

MOTINOS VIRUSINĖS INFEKCIJOS ĮTAKA VAISIAUS NERVINĖS SISTEMOS VYSTYMUISI

Gabrielė Ražukaitė

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: citomegalo virusas, intrauterinė infekcija, SARS-CoV-2, influenza virusas, vaisiaus neurovystymasis.

Santrauka

Nėštumo metu į gimdą patekusios virusinės infekcijos gali sukelti prenatalinius ir postnatalinius neurologinius raidos sutrikimus. Virusai veikia sveikatą tiesiogiai infekuodami šeiminingo ląsteles arba sukeldami imuninį atsaką, intrauterinį uždegimą. Tokie virusai, kaip gripo, citomegalo, o dabar ir SARS-CoV-2 kelia naują susirūpinimą dėl motinos ir vaisiaus bei naujagimio sveikatos. Dar svarbiau yra tai, kad nustatyta, jog virusinės infekcijos nėštumo metu dažnai lemia vaisiaus smegenų vystymosi defektus. Manoma, kad infekcijos sukelta stipri motinos imuninė aktyvacija yra pagrindinis veiksnys, lemiantis patologinį vaisiaus smegenų vystymąsi, dėl kurio atsiranda ilgalaikių sutrikimų, tokių kaip šizofrenija, autizmo spektro sutrikimai, depresija, cerebrinis paralyžius ir epilepsija, rizika.

Įvadas

Nėščiosios virusinė infekcija susijusi su padidėjusia vaisiaus nervų sistemos vystymosi sutrikimų (mikrocefalijos, autizmo spektro sutrikimo, epilepsijos, šizofrenijos) rizika, kuri nėra siejama su specifiniu virusu. Vaisiaus nervų sistemos pataloginis vystymasis galimas dėl to, kad kai kurie virusai linkę patekti į placentą ir infekuoti vaisių arba tai gali būti motinos sisteminio imuninio atsako į infekciją pasekmė [1]. Virusai ir prouždegiminiai citokinai gali pakenkti nervų sistemai, trukdydami nervinių progenitorinių ląstelių (NPC), t.y. kamieninių ląstelių, kurios gali savaime atsinaujinti ir diferencijuotis į neuronus, astroцитus ir oligodendrocitus, genezei. Paprastai šių ląstelių skaičių ir likimą lemia subtili pusiausvyra tarp jų išsaugojimo kaip NPC ir diferenciacijos į įvairias nervines ląsteles. Virusai ir citokinai gali sutrikdyti šią pusiausvyrą ir sukelti nervų sistemos vystymosi sutrikimus arba žievės defektus. Šie veiksniai gali pakenkti mikroglijai – smegenų imuninėms ląstelėms, kurios atlieka svarbų vaidmenį uždegimo metu ir palaikant normalią neuronų funkciją [2].

Tyrimo tikslas – įvertinti, susisteminti ir išanalizuoti mokslinėje literatūroje pateikiamus duomenis apie intraute-

rines virusines infekcijas vaisiaus nervų sistemos vystymosi metu. Nagrinėjami SARS-CoV-2, influenza ir citomegalo virusai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Literatūros paieška atlikta PubMed, Clinical-Key, Google Scholar duomenų bazėse naudojant pagrindinius raktažodžius bei jų junginius. Atrinkti ir išanalizuoti 8 straipsniai, paskelbti 2020-2022 m. laikotarpiu.

Tyrimo rezultatai ir diskusija

SARS-CoV-2 ir influenza. RNR virusai, tokie kaip SARS-CoV-2 ir influenza, nėra linkę plisti vertikaliu (transplacentiniu) keliu, bet net ir neperėję placentos barjero gali paveikti vaisiaus nervų sistemos vystymąsi ir lemti tokius sutrikimus kaip šizofrenija, depresija, autizmo spektro sutrikimai (ASS) [3,4]. Tyrimų su gyvūnais metu buvo pastebėta, kad virusinės infekcijos gali sukelti stiprią motinos imuninę aktyvaciją (MIA), kuri sukelia vaisiaus nervų sistemos vystymosi pakitimus. Vienas galimų pavyzdžių yra tai, jog nėščiųjų užkrėtimas gripo virusu arba suleidimas dvigrandinės RNR - polinozino: policitidilo rūgšties (poly[I:C]), kaip viruso mimetiko, sukelia į ASS ir šizofreniją panašius palikuonių elgesio sutrikimus, kuriuos patvirtina kognityviniai testai, pvz., trijų kamerų testas [1,4]. Nors reikalingi tolesni tyrimai, siekiant išsiaiškinti, kokius tiksliai pagrindinius uždegiminius žymenis ar mechanizmus aktyvuoja virusinės intrauterinės infekcijos ir kokie genetiniai ar aplinkos veiksniai prisideda prie tam tikrų nervų sistemos sutrikimų išsivystymo, tačiau turimi duomenys rodo, kad MIA gali veikti kaip pirminis mechanizmas, galintis paskatinti įvairius neurologinius ir psichiatrinis sutrikimus [1]. Vis dėlto, keletas neseniai atliktų tyrimų parodė, kad motinos imuninės aktyvacijos metu išsiskiriantys Th17, IL-17 α , IL-6, IL-1R α , TNF- α gali būti vieni iš veiksmų, galbūt lemiančių pataloginį vaisiaus nervų sistemos vystymąsi [4]. Motinos imuninė aktyvacija gali sukelti vaisiaus smegenų imuninę aktyvaciją, uždegimą, pakitusius neurotransmiterių signalus. Vaisiaus smegenų imuninės reakcijos susijusios su mikroglija, pakitusia nervinių progenitorinių ląstelių proliferacija, sutrikusia neuronų migracija, sinapsių susidarymu [6]. Tyrimai patvirtina, kad motinos virusinė infekcija labai sumažina palikuonio pref-

rontalinės, frontalinės, salos, parietalinės ir temporalinės žievės sričių tūrį [2]. Visa tai gali lemti palikuonių neurologinio vystymosi pakitimus. MIA paveiktiems palikuonims didesnė aktyvumo ir dėmesio sutrikimų, autizmo spektro sutrikimų, nerimo, depresijos, kognityvinių funkcijų, mokymosi sutrikimų ir šizofrenijos rizika [6].

