



## **Diversità genetica e microbiota : interazioni nella fisiopatologia del parto pretermine**

### **Introduzione**

Il parto pretermine rappresenta a tutt'oggi uno dei problemi clinici più rilevanti nella salute della donna e del bambino. La sua incidenza non è diminuita, nonostante i miglioramenti complessivi dell'assistenza ostetrica, e complica oggi circa il 10% di tutte le gravidanze.

I miglioramenti nell'assistenza neonatale consentono oggi la sopravvivenza di neonati ad epoche gestazionali molto basse, ma con pesanti ricadute economiche e psicologiche sulla famiglia e sull'intera società.

Le terapie fino ad oggi utilizzate di fronte ad un travaglio pretermine non sono risultate efficaci nel diminuire l'incidenza di prematurità, nonostante il loro utilizzo rivesta tuttora un ruolo importante nel miglioramento della prognosi neonatale.

Il parto pretermine può essere considerato una sindrome, con fisiopatologie diverse, sempre più numerose sono le segnalazioni della letteratura che indicano un ruolo importante dell'infezione/inflammatione nella sua patogenesi.

La grande attenzione attribuita a fattori protettivi o predisponenti locali, quali il normale ecosistema vaginale come fattore protettivo e invece la presenza di vaginosi batterica come fattore di rischio può aiutare a comprendere i vari fattori presenti in questa sindrome.(1,2)

E' anche sempre più evidente, dall'analisi epidemiologica sulle diverse popolazioni quanto contribuiscano differenze genetiche nella risposta a medesimi agenti "patogeni" o fattori di rischio. Diversi lavori hanno sottolineato quindi il ruolo della variabilità della risposta genetica e in particolare dei polimorfismi genetici delle citochine infiammatorie in associazione al parto pretermine (3)

Recentemente studi sul microbioma vaginale e una migliore definizione della normale flora vaginale hanno aperto nuove prospettive di ricerca aiutando a meglio definire fattori protettivi e fattori favorevoli, indipendentemente dalle colture vaginali (4)

### **Ipotesi**

L'ipotesi del nostro studio è che le caratteristiche della flora vaginale differiscano tra le pazienti a basso rischio e le pazienti ad alto rischio per parto pretermine e che tali variazioni siano fortemente associate al parto pretermine soltanto in presenza di un determinato background genetico.

### **Popolazione studiata e metodi di studio**

Gravidanze a basso rischio ostetrico e gravidanze ad alto rischio di parto pretermine sulla base di precedente storia clinica.

Le pazienti verranno reclutate presso le UO Ostetricia-Medicina Materno Fetale Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Brescia, Spedali Civili di Brescia (Direttore prof S.Pecorelli) e UO Ostetricia e Ginecologia dell'Università di Trieste, Ospedale Burlo Garofalo (Direttore prof D.Guaschino).

La numerosità del campione verrà determinata nella fase operativa della stesura del disegno dello studio unitamente allo statistico e al genetista.

Le pazienti verranno sottoposte a prelievo di saliva e tampone vaginale all'inizio della gravidanza e nel terzo trimestre

Verrà eseguita analisi di alcuni polimorfismi genici e analisi del microbioma vaginale.

I polimorfismi verranno analizzati per mezzo di PCR e RFLP. In considerazione della letteratura pubblicata sul ruolo di tali polimorfismi nel parto pretermine verranno analizzati i polimorfismi di TNF alpha -308, IL1 VLTR, IL1 RA, IL4 C-590T, IL 6 G-174C, TLR2, TLR4, MBL -221, MBL codon 54, VDR (Taq and Fok loci).

Per l'analisi del microbioma vaginale verrà utilizzato il metodo di T-RFLP descritto da Thies (2).

I risultati della ricerca verranno analizzati con regressione multipla secondo un approccio gerarchico in cui vengano analizzati prima i fattori genetici e poi aggiunte le variabili microbiologiche.