evidenziato che anche nella pratica clinica, al di fuori del contesto sperimentale degli studi clinici, questi farmaci sono in grado di inibire in maniera efficace la replicazione dell'HIV anche in pazienti con una lunghissima storia di precedenti terapie ed in gruppi di pazienti particolari, come quelli con coinfezione da virus dell'epatite B o C. Complessivamente, i dati raccolti, alcuni dei quali già

pubblicati, indicano che i presupposti migliori di efficacia si hanno combinando questi farmaci appartenenti a nuove classi terapeutiche con altri farmaci di nuova generazione delle classi già precedentemente utilizzate, per i quali il rischio di insorgenza di farmacoresistenza è minore. Studi pubblicati nell'ultimo anno hanno inoltre identificato aspetti virologici e di risposta terapeutica di rilevanza ai fini di un utilizzo ottimale di questi nuovi farmaci.

Nell'ambito di questo progetto, nel 2013 abbiamo anche valutato la presenza e la struttura delle forme circolari di HIV non integrate con 2-LTR. Queste strutture di DNA virale con 2-LTR vengono prodotte in alternativa alle forme integrate ed aumentano quantitativamente nei pazienti trattati con farmaci inibitori dell'integrasi come il Raltegravir. Nonostante i circoli con 2-LTR rappresentino solo una frazione del DNA virale totale presente nel paziente, l'analisi delle sequenze delle giunzioni tra i due LTR rivela informazioni critiche riguardo alla sintesi del DNA retrovirale ed alla natura del virus replicante. L'analisi ha evidenziato che nei pazienti trattati con Raltegravir vi è un significativo aumento delle forme circolari 2-LTR e che la maggior parte delle sequenze giunzionali sono mutate, contenenti delezioni o inserzioni.

### **Infezioni opportunistiche**

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

Durante lo studio del vaccino HPV terapeutico basato sulle particelle lentivirali contenenti gli antigeni tumorali di HPV16, E6 ed E7 legate alla proteina cargo NEF7, avevamo scoperto che le cellule trasfettate con i plasmidi necessari per la produzione di VLPs producevano anche esosomi con gli antigeni di interesse. Abbiamo quindi proseguito la ricerca utilizzando questi esosomi come sistema di delivery per gli antigeni E6 ed E7 di HPV16, consapevoli di utilizzare un sistema più sicuro perché privo di proteine di HIV-1 ad eccezione della variante mutata NEF7. Gli esperimenti preliminari di immunogenicità effettuati nel topo C57BL/6 nel corso del 2012 avevano dato dei risultati incoraggianti in quanto gli esosomi elicitarono negli animali una potente risposta cellulare mediata simile, e in alcuni casi superiore, a quella generata dalle VLPs NEF-E7 e NEF-E6, usate come confronto. Alla fine del 2012 e nel corso del 2013 sono state prodotte elevate quantità di esosomi ricombinanti contenenti NEF-E7 e NEF-E6, e sono stati effettuati diversi esperimenti nel

modello tumorale di HPV16 in topi C57/BL6, utilizzato il modello tumorale sia in un setting sperimentale di tipo preventivo che di tipo terapeutico. Nella prima serie di esperimenti gli animali sono stati immunizzati con 3 dosi di esosomi contenenti gli antigeni NEF-E7 e NEF-E6, insieme o separati, a distanza di 2 settimane. L'efficacia della vaccinazione si misura dopo l'ultima dose, sfidando gli animali con cellule tumorali HPV-dipendenti, inoculate sottocute nel fianco destro. I risultati hanno dimostrato che solo gli esosomi portatori di NEF-E7 erano in grado di elicitare nel topo una risposta immune in grado di rallentare la crescita del tumore. Nel setting sperimentale di tipo terapeutico l'induzione di una risposta antitumorale nei topi immunizzati con esosomi NEF-E7 è ancora più evidente, perché gli animali con un tumore palpabile di 4 mm, immunizzati con 3 dosi di NEF-E7 a distanza di una settimana, erano in grado di controllare la crescita del tumore, durante più di un mese di osservazione, rispetto ai topi naive o immunizzati con un antigene non correlato al tumore.

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

Gli studi preclinici e clinici effettuati presso il Centro Nazionale AIDS indicano che gli inibitori della proteasi di HIV-1 (HIV-PI) esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali, fornendo quindi una spiegazione alla ridotta incidenza, regressione, e/o aumentato tempo di progressione dei tumori associati all'AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), linfomi non-Hodgkin e neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN), osservati dopo l'introduzione delle moderne terapie antiretrovirali combinate (HAART). Queste azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2 ed MMP-9, metalloproteasi della matrice che svolgono un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione.

Obiettivo del presente progetto è quello di determinare i meccanismi dell'attività antitumorale degli HIV-PI mediante lo studio della modulazione di marcatori dell'angiogenesi, della progressione tumorale, o della risposta immune verso il virus HHV8, un herpes virus considerato l'agente eziologico del KS, in campioni di plasma o tessuti tumorali (raccolti al baseline e dopo trattamento) di pazienti HIV negativi affetti da KS classico arruolati in uno studio clinico "proof-of-concept" sponsorizzato dall'ISS trattati con HIV-PI. Nell'ambito di questo studio, nel corso del 2013 è proseguito il monitoraggio clinico dei 25 pazienti arruolati presso l'Unità di Dermatologia, Ospedale

Maggiore, Milano. Per studiare il meccanismo dell'attività antitumorale degli HIV-PI nei pazienti con KS classico, si stanno analizzando campioni di plasma e di testoni KS raccolti al baseline, durante il trattamento ed il follow-up post-terapia. Le analisi da condurre su campioni di sangue (PBMC) non congelati [cellule endoteliali circolanti (CEC), numero di cellule T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, attività NK diretta contro l'HHV8] sono già in corso. Le rimanenti valutazioni (valutazione dei livelli plasmatici/tessutali di MMP, fattori angiogenici; marcatori di immunoattivazione, apoptosi, proliferazione/ciclo cellulare e attività proteo somale; i livelli plasmatici di HHV8, la risposta immune umorale diretta contro HHV8) vengono eseguite su campioni congelati e pertanto verranno studiate alla conclusione dello studio (prevista per il giugno 2015), in modo da garantire omogeneità di analisi e valutazione. La modulazione di questi parametri verrà messa in correlazione con la risposta clinica alla terapia e con i livelli plasmatici di Indinavir.

Inoltre, avendo concluso gli studi epidemiologici preliminari alla definizione del disegno dello studio clinico da effettuare in donne affette da CIN ed in attesa di reperire i fondi necessari alla sua conduzione, ci siamo proposti l'obiettivo di effettuare ulteriori studi preclinici per approfondire l'attività degli HIV-PI in vitro ed in vivo in modelli sperimentali di angiogenesi e CIN, e che saranno fondamentali per la precisa definizione di quali marcatori biologici da valutare nell'ambito in futuri studi clinici. Gli studi condotti nel corso del 2013 hanno dimostrato che il blocco dell'invasione e dell'attivazione dell'MMP-2 operato dagli HIV-PI in cellule endoteliali è mediato dall'inibizione dell'espressione del suo maggiore attivatore, MT1-MMP, e che tale effetto è preceduto dall'inibizione del legame del fattore di trascrizione Specific protein (Sp)1 al promotore del gene MT1-MMP nel nucleo di cellule endoteliali.

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

Le infezioni da Papillomavirus umani (HPV), e in particolare i tumori ad esse associati, sono molto frequenti nei pazienti con AIDS, e non sembrano diminuire con i trattamenti convenzionali (HAART). Inoltre questi pazienti, per le loro caratteristiche di immunodepressione, non possono trarre pieno vantaggio dal vaccino per l'HPV attualmente in commercio. I benefici di questa vaccinazione saranno comunque effettivi nella popolazione solo tra alcuni decenni. Gli anticorpi ricombinanti, in particolare nel formato a singola catena (scFv), sono un valido strumento per contrastare l'attività delle loro proteine "bersaglio", sia nel caso di patologie virali che tumorali. Alcuni anticorpi scFv selezionati contro le proteine di papillomavirus umano di tipo 16 vengono

studiati sia *in vitro*, per le loro capacità di neutralizzare le particelle virali o di inibire la proliferazione cellulare, sia *in vivo* in modelli preclinici, per il loro effetto antitumorale. Il fine ultimo è quello di valutare il possibile uso di questi anticorpi nella prevenzione e nel trattamento delle testoni associate a HPV, in particolare nei pazienti sieropositivi per HIV, somministrandoli come molecole purificate o come anticorpi intracellulari (*intrabodies*). Nel corso del 2012, il nostro gruppo HPV del dipartimento di Malattie Infettive, in collaborazione con l'Istituto dei tumori Regina Elena, ha condotto esperimenti per la validazione *in vivo* di un anticorpo scFv selezionato tramite tecnologia *Phage Display* contro l'oncoproteina E7 del genotipo ad alto rischio tumorale HPV16, di cui era stata precedentemente saggiata la capacità antiproliferativa *in vitro*, utilizzando un modello murino per tumori da HPV. L'anticorpo è stato espresso intracellularmente come *intrabody* in cellule tumorali (TC-1 e C3) che, se iniettate in topi C57/BL6 senza essere trattate, causano l'insorgenza di tumori sottocutanei. L'inoculo di tali cellule infettate con retrovirus esprimenti l'*intrabody* anti-E7 a localizzazione nel reticolo endoplasmatico ha invece fatto revertire la loro tumorigenicità, al punto che la maggior parte dei topi non ha sviluppato tumore o lo ha sviluppato con un ritardo di 2 settimane rispetto ai controlli. I risultati ottenuti sono promettenti per un possibile uso clinico di questo o altri anticorpi contro le proteine oncogene di HPV.

