Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità (ISS)

III Programma nazionale di ricerca sull'AIDS

Introduzione e razionale

Questo Terzo Programma di ricerca sull'AIDS vuole dare alla comunità scientifica nazionale ulteriori motivazioni e risorse finanziarie per continuare, con alto spessore scientifico ed un rinnovato impegno, la lotta all'AIDS. La riorganizzazione scientifica e gestionale operata nel 1997 ha consentito una più ampia articolazione e maggiore definizione delle aree di ricerche accoppiate ad un più forte coinvolgimento di qualificati membri della comunità scientifica nazionale nella gestione dei programmi e nella responsabilità del giudizio. Essa ha anche portato ad una più specifica selezione dei gruppi di ricerca, un *turnover* delle idee e degli approcci metodologici, con ingresso nel settore di nuovi gruppi e un maggiore coordinamento (in particolare, nel settore clinico) dei gruppi più vecchi ed esperti. Questa evoluzione ha reso più naturale quel rinnovamento indispensabile ad affrontare la mutata situazione dell'epidemia di AIDS in Italia e nei paesi occidentali. Oggi, infatti, la storia naturale della malattia è profondamente modificata dall'avvento di efficaci approcci di polichemioterapia, dai sia pur parziali successi derivanti dai lunghi sforzi della prevenzione e dall'enorme accumulo di conoscenze sulla biologia del virus, sul modo in cui esso infligge

Articolazione, responsabilità e finanziamento del programma

- 1) *Progetto: Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale*
Responsabile scientifico: Dr. Giovanni REZZA
Finanziamento previsto: £ 1 300 000 000
- 2) *Progetto: Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV*
Responsabile scientifico: Dr. Stefano VELLA
Finanziamento previsto: £ 6 500 000 000
- 3) *Progetto: Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale*
Responsabile scientifico: Prof. Paola VERANI
Finanziamento previsto: £ 9 500 000 000
- 4) *Progetto: Infezioni opportunistiche e tubercolosi*
Responsabile scientifico: Prof. Antonio CASSONE
Finanziamento previsto: £ 3 000 000 000

Finanziamento complessivo: £ 20 300 000 000

Ogni ulteriore informazione e le schede per la compilazione delle proposte di ricerca devono essere richieste a:

Giovanni CARICATI
Laboratorio di Virologia
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
tel.: 0649387145, 0649903226, 0649903227;
e-mail: progaid@virus1.net.iss.it o progaid@iss.it
telefax: 0649902813

Le proposte di ricerca, un originale (firmato) e 14 fotocopie devono pervenire al suddetto indirizzo entro e non oltre le ore 18.00 del 6 dicembre 1999

Nel caso di consegna a mano l'indirizzo è il seguente:
Aula Marotta
Istituto Superiore di Sanità
Viale del Castro Laurenziano, 10
00161 ROMA

il danno all'ospite e rende possibile la patologia opportunistica. *Last but not least*, dopo un decennio di pessimismo sulla possibilità di vaccinare contro questa sindrome, gli ultimi anni hanno radicalmente modificato questo pensiero ed è ormai chiaro a tutti che interventi immunopreventivi e/o immunoterapeutici vaccinali sono più che possibili. In tutte queste aree, attraverso il nostro Programma, i ricercatori italiani hanno offerto importanti e in alcuni casi decisivi contributi. Tuttavia bisogna assolutamente sconfiggere l'illusione che la battaglia sia stata o stia per essere vinta. Il virus non è eradicato dalla chemioterapia, della quale invece si individuano i molti limiti ed il vaccino profilattico o terapeutico che sia, ancora non c'è.

E' invece il momento di un impegno scientifico ancora più forte perché è possibile forse, attraverso la molteplicità degli approcci di ricerca, assestare alla malattia un colpo più forte e più completo, capendo meglio come fare terapia con i vecchi e i nuovi farmaci e come recuperare l'indispensabile coinvolgimento del sistema immune.

Il Terzo Programma nazionale di ricerca sull'AIDS, in continuità logica con i due precedenti, ma con maggiore fiducia fondata sui recenti successi nella lotta alla malattia, vuole offrire ulteriori opportunità, anche se con un ridimensionamento finanziario, alla comunità scientifica nazionale di continuare in quel forte impegno scientifico sopra richiamato. Come i due precedenti del 1997 e del 1998, esso è riservato esclusivamente a *Call for Proposals* per unità esterne all'ISS, essendo le unità interne dotate di un finanziamento intramurale distinto. Le aree di ricerca, distinte in Progetti, continuano ad essere: l'epidemiologia e la ricerca assistenziale, la patologia-clinica e terapia dell'infezione, la patogenesi ed immunità e le infezioni opportunistiche. Più nel dettaglio, le aree

scientifiche dei quattro progetti comprendono: *l'epidemiologia e la storia naturale dell'infezione da HIV; lo studio dei modelli assistenziali finalizzati al contenimento delle spese ed al miglioramento della qualità di vita del paziente AIDS; le caratteristiche di infettività e patogenicità di HIV, la risposta dell'ospite con la comprensione dei fattori biologici di suscettibilità e resistenza naturale e acquisita all'infezione da HIV e all'evoluzione in AIDS; i marcatori prognostici di progressione e loro significato in relazione e/o come guida agli interventi terapeutici; lo studio di nuove strategie terapeutiche, la patologia e la clinica a carico di organo e apparati nel corso dell'infezione da HIV, con riguardo anche ai tumori AIDS-associati; gli aspetti innovativi della prevenzione, diagnostica e terapia delle infezioni opportunistiche, e infine lo studio di strategie vaccinali a scopo preventivo e terapeutico.*

Come è appreso indicato negli specifici bandi, in ogni area dei Progetti sono altresì definiti gli obiettivi analitici su cui ci si aspetta che le richieste di finanziamento siano orientate.

Come nei precedenti Programmi, ed a maggior ragione ora che il finanziamento complessivo si va riducendo, non saranno incorporate nuove proposte che non siano di alta qualità scientifica nonché strettamente attinenti ai temi prioritari di ricerca e lotta all'AIDS indicati fra gli obiettivi dei progetti specifici.

Saranno invece considerate prioritarie le richieste miranti al completamento di ricerche valide che già godono di finanziamento.

Rimane immodificata la gestione unitaria dei criteri di valutazione obiettiva delle proposte, basata su giudizi di *peer-reviewers* cui sarà chiesto di esprimere un punteggio basato sulla originalità, fattibilità, qualità e consistenza scientifica della proposta, il suo prevedibile impatto a breve/medio termine sul controllo dell'AIDS,

la congruità finanziaria. Si ribadisce, in particolare, la necessità che la ricerca prevista delinea chiaramente le possibili ricadute in termini di sanità pubblica.

Come è nella sostanza avvenuto per il I e II Programma nazionale, e in continuità con la prima generazione dei Progetti AIDS, ci si aspetta un'ampia, positiva e qualificata partecipazione dei ricercatori italiani motivati ad offrire un contributo di conoscenze utili a combattere quella che, nonostante gli importanti progressi ottenuti negli ultimi anni, rimane l'emergenza infettivologica del nostro tempo.

Articolazione, responsabilità e finanziamento del programma

- 1) *Progetto: Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale*
Responsabile scientifico:
Dr. Giovanni REZZA
Finanziamento previsto:
£ 1 300 000 000
- 2) *Progetto: Patologia, clinica e terapia dell'infezione da HIV*
Responsabile scientifico:
Dr. Stefano VELLA
Finanziamento previsto:
£ 6 500 000 000
- 3) *Progetto: Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale*
Responsabile scientifico:
Prof. Paola VERANI
Finanziamento previsto:
£ 9 500 000 000
- 4) *Progetto: Infezioni opportunistiche e tubercolosi*
Responsabile scientifico:
Prof. Antonio CASSONE
Finanziamento previsto:
£ 3 000 000 000

Finanziamento complessivo:
£ 20 300 000 000

1) Progetto: Epidemiologia e modelli di ricerca assistenziale

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 indubie ricadute di sanità pubblica. L'applicazione di metodi epidemiologici adeguati si rende infatti necessaria per ottenere stime accurate sulla diffusione dell'infezione da HIV nel nostro Paese, nonché sulla prevalenza ed incidenza di infezioni in particolari gruppi di popolazione, per identificare fattori di rischio per la trasmissione dell'infezione da HIV e loro eventuali modificazioni, per valutare l'efficacia degli interventi di prevenzione, per avere stime sempre più affidabili del tempo di incubazione dell'AIDS.