Citomegalo virusas. Šis dvigrandės DNR virusas yra *Herpesviridae* šeimos atstovas. CMV perdavimo rizika vertikaliu keliu yra 30–40 procentų. Virusas perduodamas vaisiui per infekuotus placentos citotrofoblastus [2]. CMV infekcija trikdo citotrofoblastų diferenciaciją ir invaziją, stabdo tinkamą naujų choriono gaurelių vystymąsi ir sukelia placentos edemą, fibrozę, sutrikdo deguonies ir maistinių medžiagų pernešimą vaisiui [7]. Patekęs į vaisiaus smegenis, CMV gali tiesiogiai užkrėsti nervines progenitorines ląsteles (NPC), greičiausiai per trombocitų augimo faktoriaus alfa receptorių (PDGFR α). CMV slopina NPC neurogenezę, proliferaciją, diferenciaciją ir migraciją, kartu skatindamas jų apoptozę. Tai gali padėti paaiškinti, kodėl motinos CMV infekcija yra susijusi su palikuonių klausos praradimu, intelekto sutrikimais ir kitais kognityviniais sutrikimais [2]. Viename tyrime buvo ištirti 45 infekuoti vaisiai gestacinio laikotarpio viduryje. CMV užkrėstų ląstelių rasta 62 proc. vaisiaus smegenų. Labiausiai pažeistose smegenyse rasta žievės nekrozinė sričių. Baltosios medžiagos pažeidimas apėmė periventrikulinę leukomaliją ir geležies bei kalcio sankaupas neuronuose. Nekrozė susijusi ir su viruso intarpais ląstelėse, ir su uždegiminiais infiltratais [8].

Išvados

1. Vaisiaus smegenyse atsirandantys prouždegiminiai citokinai arba virusai gali sukelti neurologinius vystymosi sutrikimus ir smegenų žievės formavimosi defektus, pasireiškiančius autizmo spektro sutrikimais, šizofrenija, neursoriniais pakitimais, mikrocefalija.

2. Nėra visiškai aiškūs mechanizmai molekuliniam lygmenyje, kaip padidėjęs prenatalinis imuninis aktyvumas lemia palikuonių nervų sistemos vystymosi, kognityvinių funkcijų sutrikimus skirtingais nėštumo etapais.

3. Nors nustatytas ryšys tarp intrauterininių virusinių infekcijų ir neurologinių raidos sutrikimų, galimybės užkirsti kelią tokiems sutrikimams ar juos koreguoti taikant medikamentus yra ribotos.

4. Yra daug netiesioginių įrodymų, kad nėščiosios SARS-CoV-2 gali tiesiogiai paveikti besivystančias smegenis, tačiau dar reikia išsiaiškinti viruso poveikį nervinėms progenitorinėms ląstelėms ir žievės raidai.

Literatūra

1. Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends in Immunology* 2022;43(3):230-44. <https://doi.org/10.1016/j.it.2022.01.007>
2. Elgueta D, Murgas P, Riquelme E, Yang G, Cancino GI. Con-

sequences of Viral Infection and Cytokine Production During Pregnancy on Brain Development in Offspring. *Front Immunol* 2022;13:816619.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.816619>

3. Jash S, Sharma S. Pathogenic Infections during Pregnancy and the Consequences for Fetal Brain Development. *Pathogens* 2022;11(2):193. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020193>
4. Shook LL, Sullivan EL, Lo JO, Perlis RH, Edlow AG. COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development. *Trends Mol Med* 2022;28(4):319-30. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.02.004>
5. Bao M, Hofsink N, Plösch T. LPS versus Poly I:C model: comparison of long-term effects of bacterial and viral maternal immune activation on the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2022;322(2):R99-111. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00087.2021>
6. Ganguli S, Chavali PL. Intrauterine Viral Infections: Impact of Inflammation on Fetal Neurodevelopment. *Front Neurosci* 2021;15:771557. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.771557>
7. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, ir kt. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2021;1867(10):166198. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166198>
8. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020;223(3):330-49. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>

MATERNAL VIRAL INFECTIONS DURING FETAL NEURODEVELOPMENT

G. Ražukaitė

Keywords: Maternal Viral Infection, Fetal Neurodevelopment, SARS-CoV-2, Influenza, Cytomegalovirus.

Summary

Viral infections that enter the uterus during pregnancy can cause prenatal and postnatal neurodevelopmental disorders. Viruses affect health either by directly infecting host cells or by triggering an immune response and intrauterine inflammation. Viruses, such as Influenza, Cytomegalovirus and now SARS-CoV-2 are raising new concerns about maternal, foetal and neonatal health. More importantly, it has been found that viral infections during pregnancy often lead to defects in fetal brain development. The strong maternal immune activation caused by infection is believed to be a key factor in the pathological development of the fetal brain, leading to the risk of long-term disorders such as, schizophrenia, autism spectrum disorder, depression, cerebral palsy and epilepsy.

Correspondence to: gabriele.razukaite@gmail.com