

## I PROGETTI FINANZIATI CON IL BANDO SPECIALE COVID-19 E SM

**Andrea Cossarizza** - Professore Ordinario di Patologia Generale e Immunologia dell'Università di Modena e Reggio Emilia

**Progetto: Ruolo e la funzionalità delle cellule T specifiche per SARS-CoV-2 in pazienti con sclerosi multipla vaccinati.**

Il COVID-19, causato dal virus SARS-CoV-2, è una emergenza globale di sanità pubblica. Il recente sviluppo di vaccini e la possibilità di allestire velocemente campagne di vaccinazione su larga scala stanno giocando un ruolo chiave nel controllo della pandemia COVID-19, ma ci sono molte problematiche ancora da affrontare. Una di queste riguarda i pazienti con SM che assumono differenti terapie immunomodulanti/immunosoppressive (DMT) e che vengono vaccinati contro il SARS-CoV-2. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti trattati con anticorpi monoclonali anti-CD20 che alterano la risposta umorale e diminuiscono la capacità di produrre anticorpi. Quindi, tale terapia può causare un aumentato rischio di sviluppare una forma severa di COVID-19.

Se da un lato gli studi che hanno valutato l'efficacia dei differenti vaccini nei pazienti SM trattati o meno con certi DMT hanno mostrato che la maggior parte di questi farmaci permette una risposta immunitaria verosimilmente protettiva (in termini di produzione anticorpale), dall'altro si è visto che alcuni DMT la possono ridurre in maniera importante. E' comunque noto che la sola misura dell'immunità umorale non permette la precisa caratterizzazione di una efficace risposta immunitaria antivirale, come è stato osservato nel caso del virus Varicella Zoster. Infatti è noto che la risposta antivirale specifica da parte dei linfociti T CD4+ e CD8+ è in grado di ridurre o eliminare la replicazione di un virus, ma i precisi correlati immunologici di protezione contro il SARS-CoV-2 legati alla risposta cellulo-mediata non sono stati ancora ben definiti. E' quindi necessaria una migliore comprensione dei meccanismi che danno una persistente immunità verso il virus SARS-CoV-2, con sofisticati approcci che permettano di identificare gli aspetti funzionalmente rilevanti della risposta cellulare al virus. Questo è cruciale ai fini delle decisioni sui futuri schemi di vaccinazione, che siano basati sulle reali necessità dei pazienti e tengano conto delle loro terapie.

La vaccinazione contro il COVID-19 è altamente raccomandata dalle linee guida nazionali e dalle istituzioni di tutto il mondo, ma resta da stabilire se i pazienti con SM che ricevono una certa terapia immunomodulante siano in grado di montare una risposta immunitaria sufficiente a conferire l'immunità al virus SARS-CoV-2. Allo stato attuale rimangono

Sede Nazionale  
Via Operai 40  
16149 Genova  
Tel 010 27131  
aism@aism.it  
www.aism.it

Sede Legale  
Via Cavour 181/a  
00184 Roma  
C.C.P. 670000

ancora da chiarire alcune problematiche riguardanti la risposta immunitaria contro SARS-CoV-2, e non è però ancora del tutto chiaro quale parte della risposta immunitaria (innata o adattativa) sia maggiormente capace di proteggere contro l'infezione virale e induca una forte immunità al virus, o quale combinazione di risposte sia più efficace, e quale di queste risposte sia correlata all'efficacia clinica della vaccinazione. In particolare, non sappiamo ancora se una risposta delle cellule T in assenza di produzione di anticorpi fornisca una protezione sufficiente contro il COVID-19.

Queste informazioni sono cruciali per i medici che devono bilanciare il rischio di infezione da SARS-CoV-2 con il suo decorso potenzialmente pericoloso, contro il rischio di attività/progressione della malattia in caso di ritardo o interruzione della terapia immunomodulante. Per questo motivo, c'è una forte necessità di caratterizzare l'entità e durata della risposta immunitaria a questi vaccini dei pazienti con SM in terapia immunomodulante/immunosoppressiva, che sono uno strumento indispensabile per controllare l'attività di questa malattia.

**Francesco Cucca** - Professore Ordinario di Genetica Medica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Sassari, Dipartimento di Scienze Biomediche, e associato all'Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) del CNR

**Progetto: Comprendere l'impatto dei fattori genetici e dei farmaci utilizzati nel trattamento della sclerosi multipla sulle risposte immunitarie cellulari e umorali dopo la vaccinazione contro Sars-Cov-2.**

-

I protocolli attuali di vaccinazione per il COVID 19 prevedono due dosi a distanza di tre quattro settimane.

Quale sia la durata di protezione a lungo termine di questi vaccini non è ancora noto. Lo studio intende colmare questa lacuna di conoscenza, che consentirà di stabilire un piano vaccinale ottimale e la tempistica dei futuri richiami vaccinali per le persone con SM.

Un altro aspetto molto rilevante da chiarire è rappresentato una migliore comprensione di risposta al vaccino nella sclerosi multipla in cui la malattia di base rende necessarie terapie immuno-soppressive.

Il presente progetto è rivolto a stabilire, in un ampio gruppo di pazienti con sclerosi multipla sardi, lo sviluppo della risposta cellulare e umorale indotte dalla vaccinazione contro il Sars-Cov-2; il declino della risposta cellulare e umorale post-vaccinazione Sars-Cov-2; se i fattori genetici e ambientali influenzino lo sviluppo, la durata e il declino della risposta immunitaria cellulare e umorale contro il vaccino Sars-Cov-2 e l'impatto delle varianti virali emergenti nella risposta al vaccino.