Nel corso del 2013, lo studio del potenziale antitumorale degli *intrabodies* è proseguito con la caratterizzazione di un anticorpo intracellulare in formato scFv contro la proteina E6 di HPV16, selezionato tramite la *Intracellular Antibody Capture Technology* (IACT). *In vitro* questo anticorpo, con caratteristiche di alta stabilità intracellulare, è stato saggiato in cellule HPV16-positivo particolarmente in relazione alla sua capacità di influire su proliferazione, apoptosi e morte cellulare, i principali *pathways* che vedono coinvolto il suo *target* E6. Inoltre, l'analisi della sua attività antitumorale è proseguita *in vivo* con l'osservazione dell'effetto di protezione da tumore nello stesso modello murino utilizzato per l'anticorpo anti-E7. Questi risultati incoraggiano l'uso combinato di *intrabodies* contro le due proteine oncogene di HPV16 allo scopo di ottenere un effetto antitumorale a più ampio spettro e possibilmente sinergico.

### **Attività di ricerca finanziata da Programmi differenti dal Programma Nazionale AIDS**

Queste attività si riferiscono a progetti finanziati dall'ISS o da altre Istituzioni internazionali e nazionali nel 2013, al di fuori del Programma Nazionale AIDS, nei quali l'ISS è leader e promotore o collaboratore. Le attività di ricerca sono, di seguito, brevemente descritte.

## Finanziamenti internazionali

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

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

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

Per caratterizzare il complesso Tat/Env, sono in corso studi, coordinati dal Reparto "Interazione Virus-Ospite e Core Lab. di Immunologia", del Centro Nazionale AIDS ed in collaborazione con l'Eppley Institute for Research in Cancer and Allied Diseases, University of Nebraska Medical Center (Omaha, NE), volti a: i) caratterizzare la struttura cristallografica del complesso Tat/Env; ii) approfondire gli effetti sul tropismo e l'infettività dell'HIV; iii) valutare l'impatto di questi cambiamenti sulle attività anticorpali antivirali (neutralizzanti e non neutralizzanti); iv) mettere a punto nuovi saggi per la valutazione di queste attività allo scopo di trasferirli in ambito clinico-diagnostico per la valutazione di nuovi vaccini e per il monitoraggio della persona infettata da HIV. Gli studi condotti nel 2013 hanno confermato, nonostante l'adozione di nuove strategie per l'espressione del complesso la difficoltà a coesprimere le due proteine insieme. Pertanto sono allo studio nuove strategie per superare le difficoltà finora incontrate.

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

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) come gli altri comuni patogeni infettivi guadagna l'accesso all'ospite attraverso le membrane mucosali, sia per trasmissione orizzontale (rapporto sessuale) che verticale ( parto ,allattamento al seno) e dopo una viremia iniziale può rimanere in

uno stato di latenza in diversi santuari virali. Anticorpi neutralizzanti anti-Env (NAbs) o indotti da vaccinazione o prodotti nel corso dell'infezione naturale, seppur rilevanti non sono da soli sufficienti per l'ottenimento di una protezione sterilizzante e non sono in grado di neutralizzare il virus latente nei "reservoir virali". I progressi nella patogenesi dell'HIV, hanno chiaramente indicato che anticorpi contro HIV-1 Tat e Nef sono associati alla fase asintomatica ed al un ritardo nella progressione clinica. La comprensione dei meccanismi che generano l'equilibrio tra anticorpi con diverse specificità ed attività antivirali (quali l'attività citotossica mediata da anticorpi e l'inibizione della trasmissione virale cellula-cellula) e anticorpi con attività "enhancing" dell'infezione virale, è determinante per generare nuovi antigeni vaccinali attraverso la identificazione di nuovi "B cell epitopes". Infine, la generazione di anticorpi anti-Tat e -Env di HIV-1 capaci di bloccare l'infezione rappresentano un passaggio importante anche per la generazione di interventi terapeutici non invasivi a livello delle mucose od in pazienti già esposti ad HIV. In tale ambito, il progetto coordinato dal reparto di "Retrovirologia Sperimentale e Modelli di Primati non Umani", del Centro Nazionale AIDS, ha come obiettivi: i) lo studio delle risposte umorali in scimmie vaccinate con Tat e  $\Delta$ V2-Env (Env deleto della regione V2) di HIV da sole o in combinazione, con particolare riguardo al profilo delle sottoclassi di IgG ed al loro ruolo nel controllo dell'infezione. Da questo punto di vista abbiamo dimostrato che il livello di protezione osservato nelle scimmie vaccinate con la proteina Tat di HIV è associato ad anticorpo contro Tat appartenenti alla sottoclasse IgG1 e, anche se in minor grado, IgG3 e IgG3 e ii) la generazione di anticorpi antivirali ricombinanti (mono- o bi-specifici) per interventi terapeutici (adulti, età pediatrica, gravidanza) a sostituzione o ad ausilio delle correnti terapie antiretrovirali che, seppur efficaci, si caratterizzano per la loro potenziale tossicità nei pazienti trattati. A questo proposito: a) sono state generate linee cellulari stabilmente esprimenti antigeni vaccinali ( $\Delta$ V2 Env e Tat) che possono rappresentare cellule target in un test di ADCC e che possono essere validamente utilizzate oltre ad ELISA, per lo screening di anticorpi a catena singola (scFV) prodotti in vitro come sotto descritto; b) sulla base della produzione di anticorpi in vitro determinati con metodiche immunoenzimatiche abbiamo selezionato due linee cellulari derivanti da scimmie vaccinate con Tat e  $\Delta$ V2ENV o solo con Tat e protette dopo infezione con virus chimerico HIV/SIV. Partendo da RNA estratto da queste linee cellulari, abbiamo sviluppato una metodologia molecolare per l'amplificazione tramite RT-, DNA-PCR dei frammenti anticorpali (VH/VL) e l'inserimento di VH/VL) in vettori plasmidici per l'espressione in vitro di scFV. Abbiamo creato una libreria e la prosecuzione del lavoro prevede il clonaggio, e la selezione di cloni con metodiche immunoenzimatiche per la selezione dei cloni

mostranti attività di binding verso le proteine Tat e Env di HIV. Un altro approccio alternativo che abbiamo sviluppato si è basato sulla generazione e screening di scFV ricombinanti tramite la “phage display library”. Dopo diverse selezioni, sono stati identificati, clonati e sequenziati due scFV con attività di binding contro la proteina Tat di HIV e che presentano uniche sequenze. La prosecuzione del lavoro prevede il loro inserimento nel vettore di espressione pOPE101-215Yol e la valutazione delle attività di binding e biologiche di questi due scFV.

### **European AIDS Treatment Network (NEAT)**

*Progetto finanziato dalla Comunità europea.*

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

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

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

- A) Funzionamento del Network - prevede le attività di gestione del network, come management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità;
- B) Ricerca clinica - conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati;
- C) Promozione dell’integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- D) Diffusione dell’eccellenza attraverso programmi di formazione.

