



Centro collaboratore OMS in Italia

Assistenza clinica, diagnosi, risposta e formazione sulle malattie altamente infettive

Attività anno 2020-2021

Responsabile: dr Giuseppe Ippolito

27 agosto 2021



www.salute.gov.it

Relazione delle attività svolte negli anni 2019-2020

1

Attività 1: “Supporto all'OMS nello sviluppo di protocolli e modelli di ricerca sull'assistenza clinica a pazienti con Malattie Altamente Infettive”.

- Negli ultimi mesi, l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani – IRCCS (INMI) è stato impegnato in diverse aree di ricerca riguardanti l'assistenza clinica a pazienti con malattie altamente infettive. L'INMI ha proseguito il suo impegno nelle attività svolte negli anni precedenti come lo studio della relazione tra viremia e anticorpi specifici e risposta infiammatoria in relazione agli esiti dell'infezione da Ebola in Sierra Leone.
- Altre aree di ricerca includevano studi sul tropismo, la persistenza dell'infezione e la modulazione della risposta immunitaria prodotta dal virus Zika e da altri arbovirus. Inoltre, sono stati condotti anche studi di filogenesi associati alla diagnostica di laboratorio. I principali risultati ottenuti sono descritti di seguito:
 - Studi sulla replicazione e persistenza del virus Zika nelle cellule staminali mesenchimali della placenta. Data la capacità di trasmissione anche per via sessuale e verticale, e sulla base di evidenze di suscettibilità del sistema nervoso fetale e di alcune cellule placentari (principalmente macrofagi e citotrofoblasti in misura minore), abbiamo valutato la capacità del virus Zika di replicarsi e persistere in cellule staminali mesenchimali/stromali (MSC).
 - Replicazione di flavivirus nelle cellule renali. Date le osservazioni fatte nel Laboratorio di Virologia e i dati in letteratura sulla possibile lunga persistenza di alcuni flavivirus nelle urine dei pazienti, abbiamo condotto esperimenti preliminari di infezione in vitro di cellule dell'epitelio renale. Questi dati dimostrano una suscettibilità di queste cellule sia al virus Zika che al virus West Nile (che è endemico in alcune regioni del nord Italia). La replicazione del virus Zika era ancora rilevabile 10 giorni dopo l'inoculo virale. Questi dati preliminari saranno seguiti da ulteriori analisi in vitro per comprendere i meccanismi molecolari di infezione e persistenza dei flavivirus.
 - Modulazione della risposta immunitaria innata mediata dalle cellule T Vδ2. Durante l'ultima epidemia del virus Zika (ZIKV) in Brasile e in altri paesi sudamericani, sono

stati studiati i pazienti che sono tornati in Italia con infezione da ZIKV e sono state analizzate le loro risposte immunitarie innate e adattative. In questi pazienti, abbiamo osservato un'espansione specifica dei linfociti T Vδ2 con un fenotipo di cellule effettrici.

- Oltre alle suddette attività di ricerca, da febbraio 2020 L'INMI è stato impegnato nella gestione clinica della malattia COVID-19 come centro di riferimento regionale. Nel corso dei mesi, la capacità dell'ospedale in termini di letti di terapia intensiva è stata aumentata notevolmente, ed una struttura dedicata all'alto isolamento è stata finalmente messa in funzione, aumentando la potenziale capacità di posti letto di terapia intensiva dell'INMI a >50.

