



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Craxì

Progetto PROMISE

**Sierologia e produzione di anticorpi neutralizzanti in operatori
sanitari vaccinati contro il COVID-19 o con infezione da SARS-CoV-2**

1. Ricercatori coinvolti (e Settore Scientifico Disciplinare)

Principal Investigator: Palmira Immordino (MED42)

Responsabile Scientifico: Giovanni Maurizio Giammanco (MED07)

Alessandra Casuccio (MED42)

Giuseppe Calamusa (MED42)

Donatella Ferraro (MED07)

Simona De Grazia (MED07)

Celestino Bonura (MED07)

Giuseppina Capra (MED07)

Floriana Bonura (MED07)

Maria Gabriella Verso (MED44)

Guido Lacca (MED44)

2. Introduzione

La risposta immunitaria verso il SARS-CoV-2 rappresenta un elemento determinante nel controllo della patologia e della diffusione del virus. Esistono tuttavia diversi punti interrogativi in merito alla possibile durata dell'immunità in soggetti che abbiano contratto il virus ma anche in soggetti vaccinati contro il COVID-19 [1]. Inoltre, non è ancora ben documentata la reale capacità protettiva della risposta immunitaria umorale in termini di tipologia di anticorpi prodotti così come anche di titolo anticorpale efficace [2]. Infine, rimane da capire quanto la risposta umorale possa avere un ruolo nel determinismo dell'efficacia



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**
Direttore: Prof. Antonio Craxì

vaccinale così come anche della immunità naturale in risposta ad una seconda infezione virale. [3]

3. Keywords: SARS-CoV-2; occupational health; vaccine efficacy; vaccine booster; persistence of protection

4. Obiettivi

Il progetto si propone come obiettivo principale di valutare la risposta anticorpale, sia in termini assoluti (IgM ed IgG) che in termini di anticorpi neutralizzanti, in soggetti immunizzati con vaccino Pfizer-BioNTech ed in soggetti che abbiano contratto una infezione da SARS-CoV-2, siano essi precedentemente vaccinati o meno.

Lo studio avrà un disegno osservazionale misto retrospettivo-prospettico e prenderà in considerazione 3 coorti di soggetti (come da Figura 1):

- 1) Soggetti che abbiano contratto l'infezione da SARS-CoV-2 e di cui sia disponibile un prelievo ematico tra i 10 e i 60 giorni dopo la positività a tampone molecolare;
- 2) Soggetti vaccinati con 2 dosi di Pfizer-BioNTech, senza evidenza di infezione da SARS-CoV-2 post-vaccinale, e di cui sia disponibile un prelievo ematico tra i 10 giorni ed i 60 giorni dopo la seconda dose di vaccino;
- 3) Soggetti vaccinati con 1 o 2 dosi di Pfizer-BioNTech e successivamente risultati positivi a tampone molecolare per SARS-CoV-2 e di cui sia disponibile un prelievo ematico. Per le finalità dello studio, si considereranno solo soggetti in cui l'infezione sia avvenuta almeno 10 giorni dopo la I dose.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**
Direttore: Prof. Antonio Craxì

Figura 1: Rappresentazione schematica dei 3 bracci di soggetti inclusi nel presente studio.



Lo studio includerà operatori sanitari di entrambi i sessi e di età compresa tra i 18 e i 70 anni, in servizio presso l’Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico (AOUP) “P. Giaccone” che, su base volontaria, hanno fatto (approccio retrospettivo)/faranno (approccio prospettico) richiesta di sierologia per SARS-CoV-2 all’U.O. di Microbiologia e Virologia dell’AOUP. Sulla base delle indagini preliminari, la dimensione del campione stimato necessario è di almeno 100 soggetti per ciascuno dei 3 bracci. Bisogna tuttavia evidenziare che nella terza



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**
Direttore: Prof. Antonio Craxì

coorte (vaccinati successivamente positivizzati al SARS-CoV-2) tale numerosità potrebbe non essere raggiunta.

La fase successiva del progetto prevede la **valutazione dello stato di salute degli operatori sanitari con infezione da SARS-CoV-2**. Nell'ambito delle attività di sorveglianza sanitaria dei lavoratori si provvederà ad acquisire informazioni utili alla definizione del quadro clinico conseguente alla infezione virale. I pazienti, in accordo con le indicazioni di letteratura internazionale [4], sulla base della presentazione clinica verranno categorizzati in:

- Asintomatici: tampone molecolare positivo in assenza di segni o sintomi;
- Casi lievi: sintomi clinici lievi senza obiettività di interessamento polmonare;
- Casi moderati: presenza di febbre e di altri sintomi respiratori con obiettività di manifestazioni polmonari;
- Casi gravi: difficoltà respiratoria, ipossia ($SpO_2 \leq 93\%$), emogasanalisi con valori di $PaO_2 < 60\text{mmHg}$, $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$;
- Casi critici: insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica, presenza di shock o distress respiratorio, accompagnata da insufficienza di altri organi che necessitano di ospedalizzazione o trattamento in terapia intensiva.
- Decesso.

