



PROPOSTA DI SVILUPPO DI UN CENTRO REGIONALE PER LA CARATTERIZZAZIONE GENETICA DELLE EMERGENZE SANITARIE

Razionale e obiettivi

La Regione Veneto presenta alcune caratteristiche geografiche, culturali, economiche e demografiche che rappresentano *fattori di rischio* per le emergenze sanitarie. Ad esempio, presenta un forte sviluppo agricolo e di piccole-medie industrie che ha favorito l'intensificazione degli scambi di persone, animali e loro prodotti e merci in generale, e di conseguenza l'aumento del rischio di introduzione di agenti patogeni associati. Lo stesso fenomeno è ingenerato dalla variegata offerta turistica e dalla presenza di molte università e centri di ricerca che attirano docenti e studenti a livello nazionale ed internazionale. Nella regione Veneto sono presenti ecosistemi complessi, ricchi di fauna selvatica stanziale e migratoria (le aree umide, le parti appenniniche-alpine) che, associate ad una elevata densità demografica, aumentano le probabilità di *spillover* di agenti noti e sconosciuti alla fauna locale, agli animali domestici e potenzialmente all'uomo. Gli strumenti operativi per la pianificazione e la risposta alle emergenze di sanità pubblica (ad es. virus influenzali e recentemente i coronavirus responsabili di SARS e COVID-19) sono contenuti nel *Piano strategico-operativo nazionale di preparazione e risposta a una pandemia influenzale (PanFlu 2021-2023)*.

La Regione Veneto è inoltre una delle regioni italiane a più elevata vocazione zootecnica, in particolare avicola, organizzata in allevamenti intensivi. L'utilizzo di antimicrobici in campo animale ed umano è uno dei fattori di rischio associati all'incremento dell'antibiotico-resistenza, poiché aumenta la pressione selettiva sui naturali meccanismi di resistenza, favorendo la selezione di microrganismi resistenti che, se rilasciati nell'ambiente, possono contaminare anche la catena alimentare. Come rimarcato dal Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020, secondo l'OMS, l'anti-microbico-resistenza (AMR) rappresenta, oggi, una delle maggiori minacce per la salute pubblica a causa dell'impatto epidemiologico ed economico del fenomeno nonché uno dei fenomeni più impattanti sull'efficacia dell'assistenza sanitaria.

In questi due ambiti si inserisce la presente proposta di sviluppo di un **Centro regionale per la caratterizzazione genetica delle emergenze sanitarie** con lo scopo principale di contribuire alla corretta gestione di emergenze microbiologiche nel Veneto e con i seguenti obiettivi specifici:

- 1) Individuare e caratterizzare geneticamente virus di origine animale o sconosciuta a potenziale epidemico e pandemico;
- 2) Caratterizzare i determinanti genetici di resistenza agli antimicrobici dei microrganismi patogeni e del microbioma degli ospiti.

L'applicazione strutturata del sequenziamento genetico è cruciale per la prevenzione e la gestione di emergenze sanitarie causate da qualsiasi agente infettivo, sia esso virale o batterico, garantendo la risposta tempestiva necessaria ad esempio nel contesto di piani di *pandemic preparedness* o di lotta all'antibiotico resistenza, in un contesto di *One Health*. E' proprio attraverso queste nuove tecnologie di sequenziamento che oggi è possibile effettuare diagnosi avanzate, determinare l'approccio terapeutico e profilattico migliore,



identificare nuovi agenti infettivi e seguirne l'evoluzione nel tempo, come nel caso di SARS-CoV-2, e supportare indagini epidemiologiche di *contact tracing*.

Sintesi delle attività

Sequenziamento genetico di virus influenzali

I virus influenzali appartenenti alla famiglia Orthomyxoviridae tipo A possono infettare oltre che i volatili selvatici e domestici anche altri animali (maiali, cavalli, cani, mammiferi marini) nonché l'uomo (l'influenza stagionale è causata prevalentemente da questi virus). Data l'elevata frequenza con cui questi virus vanno incontro a fenomeni di mutazione e adattamento, c'è la concreta possibilità che da un serbatoio animale possa originare un nuovo virus per il quale la popolazione umana risulti suscettibile e non adeguatamente protetta dal punto di vista immunitario dando modo alla malattia di estendersi a livello globale, provocando quindi una pandemia come già avvenuto più volte in passato. Contrariamente alle normali epidemie di influenza, una pandemia coinvolgerebbe larghi strati di popolazione, non solo quella che viene definita "a rischio", ma anche individui giovani e sani.

