



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# Patologie che coinvolgono il sistema immunitario e immunomodulatori: quale legame con Covid-19?

## Obiettivo

Valutare gli effetti dei farmaci immunomodulatori sulla severità della patologia da SARS-CoV-2

Uno degli aspetti clinici più rilevanti dell'infezione da SARS-CoV-2 è la cosiddetta **tempesta di citochine**: in questa condizione, il sistema immunitario reagisce violentemente nei confronti del virus **aumentando in modo eccessivo il livello di citochine** (molecole di segnalazione del sistema immunitario) e di globuli bianchi. Questo "eccesso" di attività del sistema immunitario causa una **infiammazione generalizzata** (non localizzata nel luogo dell'infezione) che può causare problemi più o meno gravi in diversi distretti corporei – fino a condurre al decesso per **insufficienza multiorgano**.

Tra le fasce di popolazione colpite da Sars-CoV-2 ci sono anche pazienti con **patologie pregresse che coinvolgono il sistema immunitario**, come nel caso della leucemia linfatica cronica (LLC) e della sclerosi multipla (MS). Nella **leucemia linfatica cronica** (una neoplasia che colpisce il midollo osseo) il paziente presenta un deficit immunitario, mentre nel caso della **sclerosi multipla** si assiste a un **eccesso di attività del sistema immunitario** che attacca il proprio stesso corpo (patologia autoimmune). In entrambe le condizioni il trattamento richiede una classe di farmaci chiamati **immunomodulatori** che agiscono sull'attività del sistema immunitario – come gli anticorpi monoclonali o gli immunosoppressori. L'uso prolungato di questi farmaci potrebbe ridurre l'infiammazione generalizzata prodotta dalla tempesta di citochine, e quindi rendere i sintomi dell'infezione da SARS-CoV-2 meno severi – anche se occorrono studi specifici per stabilirlo.

Obiettivo dello studio sarà quello di chiarire se i pazienti in cura con **farmaci immunomodulatori** presentino **sintomi meno gravi** in caso di infezione da SARS-CoV-2. Per questo motivo verranno effettuate diverse **analisi retrospettive**, contattando pazienti con leucemia linfatica cronica e sclerosi multipla che siano entrati in contatto con il virus, e valutando l'entità dei sintomi avuti in passato. Queste analisi verranno integrate attraverso altri **studi in**

**vitro** isolando le **cellule immunitarie provenienti da campioni ematici** di pazienti con SARS-CoV-2, per valutare se il "livello di attività" di queste cellule (nei confronti del virus) sia influenzato dai farmaci immunomodulatori. I risultati permetteranno di stabilire il **profilo di rischio dei pazienti** e di valutare se sia possibile **l'uso degli immunomodulatori** anche in altre condizioni – come ad esempio durante la fase acuta della malattia da Covid-19.

## Dove svilupperà il progetto

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano  
Coordinato da Giancarlo Comi

## Altri centri coinvolti

Università Vita-Salute San Raffaele (Milano)  
Università degli Studi di Milano (Milano)  
Istituto Neurologico "Carlo Besta" (Milano)  
Università degli Studi di Milano-Bicocca (Milano)

## Partecipanti

250 pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC)  
3000 pazienti affetti da sclerosi multipla (SM)

## Costi

250.000 Euro

## Durata

18 mesi



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# Studio delle alterazioni della risposta immunitaria in pazienti covid-19 con patologie cardiovascolari pregresse

## Obiettivo

Studiare le complicanze cardiovascolari causate dall'alterata risposta immunitaria contro il coronavirus durante l'infezione da Covid-19.

L'epidemia da SARS-CoV2 emersa in Cina a Wuhan alla fine del 2019 ha dimostrato che il **tasso di mortalità** per Covid-19 è **più alto nei pazienti cardiopatici** rispetto alla popolazione generale. Inoltre, è stato osservato che **circa la metà delle morti** per Covid-19 è associata alla simultanea presenza di **complicanze cardiovascolari** determinate da una **sproporzionata risposta immunitaria** e ad una produzione abnorme, da parte delle nostre difese, di molecole infiammatorie denominate 'citochine'.

