

12. L'orologio immunitario di Aghaeepour nelle gestanti COVID-19

-Aghaeepour N et al. *An immune clock of human pregnancy. Sci Immunol. 2017;2(15):eaan2946.*

-Werenberg Dreier J et al. *Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(4):540-548.*

La gravidanza è uno stato immunologico unico. Durante la gravidanza il sistema immunitario materno deve affrontare grandi sfide, "in primis" stabilire e mantenere la tolleranza al feto allo genico, assicurando una protezione continua contro le infezioni microbiche e quelle virali in particolare. Gli stati *immunologici materni* si adattano e cambiano in relazione alla crescita e allo sviluppo del feto nei diversi stadi gestazionali: da uno stato *pro-infiammatorio* (indispensabile per l'impianto e la placentazione dell'embrione) nel primo trimestre a una condizione *anti-infiammatoria* (utile per la crescita fetale) nel secondo trimestre, e nuovamente a una situazione pro-infiammatoria nel terzo trimestre finalizzata a sostenere i meccanismi del parto. Il team di Nimas Aghaeepour dell'Università di Stanford, attraverso l'analisi "multiomica" (che comprende la genomica, la proteomica, immunofenotipizzazione e tecnologie "a singola cellula") ha sviluppato un *algoritmo* che cattura la linea temporale immunologica della gravidanza e aiuta a comprendere la concatenazione delle reazioni immunitarie durante la gestazione. Hanno di fatto costruito un "orologio immunitario" che permette di monitorare temporalmente i meccanismi immunitari durante la gravidanza. Ad esempio, alcuni meccanismi *dell'immunità adattativa* vengono attenuati durante la gravidanza, (es. le frequenze delle cellule T e delle cellule B e la capacità delle cellule T CD4 + naïve di produrre la cellula T helper 1 (T H 1) e citochine di tipo T H 2.). Al contrario, le *risposte immunitarie innate specifiche* sono attivate (es. le risposte delle cellule dendritiche (pDC) alle citochine, il comportamento dei natural killer e nel sistema monocito macrofagico quando vengono stimolati con particelle virali.) E' sorprendente vedere come *l'algoritmo di Aghaeepour* permette di ricostruire una possibile dinamica delle modificazioni immunitarie in corso di COVID-19 e come questa coincida con i dati *immunoistochimici* e con l'espressione di *marker molecolari specifici*. Il dato che le risposte *immunitarie adattative* siano sotto-regolate durante la gravidanza può spiegare le prime fasi dell'infezione (diminuzione del numero di cellule T e B) ; inoltre, durante la gravidanza, il tratto respiratorio superiore delle gestanti è iperstimolato dall'alto livello di estrogeni e progesterone che, unitamente alla imitata espansione polmonare espone la gestante ad una maggiore sensibilità nei confronti di patogeni rendendole più suscettibili all'infezione da COVID-19. Anche se le attuali conoscenze non supportano il paradigma di una *trasmissione verticale intrauterina*, tuttavia l'insorgenza di una infiammazione materna a seguito della infezione virale durante la gravidanza può influenzare diversi aspetti dello sviluppo del cervello fetale e può portare a una vasta gamma di disfunzioni neuronali e fenotipi comportamentali che potranno essere diagnosticati più tardi nella vita postnatale (Mor et al., 2017). Uno studio di JE Choi della Facoltà di medicina di San Diego ha dimostrato che l'attivazione immunitaria materna aumenta i livelli di *IL-17a*, con la (presumibile) induzione nella prole di un fenotipo simile allo *spettro autistico* (citato in Choi JE et al. *Change in plasma cytokine levels during risperidone treatment in children with autism. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2014;24(10):586-589.*) Il sintomo più comune all'inizio dell'infezione da COVID-19 è la febbre, Julie Werenberg Dreier dell'University of Southern Denmark sostiene che la febbre e le infezioni in gravidanza aumentano il rischio di *deficit di attenzione ed iperattività* nella prole (Werenberg Dreier J et al. *Fever and infections in pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. J Child Psychol Psychiatry. 2016;57(4):540-48.*