	<p style="text-align: center;">REGIONE SICILIANA AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE ENNA</p>
<p>DELIBERA N. <u>46</u></p> <p>DEL <u>13 GEN 2023</u></p>	
<p>OGGETTO: Conferimento al Dott. Nigrelli Alessandro, medico specializzando, di un incarico a tempo determinato parziale presso la U.O.C. Malattie Infettive.</p>	
<p>U.O. PROPONENTE: SERVIZIO RISORSE UMANE</p>	
<p>PROPOSTA DI DELIBERAZIONE N. <u>57</u></p> <p>DEL <u>12-01-2023</u></p>	
<p>IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO Dr.ssa Ornella Russo</p> <p>IL RESP.LE UOS STATO GIURIDICO DEL PERSONALE Dr.ssa Alessandra Falcone</p>	<p>IL DIRIGENTE U.O.C. Servizio Risorse Umane</p>
<p style="text-align: center;">IL DIRETTORE DIPARTIMENTO AMMINISTRATIVO</p>	
<p style="text-align: center;">S.E.F.P.</p> <p>Si attesta la copertura finanziaria e la compatibilità con il bilancio di previsione vigente.</p> <p><input type="checkbox"/> come da prospetto allegato (ALL. N. _____) che è parte integrante della presente delibera.</p> <p><input type="checkbox"/> Autorizzazione n. _____ del _____</p>	
<p>IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO</p> <p>Dr. _____</p>	<p>IL DIRETTORE DEL S.E.F.P.</p> <p>Dr. _____</p>
<p>DATA RICEZIONE DELLA PROPOSTA PRESSO U.O.C. STAFF <u>12.01.2023</u></p>	

PREMESSO che la legge 30 dicembre 2018, n. 145, comma 547 e successivi, così come modificata con Decreto Legge 30 aprile 2019 n. 35 (convertito in Legge 25 giugno 2019 n. 60), con Decreto Legge 30 dicembre 2019 n. 162 (convertito in Legge 28 febbraio 2020 n. 8), e successivamente con D.L. n. 24/2022 (come modificato dalla legge di conversione del 19 maggio 2022, n. 52) stabilisce nel testo vigente quanto segue:

“Comma 547: A partire dal terzo anno del corso di formazione specialistica, i medici e i medici veterinari regolarmente iscritti sono ammessi alle procedure concorsuali per l'accesso alla dirigenza del ruolo sanitario nella specifica disciplina bandita e collocati, all'esito positivo delle medesime procedure, in graduatoria separata.

Comma 548: L'eventuale assunzione a tempo indeterminato dei medici e dei medici veterinari di cui al comma 547, risultati idonei e utilmente collocati nelle relative graduatorie, è subordinata al conseguimento del titolo di specializzazione e all'esaurimento della graduatoria dei medici e dei medici veterinari già specialisti alla data di scadenza del bando.