Questo progetto si propone di:

- 1) identificare e quantificare le citochine** infiammatorie responsabili della sintomatologia cardiovascolare (in particolare della **miocardite**, l'infiammazione del muscolo cardiaco) associata all'infezione Covid-19, sia in pazienti cardiopatici che in pazienti senza alcuna patologia pregressa afferenti all'Istituto Clinico Humanitas (minimo 400 pazienti);
- 2) studiare gli effetti dell'infezione da coronavirus** nelle cellule cardiache;
- 3) sviluppare tool diagnostici per l'identificazione precoce** della miocardite indotta dall'infezione Covid-19.

## Dove svilupperà il progetto

Dipartimento Cardiovascolare,  
Istituto Clinico Humanitas, Rozzano  
(Milano)  
coordinato da Gianluigi Condorelli

## Altri centri coinvolti

Università del Piemonte Orientale,  
Novara

## Partecipanti

minimo 400 pazienti

## Costi

250.000 Euro

## Durata

18 mesi



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# Studio della diffusione di SARS-CoV-2 in popolazioni con alto e basso rischio di infezione

## Obiettivo

Confrontare i livelli sierologici di anticorpi in popolazioni stimate a basso e alto rischio (popolazione generale e personale sanitario, abitanti in Lombardia o Molise) per approntare interventi mirati di prevenzione per un'eventuale nuova ondata di SARS-CoV-2

Ad oggi la sorveglianza del SARS-CoV-2, basata sull'impiego dei **tamponi naso-faringei**, si è concentrata principalmente su pazienti sintomatici, sospetti o contatti ad alto rischio di casi confermati in gruppi di popolazione specifici. Tuttavia per fotografare la diffusione dell'infezione sono necessarie **indagini di sieroprevalenza** ad ampio raggio, cioè esami ematologici che rilevano la quantità di anticorpi contro uno specifico agente infettivo nel siero di una determinata popolazione.

Si tratta di analisi che possono rivelarsi estremamente importanti per **programmare interventi di prevenzione** nel caso dovesse ripresentarsi una seconda ondata di infezione, approntando provvedimenti mirati per ciascuna fascia di rischio e quindi ottimizzando risorse ed efficacia. A questo scopo sarebbe importante verificare l'attuale sieroprevalenza in sottogruppi di popolazione con diversa esposizione al virus, ad esempio **popolazione generale** (a basso/moderato rischio di infezione) e **addetti della sanità** (soggetti ad alto rischio), residenti in diverse zone d'Italia.

Questo progetto prevede lo studio della sieroprevalenza su circa 3.000 cittadini, confrontando la situazione della Lombardia, regione molto esposta all'infezione virale, e in particolare degli **abitanti del territorio di Varese** (in cui i casi confermati positivi al SARS-CoV-2 sono al momento 18 ogni 10.000 abitanti) quella dei **cittadini del Molise** (regione poco esposta all'infezione virale, dove attualmente sono stati confermati come positivi al SARS-CoV-2 9 abitanti ogni 10.000). Inoltre lo studio confronterà i sottogruppi della popolazione generale e del personale sanitario. Su questo sottogruppo in particolare verrà stimata anche l'incidenza di condizioni di *burn-out* e disturbo da stress post-traumatico.

I risultati saranno integrati con dati riguardanti lo stato di salute generale e la presenza di patologie pregresse, gli stili di vita (abitudini alimentari, fumo, attività fisica), ritmi di lavoro, viaggi e attività ricreative. È prevista la messa a punto di piattaforme tecnologiche (sito web, app telefonica) per la raccolta e analisi integrata dei dati.

