

Centro collaboratore OMS in Italia

Potenziamento dei laboratori per la tubercolosi

Attività anno 2021-2022

Direttore: dr Maria Daniela Cirillo

Collaboratori: Emanuele Borroni, Andrea Maurizio Cabibbe, Arash Ghodousi, Paolo Miotto,
Francesca Saluzzo, Elisa Tagliani

30 novembre 2022



Ministero della Salute

www.salute.gov.it

La tubercolosi (TB) rappresenta ancora oggi uno dei maggiori problemi di salute globale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), circa un terzo della popolazione è stata esposta all'agente eziologico principale della TB (*M. tuberculosis*). Dieci milioni di persone si sono ammalate di TB nel 2020 con circa 1.5 milioni di morti. Ci si aspetta un impatto negativo importante della pandemia COVID-19 sul numero di nuove diagnosi, con conseguente aumento della mortalità. Inoltre, l'aumento dei casi di tubercolosi multiresistente (MDR-TB) e tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci (XDR-TB) rischia di vanificare i progressi ottenuti a livello mondiale fino ad oggi nel controllo della malattia. L'unità Patogeni Batterici Emergenti della Fondazione Centro San Raffaele è dal 2013 Centro di Collaborazione dell'OMS per "Tuberculosis Laboratory Strengthening" (WHO CC ITA-98), e dal 2006 ospita un Laboratorio Sovranazionale di Riferimento (SRL-Milan OMS/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - IUATLD).

La nostra **VISION** è un mondo "senza TB". La nostra **MISSION** è di offrire gli stessi standard di diagnosi e accesso alle cure in tutto il mondo.

Il mandato principale del centro è di collaborare con l'OMS per fornire supporto e assistenza tecnica ai paesi ad alta e media incidenza di tubercolosi nel campo della diagnostica, con particolare attenzione all'introduzione delle metodiche rapide di diagnosi di TB e TB resistente ai farmaci approvate dall'OMS e la genotipizzazione dei ceppi batterici tramite metodiche di sequenziamento genetico di nuova generazione (Next Generation Sequencing). Forniamo inoltre consulenza tecnica durante le missioni di revisione dei programmi nazionali. Lo staff include numerosi professionisti tra cui medici specialisti in microbiologia clinica e sanità pubblica, microbiologi, biologi molecolari e bioinformatici. Lo staff vanta numerose esperienze sul campo e un'ampia conoscenza dei documenti e delle raccomandazioni dell'OMS. Le attività svolte dal centro WHO CC ITA-98 nel corso del 2021/2022 vengono raggruppate in cinque aree tematiche:

1. Assistenza tecnica e formazione per il rafforzamento delle reti di laboratori per la tubercolosi nell'ambito dell'END TB Strategy dell'OMS.

Assistenza tecnica ai paesi ad alta prevalenza di tubercolosi ed in particolare a quelli che hanno firmato un accordo di collaborazione con il laboratorio sovranazionale di referenza (SRL Milano). L'assistenza ai Programmi Nazionale per il controllo della TB e ai laboratori nazionali di riferimento ha l'obiettivo di accelerare ed espandere l'accesso ai servizi diagnostici di qualità all'interno di sistemi di laboratorio integrati. Inoltre, il centro sostiene attraverso corsi di formazione lo sviluppo professionale del personale di laboratorio, microbiologi, biologi

molecolari, responsabili di laboratorio e responsabili specializzati nei sistemi di qualità dei laboratori. Nel biennio 2021-2022, le attività di assistenza tecnica e formazione si sono svolte principalmente a distanza a causa delle limitazioni imposte dalla pandemia di COVID-19. Il WHO CC ITA-98 ha organizzato e/o partecipato come relatore a diversi workshop e corsi di formazione su argomenti quali il sistema di gestione della qualità di laboratorio, la strategia “End TB” dell’OMS, e le metodiche per la diagnosi della tubercolosi, anche in collaborazione con WHO CC ITA-80 e l’Università di Milano. Infine, il direttore del centro partecipa alle “Joint Mission” volte alla revisione delle attività condotte dai programmi nazionale della tubercolosi (2022 in Pakistan e Ucraina come consulente tecnico dell’OMS per gli uffici regionali di competenza, e del rGLC per la revisione delle attività correlate al management dei casi di TB MDR. Il centro ha coordinato il controllo di qualità esterno per il test fenotipico di suscettibilità ai farmaci antitubercolari in Etiopia.