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

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

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

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

Nel 2012 l'attività più rilevante è stata la realizzazione del primo grande trial randomizzato pan-europeo (NEAT-001) che compara due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e che coinvolge 92 siti clinici in 15 paesi della comunità europea. Le due strategie confrontate sono: darunavir/r + raltegravir (strategia innovativa) versus darunavir/r + emtricitabina/tenofovir (terapia standard di riferimento), somministrati per 2 anni. Oltre al "core study", sono stati pianificati 9 sottostudi su aspetti viro-immunologici, metabolici, farmacologici e riguardanti aderenza alle terapie e qualità della vita. Solo in Italia, inoltre, viene condotto un sottostudio di valutazione farmacoeconomica. Lo studio è iniziato nell'ottobre 2010. Nell'ottobre 2011 è stato completato l'arruolamento degli 800 pazienti previsti. In Italia sono stati inclusi 115 pazienti provenienti da 9 centri clinici. L'ISS partecipa attivamente alla gestione dello studio, sia con una partecipazione nel Trial Management team e nel Trial Steering Committee, sia con il coinvolgimento delle persone HIV positive nei 9 centri clinici partecipanti. Nel 2012, come previsto dal piano statistico, è stata condotta un'analisi statistica preliminare a 48 settimane di follow up. I risultati dell'analisi sono stati valutati dall>IDMC (comitato indipendente di esperti per la valutazione della safety) del NEAT 001, che non ha rilevato problemi di sicurezza in nessuno dei due trattamenti e ha raccomandato la continuazione dello studio fino alla sua fine naturale. Lo studio è terminato, come previsto, nell'ottobre 2013, quando l'ultimo paziente arruolato ha ultimato i 2 anni di trattamento. Negli

ultimi due mesi è iniziata l'analisi statistica del "core trial", con l'obiettivo di inviare un abstract alla CROI Conference di Boston, marzo 2014 (deadline per la sottomissione degli abstract: gennaio 2014).

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

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

### **EARNEST Trial**

*Progetto finanziato dalla European Developing Countries Clinical Trial Partnership*

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

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

I primi risultati (ottenuti alla 96° settimana di follow-up) dimostrano che il regime contenente un inibitore della proteasi + un inibitore dell'integrasi ed il regime standard hanno avuto un'efficacia

simile con 64% e 60% dei soggetti rispettivamente con soddisfacente risposta alla terapia, mentre il regime di monoterapia con un inibitore della proteasi ha avuto un'efficacia significativamente inferiore.

Nell'ambito del trial, l'ISS, oltre a partecipare al Coordinamento generale dello studio, è anche co-responsabile (insieme ai membri del team di uno degli ospedali ugandesi) del sotto-studio sulle secrezioni genitali che ha l'obiettivo di determinare, nei vari gruppi di trattamento, l'impatto virologico (in termini di replicazione virale e profilo di resistenze) e i livelli dei farmaci nelle secrezioni genitali. Il protocollo del sotto-studio è stato definito e approvato dal Comitato Etico Nazionale Ugandese (paese dove è stato effettuato il sotto-studio). Nel 2013 è stato completato l'arruolamento dei pazienti nel sottostudio. Complessivamente sono stati arruolati 124 pazienti (97 donne e 27 uomini). I campioni delle secrezioni genitali sono stati raccolti alla 96° settimana di trattamento. I campioni verranno quindi inviati presso il laboratorio del Dipartimento del Farmaco dell'ISS dove verranno effettuate le valutazioni virologiche e di farmacocinetica.

### **Finanziamenti Nazionali**

#### **Patient Reported Outcomes (PROs)**

*Progetto finanziato dalla Ricerca corrente ISS.*

L'attività di ricerca sui PROs (esiti riferiti dal paziente) ha l'obiettivo di utilizzare gli outcomes paziente-centrati come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari, sia nella ricerca che nella pratica clinica. In quest'ambito rientra la costruzione e la validazione di una scala di sintomi (ISS-HIV-Symptoms-Scale) concepita in base all'ipotesi, già dimostrata in numerosi studi, che un efficace controllo della sintomatologia possa migliorare la qualità di vita dei pazienti con HIV. L'attività finora svolta si è sviluppata in diverse fasi, attraverso revisioni accurate della letteratura, confronti tra esperti nel settore, focus group con i pazienti, fino alla stesura definitiva della lista e a un suo primo impiego nella pratica clinica. Nel 2013 è proseguita la raccolta dei dati per confermare la validità psicometrica dello strumento nell'individuare i sintomi che maggiormente incidono sulla qualità della vita di questi pazienti.

#### **Studio NIAQoL**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

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

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

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

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

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

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

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

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

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

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

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

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

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

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

Sulla base di questi incoraggianti risultati, l'ISS, in qualità di Sponsor, ha condotto e concluso in Italia nel corso del 2005 una sperimentazione clinica di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1 in individui sieronegativi (approccio preventivo, *ISS P-001*) e sieropositivi (approccio terapeutico, *ISS T-001*), con fondi del Ministero della Salute. I risultati ottenuti hanno dimostrato sia la sicurezza del candidato vaccinale somministrato a differenti dosi,

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

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti, il Programma di sviluppo clinico del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat è proseguito con l'attivazione della sperimentazione clinica di fase II finanziata dal Ministero della Salute, denominata ISS T-002 (EudraCT number: 2007-007200-16). Lo studio clinico, randomizzato e in aperto, che aveva l'obiettivo di valutare l'immunogenicità (endpoint primario) e la sicurezza (endpoint secondario) dell'immunizzazione terapeutica basata sulla proteina Tat in 168 soggetti HIV-1 positivi, in trattamento efficace con HAART (viremia plasmatica < 50 copie/ml nei 6 mesi antecedenti lo screening, con conta delle cellule T CD4+  $\geq$  200 cellule/ $\mu$ l e con qualunque nadir di CD4 pre- HAART) è stato recentemente completato in 11 centri clinici italiani (Ospedale Amedeo di Savoia, Torino; Fondazione S. Raffaele, Milano; Università degli Studi di Milano - Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano; Ospedale San Gerardo, Monza; "Spedali Civili", Brescia; Azienda Universitaria Policlinico di Modena, Modena; Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, Ferrara; Ospedale S.M. Annunziata, Firenze; IRCSS San Gallicano, Roma; Ospedale S. Maria Goretti, Latina; Università degli Studi di Bari "Ospedale Policlinico Consorziale", Bari). I risultati finali dello studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza dell'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, ma hanno indicato anche che questa vaccinazione è in grado di ridurre significativamente la disregolazione immunologica e l'immunoattivazione che persistono nonostante il trattamento antiretrovirale, promuovendo il ritorno del sistema immunitario all'omeostasi. Inoltre, l'immunizzazione con Tat ha indotto nel sangue periferico una riduzione significativa dei livelli di DNA provirale di HIV. Tale riduzione è associata alla presenza di anticorpi anti-Tat capaci di neutralizzare l'entrata di Env mediata da Tat in cellule bersaglio. Questi risultati confermano il ruolo centrale della proteina Tat nella patogenesi dell'infezione, della riattivazione cellulare, della trasmissione da cellula-cellula e nella formazione dei reservoir virali, e la validità di questo candidato vaccinale nell'immunizzazione terapeutica. Al fine di valutare la persistenza nel tempo degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione terapeutica con la proteina Tat, nel 2013 è stato attivato uno studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02118168) in 8 centri clinici, con l'obiettivo di estendere il follow-up dei pazienti che hanno preso parte alla sperimentazione clinica per ulteriori 2.5 anni. In particolare tale studio consentirà di acquisire informazioni sulla persistenza delle risposte anticorpali indotte dalla vaccinazione e sugli effetti nel tempo sul DNA provirale.

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

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

*Progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri*

All'inizio della terza decade dell'epidemia dell'infezione da HIV, l'evidenza dell'impatto sanitario, economico, sociale e politico di questa malattia è sotto gli occhi di tutti. Dati dell'OMS/UNAIDS indicano che alla fine del 2010 era di circa 34 milioni il numero degli individui con infezione da HIV nel mondo, con circa 3 milioni di nuove infezioni l'anno (<http://www.unaids.org>). Oltre l'80% di questi individui vive in paesi in via di sviluppo, in Asia, America Latina ed Africa, in particolare nella regione sub-sahariana.

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

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

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

Il Programma è organizzato in tre componenti: 1. Sviluppo e rafforzamento del Servizio Sanitario sudafricano; 2. Upgrading di un sito per la produzione in GMP (Good Manufacturing Practice) di vaccini; 3. Conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II in siti sudafricani

selezionati, con il vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

Le attività della Componente 1 del progetto sono focalizzate al miglioramento dei servizi offerti ai pazienti con HIV/AIDS, in particolare dei programmi di trattamento con terapia antiretrovirale. I miglioramenti sono finalizzati a massimizzare la sinergia tra i servizi offerti dal Ministero della Salute sudafricano a livello provinciale e le Cliniche. Il programma comprende differenti unità cliniche delle provincie dello Mpumalanga, Gauteng ed Eastern Cape. Queste attività sono proseguite nel corso del 2012. Nel corso del 2013 è proseguita la valutazione dei risultati dello studio clinico osservazionale ISS OBS T-004 condotto nell'ambito delle componenti 1 e 3 del progetto e concluso nel 2012, avente come obiettivo la valutazione della prevalenza di anticorpi anti-Tat in individui HIV-positivi nei siti d'intervento costituiti dalla Medunsa Clinical Research Unit (MeCRU), dell'Università del Limpopo nella provincia del Gauteng, e dal Walter Sisulu University HIV Vaccine Research Unit (WSU-HVRU) dell'Università di Walter Sisulu presso Mthatha nella Provincia dell'Eastern Cape. Sono continuate inoltre le attività di potenziamento delle capacità di ricerca clinica e di laboratorio, di miglioramento dei servizi sanitari alla popolazione e di potenziamento delle infrastrutture cliniche e di laboratorio previste dal programma. Infine è stata completata la fase di trattamento della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV in individui HIV positivi in terapia antiretrovirale (Studio ISS T-003, ClinicalTrials.gov: NCT01029548), che è stata attivata nel 2012 presso MeCRU nell'ambito della Componente 3 (trial clinico).