## Dove svilupperà il progetto

Università degli Studi dell'Insubria  
(Varese)  
Coordinato da Licia Iacovello

## Altri centri coinvolti

Istituto Neurologico Mediterraneo  
NEUROMED, Pozzilli (IS)

## Partecipanti

Cittadini delle regioni Lombardia e Molise: 3000 soggetti reclutati nella popolazione generale e 500 lavoratori della sanità

## Costi

246.750 Euro

## Durata

18 mesi



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# Colpire l'infiammazione generalizzata per migliorare il decorso clinico nei pazienti anziani colpiti da Covid-19

## Obiettivo

Stabilire l'effettivo beneficio clinico dei farmaci biologici che mirano a limitare l'infiammazione causata da SARS-CoV-2

Uno degli aspetti clinici più rilevanti dell'infezione da SARS-CoV-2 è la cosiddetta **tempesta di citochine**: in questa condizione, il sistema immunitario reagisce violentemente nei confronti del virus **umentando in modo eccessivo il livello di citochine** pro-infiammatorie (molecole di segnalazione del sistema immunitario). Questo "eccesso" di attività del sistema immunitario **causa una infiammazione generalizzata** (non localizzata nel luogo dell'infezione) che può causare problemi più o meno gravi in diversi distretti corporei – fino a condurre al decesso per **insufficienza multiorgano**.

Per questi motivi, nella cura dei pazienti colpiti in modo severo da Sars-CoV-2 è stato proposto **l'utilizzo di farmaci biologici**, in grado di "colpire" **molecole chiave responsabili del processo infiammatorio**. Questi farmaci immunomodulatori (in particolare anti-IL-1, anti-IL-6R e inibitori JAK/STAT), almeno in linea teorica, potrebbero portare a una diminuzione dell'infiammazione generalizzata e quindi a un miglior decorso del paziente - diminuendo sintomi gravi e mortalità. I dati scientifici, tuttavia, non sono sufficienti per confermare queste ipotesi e occorrono maggiori informazioni sul bilanciamento tra rischi e benefici del loro utilizzo - soprattutto nei pazienti più anziani.

Obiettivo dello studio sarà quello di **stabilire gli effetti dei farmaci biologici immunomodulatori** sulla progressione, il decorso e la severità della malattia da SARS-CoV-2. Per questi motivi verranno reclutati circa 150 pazienti suddivisi in tre diverse fasce di età (20-40 anni, 40-60 anni, >60 anni) prelevando campioni di sangue e campioni provenienti dal lavaggio broncoalveolare. Le analisi effettuate permetteranno di **stabilire il livello di attivazione delle cellule immunitarie presenti**, analizzandone la "firma molecolare" (cioè la presenza di specifiche proteine, indicative del livello di attività). Questi dati saranno poi correlati con l'età, il decorso clinico e

la severità della patologia nel paziente. In aggiunta, utilizzando dei **campioni provenienti da ex-pazienti** – che siano stati sottoposti a terapia con farmaci biologici immunomodulatori – si cercherà di analizzare il livello di citochine dei campioni per **valutare (ex-post) l'efficacia di questi trattamenti** e stabilire se ci siano stati benefici nel quadro clinico.

## Dove svilupperà il progetto

Fondazione Humanitas  
per la Ricerca, Rozzano (Milano)  
Coordinato da Domenico Mavilio

## Altri centri coinvolti

Università Vita-Salute San Raffaele (Milano)  
Università degli Studi di Milano (Milano)  
ASST Fatebenefratelli-Sacco (Milano)

## Partecipanti

150 pazienti

## Costi

250.000 Euro totali  
Fondazione Umberto Veronesi co-finanzierà parzialmente il progetto insieme a Fondazione Cariplo. Il contributo erogato da Fondazione Umberto Veronesi sarà di 13.650 euro

## Durata

18 mesi



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# SARS-CoV-2 e malattie infiammatorie croniche intestinali. Analisi dei fattori di rischio che conducono a un'infezione grave nelle fasce di popolazione fragile

## Obiettivo

Stabilire se le malattie infiammatorie croniche intestinali rappresentino un fattore di rischio per i pazienti con SARS-CoV-2

Durante l'emergenza sanitaria dovuta al virus SARS-CoV-2 sono state identificati diversi **fattori di rischio correlati a un decorso più grave della malattia e a una maggiore mortalità**. I fattori di rischio e le comorbidità più note sono l'ipertensione, il diabete e la presenza di coronopatie preesistenti.

