

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'  
VI PROGRAMMA NAZIONALE DI RICERCA SULL'AIDS - 2006

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo d'assoluta preminenza nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista internazionale "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema. 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 centri 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.

Il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS gode di un finanziamento (10 milioni di euro), che risulta ulteriormente ridotto rispetto ai precedenti programmi. Pertanto, nella scelta dei temi del bando, si è tenuto conto sia della limitata disponibilità economica e si è preferito limitare e circoscrivere temi prioritari sui quali concentrare l'azione di ricerca, tenendo conto sia degli avanzamenti delle conoscenze scientifiche a livello internazionale che dei risultati delle ricerche finanziate nell'ambito di questo Programma di Ricerca. Queste sono desumibili sia attraverso le pubblicazioni indicizzate prodotte dai singoli gruppi destinatari di finanziamenti di ricerca, che dai risultati presentati nel Progress Report Meeting svoltosi nel Maggio 2005 presso l'Istituto Superiore di Sanità.

In sede di valutazione delle Proposte di Ricerca saranno privilegiati, per l'eventuale prosecuzione, quelle proposte che hanno raggiunto una dimensione rilevante sia in termini di risultati ottenuti che di integrazione nella ricerca internazionale. Alla luce della ridotta disponibilità economica, si cercherà di limitare al massimo il finanziamento di più proposte

che affrontino la stessa problematica e si incoraggerà la formazione di azioni concertate composte da diversi gruppi di ricerca coinvolti in attività nello stesso campo per un finanziamento quanto più possibile adeguato, come suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS (Ministero della Salute). Pertanto proposte di progetti multicentrici, consorzi e progetti ancora attuali che dispongano già di cofinanziamenti e/o siano parte di progetti già finanziati da altre Istituzioni nazionali ed internazionali, saranno privilegiati per il finanziamento.

Infine, per quanto riguarda le proposte che affrontano aspetti assistenziali e psicosociali, sarà valutata particolarmente la qualifica dei proponenti in termini di documentata capacità di pianificare e gestire la ricerca e di produrre pubblicazioni su riviste indicizzate di settore. La ricerca sulla prevenzione necessita una particolare attenzione soprattutto per quanto riguarda lo sviluppo dell'intervento e la valutazione dei risultati, secondo criteri adottati in campo internazionale.

Contrariamente a quanto avvenuto nell'ultimo Programma di Ricerca e seguendo le indicazioni della Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS, è fatta una ripartizione preventiva del finanziamento tra ricerca extramurale (€7.700.000,00) e ricerca intramurale dell'ISS (€2.300.000,00).

Il bando in oggetto si applica, pertanto, solo al finanziamento extramurale ripartito nei diversi Progetti secondo la seguente articolazione:

**FINANZIAMENTO COMPLESSIVO EXTRAMURALE €7.700.000,00**

#### **PROGETTI**

1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS

Finanziamento previsto: €616.000,00

2) Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS

Finanziamento previsto: €2.533.000,00

3) Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV

Finanziamento previsto: €1.540.000,00

4) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV

Finanziamento previsto: €1.155.000,00

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

Finanziamento previsto: €1.386.000,00

6) Aspetti assistenziali e psicosociali

Finanziamento previsto: €470.000,00

1) Progetto: Epidemiologia dell'HIV/AIDS

*L'approccio epidemiologico ha fornito un importante contributo all'aumento delle conoscenze che si è verificato nell'area delle infezioni da HIV. In particolare, la maggior parte dei progetti sinora realizzati si sono configurati come ricerca applicata, e alcuni di questi hanno avuto indubbe ricadute di sanità pubblica. L'applicazione di metodi epidemiologici adeguati si rende, infatti, necessaria, tra l'altro, per ottenere stime accurate sulla diffusione dell'infezione da HIV nel nostro Paese, nonché sulla prevalenza ed incidenza d'infezioni in particolari gruppi di popolazione, per identificare fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV e loro eventuali modificazioni, per ottenere stime sempre più affidabili del tempo d'incubazione dell'AIDS e dei tempi di sopravvivenza delle persone con infezione da HIV, per stimare l'effetto di popolazione delle terapie anti-retrovirali, per valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione.*

