

**RUOLO DELL' INTERAZIONE KIRs/HLA NELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2
IN ETA' PEDIATRICA E IN GRAVIDANZA**

- **CANDIDATO PROPONENTE: Dott. Gregorio Serra (RTD/B MED 38)**
- **RESPONSABILE SCIENTIFICO/TUTOR: Prof.ssa Claudia Colomba (MED/17)**
- **COLLABORATORE AL PROGETTO: Dott. Fabio Fiorino (MED/40)**
- **SSD COINVOLTI NEL PROGETTO: MED/38, MED/17, MED/40**

INTRODUZIONE

L'espressività clinica dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica, così come in età adulta, mostra un'ampia variabilità e sebbene la malattia decorra prevalentemente in modo paucisintomatico, casi gravi e fatali vengono riportati in letteratura [1]. I meccanismi immunologici coinvolti nella genesi della risposta immunitaria contro SARS-CoV-2, così come in tutte le infezioni virali, tengono conto dell'attivazione sia della risposta immune innata che adattativa. Le cellule NK, effettori chiave della risposta immune innata, giocano un ruolo di primo piano con i recettori della famiglia KIR (Killer Ig-like receptors) che ne regolano l'attivazione attraverso l'interazione con gli antigeni leucocitari HLA. I loci genetici di KIR e HLA sono altamente polimorfi e diverse evidenze in letteratura supportano la relazione tra specifiche interazioni KIRs/HLA e il decorso di alcune malattie virali [2-8]. Il profilo immunogenetico

relativo ai KIRs/HLA, che sembra avere un ruolo sulla trasmissione verticale di talune infezioni virali, potrebbe influenzare anche la trasmissione di SARS-CoV-2 dalla madre al prodotto del concepimento [9].

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, killer immunoglobulin-like receptor, natural killer, human leucocyte antigen.

OBIETTIVO

L'obiettivo dello studio è quello di valutare il ruolo dell'interazione KIRs/HLA sul decorso dell'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica e in gravidanza, e sulla recettività dell'ospite all'infezione stessa.

RISULTATI ATTESI

Poiché non esistono ad oggi parametri clinici in grado di predire l'*outcome* dell'infezione da COVID-19, l'ipotesi di questo studio è quella di validare un test genetico o combinato, genotipico/fenotipico, in grado di predire l'*outcome* dell'infezione, di identificare i piccoli pazienti a più alto rischio di forme cliniche severe e di valutare il rischio di trasmissione verticale.

METODOLOGIA E PROGRAMMA SPERIMENTALE

Saranno arruolati nello studio:

1. Bambini con COVID-19 ricoverati presso l'UOC di Malattie Infettive dell'Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina" di Palermo.
2. Bambini con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 asintomatici che si trovano in isolamento domiciliare
3. Donne con infezione da SARS-CoV-2 in ogni epoca gestazionale e i relativi neonati.

Saranno utilizzate le associazioni KIR/HLA più frequentemente riportate in letteratura.

Tutti i pazienti arruolabili saranno sottoposti, previo consenso informato, al prelievo per le indagini genetiche. Il materiale biologico prelevato dai pazienti arruolati sarà centralizzato presso il laboratorio di Biopatologia e Biotecnologie Mediche dell'Università di Palermo.

CRONOPROGRAMMA

I FASE: arruolamento dei pazienti; II FASE: raccolta dati clinici e di laboratorio; III FASE: identificazione dei casi e dei controlli; IV FASE: analisi genomica; V FASE: pubblicazione e divulgazione dei risultati.

BIBLIOGRAFIA

1. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020;179(7):1029-1046.
2. Di Bona D, Scafidi V, Plaia A, **Colomba C**, Nuzzo D, Occhino C et al. HLA and killer cell immunoglobulin-like receptors influence the natural course of CMV infection. *J Infect Dis.* 210, 1083-9, 2014.
3. Di Bona D, Aiello A, **Colomba C**, Bilancia M, Accardi G, Rubino R et al. KIR2DL3 and the KIR ligand groups HLA-A-Bw4 and HLA-C2 predict the outcome of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat.* 00, 1-8, 2017.
4. Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Vasto S, Casuccio A, **Colomba C**, Norrito RL, Di Bona D, Arnao V, Siciliano L, Cascio A, Pinto A; KIRIIND (KIR Infectious and

Inflammatory Diseases) Collaborative Group. Protective and causative killer Ig-like receptor (KIR) and metalloproteinase genetic patterns associated with Herpes simplex virus 1 (HSV-1) encephalitis occurrence. *J Neuroimmunol.* 2020 Jul 15;344:577241.

5. Di Bona D, Pandey JP, Aiello A, Bilancia M, Candore G, Caruso C, **Colomba C**, Duro G, Ligotti ME, Macchia L, Rizzo S, Accardi G. The immunoglobulin gamma marker 17 allotype and KIR/HLA genes prevent the development of chronic hepatitis B in humans. *Immunology.* 2020 Feb;159(2):178-182.
6. Tuttolomondo A, **Colomba C**, Di Bona D, Casuccio A, Di Raimondo D, Ragonese P et al. HLA and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIRs) phenotyping in patients with acute viral encephalitis. *Oncotarget.* 2018 Apr 3;9(25):17523-17532.
7. **Colomba C**, Cascio A, Caruso C, Trizzino M, Gioè C, Guadagnino G, Tuttolomondo A, Pinto A, Saracino A, Angarano G, Di Bona D; [Role of combination NK/KIRs in the natural history of viral infections.].(Kir Infectious-Inflammatory Diseases) Collaborative Group. *Recenti Prog Med.* 2017 Jul-Aug;108(7):333-337.
8. Di Bona D, Accardi G, Aiello A, Bilancia M, Candore G, **Colomba C**, Caruso C, Duro G, Gambino CM, Macchia L, Pandey JP. Association between γ marker, human leucocyte antigens and killer immunoglobulin-like receptors and the natural course of human cytomegalovirus infection: a pilot study performed in a Sicilian population. *Immunology.* 2018 Apr;153(4):523-531.
9. Ruiz-Extremera A, Pavón-Castillero EJ, Florido M, Muñoz de Rueda P, Muñoz-Gómez JA, Casado J, Carazo A, Quiles R, Jiménez-Ruiz SM, Gila A, Luna JD, León J, Salmerón J. Influence of HLA class I, HLA class II and KIRs on vertical transmission and chronicity of hepatitis C virus in children. *PLoS One.* 2017 Feb 22;12(2):e0172527.