



## RELAZIONE ILLUSTRATIVA SULL'UTILIZZO DELL'EROGAZIONE LIBERALE

RU Responsabili: *Prof. Domenico Mavilio*

UO Responsabile: *Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale (BIOMETRA)*

Nome progetto: *Impatto di diverse determinanti immunologiche e genetiche nel decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione adulta e pediatrica*

Codice identificativo Progetto: *LIB\_BANDI\_COVID\_19\_06*

Il presente progetto di Medicina ed Immunologia finanziato da questa donazione liberale di UNIMI proveniente dalla "Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi" ha avuto ufficialmente inizio ad Aprile 2021. I tre obiettivi di questo progetto ancora in svolgimento sono i seguenti:

- 1) Identificare i meccanismi di dis-regolazione ed alterazione del sistema immunitario innato nei pazienti con infezione acuta da SARS-Cov-2;
- 2) Identificare i meccanismi e la durata di protezione esercitati dalla vaccinazione ad mRNA contro le nuove infezioni e reinfezioni da SARS-Cov-2 e contro l'instaurarsi di quadri clinico severi e mortali in pazienti fragili;
- 3) Identificare marcatori immunologici sia di tipo cellulare che umorale per predire la storia naturale della malattia e l'efficacia dei vaccini ad mRNA.

Per poter eseguire il piano sperimentale necessario a raggiungere gli obiettivi del progetto abbiamo intrapreso molte azioni sia sperimentali che di disseminazione supportate finanziariamente da questa donazione liberale di UNIMI proveniente dalla "Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi". A seguire, sono elencate nel dettaglio le giustificazioni delle spese sostenute per questo progetto:

- a) Esecuzione di esperimenti di sequenziamento di RNA a singola cellula su campioni biologici di sangue provenienti sia da: i) pazienti infettati da SARS-CoV-2 ospedalizzati presso Humanitas Research Hospital con un diverso decorso di malattia (lieve, medio, severo ed infausto); ii) soggetti sottoposti a vari cicli di vaccinazione ad mRNA contro SARS-CoV-2 (sino al 5 ciclo). Questa parte sperimentale è stata in parte supportata da questa donazione liberale con la cifra di € 17.655,84 spesa Novembre 2021 per "Servizi di Sequenziamento".
- b) La parte sperimentale eseguita al punto a) ha generato una quantità di risultati sperimentali che hanno richiesto delle competenze bio-informatiche per poter analizzare questi cosiddetti "big data" con metodiche computazionali. In questo contesto, il team di ricerca diretto dal Prof. Domenico Mavilio è composto anche da due dottorandi (Dott.ssa Sara Terzoli e Dott. Paolo Marzano) che si occupano di eseguire questa parte analitica e fondamentale del progetto. La presente donazione liberale ha permesso di acquistare nel 2022 parte della strumentazione informatica (Computer Portatile più accessori costato € 2.124,26 e Tablet costato € 870,88) per poter eseguire queste analisi sia in presenza che in remoto tramite



accesso al server centrale di Humanitas Research Hospital, in regime di regolare convenzione con UNIMI.

