

individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il Centro Nazionale AIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I trial clinici di fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica < 50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di trial clinici di fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- *Immunità umorale*: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- *Immunità cellulo-mediata*: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- *Immunità naturale*: analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore

stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

Resoconto attività 2007

Le strategie utilizzate finora al fine di allestire un vaccino efficace contro l'HIV si sono basate sull'utilizzo di proteine del rivestimento esterno del virus (envelope), allo scopo di indurre anticorpi neutralizzanti capaci di bloccare l'entrata del virus nelle cellule. Questi approcci sono falliti a causa dell'elevata variabilità virale, soprattutto delle proteine dell'envelope.

Il CNAIDS ha perseguito nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e impedire l'insorgenza e progressione della malattia, e i cui bersagli sono rappresentati da proteine del virus con un ruolo chiave nella regolazione della replicazione virale. Tali requisiti corrispondono a quelli posseduti dalla proteina Tat.

Sulla base di questo razionale e dei risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto la sperimentazione clinica di fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva.

I due protocolli di studio sono stati condotti e completati in quattro centri clinici italiani: San Raffaele di Milano, San Gallicano, Spallanzani e Policlinico Umberto I di Roma.

Il protocollo preventivo (ISS P-001) è stato condotto su 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio; il protocollo terapeutico (ISS T-001) è stato condotto su 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica < 50.000 copie/mL.

Il vaccino Tat (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16. Lo studio prevedeva 16 settimane di trattamento seguito da un periodo di osservazione di 128 settimane.

I risultati ottenuti in entrambe le sperimentazioni indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, mostrando il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari degli studi e confermando di poter procedere alle fasi successive di sperimentazione clinica.

Allo scopo di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I del vaccino sono stati attivati due studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) presso tre centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano e INMI Spallanzani di Roma). I volontari della fase I che hanno aderito all'estensione del periodo di osservazione effettueranno visite di controllo ogni sei mesi per ulteriori tre anni.

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono stati avviati due studi osservazionali prospettici, della durata di cinque anni con possibilità di estensione in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART (ISS OBS T-002) che asintomatici (ISS OBS T-003). L'obiettivo è di valutare la frequenza, l'intensità e la persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, e confrontare l'esito clinico, immunologico e virologico dei soggetti anti-Tat positivi rispetto ai soggetti anti-Tat negativi, in terapia antiretrovirale efficace, al fine di definire nuovi marcatori immunologici per la gestione clinica della malattia.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti nei trial clinici di fase I ISS P-001 e ISS T-001, si è proceduto alla preparazione dello studio clinico di fase II, il cui scopo è quello di valutare in un numero più ampio di soggetti sieropositivi in trattamento antiretrovirale HAART,

L'induzione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione con la proteina Tat. A tal scopo è stato definito il disegno clinico ed è stata eseguita una serie di attività propedeutiche all'inizio dello studio: produzione e *batch release* in GMP dei flaconi di proteina ricombinante biologicamente attiva Tat, attivazione di una *Contract Research Organization* per la preparazione della documentazione richiesta dalle autorità regolatorie.

Nel corso del 2007 è stata effettuata anche la produzione in GMP e il *batch release* delle fiale di vaccino Tat da utilizzare in uno studio clinico di fase I in combinazione con la proteina oligomerica Env di HIV ingegnerizzata al fine di eliminare il domino variabile V2 (deltaV2 Env, Novartis). Lo studio rientra nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV.

Attività programmata 2008

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS sta procedendo alle fasi successive di sperimentazione clinica, sulla base dei risultati incoraggianti ottenuti dalla sperimentazione clinica di fase I preventiva e terapeutica.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento ad una modificazione della proteina dell'envelope virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env), sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende inoltre ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV, per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia saranno finanziate dal Ministero della Salute, mentre quelle previste in Sudafrica saranno finanziate dal Ministero degli Affari Esteri.

Sono elencati di seguito gli studi attivati e in corso di attivazione.

- *Studi osservazionali relativi ai trial clinici di Fase I del vaccino Tat (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001)*
Monitoraggio della persistenza della risposta immune nei volontari che hanno partecipato ai trial di fase I (preventivo e terapeutico) con la proteina ricombinante Tat.
- *Studi osservazionali sulla risposta immunitaria naturale a Tat (ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003)*
Valutazione della frequenza, intensità e persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART che asintomatici.
- *Trial clinico terapeutico di fase II del vaccino Tat (ISS T-002)*
Valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino su volontari sieropositivi trattati con HAART al fine di valutare le interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione.
- *Trial clinico preventivo di fase I del vaccino combinato Tat/Env*
Valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità del vaccino basato sulla combinazione delle proteine Tat e deltaV2 Env di HIV. I componenti di tale formulazione vaccinale sono stati già testati in trial clinici di fase I nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e dalla Novartis (deltaV2 Env).
- *Preparazione del trial clinico preventivo di fase II*
Valutazione delle risposte immuni al vaccino combinato Tat/Env su volontari sani in Sudafrica.