Questi 4 aspetti saranno esaminati in relazione ai differenti regimi terapeutici seguiti dai pazienti.

Nel complesso vogliamo determinare il grado di protezione nel tempo conferito dai vaccini mRNA COVID-19

contro l'infezione da Sars-Cov-2 e le sue varianti, il COVID-19 manifesto e il COVID-19 grave in pazienti con SM stratificati per terapia della malattia. Queste informazioni aiuteranno a stabilire le strategie di vaccinazione ottimali in diversi gruppi di pazienti con SM.

**Massimo Filippi** - Professore Ordinario di Neurologia Università Vita - Salute e Direttore del Centro Sclerosi Multipla e delle Unità di Neurologia, Neuroriabilitazione e Neurofisiologia IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano

**Progetto: COVID-19 nelle persone con sclerosi multipla: scoprire l'impatto su attività della malattia, progressione, profili neuropsichiatrici e aspetti immunologici. Lo studio DISCERNING**

La malattia COVID-19 può avere ripercussioni non solo nella fase acuta dell'infezione, ma anche dopo diversi mesi, con un possibile impatto negativo per le persone con sclerosi multipla (SM). Al momento attuale, vari aspetti devono essere ancora chiariti nei pazienti con SM, tra cui il ruolo di specifici fattori demografici e clinici che possano aumentare il rischio di sviluppare l'infezione da SARS-CoV-2 e un decorso di COVID-19 più grave. Inoltre, non è noto se l'infezione da SARS-CoV-2 possa determinare un peggioramento della malattia e la necessità di modificare la terapia e se, nelle persone con SM, la capacità di sviluppare una risposta immunitaria contro il virus SARS-CoV-2 sia in grado di impedire un'ulteriore reinfezione da SARS-CoV-2. Infine, l'impatto a lungo termine della pandemia di COVID-19 su ansia, fatica, depressione e stress, che possono peggiorare le funzioni locomotorie e cognitive nelle persone con SM deve essere ancora indagato.

Valutando un gruppo di 174 persone con SM che hanno sviluppato la malattia COVID-19, questo studio si propone di indagare se specifici fattori demografici, clinici e biologici siano associati ad un maggior rischio di sviluppare l'infezione da SARS-CoV-2 e una forma più grave di COVID-19 e se chi ha contratto la malattia COVID-19 abbia un rischio maggiore di presentare un peggioramento della SM o di modificare il trattamento durante i 18-24 mesi successivi all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto a persone con SM senza la malattia COVID-19. Valuteremo anche il profilo cognitivo e l'entità di depressione, ansia e fatica delle persone con SM che hanno sviluppato la malattia COVID-19. Infine caratterizzeremo la risposta immunitaria contro il virus SARS-CoV-2 nelle persone con SM che hanno sviluppato la malattia COVID-19 a distanza di 18-24 mesi dopo l'infezione rispetto a quella di un gruppo comparabile di persone con SM senza la malattia COVID-19.

**Marco Salvetti** - Professore Ordinario di Neurologia Università Sapienza e Direttore della neurologia dell'Azienda ospedaliero-Universitaria S. Andrea, Roma

**Progetto: SARS-CoV-2 e Sclerosi Multipla: l'interazione è iniziata? Studio sull'impatto dell'infezione e della vaccinazione sullo sviluppo di Sclerosi Multipla**

Questo studio intende valutare se il virus Sars-CoV-2 diventerà un fattore rilevante per lo sviluppo della sclerosi multipla. E' opinione condivisa che i virus possono essere tra i fattori che contribuiscono al rischio di sviluppare la sclerosi multipla. Il virus Sars-CoV-2 ha un impatto profondo sul sistema immunitario. Per questo, e per la sua diffusione, merita di essere studiato per possibili effetti su una malattia autoimmunitaria come la sclerosi multipla. Il progetto si propone di indagare se l'infezione o la vaccinazione per SARS-CoV-2: (1) sono fattori associati allo sviluppo di SM; (2) influenzano lo status clinico,

immunologico e radiologico all'esordio di malattia; (3) interagiscono con i noti fattori di rischio ambientali e genetici per SM.

In tre anni, saranno reclutati 450 pazienti all'esordio di SM e due gruppi di controllo, formati da 450 pazienti affetti da altra patologia immunomediata (artrite psoriasica) e 450 soggetti immunologicamente sani.

La solida tradizione di collaborazione tra i Centri SM italiani, il Registro Italiano Sclerosi Multipla, le reti

progettuali di PROGEMUS (che studia l'interazione genotipo-fenotipo nella SM) e MUSC-19 (piattaforma collegata al Registro italiano Sclerosi Multipla per raccogliere dati clinici riferiti a persone con SM che hanno sviluppato COVID-19), assicurano la fattibilità dello studio. Questa coorte proseguirà il follow-up anche dopo la conclusione del progetto, costituendo un prezioso pool di pazienti caratterizzati clinicamente e geneticamente, potendo così supportare molte altre ricerche future.

Oltre agli obiettivi di conoscenza degli effetti di Sars-CoV-2, questo studio potrebbe arricchire le nostre conoscenze sulla storia naturale della SM, e potrebbe costituire un riferimento per future strategie preventive o terapeutiche.

**Ufficio Stampa AISM Onlus:**

Barbara Erba – 347.758.18.58 [barbaraerba@gmail.com](mailto:barbaraerba@gmail.com)

Enrica Marcenaro – 010 2713414 [enrica.marcenaro@aism.it](mailto:enrica.marcenaro@aism.it)

**Responsabile Comunicazione e Ufficio Stampa AISM Onlus:**

Paola Lustro – tel. 010 2713834 [paola.lustro@aism.it](mailto:paola.lustro@aism.it)