

Studio dei fattori genetici che influenzano la suscettibilità e la severità della malattia COVID-19 (Studio ORIGIN)

Sinossi

Titolo breve:

Genotipo e suscettibilità a COVID-19

Ranica, V 1.0 – 28 luglio 2020

1 Introduzione

COVID-19 è una malattia virale indotta da infezione da parte del nuovo coronavirus SARS-CoV-2. All'origine dell'infezione c'è l'inalazione di particelle virali diffuse da una persona infetta. Le principali vie di ingresso del virus sono le mucose del naso e della bocca, particolarmente ricche del recettore ACE2, utilizzato dal virus per entrare nelle cellule e iniziare la sua replicazione.

Non tutte le persone che contraggono il virus si ammalano e tra quelli che si ammalano, la maggior parte (circa il 70-80%) presenta sintomi lievi (febbre, tosse, mal di testa, dolori muscolari, perdita di gusto e olfatto). Se il sistema immunitario non riesce rapidamente a respingere il virus, quest'ultimo può attaccare i polmoni compromettendo l'assorbimento di ossigeno negli alveoli e causando una polmonite. Questa forma più severa si osserva nel 20% dei malati e può evolvere in complicanze ancora più gravi che richiedono cure in terapia intensiva con un elevato tasso di mortalità. Nei casi più gravi (circa il 5%) la malattia si estende all'intero organismo e raggiunge il sistema cardiocircolatorio e il cervello con rischio di infarti, encefaliti e ictus, ma può colpire anche il fegato, i reni e l'intestino.

I meccanismi che determinano la malattia da SARS-CoV-2 sono complessi e gli interrogativi sono ancora molti. Dagli studi più recenti emerge che i danni a organi e tessuti associati a COVID-19 dipendono solo in parte da un effetto diretto del virus. Molti di essi, infatti, sarebbero la conseguenza della risposta incontrollata del sistema immunitario all'infezione. Se il virus si replica

Studio Genotipo e suscettibilità a COVID-19

molto, e colpisce tante cellule del nostro corpo, attiva un'incontrollata risposta immunitaria e infiammatoria con la produzione di molecole che non agiscono solo sui tessuti, in cui il virus è entrato, ma anche su altri tessuti e organi del corpo, andando a causare la patologia esse stesse. L'innesco di questa tempesta infiammatoria ha effetti soprattutto sulle cellule dell'endotelio vascolare, che rivestono la superficie dei vasi a contatto con il sangue. Un danno significativo a livello endoteliale è spesso responsabile di una marcata disfunzione del processo coagulativo con conseguente formazione di trombi intravascolari. Autopsie condotte sui primi pazienti morti per COVID-19, hanno mostrato la presenza di microtrombi non solo a livello polmonare ma anche in altri organi quali fegato, reni e cuore. Circa il 71% dei pazienti non sopravvissuti e lo 0,6% dei sopravvissuti hanno mostrato evidenza di Coagulazione Intravascolare Disseminata insorta circa 4 giorni dopo la polmonite interstiziale. I trombi così prodotti ostacolano la normale circolazione sanguigna e, quando si frammentano, raggiungono diversi organi sotto forma di emboli. L'embolia polmonare, in particolare, è stata descritta come la possibile complicanza fatale nei pazienti con COVID-19 più severa, ma i trombi si trovano in tutti gli organi, compresi il cuore il cervello, il fegato e il rene, causando disfunzioni multi-organo.

Le ragioni per cui alcuni persone sviluppano una malattia molto severa e altri hanno poco o nessun sintomo non sono ancora chiare. Tra chi manifesta sintomi, gli anziani e i maschi sembrano avere le complicanze maggiori, specie se affetti da patologie pregresse, ma sempre più spesso apprendiamo di giovani prima perfettamente sani finiti in terapia intensiva o che non hanno superato la malattia. E ancora, ci sono persone che guariscono subito e altre dopo molto tempo.

Non è ancora noto perché ciò accada, ma molti ricercatori stanno cercando di trovare delle risposte interrogando il genoma umano, e anche i laboratori dell'Istituto Mario Negri sono impegnati in questa direzione. Il genoma di due persone è identico per circa il 99,9%: è il restante 0,1% che li rende diversi. Queste differenze potrebbero spiegare la predisposizione alla suscettibilità o, viceversa, alla resistenza alle complicanze da COVID-19. La loro identificazione quindi si potrebbe tradurre in un miglioramento della gestione clinica dei pazienti. I geni che codificano per le proteine che il virus sfrutta per entrare nelle cellule dell'ospite, così come i geni che codificano per le proteine coinvolte nella risposta immunologica e nella coagulazione del sangue sono tra i principali candidati nella ricerca di fattori genetici che possono influenzare la gravità e la durata di COVID-19. Il progetto che proponiamo è centrato su questi tre aspetti.

Studio Genotipo e suscettibilità a COVID-19

Ipotesi di lavoro

L'ipotesi generale alla base di questo progetto è che le variazioni genetiche interindividuali possano spiegare in una popolazione le diverse risposte a un'infezione virale, e che la gravità della malattia COVID-19 sia quindi determinata geneticamente in ogni persona che viene infettata.

2 Obiettivi dello studio

Primari

- 1) identificare nei geni che codificano per le proteine dei vari sistemi presi in esame: ACE2 e TMPRSS2, HLA, sistema del complemento e cascata della coagulazione e altri loci che stanno emergendo da studi di associazione genome-wide, delle varianti o loro combinazioni che predispongono a sviluppare forme gravi di COVID-19 (insufficienza respiratoria con necessità di supplementazione di ossigeno o di ventilazione meccanica CPAP o intubazione).
- 2) Ricercare fattori genetici che influenzano il rischio di infezione da SARS-Cov-2.

