



Sinossi del protocollo

30/11/2010

Titolo:

"Studio delle funzioni immunitarie dei linfociti T specifici per citomegalovirus umano necessarie per il controllo dell'infezione nel paziente ricevente trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche".

Protocollo di studio: HCMV HSCTR-Immunità

Proponente: Prof. Giuseppe Gerna
Laboratori Sperimentali di Ricerca-Area Trapiantologia
Tel: 0382 502815
Fax: 0382 502648
e.mail: g.gerna@smatteo.pv.it

Razionale:	<p>Le infezioni da citomegalovirus umano (HCMV) rappresentano una delle complicanze infettive più frequenti e pericolose nei pazienti riceventi trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche (HSCTR).</p> <p>Si è osservato come il mantenimento o la ricostituzione dei linfociti T sia CD4⁺ che CD8⁺ specifici per HCMV (ossia IFNγ⁺ dopo stimolazione con HCMV) correli con la capacità di controllare l'infezione virale. Resta tuttavia aperta una serie di quesiti che appare utile approfondire.</p> <p>Si è osservato infatti che in presenza dei soli linfociti T CD8⁺ HCMV-specifici (evento che si verifica nelle fasi iniziali della ricostituzione immunitaria) ed in corso di terapia steroidea per GvHD, pur in presenza di una ricostituzione immunitaria apparentemente completa, il virus può replicarsi molto attivamente. E' quindi opportuna una più approfondita analisi delle diverse funzioni dei linfociti T HCMV-specifici e delle alterazioni provocate dalla terapia steroidea sulle funzioni dell'immunità cellulare HCMV-specifica, al fine di migliorare le conoscenze sulla della risposta immune HCMV-specifica nel paziente trapiantato e porre le basi conoscitive per nuovi e più efficaci interventi terapeutici.</p>
Obiettivi	<p>Obiettivo primario</p> <ul style="list-style-type: none">• Valutazione della correlazione tra: a) attività citotossica (produzione di perforina); b) presenza di linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ multifunzionali (producenti IL-2/TNFα oltre a IFNγ); c) presenza di linfociti T_{EMRA} CD4⁺ e CD8⁺ HCMV-specifici e controllo dell'infezione. <p>Obiettivi secondari</p> <ul style="list-style-type: none">• Studio della cinetica di ricostituzione delle diverse funzioni immunitarie HCMV-specifiche dopo HSCT.• Analisi preliminare del ruolo dell'immunità innata (linfociti T $\gamma\delta$ ed NK) nel controllo dell'infezione da HCMV negli HSCTR.• Valutazione di un sistema di stimolazione alternativo a quello delle DC infettate.
Disegno dello	Studio osservazionale

studio	
Eligibilità	<p>Criteri di inclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HSCTR >18 anni sieropositivi per HCMV 2. Consenso informato. <p>Criteri di esclusione</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HSCTR sieronegativi per HCMV 2. HSCTR < 18 anni 3. Assenza di consenso informato
Durata dello studio e valutazioni previste	<p>Due anni di arruolamento e un anno per completare il follow-up</p> <p>Monitoraggio virologico</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondo le procedure in atto presso la Fondazione <p>Monitoraggio farmacocinetica degli immunosoppressori</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secondo le procedure in atto presso la Fondazione <p>Monitoraggio immunologico</p> <ul style="list-style-type: none"> • prelievi ai seguenti tempi: pre-condizionamento, 30-45-60-90-120-180-270-360 giorni • in caso di trattamento anti-GvHD: giorno 0, giorno +7 (dopo l'inizio del trattamento anti-GvHD), e poi ogni 15 giorni fino alla fine del trattamento; in caso di alterazione delle funzioni immunitarie: ogni 15 giorni fino al ripristino delle funzioni immunitarie precedenti il trattamento anti-GvHD • parametri determinati: <ul style="list-style-type: none"> - conta assoluta dei linfociti T CD4⁺, T CD8⁺, T $\gamma\delta$, B ed NK - produzione di IFNγ, TNFα, IL2, e perforina - espressione di CCR7, CD45RA, CD27, CD28 <p>Monitoraggio clinico</p> <ul style="list-style-type: none"> • GvHD, relativo trattamento e variazioni della terapia immunosoppressiva • Sintomi e segni correlati all'infezione da HCMV
Numerosità del campione prevista	65 HSCTR di cui almeno 5 svilupperanno infezione da HCMV dopo trattamento per GvHD
Finanziamento	Fondazione Carlo Denegri (Torino)
Strutture Partecipanti	<ul style="list-style-type: none"> • Laboratori Sperimentali di Ricerca-Area Trapiantologia • Laboratori Sperimentali di Ricerca-Area Biotecnologie; • Virologia e Microbiologia; • Laboratorio di Farmacocinetica; • Ematologia.