Le stime di frequenza ottenute da studi osservazionali rappresentano un indispensabile complemento alle attività routinarie della sorveglianza epidemiologica, forniscono informazioni più dettagliate sulle dinamiche epidemiche, e permettono di verificare le stime basate sui risultati dei modelli matematici. Inoltre, l'adozione di adeguati disegni dello studio, in particolare quelli 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. Infine, gli studi di coorte su persone con infezione da HIV rendono possibile lo studio della distribuzione dei tempi di incubazione (qualora la data della sierconversione sia nota), lo studio dell'effetto di determinanti di evoluzione della malattia da HIV (fattori dell'agente virale o dell'ospite), la predittività di parametri clinici e di laboratorio e la valutazione longitudinale di questi ultimi.

Il carico assistenziale e le caratteristiche cliniche e sociali delle persone con infezione da HIV richiedono, inoltre, linee di ricerca sui modelli d'assistenza in grado di valutare gli effettivi bisogni dei pazienti ed i programmi di assistenza ospedaliera ed extra-ospedaliera, nelle loro diverse articolazioni. In particolare, si ritiene importante, in questo momento, condurre ricerche valutative sulla qualità dell'assistenza, sul tipo di prestazioni fornite, nonché sullo stato psico-fisico dei pazienti assistiti in diversi tipi di strutture.

Il progetto di ricerca epidemiologica ed assistenziale si articola, quindi, secondo alcune linee principali che configurano obiettivi prioritari che si pongono di valutare.

Obiettivi:

- 1.1 *La diffusione dell'infezione da HIV in diversi gruppi di popolazione, con particolare riferimento a studi di incidenza e prevalenza, e studi su altre infezioni la cui circolazione è associata/condizionata alla/dalla infezione da HIV.*
- 1.2 *Le modalità ed i fattori di rischio per la trasmissione (ematologica, sessuale e verticale) dell'infezione da HIV, ivi compresi studi su tossicodipendenti ed operatori sanitari.*
- 1.3 *La storia naturale dell'infezione da HIV, con particolare riferimento allo studio del tempo di incubazione, a cofattori e marcatori di evoluzione clinica, allo spettro clinico, a modelli matematici simulanti la storia naturale e sue modificazioni dovute all'eventuale effetto di popolazione della terapia o di altri fattori.*
- 1.4 *L'efficacia degli interventi di prevenzione, con particolare riguar-*

do a studi su modifiche comportamentali in popolazioni selezionate (compresi gli studi che includono popolazioni di controllo), e l'identificazione di indicatori di risposta.

- 1.5 *Lo studio della storia assistenziale (con particolare riguardo alla valutazione dei sistemi di classificazione dei malati), ivi compresi i problemi relativi all'offerta del test e all'accesso al trattamento.*
- 1.6 *La valutazione dei "fabbisogni minimi" per i programmi di assistenza al malato terminale, incluse le cure palliative, e delle procedure correlate al miglioramento della qualità dell'assistenza.*
- 1.7 *La valutazione comparata dei costi associati alle infezioni da HIV in diversi regimi assistenziali (ambiente ospedaliero, assistenza domiciliare, comunità alloggio).*

Finanziamento previsto:

£ 1 300 000 000

2) Progetto: Patologia, clinica e terapia dell'AIDS

Lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, ha portato, a partire dal 1996, ad un'impressionante riduzione, nei paesi occidentali, del numero dei nuovi casi di AIDS e della mortalità per questa malattia, modificando la percezione dell'infezione da HIV: non più - come in un passato recente - una malattia progressiva e inevitabilmente fatale, bensì una patologia cronica, potenzialmente controllabile per alcuni decenni.

Questi risultati - ottenuti in così breve spazio di tempo da avere pochi altri riscontri nella medicina moderna - sono il frutto della grande com-

petizione scientifica e delle notevoli risorse economiche pubbliche e private impegnate nella ricerca su questa infezione.

Diversa e molto più drammatica è la situazione dell'epidemia nei paesi in via di sviluppo, nei quali vive l'80% delle persone con infezione da HIV, dove avviene il 90% delle nuove infezioni e dove il virus continua a diffondersi con rapidità incontrastata. La messa a punto di un vaccino efficace sembra ancora lontana, e l'epidemia da HIV è purtroppo destinata ad avere conseguenze devastanti su moltissimi paesi del sud del mondo, dal punto di vista demografico, sociale e di sviluppo economico.

Tuttavia, anche nel mondo occidentale, malgrado i progressi, restano molte perplessità sulla possibilità che una terapia così complessa possa essere portata avanti per tempi indefiniti senza la messa a punto di nuove strategie terapeutiche, e senza affrontare i numerosi e nuovi problemi posti da una terapia - sicuramente efficace nel breve/medio termine ma complessa e difficile da seguire, che può incidere sulla qualità di vita e che non è scevra da effetti collaterali anche rilevanti. Tra questi problemi, la valutazione delle complesse caratteristiche farmacocinetiche dei diversi farmaci e delle loro interazioni farmacologiche, l'individuazione delle tossicità a medio-breve e lungo termine e dei fattori che possono aumentare la *compliance* da parte dei pazienti, la definizione del fallimento terapeutico e delle possibili opzioni alternative, la gestione clinica del problema delle resistenze.

Il progetto Patologia, clinica e terapia mantiene quest'anno gli stessi obiettivi del bando precedente. Tuttavia, le richieste verranno valutate in modo specifico per la capacità di raggiungere, in tempi brevi, obiettivi scientifici dotati di elevata trasferibilità nella pratica clinica.

Anche per questo anno sarà possibile presentare:

- richieste di rifinanziamento di progetti in corso, che abbiano la potenzialità di raggiungere gli obiettivi prefissati ed abbiano già ottenuto risultati di una certa rilevanza (utilizzare le schede A);
- richieste di finanziamento di nuovi progetti di ricerca, che potranno tuttavia essere considerate soltanto se dotate di particolare innovatività e attualità (utilizzare le schede B).

Obiettivi:

2.1 *Marcatori prognostici di progressione e di risposta alla terapia.*

- 2.1.1 Marcatori e determinanti virologici ed immunologici di progressione della malattia, di risposta alla terapia antiretrovirale, di efficacia clinica.
- 2.1.2 Rilevazione e quantificazione di HIV - anche in forma latente - prima e dopo la terapia, nel sistema linfatico, in compartimenti immunologicamente privilegiati, nel SNC.
- 2.1.3 Resistenza ai farmaci antiretrovirali: nuove metodiche per la determinazione delle resistenze; studi di popolazione per il monitoraggio della circolazione di ceppi resistenti; correlazione clinica.
- 2.1.4 Aspetti farmacocineticici e interazioni farmacologiche dei farmaci anti-HIV.

2.2 *Patologia d'organo e neoplasie.*

- 2.2.1 Encefalopatia da HIV: meccanismi patogenetici; diagnosi precoce; effetto delle nuove terapie antiretrovirali.
- 2.2.2 Patogenesi, diagnostica avanzata e nuovi protocolli terapeutici dei linfomi, del sarcoma di Kaposi e di altre neoplasie associate all'infezione da HIV.
- 2.2.3 Patologie rare, HIV-associate.

2.3 *Terapia antiretrovirale.*

- 2.3.1 Infezione primaria/acuta (studi pilota).

- 2.3.2 Strategie terapeutiche avanzate per l'infezione da HIV dell'adulto (studi pilota).
- 2.3.3 Gestione clinica del fallimento terapeutico.
- 2.3.4 Strategie terapeutiche per l'infezione da HIV in età pediatrica (studi pilota).
- 2.3.5 Complicanze e tossicità, a breve, medio e lungo termine, della terapia antiretrovirale, con particolare riguardo agli aspetti dismetabolici.
- 2.3.6 Problematiche legate all'aderenza alle terapie antiretrovirali.
- 2.3.7 Strategie terapeutiche per la ricostituzione del sistema immunitario.
- 2.3.8 Farmaco-epidemiologia e farmaco-economia dell'infezione da HIV.
- 2.3.9 Terapie complementari, con particolare riguardo agli aspetti nutrizionali ed alle cure palliative.

