



Verona, 29 maggio 2020

Comunicato stampa

Conoscerlo per sconfiggerlo. *Alleanza contro COVID-19 (ENACT)*

Presentazione dell'avanzamento del progetto di ricerca

Intervengono

Prof. Pierfrancesco Nocini	Magnifico Rettore Università di Verona
Prof. Alessandro Mazzucco	Presidente Fondazione CARIVERONA
Dott. Francesco Cobello	DG Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, VR
Prof. Salvatore Rossi	Presidente del Gruppo e della Fondazione TIM
Prof. Vincenzo Bronte	Immunologo, coordinatore scientifico e responsabile del sottoprogetto "Immunovid"
Prof. Davide Gibellini	Virologo, responsabile del sottoprogetto "ViroCovid"
Prof. Domenico Girelli	Internista, responsabile del sottoprogetto "Registro COVID-19 VR"
Prof.ssa Evelina Tacconelli	Infettivologa, responsabile del sottoprogetto "Registro "REACT COVID-19"

Coordinatore generale e moderatore

Prof. Giovanni Pizzolo



"Conoscerlo per Sconfiggerlo, Alleanza contro COVID-19 (ENACT)", è un progetto scientifico di ricerca medica originale, iniziato lo scorso mese di Aprile, che sta affrontando l'emergenza pandemica da Coronavirus con un approccio integrato e multidisciplinare, con l'obiettivo di definire parametri clinico-epidemiologici, virologici e immunologici in grado di chiarire i meccanismi usati dal virus per diffondersi e causare una malattia così devastante. Tale progetto rappresenta anche un modello innovativo di collaborazione tra ricerca scientifica accademica e finanziatori privati. Finanziato da FONDAZIONE CARIVERONA (2 Milioni di euro) e co-finanziato da FONDAZIONE TIM (250.000 €), ENACT può quindi contare su ingenti risorse messe a disposizione in poco tempo, coinvolgendo vari gruppi dell'Università di Verona, in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Universitaria, capaci di assicurare competenza scientifica e un approccio multi-disciplinare senza precedenti. Immunologia, infettivologia, epidemiologia, medicina interna sono stati chiamati a realizzare una corsa per la scienza, aiutati anche dall'amministrazione Universitaria che ha reso possibili acquisti di materiali e attrezzature in tempi strettissimi. A distanza di circa due mesi dal suo varo, ENACT presenta una primissima analisi dei risultati.

Il gruppo di ricerca ENACT, coordinato dal Prof. Vincenzo Bronte nel ruolo di ricercatore principale e responsabile del filone immunologico, è composto dai seguenti scienziati quali responsabili degli altri filoni di ricerca: Professoressa Evelina Tacconelli (epidemiologia clinica), Prof. Davide Gibellini (virologia), Prof. Domenico Girelli (clinica e fattori prognostico-predittivi). Inoltre, sono coinvolti vari collaboratori dei responsabili dei diversi filoni e altri esperti, veronesi e non, con specifiche competenze scientifiche e cliniche, quali i Professori Claudio Lunardi, Ercole Concia, Marco Chilosi, Venerino Poletti, Claudio Doglioni e il Dott. Massimo Valsecchi. Il coordinamento generale è affidato al Prof. Giovanni Pizzolo.