2. Formazione per l’implementazione dei test fenotipici per i nuovi farmaci antitubercolari secondo le linee guida OMS e delle tecnologie di sequenziamento del genoma come strumento per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio della tubercolosi.

Questa attività sostiene lo sviluppo professionale del personale di laboratorio, microbiologi, biologi molecolari, responsabili di laboratorio nell’utilizzo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) del genoma di *M. tuberculosis* ai fini diagnostici ed epidemiologici, nonché la formazione sulle metodiche fenotipiche per determinare la suscettibilità ai nuovi farmaci antitubercolari. Nel 2021-2022, WHO CC ITA-98 ha organizzato e/o partecipato come facilitatore a diversi corsi di formazione svolti in modalità ibrida e rivolti a personale di laboratorio provenienti dai paesi del sud-est asiatico, ed ha facilitato il modulo genomica ed analisi bioinformatica del “5th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference” svoltosi in Kenya. Inoltre, il centro ha sviluppato insieme allo Swiss TPH una serie di webinar accessibili online sull’analisi bioinformatica dei dati genomici di MTB, nonché un corso in presenza sullo stesso argomento che ha visto la partecipazione del personale di laboratorio proveniente da otto paesi europei. A partire da maggio 2021, WHO CC ITA-98 sostiene il laboratorio di riferimento per la TB del Bangladesh per l’implementazione delle metodiche basate sul sequenziamento di nuova generazione per la diagnosi rapida di tubercolosi resistente ai farmaci. Da Giugno 2022 ha partecipato alla sorveglianza delle resistenze implementata in 6 siti

in Pakistan e collaborato al disegno della futura “drug resistance survey” nel paese, valutando diverse strategie di campionamento in collaborazione con OMS-HQ

3. Valutazione di nuovi test per la diagnosi di infezione tubercolare latente

Questa attività è svolta in collaborazione con partners quali l’OMS, il gruppo di lavoro NDWG della Stop TB Partnership, FIND e i consorzi di sperimentazione clinica EUPEARL e UNITE4TB. Questa attività mira a rivedere le tecnologie emergenti da proporre come test per l’infezione tubercolare in contesti ad alta endemia e risorse limitate. In collaborazione con OMS, FIND, e NDWG il centro ha contribuito allo sviluppo del quadro per la valutazione dei test futuri per l’infezione tubercolare. WHO CC ITA-98 ha eseguito una valutazione indipendente del test QIArearch™ per valutarne le prestazioni diagnostiche rispetto al QFTplus utilizzato come gold standard ed ha contribuito a diverse pubblicazioni (PMID: 34675051, PMID: 35948350, PMID: 35311552; PMID: 33479110).

4. Ricerca Operativa: tra le “core activities” del centro c’è un programma di ricerca operativa per lo sviluppo, validazione e l’implementazione di nuovi diagnostici molecolari per una più rapida identificazione dei casi di TB e di TB resistente ai farmaci, nonché per la valutazione di nuovi regimi terapeutici.