- *Preparazione del trial clinico terapeutico di Fase II*
Valutazione delle risposte immuni al vaccino Tat su volontari sieropositivi in stadio asintomatico in Sudafrica.
- *Preparazione di trial clinici di fase I basati sul vaccino Tat coniugato a micro/nano particelle*
Tali trial saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e dell'immunogenicità della formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente, aspetto di particolare importanza nella conduzione di trial clinici nei Paesi in via di sviluppo.

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un database per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Resoconto attività 2007

- Invio del software elaborato ai centri partecipanti.
- Utilizzo per ogni singolo centro del software elaborato dall'ISS per l'immissione dei dati dei trattamenti di riproduzione assistita svolti dai centri nel 2003 e nel 2005.
- Recupero parziale del follow-up dei nati a seguito dei trattamenti effettuati presso i centri nell'anno 2003.
- Invio da parte dei centri all'ISS dei dati parziali richiesti dal protocollo.
- Controllo ed elaborazione da parte dell'ISS dei dati parziali ricevuti dai centri.

Attività programmata 2008

- Recupero e invio all'ISS del totale dei dati del 2003 da parte di centri.
- Comparazione e analisi dei dati relativi all'anno 2005 con quelli relativi all'anno 2003.
- Valutazioni e conclusioni.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

La sperimentazione in modelli animali, oltre a consentire lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, costituisce il *trait d'union* tra ricerca di base e traslazionale ed è spesso richiesta come complemento insostituibile nei dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare i topi, offrono particolari vantaggi per la maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore

numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi. A questi vantaggi, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'esistenza di topi immunodeficienti (*Severe Combined Immunodeficient*, SCID), *Knock-Out* (KO) e transgenici.

I topi KO e transgenici sono il frutto delle più avanzate tecniche di biologia applicate alla creazione di ceppi murini cui è stato sottratto o aggiunto un determinato gene e costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio *in vivo* del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche.

I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID) consentono l'impianto e l'attecchimento di tessuti altrimenti non istocompatibili e, in particolare, di tessuti e cellule umani, fornendo, così, l'opportunità di creare chimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Nel modello SCID è, inoltre, possibile ricostruire il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo.

La stabulazione di questi di topi richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché l'assenza del sistema immunitario rende questi animali particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali. Lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID del nostro Istituto è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi dell'ISS per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione in modelli chimerici uomo/topo utilizzando, se necessario, anche agenti patogeni per l'uomo, grazie alla presenza di speciali laboratori P3 dotati di sistemi di barriera microbiologica sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno.

Il personale tecnico, afferente al Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto ad un training di lunga durata per poter operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e KO per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologica che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e KO costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni.

Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali;
- valutare la capacità di cellule dendritiche (DC) infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* il potenziale effetto antivirale di molecole in grado di inibire *in vitro* l'ingresso e la replicazione virale in cellule umane;
- valutare, nel settore dell'oncologia sperimentale e in altri progetti di interesse biomedico, l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;

- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione dell'attività adiuvante di interferon di tipo I nella vaccinazione contro peptidi di melanoma umano (MART-1/MelanA26-35(27L)) in topi KO per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A*0201umano (HHD);
- valutazione del ruolo dell'interferon endogeno di tipo I sul controllo dello sviluppo del carcinoma mammario in topi BALB-neuT che sviluppano spontaneamente lesioni displastiche a livello mammario che sfociano, entro 6-8 mesi in lesioni francamente neoplastiche;
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da virus MHV-68 (herpes) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione del ruolo di IRF-1, un fattore di trascrizione responsabile dell'espressione di geni che controllano la crescita cellulare, il *signalling* di alcune citochine e il differenziamento emopoietico in topi KO per IRF-1;
- valutazione del ruolo di ICSBP (o IRF-8) nella maturazione delle cellule dendritiche (DC) in topi KO per IRF-8.