Sottoprogetto Immunovid

Supervisionato dall'immunologo Prof. Bronte, si è occupato della comprensione dei meccanismi che stanno alla base dei disordini immunologici che seguono all'infezione da Coronavirus. Sono stati ottenuti diversi risultati, alcuni dei quali in corso di revisione da parte di riviste scientifiche internazionali. In particolare, è stato identificato un bersaglio molecolare, coinvolto nella cascata di alterate reazioni immunologiche che portano a stati infiammatori abnormi e spesso incontrollabili (la cosiddetta *"tempesta citochinica"*), che possono essere disattivati da farmaci disponibili e in uso per altre patologie. Abbiamo potuto dimostrare che farmaci in grado di interferire con questo bersaglio molecolare, ripristinano la funzionalità del sistema immune sia nei pazienti che in modelli animali. In oltre 60 campioni prelevati da pazienti Covid-19, sono stati completati i sequenziamenti del RNA messaggero (*il sistema che trasporta le informazioni genetiche per la produzione delle proteine dal DNA all'esterno del nucleo*) delle cellule presenti nel sangue o nel liquido di lavaggio bronchiale (che rappresenta quanto di più vicino alla sede principale del danno virale, ovvero il polmone). Si tratta di oltre 120.000 cellule, una quantità enorme di informazioni genetiche, la cui analisi bioinformatica è in corso presso l'istituto Weizmann in Israele e che permetteranno di tracciare una mappa molecolare dettagliata di ogni singola cellula del sistema immunitario, una sorta di atlante dell'azione del coronavirus nei diversi stadi della malattia. La fase sperimentale di questo studio è già conclusa e ora è in corso



una assai complessa elaborazione di tutti i dati ottenuti. Infine, importanti risultati sui meccanismi del danno polmonare stanno emergendo dalla collaborazione multidisciplinare di Pneumologi e Patologi (Verona, Forlì, Milano). Le analisi molecolari e immunostochimiche effettuate su biopsie polmonari di pazienti Covid-19 (casistica unica a livello internazionale) ha permesso di evidenziare, su casi precoci, quadri molto diversi da quelli riscontrati in soggetti deceduti per la malattia che permetteranno di comprendere meglio l'evoluzione della patologia polmonare ed i suoi potenziali esiti.

Sottoprogetto ViroCovid

Supervisionato dal virologo Davide Gibellini sta sviluppando studi su alcuni aspetti della biologia del virus, dell'interazione virus/cellula e dello studio di metodi di diagnosi dell'infezione virale. Sono già stati ottenuti alcuni risultati nelle specifiche linee di ricerca. Sono pronti per l'invio per la pubblicazione i risultati sulla validazione analitica (come per esempio sensibilità e specificità dei test) di alcuni metodi di indagine rapida per la ricerca di anticorpi su siero e sangue sia di pazienti positivi per la ricerca molecolare di SARS-CoV-2, sia di soggetti documentatamente non contagiati. I risultati hanno permesso di determinare le performance analitiche di questi metodi e di eseguire uno studio sulla cinetica della comparsa degli anticorpi per evidenziare quando queste tecniche rapide possono essere impiegate con successo nella pratica clinica. Sono metodi utilizzabili come screening rapido e per ragioni epidemiologiche, ma non possono essere considerati come risorsa idonea alla diagnosi della infezione acuta, confermando come il metodo di elezione per una diagnosi precoce di infezione da SARS-CoV-2 sia quello molecolare (*tampone*). Inoltre, sono in corso studi per definire l'impatto dell'infezione virale sulle cellule bersaglio (per esempio su cellule dell'epitelio respiratorio) mediante metodi di biologia molecolare e in particolare di sequenziamento dei mRNA. Inoltre, stiamo procedendo sia alla caratterizzazione molecolare dei SARS-CoV-2 dai campioni clinici, sia allo studio dell'interazione virus/cellula, in particolare con procedure di clonazione dei geni di SARS-CoV-2: sistemi molecolari chiamati vettori di espressione permetteranno di studiare l'attività biologica di ogni specifica proteina virale all'interno delle cellule permissive all'infezione. L'analisi molecolare di questi esperimenti permetterà, in tempi brevi, di descrivere alcuni meccanismi con cui il virus induce danno cellulare e di individuare nuovi target molecolari per terapie innovative.