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

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

### *Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

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

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

ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV. Gli studi condotti dal Centro Nazionale AIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP)-2.

Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale. Questi dati hanno suggerito che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia debulking al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. E' stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, tuttora in corso, ha ricevuto un finanziamento nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed un finanziamento nell'ambito del Programma Nazionale AIDS del Ministero della Salute.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato infine concluso (2012) un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN, in donne non infettate da HIV. Il progetto si proponeva di studiare l'attività degli HIV-PI in modelli preclinici di CIN in vitro ed in vivo e di condurre studi epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove si prevede di avviare una sperimentazione clinica proof-of-concept (Lombardia ed Emilia Romagna) se verranno reperiti gli ingenti fondi necessari alla sua conduzione. I risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali in vitro ed in vivo di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova

opzione terapeutica per donne affette da displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV, sia sieronegative.

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

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

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

Si stima che, attualmente, siano presenti in Italia 150.000-170.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 in AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticate HIV positive sia di nazionalità straniera. Inoltre, i dati del Centro Operativo AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità, aggiornati al dicembre 2010, indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento.

Con la risoluzione "Health of Migrants" dell'OMS, discussa e approvata durante la 61<sup>ma</sup> assemblea mondiale OMS, nel maggio 2008, è stato sancito il ruolo della salute nella promozione del processo di integrazione e inclusione sociale dei cittadini di paesi terzi. Anche in Italia, come nel resto d'Europa, l'accesso ai servizi socio-sanitari inizia ad essere considerato un indicatore di livello primario di integrazione dei migranti. In questo quadro si inserisce il dato di diversi saggi di sorveglianza che mostra come, in Italia, la proporzione di stranieri tra le nuove diagnosi di infezione da HIV sia aumentata dall'11% nel 1992 a un massimo di 32,9% nel 2006; nel 2012 era del 25,7% (dati COA, ISS). Inoltre, la popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi anche sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). E', pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell'infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro paese, nella popolazione migrante ed in quella generale, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato.

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

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

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

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

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

Il 25% degli individui è risultato essere infettato dalla forma ricombinante CRF02\_AG, il 20% dal sottotipo G. In misura minore erano presenti diversi altri sottotipi e CRF. Infine, dei 171 migranti HIV+ arruolati, 2 sono risultati essersi infettati di recente e, nello specifico, da non più di 6 mesi

Lo studio ha evidenziato che tra la popolazione dei migranti circolano sottotipi e CRF di HIV diversi dal sottotipo B, comune tra la popolazione italiana, in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG e il sottotipo G.

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

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

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

### **Effetto dell'aplotipo MHC sulla risposta immune innata in seguito ad infezione sperimentale con SHIV<sub>SF162P4cy</sub> di macachi fascicularis provenienti dalle Mauritius.**

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

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

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

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

## **PROGRAMMI DI PREVENZIONE**

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

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

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

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

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

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

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

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

E' pertanto estremamente importante monitorare la frequenza dei differenti sottotipi di HIV nella popolazione detenuta e, conseguentemente, anche negli individui infettati da HIV nelle carceri.

In considerazione di quanto premesso e della concentrazione, nella popolazione detenuta, di un elevato numero di persone ad alto rischio di infezione non solo da HIV, ma anche da altri virus trasmessi tramite scambio di sangue o rapporti sessuali non protetti, quali HBV e HCV (persone che assumono sostanze d'abuso, migranti, persone con promiscuità sessuale, persone senza fissa dimora, persone che effettuano tatuaggi etc.) si è ritenuto opportuno condurre uno studio finalizzato alla rilevazione delle infezioni da HIV, attraverso l'impiego di test commerciali per il rilevamento nel siero/plasma degli anticorpi anti-HIV, come raccomandato dallo European Centre for Disease Prevention and Control.

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

Nel corso del progetto è stato predisposto il programma di formazione ECM previsto per gli operatori di sanità penitenziaria ed è stata svolta l'attività prevista per il raggiungimento dei risultati attesi: determinare il numero di casi di infezione da HIV e di infezioni recenti, disaggregabile per caratteristiche cliniche e comportamentali; analizzare le caratteristiche delle persone con una nuova diagnosi di sieropositività nella popolazione target; valutare la fattibilità di programmi di prevenzione mirati. Il corso di formazione è stato realizzato in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità e le Società Scientifiche SIMIT e SIMSPE.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La figura dell'ESC permette di:

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

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

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

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

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

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

## **Progetto SIALON**

*Progetto finanziato dalla Commissione Europea*

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

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

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

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

*Progetto finanziato dalla Ricerca finalizzata 2009*

Diverse tipologie di indagini epidemiologiche contribuiscono a delineare la dinamica dell'epidemia da HIV nel nostro Paese: la sorveglianza dei casi di AIDS, che fornisce informazioni sulle persone con la malattia conclamata e sui decessi ad essa correlati; la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV (1), che provvede a dare indicazioni sulle caratteristiche delle persone che contraggono attualmente l'infezione e, infine, studi di prevalenza su particolari gruppi di popolazione che forniscono una fotografia sulla diffusione dell'infezione da HIV in sottogruppi (donne in gravidanza, consumatori di sostanze per via iniettiva, donatori di sangue, maschi che fanno sesso con maschi, persone con una diagnosi di infezione sessualmente trasmessa, stranieri, carcerati) a diverso rischio di contagio.

Con l'introduzione, nel 1996, delle nuove terapie antiretrovirali (ART) è aumentata la sopravvivenza delle persone che vivono con l'HIV ed è diminuito il numero dei decessi correlati all'AIDS, trasformando così l'infezione da HIV in un'infezione cronica. Tuttavia, in Italia non sono disponibili informazioni in merito a quante sono le persone che vivono con l'infezione da HIV, quante di queste sono in trattamento antiretrovirale e quali sono le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali.

Per questo motivo è stato progettato uno studio trasversale (*Characteristics of persons with HIV and AIDS in Italy: a cross-sectional study*) mirato a stimare il numero delle persone viventi infette con l'HIV (sia persone HIV positive che persone affette da AIDS) e a descrivere il loro profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico e terapeutico.

Lo studio è gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate. In una prima fase è stata condotta un'indagine a livello nazionale per conoscere il numero dei centri clinici di Malattie Infettive, presenti in Italia che hanno in cura le persone HIV positive o in AIDS e che prescrivono e somministrano terapia antiretrovirale. I risultati di questa prima fase sono stati pubblicati nel Notiziario dell'ISS n. 26 vol 7-8. 2013.

Nel 2013 è iniziata la seconda fase dello studio. Attraverso un campionamento stratificato per aree geografiche, per Aree Funzionali Regionali (FUR) e per genere, età, nazionalità, modalità di trasmissione sono stati selezionati 12 Centri Clinici Italiani per un totale di circa 12.000 pazienti. Lo scopo di questa seconda fase è quello di ottenere un profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico delle persone che vivono con l'infezione da HIV; di stimare il numero minimo e la prevalenza delle persone che vivono con l'HIV e di

indirizzare i programmi di prevenzione verso popolazioni che risultano maggiormente colpite e ottimizzare così l'impiego delle risorse economiche per la prevenzione e per la cura.

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

*Progetto finanziato dal Dipartimento per le Politiche Antidroga*

Il progetto, gestito dal Centro Operativo AIDS del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, è mirato a promuovere ed incentivare lo screening, la diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie nei Dipartimenti delle Dipendenze.

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

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

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

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

L'obiettivo di questo studio, svolto dal Centro Operativo AIDS in collaborazione con il Dipartimento per le Politiche Antidroga, è la diffusione e promozione delle linee di indirizzo messe a punto dal DPA in collaborazione con il Ministero della Salute e il successivo monitoraggio dell'applicazione territoriale di dette linee di indirizzo e del numero delle persone tossicodipendenti

testate, l'incremento della diagnosi precoce delle principali patologie infettive correlate all'uso di sostanze stupefacenti e l'accesso precoce alle terapie antivirali.