Nel complesso, il lavoro svolto in questo settore testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2007

Nell'anno in corso è stata svolta l'attività principale di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici già elencate nella relazione del precedente anno. Grazie alla presenza di queste colonie e al mantenimento in condizioni di barriera microbiologico dei topi SCID, è stato possibile svolgere i seguenti progetti di ricerca:

- Uso del modello Me501/SCID e Leucemia pre-B/SCID per valutare l'effetto del trattamento con omeprazolo sulla crescita tumorale (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di New Glutathione S-Transferase Inhibitors NBD-HEX sulla crescita tumorale;
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di Pyrimethamine, attività proapoptotica indipendente da FAS sulla crescita tumorale;
- Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe umane generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa. Durante quest'ultimo anno, è stata condotta una serie di esperimenti *in vitro* e nel modello "hu-PBL-SCID mouse", comparando l'efficacia di differenti tipi di DC *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1) nell'indurre una risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1;
- Uso del modello Hu- PBL-SCID/HIV per valutare l'effetto della Rapamicyna nell'inibire l'infezione da HIV *in vivo* (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);

- Uso di topi transgenici per HLA-A(*)02.01 per valutare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17 di *Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS), un gene *cancer testis* di nuova identificazione;
- Studio della modulazione genica in cellule dendritiche derivate dal midollo di topi IRF-8-KO (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- Studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO;
- Studio *in vivo* nel modello CASKI/SCID sull'induzione della risposta cellulare verso antigeni di HPV16 e 18 mediante IFN-DC caricate con la proteina virale E7, finalizzato dello sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina;
- Studio *in vivo* nel modello Me501/SCID sull'induzione di risposta verso l'antigene di melanoma MART-1 e gp100, ottenuta attraverso carimento di IFN-DC con corpi apoptotici derivati da una linea cellulare di melanoma Me501.

Attività programmata 2008

Per il 2008 è prevista la prosecuzione degli studi in corso.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli

plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, l'LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Resoconto attività 2007

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) (Monini *et al.*, *Nat Rev Cancer* 2004). Dati recenti indicano inoltre che il rischio di recidive di CIN dopo asportazione chirurgica in donne sieropositive si è ridotto dopo l'avvento della HAART. Evidenze sperimentali ed epidemiologiche suggeriscono che questi effetti non siano strettamente correlati alla ricostituzione immunologica promossa dalla terapia, e che la HAART abbia un'azione anti-tumorale diretta (Monini *et al.*, *Nat Rev Cancer* 2004; Heard *et al.*, *J AIDS* 2005). In questo contesto, i risultati dei nostri studi dimostrano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco dell'invasione delle cellule endoteliali e tumorali e dell'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Sulla base di questi dati abbiamo effettuato uno studio clinico di fase II multicentrico per valutare l'attività dell'HIV-PI Indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non HIV-correlato. I risultati preliminari di questo studio indicano che il trattamento con IND è ben tollerato e induce un'elevata frequenza di risposta nei soggetti con tumore iniziale. La risposta clinica, che richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" e correlato con una significativa riduzione dei livelli plasmatici di MMP-2, fattori angiogenici e cellule endoteliali circolanti (CEC), è meno frequente in soggetti in stadio avanzato. Tali risultati supportano l'attività antiangiogenica e antitumorale di IND e suggeriscono 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. Lo studio di fase II è terminato e i risultati finali sono in corso di analisi per la registrazione del farmaco come nuova indicazione nel CKS.

Sulla base di questi risultati stiamo avviando un nuovo studio di fase II monocentrico volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Gli obiettivi primari sono volti a determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, quelli secondari a valutare la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, quali i livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici e CEC. Lo studio ha ricevuto l'approvazione etica e amministrativa e un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci. Il

materiale necessario all'avvio dello studio è stato approntato (CRF, linee guida per lo studio, database, SOP per la gestione dei campioni biologici, documentazione amministrativa – trial files –) ed è prevista a breve l'attivazione del centro clinico e l'inizio dell'arruolamento dei pazienti (marzo 2008).

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è stato inoltre approvato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della sua regressione in donne non infettate da HIV.

In particolare, nell'ambito di questo progetto verranno valutati gli effetti degli HIV-PI *in vitro* su linee cellulari di CIN infettate da papillomavirus umani (HPV), un virus che ha un ruolo chiave nell'insorgenza e progressione del CIN, e *in vivo*, in un modello di CIN indotto in topi transgenici esprimenti le oncoproteine di HPV-16 E6 ed E7 (topi K14-HPV16/E2). Inoltre, verranno condotti degli studi preparatori necessari alla progettazione e alla conduzione della sperimentazione clinica. A tale scopo, saranno determinati l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti clinici coinvolti nello studio (Lombardia ed Emilia Romagna). Infine, verrà eseguito uno studio clinico *proof of concept* su pazienti sieronegative affette da CIN, volto a determinare l'efficacia degli HPV-PI sulla prevenzione, progressione e recidiva del CIN.