Sottoprogetto Registro COVID-19 VR

Supervisionato dall'internista Domenico Girelli, questo progetto, ha previsto l'installazione c/o l'Università di Verona di una piattaforma informatica *ad hoc*, caratterizzata da elevate capacità di immagazzinamento di dati e di calcolo, finalizzata alla raccolta organizzata e alla successiva analisi di dati anamnestici, clinici, laboratoristici, strumentali, e radiologici relativi a tutti i pazienti con COVID-19 transitati all'interno dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona. A regime, la piattaforma conterrà i dati, rigorosamente anonimizzati, non soltanto dei pazienti ricoverati nelle varie Unità COVID, ma anche di quelli valutati in Pronto Soccorso e quindi dimessi in terapia domiciliare. Si avrà pertanto una panoramica completa dei vari quadri di malattia, da quelli più lievi a quelli più gravi che hanno necessitato di ricovero in terapia semi-intensiva o intensiva. Si tratta di oltre 600 pazienti, per ciascuno dei quali sono state raccolte, e ora organizzate e in corso di analisi, numerosissime variabili in grado di fornire modelli predittivi del decorso della malattia, i fattori di rischio e quelli eventualmente protettivi. Sono già in essere collaborazioni con analoghi Registri COVID-19 messi in opera da diverse istituzioni e società scientifiche



prestigiose, tra cui il Mario Negri di Milano e la Società Italiana di Medicina Interna (SIMI), che permetteranno di raggruppare casistiche complessive di diverse migliaia di pazienti. Tutto questo fornirà informazioni di grande impatto per la gestione clinica della malattia da SARS-CoV-2. Le prime informazioni raccolte hanno già consentito la stesura di articoli scientifici in fase di pubblicazione o in corso di valutazione presso riviste scientifiche di livello internazionale.

Tra questi citiamo uno studio che ha dimostrato l'alta (28%) prevalenza di trombosi venosa profonda (TVP) asintomatica nei pazienti ricoverati per COVID-19. La TVP rappresenta un importante precursore di una complicanza potenzialmente fatale quale l'embolia polmonare, ma è prevenibile con il ricorso a farmaci anticoagulanti.

Un altro studio, sviluppato da colleghi della Clinica Neurologica, ha valutato il danno cerebrale nei pazienti COVID-19 attraverso la determinazione di un biomarcatore innovativo, quale la catena leggera dei neurofilamenti. Tale studio ha confermato che COVID-19 è una malattia che non si limita purtroppo ai polmoni ma colpisce molti altri organi, incluso il sistema nervoso centrale.

Sul versante delle comorbidità concomitanti, un altro studio ha dimostrato che l'asma bronchiale rappresenta sorprendentemente un fattore protettivo nei confronti dello sviluppo di forme gravi di COVID-19.

Sono infine in corso progetti sulle complicanze ematologiche dell'infezione da SARS-CoV-2, in particolare sull'anemia e sul metabolismo del ferro, che è essenziale anche per la regolazione immunitaria.

Sottoprogetto REACT-COVID-19

Supervisionato dall'infettivologa Evelina Tacconelli REACT-COVID-19 studia nel dettaglio gli aspetti clinici ed epidemiologici di COVID-19 nei pazienti ospedalizzati, operatori sanitari e conviventi di operatori sanitari.

Lo scopo del progetto è quello di definire, utilizzando metodologie avanzate di intelligenza artificiale, modelli predittivi per una identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio di una forma severa di COVID-19 e/o del ricovero in terapia intensiva e ventilazione meccanica. Nello studio sono stati già inclusi oltre 400 pazienti con COVID-19 e i primi dati preliminari mostrano che alcuni sistemi intelligenti sono in grado di predire, utilizzando informazioni laboratoristiche non complesse, quali pazienti sono più a rischio di decesso o evoluzioni cliniche severe con complicanze a breve e a lungo termine con un'alta specificità e sensibilità. I modelli predittivi sono inoltre chiaramente differenti sulla base del genere, età, patologie concomitanti e tempo intercorso tra la presentazione dei sintomi e il ricovero ospedaliero. Lo studio inoltre valuta se variazioni della composizione del microbioma intestinale possa avere un impatto sulla evoluzione di COVID-19 e sul rischio di sovra-infezioni batteriche.