- Elenco delle pubblicazioni rilevanti:
 1. Colavita F, Biava M, Castilletti C, Lanini S, Miccio R, Portella G, Vairo F, Ippolito G, Capobianchi MR, Di Caro A, Lalle E. Inflammatory and Humoral Immune Response during Ebola Virus Infection in Survivor and Fatal Cases Occurred in Sierra Leone during the 2014-2016 Outbreak in West Africa. *Viruses*. 2019 Apr 23;11(4). pii: E373. doi: 10.3390/v11040373.
 2. Cimini E, Sacchi A, De Minicis S, Bordoni V, Casetti R, Grassi G, Colavita F, Castilletti C, Capobianchi MR, Ippolito G, Desimio MG, Doria M, Agrati C. Vδ2 T-Cells Kill ZIKV-Infected Cells by NKG2D-Mediated Cytotoxicity. *Microorganisms*. 2019 Sep 12;7(9):350. doi: 10.3390/microorganisms7090350.
 3. Bordoni V, Lalle E, Colavita F, Baiocchini A, Nardacci R, Falasca L, Carletti F, Cimini E, Bordi L, Kobinger G, D'Ambrosio V, Natale F, Giancotti A, Manganaro L, Del Nonno F, Zumla A, Liuzzi G, Ippolito G, Capobianchi MR, Agrati C, Castilletti C. Rescue of Replication-Competent ZIKV Hidden in Placenta-Derived Mesenchymal Cells Long After the Resolution of the Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Oct 9;6(10):ofz342. doi: 10.1093/ofid/ofz342.
 4. Colavita F, Vairo F, Carletti F, Boccardo C, Ferraro F, Iaiani G, Al Moghazi S, Galardo G, Lalle E, Selvaggi C, Scognamiglio P, Capobianchi MR, Ippolito G, Castilletti C. Full-length genome sequence of a dengue serotype 1 virus isolate from a traveler returning from Democratic Republic of Congo to Italy, July 2019. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar;92:46-48. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.023.

5. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castillettì C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 17;M20-1176. doi: 10.7326/M20-1176.
6. Scorzolini L, Corpolongo A, Castillettì C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 16:ciaa445. doi: 10.1093/cid/ciaa445.
7. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, D'Offizi G, Marchioni L, Murachelli S, Ippolito G, Antinori A. National Institute for the Infectious Diseases "L. Spallanzani", IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep.* 2020 Mar 16;12(1):8543. doi: 10.4081/idr.2020.8543.
8. Nicastrì E, D'Abramo A, Faggioni G, De Santis R, Mariano A, Lepore L, Molinari F, Petralito G, Fillo S, Munzi D, Corpolongo A, Bordi L, Carletti F, Castillettì C, Colavita F, Lalle E, Bevilacqua N, Giancola ML, Scorzolini L, Lanini S, Palazzolo C, De Domenico A, Spinelli MA, Scognamiglio P, Piredda P, Iacomino R, Mone A, Puro V, Petrosillo N, Battistini A, Vairo F, Lista F, Ippolito G, On Behalf Of Inmi And The Italian Army Covid-Study Groups. Coronavirus disease (COVID-19) in a paucisymptomatic patient: epidemiological and clinical challenge in settings with limited community transmission, Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(11):2000230. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000230.
9. Albarello F, Pianura E, Di Stefano F, Cristofaro M, Petrone A, Marchioni L, Palazzolo C, Schininà V, Nicastrì E, Petrosillo N, Campioni P, Eskild P, Zumla A, Ippolito G; COVID 19 INMI Study Group. 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr;93:192-197. doi: 10.1016/j.ijid.2020.02.043.
10. D'Abramo A, Lepore L, Iannetta M, Gebremeskel Tekle S, Corpolongo A, Scorzolini L, Bevilacqua N, Mariano A, Giancola ML, Vulcano A, Maritti M, Agresta A, Antonini M, D'Alessandro U, Nicastrì E; Spallanzani Group for Malaria Study. Imported severe malaria and risk factors for intensive care: A single-centre retrospective analysis. *PLoS One.* 2019 Nov 14;14(11):e0225135. doi: 10.1371/journal.pone.0225135.
11. Nicastrì E, Kobinger G, Vairo F, Montaldo C, Mboera LEG, Ansunama R, Zumla A, Ippolito G. Ebola Virus Disease: Epidemiology, Clinical Features, Management, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019 Dec;33(4):953-976. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.005. PMID: 31668200.

1.2

Attività 2: “Supporto operativo, clinico ed epidemiologico a OMS, GOARN ed EDCARN per le attività di preparazione e risposta alle epidemie”.