Il WHO CC ITA-98 è partner di diversi progetti finanziati dal programma EDCTP2 (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership 2) per valutare l’impatto di nuovi test eseguibili vicino al paziente (point of care) in paesi ad alta endemia tubercolare e in popolazioni a rischio (progetto “TB-CAPT”, 2019), per la valutazione di un nuovo vaccino volto a prevenire forme di tubercolosi ricorrente (progetto “POR-TB”, 2017) e per la valutazione di un nuovo diagnostico rapido per la ricerca attiva di nuovi casi di tubercolosi (progetto “XACT III”, 2020), e per valutare la performance e utilizzo clinico del test Xpert MTB/XDR per la diagnosi rapida di TB farmaco resistente (progetto “TRiAD”, 2021). Il centro è inoltre partner nel progetto “SeqMDR_{TB} NET” finanziato dal Ministero della Salute tedesco, volto a promuovere lo sviluppo di competenze nell’utilizzo di metodiche diagnostiche basate sul sequenziamento di nuova generazione in paesi ad alta endemia tubercolare (eSwatini, Mozambico). Dal 2019, il WHOCC ITA-98 coordina il TB Work Package (WP5) del progetto EU-IMI EU-Patient-centric clinical trial platform (EU-PEARL) che ha come obiettivo generale quello di accelerare lo sviluppo di nuovi trattamenti e di ridurre i costi operativi delle sperimentazioni cliniche, e dal 2021 coordina il Microbiology Work Package all’interno del progetto UNITE4TB (EU-IMI AMR accelerator project) con l’obiettivo di definire

gli standards degli studi clinici di fase due volte a sviluppare/ottimizzare regimi terapeutici per la TB. Il centro collabora con FIND, the Global Alliance for diagnostics, e numerosi altri centri nel progetto “Seq&Treat”, che si propone di generare evidenza e implementare la capacità di sequenziamento nei paesi per diagnosi rapida e accurata di tubercolosi farmacoresistente.

Nell’ambito di questo progetto, WHO CC ITA-98 contribuito a sviluppare il documento pubblicato dall’OMS “Catalogue of mutations in Mycobacterium tuberculosis complex and their association with drug resistance” pubblicato nel 2021. Nell’ambito delle attività del NDWG, il centro ha contribuito allo sviluppo del documento ““Target Product Profile for Next-Generation Drug Susceptibility Testing (DST) at Peripheral Centres” pubblicato nel 2021. In qualità di consulente tecnico dell’OMS DMC ha collaborato e collabora alla stesura dei TPP per i regimi terapeutici , biomarkers, diagnostici e partecipa alle riunioni degli esperti nominati dall’OMS nell’area di diagnostica e di trattamento della MDR-TB.

Infine, il centro collabora inoltre con altri centri di collaborazione dell’OMS italiani ed esteri quali il centro di Tradate (ITA 81 Fondazione Maugeri), di Brescia (ITA Università di Brescia), FIND (SW Ginevra), Il CRIMEDIM, Centro di Ricerca in Medicina di Emergenza e dei disastri dell’ Università del Piemonte Orientale (ITA 105) , e con numerose aziende biotecnologiche (e.g., Oxford Nanopore, AVELO) e partners internazionali per lo sviluppo e la validazione di nuovi diagnostici.

5. Supporto nella sorveglianza della TB resistente ai farmaci: questa attività comprende il supporto ai paesi nella preparazione dei protocolli di sorveglianza della TB farmaco resistente, l’invio e la valutazione di pannelli di controllo di qualità di test fenotipici e genotipici, e il re-testing di ceppi isolati nei paesi per conferma e/o identificazione dei ceppi resistenti. di controlli qualità al fine di valutare la buona qualità degli antibiogrammi effettuati nei laboratori di riferimento. Il centro WHO CC ITA-98 è inoltre coinvolto, in qualità di SRL, nel progetto di sorveglianza delle resistenze coordinato dall’OMS. Nel biennio 2021-2022 sono stati sequenziati presso il centro circa 500 genomi di ceppi di TB sensibili e resistenti isolati in diversi paesi in Europa, Africa e Asia, inclusi 100 ceppi che sono stati sottoposti ad antibiogramma fenotipico per valutarne la sensibilità ai nuovi farmaci anti-tubercolari. Tutti i ceppi di MDR TB isolati in Italia annualmente vengono regolarmente sequenziati e genotipizzati, ed i dati sono forniti all’ European Centre for Diseases Prevention and Control (ECDC) in collaborazione con il Ministero della Salute. Sono stati inoltre

sequenziati e analizzati 2500 ceppi che rappresentano il 50-70% dei casi batteriologicamente confermati in 4 regioni italiane nel triennio 2018-2020.