Comma 548 bis: Le aziende e gli enti del Servizio sanitario nazionale, nei limiti delle proprie disponibilità di bilancio e nei limiti di spesa per il personale previsti dalla disciplina vigente, possono procedere fino al 31 dicembre 2023 all'assunzione con contratto di lavoro subordinato a tempo determinato con orario a tempo parziale in ragione delle esigenze formative, disciplinato dal decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, di coloro che sono utilmente collocati nella graduatoria di cui al comma 547, fermo restando il rispetto dei vincoli derivanti dall'ordinamento dell'Unione europea relativamente al possesso del titolo di formazione medica specialistica. Il contratto non può avere durata superiore alla durata residua del corso di formazione specialistica, fatti salvi i periodi di sospensione previsti dall'articolo 24, commi 5 e 6, primo periodo, del decreto legislativo 17 agosto 1999, n. 368, e può essere prorogato una sola volta fino al conseguimento del titolo di formazione medica specialistica e comunque per un periodo non superiore a dodici mesi. L'interruzione definitiva del percorso di formazione specialistica comporta la risoluzione automatica del contratto di lavoro. I medici e i medici veterinari specializzandi assunti ai sensi del presente comma sono inquadrati con qualifica dirigenziale e al loro trattamento economico, proporzionato alla prestazione lavorativa resa e commisurato alle attività assistenziali svolte, si applicano le disposizioni del contratto collettivo nazionale di lavoro del personale della dirigenza medica e veterinaria del Servizio sanitario nazionale. Essi svolgono attività assistenziali coerenti con il livello di competenze e di autonomia raggiunto e correlato all'ordinamento didattico di corso, alle attività professionalizzanti nonché al programma formativo seguito e all'anno di corso di studi superato. Gli specializzandi, per la durata del rapporto di lavoro a tempo determinato, restano iscritti alla scuola di specializzazione universitaria e la formazione specialistica è a tempo parziale in conformità a quanto previsto dall'articolo 22 della direttiva n. 2005/36/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 7 settembre 2005. Con specifici accordi tra le regioni, le Province autonome di Trento e di Bolzano e le università interessate sono definite, sulla base dell'accordo quadro adottato con decreto del Ministro dell'università e della ricerca, di concerto con il Ministro della salute, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, le modalità di svolgimento della formazione specialistica a tempo parziale e delle attività formative teoriche e pratiche previste dagli ordinamenti e regolamenti didattici della scuola di specializzazione universitaria. La formazione teorica compete alle università. La formazione pratica è svolta presso l'azienda sanitaria o l'ente d'inquadramento, purché accreditati ai sensi dell'articolo 43 del decreto legislativo n. 368 del 1999, ovvero presso gli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico. Nel suddetto periodo gli specializzandi non hanno diritto al cumulo del trattamento economico previsto dal contratto di formazione specialistica di cui agli articoli 37 e seguenti del decreto legislativo n. 368 del 1999, fermo restando che il trattamento economico attribuito, con oneri a proprio esclusivo carico, dall'azienda o dall'ente d'inquadramento, se inferiore a quello già previsto dal contratto di formazione specialistica, è rideterminato in misura pari a quest'ultimo. A decorrere dalla data del conseguimento del relativo titolo di formazione medica specialistica, coloro che sono assunti ai sensi del presente comma sono inquadrati a tempo indeterminato nell'ambito dei ruoli della dirigenza del Servizio sanitario nazionale ai sensi del comma 548.

Comma 548 ter: L'assunzione di cui al comma 548-bis è subordinata al previo accertamento delle seguenti condizioni: a) preventiva definizione della programmazione dei fabbisogni di personale; b) indisponibilità di risorse umane all'interno delle medesime aziende ed enti, anche in relazione al ricorso a tutti gli istituti previsti dai contratti collettivi nazionali di lavoro del personale dipendente; c) assenza di valide graduatorie regionali di concorso pubblico o avviso pubblico, alle quali attingere per eventuali assunzioni a tempo indeterminato o a tempo determinato; d) in presenza delle graduatorie di cui alla lettera c), rifiuto dell'assunzione da parte dei soggetti utilmente collocati nelle graduatorie stesse; e) indizione, nell'ipotesi di assenza di graduatorie,

successivamente al 1° gennaio 2019, di procedure per l'assunzione di personale con contratto di lavoro a tempo indeterminato o determinato, risultate infruttuose, relative alle medesime funzioni.”

VISTO l'Accordo Quadro disciplinante le modalità di svolgimento della formazione per l'assunzione a tempo determinato dei medici specializzandi stipulato dalla Regione Siciliana – Assessorato della Salute e le Università degli Studi di Catania, Messina e Palermo – Facoltà di Medicina e Chirurgia in data 24.11.2020 (data ultima firma) in applicazione della normativa di cui al punto precedente, il quale prevede che, ai fini dell'assunzione degli specializzandi in strutture esterne alla rete formativa, deve essere redatto da parte del Consiglio della Scuola di Specializzazione un progetto individuale da allegare al contratto di lavoro a tempo determinato, indicando anche il livello di autonomia dello specializzando;

RILEVATO che con deliberazione n. 1346 del 14/09/2022 è stata approvata la graduatoria finale del concorso pubblico, per titoli ed esami, per la copertura di posti di Dirigente medico di Malattie Infettive, ma in atto non è stato possibile ricoprire tutti i posti vacanti negli organici dell'U.O. di Malattie Infettive di questa Azienda;

