



Cod. progetto 5M-2019-23680246

Responsabile Scientifico:

Dott. Alessandro Borghesi

Unità Operativa:

Terapia Intensiva Neonatale

Titolo progetto:

Human genomics of group B streptococcal serology in pregnancy - Genomica umana della sierologia anti-streptococco di gruppo B in gravidanza

Sintesi Progetto - Abstract:

Lo streptococco di gruppo B (GBS) è un batterio Gram positivo che colonizza il tratto gastroenterico umano ed è tra i principali patogeni che causano infezione nelle donne gravide e post-partum e nei neonati e lattanti. Solo una minoranza di donne gravide e neonati colonizzati sviluppa una infezione clinicamente rilevante, ma l'impatto sociale e i costi sanitari sono numericamente enormi, con una incidenza stimata annuale di 409'000 nuovi casi di infezione materna, fetale e neonatale nel mondo. Le basi molecolari della variabilità interindividuale nella protezione immunologica contro GBS sono sconosciute, e potenziali strategie vaccinali sono ancora in fase di studio. Negli scorsi anni, l'utilizzo di tecnologie di genomica, e in particolare dei genome-wide association studies (GWAS), ha permesso di identificare i determinanti genetici di diversi tratti fenotipici umani. In ambito di malattie infettive, GWAS focalizzati su outcome misurabili, biomarcatori e parametri di laboratorio hanno permesso di identificare i meccanismi molecolari che governano le fasi cruciali del processo infettivo, dall'esposizione all'infezione e dall'infezione allo sviluppo di sintomatologia clinica. Recentemente, GWAS condotti su sierologie microrganismo-specifiche, specialmente di infezioni virali, hanno prodotto risultati riproducibili, di rilevanza biologica e con potenziale impatto clinico. Ad oggi, l'infezione da GBS non è mai stata studiata con approcci di genomica umana. Nel presente progetto proponiamo di utilizzare un approccio di genotipizzazione genome-wide e GWAS al fine di i) definire il contributo della variazione genetica umana alle risposte anticorpali anti-GBS nelle donne gravide, e ii) identificare i determinanti genetici materni e fetali del passaggio transplacentare di immunoglobuline (Ig) totali e specifiche anti-GBS. Lo studio rappresenta uno spin-off di un precedente studio, in fase di completamento, focalizzato sulla ricerca dei determinanti genetici della colonizzazione vagino-rettale in gravidanza, e l'arruolamento è incrementale. Si arruoleranno come partecipanti allo studio, previa acquisizione del consenso informato, ulteriori 1000 donne gravide. Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico della Fondazione e l'arruolamento delle nuove partecipanti è in corso. Da ciascuna partecipante sarà raccolto sangue periferico al termine della gravidanza e sangue cordonale al parto per estrazione del DNA materno e fetale (per analisi di genomica) e per separazione di plasma materno e fetale (per studi sierologici: dosaggio IgG totali e IgG specifiche anti-GBS). Dopo genotipizzazione genome-wide sia del DNA materno che del DNA fetale, verranno condotti GWAS indipendenti volti a identificare i) i determinanti genetici materni della presenza di Ig anti-GBS (fenotipo binario) o del loro valore di concentrazione (fenotipo continuo); e ii) i determinanti materni e fetali che influenzano il passaggio transplacentare di IgG totali e specifiche anti-GBS, espresso come ratio materno-fetale di IgG totali e specifiche anti-GBS. I polimorfismi umani saranno individualmente testati per l'outcome con il software PLINK. La numerosità è stata calcolata, assumendo una prevalenza di IgG specifiche anti-GBS del 25% ed un errore di tipo I di 5×10^{-8} (soglia di significatività genome-wide ottenuta con correzione di Bonferroni), in modelli genetici additivi, al fine di avere una potenza dell'80% di rilevare odds-ratio maggiori di 1.7. I risultati dello studio saranno fondamentali per comprendere i meccanismi alla base della risposta immunitaria anti-GBS e saranno informativi nel disegno di vaccini. Avranno inoltre rilevanza biologica e clinica e impatto sul servizio sanitario nazionale, permettendo la comprensione dei processi cellulari e molecolari alla base del passaggio transplacentare di anticorpi e della protezione fetale da parte di anticorpi materni, gettando così le basi per lo sviluppo di protocolli di prevenzione personalizzati.

Inizio Progetto:

01/07/2021

Fine Progetto:

30/06/2024

Costo complessivo del progetto:

98.052,28

Totale quote 5 x mille:

98.052,28

Anno riferimento 5 x mille:

2019

Data percezione fondi 5 x mille:

09/10/2020

Budget

Voce	Quota accantonata
Personale di ricerca	0,00
Apparecchiature	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	93.552,28
Spese di organizzazione	3.000,00
Elaborazione dati	1.500,00
Spese amministrative	0,00
Altro (indicare quali)	0,00
	98.052,28