*Tali obiettivi si possono ottenere ricorrendo a diversi disegni dello studio. In particolare, gli studi osservazionali di tipo trasversale o longitudinale permettono di*

*ottenere stime di frequenza dell'infezione (es., prevalenza e incidenza) e rappresentano un indispensabile complemento alle attività routinarie della sorveglianza epidemiologica, fornendo informazioni più dettagliate sulle dinamiche epidemiche, e permettendo di verificare le stime basate sui risultati dei modelli matematici. Inoltre, l'adozione d'adeguati disegni di tipo longitudinale è indispensabile al fine di identificare i fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione da HIV in diversi gruppi di popolazione, e quantizzare il rischio per singola esposizione. Gli studi di coorte su persone con infezione da HIV rendono possibile lo studio sui tempi d'incubazione della malattia (qualora la data della sierconversione sia nota), lo studio sull'effetto di determinanti dell'evoluzione della malattia da HIV (fattori dell'agente virale o dell'ospite), la predittività dei parametri clinici e di laboratorio e la valutazione longitudinale di questi ultimi, nonché la stima dell'effetto delle terapie a livello di popolazione.*

*Rilevante attenzione sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare lo studio dell'andamento delle resistenze ai farmaci antiretrovirali e della circolazione dei sottotipi di HIV.*

*Il progetto di ricerca epidemiologica, che prevede inoltre la realizzazione di azioni concertate, con particolare riguardo all'epidemiologia dell'HIV e di infezioni correlate nei paesi in via di sviluppo, all'epidemiologia molecolare, e ai metodi diretti e indiretti di stima dell'andamento dell'infezione da HIV in Italia, si articola, quindi, secondo alcune linee principali che configurano obiettivi prioritari che si pongono di valutare alcuni aspetti dell'epidemiologia dell'infezione da HIV e virus correlati.*

#### **Obiettivi:**

- 1.1 Stime della diffusione e dell'andamento e dei determinanti dell'infezione da HIV: metodi innovativi per la sorveglianza e la stima dei livelli d'infezione da HIV;
- 1.2 Storia naturale dell'infezione da HIV ed effetto di popolazione della terapia antiretrovirale.
- 1.3 Epidemiologia molecolare dell'HIV.

Finanziamento previsto: € 616.000,00

## 2) Progetto: Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS

*La ricerca sugli aspetti virologici ed immunologici dell'infezione da HIV in questi ultimi anni ha sicuramente prodotto un insieme di conoscenze rilevanti per la comprensione della natura dell'agente infettante, delle sue interazioni con le cellule target e degli eventi associati alla progressione verso l'AIDS. Tali informazioni sono state fondamentali per l'avvio di nuove strategie di intervento. Per esempio, i progressi nell'individuazione di nuovi farmaci antivirali e di schemi di terapia combinata, così come l'avvio di protocolli di immunoterapia genica, sono stati possibili grazie alla conoscenza della struttura molecolare del virus, del suo ciclo replicativo nella cellula bersaglio e delle interazioni virus-ospite.*

*Nonostante i progressi ottenuti in questi campi, rimangono prioritari gli studi per una migliore conoscenza su come s'instaura l'infezione da HIV e sui fattori genetici ed immunologici coinvolti nella risposta immune all'infezione da HIV.*

*Ancora da chiarire sono il significato patogenetico di proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Sono altresì ancora molto incerte le nostre conoscenze su come l'HIV determini quella sequenza di alterazioni immunologiche che caratterizzano la storia naturale dell'infezione da HIV, fino al manifestarsi dell'AIDS conclamata, e su come, d'altro canto, le difese dell'ospite siano efficaci nel contenere l'infezione, almeno negli stadi precoci dell'infezione.*

*Altre aree di ricerca centrali sono quelle concernenti gli studi sui fattori biologici di suscettibilità e resistenza all'infezione da HIV e all'evoluzione in AIDS, come pure lo studio sul ruolo di fattori cellulari nel prevenire l'infezione o inibire la replicazione del virus.*