CONSIDERATO che, al fine di far fronte alle esigenze aziendali di personale medico della suddetta unità operativa, si può fare ricorso all'utilizzo della graduatoria di cui alla delibera n. 1346/2022 per il conferimento di un incarico a tempo determinato al candidato specializzando utilmente collocato nella stessa, ai sensi delle disposizioni normative soprarichiamate;

DATO CHE nella citata graduatoria, tra i candidati specializzandi, risulta utilmente collocato il Dott. Nigrelli Alessandro;

VISTA la nota del 09/01/2023, assunta al protocollo al n. 3791 dell'11/01/2023, con la quale il Direttore della Scuola di Specializzazione di Malattie Respiratorie dell'Università degli Studi di Catania ha comunicato il parere favorevole espresso dal Consiglio di Facoltà ai fini del conferimento, ai sensi dell'accordo quadro del novembre 2020, di un incarico a tempo determinato parziale al Dott. Alessandro Nigrelli, medico specializzando iscritto al IV anno della predetta Scuola, da utilizzare presso la UOC di Malattie Infettive del P.O. Umberto I di Enna;

VISTA la proposta di progetto formativo, nel quale sono riportati gli obiettivi formativi, allegato al presente atto quale parte integrante e sostanziale;

DATO ATTO CHE il Dott. Alessandro Nigrelli completerà la formazione specialistica rispettando la programmazione didattica della scuola di Specializzazione;

VERIFICATA la presenza dei presupposti previsti per il conferimento dell'incarico in oggetto;

RITENUTO, pertanto, potersi conferire al Dott. Alessandro Nigrelli, utilmente classificato nella graduatoria dei candidati specializzandi risultati idonei di cui alla deliberazione n. 1376/2022, un incarico a tempo determinato parziale, per 32 ore settimanali, di Dirigente Medico di Malattie Infettive presso la UOC di Malattie Infettive del P.O. Umberto I di Enna con decorrenza dalla data indicata nel contatto individuale di lavoro di durata non superiore alla durata residua del corso di formazione specialistica, prorogabile una sola volta fino al conseguimento del titolo di formazione specialistica e comunque per un periodo non superiore ai dodici mesi;

11 3 GEN 2023

L'anno duemilaventitrè il giorno _____ del mese di _____, nella sede dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna

IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Dott. Francesco Iudica nominato con D.A. n. 53/2022 del 29/12/2022, rettificato con D.A. 1/2023 del 02/01/2023, coadiuvato dal Direttore Amministrativo, Dr.ssa Sabrina Cillia e dal Direttore Sanitario, Dott. Emanuele Cassarà e con l'assistenza del Segretario Verbalizzante _____

VISTI:

- Il D. Lgs. n. 502/92 s.m.i.;
- La Legge Regionale 5/2009 e s.m.i.;
- L'Atto Aziendale adottato con delibera n. 902/2020;
- La legge 30/12/2018 n. 145;

- Accordo Quadro Regionale 24.11.2020;
- La delibera n. 1346/2022.

VISTI I SEGUENTI ALLEGATI ALLA PRESENTE DELIBERAZIONE

- A. Nota prot.n.3791/2023
- B. Proposta di progetto di ricerca.

Dato atto che il Direttore della U.O.C. che propone il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza, è utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 3 del D.L. 23 ottobre 1996, come modificato dalla L. 20 dicembre 1996 n. 639, e che lo stesso è stato predisposto nel rispetto della Legge 6 novembre 2012 n. 190 – Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione – nonché nell'osservanza dei contenuti del Piano aziendale della prevenzione della corruzione 2022/2024;

Acquisito il parere favorevole del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

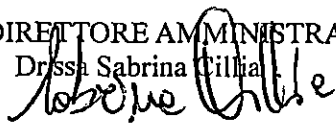
DELIBERA

Per le motivazioni espresse in narrativa che qui si intendono integralmente riportate:

