

UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE



Corso di Laurea in Scienze Biologiche
Cytomegalovirus in gravidanza e nel neonato

Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate

Relatore:
Prof.ssa Eleonora Giovanetti

Laureanda:
Angelica Cinti
Matricola S1094059

Anno Accademico
2022/2023

Cytomegalovirus

Il Cytomegalovirus (CMV) è un virus appartenente alla famiglia Herpesviridae, estremamente diffuso a livello globale

Nei Paesi industrializzati, CMV infetta lo 0,5-2,5% dei neonati e circa il 50% della popolazione adulta

La trasmissione avviene da persona a persona attraverso i fluidi corporei (sangue, saliva, urina, lacrime, liquido seminale, secrezione vaginale e latte). La trasmissione avviene più facilmente in ambito domestico e scolastico.

È tra le principali cause di infezione congenita e di malattia associata alla gravidanza a livello globale [1]



Figura 1

CMV: struttura

- È rivestito da un envelope dove sono localizzate glicoproteine che fungono da recettore (diametro 120\200 nm) [2]
- Capside a simmetria icosaedrica (diametro 100\110 nm) costituito da 162 capsomeri e circondato da un tegumento proteico amorfo

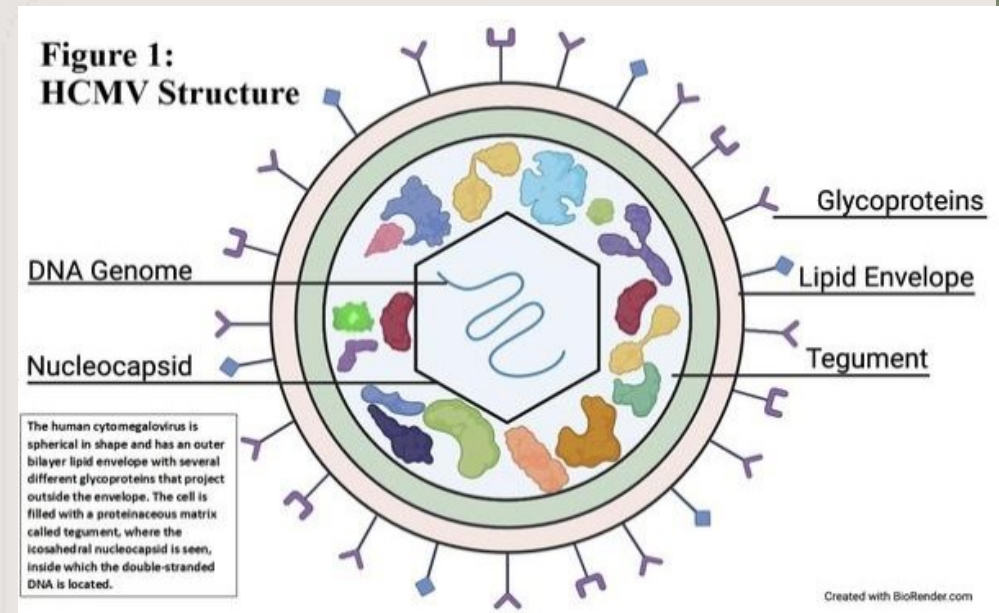


Fig.2

CMV: genoma

- Costituito da una molecola di DNA bicatenaria lineare (235 kb)
- Alle estremità e internamente sono presenti brevi sequenze TRL/IRL “*Terminal Repeats Long/Internal Repeats Long*” e IRS/TRS “*Internal Repeats Short/Terminal Repeats Short*”.
- Due regioni nucleotidiche di diversa lunghezza, U_L (regione unica lunga) e U_S (regione unica breve).
- In base al loro orientamento, le due regioni U_L e U_S possono originare 2 o 4 isoforme; nel caso di HCMV si possono avere 4 isoforme (fig.3). [4]