Scopo di questa attività è monitorare l'insorgenza di mutazioni del genoma virale dei virus influenzali animali per rilevare ceppi potenzialmente zoonosici e avvisare tempestivamente le Autorità sanitarie.

Sequenziamento genetico del virus SARS-CoV-2

Il sequenziamento genetico ha un ruolo chiave nel controllo dell'infezione da SARS-CoV-2. Il mancato riconoscimento diagnostico, l'inefficacia dell'immunità acquisita (post infezione o vaccinazione) e delle terapie antivirali trovano origine in cambiamenti genetici del virus. Inoltre sono le mutazioni nell'RNA del virus a determinare i cambiamenti nell'interazione con il suo ospite e modificare le caratteristiche di virulenza e diffusibilità. La sorveglianza genetica virale non identifica solo mutazioni specifiche ma permette di ricostruire anche la storia evolutiva del virus. Consente quindi l'analisi delle dinamiche di diffusione di un'epidemia e garantisce una ricostruzione oggettiva della disseminazione nel tempo e nello spazio di una variante specifica.

Scopi di questa attività sono:

- 1) aumentare per il Veneto il numero di genomi generati ed analizzati di SARS-CoV-2 e pubblicati nella banca dati pubblica internazionale GISAID e nella piattaforma nazionale ICOGEN e
- 2) fornire informazioni sull'evoluzione di SARS-CoV-2 e l'emergere o l'introduzione di nuove varianti nella Regione in modo accurato e tempestivo mediante l'invio di comunicazioni (*alert*) e report periodici.

Caratterizzazione dei determinanti genetici di resistenza di microorganismi e del microbioma degli ospiti

L'uso di antibiotici a scopi terapeutici, di biocidi per le procedure di pulizia e disinfezione contribuiscono alla co-selezione, cross-selezione, persistenza e diffusione di determinanti genetici di antibiotico-resistenza nelle comunità microbiche esposte sia animali sia umane. Questi determinanti possono essere amplificati e scambiati tra microorganismi coinvolti in network di interazioni ecologiche, propagarsi negli ambienti e nel microbiota intestinale degli animali e dell'uomo e diffondersi nell'ambiente esterno, soprattutto attraverso l'utilizzo dei reflui di allevamento o urbani quali fertilizzanti e il consumo di alimenti. I microorganismi resistenti che risiedono nelle comunità microbiche degli alimenti possono colonizzare e trasferire i geni di resistenza al microbioma umano, concorrendo ad esercitare un impatto diretto sull'efficacia delle terapie antibiotiche in caso di infezione.

Scopo di questa attività sono:

- 1) monitorare la diffusione dei determinanti genetici di resistenza agli antimicrobici nel territorio regionale e
- 2) acquisire informazioni sulle rotte di trasmissione dei determinanti genetici mobili di antibiotico resistenza lungo le filiere alimentari con un approccio *from-farm-to-fork*.



8a4c215d



I risultati ottenuti saranno comunicati attraverso report periodici che forniranno la base per guidare l'implementazione di misure di controllo della diffusione del fenomeno dell'antibiotico resistenza e misurare gli effetti delle azioni già intraprese, con conseguenti importanti benefici per la salute pubblica.

Budget

Voce di spesa	Costo	Descrizione
ATTREZZATURE	€ 280.000,00	Sistema automatico di preparazione librerie e piattaforma dedicata Miseq
MATERIALI DI CONSUMO	€ 150.000,00	Reagenti e plastiche monouso per sequenziamento
PERSONALE	€ 36.000,00	Biotecnologo
SERVIZI	€ 130.000,00	Servizi esterni
SPESE GENERALI	€ 56.600,00	Spese di gestione
TOTALE	€ 622.600,00	



8a4c215d