1. **Di conferire** al Dott. Alessandro Nigrelli, medico specializzando in Malattie Apparato Respiratorio utilmente collocato nella graduatoria del concorso pubblico di Dirigente di Malattie Infettive di cui alla deliberazione n. 1346/2022, un incarico a tempo determinato parziale, per 32 ore settimanali, di Dirigente Medico disciplina Malattie Infettive presso la U.O.C. di Malattie Infettive del P.O. Umberto I di Enna, ai sensi della L. n. 145/2018 comma 547 e ss.;
2. **Di dare atto** che l'incarico decorrerà dalla data indicata nel contratto individuale di lavoro che dovrà essere sottoscritto prima dell'immissione in servizio e avrà durata non superiore alla durata residua del corso di formazione specialistica, rinnovabile una sola volta fino al conseguimento del titolo di formazione medica specialistica e comunque per un periodo non superiore a dodici mesi;
3. **Di dare atto**, altresì, che il suddetto medico svolgerà l'attività assistenziale coerente con il livello di competenza e di autonomia raggiunto sotto il tutoraggio e la supervisione del Responsabile della U.O.C. di Malattie Infettive del P.O. Umberto I di Enna e degli altri medici della struttura interessata;
4. **Di dare** comunicazione del presente provvedimento alla Scuola di Specializzazione di Malattie dell'Apparato Respiratorio dell'Università degli Studi di Catania;
5. **Di dare atto** che al medico incaricato verrà corrisposto il trattamento economico previsti dal vigente CCNL per la dirigenza medica proporzionato alle prestazioni assistenziali rese (32 ore settimanali);
6. **Di dare atto** che nel periodo dell'incarico il medico specializzando non ha diritto al cumulo del trattamento economico previsto dal contratto di formazione specialistica di cui agli articoli 37 e seguenti del decreto legislativo n. 368 del 1999, fermo restando che il trattamento economico attribuito, con oneri a proprio esclusivo carico, dall'azienda o dall'ente d'inquadramento, se inferiore a quello già previsto dal contratto di formazione specialistica, è rideterminato in misura pari a quest'ultimo.
7. **Dichiarare** il presente atto immediatamente esecutivo.

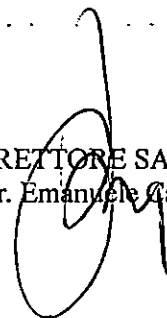
IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Dr.ssa Sabrina Cillia



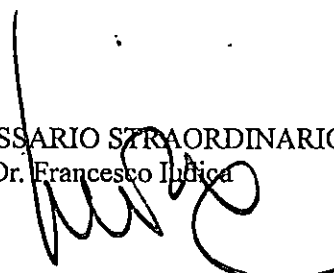
IL DIRETTORE SANITARIO

Dr. Emanuele Cassarà



IL COMMISSARIO STRAORDINARIO

Dr. Francesco Iudica



IL SEGRETARIO VERBALIZZANTE

Giussepina Tornabene



PUBBLICAZIONE

Si dichiara che la presente deliberazione, su conforme relazione dell'addetto, è stata pubblicata in copia all'Albo Pretorio informatico dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Enna, ai sensi e per gli effetti dell'art. 53, comma 2, della L.R. n° 30/93 s.m.i., e dell'art. 32 della L. n. 69 del 18/06/2009

dal 11 5 GEN 2023 al 29 GEN 2023

L'incaricato

PER DELEGA DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO
IL Dirigente U.O.C. COORD. STAFF

Notificata al Collegio Sindacale il con nota prot. n°

DELIBERA SOGGETTA AL CONTROLLO

dell'Assessorato Regionale Sanità ex L.R. n° 5/09 trasmessa in data _____ prot. n° _____

SI ATTESTA

che l'Assessorato Regionale Sanità:

- ha pronunciato l'**approvazione** con provvedimento n° _____ del _____
- ha pronunciato l'**annullamento** con provvedimento n° _____ del _____

come da allegato.

Delibera divenuta esecutiva per decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L.R. n° 5/09 dal _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

- esecutiva ai sensi dell'art. 65 della L.R. n° 25/93, così come modificato dall'art. 53 della L.R. n° 30/93 s.m.i., per decorrenza del termine di 10 gg. di pubblicazione all'Albo, dal _____
- immediatamente esecutiva dal 13 GEN 2023

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

REVOCA/ANNULLAMENTO/MODIFICA

- Revoca/annullamento in autotutela con provvedimento n° _____ del _____
- Modifica con provvedimento n° _____ del _____

Enna li,

IL FUNZIONARIO INCARICATO

All. 9^a
Q



DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE
Università di Catania
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE MALATTIE APPARATO RESPIRATORIO
DIRETTORE PROF. CARLO VANCHERI