- c) La parte sperimentale eseguita al punto a) ha inoltre posto le basi sperimentali per poter confermare a livello cellulare quanto visto a livello molecolare. Nello specifico, i risultati ottenuti dal sequenziamento RNA a singola cellula sui campioni dei pazienti infettati e soggetti vaccinati hanno evidenziato delle alterazioni significative dell'attività antivirali di alcune cellule del sistema immunitarie. Al fine di confermare che queste alterazioni siano effettivamente presenti nelle funzioni e nel fenotipo delle stesse cellule, abbiamo sviluppato un secondo approccio sperimentale che vede l'impiego della citometria a flusso multidimensionale. Questa tecnologia permette di valutare la presenza e la funzione di molti parametri su una singola cellula (inclusa la loro capacità di controllare o meno l'infezione virale). Per rendere possibile questa parte sperimentale, abbiamo stipulato un contratto di locazione (inclusiva di manutenzione ordinaria e straordinaria) con la Becton & Dickinson che ci ha noleggiato per tre anni un Citometro-Separatore cellulare ad altissima performance (BDFACSAria™ III 3 LaserUD). Questo contratto è stato fatto dal dipartimento universitario a cui il Prof. Domenico Mavilio afferisce (BIOMETRA) con il supporto degli uffici amministrativi e la piattaforma UNIDEC dell'Università degli Studi di Milano. Lo stesso Prof. Mavilio è stato indicato come Responsabile Unico del procedimento (RUP). La presente donazione liberale ha contribuito nel 2021 e 2022 a pagare parte dei costi di noleggio del BDFACSAria™ III 3 LaserUD con due rate di rispettivamente € 6.750,00 ed € 5.350,00 per poter eseguire questa parte sperimentale specifica. Nel 2023 è stata poi pagato con questo finanziamento un terzo contributo di € 13.400,00 sempre per eseguire gli stessi esperimenti con la stessa tecnologia. E' stato inoltre acquistata una quota parte di € 3.000,00 per l'uso di un lettore multi-piastra di prodotti di secrezione cellulari presente nel nostro dipartimento BIOMETRA. Questo strumento ci è servito a dosare le citochine e fattori solubili prodotti dalle cellule immunitarie in corso di infezione da SARS-CoV-2.
- d) I risultati prodotti da questoprogetto sono stati presentati a tre congressi internazionali. Nell'ordine: i) 19th Meeting della Society of Natural Immunity (SNI): Meeting "NK 2022", Florida (USA) - Maggio 2022; ii) Retreat Internazionale del Network Europeo γτ2799, Cefalù (Palermo) - Giugno 2022; iii) 55th Annual Meeting della Society for Leukocyte Biology, Hawaii, USA - Novembre 2022. Queste missioni sono state finanziate da questa donazione liberale con rispettivamente il contributo di € 4359,07 (Florida), di € 1.401,86 (Cefalù) e di € 5.350,00 (Hawaii). Il supporto della "Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi" sia per l'esecuzione della parte sperimentale che per la sua disseminazione è stato comunicato in ognuna delle 3 conferenze internazionali. Nel Marzo e Luglio 2023 i risultati di questa ricerca translazionale sono stati presentati negli Stati Uniti presso il National Institutes of Health (NIH) e a Luglio 2023 e nel Regno Unito presso l'Università di Cambridge. Queste missioni sono state finanziate da questa donazione liberale con rispettivamente il contributo di € 4390,55 (Marzo 2023 presso NIH), di € 1269,98 (Luglio 2023 presso Università di Cambridge) e di €



4782,86 (Luglio 2023 presso NIH). Il supporto della “Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi” sia per l’esecuzione della parte sperimentale che per la sua disseminazione è stato comunicato in ognuno dei seminari che il Prof. Mavilio ha tenuto in questi istituti scientifici ed università internazionali. Questo progetto di ricerca ed i suoi risultati sono stati inoltre presentati all’interno nostro ateneo in una presentazione informale e nell’occasione è stato offerto un piccolo rinfresco dal costo totale di € 401,28 per il servizio di catering.

- e) Un primo manoscritto su questo progetto è stato pubblicato nel Giugno 2022 su *Frontiers in Immunology (Section of Viral Immunology)* (June 2022; 13:888248 - Impact Factor: 8.786). L’articolo è intitolato: “Natural Killer cells in SARS-CoV-2 infection: pathophysiology and therapeutic Implications”. Nella sessione dei “ringraziamenti” abbiamo specificatamente inserito il riferimento alla donazione liberale fatta ad UNIMI dalla “Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi”.

Un secondo manoscritto su questo progetto è stato pubblicato nel Luglio 2023 su *Frontiers in Immunology (Section of Vaccines and Molecular Therapeutics)* (July 2023, 10.3389 - Impact Factor: 5,2). L’articolo è intitolato “Transcriptomic profile of TNF high MAIT cells is linked to B cell response following SARS-CoV-2 vaccination”. Nella sessione dei “ringraziamenti” abbiamo specificatamente inserito il riferimento alla donazione liberale fatta ad UNIMI dalla “Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi”.

Un terzo manoscritto su questo progetto è stato pubblicato nel Dicembre 2023 su *European Journal of Immunology* (2023 Dec;30(12):3968-3978 - Impact Factor: 4,5) L’articolo è intitolato “What do we mean by long-COVID? A scoping review of the cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection”. Nella sessione dei “ringraziamenti” abbiamo specificatamente inserito il riferimento alla donazione liberale fatta ad UNIMI dalla “Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi”.

Un quarto manoscritto su questo progetto è stato pubblicato nel Marzo 2024 su *npj Vaccine* (March 2024; 9(1):63 - Impact Factor: 7) L’articolo è intitolato “Expansion of memory Vδ2 T cells following SARS-CoV-2 vaccination revealed by temporal single-cell transcriptomics”. Nella sessione dei “ringraziamenti” abbiamo specificatamente inserito il riferimento alla donazione liberale fatta ad UNIMI dalla “Fondazione Romeo ed Enrica Invernizzi”.

Restiamo a disposizione nel caso in cui aveste bisogno di ulteriori informazioni e giustificazioni di spesa di questa donazione liberale LIB\_BANDI\_COVID\_19\_06.

Firma del Responsabile<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Si consiglia, per maggior visibilità, di utilizzare la firma digitale in formato PADES (con estensione “\_signed.pdf”); si fa presente che le firme effettuate direttamente su cellulare o tablet non sono considerate valide.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO