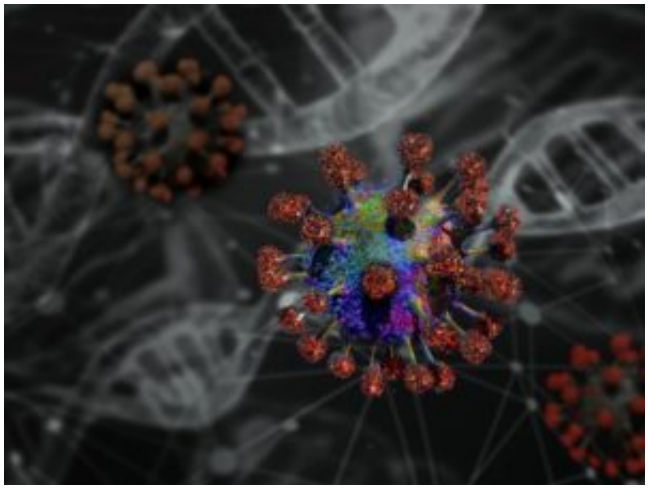
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Uno studio internazionale pubblicato sulla rivista Science ha esplorato, mediante sequenziamento dell'esoma, errori congeniti dell'immunità alla base di forme gravi di Covid-19 nei bambini, che comportano una severa risposta infiammatoria multisistemica, denominata MIS-C (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children). Lo studio ha visto coinvolti l'Ospedale dei Bambini Buzzi e l'Università degli Studi di Milano



Milano, 21 dicembre 2022 - A seguito dell'esposizione di uno stesso microrganismo vi sono soggetti resistenti che sviluppano infezioni asintomatiche o paucisintomatiche, e soggetti che sviluppano infezioni gravi e potenzialmente letali. Studi di genomica umana hanno dimostrato che alcune infezioni respiratorie gravi (ad esempio Rhinovirus, polmonite influenzale), possono avere una causa genetica, specialmente in soggetti in cui non sono note condizioni predisponenti.

Anche nel corso della pandemia da Covid-19 si è osservata una variabilità del quadro clinico da infezione da SARS-CoV-2, suggerendo che anche in questo caso possa essere implicata un'influenza di fattori genetici umani nella risposta al virus. In particolare in ambito pediatrico, sebbene nella maggior parte dei casi i bambini con infezione da SARS-CoV2 abbiano forme meno gravi rispetto all'adulto, si è osservato

che circa lo 0.6% dei bambini ha mostrato un quadro clinico caratterizzato da una severa risposta infiammatoria multisistemica, denominata "Multisystem Inflammatory Syndrome in Children" o MIS-C. È stato pertanto ipotizzato che fenotipi estremi della malattia da SARS-Cov2, come la MIS-C, possano essere spiegabili con maggiore probabilità da un difetto genetico della risposta antivirale.

Lo studio pubblicato su Science ha visto coinvolti numerosi paesi e istituti aggregati in differenti consorzi: l'Ospedale dei Bambini Buzzi e l'Università degli Studi di Milano si sono aggregati al consorzio internazionale *Covid Human Genetic Effort* con lo scopo di identificare il meccanismo alla base dell'ampia variabilità individuale delle risposte immunitarie protettive contro i microrganismi in corso di infezione primaria.

I ricercatori hanno esplorato, mediante sequenziamento dell'esoma, errori congeniti dell'immunità alla base di forme gravi di Covid-19 e nello specifico nelle forme di MIS-C in soggetti pediatrici precedentemente sani.

I primi risultati ottenuti studiando un ampio campione di bambini che presentavano MIS-C hanno permesso di identificare varianti deficitarie recessive sui geni OAS1, OAS2 o RNASEL (implicati nell'attivazione della OAS–RiboNuclease L, OASRNase L), coinvolti nell'immunità innata e responsabili di MIS-C in cinque bambini - non imparentati tra loro-, l'1% della popolazione totale studiata.

Le cellule carenti di OAS-RNase L mostrano risposte infiammatorie eccessive in risposta all'infezione di SARS-CoV-2.

"I risultati suggeriscono che tali deficit possano influenzare le risposte antivirali anche nelle cellule di altri tessuti danneggiati durante il MIS-C, come cardiomiociti, enterociti e cellule endoteliali. Ampliare le conoscenze sulla patogenesi della malattia e del danno d'organo indotto, permetterà di definire percorsi di cura personalizzati", commenta il prof. Gian Vincenzo Zuccotti, dell'Università Statale di Milano e primario del Dipartimento di Pediatria all'Ospedale dei Bambini Buzzi di Milano, coinvolto nello studio con i Pediatri del suo team.

"I prossimi passi della ricerca prevedono ulteriori studi genetici e funzionali per definire nuove varianti patogenetiche responsabili di forme gravi di malattia", conclude il prof. Zuccotti.