Nel 2012 si è proceduto alla definizione della scheda raccolta dati e al tracciato record per l'invio on-line dei dati, alla organizzazione del flusso per l'invio dei dati e alla definizione dei Sert che prendono parte allo studio.

Nel 2013 è stata completata la definizione della scheda raccolta dati e del tracciato record per l'invio on-line dei dati, ed è stato organizzato il flusso per l'invio dei dati dai Sert alla ASL di Verona e da Verona all'ISS. La raccolta dei dati è iniziata nel corso del 2013 solo in pochi Sert.

### **Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione**

*Finanziato dal Ministero della Salute Progetto CCM 2012*

I dati annuali della sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti, raccolti ed aggregati a livello nazionale dal Centro Nazionale Sangue (CNS), mostrano l'esistenza di un numero di donatori confermati positivi all'infezione da HIV sia tra i donatori aspiranti o donatori alla prima donazione non differita, sia tra i donatori periodici o donatori alla prima donazione differita. In Italia, nel 2011, la prevalenza HIV tra i donatori nuovi è stata pari a 13,4 per 100.000 donatori, mentre l'incidenza HIV tra i donatori periodici è stata pari a 4,8 per 100.000 donatori. Dalla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti è emerso che i rapporti sessuali occasionali rappresentano circa il 70% dei fattori di rischio dichiarati dai donatori HIV positivi. Pertanto, seppur in presenza di accurate procedure di selezione pre-donazione, appare evidente che una quota di donatori supera la selezione non fornendo informazioni veritiere sui comportamenti a rischio. Le motivazioni della mancata dichiarazione del comportamento a rischio sono riconducibili a differenti ragioni: a) nessuna consapevolezza del rischio assunto; b) non corretta comprensione delle specifiche domande; c) timore di mancanza di riservatezza o di stigmatizzazione di un determinato comportamento. E' possibile, quindi, ipotizzare che l'elevata prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV tra i donatori di sangue sia in gran parte da attribuire ad una mancata o insufficiente percezione del rischio da parte di alcuni donatori o ad una loro erronea o insufficiente comprensione del materiale informativo e/o del questionario di pre-selezione. Questo studio osservazionale, coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) del Dipartimento di

Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, sui comportamenti a rischio di infezione dei donatori di sangue ha l'obiettivo di stimolare un miglioramento delle procedure di selezione del donatore di sangue, con particolare riferimento all'efficacia del materiale informativo e del questionario anamnestico come strumenti di intercettazione di donatori con comportamenti a rischio o ad alto rischio di contrarre l'infezione da HIV. In particolare gli obiettivi specifici dello studio sono quelli di migliorare la procedura di selezione dei donatori di sangue attraverso una più efficace identificazione dei comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV ed identificare i comportamenti sessuali a rischio di infezione da HIV assunti dai donatori nei 4 mesi precedenti la donazione e valutare la percezione del rischio da parte dei donatori stessi.

Nel 2013 sono stati organizzati corsi di formazione rivolti ai sei responsabili dell'esecuzione del progetto all'interno dei servizi trasfusionali coinvolti e al personale medico borsista incaricato alla somministrazione dei questionari e alla raccolta dei dati per o standardizzare la procedura e nello stesso tempo adeguarla alle caratteristiche organizzative di ciascun servizio trasfusionale. E' stato inoltre messo a punto il software per la raccolta e la gestione dei dati accessibile tramite pagina web dedicata ([www.studiodonatori.it](http://www.studiodonatori.it)) con accesso riservato e indipendente per ogni unità operativa. La raccolta dei dati inizierà nel 2014.

### **Progetto CASA** (progetto di ricerca operativa)

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute.*

Nella terza decade della pandemia da HIV, l'Africa subsahariana rimane la regione maggiormente colpita, nonostante le numerose iniziative internazionali dirette a contrastare la diffusione dell'infezione. La fragilità dei sistemi sanitari dell'Africa subsahariana, la scarsa integrazione dei servizi e la mancanza di finanziamenti adeguati sono i principali ostacoli alla possibilità di garantire all'intera popolazione l'accesso ai servizi di prevenzione e cura e assicurare gli stessi standard di cura dei paesi economicamente più sviluppati. In un contesto di estrema fragilità e povertà, come quello subsahariano, è centrale il ruolo assunto dalla ricerca operativa, il cui obiettivo è l'ottimale utilizzo delle risorse disponibili per una maggiore efficacia degli interventi. Il progetto denominato CASA (Cohort of African people Starting Antiretroviral therapy) è un progetto di ricerca operativa per il miglioramento della cura delle persone con infezione da HIV. Coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e finanziato dal Ministero della Salute, il progetto si sviluppa attraverso un approccio olistico che prevede la formazione del personale sanitario, il potenziamento

delle strutture laboratoristiche, il coinvolgimento delle Associazioni di persone con HIV e dei singoli pazienti, oltre ad altri interventi mirati ad ottimizzare la terapia antiretrovirale. Il primo paese coinvolto nel progetto è l'Etiopia. Il contributo italiano alla lotta alla povertà è stato, in Etiopia, di notevole rilevanza, con interventi in settori di cruciale importanza, come l'istruzione, l'energia e l'organizzazione dei servizi sanitari. La lotta all'epidemia HIV/AIDS in Etiopia rientra negli obiettivi prioritari che il nostro paese intende perseguire. Il progetto CASA è in linea con le priorità sanitarie stabilite dal Governo Etiope, che riconosce una stretta correlazione tra i miglioramenti in campo sanitario e lo sviluppo economico del paese. Esso è svolto in partenariato tra Istituto Superiore di Sanità, Makelle University e Tigray Health Bureau (THB). Quest'ultimo ha la piena ownership del progetto. Il progetto CASA ha l'obiettivo generale di arrestare e invertire, in Etiopia, la diffusione dell'infezione da HIV e delle principali malattie ad essa associate. Obiettivo specifico del progetto è quello di migliorare la qualità della cura dei pazienti con infezione da HIV (e patologie ad essa associate) presso le strutture sanitarie partecipanti allo studio. Sono attesi risultati in termini di maggiore competenza del personale sanitario, miglioramento delle strutture di laboratorio, aumento della *retention in care* del paziente e maggiore abilità del personale sanitario nella raccolta dei dati epidemiologici nel corso della comune pratica clinica. Nel 2013 è proseguita l'attività formativa svolta in loco dal personale ISS nel corso delle periodiche missioni. E' stato inoltre definito l'iter organizzativo e procedurale per l'affiancamento di medici infettivologi italiani al personale sanitario etiope. Al programma formativo svolto in loco dal personale ISS, è stato associato un piano di formazione a distanza, realizzato attraverso l'impiego di una piattaforma e-learning (gestita dall'ISS) e l'utilizzo di altro materiale tecnologico (DVD). Nel corso del 2013, l'ISS ha continuato a fornire apparecchiature, materiali di consumo e supporto tecnico adeguati allo sviluppo del progetto. L'Istituto ha inoltre proseguito l'attività di coordinamento relativa alla raccolta multicentrica di dati epidemiologici su pazienti con HIV che hanno intrapreso il trattamento antiretrovirale presso quattro centri clinici (Tigray, Etiopia) partecipanti allo studio.

## **Progetto ESTHER**

*Progetto finanziato dal Ministero della Salute*

Il Programma Europeo ESTHER è stato creato nel 2001. L'accordo fondante è stato firmato a Roma, dai Ministri della Sanità Italiano e Francese. Il progetto ESTHER-Italia è inserito all'interno di un progetto europeo (Alleanza ESTHER) dove altri paesi europei sono gemellati con strutture africane per la messa a punto di progetti per la prevenzione e il controllo dell'HIV/AIDS.

All'interno dell'Alleanza ESTHER sono previste attività collaborative tra i diversi gruppi europei per la realizzazione di progetti da svolgere nei paesi africani.

Obiettivo generale del progetto, in linea con il 6° obiettivo di Sviluppo del Millennio, è quello di contribuire a fermare ed invertire la diffusione dell'infezione da HIV attraverso la realizzazione di attività finalizzate ad un maggior controllo della malattia in termini di assistenza e cura. Il Progetto si è esteso a diversi Paesi Europei (Spagna, Portogallo, Grecia, Germania, Norvegia, Lussemburgo) oltre all'Italia, che ha da subito partecipato attivamente, anche grazie ad un finanziamento del Ministero della Salute all'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto si avverrà, per tutta la sua durata, di un centro di coordinamento con sede presso l'Istituto Superiore di Sanità con funzioni di supervisione e di monitoraggio di tutte le attività previste dal progetto. I risultati prodotti beneficeranno la popolazione con HIV/AIDS dei paesi dell'Africa subsahariana che riceveranno vantaggi a medio-lungo termine sia in termini di riduzione della probabilità di decesso o morbosità, sia attraverso il miglioramento della loro qualità di vita.