Finanziamento previsto:

£ 6 500 000 000

3) Progetto: Patogenesi e immunità mirate all'individuazione di nuovi bersagli chemioterapici, immunoterapici e di prevenzione vaccinale

La ricerca sulla virologia ed immunologia dell'infezione da HIV di 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 di alcuni eventi associati alla progressione verso l'AIDS. Tale informazione è stata strumentale all'avvio di nuove strategie terapeutiche. Per esempio, i progressi nell'individuazione di nuovi farmaci antivirali e di strategie di terapia combinata sono stati possibili grazie alla conoscenza della struttura molecolare del virus e del suo ciclo replicativo nella cellula bersaglio. Anche l'avvio delle prime sperimen-

tazioni cliniche di protocolli di immunoterapia genica in soggetti infetti con HIV è da collegarsi ai risultati delle ricerche condotte sulle alterazioni immunologiche indotte dal virus e sui suoi meccanismi replicativi nella cellula bersaglio.

Nonostante i progressi ottenuti in questo campo, rimangono prioritari studi per una migliore conoscenza su come si instaura l'infezione da HIV, sugli eventi che portano all'immunodeficienza, sulle risposte protettive immuni ai fini dello sviluppo di vaccini, di nuovi farmaci e di nuove strategie di terapia antivirale, compreso lo sviluppo di approcci di terapia genica. Ancora da chiarire sono il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti alla variabilità del virus e alle modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale, i meccanismi implicati nel danno e 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.

Un'area di ricerca in pieno sviluppo è quella relativa all'identificazione e valutazione di strategie vaccinali. Sono necessari studi non solo sulla identificazione delle risposte immuni necessarie per ottenere una protezione verso l'infezione da HIV o verso la progressione della malattia, ma anche sulla formulazione delle preparazioni vaccinali, di adeguati adiuvanti e sulle

strategie necessarie per indurre queste risposte protettive. Le richieste in questo settore verranno valutate tenendo conto di eventuali sovrapposizioni con le attività previste nell'Azione concertata dell'ISS per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV.

Infine, alcune importanti informazioni sulla patogenesi dell'AIDS possono essere ottenute solo con ricerche che utilizzino modelli animali rappresentativi dell'infezione da HIV nell'uomo. In particolare, i modelli animali risultano indispensabili per la valutazione preclinica dell'efficacia di potenziali vaccini o di altre strategie preventive, per la valutazione dei correlati immunologici della protezione e per la valutazione di nuove strategie di immunoterapia.

Obiettivi:

- 3.1 *Studio della correlazione delle caratteristiche molecolari e biologiche dei diversi isolati di HIV con l'evoluzione del processo infettivo.*
- 3.2 *Studio della struttura e funzione di componenti virali per l'individuazione di nuovi bersagli, finalizzato al disegno di nuovi farmaci e nuove strategie terapeutiche.*
- 3.3 *Studio dei meccanismi molecolari tramite i quali i geni virali e i loro prodotti e fattori cellulari regolano la replicazione dell'HIV e influenzano la patogenesi.*
- 3.4 *Studio dei meccanismi di latenza e di attivazione dell'infezione da HIV.*
- 3.5 *Studio della risposta immune, cellulare ed umorale, in corso di infezione da HIV, delle correlazioni con l'evoluzione del processo infettivo, dei rapporti tra infezione da HIV e alterazioni immunologiche (deplezione dei*

linfociti CD4, disfunzioni macrofagiche, ecc.) o patologie associate.

- 3.6 *Studio dei fattori biologici di suscettibilità o resistenza naturale all'infezione da HIV e sul loro possibile ruolo nella progressione in AIDS. Studio dei recettori e corecettori di HIV, dei fattori di soppressione della replicazione virale e del ruolo di cofattori di natura virale o comunque biologici nella modulazione del processo infettivo da HIV e nella progressione in AIDS.*
- 3.7 *Studio di sostanze immunomodulanti in grado di inibire la replicazione di HIV o di proteggere la funzionalità delle cellule bersaglio e sviluppo di strategie di immunoterapia.*
- 3.8 *Sviluppo pre-clinico di nuovi farmaci e di strategie di terapia genica anti-HIV.*
- 3.9 *Sviluppo e valutazione di nuove preparazioni vaccinali e delle modalità di somministrazione.*
- 3.10 *Studio dei correlati immunologici della protezione e identificazione di epitopi virali immunoprotettivi finalizzati allo sviluppo di un vaccino.*
- 3.11 *Sviluppo di modelli animali per studi di patogenesi, di prevenzione vaccinale e terapie antivirali.*

**Finanziamento previsto:
£ 9 500 000 000**

4) Progetto: Infezioni opportunistiche e tubercolosi

I recenti progressi nel settore della terapia antiretrovirale con la loro

profonda influenza sull'abbattimento della viremia e sulla immunoricostruzione si sono naturalmente riflessi sulla incidenza e la patologia stessa delle infezioni opportunistiche (IO) del soggetto HIV+. Essi quindi pongono le basi per una riconsiderazione degli obiettivi specifici del Progetto. Tuttavia rimane la continuità con gli scopi primari già stabiliti nel I Progetto atteso che le IO 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 IO. Due aspetti devono essere seriamente considerati. Il primo è che l'attuale terapia di combinazione antiretrovirale riduce le IO ma anche ne altera profondamente la storia naturale con le cosiddette malattie da "riattivazione immunitaria". Il secondo è che questa terapia è, per il momento, "a vita" ed è impossibile prevedere l'impatto che essa avrà, nel lungo termine, nel rapporto HIV-microrganismo opportunistico. In aggiunta non sappiamo quale impatto avrà una lunga terapia di combinazione sui meccanismi delle risposte naturali non CD4+ dipendenti che costituiscono anche nel soggetto HIV+ una ancora solida, sia pure indebolita, arma di difesa contro vari agenti patogeni sistemici. Infine, rimangono gravi carenze di conoscenze sulla patogenesi e gli effetti immunomodulatori specificatamente dovuti all'agente delle IO, sulla diagnostica rapida e sulle resistenze ai farmaci (un aspetto particolarmente serio per l'infezione tubercolare) e soprattutto, sui meccanismi con cui il sistema immunitario può specificamente ricostituire un grado accettabile di protezione contro i diversi agenti di IO. Anche in questo settore, l'interazione HIV- micobatterio tubercolare richiede ulteriori approfonditi studi. Il controllo delle IO rimane un settore di alta priorità di ricerca, con prevedibili importanti

ricadute sulla lotta all'AIDS. Il Progetto incoraggerà soprattutto il proseguimento delle ricerche già approvate e che stanno dando buoni frutti scientifici, senza disdegnare nuove proposte che si indirizzino alle problematiche discusse sopra, possibilmente con approcci multidisciplinari tendenti a realizzare le opportune sinergie fra ricerche di base, precliniche e cliniche. I settori di ricerca diagnostica, di modellistica animale, in particolare per quanto attiene alla ricostituzione della risposta immunitaria durante la chemioterapia antivirale e delle interazioni immunochemioterapiche, della prevenzione specifica vaccinale e della profilassi antibiotica sperimentale e clinica delle IO, restano da perseguire con rinnovato impegno.

Per queste ragioni si ritengono prioritarie le sottoelencate ricerche applicate nel campo delle IO.