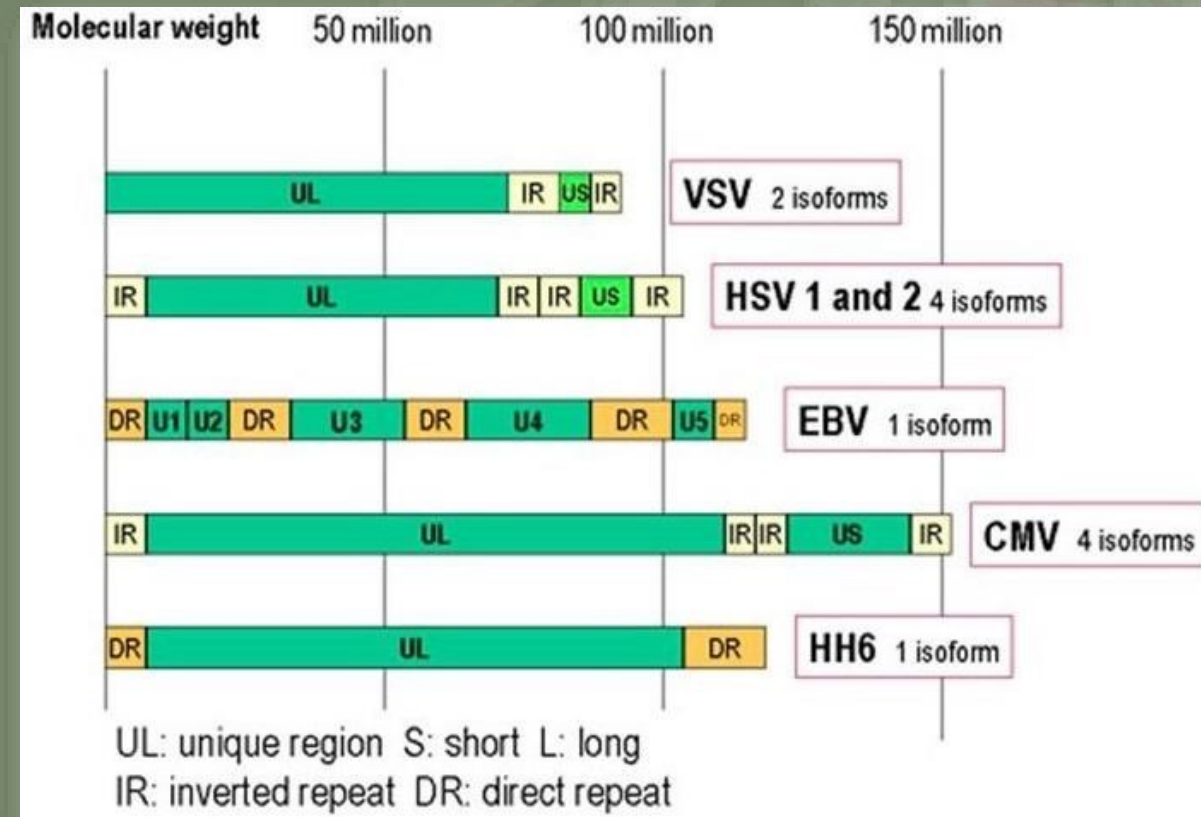


Figura 3 – Organizzazione del genoma degli Herpesvirus

CMV in gravidanza: fattori di rischio ed epidemiologia

Madre sieronegativa contrae il virus durante la gravidanza (primo trimestre)

- Trasmissione al feto nel 30-35% dei casi
- Malattia congenita nel 10-15% dei neonati

Madre sieropositiva

- Riattivazione e reinfezione (inferiore rispetto all'infezione primaria)
- Tasso di infezione fetale dell'1,2% [3]

Patogenesi dell'infezione da CMV

- 4% di decessi *in utero* o immediatamente dopo la nascita
- 60% sviluppa difetti cognitivi (microencefalia, calcificazioni intracerebrali)
- 35% affetto da *sensorineural hearing loss* (SNHL) mono- o bilaterale ^[3]

Danno neurologico e fallimento multiorgano

The diagram consists of a large white bracket on the left side that encompasses the three bullet points. A white arrow points from the center of this bracket to the text 'Danno neurologico e fallimento multiorgano' on the right side of the slide.