In questo senso, le **malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD)** - come la colite ulcerosa e il morbo di Crohn) potrebbero rappresentare un ulteriore fattore di rischio per la popolazione, poiché la presenza di questi disturbi debilita l'organismo a livello del tratto intestinale (una porzione colpita dal virus); inoltre, il trattamento di queste patologie si basa, solitamente, sull'utilizzo di **farmaci immunomodulatori – che riducono l'efficienza del sistema immunitario** e potrebbero causare una **maggiore suscettibilità alle infezioni virali**. A oggi, tuttavia, non ci sono evidenze scientifiche o studi sufficientemente mirati per suffragare questa ipotesi.

Obiettivo dello studio sarà quello di chiarire se i pazienti affetti da IBD siano maggiormente esposti a SARS-CoV-2 e se presentino un decorso clinico più grave rispetto alla norma. Per valutare se le malattie infiammatorie croniche intestinali rappresentino un fattore di rischio, verranno effettuate diverse **analisi molecolari su pazienti IBD ricoverati per coronavirus**. In primis, verrà studiata la quantità di RNA virale presente nelle feci dei pazienti per stimare la "carica virale" e verrà registrato accuratamente il decorso clinico dei pazienti, per valutare eventuali correlazioni. Inoltre, studiando campioni di siero e feci dei pazienti, verrà valutato il livello di espressione (la quantità) della **proteina ACE2** – un recettore di membrana presente sulle cellule della parete intestinale che viene usato dal virus come "chiave di accesso" per accedere al nostro corpo e causare l'infezione.

In caso di risultati positivi, la presenza di malattie infiammatorie croniche intestinali verrà annoverata tra i fattori di rischio nei pazienti da SARS-CoV-2 – permettendo una anamnesi e un monitoraggio più accurato dei pazienti al momento del ricovero in ospedale o del monitoraggio clinico.

## Dove svilupperà il progetto

IRCCS Policlinico San Donato, Milano  
Coordinato da Luca Pastorelli

## Altri centri coinvolti

Università degli Studi di Milano (Milano)  
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico (Milano)  
Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" (Novara)

## Partecipanti

400 pazienti

## Costi

236.350 Euro

## Durata

18 mesi



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# Efficacia della somministrazione tromboprolattica di ApixaBan in pazienti Covid-19 curati a domicilio in collaborazione con i medici di base

## Obiettivo

Verificare l'efficacia terapeutica dell'antiaggregante ApixaBaN in pazienti Covid-19 curati a domicilio.

Un elevato stato infiammatorio come quello che si verifica durante l'infezione Covid-19 predispone all'insorgenza di **trombosi venosa profonda**. Si tratta della formazione di coaguli di sangue (**trombi**) che si formano all'interno delle vene e ostruiscono o rallentano la normale circolazione sanguigna: un evento potenzialmente fatale. Per questo motivo, oltre il 75% dei pazienti ricoverati con Covid-19 nei reparti dedicati e il 100% di coloro che sono ricoverati in Terapia Intensiva viene sottoposto a tromboprolattici con **eparina a basso peso molecolare**. L'eparina è un efficace mezzo di profilassi ma, a causa delle sue possibili complicazioni, può essere utilizzata solo nei pazienti ospedalizzati.

Esistono farmaci antiaggreganti (capaci cioè di prevenire la formazione di trombi) meno 'aggressivi' dell'eparina, e che quindi possono essere **prescritti a pazienti seguiti a domicilio dal medico di base**: il più conosciuto è l'aspirina che viene data ai cardiopatici. Tuttavia, ad oggi non ci sono studi clinici che dimostrano che l'uso di questi antiaggreganti potenzialmente meno pericolosi dell'eparina siano efficaci nel trattamento di pazienti Covid-19 non ospedalizzati.