Obiettivi:

- 4.1 *Mettere a punto e standardizzare metodi di diagnosi molecolare e di biotipizzazione in grado di individuare l'agente patogeno e la sua sorgente epidemiologica con rapidità, elevata sensibilità e specificità al fine di prevenirne la diffusione e di facilitare l'instaurazione di rapidi e specifici trattamenti.*
  - 4.2 *Studiare la storia naturale delle IO, con particolare riguardo alla tubercolosi, in corso di terapia antiretrovirale: modificazioni epidemiologiche e dei parametri diagnostici, patogenetici ed immunologici.*
  - 4.3 *Studiare, nel soggetto HIV+ od in adeguati modelli animali, in che modo gli agenti opportunisti ambientali e/o commensali inducano o modulino la risposta immunitaria specifica e non-*
- specificata (in quest'ultimo caso, le risposte che influenzano la progressione dell'infezione da HIV stesso). Tali ricerche, se particolarmente innovative, potranno essere anche condotte in sistemi in vitro od ex vivo, purché ci siano chiari riferimenti a potenziali applicazioni all'uomo. Saranno privilegiati modelli sperimentali con manipolazioni geniche rilevanti per la patologia umana.*
- 4.4 *Studiare nuove modalità terapeutiche antinfettive, attraverso nuovi farmaci e nuove combinazioni, incluse le interazioni fra farmaci e immunoterapici, in particolare citochine, chemochine, recettori ed antagonisti naturali. Particolare rilievo deve essere dato a studi di interazione fra i farmaci antiretrovirali e le terapie specifiche contro agenti di IO, e ai meccanismi di perdita e recupero delle risposte immunitarie specifiche verso gli agenti di IO.*
  - 4.5 *Studi di chemioprofilassi e prevenzione delle IO, compreso lo sviluppo di vaccini immunoprofilattici-immunoterapeutici fondati sull'individuazione di antigeni protettivi dei vari agenti e dell'ottenimento di proteine o peptidi ricombinanti dotati di efficacia immunogenica e protettiva in validi modelli sperimentali. Possibili modalità di variazione della chemioprofilassi delle IO in corso di terapia antiretrovirale.*
  - 4.6 *Studiare i meccanismi di resistenza che si instaurano durante i trattamenti chemio- o immunochemio-terapici, al fine di razionalizzare la terapia delle IO.*

Finanziamento previsto:
£ 3 000 000 000

Istruzioni per la presentazione e la compilazione delle proposte per il III Programma nazionale di ricerca sull'AIDS

FORMATO DELLE PROPOSTE

E' possibile presentare più proposte, anche nell'ambito dello stesso progetto, purché obiettivi e risultati attesi non siano in nessun modo sovrapponibili.

Come per il precedente programma è stata differenziata la scheda per la **richiesta di rifinanziamento di un progetto in corso (Scheda A)** dalla scheda per la **richiesta di finanziamento di un nuovo progetto (Scheda B)**.

SCHEDA A - RICHIESTA DI RIFINANZIAMENTO DI PROGETTO IN CORSO

Quadro A/A - Progetto e obiettivo

Barrare il **riquadro** accanto al numero, per indicare a quale dei 4 diversi progetti si intende sottoporre la proposta di ricerca. **Deve essere indicato un solo progetto**. Indicare il numero dell'**obiettivo** per il quale viene presentata la proposta.

Quadro A/B - Titolo della ricerca

Riportare il titolo della ricerca, **per esteso**, in italiano. Il titolo deve essere identico al titolo della ricerca finanziata nel II Programma nazionale di ricerca sull'AIDS.

Quadro A/C - Parole chiave

Indicare la codifica (4 lettere) di almeno 3 parole chiave, scegliendole **esclusivamente** fra quelle riportate nell'Allegato 1 (se non corrispondono esattamente all'argomento della ricerca, scegliere

quelle più vicine ad esso). Eventuali parole chiave che non rientrano nell'elenco non saranno utilizzabili.

Quadro A/D - Responsabile scientifico

Indicare cognome e nome del Responsabile scientifico della ricerca.

Quadro A/E - Luogo della ricerca

Indicare il luogo e le coordinate dove si svolgerà la ricerca (in ordine, dall'unità più piccola alla più grande, ad esempio: laboratorio/reparto/divisione/istituto/ente/azienda/università).

Quadro A/F - Finanziamento totale richiesto

L'importo deve corrispondere a quanto verrà indicato nel *Quadro A/P* (punto 9).

Quadro A/G - Finanziamento 1999

Riportare l'entità del finanziamento ottenuto nel II Programma nazionale di ricerca sull'AIDS e il numero del contributo ISS.

Quadro A/H - Data e firma

E' essenziale la firma **in originale** (con inchiostro di colore blu) del Proponente in almeno una delle copie. I progetti non firmati non potranno essere presi in considerazione.

Quadro A/I - Principali collaboratori

Indicare: cognome, nome ed ente di appartenenza dei **principali** collaboratori del progetto. Nella casella relativa alla **posizione**, indicare: "1" per collaboratori afferenti all'ente del gruppo proponente; "2" per i collaboratori esterni. Per tutti i **nuovi** collaboratori esterni dovrà essere allegata una loro lettera di accettazione della collaborazione e un breve *Curriculum* scientifico da inserire tra gli allega-

ti (v. oltre, Allegati). Fornire, se necessario, una breve descrizione della tipologia delle collaborazioni.

Quadro A/J - Finanziamenti ottenuti dal gruppo proponente

Specificare l'entità del finanziamento eventualmente ottenuto, **per altre ricerche**, all'interno del I e II Programma nazionale di ricerca sull'AIDS.

Riportare i finanziamenti eventualmente ottenuti negli anni precedenti, per altri programmi di ricerca coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Elencare eventuali altri finanziamenti ricevuti (o previsti) dal Proponente e/o dai principali collaboratori per la ricerca proposta o per proposte affini (indicare l'ente erogatore, **sia pubblico che privato**, e l'entità del finanziamento).

Quadro A/K - Ente destinatario

Indicare la qualifica del Responsabile legale (esempio: Magnifico Rettore, Presidente, ecc.), e la denominazione e sede legale dell'ente destinatario del contributo richiesto. Specificare il rapporto professionale esistente tra il Responsabile scientifico della ricerca e l'ente destinatario del contributo (esempio: professore ordinario, ricercatore, primario, direttore scientifico, dirigente di ricerca, ecc.).

Quadro A/L - Breve rationale della ricerca in corso e Progress Report

Riportare sinteticamente l'attività scientifica svolta nell'ultimo anno grazie al contributo ottenuto all'interno del II Programma nazionale di ricerca sul-

l'AIDS. Fare riferimento ai principali risultati ottenuti e, in particolare, alle ricerche che siano state oggetto di pubblicazione (le pubblicazioni, i lavori *in press* e le comunicazioni a conferenze internazionali vanno comunque riportati nel *Quadro A/M*) (**max. 3 pagine**).

Quadro A/M - Principali pubblicazioni - nel settore HIV/AIDS - del proponente e dei collaboratori

Elencare le **principali** pubblicazioni degli ultimi 4 anni (per gli anni 1998 e 1999 vanno indicate **tutte** le pubblicazioni), inerenti o comunque collegate all'argomento della proposta di ricerca. L'elenco deve contenere l'intero riferimento bibliografico, incluso il titolo del lavoro (esempio: 1. Wolthers KC, Wisman GBA, Otto SA, *et al.*: T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 1996, **274**: 1543-1547). Possono essere riportati anche i lavori *in press* e le comunicazioni a conferenze internazionali.

Quadro A/N - Descrizione dell'attività di ricerca che si intende svolgere nell'ambito del III Programma nazionale di ricerca sull'AIDS

Descrivere brevemente il rationale, gli obiettivi, la trasferibilità e le eventuali ricadute per la lotta all'AIDS, lo schema sperimentale e la metodologia che si intende applicare. Riferimenti bibliografici essenziali potranno *essere inseriti nel testo* (esempio: Wolthers KC, *et al.*: T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science* 1996, **274**: 1543-1547). **N.B.**: trattandosi di una richiesta di rifinanziamento di progetto in corso, l'attività di ricerca dovrà essere **stretta-**

mente collegata con il progetto già finanziato nel programma precedente. Ogni nuovo filone di ricerca dovrà essere scientificamente giustificato (**max. 4 pagine**).

Quadro A/O - Partecipazione ad altri progetti

Indicare il titolo e il Responsabile scientifico di altri progetti di ricerca presentati nel III Programma nazionale di ricerca sull'AIDS, a cui il Proponente o i principali collaboratori partecipano.

Quadro A/P - Scheda finanziaria

Riportare il finanziamento richiesto per le singole voci. Una descrizione delle attrezzature o apparecchiature eventualmente necessarie andrà riportata in fondo alla pagina. Per i collaboratori, sia di ruolo che esterni, deve essere riportata l'entità del loro impegno nella proposta, in mesi/persona(M/P). Il totale deve corrispondere a quanto riportato nel *Quadro A/F*. Riportare anche il finanziamento ottenuto nel II Programma nazionale di ricerca sull'AIDS.