Catania, 9 gennaio 2023

Al Dottore Alessandro Nigrelli
Medico in Formazione Specialistica presso la
Scuola di Specializzazione in Malattie Apparato Respiratorio

OGGETTO: Scuola di Specializzazione in Malattie Apparato Respiratorio
Parere per contratto di dirigente medico a tempo determinato

Si comunica che in data 20.12.2022, prot. 552152 la Scuola di Specializzazione in Malattie Apparato Respiratorio, e successivamente in data 28.12.2022, prot. 0563828 il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale hanno espresso parere favorevole ai fini della stipula di un contratto di dirigente medico a tempo determinato e parziale a favore del Dottore Alessandro Nigrelli, specializzando di IV anno, a carico dell' ASP di Enna presso la U.O.C. di Malattie Infettive del P.O. Umberto I di Enna.

Distinti saluti.

Prof. Carlo Vancheri
DIRETTORE SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE
MALATTIE APPARATO RESPIRATORIO



A.O.U. Policlinico - Vittorio Emanuele
Via Santa Sofia 78 - 95123 Catania, Italia
Tel. 095-3781420 - Fax 095-33781353 E-mail: malattierespiratorie@unicat.it

Si esprime parere favorevole al fine di avere il Dott. Nigrelli alla UOC Malattie Infettive

IL DIRETTORE SANITARIO
Dott. Emanuele Casella

Proposta di progetto di ricerca del Dott. Alessandro Nigrelli

Titolo del progetto: FIBROSI POLMONARE CORRELATA ALL'INFEZIONE DA SARS-COV-2: MECCANISMI PATOGENETICI E MOLECOLARI COMUNI E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE.

Sede di svolgimento: U.O. Malattie Infettive dell'Ospedale Umberto I di Enna.
Direttore Responsabile: Dott. Luigi Guarneri

Introduzione

Il nuovo coronavirus SARS-CoV-2, responsabile della malattia COVID-19, è stato segnalato per la prima volta a Wuhan, in Cina, nel dicembre del 2019. Il virus si è diffuso rapidamente e l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato lo stato di Pandemia nel marzo 2020.

Con milioni di casi confermati in tutto il mondo, c'è una crescente preoccupazione e un considerevole dibattito riguardo al potenziale per l'infezione da Coronavirus di contribuire a un carico apprezzabile di sintomi respiratori cronici e di malattia fibrotica tra le persone guarite.

Poiché il primo caso di COVID-19 è stato documentato meno di un anno fa, i dati relativi agli esiti clinici a lungo termine non sono ancora disponibili e le previsioni per gli esiti a lungo termine sono al massimo speculative.

Tuttavia, a causa dell'incredibile numero di casi e della gravità della malattia in molti individui, è fondamentale considerare le potenziali implicazioni a lungo termine del COVID-19. (1)

La gravità della malattia varia da asintomatica a grave distress respiratorio acuto (ARDS), che richiede un trattamento di terapia intensiva e ventilazione meccanica, che può portare a insufficienza respiratoria e morte. È diventato rapidamente evidente che i pazienti COVID-19 possono sviluppare caratteristiche di fibrosi polmonare interstiziale, che in molti casi persistono fino a quando finora siamo stati in grado di seguire i pazienti. Rimangono molte domande su come si verificano tali cambiamenti fibrotici all'interno del polmone dei pazienti COVID-19, se i cambiamenti persisteranno a lungo termine o sono in grado di risolversi e se la fibrosi polmonare post-COVID-19 ha il potenziale per diventare progressiva, come in altre malattie polmonari fibrotiche. (2)

All'interno dei polmoni l'infezione da COVID-19 può essere ampiamente suddivisa in tre fasi principali: una fase di infezione precoce che coinvolge la replicazione virale e sintomi relativamente lievi; una seconda fase polmonare caratterizzata dalla stimolazione dell'immunità adattativa e dalla predominanza della disfunzione respiratoria a seguito di danno polmonare e ipossiemia, e infine nei pazienti che sviluppano la malattia più grave, una terza fase di iperinflammazione sistemica.

In questi pazienti, danno virale diretto, rilascio incontrollato di citochine e infiammazione microvascolare possono combinarsi per causare insufficienza multiorgano, sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), emorragia/coagulopatia e infezioni batteriche secondarie.