Il progetto è uno studio clinico di fase avanzata (fase 3) che vuole testare l'efficacia del farmaco **ApixaBaN**, un anticoagulante somministrato per via orale per la prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica in pazienti cardiopatici, in **pazienti Covid-19 curati a domicilio**.

Le ricadute di questo studio non saranno solo di natura terapeutica ma, se i risultati lo consentiranno, daranno uno strumento in più alla medicina di territorio e ai medici di base per la cura dei pazienti Covid-19 riducendo sia il numero che la gravità dei pazienti che necessitano di essere ospedalizzati.

## Dove svilupperà il progetto

ASST Lecco, Lecco  
coordinato da Stefano Savonitto

## Altri centri coinvolti

Ospedale San Paolo (Milano)  
ASST Grande  
Ospedale Metropolitano Niguarda (Milano)  
Ospedale Sacco (Milano)  
Università di Pavia (Pavia)

## Partecipanti

721 pazienti trattati con ApixaBaN +  
721 pazienti trattati con placebo

## Costi

249.375 Euro

## Durata

12 mesi



Fondazione  
Umberto Veronesi  
– per il progresso  
delle scienze

# Confronto delle caratteristiche cliniche e genetiche di pazienti sintomatici e asintomatici rilevati tra i cittadini Covid-19 di Vo' Euganeo

## Obiettivo

Individuare le cause genetiche che influenzano la gravità e/o l'assenza della sintomatologia da Covid-19.

Il 21 febbraio all'ospedale di Schiavonia viene registrato il primo decesso per Covid-19 in Italia. Il paziente 77enne è di **Vo' Euganeo**, una cittadina di quasi 3.300 abitanti vicino a Padova. Dal 23 febbraio all'8 marzo l'intera popolazione di Vo' è stata sottoposta a tamponi nasofaringei per fotografare il grado di diffusione del contagio.

L'analisi dei tamponi ha dimostrato che su una popolazione reale, di 2.800 individui al primo campionamento e di 2.300 al secondo campionamento, **il 43% dei positivi al virus era asintomatico**. Inoltre è emerso che **la carica virale registrata non differiva in modo sostanziale tra cittadini sintomatici e asintomatici**, indicando l'esistenza una diversa predisposizione individuale all'infezione da Covid-19.

Per capire se la predisposizione ad ammalarsi di Covid-19 abbia **una base genetica**, questo progetto sequenzierà il genoma dei cittadini di Vo' sottoposti a tampone nasofaringeo e dei loro contatti (generalmente familiari). Particolare attenzione sarà data **al confronto delle varianti genetiche tra cittadini sintomatici e asintomatici** di alcuni geni noti per essere coinvolti nell'infezione e trasmissioni del virus come ad esempio **ACE2** (enzima di conversione dell'angiotensina 2) e **TMPRSS2** (enzima regolato dall'ormone testosterone), entrambi membri di una famiglia di proteine che aiutano il virus a infettare le cellule.

L'identificazione di varianti genetiche che facciano sì che in alcuni individui non si manifesti alcun tipo di sintomatologia o, al contrario, che si sviluppi sintomatologia che può variare da lieve a grave e a volte fatale (come in alcuni casi di pazienti giovani senza alcuna patologia concomitante) è di rilevanza prognostica. **Poter predire quale possa essere il decorso della malattia** in un individuo è fondamentale per un approccio terapeutico efficace e personalizzato.

## Dove svilupperà il progetto

Ospedale San Raffaele, Milano  
coordinato da Giovanni Tonon

## Altri centri coinvolti

Università degli Studi di Padova

## Partecipanti

Cittadini di Vo' Euganeo positivi a coronavirus e loro contatti, per lo più familiari

## Costi

250.000 Euro

## Durata

18 mesi