Allegati

Eventuali allegati dovranno essere presentati, in duplice copia, in busta separata, sul cui involucro dovranno essere riportati *il titolo della proposta e il cognome del Proponente (specificando che si tratta di una richiesta di rifinanziamento di ricerca in corso)*. Per i **nuovi** collaboratori esterni devono essere allegati le lettere di accettazione. Nella busta dovrà anche essere incluso un *Elenco degli allegati*, firmato dal Proponente.

SCHEDA B - RICHIESTA DI FINANZIAMENTO DI NUOVO PROGETTO

Quadro B/A - Progetto e obiettivo

Barrare il riquadro accanto al numero, per indicare a quale dei 4 diversi progetti si intende sottoporre la proposta di ricerca. **Deve essere indicato un solo progetto.** Indicare il numero dell'**obiettivo** per il quale viene presentata la proposta. Nel dubbio, indicare comunque quello che si ritiene essere il progetto più attinente alla propria proposta.

Quadro B/B - Titolo della ricerca

Riportare il titolo della ricerca, **per esteso**, in italiano.

Quadro B/C - Parole chiave

Indicare la codifica (4 lettere) di almeno 3 parole chiave, scegliendole **esclusivamente** fra quelle riportate nell'Allegato 1 (se non corrispondono esattamente all'argomento della ricerca, scegliere quelle più vicine ad esso). Eventuali parole chiave che non rientrano nell'elenco non saranno utilizzabili.

Quadro B/D - Responsabile scientifico

Indicare cognome e nome del Responsabile scientifico della ricerca.

Quadro B/E - Luogo della ricerca

Indicare il luogo e le coordinate dove si svolgerà la ricerca (in ordine, dall'unità più piccola alla più grande, ad esempio: laboratorio/reparto/divisione/istituto/ente/azienda/università).

Quadro B/F - Finanziamento totale richiesto

L'importo deve corrispondere a quanto verrà indicato nel *Quadro B/S* (punto 9).

Quadro B/G - Data e firma

E' essenziale la firma **in originale** (con inchiostro di colore blu) del Proponente in almeno una delle copie. I progetti non firmati non potranno essere presi in considerazione.

Quadro B/H - Principali collaboratori

Indicare: cognome, nome ed ente di appartenenza dei **principali** collaboratori del progetto. Nella casella relativa alla **posizione**, indicare: "1" per collaboratori afferenti all'ente del gruppo proponente; "2" per i collaboratori esterni. Per tutti i collaboratori esterni dovrà essere allegata una loro lettera di accettazione della collaborazione (v. oltre, Allegati). Fornire, se necessario, una breve descrizione della tipologia delle collaborazioni.

Quadro B/I - Finanziamenti ottenuti dal gruppo proponente

Specificare l'entità del finanziamento eventualmente ottenuto, **per altre ricerche**, all'interno del I e II Programma nazionale di ricerca sull'AIDS.

Riportare i finanziamenti ottenuti negli anni precedenti, per altri programmi di ricerca coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità.

Elencare eventuali altri finanziamenti ricevuti (o previsti) dal Proponente e/o dai principali collaboratori per la ricerca proposta o per proposte affini (indicare l'ente erogatore, **sia pubblico che privato**, e l'entità del finanziamento).

Quadro B/J - Ente destinatario

Indicare la qualifica del Responsabile legale (esempio: Magnifico Rettore, Presidente, ecc.), la denominazione e la sede legale dell'ente destinatario del contributo richiesto. Specificare il rapporto pro-

fessionale esistente tra il Responsabile scientifico della ricerca con l'ente destinatario del contributo (esempio: professore ordinario, ricercatore, primario, direttore scientifico, dirigente di ricerca, ecc.).

Quadro B/K - Relazione scientifica

Riportare sinteticamente l'attività scientifica svolta negli ultimi 4 anni, con i principali risultati ottenuti, dal gruppo del Proponente, che abbiano attinenza con la proposta (**max. 2 pagine**). Fare riferimento, in particolare, alle ricerche che siano state oggetto di pubblicazione (l'elenco delle pubblicazioni va riportato nel *Quadro B/N*).

Quadro B/L - Breve Curriculum scientifico del Proponente (max. 1 pagina)

Non è necessario riportare qui l'elenco delle pubblicazioni.

Quadro B/M - Breve Curriculum scientifico dei 4 principali collaboratori (esterni o interni al gruppo proponente) (max. 1/2 pagina per curriculum)

Non è necessario riportare qui l'elenco delle pubblicazioni.

Quadro B/N - Principali pubblicazioni - nel settore HIV/AIDS - del proponente e dei collaboratori

Elencare le **10** principali pubblicazioni, inerenti o comunque collegate all'argomento della proposta di ricerca (**ultimi 4 anni**). L'elenco deve contenere l'intero riferimento bibliografico, incluso il titolo del lavoro (esempio: 1. Wolthers KC, Wisman GBA, Otto SA, et al.: T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased

CD4+ T cell turnover. *Science* 1996, 274: 1543-1547).

Quadro B/O - Principali pubblicazioni del proponente e dei collaboratori - in settori non HIV/AIDS

Elencare le **10** principali pubblicazioni degli **ultimi 4 anni**, non inerenti alle ricerche sull'AIDS. L'elenco deve contenere l'intero riferimento bibliografico, incluso il titolo del lavoro.

Quadro B/P - Partecipazione ad altri progetti

Indicare titolo e Responsabile scientifico di altri progetti di ricerca presentati nel III Programma nazionale di ricerca sull'AIDS a cui il Proponente o i principali collaboratori partecipano.

Quadro B/Q - Sommario della proposta in italiano

Dovrà essere suddiviso nelle seguenti sezioni: *premesse e razionale, obiettivi principali e trasferibilità, metodologia* (compresa la metodologia statistica, se appropriato). Il sommario è parte essenziale ed integrante del progetto e deve rendere possibile, di per sé, una valutazione di massima della proposta di ricerca (**max. 2 pagine**).

Quadro B/R - Sommario della proposta in inglese

Tradurre in inglese anche il titolo. Il sommario inglese dovrà essere suddiviso nelle seguenti sezioni: *background and rationale, objectives, methods, main expected results* (**max. 2 pagine**).

Quadro B/S - Scheda finanziaria

Riportare il finanziamento richiesto per le singole voci. Una descrizione delle attrezzature o apparecchiature eventualmente necessarie andrà riportata in fondo alla pagina. Per i collaboratori, sia di ruolo che esterni, deve essere riportato l'entità del loro impegno nella proposta, in mesi/persona (M/P). Il totale deve corrispondere a quanto riportato nel *Quadro B/F*.

Quadro B/T - Razionale, obiettivi, trasferibilità e ricadute per la lotta all'AIDS

Riassumere le conoscenze scientifiche sull'argomento oggetto della proposta e valutarle criticamente in relazione al progetto presentato. Discutere in maniera concisa gli obiettivi principali della ricerca. Indicare i risultati essenziali che il progetto si propone di ottenere con particolare riguardo alla loro trasferibilità pratica nella lotta all'AIDS (**max. 3 pagine**). Non è necessario fare diretto riferimento al lavoro già svolto dal Proponente, che invece dovrà essere dettagliatamente descritto nel *Quadro B/K*. Fare riferimento alla numerazione dei lavori scientifici elencati nel *Quadro B/V*.

Quadro B/U - Schema sperimentale e metodologia

Presentare lo schema sperimentale e le metodologie per la realizzazione degli obiettivi. Includere la metodologia di analisi statistica e di interpretazione dei risultati (**max. 3 pagine**). Non è necessario fare diretto riferimento al lavoro già svolto dal Proponente, che invece dovrà essere dettagliatamente descritto nel *Quadro B/K*. Fare riferimento alla numerazio-

ne dei lavori scientifici elencati nel *Quadro B/V*.

