

ARROCCO CONTRO IL TROLL?



Dr.ssa Clara Migotto

Nefrologia
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo
Università di Pavia
Pavia
e-mail: clargy@gmail.com

La malattia citomegalica fetale è causa di aborto o di morte perinatale, mentre l'infezione da CMV nel trapiantato può risultare da una riattivazione (ricevente con anticorpi diretti contro il virus) o da un'infezione primaria (ricevente sieronegativo per gli anticorpi specifici con graft da donatore positivo, cioè con virus latente nelle sue cellule). In quest'ultimo caso, l'infezione si trasforma in vera e propria malattia con febbre, artromialgie, leucopenia e disturbi gastrointestinali; nei casi più gravi, possono comparire epatite, pancreatite, polmonite interstiziale e bronchiolite obliterante, nefropatia cronica e/o rigetto acuto nel trapianto di rene. È, quindi, naturale spingere la ricerca scientifica verso la prevenzione; quale modo migliore di prevenire se non attraverso un vaccino? Gli studi per lo sviluppo di un vaccino contro il CMV sono davvero pochi: i più importanti riguardano quello sviluppato da Towne (1), inefficace, però, per il controllo della replicazione virale, e il vaccino usato nello stesso studio di Griffiths ma in donne prima della gravidanza, con una percentuale di protezione del 50% nell'acquisizione della malattia primaria da CMV (2). Nel Maggio 2011 è, però, comparso su Lancet il resoconto di un trial in doppio cieco di fase II, randomizzato placebo-controllo (3). Lo studio, della durata di quattro anni, con l'arruolamento di pazienti in lista attiva per trapianto di rene o fegato, prevedeva la somministrazione prima del trapianto di una dose di vaccino diretto contro la glicoproteina B (facente parte dell'envelope virale) con l'aggiunta dell'adiuvante MF59, al tempo zero, a un mese e a sei mesi. Dopo il trapianto, i pazienti non hanno ricevuto alcuna dose aggiuntiva. I pazienti vaccinati sono stati 67 contro i 73 pazienti sottoposti a placebo. A determinati timing sono stati analizzati i titoli anticorpali e la viremia, fermo restando l'outcome primario di sicurezza e immunogenicità. Una volta comparsa la viremia, i pazienti sono stati monitorati mediante quantificazione del DNA virale con PCR. Nessun paziente è stato sottoposto a profilassi, scegliendo di effettuare la terapia pre-emptiva all'innalzamento della carica virale sopra le 37000 copie/mL, limite minimo a cui i ricercatori hanno constatato la comparsa di lesioni istologicamente rilevanti nell'infezione citomegalica. Il solo effetto collaterale statisticamente significativo è stato il dolore in sede di iniezione. I risultati mostrano, innanzitutto, una riduzione sia della viremia che dei conseguenti giorni di terapia, in caso di infezione primaria in riceventi IgG negativi con graft da donatore positivo. Il titolo anticorpale si correlava inversamente con la durata della viremia e ciò pone l'accento sulla potenza degli anticorpi, al contrario di quanto noto sinora, cioè del ruolo preponderante per la protezione dal virus da parte dell'immunità cellulo-mediata. Anche se la popolazione sieronegativa studiata è molto piccola, il maggiore effetto del vaccino sembra la riduzione dell'incidenza dell'infezione acquisita via donatore; gli Autori suggeriscono un possibile legame tra virus e anticorpo, in grado di aumentare la viremia senza causare lo sviluppo di una malattia citomegalica, che sarà oggetto di ulteriori studi. Il "peso" giocato dai linfociti T viene, così, prepotentemente messo in discussione: i livelli di CD4 responsivi al virus sono sovrapponibili nella popolazione placebo e in quella vaccinata. Si va verso lo scacco del CMV? Purtroppo possiamo parlare solo di "arrocco", creazione di una difesa iniziale contro questo "troll" (definizione del CMV data nel 1979 da Balfour, poiché il virus si muove nell'ombra come il personaggio del folclore scandinavo) (4). Indubbiamente, la questione va approfondita sia clinicamente, con l'ampliamento della casistica, che con un mirato studio molecolare del meccanismo d'azione del vaccino in sé e della conseguente risposta anticorpale (5). Utile rivalutare anche i livelli della risposta T (CD4 e CD8) rispetto alla cinetica virale. Rimane aperto il dibattito sul ruolo di immunità cellulare e umorale: gli sforzi per la creazione di un vaccino e per il monitoraggio della comparsa di livelli di immunità cellulare dovranno, però, andare nella stessa direzione, tralasciando la lotta alla mera scoperta scientifica, al fine di arrivare concretamente a una campagna di vaccinazione efficace!

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI: L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Plotkin SA, Higgins R, Kurtz JB, et al. Multicenter trial of Towne strain attenuated virus vaccine in seronegative renal transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 1176-8.
2. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1191-9.
3. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, et al. Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 1256-63.
4. Schleiss MR. A cytomegalovirus vaccine tames the troll of transplantation. *Lancet* 2011; 377: 1216-8.
5. Macagno A, Bernasconi NL, Vanzetta F, et al. Isolation of human monoclonal antibodies that potently neutralize human cytomegalovirus infection by targeting different epitopes on the gH/gL/UL128-131A complex. *J Virol* 2010; 84 (2): 1005-13.