- Nel 2019/2020, L'INMI ha continuato a lavorare a stretto contatto e a partecipare a incontri e attività organizzati nell'ambito di reti / progetti internazionali, come SHARP, VHF-MODRAD e PITBUL.
- Diversi rappresentanti dell'INMI hanno inoltre partecipato ai seguenti incontri:
 - 1° incontro delle parti interessate sulla classificazione e gli standard minimi della capacità di risposta rapida del laboratorio mobile GOARN. Monaco di Baviera, 21-22 ottobre 2019. Partecipanti: Dott. Antonino Di Caro e Dott.ssa Francesca Colavita.
 - Infezioni emergenti per i medici e la rete di valutazione e risposta clinica delle malattie emergenti dell'OMS (EDCARN – ESCMID Meeting). Firenze, 13-16 maggio 2019. Partecipanti: Dott. Nicola Petrosillo e Dott. Antonino Di Caro.
- L'INMI ha anche partecipato alla celebrazione del 20 ° anniversario delle attività GOARN.
- L'INMI sta anche co-coordinando il progetto PANDORA-ID NET finanziato dall'EDCTP nel 2017 che sosterrà la risposta internazionale alle epidemie.

1.3

Attività 3: “Supporto operativo, clinico ed epidemiologico a OMS, GOARN ed EDCARN per le attività di preparazione e risposta alle epidemie”.

- Come negli anni precedenti, per valutare e migliorare le metodiche diagnostiche impiegate nel campo delle malattie infettive emergenti L'INMI ha partecipato a programmi di controlli di qualità esterni (VEQ) riguardanti i seguenti patogeni: Filovirus, Arenavirus, Flavivirus, Orthopoxvirus, Influenza e batteri di livello di biosicurezza 3.
- A partire dal 2019, l'INMI ha co-coordinato un nuovo progetto denominato SHARP che ha l'obiettivo di rafforzare il Regolamento Sanitario Internazionale, attraverso il miglioramento dei piani di preparazione e risposta in Europa. L'azione congiunta si concentra sulle possibili minacce sanitarie transfrontaliere dovute all'importazione o alla trasmissione autoctona di malattie infettive soggette a epidemie, e sulle necessità di cooperazione, comunicazione e scambio di informazioni tra specialisti di malattie infettive e funzionari della sanità pubblica.
- L'INMI ha anche ottenuto finanziamenti dal "Fondo globale per combattere l'AIDS, la tubercolosi e la malaria" (GFATM) per attuare un progetto presso l'ospedale di riferimento regionale di Dodoma intitolato "Supporto al decentramento della gestione MDR-TB nella regione di Dodoma (DETER-TB)". L'obiettivo di questo progetto è quello di rafforzare le capacità di diagnosi della tubercolosi dell'ospedale di riferimento regionale di Dodoma di gestire la tubercolosi multi-resistente ai farmaci (MDR-TB) attraverso il Programma nazionale per la tubercolosi e la lebbra (NTLP).
- Le attività diagnostiche dell'INMI sono state pesantemente colpite dall'epidemia di COVID-19, da gennaio 2020 in poi, a seguito della nomina dell'INMI a centro di riferimento regionale (dall'inizio dell'emergenza), e principale ospedale COVID della regione Lazio. Ad esempio, solo tra gennaio e maggio 2020, il laboratorio di virologia dell'INMI ha processato >30.000 tamponi nasali per la diagnosi molecolare dell'infezione da SARS-Cov-2, oltre a >2.000 campioni di siero per la sierologia.
- Il laboratorio di virologia è stato inoltre coinvolto assieme al National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in uno studio collaborativo per lo sviluppo di uno standard

internazionale da utilizzare per valutare nuovi saggi sierologici per la rilevazione di anticorpi (compresi gli anticorpi neutralizzanti) diretti contro SARS-CoV-2.