Quadro B/V - Riferimenti bibliografici

Elencare e numerare in ordine crescente (esempio: 1. Wolthers KC, Wisman GBA, Otto SA, *et al.*: T cell telomere length in HIV-1 infection: no evidence for increased CD4+ T cell turnover. *Science*, 1996, 274: 1543-1547) i riferimenti bibliografici essenziali del razionale e della metodologia della proposta di ricerca, **non relativi al proponente o ai collaboratori (che andranno invece elencati nei Quadri B/N e B/O)**. L'indicazione dei titoli dei lavori è utile ma non indispensabile (**1 pagina**).

Allegati

Eventuali allegati dovranno essere presentati, in duplice copia, in busta separata, sul cui involucro dovranno essere riportati progetto, titolo della proposta e cognome del Proponente. Per gli studi clinici è **indispensabile** allegare il protocollo completo della sperimentazione. Per i collaboratori esterni devono essere allegate le loro lettere di accettazione. Nella busta dovrà anche essere incluso un *Elenco degli allegati* firmato dal Proponente.

N.B.: Dovranno essere evitate sovrapposizioni con altri progetti di ricerca dell'ISS, come ad esempio il Progetto Tubercolosi. A questo proposito, si ribadisce che il Progetto 4 (Infezioni opportunistiche e tubercolosi) fa esclusivo riferimento a proposte di ricerca che riguardino agenti patogeni e patologie opportunistiche associate all'infezione da HIV.

Allegato 1 - Parole chiave

Abacavir	ABCV	Cell entry	CELE	Didanosina	DIDN
Accesso	ACCE	Cellule dendritiche	CELD	Differenziamento cellulare	DIFC
Acidi micolici	AMIL	Cellule di Langerhans	CLLA	Dislipidemia	DISL
Acido retinoico	RAC*	Cellule presentanti l'antigene	CPAN	Displasia	DISP
Aderenza	ADER	Cellule T citotossiche	CTL*	Distretti scolastici	DISC
Adiuvante	ADJ*	Certificati di decesso	CERD	Diversità genomica	DIGE
AIDS dementia complex (ADC)	ADC*	Cervicale	CERV	DNA fingerprinting	DNAF
AIDS pediatrico	ADPE	Chaperone	CHAP	DNA/binding	DNAB
Alcool	ALCO	Chemioprofilassi	CHPR	Donne	DONN
Anemia	ANEM	Chemioterapia	CHTR	Drug abusers	DRAB
Anergia	ANER	Chemochine	CHEM	Ematopoiesi	EMAT
Angiogenesi	ANGG	Citochine	CITH	Emofilia	EMOF
Anonimato	ANON	Citofluorimetria	CITF	Endotelio	ENDT
Antibiogramma	ATBG	Citomegalovirus	CMV*	Env	ENV*
Antibiotici	ANTB	Citotossicità	CITT	Epatite	EPTE
Anticorpi neutralizzanti	ANTN	Citotossicità mediata da anticorpi	ADCC	Epatopatie	EPAT
Antiretrovirale	ATRT	Clonaggio	CLON	Epitopi	EPTO
Antisenso	ANTS	Clonaggio genico	CLOG	Espressione genica	ESGE
Antitubercolari	ATBC	Cloni B	CLOB	Età	ETA*
Antivirali	ANTV	Cloni T	CLOT	Extracomunitari	EXCO
Apoptosi	APTS	Cofattori	COFT	Extrapolmonare	EXPL
Asintomatici	ASIN	Cofattori, progressione	PCOF	Fagociti	FAGO
Assistenza	ASSI	Cofattori, trasmissione	TCOF	Fallimento terapeutico	FALT
Assistenza domiciliare	ASDO	Combinazione	COMB	Farmacocinetica	FACN
Assistenza extra-ospedaliera	ASEO	Compliance	COPL	Farmacoeconomia	FARE
Assistenza ospedaliera	ASOS	Coinfezione TBC-HIV	TBHI	Farmacoresistenza	FARS
Assistenza, organizzazione	ORAS	Coinfezioni	CINF	Fattori di crescita ematopoietici	FCEM
Astrociti	ASTR	Comportamenti	CPRT	Fattori di crescita vascolari	FCVA
Attivazione cellulare	ATCE	Comportamenti, modifiche	MCPR	Fattori di rischio	FARI
Attivazione genica	ATGE	Comunità	COMU	Fenomeni autoimmuni	FEAU
Attivazione policlonale	ATPO	Controlli qualità	CNTL	Fenotipo virale	FEVI
Auxotrofia	AUXO	Coorte	COOR	Feto	FETO
Barriera emato-encefalica	BEEN	Coorte, studio di	SCOR	FIV	FIV*
Batteriemia	BTRM	Corecettori per HIV	CHIV	Fluido seminale	FLSM
Biodisponibilità	BIOD	Costi	COST	Fungemia	FNGM
Biopsia	BIOP	Costi, assistenza	ASCO	Gag	GAG*
Biotipizzazione	BITP	Costi, trattamento	TRCO	Genotipo	GENT
Candida	CAND	Costo-beneficio	COBE	Glicoproteine	GLIP
Candidosi	CANS	Costo-efficacia	COEF	Granulociti	GRAN
Carceri	CARC	Counseling	CSEL	Granuloma	GRAO
Carica virale	CARV	Cryptococcus	CRYP	Gravidanza	GRAV
Case-famiglia	CAFA	Cryptosporidio	CRYD	Haart	HAAR
Caso-controllo, studi	SCCO	Cure palliative	CUPA	Heat-shock protein	HSP*
Catalasi	CATA	Cutirazione	CUTI	HCV	HCV*
Categorie d'esposizione	CAES	Definizione di caso	DEFC	Herpes virus	HEV*
CD4+	CD4+	Delavirdina	DELV	HHV-6	HHV6
CD8+	CD8+	Diabete	DIAB	HHV-8	HHV8
CDNA	CDNA	Diagnosi	DIAG	HIV-2	HIV2

HLA	HLA*	Integrazione	INTZ	Microsporidiosi	MISP
Hospice	HOSP	Interazioni farmacologiche	INFA	Midollo osseo	MDOS
Hot-line	HOTL	Interferenza virale	INTV	Militari	MILI
HTLV-1	HTL1	Interferone	IFN*	Minoranze	MINO
HTLV-2	HTL2	Interleuchine	INTL	Modelli animali, gatto	MANG
Idrossiurea	IDRS	Intracellulare	INTR	Modelli animali, primati	MANP
IFN-alfa	IFNA	Invasione cellulare	INVC	Modelli animali, topo	MANT
IFN-gamma	IFNG	Ipersensibilità	DTH*	Modelli animali, altro	MANA
IL-2	IL2*	Isolati virali	ISVI	Modelli matematici	MODM
IL-4	IL4*	Isoniazide	INH*	Modificatori	
IL-6	IL6*	Istopatologia	ISTP	della risposta biologica	MDRB
IL-7	IL7*	Kaposi	KAP*	Molecole di adesione	MODA
IL-8	IL8*	LAK	LAK*	Monochine	MONK
IL-10	IL10	Lamivudina	LAMD	Monociti	MONO
IL-12	IL12	Latenza virale	LAVI	Morbosità	MORB
IL-15	IL15	Leucociti	LEUC	Mortalità	MORT
Immigrato	IMGR	Leucoencefalopatia multifocale	LEFM	Morte cellulare	MOCL
Immigrazione	IMME	Linfocine	LNFK	Mucose	MUCO
Immunità acquisita	IMMA	Linfociti	LINF	Multiresistenza	MDR*
Immunità cellulare	IMCE	Linfociti B	LINB	Mutazioni genetiche	MUTG
Immunità cellulo-mediata	IMCM	Linfociti gamma/delta	LIGD	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	MTB*
Immunità locale o mucosale	IMLM	Linfociti NK	LINK	Necrosi	NECR
Immunità naturale	IMMN	Linfociti T	LIT*	Nef	NEF*
Immunità umorale	IMUM	Linfociti T citotossici	LITT	Nelfinavir	NELV
Immunizzazione	IMMZ	Linfoma di Burkitt	LIBU	Neoplasia	NEOP
Immunizzazione intracellulare	IMIC	Linfomi	LIFM	Neopterin	NEPT
Immunoattivazione	IMAT	Linfomi Non-Hodgkin	LINH	Neuropatia	NEUP
Immunocompromesso	IMCS	Linfonodi	LIFN	Neutrofil	NEUT
Immunodepressione	IMDP	Lipoarabinomannan	LAM*	Neutropenia	NETP
Immunodominanza	IMDO	Lipodistrofia	LIPD	Nevirapina	NERP
Immunofarmaci	IMFA	Long-term non-progressors	LTNP	NF-Kb	NFKB
Immunogeni	IMGE	Loviride	LOVR	Non-progressors	NOPR
Immunogenicità	IMNG	LPS	LPS*	Nuovi farmaci anti-HIV	NFAH
Immunoistochimica	IMIS	LTR	LTR*	Nutrizione	NUTZ
Immunomodulatori	IMMO	<i>M. avium</i> - intracellulare	MAC*	Oligonucleotidi	OLIG
Immunomodulazione	IMMD	Macrofagi	MACR	Omosessualità	OMOS
Immunopatogenesi	IMPT	Malattia acuta da HIV	MAHI	Operatori sanitari	OPSA
Immunoprofilassi	IMPR	Malattia invasiva	MINV	Opportunisti	OPTU
Immunoprotezione	IMPZ	Malattie a trasmissione sessuale	MTSS	Ossido nitrico	HNO*
Immunoricostituzione	IMRZ	Marcatori di attivazione	MARA	Papilloma virus	PAVS
Immunoterapia	IMTR	Marcatori immunologici	MARI	Parete cellulare	PACE
Incidenza	INCD	Marcatori prognostici	MARP	Particelle virali difettive	PAVD
Indinavir	INDV	Marcatori virologici	MARV	Patogenesi	PATO
Infezione acuta primaria	INAC	Materno-fetale	MAFE	PCR	PCR*
Infezione cronica	INCR	Meningite	MENG	Peptidi	PEPT
Infezione latente	INLA	Meningoencefalite	MNEN	Percezione del rischio	PERR
Infezione opportunistica	INOP	MHC	MHC*	Perinatale	PERI
Infezione ospedaliera	INOS	Micobatteri	MICO	Periodo finestra	PEFI
Infezione persistente	INPE	Micobatteri atipici	MICA	Permeabilità vascolare	PERV
Inibitori	INIB	Micobatteriofagi	MIBF	Personale sanitario, varie	PERS
Integrasi	INTG	Microscopia elettronica	MIEL	Piastrinopenia	PIAS