*In continuità con quanto stabilito dal Comitato Scientifico del V Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS e in linea con la necessità di favorire Azioni Concertate, nell'ambito di questo Programma continua l'Azione Concertata per uno studio sistematico*

*sui Long Term non Progressor "ELVIS". Scopo di questa Azione Concertata è quello di coordinare le attività di gruppi di ricercatori attivi in studi nel campo "Evaluation of Long Term Non-Progressors: Viroimmunological Italian Study" facilitando il reclutamento e la condivisione della casistica e l'utilizzo delle risorse per obiettivi scientifici comuni.*

Obiettivi:

- 2.1 Fattori genetici, virologici e immunologici coinvolti nella replicazione e nella regolazione della trasmissione di HIV e nel controllo naturale dell'infezione anche mediante modelli animali.
- 2.2 Determinanti di patogenicità di HIV ed interazioni con fattori cellulari connessi con i processi di crescita, differenziamento e morte cellulare in corso d'infezione da HIV: significato clinico e terapeutico ed individuazione di potenziali nuovi bersagli terapeutici.
- 2.3 Caratterizzazione a fini patogenetici e diagnostici dei sottotipi di HIV, di nuovi ceppi ricombinanti e resistenti.
- 2.4 Meccanismi che regolano la latenza e l'attivazione di HIV e "la fitness" virale.

Finanziamento previsto: €2.533.000,00

### 3) Progetto: Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV

*Il Progetto di quest'anno tende a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se, come risulta evidente dagli obiettivi sottoelencati, si è tentato di ulteriormente focalizzare le proposte su obiettivi prioritari. Per aree di particolare rilevanza, in cui si renda opportuno il coordinamento di più gruppi di ricerca, verrà valutata l'opportunità di creare specifiche azioni concertate, per esempio riguardanti la terapia antiretrovirale nei Paesi in via di sviluppo.*

Obiettivi:

- 3.1 Strategie terapeutiche innovative, incluse le terapie con potenziale impatto sul sistema immunitario.
- 3.2. Monitoraggio avanzato e correlati clinici della risposta virale e immunologica alle terapie antiretrovirali.
- 3.3 Monitoraggio avanzato della resistenza di HIV ai farmaci antiretrovirali.
- 3.4. Tossicità delle terapie antiretrovirali: aspetti patogenetici e clinico-terapeutici.
- 3.5. Interazioni farmacologiche e monitoraggio terapeutico dei farmaci antiretrovirali.

Finanziamento previsto: €1.540.000,00

#### 4) Progetto: Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV

*I recenti progressi nel settore della terapia antiretrovirale con la loro profonda influenza sull'abbattimento della viremia e sull'immunoricostituzione si sono naturalmente riflessi sull'incidenza e la patologia stessa delle infezioni opportunistiche (I.O) e dei tumori insorgenti nel soggetto infettato. Essi, quindi, pongono le basi per una riconsiderazione degli obiettivi specifici del Progetto con riferimento anche alle coinfezioni da HIV e virus epatitici. Tuttavia rimane la continuità con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi atteso che le I.O. ancora causano la maggioranza delle patologie legate all'AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute e c'è un continuo bisogno di migliorare la prevenzione, la diagnosi ed il trattamento delle I.O. L'attuale terapia di combinazione antiretrovirale riduce sia le I.O. sia l'insorgenza del sarcoma di Kaposi e di altri tumori associati come i linfomi, ma anche ne altera profondamente la storia naturale con le cosiddette patologie da "riattivazione immunitaria". E' impossibile, inoltre, prevedere l'impatto dell'attuale terapia, nel lungo termine, nel rapporto tra HIV e microrganismo opportunistica, come anche nell'insorgenza di tumori. Studi recenti, infine, hanno indicato che gli inibitori della proteasi di HIV hanno azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali*

*dirette, indipendenti dalla loro attività antiretrovirale. Questi studi hanno portato a risultati trasversali applicabili nella lotta ai tumori nell'ambito dell'Azione Concertata sul sarcoma di Kaposi", istituita dal Comitato Scientifico sin dal II Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS.*

