LA VARIABILITÀ GENETICA DEL CITOMEGALOVIRUS UMANO: POSSIBILI IMPLICAZIONI DAL PUNTO DI VISTA CLINICO, IMMUNOLOGICO E VIROLOGICO

Il Citomegalovirus umano (HCMV) è un virus a DNA a doppio filamento, con distribuzione ubiquitaria, in grado di determinare quadri infettivi significativa gravità in condizioni di immunocompromissione dell'organismo ospite. Un esempio paradigmatico in questo senso è dato dall'infezione in gravidanza, che porta all'infezione congenita da HCMV nel neonato. Nel contesto dell'infezione congenita da HCMV, le conseguenze cliniche risultano tanto più gravi quanto più precocemente il neonato è venuto a contatto con il virus in epoca fetale, determinando significative morbidità e sequele a lungo termine. Nonostante l'elevato numero di casi, gran parte dei meccanismi tramite cui HCMV determina quadri clinici di differente gravità risultano ancora ignoti. L'obiettivo del presente lavoro di Tesi di Laurea è quello di identificare un'eventuale correlazione tra le differenze fenotipiche e immunomodulatorie di diversi ceppi di HCMV, isolati clinicamente da campioni organici provenienti da neonati con infezione congenita, e il quadro clinico presentato dai pazienti, evidenziando eventuali caratteristiche virologiche predittive di maggior rischio di sviluppare sintomatologia in utero e alla nascita, oltre che gravi sequele a lungo termine. A tal fine, sono stati considerati 21 neonati con infezione congenita da HCMV all'Ambulatorio di Infezioni Congenite della SC Neonatologia Universitaria dell'Ospedale Sant'Anna di Torino nel periodo compreso tra Aprile 2015 e Settembre 2017.

La crescita *in vitro* dei diversi ceppi di HCMV isolati a partire dai campioni di urina prelevata dai pazienti partecipanti allo studio è stata valutata in diversi modelli di crescita virale *in vitro*. È stato valutato il grado di polimorfismo genetico e il carico mutazionale, mediante sequenziamento genico, delle regioni del genoma virale maggiormente determinanti la suscettibilità ai farmaci antivirali (UL54 e UL97). Si è proceduto anche all'analisi dei livelli di espressione di specifici ligandi attivatori delle cellule NK da parte delle cellule infettate da alcuni selezionati ceppi isolati clinici, oltre che della produzione di IFN-γ da parte di cellule NK poste a contatto con cellule infette dagli stessi isolati. É stata evidenziata un'elevata eterogeneità fenotipica in termini di comportamento replicativo tra i ceppi di HCMV isolati clinici analizzati, oltre che un'elevata variabilità genetica dei geni analizzati. Tale eterogeneità si riflette anche nel comportamento di modulazione del sistema immunitario da parte del virus, mentre la variabilità genetica individuata non ha trovato riscontro clinico. Sono stati, inoltre, identificati alcuni ceppi virali con ridotta aggressività replicativa e ridotta capacità di attivazione del sistema immunitario in grado di determinare quadri clinici di maggiore gravità.

I risultati ottenuti evidenziano un elevato grado di polimorfismo fenotipico, che si riflette nella capacità del virus di interagire con il sistema immunitario dell'ospite, rendendolo in grado di determinare quadri clinici di maggiore gravità.