Plasmidi	PLAS	Ribozimi	RIBZ	Test, sensibilità	TESE
Pneumocystis	PCP*	Ricombinanti	RCMB	Test, specificità	TESP
Pol	POL*	Ricombinazione genetica	RIGE	Test, valore predittivo	TEVP
Polichemioterapia	PCHM	Riduzione del rischio	RIDR	T-helper 1	TH1*
Polmonare	POLM	Rischio TBC	TBRK	T-helper 2	TH2*
Polmonite	PMNE	Risposta immune primaria	RIMP	Tipizzazione	TIPZ
Popolazioni	POPO	Risposta immune secondaria	RIMS	TNF	TNF*
Post-esposizione	POES	Ritonavir	RITV	Topi nude	TONU
PPD	PPD*	RNA plasmatico	RNAP	Topi transgenici	TOPT
Precursori ematopoietici	PREM	Saliva	SALV	Topo	TOPO
Predittori	PRED	Sanità pubblica	SAPU	Tossicodipendenti	TDP*
Presentazione	PRES	Saquinavir	SAQV	Tossicodipendenza	TDPZ
Preservativo	PRTV	Sarcoma di Kaposi	SAKA	Toxoplasma	TOXO
Prevalenza	PREV	SCID	SCID	Transgenici	TRAN
Prevenzione	PREZ	Sequenze genomiche	SEGE	Trapianto	TRAP
Primati	PRIM	Sequenze IS	ISSE	Trascrittasi inversa,	
Profilassi	PROF	Sequenziamento	SEQZ	inibitori non nucleosidici	TINN
Prognosi	PROG	Sesso	SESS	Trascrittasi inversa,	
Progressione	PRGS	SHIV	SHIV	inibitori nucleosidici	TINU
Progressione clinica	PRCL	Sieroconversioni	SRCV	Trascrittasi inversa	TRIN
Proliferazione cellulare	PRCE	Sierologia	SERO	Trascrizione	TRAS
Prostitute	PROS	Sinergismo	SING	Trasduzione	TRSD
Proteasi	PRTS	Sistema linfatico	STLF	Trasmissione	TRAM
Proteasi, inibitori	INPR	Sistema nervoso centrale	SNC*	Trasmissione materno-fetale	TRMF
Proteine	PROT	SIV	SIV*	Trasmissione occupazionale	TROC
Proteine "ausiliarie"	PRAU	Skin testing	SKTE	Trasmissione parenterale	TRPA
Proteine "env"	PENV	Sopravvivenza	SURV	Trasmissione sessuale	TRSE
Proteine del core	PRCO	Sorveglianza	SORV	Trasmissione verticale	TRVE
Provirus	PVRS	Sottopopolazioni linfocitarie	SPLF	Trials clinici	TRCL
Psico-sociale	PSSO	Stadiazione clinica	STCL	Tropismo cellulare	TPCL
Qualità della vita	QLVT	Stadio asintomatico	STAS	Tubercolina	TUBE
Razza/etnie	RZET	Stadio terminale	STTR	Tubercolosi	TBC*
Recettore delle cellule T	RCLT	Stavudina	STAV	Tumori	TUMO
Recettori	RECT	Storia naturale	STNA	Vaccini	VACC
Recettori per chemochine	RCHE	Stranieri	STRA	Vaccinoprofilassi	VACP
Recettori per HIV	RHIV	Stress	STRS	Vaccinoterapia	VACT
Reclusi	RECL	Studi di coorte	STCO	Variabilità genetica	VAGN
Redox	REOX	Studio clinico	SCLI	Variabilità geografica	VGEO
Registro	REGS	Studio pilota	STPI	Varianti virali	VAVR
Regolazione		Superantigene	SUPA	Vettori	VETR
dell'espressione genica	RESG	Tat	TAT*	Vettori retrovirali	VTRV
Reinfezione	RINF	TBC e tumori	TBCT	Vif	VIF*
Replicazione virale	RLVR	TBC extrapolmonare	TBCE	Viremia	VIRM
Resistenza	REST	T-cell repertoire	TCLR	Virulenza	VIRU
Resistenza fenotipica	REFE	TCR ricombinanti	TCRR	Virus di Epstein-Barr	EBV*
Resistenza genotipica	REGE	Tempo di incubazione	TPIN	Virus, altri	VIA*
Resistenze farmacologiche	RESF	Terapia antisenso	TEAN	Vpr	VPR*
Respiratory burst	REBU	Terapia antivirale	TEAV	Vpu	VPU*
Rev	REV*	Terapia combinata	TRPC	Wasting syndrome	WASY
RFLP	RFLP	Terapia genica	TRPG	Zalcitabina	ZALC
Riattivazione	RATZ	Test sierologico	TESI	Zidovudina	ZIDO

Allegato 2 - Responsabilità etiche

Nelle proposte di ricerca che implicino sperimentazione animale si dovrà allegare una dichiarazione, firmata dal responsabile della proposta, che l'istituzione di appartenenza è autorizzata come stabilimento utilizzatore ai sensi del Dlvo 116/1992 e che la sperimentazione stessa è autorizzata da apposito Comitato, anche interno all'istituzione cui il proponente è affiliato. Qualora la sperimentazione rientri tra i casi per i quali la suddetta normativa prevede la procedura dell'autorizzazione in deroga volta per volta, con Decreto ministeriale, il responsabile dovrà anche dichiarare di avere ottenuto tale autorizzazione.