- Nel 2019 il laboratorio di Microbiologia dell'INMI L. Spallanzani è stato nominato centro di riferimento nazionale per la conservazione e l'analisi di sequenza di ceppi di Mycobacterium chimera connessi alla epidemia di infezioni invasive verificate al livello mondiale a seguito di interventi di cardiocirurgia.
- Elenco di pubblicazioni rilevanti riguardanti le attività di laboratorio:
 1. Bordi L, Piralla A, Lalle E, Giardina F, Colavita F, Tallarita M, Sberna G, Novazzi F, Meschi S, Castilletti C, Brisci A, Minnucci G, Tettamanzi V, Baldanti F, Capobianchi MR. Rapid and sensitive detection of SARS-CoV-2 RNA using the Simplexa™ COVID-19 direct assay. *J Clin Virol.* 2020 May 4;128:104416. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104416.
 2. Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, Nicastrì E, Bevilacqua N, Giancola ML, Corpolongo A, Ippolito G, Capobianchi MR, Castilletti C. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 17:M20-1176. doi: 10.7326/M20-1176.
 3. Capobianchi MR, Rueca M, Messina F, Giombini E, Carletti F, Colavita F, Castilletti C, Lalle E, Bordi L, Vairo F, Nicastrì E, Ippolito G, Gruber CEM, Bartolini B. Molecular characterization of SARS-CoV-2 from the first case of COVID-19 in Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Mar 27. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.025.
 4. Bordi L, Nicastrì E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti C, Lalle E, On Behalf Of Inmi Covid-Study Group And Collaborating Centers. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Feb;25(8):2000170. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.2000170.
 5. Colavita F, Vairo F, Carletti F, Boccardo C, Ferraro F, Iaiani G, Al Moghazi S, Galardo G, Lalle E, Selvaggi C, Scognamiglio P, Capobianchi MR, Ippolito G, Castilletti C. Full-length genome sequence of a dengue serotype 1 virus isolate from a traveler returning from Democratic Republic of Congo to Italy, July 2019. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar;92:46-48. doi: 10.1016/j.ijid.2019.12.023. Epub 2019 Dec 19.

6. Bordoni V, Lalle E, Colavita F, Baiocchini A, Nardacci R, Falasca L, Carletti F, Cimini E, Bordi L, Kobinger G, D'Ambrosio V, Natale F, Giancotti A, Manganaro L, Del Nonno F, Zumla A, Liuzzi G, Ippolito G, Capobianchi MR, Agrati C, Castilletti C. Rescue of Replication-Competent ZIKV Hidden in Placenta-Derived Mesenchymal Cells Long After the Resolution of the Infection. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Oct 9;6(10):ofz342. doi: 10.1093/ofid/ofz342.
7. Gruber CEM, Bartolini B, Castilletti C, Mirazimi A, Hewson R, Christova I, Avšič T, Grunow R, Papa A, Sánchez-Seco MP, Kopmans M, Ippolito G, Capobianchi MR, Reusken CBEM, Di Caro A. Geographical Variability Affects CCHFV Detection by RT-PCR: A Tool for In-Silico Evaluation of Molecular Assays. *Viruses.* 2019 Oct 16;11(10):953. doi: 10.3390/v11100953.

1.4

Attività 4: “Offerta di supporto al WHO per lo sviluppo di programmi di formazione sulla gestione delle malattie altamente infettive”.

L'INMI partecipa regolarmente a incontri internazionali nel campo della formazione sulle malattie altamente infettive e sui laboratori di massimo biocontenimento nell'ambito di altre reti/progetti internazionali (GHSAG-LN, SHARP, ERINHA). L'INMI è anche membro del Goarn Training Working Group.

Un'attività di formazione programmata rivolta a scienziati provenienti dalla Tanzania, organizzata nel contesto del progetto PITBUL (finanziato dall'UE) è stata annullata a causa della pandemia di SARS-CoV-2.

1.5

Attività 5: “Coordinamento e supporto di segreteria per la Task Force OMS/INMI/Ministero della Salute per la supervisione e il monitoraggio delle attività collaborative”.

Tutte le attività che vedono la collaborazione del WHO, dell'INMI e della task force del Ministero della Salute italiano sono organizzate e supervisionate durante tutto il processo, dall'invito dei partecipanti alla procedura di rimborso delle spese non coperte direttamente dall'INMI.