CENTRO ITALIANO	CENTRO AFRICANO	NAZIONE
-----------------	-----------------	---------

La partecipazione italiana all'Alleanza Europea ESTHER si basa attualmente su una rete di diversi centri clinici italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana (tabella). Obiettivo principale del progetto è contribuire alla diminuzione della prevalenza di popolazione infetta da HIV e al rallentamento della progressione della malattia nei paesi sub-sahariani. I centri clinici italiani, in misura diversa e con diverse modalità di approccio alle specifiche problematiche sanitarie locali, hanno finora contribuito allo sviluppo del progetto attraverso attività assistenziali, didattiche e di ricerca, di seguito brevemente descritte:

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

#### **ESTHER-Italia: centri partecipanti**

Istituto Nazionale Malattie Infettive, Roma	Dodoma Hospital	TANZANIA
Istituto Superiore di Sanità, Roma	Joint Clinical Research Centre, Kampala	UGANDA
Istituto Superiore di Sanità, Roma	One referral hospital, 2 district hospitals, 4 health centers, Tigray	ETIOPIA
	Iconda Hospital	TANZANIA
Ospedale Sacco, Malattie Infettive, Milano	Charlotte Maxele Hospital, Johannesburg	SUD AFRICA
Università Tor Vergata, Rome	Machava Health Center, Maputo	MONZAMBICO
Università di Genova, Malattie Infettive	Hopital Militaire des Armees, Pointe Noire	REPUBBLICA DEL CONGO
Università di Brescia, Malattie Infettive	Centre Medical San Camille, Ouaga Dougu	BURKINA FASO
Università di Milano, Malattie Infettive	Ceo e Terras Hospital, Bissau	GUINEA BISSAU
Istituto Superiore di Sanità, Roma		LIBERIA

### **RICERCA PSICO-SOCIO-COMPORTAMENTALE**

All'interno dell'Istituto Superiore di Sanità, la ricerca psico-socio-comportamentale nell'area delle Infezione Sessualmente Trasmesse, con particolare riferimento all'HIV è svolta dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI).

I principali Progetti condotti nell'anno 2013 sono di seguito sintetizzati:

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

*Progetto promosso dal Ministero della Salute*

Il Progetto, coordinato nel nostro Paese, fin dal 1997 dall'UO RCF, si colloca all'interno di un più ampio Progetto Europeo che, inizialmente (1991) ha visto il coordinamento dell'Olanda e, a partire dal 2007, quello della Germania (Ethno-Medical Centre di Hannover – [EMZ]). L'obiettivo generale è quello di realizzare campagne di prevenzione e di informazione sull'infezione da HIV/AIDS per le popolazioni "mobili", nei paesi dell'Unione Europea, attraverso l'istituzione all'interno di ogni Stato, di un National Focal Point (NFP).

A tale struttura è affidato il compito di:

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

Il National Focal Point italiano costituito attualmente da 70 esperti appartenenti a strutture pubbliche e non governative, nonché da referenti di comunità di stranieri, di 13 differenti regioni, conduce numerosi studi e progetti di ricerca concernenti la promozione e la tutela della salute delle persone immigrate nello specifico ambito delle malattie infettive. Inoltre, svolge attività di formazione/aggiornamento per gli operatori socio-sanitari, nonché attività di consulenza per il Ministero della Salute nell'area della interculturalità (<http://www.iss.it/binary/urcf/cont/SINTESI DELLE ATTIVITA DELL ITALIAN NFP INFECTIOUS DISEASES AND MIGRANT 1997 2013.pdf>)

Nell'ambito delle attività di ricerca particolare attenzione si sta indirizzando verso il tema dell'accesso alle strutture sanitarie da parte delle persone migranti presenti nei Paesi dell'Unione Europea. In tale prospettiva è prevista, per il 2014, la collaborazione del Network al progetto *aMASE – advancing Migrant Access to health Services i Europe*. Questa indagine si occuperà di rilevare gli elementi di criticità che potrebbero impedire alle persone migranti, presenti in Europa, di accedere ai Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'HIV e, più in generale per la cura delle infezioni sessualmente trasmesse. Il Progetto sarà coordinato da University College London (UK) e da Instituto de Salud Carlos III Centro Nacional di Epidemiologia di Madrid (ES).

**Il Web: un nuovo alleato contro l'AIDS. Gestione dei flussi informativi Web per supportare le campagne informativo-educative sull'HIV e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse promosse dal Ministero della Salute**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Obiettivo: Sperimentare un modello per l'amplificazione e l'ottimizzazione di interventi d'informazione sull'infezione da HIV e sulle Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST), integrando le Campagne Informativo-Educative del Ministero della Salute con la messa a punto di una strategia comunicativa web 2.0 da sviluppare nel tempo attraverso differenti modalità e canali comunicativi.

## **Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Obiettivo: Sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili. Lo svolgimento del Progetto consentirà di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Il Sistema di Sorveglianza, utilizzando indicatori forniti dall'ECDC potrà essere confrontato con altri Sistemi attivi in Europa e, pertanto, il quadro epidemiologico fornito periodicamente dall'ISS agli Organismi internazionali potrà risultare più completo e articolato.

## **PPC 2 LEARNING – Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanze stupefacenti**

*Progetto promosso e finanziato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per le Politiche Antidroga*

Il progetto, svolto in collaborazione con il Centro Operativo AIDS/Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ha come obiettivo la realizzazione di un Coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la Prevenzione delle Patologie Correlate che raggruppi tutte le Regioni e Province autonome, al fine di realizzare un modello nazionale che faccia riferimento a linee di indirizzo concordate e condivise con le Regioni e PA, che possa successivamente trasferito a tutti i servizi pubblici che si occupano di tossicodipendenza.

## **Collaborazione al Progetto europeo MEET - Meeting the health literacy needs of immigrant populations**

*Progetto promosso e finanziato dall'azione GRUNDTVIG Multilateral projects – Lifelong Learning Programme - Europe*

Obiettivo: Introdurre la figura dell'Educatore di Salute di Comunità (Community Health Educator ) presente già da diverso tempo nel sistema sanitario del Regno Unito, al fine favorire interventi di promozione della salute nelle comunità dei migranti per:

- rafforzare la cultura della salute attraverso la promozione di informazione, orientamento e accesso ai servizi;
- migliorare le competenze culturali e comunicativo-relazionali degli operatori;
- attivare la Rete tra le comunità di immigrati, i servizi sanitari, gli operatori delle istituzioni locali e regionali operanti nel settore sanitario.

Il Progetto MEET, coordinato da OXFAM Italia di Arezzo, coinvolge il Centro Nazionale AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità e vede la partecipazione di Austria, Spagna, Cipro e Regno Unito.

### **Ampliamento e consolidamento della Rete italiana dei servizi di counselling telefonico per la messa a punto di interventi di prevenzione dell'infezione da HIV – terminato il 31 gennaio 2013**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Obiettivo: Promuovere strategie di prevenzione dell'infezione da HIV attraverso il contributo della Rete Nazionale dei Servizi di Counselling Telefonico (ReTe AIDS) coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità. Tale Network è costituito da 22 Servizi di HIV/AIDS counselling telefonico appartenenti sia a Strutture Pubbliche, sia a Organizzazioni Non Governative presenti in 13 regioni.

Al termine del Progetto, 19 Servizi di HIV/AIDS/IST Counselling Telefonico (compreso il Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'Istituto Superiore di Sanità) hanno concordato l'estrema utilità di far parte della ReTe AIDS (attualmente non sostenuto da alcuna forma di finanziamento). Tale decisione è nata dalla consapevolezza che per intervenire efficacemente nella lotta all'AIDS/IST occorrono strategie di intervento ben definite e concordate (counselling telefonico), medesimi strumenti operativi (software di data entry), condivisione e scambio tra esperti del settore.

### **Applicazione del Modello Operativo per favorire interventi di prevenzione dell'infezione da HIV e della Tuberculosis in fasce di popolazioni migranti – terminato il 13 aprile 2013**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Obiettivo: Applicazione sul campo dei principi, delle strategie operative e delle metodologie comunicativo-relazionali individuate nel Modello Operativo per la diagnosi e per la presa in carico

della persona immigrata con patologia infettiva messo a punto dai ricercatori dell'UO RCF con il contributo dell' Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant.