Nelle proposte di ricerca che implicino sperimentazione nel volontario sano e/o nel paziente si dovrà allegare una dichiarazione firmata dal proponente la ricerca che attesti l'assunzione delle seguenti responsabilità:

1. La sperimentazione sull'uomo è fatta in accordo con i principi della dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale (*WHO Chronicle*, 1979, **33**: 326) ed eventuali farmaci adoperati hanno avuto l'autorizzazione alla sperimentazione sull'uomo secondo le leggi italiane.
2. E' stato ottenuto un pieno e franco consenso alla partecipazione allo studio da parte del soggetto trattato o comunque sotto indagine. *Questo consenso informato deve essere ottenuto per iscritto su un modulo approvato dal Comitato etico interno all'istituzione cui il proponente è affiliato e la stessa proposta di ricerca deve essere approvata da tale Comitato etico (questa approvazione potrà essere stata solo richiesta al momento della domanda, ma dovrà comunque essere stata già ottenuta prima di ricevere il finanziamento). In ogni caso, le procedure devono essere conformi a quanto indicato nel DM 18.03.1998 (GU n. 122 del 28.05.1998) recante disposizioni in attuazione della Direttiva CEE n. 91/50.*
3. Non ci sono potenziali conflitti d'interesse fra proponente (e/o collaboratori) e Istituto Superiore di Sanità. In particolare, è fatto obbligo al proponente di dichiarare se, per l'esecuzione delle ricerche proposte, ci sia anche un parziale finanziamento da parte di industrie o enti privati (industrie farmaceutiche, ecc.).

Allegato 3 - Bozza di disciplinare per l'utilizzo del contributo

Art. 1

(Oggetto del finanziamento)

Il contributo viene erogato esclusivamente per la realizzazione delle attività tecnico-scientifiche necessarie all'attuazione della ricerca indicata nell'accordo di collaborazione, per la durata e sotto la direzione del responsabile ivi specificati. Il Beneficiario si impegna a non effettuare per proprio conto o per conto di terzi, nei termini di durata dell'accordo, attività che abbiano stretto riferimento con le ricerche finanziate. Il Beneficiario assicura di possedere sede, attrezzature e strutture idonee per conseguire gli obiettivi del progetto.

Art. 2

(Erogazione del finanziamento)

La somma messa a disposizione dall'ISS, indicata nella scheda riepilogativa, comprensiva di qualsiasi obbligo fiscale, verrà trasferita con le modalità che il Beneficiario avrà cura di specificare, alla ricezione del presente disciplinare controfirmato per accettazione.

L'erogazione del finanziamento verrà effettuata in tre rate con le seguenti modalità:

- a) un'anticipazione nella misura del 60% alla stipula;
- b) un rateo pari al 30% previa presentazione di un progress report concernente lo stato di avanzamento degli studi o ricerche a sei mesi dall'inizio dei lavori;
- c) un saldo pari al 10% dopo la scadenza, previo parere favorevole da parte del responsabile scientifico del progetto sul conseguimento degli obiettivi e positiva valutazione del rendiconto di cui al successivo art. 5.

Art. 3

(Modalità di gestione)

Il contributo dovrà essere utilizzato secondo le norme di gestione del Beneficiario, esclusivamente per spese riferentisi al periodo di durata dell'accordo di collaborazione e per spese concernenti strettamente le attività finanziate.

Non sono ammesse variazioni al piano economico presentato superiori al 20% dell'importo assegnato, se non espressamente motivate e autorizzate dall'ISS.

In relazione alle modalità previste dall'art. 2 della Legge 7/8/1973, n. 519, a carico dei fondi di cui trattasi possono gravare le spese relative all'acquisto di beni strumentali, materiali di consumo, alle missioni in Italia e all'estero, per compensi a personale non dipendente per prestazioni di collaborazione.

Sono consentite spese di pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche e spese concernenti i relativi estratti fuori commercio, ivi comprese le spese per la pubblicazione di opere monografiche concernenti i risultati della collaborazione scientifica. **Non è ammesso l'utilizzo del contributo per l'acquisto o l'affitto di locali, per retribuire il personale dipendente, né per imputare costi indiretti ovvero spese e utenze generali. E' fatto divieto utilizzare il finanziamento per opere edilizie, per acquisti di autovetture o di apparecchi per telefonia mobile.**

Art. 4

(Personale)

Lo svolgimento delle attività sarà affidato al personale che verrà scelto e impegnato ad esclusiva cura del Beneficiario secondo le proprie norme istituzionali anche con eventuale erogazione di borse di studio, senza che per detto personale derivi alcun rapporto con l'ISS.

A tutti gli oneri relativi, ivi compresi quelli assicurativi, deve far fronte il Beneficiario senza alcuna possibilità di rivalsa nei confronti dell'ISS.

Non sono ammessi compensi al Responsabile scientifico della collaborazione ovvero ad altri pubblici dipendenti per i quali si applicano i divieti di cumulo di compensi di cui alle leggi 30/7/1973, n. 477, 27/10/1973, n. 628, 15/11/1973, n. 734, 30/11/1973, n. 766 e successive integrazioni e modificazioni.

Art. 5

(Controlli e rendicontazioni)

Entro 60 giorni dal termine della convenzione il responsabile invierà all'ISS un rapporto finale sull'attività svolta così composto:

- a) una relazione tecnica sul conseguimento degli obiettivi della ricerca;
- b) un rendiconto finanziario analitico-descrittivo della quantità e della qualità delle risorse acquisite con i fondi assegnati.

In particolare il rendiconto dovrà riportare le spese sostenute nonché gli impegni assunti, per l'intero importo del contributo concesso, corredati della documentazione, in originale o copia conforme, relativa ai costi effettivamente sostenuti in ordine alle singole voci di spesa, corrispondenti al piano economico-finanziario presentato. Il predetto

rendiconto, redatto esclusivamente secondo il modello allegato (Allegato n. 1), dovrà essere vistato dai componenti organi di controllo e approvato dal legale rappresentante dell'ente.

Gli strumenti, gli apparecchi, i libri e gli altri beni durevoli acquisiti con i fondi posti a disposizione del presente accordo di collaborazione scientifica, sono affidati alla custodia, vigilanza e manutenzione del Beneficiario e dovranno essere presi in carico e inventariati secondo il regolamento del Beneficiario medesimo. Il Beneficiario stesso provvederà a trasmettere all'ISS copia della scrittura inventariale indicante il numero assegnato ai beni anzidetti o analoga dichiarazione, a corredo del rendiconto finanziario. Resta, comunque, salva la facoltà dell'ISS, al termine dell'accordo di collaborazione scientifica, di richiedere la restituzione dei beni di cui trattasi o darne altra destinazione.

Art. 6 **(Proprietà dei risultati)**

I risultati scientifici delle attività, ivi compresa la brevettabilità di eventuali invenzioni o scoperte, saranno di proprietà con pari quota delle parti sottoscrittrici del presente accordo.

Le pubblicazioni e le diffusioni cui potranno dare luogo i risultati delle attività dovranno recare l'indicazione che il lavoro è stato svolto con il contributo dell'ISS - Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS - Progetto "...".

Art. 7 **(Risoluzione)**

Sarà possibile ricorrere alla risoluzione del rapporto qualora l'ISS o il Beneficiario si trovino nella impossibilità, a qualsiasi causa dovuta, di attendere o espletare l'attività prevista nell'accordo di collaborazione o per gravi inadempienze alle disposizioni che regolano la concessione del contributo.

In tale ipotesi permane l'obbligo di rendicontazione per la parte dei fondi impegnata e l'obbligo di restituire l'eccedenza del contributo non utilizzato, mediante versamento sulla Contabilità speciale n. 1279 aperta presso la Tesoreria provinciale - Sezione di Roma e intestata all'ISS.

Art. 8 **(Durata)**

La presente convenzione ha la durata annuale a far data dal trasferimento dell'anticipazione di cui al precedente Art. 2. Qualora circostanze eccezionali lo richiedano potrà essere concordata tra le parti una proroga di tale periodo, comunque non superiore a tre mesi.

La presente bozza di convenzione non è vincolante per l'Istituto Superiore di Sanità.

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: **Giuseppe Benagiano**

Direttore responsabile: **Vilma Alberani**; Redazione: **Paola De Castro, Carla Faralli**

Composizione, Stampa e Distribuzione: **Patrizia Mochi, Massimo Corbo**

Realizzazione in Internet (<http://www.iss.it/pubblicazioni/notiziar.htm>): **Marco Ferrari**

Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel. 0649901 - Telex 610071 ISTSAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax 0649387118

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 1999 - Numero chiuso in redazione il 14 ottobre 1999