Attività programmata 2008

- Inizio della fase di trattamento dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia.
- Valutazione degli effetti di HIV-PI *in vitro* su culture organotipiche e linee cellulari CIN (proliferazione, invasione, migrazione, espressione di MMPs).
- Espansione della colonia di topi transgenici K14-HPV16/E2.
- Allestimento degli esperimenti *in vivo* nel modello del topo transgenico K14-HPV16/E2 per determinare gli effetti degli HIV nella regressione del CIN (protocollo terapeutico) o nel prevenirne l'insorgenza (protocollo preventivo).
- Identificazione dell'HIV-PI o combinazione di HIV-PI più efficace *in vitro* e *in vivo* e *dose-finding* in modelli murini.
- Identificazione del meccanismo d'azione antitumorale degli HIV-PI mediante determinazione degli effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.
- Allestimento del database per la raccolta dei dati epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei territori dei siti clinici coinvolti nello studio (Lombardia ed Emilia Romagna).
- Definizione del disegno degli studi clinici: i) effetto degli HIV-PI in pazienti con CIN2-3 dopo conizzazione (effetto su frequenza e tempo di persistenza/recidiva); ii) effetti degli HIV-PI sull'infezione persistente da HPV oncogeni per valutare gli effetti sulla *clearance* dell'infezione e la progressione a *high-grade lesions*.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da

un'alga (la laminarina) presente in vari funghi, batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteico proposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (v. *Journal of Experimental Medicine* 202,597;2005) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 5;2005; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2007

Oltre a tutte le attività programmate ed eseguite, è stato siglato l'accordo di licenza con la Chiron-Novartis vaccines per la produzione in GMP dell'antigene vaccinale e le ulteriori caratterizzazioni del glicoconiugato.

Attività programmata 2008

Nel 2008, in seguito all'accordo di licenza, verrà completata la produzione in GMP e scelto l'adiuvante corretto. Si prevede l'inizio dello studio di fase 1 nell'uomo verso la fine dell'anno. Inoltre si procederà alla pubblicazione dei dati sugli anticorpi anti-glucano nell'uomo e alla generazione di nuovi glicoconiugati fra cui uno tra MP65 e laminarina, quale vaccino di seconda generazione.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di stenting carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Resoconto attività 2007

Il "Progetto BPAC" dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni dell'SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua

importante fase di sperimentazione, è stata la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

I risultati preliminari sono stati presentati nel corso dell'Evento finale del Programma inteso come "Bilancio di una esperienza di progettazione congiunta tra Stato e Regioni" (Roma, Ministero della Salute, 3 ottobre 2007). Il primo gennaio 2007 è iniziata la raccolta dati del progetto "Mattone-Outcome-BYPASS". Nel corso dell'anno è stata pianificata e avviata un'attività formativa per i partecipanti alle attività di valutazione degli esiti con l'obiettivo di illustrare lo scopo del Registro e le tecniche di analisi dei dati, in particolare quelle di *risk-adjustment*.

Attività programmata 2008

La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, proseguirà fino al 31 dicembre 2008.

Tra le attività programmate rientra il coinvolgimento attivo delle Regioni, che metteranno a disposizione del Progetto le SDO relative agli interventi in studio. Le SDO verranno estratte secondo un protocollo già predisposto e trasmesso alle Regioni e alle direzioni sanitarie delle singole strutture coinvolte. Questa procedura permetterà di linkare dati provenienti da sistemi informativi correnti a dati clinici, raccolti attraverso sistemi costruiti *ad hoc*, e quindi di definire la validità dei due sistemi e la necessità di prevedere la raccolta di nuove variabili nelle schede SDO.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della sanità pubblica; il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta, come obiettivo, strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nell'SSN compresa la tematica delle liste di attesa" e "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come un'ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività.
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale.
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di "Meta-analysis". In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un "Portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l'implementazione del sistema informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2007

Nel corso dell'anno 2007 sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2005;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-04;
- Pazienti adulti trapianto Allogeneico 2000-05.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- valutazione dei risultati a livello nazionale;
- confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS – *Collaborative Transplant Study* – ed è stata implementata la seguente funzione:

- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2008

Nel corso dell'anno 2008 saranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-06;

- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2006;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-08;
- Pazienti adulti trapianto Allogénico 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto Allogénico 2000-06;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogénico 2000-06;

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- valutazione dei risultati a livello nazionale;
- confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS – *Collaborative Transplant Study* – ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:

- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore neoplastico.

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei Regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due Regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la Regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita < 1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei Paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R_0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R_0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo,

è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove anni di età, e il 5% nelle fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere <5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni Regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra tre e 15 anni di età in ogni Regione italiana, e un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto: i) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; ii) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerta dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; iii) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; iv) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel post-partum (o post interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle autorità sanitarie regionali e delle Province autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESP attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESP che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESP.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per Regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Resoconto attività 2007

Durante il 2007 sono state monitorate le coperture vaccinali raggiunte entro i 24 mesi, e l'andamento del morbillo.

Al 31 dicembre la media nazionale di copertura per la prima dose di MPR, relativa alla coorte di nascita del 2004, è stata dell'88%. Sette Regioni hanno rilevato coperture superiori al 90% (Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Basilicata, Sardegna), ma nessuna ha raggiunto l'obiettivo del 95%. Ulteriori dodici Regioni riportano valori compresi tra l'82% e il 95%, mentre la Provincia autonoma di Bolzano stima una copertura del 66%.

Per quanto riguarda la diffusione dell'infezione, nel 2006 e 2007 i casi notificati di morbillo sono stati rispettivamente 449 e 338 (i dati 2007 sono preliminari), rispetto ai 215 del 2005.

L'aumento di casi osservato nel 2006 e 2007 è attribuibile alla presenza di focolai epidemici in diverse Regioni italiane (Toscana, Provincia di Bolzano, Lazio, Sardegna, Veneto, Puglia), che hanno interessato soprattutto gruppi di popolazione con scarso accesso ai servizi sanitari, e coperture vaccinali basse (es. Rom/Sinti e immigrati). In alcuni di questi focolai, il morbillo ha avuto una diffusione intra-ospedaliera, colpendo operatori sanitari non adeguatamente vaccinati.

Focolai di morbillo sono stati rilevati anche nel 2007, in Puglia, Piemonte, Bolzano e Lombardia, interessando soprattutto adolescenti e giovani adulti non adeguatamente vaccinati.

Tutti gli episodi descritti testimoniano l'elevata contagiosità del morbillo e la sua facilità di diffusione in ogni contesto in cui ci siano persone suscettibili, identificabili in tre categorie principali: i) gli adolescenti e i giovani adulti non vaccinati, cresciuti in aree in cui la copertura vaccinale dei nuovi nati, seppur non sufficiente ad interrompere la trasmissione dell'infezione, ha limitato la sua circolazione e diradato gli intervalli tra epidemie; ii) i bambini che appartengono a gruppi di popolazione "difficili da raggiungere", in cui le coperture vaccinali sono basse; iii) i bambini le cui famiglie obiettano attivamente alle vaccinazioni.

Come ci si attende quando il morbillo non circola più endemicamente in una nazione, i ceppi virali che hanno causato questi focolai provengono da aree diverse, e l'importazione è naturalmente favorita dagli spostamenti. Nell'esperienza italiana recente, analogamente a quanto osservato a livello internazionale, l'importazione è stata associata a viaggi per vacanze, lavoro o studio. Raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali con due dosi di MPR è necessario, ed è una sfida importante soprattutto per i gruppi vulnerabili e più difficili da raggiungere rispetto alla popolazione generale.

Una buona sorveglianza è inoltre la chiave per identificare tempestivamente i casi, e attuare le misure di intervento basate sull'offerta della vaccinazione a tutte le persone che hanno ricevuto meno di due dosi. Accanto alle misure mirate a migliorare il ricorso alle vaccinazioni, l'avvicinamento all'eliminazione richiede infatti anche un sistema di sorveglianza ed elevata sensibilità e specificità, che sia in grado di identificare i casi sospetti e confermarli con appropriate indagini epidemiologiche e di laboratorio.

Attività programmata 2008

Nel 2008 verranno proseguite le attività già avviate, in modo da ottenere i dati epidemiologici necessari per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo e rosolia. Oltre a proseguire la sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino, verrà condotta un'indagine campionaria di copertura vaccinale (ICONA

2008). Tale indagine sarà rivolta sia ai bambini tra 12 e 23 mesi, che ai quindicenni, in modo da stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione istituzionale. Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato “Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato da un ricercatore del Dipartimento SAAN, ISS) ha elaborato il documento “La Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” disponibile dal 2007 sulla home page dell’area tematica “Interferenti Endocrini (IE)” del sito ISS (<http://www.iss.it/inte/>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata alla identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

Per il 2008 è previsto il rinnovo del gruppo di lavoro.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell’essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dalla European Food Safety Authority (<http://www.efsa.eu.int/>); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione dell’esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell’esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nella elaborazione della Strategia Europea per l’Ambiente e la Salute.

L’esposizione dell’ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell’ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un’azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Obiettivi. Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell’ISS, hanno indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell’analisi del rischio e della prevenzione basata sull’evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es., post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;
- l’elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l’infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici; pertanto, il