



## Sinossi del protocollo

03/12/2010

### Titolo:

**" Studio delle funzioni immunitarie dei linfociti T specifici per citomegalovirus umano necessarie per il controllo dell'infezione nel paziente ricevente trapianto di organo solido".**

### Protocollo di studio: HCMV SOTR-Immunità

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

<b>Razionale:</b>	<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<sup>+</sup> che CD8<sup>+</sup> specifici per HCMV (ossia IFN<math>\gamma</math><sup>+</sup> 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 la presenza dei soli linfociti T CD8<sup>+</sup> HCMV-specifici, evento che si verifica nelle fasi iniziali della ricostituzione immunitaria ed in corso di terapia steroidea per rigetto, non è in grado di discriminare la capacità o meno dei pazienti di controllare l'infezione.</p> <p>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>
<b>Obiettivi</b>	<p><b>Obiettivo primario</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Valutazione della correlazione tra: a) attività citotossica (produzione di perforina); b) presenza di linfociti T CD8<sup>+</sup> multifunzionali (producenti IL-2/TNF<math>\alpha</math> oltre a IFN<math>\gamma</math>); c) presenza di linfociti T<sub>EMRA</sub> CD8<sup>+</sup> HCMV-specifici e controllo dell'infezione.</li></ul> <p><b>Obiettivi secondari</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Studio della cinetica di ricostituzione delle diverse funzioni immunitarie HCMV-specifiche dopo SOT.</li><li>• Analisi preliminare del ruolo dell'immunità innata (linfociti T <math>\gamma\delta</math> ed NK) nel controllo dell'infezione da HCMV nei SOTR.</li><li>• Valutazione di un sistema di stimolazione alternativo a quello delle DC infettate.</li></ul>

<b>Disegno dello studio</b>	Studio osservazionale
<b>Eligibilità</b>	<p><b>Criteri di inclusione</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SOTR &gt;18 anni sieropositivi per HCMV riceventi trapianto da donatore sieropositivo o sieronegativo.</li> <li>2. SOTR &gt;18 anni sieronegativi per HCMV con donatore sieropositivo.</li> <li>3. Consenso informato.</li> </ol> <p><b>Criteri di esclusione</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SOTR sieronegativi per HCMV con donatore sieronegativo.</li> <li>2. SOTR &lt;18 anni.</li> <li>3. Assenza di consenso informato.</li> </ol>
<b>Durata dello studio e valutazioni previste</b>	<p>Due anni di arruolamento e un anno per completare il follow-up</p> <p><b>Monitoraggio virologico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo le procedure in atto presso la Fondazione</li> </ul> <p><b>Monitoraggio farmacocinetica degli immunosoppressori</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secondo le procedure in atto presso la Fondazione</li> </ul> <p><b>Monitoraggio immunologico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prelievi ai seguenti tempi: pre-condizionamento, 30-45-60-90-120-180-270-360 giorni</li> <li>• in caso di trattamento antirigetto: giorno 0, giorno +7 (dopo l'inizio del trattamento antirigetto); in caso di alterazione delle funzioni immunitarie: ogni 15 giorni fino al ripristino delle funzioni immunitarie precedenti il trattamento antirigetto.</li> <li>• parametri determinati: <ul style="list-style-type: none"> <li>- conta assoluta dei linfociti T CD4<sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup>, T <math>\gamma\delta</math>, B ed NK</li> <li>- produzione di IFN<math>\gamma</math>, TNF<math>\alpha</math>, IL2, e perforina</li> <li>- espressione di CCR7, CD45RA, CD27, CD28</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Monitoraggio clinico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigetto, relativo trattamento e variazioni della terapia immunosoppressiva</li> <li>• Sintomi e segni correlati all'infezione da HCMV</li> </ul>
<b>Numerosità del campione prevista</b>	60 HSCTR di cui almeno 6 svilupperanno una risposta T CD8 <sup>+</sup> non in grado di proteggere dall'infezione da HCMV.
<b>Finanziamento</b>	Fondazione Carlo Denegri (Torino)
<b>Strutture Partecipanti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laboratori Sperimentali di Ricerca-Area Trapiantologia</li> <li>• Laboratori Sperimentali di Ricerca-Area Biotecnologie;</li> <li>• Virologia e Microbiologia;</li> <li>• Clinica Malattie Infettive 1;</li> <li>• Cardiocirurgia;</li> <li>• Pneumologia;</li> <li>• Nefrologia</li> </ul>