Istologicamente, i pazienti con COVID-19 presentano tre modelli principali: (i) epiteliale con alterazioni epiteliali reattive e danno alveolare diffuso (DAD); (ii) vascolare con danno microvascolare, (micro) trombi e polmonite fibrinosa acuta e in organizzazione e (iii) fibrotica con evidenza di fibrosi interstiziale. (2)

Si ha evidenza di fibrosi interstiziale polmonare estesa nei polmoni espuntati da pazienti COVID-19 sottoposti a trapianto di polmone per ARDS allo stadio terminale, e la presenza di DAD, ispessimento dei setti alveolari, la proliferazione dei fibroblasti e l'evidenza di fibrosi in altre analisi post mortem hanno confermato questo collegamento.

Oltre ai risultati istologici nel tessuto polmonare post-mortem, si osservano prove radiologiche di fibrosi nelle scansioni TC del torace di pazienti sintomatici e asintomatici con infezione da SARS-CoV-2.

Inoltre la polmonite virale è associata a un aumentato rischio di sviluppare fibrosi polmonare postinfiammatoria (PIPF) e si è visto che pazienti con una precedente diagnosi di polmonite virale hanno sviluppato PIPF precocemente ed in giovane età. (2)

I principali fattori di rischio per COVID-19 grave sono condivisi con la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), vale a dire l'età avanzata, il sesso maschile e comorbidità come ipertensione e diabete. (3)

Una relazione patogenetica diretta tra l'infezione virale e la fibrosi stabile o progressiva non è chiara, sebbene vi siano dati che indicano il potenziale di fibrosi indotta da virus.

Il virus, attraverso un'azione diretta o attraverso l'attivazione del sistema immunitario dell'ospite, possono sovraregolare l'espressione di recettori critici della superficie della cellula ospite, cascate citochiniche e produzione di fattori di crescita.

Il recettore ACE2, che è impegnato dalla subunità S1 della proteina spike di SARS-CoV-2 per l'ingresso di questo nella cellula ospite, è uno di questi esempi.

Oltre a indurre vasocostrizione e ritenzione di sodio e liquidi, questo componente del sistema RAS può avere effetti proinfiammatori e profibrotici.

Gli effetti dell'aumento dell'angiotensina II includono l'attivazione dell'interleuchina (IL)-6, fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF α) e l'aumento del reclutamento di neutrofili e, nonché danno diretto delle cellule endoteliali. È stato anche dimostrato che l'angiotensina II promuove l'attivazione del gene del collagene I attraverso MAPK/ERK e il fattore di crescita trasformante-beta (TGF-beta), che sono fattori critici in una risposta fibrotica.

Pertanto, attraverso il meccanismo di ingresso virale, SARS-CoV-2 contribuisce all'attivazione delle vie proinfiammatorie e profibrotiche dell'ospite. (1)

L'epitelio alveolare è composto da pneumociti di tipo I e di tipo II altrimenti, noti come cellule epiteliali alveolari (ATI e ATII, rispettivamente). Le cellule ATI sono cellule sottili e squamose che formano le strutture alveolari e sono il sito di scambio gassoso. Le cellule ATII sono cuboidali e più numerose delle cellule ATI, tuttavia, sono di dimensioni significativamente più piccole. Contengono un gran numero di corpi lamellari e sono responsabili della produzione e secrezione di surfactante, che è fondamentale per la normale funzione polmonare. Inoltre, le cellule ATII, a differenza delle cellule ATI, sono in grado di proliferare e differenziarsi in cellule ATI e agire come cellule progenitrici durante la riparazione del danno all'epitelio alveolare.

L'epitelio alveolare è il sito della lesione iniziale all'inizio della patogenesi dell'IPF e si ritiene che la perdita di cellule ATII, che è evidente nell'IPF, sia critica e può avviare la fibrogenesi.

In risposta alla lesione, l'epitelio alveolare rilascia una vasta gamma di mediatori solubili, citochine infiammatorie e fattori di rimodellamento che sono stati implicati nella patogenesi dell'IPF.

In particolare, le cellule epiteliali possono attivare la potente citochina profibrotica, il fattore di crescita trasformante- β , che è cruciale per la patogenesi della fibrosi polmonare, attraverso le integrine di superficie.