Risposta immunitaria

- Linfociti T helper o CD4+ (Th)
- Linfociti T citotossici o CD8+ (Tc) [5]

- **I° STUDIO:** Un elevato numero di linfociti T CD8 funzionali (produttori di IFN- γ) specifici per CMV e di linfociti T helper CD4, sembra limitare la replicazione di CMV.
- **II° STUDIO:** Una bassa avidità delle IgG anti-CMV (25%) è associata ad una maggiore probabilità di trasmissione al nascituro (18,2%). [6],[7]
- **III° STUDIO:** Una valutazione della risposta individuale mediante QuantiFERON indica che le donne con bassi livelli di IFN- γ non trasmettono l'infezione al feto.
- Si è inoltre evidenziato che, in assenza di cellule T CD4, l'infezione da CMV nella prole è più severa. [8]

Progressi nello screening di infezione da CMV in gravidanza

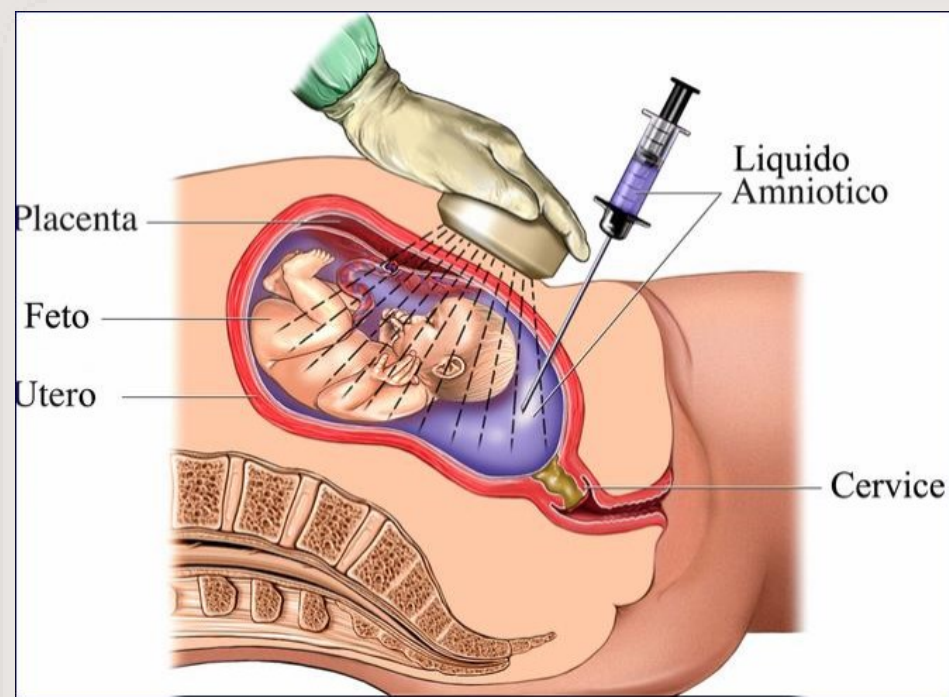


Figura 4

In Europa sono stati adottati programmi di screening pre- e post-gravidanza in considerazione dell'elevata incidenza di infezioni e malattie congenite nei bambini nati da madri con IgG anti-CMV (test di avidità)

Test prenatali condotti mediante PCR sul liquido amniotico (20-21 settimane di gestazione) consentono di valutare il rischio di trasmissione al feto [3]

