

Streszczenie

Wirus cytomegalii (ang. *cytomegalovirus*, CMV), znany również jako HHV-5 (ang. *human herpesvirus 5*), należący do *Herpesviridae*, jest szeroko rozpowszechniony na całym świecie. Szacuje się, że około 50-80% populacji w krajach rozwiniętych jest seropozytywna i nawet 95-100% w krajach rozwijających się, w tym około 86% kobiet w wieku prokreacyjnym. Wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii (ang. *congenital cytomegalovirus infection*, cCMV) należy do najczęstszych zakażeń wewnątrzmacicznych.

Spektrum objawów klinicznych cCMV jest bardzo szerokie: od bezobjawowego przebiegu do ciężkiej uogólnionej choroby z zajęciem wielu narządów. Ponieważ w Polsce nie jest prowadzony powszechny skrining u ciężarnych i noworodków, a cCMV ma zwykle przebieg bezobjawowy po urodzeniu (w 85-90% przypadków), większość noworodków nie zostanie zdiagnozowanych. Niestety najczęstsze odległe następstwa zakażenia, jakimi są niedosłuch zmysłowo-nerwowy (ang. *sensorineural hearing loss*, SNHL) i upośledzenie umysłowe, obserwuje się nie tylko u dzieci z objawowym cCMV po urodzeniu (w 35-60%), ale również u około 5-25% dzieci bez objawów zakażenia po urodzeniu.

Celem niniejszej rozprawy na stopień doktora nauk medycznych jest ocena czynników wpływających na obraz kliniczny i leczenie noworodków z wrodzonym zakażeniem wirusem cytomegalii.

Rozprawę doktorską stanowi cykl 4 publikacji monotematycznych (1 praca pogładowa, 3 prace oryginalne) pod wspólnym tytułem „**Czynniki wpływające na obraz kliniczny i leczenie wrodzonego zakażenia wirusem cytomegalii**”:

- 1. Rola nieswoistej odpowiedzi immunologicznej we wrodzonym zakażeniu wirusem cytomegalii (The role of innate immunity in congenital cytomegalovirus infection).**
- 2. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of IL1, IL12, IL28 and TLR4 and symptoms of congenital cytomegalovirus infection.**
- 3. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and viral load in congenital cytomegalovirus infection.**
- 4. Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland.**

Pierwsze trzy opublikowane prace przedstawiają rolę polimorfizmu pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP) genów kodujących interleukiny i receptory w cCMV.

Pierwsza praca (poglądowa) omawia czynniki determinujące przebieg złożonej relacji wirus - organizm gospodarza w czasie zakażenia wirusem cytomegalii. Dotychczasowe dane wskazują, że polimorfizmy SNPs mogą mieć udział w indywidualnej immunologicznej odpowiedzi organizmu na zakażenie CMV i tym samym wpływać na przebieg zakażenia.

W tej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy dotyczący roli polimorfizmów SNPs w przebiegu cCMV. Zwraca uwagę fakt, że w populacji noworodków z cCMV badania polimorfizmów SNPs ograniczają się do pojedynczych doniesień, co pozostawia przestrzeń do nowych badań w tym zakresie.

Dwie kolejne publikacje (oryginalne, prospektywne) prezentują wyniki analizy asocjacji pomiędzy ośmioma badanymi polimorfizmami SNPs (IL1B rs16944, IL12B rs3212227, IL28B rs12979860, CCL2 rs1024611, DC-SIGN rs735240, TLR2 rs5743708, TLR4 rs4986791, TLR9 rs352140) a ryzykiem cCMV, objawowym przebiegiem choroby, poszczególnymi objawami zakażenia oraz liczbą kopii DNA wirusa we krwi i w moczu.

Do badania włączono 233 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD w latach 2016-2019 (92 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem cCMV oraz 141 pacjentów stanowiących grupę kontrolną). Na podstawie przeprowadzonych badań dowiedziono, że nie ma zależności pomiędzy analizowanymi polimorfizmami genetycznymi SNPs i ryzykiem cCMV, ani z objawowym przebiegiem zakażenia w oparciu o przyjęte kryteria. Wykazano natomiast związek między czterema polimorfizmami genetycznymi SNPs (IL1B rs16944, IL12B rs3212227, IL28B rs12979860, TLR4 rs4986791) i poszczególnymi objawami cCMV w postaci wcześniactwa, splenomegalii, małopłytkowości oraz zapalenia wątroby. Dane te zaprezentowano w pierwszym z omawianych artykułów. W drugim oryginalnym artykule przedstawiono nową zależność pomiędzy polimorfizmem SNP IL12B rs3212227 a liczbą kopii wirusa we krwi i w moczu u noworodków z cCMV: zauważono, że heterozygoty T/G mają predyspozycję do wyższej wirurii w stosunku do homozygot T/T, natomiast allel T w stosunku do allela G predysponuje do wyższej wirurii u noworodków o objawowym przebiegu zakażenia.

Czwarta publikacja (oryginalna, retrospektywna) odnosi się do doświadczeń Kliniki Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD w kwestii leczenia noworodków z cCMV. Początkowo w leczeniu stosowano wyłącznie dożylny Gancyklovir (GCV), aktualnie zaś rekomendowana jest terapia doustnym Walgancyklowirem (VGCV) przez okres 6 miesięcy, choć akceptuje się także leczenie sekwencyjne. Zauważono korzyści wynikające z przejścia na postać doustną leczenia przeciwwirusowego. W pracy porównano metody leczenia przeciwwirusowego stosowane u 98 noworodków z objawowym cCMV

w latach 2012-2017 w Klinice Neonatologii, Patologii i Intensywnej Terapii Noworodka IPCZD. Pierwszą grupę stanowili pacjenci otrzymujący dożylny GCV (wyłącznie GCV lub w formie terapii sekwencyjnej z VGCV). Drugą grupę stanowili pacjenci, u których stosowano wyłącznie doustną postać leku (VGCV). Wyniki badań potwierdzają, że monoterapia VGCV stała się leczeniem z wyboru w obserwowanym okresie czasu w Klinice. W porównaniu do monoterapii GCV, monoterapia VGCV pozwala skrócić czas hospitalizacji ponad 6-krotnie. Co więcej monoterapia VGCV pozwala uzyskać istotne obniżenie wiremii na drugiej hospitalizacji (ponad 70-krotnie). Terapia sekwencyjna jest nadal optymalna dla noworodków z ciężką postacią zakażenia cCMV oraz dla noworodków, które nie tolerują karmienia enteralnego, np. wcześniaki. Objawy niepożądane leczenia przeciwwirusowego, w postaci głębokiej neutropenii, częściej obserwowano w grupie leczonej GCV.

Podsumowując, opublikowane prace przedstawiają czynniki determinujące obraz kliniczny i leczenie cCMV. Rozszerzanie badań w zakresie predyspozycji genetycznej (SNPs) dotyczącej podatności na zakażenie i ciężkości przebiegu choroby być może pozwoli lepiej zrozumieć patomechanizm zakażenia CMV. Jest to ważne o tyle, że nadal trwają poszukiwania optymalnego schematu leczenia dla noworodków z cCMV. Wydaje się, że identyfikacja czynników wpływających na cCMV mogłaby potencjalnie wpłynąć na decyzje terapeutyczne w przyszłości. Niezwykle istotna będzie zatem próba wdrożenia uzyskanych wyników do praktyki klinicznej.