Secondari

- 1) Verificare se nei malati gravi vi sia un significativo arricchimento (burden) di varianti rare (mutazioni) nei geni coinvolti nei vari sistemi presi in esame rispetto alle persone che non si sono ammalate o hanno avuto solo sintomi lievi.
- 2) Valutare se varianti polimorfiche o mutazioni influenzino la risposta ai trattamenti nei malati COVID-19 gravi.

Esplorativi

- 1) Valutare se varianti le polimorfiche influenzano la permanenza di anticorpi anti-SARS Cov-2 nel tempo

Questo studio ci potrà aiutare a sapere in anticipo chi è più a rischio di sviluppare una forma grave di malattia e chi invece risulta probabilmente protetto. Questo potrà avere un impatto sull'approccio clinico e consentirà di trattare precocemente le persone più suscettibili, prevenendo complicazioni che portano al bisogno di terapia intensiva.

In secondo luogo, esaminando la relazione tra varianti genetiche e risposta ai farmaci, potremo ottenere informazioni rilevanti per distinguere quali malati potranno rispondere o non rispondere alle terapie ad oggi utilizzate per in trattamento del COVID19 o a quelle che verranno studiate in futuro.

3 Disegno dello studio

Gli abitanti adulti (≥ 18 anni) dei 18 Comuni dell'Ambito Territoriale Valle Seriana (provincia di Bergamo), partendo dai comuni di Albino, Nembro e Alzano Lombardo, saranno invitati su base volontaria a compilare (online o in forma cartacea) un questionario che raccoglierà i dati anagrafici e le informazioni sulla storia clinica relativa al SARS-CoV-2 (risultati del tampone e dei test sierologici, sintomatologia clinica, cure, ospedalizzazione) e su patologie pregresse.

I risultati del questionario permetteranno di dividere i soggetti in tre gruppi:

- soggetti che hanno avuto una forma grave di COVID-19 e che hanno sviluppato insufficienza respiratoria con necessità di supplementazione di ossigeno o di ventilazione meccanica CPAP o di intubazione saranno i CASI (Ellinghaus D, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020 Jun 17;NEJMoa2020283);
- soggetti che hanno contratto il virus ma che non si sono ammalati o che hanno avuto sintomi lievi (perdita dell'olfatto o febbre non superiore a 38°C in assenza di difficoltà respiratorie e complicanze sistemiche e in assenza di ospedalizzazione) e paragonabili per età, sesso e fattori di rischio (quali patologie concomitanti) con i CASI costituiranno il gruppo dei CONTROLLI 1;
- soggetti che non hanno contratto il virus, paragonabili per età, sesso e fattori di rischio (quali patologie concomitanti) con i CASI costituiranno il gruppo dei CONTROLLI 2.

Tramite le informazioni raccolte con i questionari, verrà inoltre costruito un albero genealogico per definire eventuali grado di parentela con altri partecipanti allo studio. Per esigenze legate alle caratteristiche del progetto, sarà necessario coinvolgere un solo soggetto per ogni nucleo familiare.

Ai soggetti ritenuti idonei per lo studio genetico verrà chiesto di recarsi presso il Centro Clinico Daccò per un'intervista, durante la quale si rivedranno e implementeranno i dati contenuti nel questionario, si raccoglierà il consenso informato a partecipare alle indagini genetiche e verrà effettuato il prelievo di sangue.

I risultati dell'analisi genetica saranno confrontati tra i CASI e i CONTROLLI come segue:

Confronto CASI-CONTROLLI 1 - obiettivo primario 1

Si confronterà la prevalenza dei polimorfismi o delle loro combinazioni nei geni che codificano per le proteine dei vari sistemi presi in esame: ACE2 e TMPRSS2, HLA, sistema del complemento e

Studio Genotipo e suscettibilità a COVID-19

cascata della coagulazione e altri loci che stanno emergendo da studi di associazione genome-wide, tra:

- 400 CASI che hanno avuto una forma grave di COVID-19 (che hanno sviluppato insufficienza respiratoria con necessità di supplementazione di ossigeno o di ventilazione meccanica CPAP o di intubazione (Ellinghaus D, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020 Jun 17;NEJMoa2020283) e:
- 400 CONTROLLI1: per ogni CASO si selezionerà un soggetto che ha contratto il virus ma che non si è ammalato o che ha avuto sintomi lievi (perdita dell'olfatto o febbre non superiore a 38°C in assenza di difficoltà respiratorie e complicanze sistemiche e in assenza di ospedalizzazione) e paragonabile per età, sesso e fattori di rischio (quali patologie concomitanti) con i CASI.

Confronto CASI-CONTROLLI2 - obiettivo primario 2

Si confronterà la prevalenza dei polimorfismi o delle loro combinazioni nei geni che codificano per le proteine dei vari sistemi presi in esame: ACE2 e TMPRSS2, HLA, sistema del complemento e cascata della coagulazione e altri loci che stanno emergendo da studi di associazione genome-wide, tra:

- I 400 CASI COVID-19 gravi reclutati per la valutazione dell'obiettivo primario 1 che costituiranno anche il gruppo dei CASI utilizzati per la valutazione dell'obiettivo primario 2 e:
- 400 CONTROLLI2: per ogni CASO si recluterà un soggetto paragonabile per età, sesso con i casi, che non ha contratto il virus.

Per la valutazione degli obiettivi secondari, i risultati dell'analisi genetica saranno confrontati tra CASI e CONTROLLI ed incrociati con i dati clinici raccolti dal questionario e durante l'intervista al Centro Clinico e il dosaggio degli anticorpi.

4 Popolazione dello studio

Lo studio includerà complessivamente 1200 soggetti maggiorenni (400 per gruppo).