La conduzione del Progetto, in quattro differenti Servizi sanitari della Regione Lazio, ha consentito di definire le fasi principali del Modello Operativo comunicativo-relazionale in contesti dove risulta necessario fornire risposte puntuali e tempestive a complesse problematiche di salute legate alla prevenzione, diagnosi e cura di patologie fortemente stigmatizzanti, quali le malattie infettive. Si tratta di un protocollo di riferimento che costituisce una mappa concettuale per gli operatori del settore, in quanto fornisce loro un aiuto nel processo di preparazione del *setting* interno ed esterno, nonché nelle diverse fasi: accoglienza, proposta dell'accertamento diagnostico, comunicazione della diagnosi, presa in carico e concordanza del processo terapeutico. Infatti, per ogni fase vengono definite le procedure (azioni) replicabili, ma al tempo stesso, adattabili ogni volta alla singola persona, alla sua storia, al contesto socio-culturale di appartenenza, alla sua specifica situazione e all'intervento sanitario richiesto.

L'applicazione sistematica del Modello proposto potrebbe rappresentare per i diversi operatori coinvolti anche uno strumento di auto-osservazione per la verifica del proprio operato. In quest'ottica, quindi, l'attenzione è posta oltre che sulla persona migrante portatrice di bisogni e sulla percezione del proprio stato di salute (*illness*), anche sull'operatore con la sua *expertise* e con la concezione della malattia secondo canoni biomedici (*disease*). Conseguentemente, la relazione professionale si arricchisce, viene personalizzata, perde la dimensione stereotipata rispondente a compiti precostituiti e si definisce come realmente interculturale.

### **Individuazione di indicatori di processo e di outcome nell'intervento di counselling telefonico mirato alla prevenzione delle infezioni sessualmente trasmesse – terminato il 19 settembre 2013**

*Progetto promosso e finanziato dal Ministero della Salute*

Obiettivo: Individuare indicatori specifici e valutare il processo e l'efficacia dell'intervento di HIV/AIDS/IST counselling telefonico nella relazione professionale tra operatore socio-sanitario impegnato nelle Help-line e persona a rischio o con patologie sessualmente trasmesse, attraverso il coinvolgimento della Rete dei Servizi HIV/AIDS/IST counselling (ReTe AIDS). Il Progetto ha consentito di mettere a punto strumenti di raccolta dati e scale di valutazione delle differenti fasi dell'intervento di counselling telefonico che potranno essere utilizzati anche in altri studi.

Un ulteriore valore aggiunto del Progetto consiste nell'aver permesso agli esperti di elaborare un linguaggio comune in merito a come vada inteso l'intervento di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, nonché quali siano le fasi e i passaggi di tale intervento e di quali strumenti dotarsi per poter valutare l'effettiva efficacia del counselling in questa specifica area sanitaria.

Alla luce dei risultati finora raggiunti, potrebbe essere di grande rilevanza scientifica approfondire ulteriormente lo studio del processo di valutazione dell'intervento di HIV/AIDS/IST Counselling telefonico, coinvolgendo altri Servizi.

**ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E DI CONSULENZA (UO RCF)**

Alcuni ricercatori dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione-Formazione del MIPI svolgono, dal 1991, attività di formazione/aggiornamento e consulenza, intra ed extramurale, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling vis à vis e telefonico rivolto ad operatori psico-socio-sanitari del Servizio Sanitario Nazionale, di ONG e di Associazioni di Volontariato impegnati in differenti ambiti, riguardanti le malattie infettive con particolare riferimento alla prevenzione dell'HIV/AIDS e più in generale delle infezioni sessualmente trasmesse. Nel tempo sono stati formati e aggiornati un totale di oltre 9.050 operatori, impegnati in differenti strutture del Servizio Sanitario nazionale e in Organizzazioni non Governative. In particolare, nel 2013 sono stati svolti a livello intramurale tre corsi di formazione che hanno coinvolto circa 100 operatori in totale.

A livello extramurale, nel 2013 sono stati invece realizzati undici corsi di formazione in differenti aree geografiche italiane per un totale di 450 operatori psico-socio-sanitari formati.

Nell'anno 2013 l'attività di consulenza è stata svolta con il Ministero della Salute, con Università statali e, trasversalmente, con altri Dipartimenti dell'Istituto Superiore di Sanità.

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

Il Reparto "Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo", del Centro Nazionale AIDS dell'ISS è coinvolto nel controllo dei presidi diagnostici di laboratorio per l'infezione da HIV. Pertanto, nel corso del 2013, sono continuati gli studi per l'aggiornamento sulle nuove metodiche e le strategie per la diagnosi di infezione da HIV.

## *PRODUZIONE BIBLIOGRAFICA PIU' RILEVANTE*

Nel corso del 2013, le attività dei ricercatori dell'ISS, nei campi descritti in questa relazione, hanno prodotto lavori pubblicati su riviste internazionali e nazionali, riportate in Pub-Med, molte delle quali con alto "impact factor", a testimonianza della qualità della ricerca, della sorveglianza e dell'intervento condotti in ISS.

Tuttavia, preme fare presente che la produzione scientifica sull'HIV/AIDS di ricercatori dell'ISS, ed in genere in Italia, si è andata assottigliando negli anni (come evidenziato dalla diminuzione delle voci bibliografiche anno per anno riportata nelle relazioni precedenti), non certamente per incapacità dei gruppi di ricerca, ormai consolidati negli anni a livello scientifico ed etico, ma come inevitabile conseguenza degli scarsi finanziamenti di nuovi progetti per la ricerca e per la sorveglianza sull'HIV/AIDS erogati. La ridotta capacità dei ricercatori di pubblicare nuovi dati e scoperte, porta, a sua volta, ad una difficoltà sempre crescente ad accedere a fondi internazionali (europei e di organizzazioni e istituzioni extraeuropee), il cui ottenimento si basa, come noto, oltre che sulle credenziali di alta qualità scientifica, anche sulla produzione bibliografica dei gruppi proponenti.

Infine, va evidenziato che, nonostante i dati nazionali ed internazionali indichino che l'AIDS non è una malattia sotto completo controllo, i finanziamenti per la sua sorveglianza, in Italia, in particolare per il monitoraggio delle nuove forme molecolari del virus che si stanno sempre più diffondendo sul territorio nazionale, sono scarsi e non corrispondono alle esigenze di prevenzione dell'infezione, che, ad oggi, è ancora l'intervento più energico per limitare la diffusione dell'infezione e controllarne il carico economico sul Sistema Sanitario Nazionale.

Si riportano, di seguito, alcune tra le più significative pubblicazioni sull'HIV/AIDS dell'anno 2013 da parte dei ricercatori ISS.

1. Accardi L, Paolini F, Mandarino A, Percario Z, Bonito PD, Carlo VD, Affabris E, Giorgi C, Amici C, Venuti A. In vivo antitumor effect of an intracellular single-chain antibody fragment against the E7 oncoprotein of Human Papillomavirus 16. "Int J Cancer", doi: 10.1002/ijc.28604. Epub 2013 Nov 26.
2. Baroncelli S(1), Galluzzo CM, Andreotti M, Pirillo MF, Fragola V, Weimer LE, Giuliano M, Vella S, Palmisano L. HIV-1 coreceptor switch during 2 years of structured treatment interruptions. "Eur J Clin Microbiol Infect Dis", 32:1565-70, 2013.
3. Baroncelli S, Mezzaroma I, Fantauzzi A, Galluzzo CM, Antoni AD, Vullo V, Francisci D, Ladisa N, Vivarelli A, Cirioni O, Sighinolfi L, Weimer LE, Fragola V, Fidanza R, Cara A, Palmisano L. No evidence of autoimmune disorders in antiretroviral-experienced HIV-1-infected individuals after long-term treatment with raltegravir. "Antivir Ther", 18:321-7, 2013.
4. Baroncelli S, Villani P, Galluzzo CM, Cavalli A, Volpe A, Francisci D, Vivarelli A, Sozio F, Tedeschi S, Cirioni O, Sighinolfi L, Cusato M, Pirillo MF, Weimer LE, Fragola V, Parruti G, Regazzi M, Florida M. Interindividual and Intraindividual Variabilities of Darunavir and Ritonavir Plasma Trough Concentrations in Multidrug Experienced HIV Patients Receiving Salvage Regimens. "Ther Drug Monit." 35(6):785-90, 2013.
5. Bona R, Baroncelli S, D'Ettoire G, Andreotti M, Ceccarelli G, Filati P, Leone P, Blasi M, Micheli Z, Galluzzo CM, Mallano A, Vullo V, Cara A. Effects of raltegravir on 2-long terminal repeat circle junctions in HIV type 1 viremic and aviremic patients. "AIDS Res Hum Retroviruses", 29:1365-9, 2013.
6. Bordoni V, Castelli G, Montesoro E, Federico M, Sacchi A, Morsilli O, Agrati C, Martini F, Chelucci C. HIV impairs CD34+ derived monocytic precursors differentiation into functional dendritic cells. "Int. J. Immunopathol Pharmacol", 26:717-24, 2013.