Oltre al TGF-beta, l'epitelio alveolare danneggiato rilascia numerosi altri fattori solubili come il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), l'interleuchina-6 (IL6), l'interleuchina-1 (IL1) e altre.

Il TGF-beta, attivato dall'epitelio alveolare in risposta al danno, provoca la proliferazione dei fibroblasti, la transdifferenziazione in un fenotipo miofibroblastico contrattile, induce la produzione e la deposizione di proteine della matrice extracellulare (ECM). Il PDGF è un potente mitogeno per i fibroblasti polmonari. (2)

Anche il riarrangiamento del citoscheletro, un processo importante sia per la replicazione cellulare attraverso la mitosi che per la migrazione e l'invasione cellulare, è influenzato dall'infezione da SARS-CoV-2.

I riarrangiamenti citoscheletrici esercitano forze meccaniche sia interne che esterne. Queste forze sono percepite principalmente dalle integrine e sono trasdotte attraverso l'attivazione di percorsi meccanosensibili. Come connettori tra il citoscheletro interno e l'ECM, le integrine consentono il rilevamento meccanico della rigidità e della contrazione della matrice, oltre a fornire un meccanismo biochimico mediante il quale può verificarsi una risposta cellulare funzionale ai cambiamenti del citoscheletro e della matrice. Questa risposta funzionale può includere effetti a valle come l'attivazione dei fibroblasti, la fagocitosi dei macrofagi e i cambiamenti nella funzione della barriera endoteliale.

Le integrine possono anche attivare direttamente importanti vie profibrotiche in risposta a stimoli meccanici che vedono protagonista il TGF-beta.

Anche la rottura della superficie epiteliale alveolare e la perdita di popolazioni di macrofagi alveolari possono lasciare le cellule endoteliali suscettibili all'infezione diretta.

Questo tipo di danno all'architettura microvascolare del polmone può contribuire allo sviluppo della FP.

Le citochine e le chemochine svolgono un ruolo importante nel promuovere l'attivazione delle popolazioni di macrofagi che eliminano i detriti cellulari apoptotici.

I macrofagi attivati possono anche contribuire all'induzione del reclutamento dei neutrofili.

L'infiltrato neutrofilo, a sua volta, contribuisce alla generazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS). Sebbene l'infiltrato neutrofilo e i ROS possano promuovere la clearance virale, in abbondanza possono contribuire al danno tissutale.

Infine, i fibroblasti vengono reclutati e attivati per mediare questa lesione. I fibroblasti attivati depositano collagene e altre molecole della ECM per riparare il tessuto danneggiato. Tuttavia, quando questa risposta di guarigione della ferita è disregolata, può comportare aumento dello spessore, irrigidimento, alterata vascolarizzazione e quindi fibrosi.

Inoltre la ventilazione meccanica può indurre lesioni da forza di stiramento e lesioni alveolari e può contribuire all'ARDS.

L'allungamento del tessuto polmonare può indurre danno ossidativo, aumentare la produzione di citochine, aumentare la transizione epiteliale-mesenchimale e aumentare la deposizione di collagene nei polmoni. (1)
Lo sviluppo di fibrosi polmonare è comune nei pazienti con polmonite grave da COVID-19 ed è associato a compromissione respiratoria residua dopo la dimissione dall'ospedale.

In una coorte osservazionale di 81 sopravvissuti a COVID-19 con scansioni TC in follow-up eseguiti fino ad un tempo medio di 58 giorni, metà dei pazienti presentava evidenza di fibrosi polmonare. In un altro studio di coorte osservazionale multicentrico che ha valutato i pazienti dimessi, il 66% dei pazienti ha avuto sequele radiologiche a sei mesi.

Pirfenidone e Nintedanib sono i due farmaci attualmente approvati per l'uso nella Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF), dimostrando di poter rallentare il declino funzionale in questi pazienti.