Interazioni placentaria-CMV

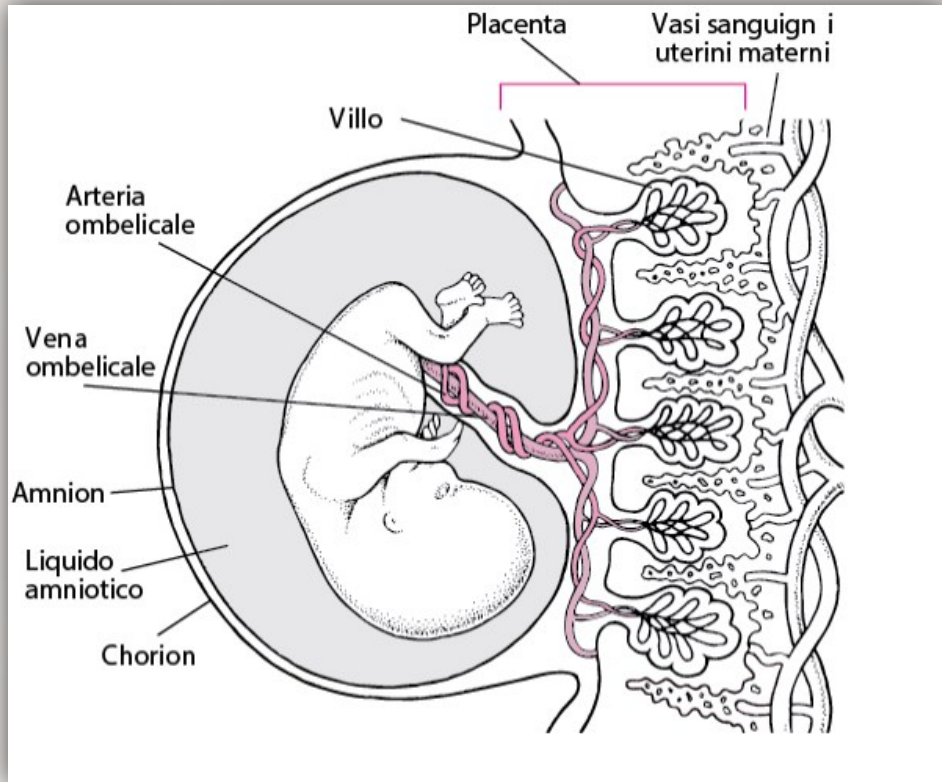


Figura 5

Effetti dell'infezione da CMV sulle membrane amniotiche

- Compromissione linfangiogenesi;
- Mancato sviluppo delle cellule del trofoblasto
- Villite
- Maggiore espressione delle proteine anti-apoptotiche (**survivin** e **Bclx-1**)
- Inibizione della migrazione dei trofoblasti stimolata da **Wnt5**
- Attivazione della risposta immunitaria placentare (produzione di MCP-1, TNF- α , INF- γ e IP-1). [2]

CMV è un agente opportunista. Nei soggetti immunocompromessi, invece, causa malattia primaria sintomatica o ricorrente; [1]

Bambini co-infettati da HIV-1/CMV hanno un elevato rischio di mortalità, sviluppano difetti neurologici, mostrano una progressione severa della malattia da HIV (a livello polmonare, encefalico, retinico) [1];

La trasmissione avviene tramite il latte materno; [3]

Trattamento con valaciclovir (per l'infezione da HSV): azione antivirale debole sulla replicazione di CMV (riduce CMV cervicale). [3]

Infezione da CMV nel paziente immunocompromesso

Progressi nella terapia antivirale

- Studio condotto nel 2015 su 96 neonati cui è stato somministrato **valganciclovir** per 6 mesi o per 6 settimane [3]
- Il trattamento per 6 mesi con valganciclovir garantisce un miglioramento neurologico e audiologico.
- Il **ganciclovir** può essere impiegato nel trattamento di gravi infezioni nel paziente immunocompromesso. Il farmaco inibisce la DNA polimerasi virale bloccando la sintesi del genoma. [4]
- Attualmente, il trattamento con valganciclovir per 6 mesi è raccomandato nei neonati con infezione congenita e nella malattia da CMV da moderata a severa. La somministrazione deve essere avviata entro il primo mese di vita (per prevenire SNHL e ritardo mentale nel neonato). [3]



Conclusioni

È in fase di sviluppo un vaccino in grado di prevenire l'infezione congenita da CMV.

