



# Caratterizzazione Bio-Molecolare del virus SARS-COV-2 e dei cofattori dell'infiammazione implicati nella patogenesi della COVID-19

CUP H64I20000300002

**POR CAMPANIA FESR 2014/2020 - AVVISO PUBBLICO PER L'ACQUISIZIONE DI MANIFESTAZIONI DI INTERESSE PER LA REALIZZAZIONE DI SERVIZI DI RICERCA E SVILUPPO PER LA LOTTA CONTRO IL COVID-19 INDETTO CON DGR N°140 DEL 17/03/2020**

## Descrizione del Progetto

Il progetto proponeva l'espletamento di ricerche integrate di epidemiologia, virologia, immunologia per monitorare e contenere l'infezione da SARS-CoV-2 in regione Campania:

Il prodotto finale del progetto è stato la messa a punto di metodiche diagnostiche innovative e l'espletamento di studi in grado di valutare e prevenire le modalità di trasmissioni del virus in ambienti sanitari e non e proteggere i soggetti fragili, in particolare i pazienti affetti da patologie neoplastiche o da patologie che necessitavano di trattamenti immunosoppressivi, inclusi i pazienti affetti da patologie reumatiche e pazienti da sottoporre a trapianti sia ematologici che d'organo.

Il progetto era organizzato in 8 Obiettivi principali, riguardanti sia la Ricerca Industriale (RI) che lo Sviluppo Sperimentale (SS), che includevano il Coordinamento del progetto e Raccolta ed analisi dati prodotti dalle diverse unità operative (OR1); la costruzione di un database regionale dei casi COVID-19 (OR.2); il monitoraggio della diffusione della epidemia in Campania, inclusi gli operatori sanitari del Pascale (OR.3); il sequenziamento del virus SARS-CoV-2 (OR.4); la caratterizzazione della risposta immunitaria a SARS-CoV-2 (OR.5-OR7); l'analisi dei dati per l'identificazione di correlazioni tra caratteristiche cliniche, epidemiologiche e biomarcatori in pazienti COVID-19 (OR.8).

## Obiettivi

Gli obiettivi del progetto erano:

- monitorare la diffusione della epidemia nella comunità di pazienti ed operatori socio-sanitari del Pascale [WP2 + WP3], per limitare la presenza di infezione in Istituto e prevenire la diffusione del COVID ai pazienti oncologici fragili che afferivano all'Istituto e che vi erano ricoverati per sottoporsi ai diversi trattamenti oncologici sia medici che interventistici (chirurgici o radioterapici). A tale scopo è stata messa su una Unità di Crisi coordinata dalla Direzione Sanitaria e costituita da personale sanitario sia di laboratorio che di assistenza ospedaliera che ha elaborato schemi e modalità di triage, con implementazione di procedure e punti di triage per i pazienti ricoverati ed ambulatoriali e per gli operatori dell'Istituto, permettendo la rapida individuazione di casi di positività ed il blocco di focolai epidemici interni.
- caratterizzare mediante metodologie biomolecolari le varianti di SARS-CoV-2 circolanti nella regione Campania e più specificamente nell'Istituto Pascale [WP4], per identificare la eventuale diffusione nei pazienti fragili di ceppi virali a maggiore trasmissibilità e/o patogenicità. La caratterizzazione biomolecolare aveva l'ulteriore compito di individuare ceppi non identificabili con i kit diagnostici disponibili, e di varianti (escape mutants) non neutralizzabili dagli anticorpi monoclonali disponibili commercialmente o dagli anticorpi neutralizzanti anti-Spike indotti dai vaccini disponibili in Italia quali quelli ad RNA (della Pfizer e Moderna) o a vettori virali (dell'AstraZeneca e Johnson&Johnson).
- identificare e valutare le risposte immunitarie umorali [WP5] e cellulari [WP6] in grado di contenere o di aumentare la severità delle varie forme cliniche di COVID. Tali studi erano rilevanti inoltre per definire la soglia protettiva della risposta immunitaria e di conseguenza gli schemi vaccinali (in termini di modalità e frequenza) richiesti per ridurre la trasmissione dell'infezione (generalmente ottenuta mediante l'immunità di gregge con vaccinazioni che determinano una immunità protettiva protratta nel tempo) e la severità clinica della patologia (verosimilmente basata soprattutto sulla immunità cellulare, non valutata correntemente mediante i test immunologici convenzionali e di cui al momento non è del tutto verificata l'efficacia e la durata temporale).
- individuare e quantificare le reazioni infiammatorie e dell'immunità innata [WP7] che condizionano l'andamento clinico della sindrome da COVID ed in particolare la gravità della patologia respiratoria con la conseguente necessità del ricovero in terapia intensiva e di intubazione per superare la fase transitoria (ma ad alta morbilità e mortalità) della tempesta citochinica. Tale caratterizzazione è necessaria non solo per individuare i pazienti che hanno un rischio maggiore di reazioni anafilattoidi (basate cioè non sul rilascio di istamina in circolo, che caratterizza le reazioni anafilattiche) ma anche per individuare farmaci innovativi idonei per contrastare in modo mirato la citochina o le citochine maggiormente rilasciate in circolo per ciascun paziente (medicina di precisione personalizzata), in particolare il Tocilizumab, inibitore competitivo dell'interleuchina 6 (IL-6).

## Risultati

Le 42 pubblicazioni fatte dal personale sanitario dell'IRCCS Pascale, con due special issues su riviste impattate [Tornesello ML & Buonaguro FM sul giornale Infectious Agents and Cancer IF 2.97; Buonaguro FM & Bianchi AAM sul giornale J. Personalized Medicine IF 4.94] hanno permesso:

- l'analisi statistica ed epidemiologica dei soggetti con infezione da SARS-CoV-2 e con sindrome COVID, inclusi i pazienti oncologici [OR 2] e le strategie per limitare la trasmissione dell'infezione in ambiente ospedaliero [OR 3];
- la caratterizzazione molecolare delle varianti di SARS-CoV-2 circolanti in Regione Campania [OR 4];
- la valutazione, sia in corso di infezione da SARS-CoV-2 che a seguito della vaccinazione, della risposta immunitaria umorale [OR 5] e cellulare [OR 6];
- la tipologia della risposta infiammatoria, il ruolo della Immunità innata ed i farmaci anti-IL6 per ridurre la severità della sindrome COVID [OR 7].

Tali studi inoltre hanno permesso di mettere a punto, registrare, espletare e validare l'uso del Tocilizumab, inibitore dell'IL-6, nelle fasi avanzate della malattia per ridurre i ricoveri in terapia intensiva, la necessità di intubazione ed il rischio di exitus.

**Progetto cofinanziato dal Fondo europeo di sviluppo regionale**