Il pirfenidone potrebbe interferire sia con i processi di infezione cellulare che con la "tempesta citochinica" grazie alla sua azione pleiotropica antinfiammatoria, antiossidante e antifibrotica. Nonostante i meccanismi d'azione del pirfenidone non siano completamente noti, essi coinvolgono la down-regulation di geni delle citochine profibrotiche e proinfiammatorie come TGF-beta, fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 e fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), l'inibizione della perossidazione lipidica NADPH-dipendente e la mitigazione del danno tissutale dovuto alle specie reattive dell'ossigeno (ROS), e infine la down-regulation del recettore ACE2, la molecola bersaglio della proteina spike di SARS-CoV-2, promuovendo così la protezione dei pneumociti.

Nintedanib, d'altra parte, è un inibitore intracellulare multiplo della tirosin-chinasi che prende di mira i recettori dei fattori di crescita: PDGF, VEGF e FGF. Nei pazienti con polmonite da COVID-19, potrebbe contribuire allo spegnimento della transizione epiteliale ed endoteliale-mesenchimale, all'attivazione dei fibroblasti e alla deposizione di collagene conseguente al danno alveolare.

Dunque le terapie antifibrotiche potrebbero svolgere un duplice ruolo nella polmonite da COVID-19. Nella fase acuta dell'infezione da SARS-CoV-2, possono aiutare a prevenire l'evoluzione della malattia e la comparsa di alterazioni fibrotiche nel tempo. Nelle ultime fasi della malattia, potrebbero prevenire un'ulteriore progressione delle anomalie.

Un nuovo farmaco per il trattamento della fibrosi polmonare, Pamrevlumab, noto anche come FG-3019, un anticorpo monoclonale umanizzato sviluppato per inibire l'attività del CTGF, un fattore di crescita secreto dalle cellule alveolari epiteliali danneggiate e dalle cellule endoteliali che promuove la perdita vascolare, la chemiotassi e i cambiamenti fibrotici.

L'attività del CTGF è potenziata da un ciclo di feedback positivo con il TGF-beta: considerando il ruolo di questi due fattori nella patogenesi dell'IPF e l'attivazione delle vie profibrotiche tramite il TGF-beta anche nella polmonite da COVID-19, Pamrevlumab potrebbe rappresentare un nuovo target terapeutico.

Una terapia combinata che includa farmaci antinfiammatori e antifibrotici potrebbe contrastare la maggior parte dei processi coinvolti nel danno polmonare da infezione da SARS-CoV-2, mitigando così le potenziali conseguenze fibrotiche.

Diversi agenti antifibrotici, tra cui pirfenidone e nintedanib, sono in fase di sperimentazione in studi clinici in corso per migliorare il processo fibrotico sia in pazienti critici con infezione acuta da SARS-CoV-2 che in pazienti dimessi con sequele fibrotiche polmonari.

I risultati di questi studi clinici saranno cruciali per individuare il miglior approccio di gestione per questi pazienti. (4)

Una questione cruciale nella gestione e nel trattamento di tali pazienti negli anni a venire sarà capire se i cambiamenti fibrotici post-COVID-19 nel polmone sono stabili una volta che si sono sviluppati o sono progressivi, come nelle malattie polmonari fibrotiche come l'IPF. (2)

Scopo del progetto

Il progetto si propone come obiettivo la valutazione di una correlazione tra infezione da SARS-CoV-2 e fibrosi polmonare attraverso lo studio e la documentazione delle sequenze Tc del torace in pazienti sottoposti a ventilazione polmonare e non. Valutazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di fibrosi polmonare e del timing evolutivo della fibrosi.

Disegno dello studio

Studio osservazionale retrospettivo e prospettico su una coorte pazienti con COVID-19, ricoverati presso l'U.O. di Malattie Infettive dell'Ospedale Umberto I di Enna, che abbiano manifestato sequele di tipo fibrotico all'imaging del torace. Tale studio, debitamente sottoposto al gruppo di lavoro proposto, verrà eventualmente modificato secondo le esigenze della ricerca stessa.

Bibliografia

- (1) McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257-L265. doi:10.1152/ajplung.00238.2020
- (2) John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021;302(1):228-240. doi:10.1111/imr.12977
- (3) George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-815. doi:10.1016/S2213-2600(20)30225-3
- (4) Sgalla G, Comes A, Lerede M, Richeldi L. COVID-related fibrosis: insights into potential drug targets. *Expert Opin Investig Drugs.* 2021;30(12):1183-1195. doi:10.1080/13543784.2021.2010188