Analisi di laboratorio previste:

- Screening sierologico con test in chemiluminescenza (CLIA) in grado di rilevare in maniera quantitativa (UA/ml o BAU/ml) la presenza di anticorpi anti SARS-CoV-2 IgG diretti contro la proteina S. Il test utilizzato è un dosaggio capace di fornire un'indicazione predittiva della presenza di anticorpi IgG neutralizzanti diretti contro la Spike di SARS-CoV-2 in soggetti sintomatici ed asintomatici, che è stato già utilizzato come supporto nella selezione di donatori di plasma iperimmune.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**

Direttore: Prof. Antonio Craxì

- Conferma della presenza di anticorpi neutralizzanti tramite test di microneutralizzazione dell'infettività virale su monostrati di cellule Vero E6, con determinazione del titolo neutralizzante.
- Monitoraggio/depistaggio delle infezioni e/o reinfezioni da SARS-CoV-2 nei soggetti arruolati nello studio mediante test biomolecolari su tamponi nasofaringei o altro campione respiratorio.
- Genotipizzazione dei tamponi positivi e definizione della variante virale mediante sequenziamento genico Sanger e/o NGS.

Lo studio avrà una durata di 12 mesi a partire dalla data di approvazione del progetto. La tempistica del reclutamento di soggetti vaccinati e con successiva positività al SARS-CoV-2 potrebbe tuttavia richiedere una estensione del periodo in studio (di non oltre 6 mesi) sulla base delle caratterizzazioni epidemiologiche della pandemia.

5. Risultati attesi

Lo studio in questione permetterà di valutare il ruolo della risposta immunitaria umorale in seguito alla somministrazione del vaccino e/o in seguito ad una infezione naturale da SARS-CoV-2.

In particolare, uno dei risultati attesi di maggior interesse mirerebbe a confermare l'efficacia del vaccino nella popolazione in studio ed identificare un titolo anticorpale di screening predittivo di efficacia del vaccino stesso. Inoltre, i risultati del presente studio potrebbero permettere di identificare dei livelli cut-off (siano essi di anticorpi anti-SARS-CoV-2 che di anticorpi specifici neutralizzanti anti SARS-CoV-2) associabili ad una ridotta risposta immunitaria.



**DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-
INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI
ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"**
Direttore: Prof. Antonio Craxì

Queste evidenze potrebbero rappresentare un aspetto chiave nella Sanità pubblica anche in relazione alla possibilità di identificare delle strategie di boosting dei soggetti a più alto rischio di infezione/reinfezione post-vaccinale.

Infine, obiettivo secondario dello studio è quello di espandere le conoscenze in termini di durata della protezione, che ad oggi risulta non essere ancora definita con certezza anche in considerazione del ridotto periodo di osservazione dall'inizio della campagna vaccinale a livello mondiale.

References

[1] Immune responses and immunity to SARS-CoV-2.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses>

[2] Post N, Eddy D, Huntley C, van Schalkwyk MCI, Shrotri M, et al. (2020) Antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. PLOS ONE 15(12): e0244126.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244126>

[3] Ebinger, J.E., Fert-Bober, J., Printsev, I. et al. Antibody responses to the BNT162b2 mRNA vaccine in individuals previously infected with SARS-CoV-2. Nat Med (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01325-6>

[4] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

DIPARTIMENTO DI PROMOZIONE DELLA SALUTE, MATERNO-INFANTILE, MEDICINA INTERNA E SPECIALISTICA DI ECCELLENZA "G. D'ALESSANDRO"

Direttore: Prof. Antonio Craxì

6. Cronoprogramma:

Step	Attività	Trimestre dello studio									Responsabile
		I trimestre	II trimestre	III trimestre	IV trimestre	V trimestre	VI trimestre	VII trimestre	VIII trimestre	VIII trimestre	
1	Reclutamento operatori sanitari										Igiene
2	Analisi microbiologiche										Microbiologia
3	Valutazione dello stato di salute degli operatori sanitari con infezione da SARS-Co-V2										Med Lavoro
4	Analisi e reportistica										Igiene, Med Lav, Microbiologia
5	Pubblicazione articoli scientifici e divulgazione dei risultati										Igiene, Med Lav, Microbiologia

	Igiene
	Medicina del lavoro
	Microbiologia
	Working group interdisciplinare