7. Camoni L, Boros S, Regine V, Ferri M, Santaquilani M, Pugliese L, Suligo B. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2012. "Notiziario ISS", Volume 26, numero 9, supplemento 1, 2013.
8. Camoni L, Raimondo M, Regine V, Salfa MC, Suligo B; regional representatives of the HIV Surveillance System. Late presenters among persons with a new HIV diagnosis in Italy, 2010-2011. "BMC Public Health", 27;13:281, 2013.
9. Camoni L, Regine V, Boros S, Salfa MC, Raimondo M, Suligo B. AIDS patients with tuberculosis: characteristics and trend of cases reported to the National AIDS Registry in Italy--1993-2010. "Eur J Public Health", 23(4):658-63, 2013.
10. Columba Cabezas S, Federico M. Sequences within RNA coding for HIV-1 Gag p17 are efficiently targeted to exosomes. "Cell Microbiol". 15:412-29, 2013.
11. Cortecchia S, Galanti G, Sgadari C, Costa S, De Lillo M, Caprara L, Barillari G, Monini P, Nannini R, Ensoli B, Bucchi L. Follow-up study of patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 overexpressing p16Ink4a. "Int J Gynecol Cancer", 23:1663-9, 2013.
12. Dupuis ML, Ascione A, Palmisano L, Vella S, Cianfriglia M. Raltegravir does not revert efflux activity of MDR1-P-glycoprotein in human MDR cells. "BMC Pharmacol Toxicol", 20:14:47, 2013.
13. Floridia M, Mastroiacovo P, Tamburrini E, Tibaldi C, Todros T, Crepaldi A, Sansone M, Ficon M, Liuzzi G, Guerra B, Vimercati A, Vichi F, Vicini A, Pinnetti C, Marconi AM, Ravizza M. Birth defects in a national cohort of pregnant women with HIV infection in Italy, 2001-2011. "BJOG" 120(12):1466-75, 2013.

14. Floridia M, Ravizza M, Masuelli G, Dalzero S, Pinnetti C, Cetin I, Meloni A, Spinillo A, Rubino E, Francisci D, Tamburrini E. Body mass index and weight gain in pregnant women with HIV: A national Study in Italy. "Clinical Infectious Diseases" 56:1190-3, 2013.
15. Fragale A, Marsili G and Battistini A. Genetic and epigenetic regulation of Interferon Regulatory Factor expression: implications in human malignancies. "Genetic Syndromes & Gene Therapy" in press, 2013.
16. Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagnò JB, Maulidi M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P, Pirillo MF, Amici R, Ceffa S, Vella S, Palombi L, Marazzi MC. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. "PLoS ONE" 8(7):e68950, 2013.
17. Hall HI, Halverson J, Wilson DP, Suligoi B, Diez M, Le Vu S, Tang T, McDonald A, Camoni L, Semaille C, Archibald C. Late diagnosis and entry to care after diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a country comparison. "PLoS One" 5, 8(11):e77763, 2013.
18. Jung-Hyun L, Wittki S, Brau T, Dreyer FS, Kratzel K, Dindorf J, Johnston ICD, Gross S, Kremmer E, Zeidler R, Schlotzer-Schrehardt U, Lichtenheld M, Saksela K, Harrer T, Schuler G, Federico M, Baur AS. HIV Nef-Associated Paxillin and Pak1/2 Regulate Activation and Secretion of TACE/ADAM10 Proteases. "Molecular Cell", 49: 668-679, 2013.
19. La Rosa G, Fratini M, Accardi L, D'Oro G, Della Libera S, Muscillo M, Di Bonito P. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses detected in raw sewages. "PLoS One", 8:e52391, 2013.
20. Liuzzi G, Pinnetti C, Floridia M, Tamburrini E, Masuelli G, Dalzero S, Sansone M, Giacomet V, Degli Antoni AM, Guaraldi G, Meloni A, Maccabruni A, Alberico S, Portelli V, Ravizza M. Pregnancy outcomes in HIV-infected women with advanced age (>35 years). "HIV Clinical Trials" 14 (3): 110-119, 2013.

21. Luzi AM, Colucci A, Schwarz M, Pasqualino G, Pugliese L, Pompa MG, Rezza G, Suligoï B. L'accesso alle cure per la persona straniera: indicazioni operative. Roma: Istituto Superiore di Sanità. "Not Ist Super Sanità", 26:14-16, 2013.
22. Luzi AM, Pasqualino G, Pompa MG, Pugliese L, Rezza G, Schwarz M, Suligoï B. L'accesso alle cure per la persona straniera: indicazioni operative. Roma: Istituto Superiore di Sanità. "Not Ist Super Sanità" (suppl), 2013.
23. Mulieri I, Gallo P, Fanales-Belasio E, Colucci A, D'Ippoliti A and Luzi AM. Sexual behaviours of clients of sex workers reported within phone calls at HIV/AIDS/STIs Italian Helpline. "Ann Ist Super Sanità", 49: 183-189, 2013.
24. Olivani P, Codecasa L, Colucci A, Della Valle S, Mai L, Marceca M, Paizzut D, Sachsel E. The tubercular disease in immigrants without documents: new diagnostic settings adppte in Milan, Italy. "Ann Ig", 25:493-500, 2013. doi:10.7416/ai.2013.1949.
25. Perrotti E, Marsili G, Sgarbanti M, Remoli AL, Fragale A, Acchioni C, Orsatti R, Battistini A. IRF-7: an antiviral factor and beyond. "Future Virology", 8:1-14, 2013.
26. Regine V, Raimondo M, Camoni L, Salfa MC, Gallo P, Colucci A, Luzi AM, Suligoï B. Low perception of sexual behaviours at risk for human immunodeficiency virus infection among blood donors who call the AIDS/STI Help Line in Italy. "Blood Transfus", (4):575-9, 2013.
27. Rondy M, Wiessing L, Hutchinson SJ, Matheï C, Mathis F, Mravcik V, Norden L, Rosińska M, Scutelnicuic O, Suligoï B, Vallejo F, VAN Veen M, Kretzschmar M. Hepatitis C prevalence in injecting drug users in Europe, 1990-2007: impact of study recruitment setting. "Epidemiol Infect", 141(3):563-72, 2013.

- 28.Sgarbanti M and Battistini A. Therapeutics for HIV-1 reactivation from latency. “Current Opinion in Virology”, 3:394–401, 2013.
- 29.Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, Stellacci E, Mai A, Rotili D, Perrotti E, Acchioni C, Orsatti R, Iraci N, Ferrari M, Borsetti A, Hiscott J, Battistini A : Ikb kinase  $\epsilon$  targets interferon regulatory factor 1 in activated T lymphocytes. “Mol Cell Biol” doi: 10.1128/MCB.01161-13. Epub 2013.
- 30.Spadaro F, Cecchetti S, Purificato C, Sabbatucci M, Podo F, Ramoni C, Gessani S, Fantuzzi L. Nuclear phosphoinositide-specific phospholipase C  $\beta$ 1 controls cytoplasmic CCL2 mRNA levels in HIV-1 gp120-stimulated primary human macrophages. “PLoS One”, 8:e59705, 2013.
- 31.Suligo B, Pupella S, Regine V, Raimondo M, Velati C, Grazzini G.Changing blood donor screening criteria from permanent deferral for men who have sex with men to individual sexual risk assessment: no evidence of a significant impact on the human immunodeficiency virus epidemic in Italy.“Blood Transfus”, (3):441-8, 2013.
- 32.Suligo B, Salfa MC, Mariani L, Corsini D, Timelli L, Fattorini G, Vittori G.A new surveillance gynecological network to assess the incidence and prevalence of genital warts in the Italian female population: lessons learned.“Minerva Ginecol”, 65(5):577-85, 2013.
- 33.Taglieri F M, Colucci A, Barbina D, Fanales-Belasio E. and Luzi A M. Communication and cultural interaction in health promotion strategies to migrant populations in Italy: the cross-cultural phone counselling experience. “Ann Ist Super Sanità”. 49:138-142, 2013. doi: 10.4415/ANN\_13\_02\_05.
- 34.Vickerman P, Martin NK, Roy A, Beattie T, Jarlais DD, Strathdee S, Wiessing L, Hickman M; EMCDDA Collaborative Group. Is the HCV-HIV co-infection prevalence amongst injecting drug

users a marker for the level of sexual and injection related HIV transmission? “Drug Alcohol Depend”,132(1-2):172-81, 2013.

35. Weimer LE, Florida M, Bucciardini R et al. Limited occurrence of new grade 3-4 toxicity events with salvage regimens based on raltegravir and/or maraviroc: 96 weeks data from the ISS NIA cohort study. “New Microbiol” 36 (Suppl.1): 131-2, 2013.