Oggi conosciamo molto sulla biologia dell'infezione da CMV a livello placentare e sul ruolo svolto dalla replicazione virale nella patogenesi della malattia nel neonato.

Tuttavia, lo screening per CMV nelle donne in gravidanza non è ancora diffuso a livello globale. Inoltre, la sorveglianza di routine dei neonati per evidenziare un'infezione da CMV richiede nuove metodologie e/o l'ottimizzazione dei test in uso, (protocolli più semplici e minori costi di esecuzione).

La terapia del neonato con infezione da CMV è promettente, ma sono necessari farmaci più sicuri e più attivi.

Nuovi farmaci come il letermovir sono in fase avanzata di sviluppo, così come i vaccini. [3]



L'infezione congenita da citomegalovirus (CMV) rimane una delle cause principali di disabilità nei bambini. La comprensione della patogenesi e delle modalità di trasmissione dell'infezione dalla madre al neonato per via transplacentare, è di fondamentale importanza per ridurre la mortalità nei bambini con infezione congenita.

Negli ultimi anni sono stati raggiunti alcuni importanti traguardi: la diagnosi di infezione materna primaria da CMV nelle donne in gravidanza mediante il test di avidità delle IgG anti-CMV e la diagnosi e prognosi dell'infezione fetale da CMV mediante RT-PCR in grado di rilevare e quantificare il virus nel liquido amniotico.

Oltre a fare il punto sui recenti progressi nella comprensione dell'infezione da CMV, lo studio si sofferma sulle sfide ancora aperte, in modo particolare riguardo allo sviluppo di vaccini e alla terapia antivirale nella donna in gravidanza e nel neonato.

Attualmente non sono disponibili opzioni terapeutiche in gravidanza, ad eccezione di quelle ancora in fase di sperimentazione clinica. Il trattamento con valganciclovir è, invece, raccomandato nei neonati con infezione congenita e sintomatologia da media a severa.

Riassunto

Sitografia

- Fonte 1, Prof. Oliviero E. Varnier, "*Citomegalovirus*", Università degli studi di Genova, 2006.
- Fonte 2, Jagdeesh S. Natesan e Suganthini Krishnan, Cranbrook Kingswood High School, Bloomfield Hills, Michigan, Wayne State University, Detroit, Michigan, "Using CRISPR technology to inhibit the replication of human cytomegalovirus by deletion of a gene promoter", 17 Dec 2021.
- Fonte 3, Vincent C. Emery e Tiziana Lazzarotto, "Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate", 14 Feb 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5310379/>
- Fonte 4, Francesco Centorrino, "*Citomegalovirus*", <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/citomegalovirus/> , 28 aprile 2020
- Fonte 5, Ilona Gutcher e Burkhard Becher, *APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation*, in *Journal of Clinical Investigation*, vol. 117, n. 5, 1º maggio 2007, pp. 1119–1127

- Figura 1, <https://www.epicentro.iss.it/citomegalovirus/>
- Figura 2, Jagdeesh S. Natesan e Suganthini Krishnan, Cranbrook Kingswood High School, Bloomfield Hills, Michigan, Wayne State University, Detroit, Michigan, "Using CRISPR technology to inhibit the replication of human cytomegalovirus by deletion of a gene promoter", 17 Dec 2021.
- Figura 3, <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/citomegalovirus/>
- Figura 4, <https://www.genitorichannel.it/gravidanza-parto/amniocentesi-come-si-esegue-rischi.html>
- Figura 5, <https://www.msmanuals.com/it/professionale/ginecologia-e-ostetricia/approccio-alla-donna-in-gravidanza-e-assistenza-prenatale/concepimento-e-sviluppo-prenatale>