Inoltre, REACT-COVID-19 valuta la trasmissione di SARS-COV-2 tra operatori sanitari e loro conviventi e include, su base volontaria, tutti gli operatori sanitari (medici e infermieri) della Azienda Ospedaliera Integrata di Verona e i medici di medicina generale della ULSS9. Gli operatori sanitari e i loro conviventi eseguono la determinazione di IgG/IgM con test rapido. Nel caso di un test positivo (IgG e/o IgM) il soggetto viene sottoposto a tampone naso-faringeo per escludere una infezione in atto e rischio di trasmissione. Ad oggi sono stati effettuati 1.518 test sierologici negli operatori di aree COVID dedicate che hanno



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

Ufficio Stampa e
Comunicazione Istituzionale

documentato il 10% di positività sierologica tra gli operatori ed il 3% tra i loro conviventi. Tutti i soggetti erano asintomatici e tutti i tamponi sono risultati negativi.



Composizione dei gruppi di ricerca afferente ai vari sottoprogetti

Gruppo di ricerca del sottoprogetto Immunovid

Univr, Dipartimento di Medicina, Sezione di Immunologia, AOUI Verona

Prof. Vincenzo Bronte, Professore Ordinario
Prof. Ugel Stefano, Professore Associato
Dr.ssa. Silvia Sartoris, Ricercatore
Dr.ssa. Stefania Canè, Ricercatore
Dott. Francesco De Sanctis, Ricercatore
Dr.ssa. Annalisa Adamo, Borsista
Dr.ssa. Rosalinda Trovato, Borsista
Dr.ssa. Francesca Hofer, Borsista
Dott. Simone Calligola, Assegnista bioinformatico
Dr.ssa. Chiara Musiu, Dottoranda
Dr.ssa. Roza Maria Borouni, Dottoranda
Dr.ssa. Cristina Frusteri, Dottoranda
Sig.ra Cristina Anselmi, Tecnico
Sig.ra Tiziana Cestari, Tecnico
Sig. Giulio Fracasso, Tecnico
Sig.ra Ornella Poffe, Tecnico

Univr, Dipartimento di Medicina, Sezione di Malattie Autoimmuni, AOUI Verona

Prof. Claudio Lunardi, Responsabile Sezione Malattie Autoimmuni
Dr.ssa Elisa Tinazzi, Dirigente Medico, Assegnista di ricerca
Dott. Marco Caminati, Ricercatore
Dott. Giuseppe Argentino, Assegnista di Ricerca
Dr.ssa Caterina Bason, Tecnico Laureato
Sig. Ruggero Beri, Tecnico di Laboratorio Universitario
Dott. Andrè Xaver Greco, Borsista, Data Manager
Dr.ssa Bianca Olivieri, Specializzanda
Dr.ssa Veronica Batani, Specializzanda

Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda (VR)

Prof. Marco Chilosi, Consulente Patologo

Università Vita-Salute San Raffaele, U.O. Anatomia Patologica

Prof. Claudio Doglioni, Direttore
Dott. Luca Albarello, Patologo
Stefano Grassi, Tecnico
Dr.ssa Maria Giulia Cangì, Biologa

Dipartimento di Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace, Ospedale GB Morgagni, Forlì; Department of Respiratory Diseases & Allergy, Aarhus University Hospital, Aarhus (DK) –

Prof. Venerino Poletti, Responsabile



*Dipartimento di Malattie dell'Apparato Respiratorio e del Torace, Ospedale GB Morgagni,
Forlì*

Claudia Ravaglia

Ospedale M Bufalini Cesena, Anestesia e Rianimazione

Vanni Agnoletti

Emiliano Gamberini

*Microbiologia Laboratorio Centralizzato AUSL Romagna, Pievesestina, Cesena; Università
degli Studi, Bologna*