*In considerazione delle importanti prospettive aperte dalle precedenti ricerche in questo settore, sarà avviata una nuova azione concertata sugli inibitori delle proteasi dei principali agenti di infezione opportunistica nel soggetto HIV+.*

Obiettivi:

- 4.1 Storia naturale, diagnostica avanzata, clinica, terapia e profilassi delle infezioni con altri agenti, con particolare riferimento a M. tuberculosis ed agli agenti d'infezioni/malattie opportunistiche;
- 4.2 Tumori HIV correlati: storia naturale e interazioni cliniche e patogenetiche con l'infezione da HIV e con le terapie antiretrovirali, e con i trapianti.

Finanziamento previsto: €1.155.000,00

- 5) Progetto: Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS [Azione Concertata italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV)-extramurale]

*E' di grande importanza ed urgente lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV che sia sicuro, accessibile ed efficace, sia a livello preventivo che terapeutico, poiché esso costituisce il metodo più sicuro e meno costoso per arginare l'epidemia.*

*In vista del conseguimento di questo obiettivo, nell'ambito del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, coerentemente con quanto avvenuto nei precedenti Programmi AIDS, continuerà l'Azione Concertata Italiana sul Vaccino (ICAV) nel sottoprogetto relativo allo "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS" con lo scopo di sviluppare nuove strategie vaccinali*

*preventive e terapeutiche. In particolare, L'ICAV è un programma traslazionale dalla ricerca di base agli studi preclinici indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italy/USA tra ISS ed il National Institutes of Health (NIH) per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS"- rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003. L'ICAV è anche parte dello European HIV/AIDS Prevention Network (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirata allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) che riunisce 15 centri da 7 paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica).*

*Sulla base delle positive esperienze accumulate con l'ICAV si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai partners e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell'ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l'HIV/AIDS. D'altra parte in linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS sulla divisione tra progetti intra ed extramurali, l'ICAV extramurale sarà interamente riservato a soggetti appartenenti ad istituzioni esterne all'I.S.S. e richiederà domande specifiche dei proponenti indipendentemente dalla loro precedente appartenenza all'ICAV.*

*L'ICAV intramurale ed extramurale continueranno il lavoro in concerto come avvenuto precedentemente e saranno valutate da referees internazionali come già avvenuto nel passato ed in linea con i Progetti Europei. Pertanto la presentazione delle proposte di ricerca dovrà essere redatta in lingua inglese.*

*Come per altri Progetti l'ulteriore riduzione del finanziamento del Programma Nazionale AIDS ha portato a circoscrivere anche gli obiettivi dell'ICAV che si articola nei seguenti obiettivi:*

**Obiettivi:**

5.1 Analisi degli effetti di proteine regolatorie di HIV e di candidati vaccinali sulle cellule del sistema immune.

- 5.2 Risposta immune naturale ed adattativa, inclusa la risposta crociata, contro gli antigeni vaccinali in individui infettati da HIV con diversa evoluzione della malattia (rapid progressors e long-term non progressors) o resistenti all'infezione (esposti non infetti).
- 5.3 Sviluppo e selezione di candidati vaccinali in modelli animali (studi di sicurezza e di immunogenicità).
- 5.4 Studi di efficacia e di validazione di candidati vaccinali in modelli animali.
- 5.5 Sviluppo e produzione "research grade" di antigeni di HIV per gli studi in vitro e preclinici.
- 5.6 Valutazione dei correlati di protezione in coorti pediatriche per lo sviluppo di strategie vaccinali preventive e terapeutiche nei bambini.
- 5.7 Studi epidemiologici, virologici, immunologici e molecolari per la valutazione della fattibilità di trial vaccinali in paesi in via di sviluppo.
- 5.8 Studio degli aspetti comportamentali e psicosociali correlati ai trial clinici vaccinali.