Vittorio Sambri

Ospedale GB Morgagni, Forlì Anestesia e Rianimazione

Stefano Maitan

Marina Terzitta

Ematologia, Laboratorio Centralizzato AUSL Romagna, Pievesestina, Cesena

Giovanni Poletti

Ospedale GB Morgagni, Forlì

Sara Piciucchi, Radiologia

Gruppo di ricerca del sottoprogetto ViroCovid

*Università degli studi di Verona, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione di
Microbiologia, AOUI Verona*

Prof. Davide Gibellini, Professore Ordinario

Prof.ssa Annarita Mazzariol, Professore Associato

Dr.ssa Giuliana Lo Cascio, Dirigente Medico

Dr.ssa Erica Diani, Borsista

Dr.ssa Simona Mutascio, Assegnista di ricerca

Dr.ssa Elisa De Tomi, Dottoranda

Dott. Marco Ligozzi, Tecnico Laureato

Sig. Andrea Di Clemente, Tecnico

Sig. Marco Aldegheri, Tecnico

Gruppo di ricerca del sottoprogetto Registro COVID-19

*Università degli studi di Verona, Dipartimento di Medicina, Unita-COVID a gestione
internistica, AOUI-VR*

Prof. Domenico Girelli, Ordinario di Medicina Interna

Dr.ssa Fabiana Busti, Assegnista

Prof. Ernesto Crisafulli, Associato di Pneumologia

Dott. Andrea Dalbeni, Dirigente Medico

Dott. Lorenzo Delfino, Contrattista

Prof. Cristiano Fava, Associato Medicina Interna

Prof.ssa Simonetta Friso, Associata Medicina Interna



Dott. Giacomo Marchi, Contrattista
Dott. Alessio Maroccia, Dirigente Medico
Prof. Nicola Martinelli, Associato Medicina Interna
Prof. Pietro Minuz, Ordinario di Medicina Interna
Prof. Oliviero Olivieri, Ordinario di Medicina Interna
Prof.ssa Francesca Pizzolo, Associata Medicina Interna
Dr.ssa Giulia Sartori, Contrattista
Dr.ssa Alice Vianello, Contrattista
Giovanni Xotta e Giacomo Zeni (Specializzandi in Medicina d'Emergenza-Urgenza,
Università di Verona).

*Università degli studi di Verona, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento,
Clinica Neurologica*

Dott. Sergio Ferrari, Dirigente medico

Gruppo di ricerca del sottoprogetto REACT-COVID-19

*Università degli studi di Verona, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Sezione
Malattie Infettive, AOUI Verona.*

Prof.ssa Evelina Tacconelli, Professore Ordinario
Prof. Elda Righi, Associato
Dr.ssa Michela Conti, Ricercatore confermato
Dr.ssa. Alessia Savoldi, Dottorando
Dr.ssa. Elisa Gentilotti, Assegnista
Dott. Pasquale De Nardo, Assegnista
Dott. Ssa Elisa Razzaboni, Specializzanda
Dott. Fabio Soldani, Medico infettivologo
Dott. Duccio Salerno, Medico infettivologo
Dott. Andrea Dalbeni, Medico internista
Ruth Manager, Project manager
Dott.ssa Maddalena Cordioli, Ricercatore di tipo A
Dott.ssa Elena Carrara, Dottorando
Dott.ssa Marcella Sibani, Dottorando
Maria Tresente, Research nurse
Dott. Nicola Sartori, Assegnista

Ufficio Stampa e Comunicazione istituzionale

Telefono: 045.8028015 - 8717

M. 335 1593262

Email: ufficio.stampa@ateneo.univr.it



UNIVERSITÀ
di **VERONA**

Ufficio Stampa e
Comunicazione Istituzionale