Finanziamento previsto: €1.386.000,00

## 6) Progetto: Aspetti assistenziali e psicosociali

*Il presente Progetto si articola principalmente su programmi di sperimentazione ed intervento. La prevenzione (modelli di informazione, interventi mirati su gruppi di popolazioni con comportamenti a rischio, "counseling" individuale) e le problematiche assistenziali rappresentano i temi di maggior rilevanza. In questo ambito, si ritiene opportuno finanziare anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.*

*Il Progetto contiene inoltre una sezione dedicata a linee di valutazione degli interventi innovativi. Le proposte, relative a questo punto possono provenire sia da parte pubblica sia da parte di organizzazioni non governative e devono prevedere l'applicazione*

*di tecniche proprie delle scienze sociali ed essere finalizzate alla correzione ed al miglioramento degli interventi stessi.*

*Il Progetto prevede il finanziamento di sperimentazioni ed interventi che abbiano la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita.*

*Le proposte che interessino in tutto o in parte strutture carcerarie, scolastiche o militari debbono essere corredate da formale accettazione da parte delle competenti amministrazioni.*

*Le proposte presentate saranno valutate in base alla appropriatezza del programma, alla congruenza rispetto ai programmi nazionali, alla fattibilità, alla capacità di raggiungere la popolazione bersaglio dell'intervento, alla disponibilità del proponente delle strutture e delle attrezzature necessarie, alla congruenza della proposta con i programmi regionali nello specifico settore, alla loro congruenza metodologica e alla possibilità di fornire risultati valutabili in modo rigoroso.*

*Gli ambiti di intervento sono stati individuati con l'obiettivo di migliorare la conoscenza su problemi specifici e di fornire risposte nei confronti di soggetti, comportamenti e singole situazioni.*

Obiettivi:

- 6.1 Sperimentazione e valutazione degli interventi per ridurre il rischio d'infezione da HIV e migliorare la comunicazione medico paziente ed equipe sanitaria - paziente.
- 6.2 Studio dei determinanti d'accesso al test per HIV ed alla cura della malattia da HIV e sperimentazione di strategie volte a favorire l'accesso al test ed alle cure.
- 6.3 Valutazione dell'impatto della diagnosi di sieropositività per HIV e delle dinamiche psicologiche, relazionali e sociali, inclusi gli aspetti relativi alla sessualità ed alla genitorialità.
- 6.4 Valutazione dell'impatto economico degli interventi assistenziali sull'infezione da HIV/AIDS e di modelli organizzativi dell'assistenza in ambito ospedaliero.
- 6.5 Valutazione delle metodiche per il miglioramento dell'aderenza alla terapia antivirale

e della qualità di vita delle persone con infezione da HIV/AIDS.

- 6.6 Valutazione di modelli organizzativi dell'assistenza territoriale a pazienti con infezione da HIV/AIDS (assistenza domiciliare, case alloggio e hospice).

Finanziamento previsto: €470.000,00

Tutte le proposte di sperimentazione e di intervento devono prevedere sistemi di valutazione delle attività svolte.

Ai Responsabili delle proposte approvate sarà inviata la relativa comunicazione unitamente con un apposito disciplinare che dovrà essere sottoscritto dal Legale Rappresentante dell'Ente.

Al termine del periodo dell'attività dovranno essere presentati i risultati ottenuti nonché il rendiconto delle spese effettuate con il finanziamento ottenuto.

Per partecipare al VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS è necessario collegarsi al sito e compilare le schede relative alla presentazione delle Proposte di Ricerca che dovranno essere trasmesse per via elettronica entro il 2 Maggio 2006.

La copia cartacea della Proposta, firmata dal Responsabile della Ricerca, dovrà essere spedita (con gli eventuali allegati) entro il 2 Maggio 2006 (farà fede il timbro postale o la data della lettera di vettura del corriere) al seguente indirizzo:

Sig. Giovanni Caricati  
Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS  
Centro Nazionale AIDS  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299  
00161 Roma

La copia cartacea della Proposta di Ricerca potrà essere consegnata anche direttamente alla Segreteria del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (Ed. 7,) entro le ore 17.00 del 2 Maggio 2006.

Ogni ulteriore informazione potrà essere richiesta al numero telefonico: 0649903210-3226 o indirizzo e-mail: [caricati@iss.it](mailto:caricati@iss.it).