

27.Ottobre

Gravidanza, COVID-19 e vaccini un problema “al femminile”

Se tornassi indietro, invece di non vedere l'ora che finissero i nove mesi della gravidanza, ne avrei amato ogni attimo, consapevole del fatto che la cosa stupenda che mi viveva dentro era la mia unica occasione di collaborare con Dio alla realizzazione di un miracolo.

Erma Bombeck

Durante la pandemia di coronavirus del 2019 (COVID-19), numerosi studi hanno esplorato le risposte immunitarie *innate e adattative* all'infezione da SARS-CoV-2 e alla vaccinazione in diverse *coorti cliniche*; tuttavia, relativamente pochi studi hanno incluso nell'osservazione donne in allattamento e in gravidanza, una popolazione altamente vulnerabile allo sviluppo di un COVID-19 grave

Le donne in gravidanza sono state *messe da parte* durante gli studi clinici che alla fine hanno portato all'approvazione dei vaccini *mRNA-1273* e *BNT162b2 SARS-CoV-2*.

Il team di **Gray KJ** del *Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School* nel mese di settembre ha pubblicato su *Am J Obstet Gynecol.* uno studio finalizzato a valutare *l'immunogenicità e la reattogenicità* della vaccinazione con *RNA messaggero* anti coronavirus 2019 in una coorte di *131 vaccinate* in età riproduttiva (84 donne in gravidanza, 31 in allattamento e 16 donne non gravide) arruolate in uno studio prospettico presso 2 centri medici accademici (Gray KJ 2021)

Lo studio riporta come:

- I *titoli anticorpali* indotti dal vaccino erano equivalenti nelle donne in gravidanza e in allattamento rispetto alle donne non gravide
- Tutti i *titoli* erano significativamente più alti di quelli indotti dall'infezione da coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave durante la gravidanza (P<.0001).
- Gli *anticorpi generati* dal vaccino erano presenti in tutti i campioni di sangue del cordone ombelicale e latte materno.
- I *titoli anticorpali neutralizzanti* erano inferiori nel cordone ombelicale rispetto ai sieri materni, sebbene questo risultato non abbia raggiunto una significatività statistica.

Inoltre la seconda dose di vaccino (dose boost) aveva aumentato *l'immunoglobulina G* specifica del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave, ma non *l'immunoglobulina A*, nel sangue materno e nel latte materno. Non sono state notate differenze nella reattogenicità tra i gruppi.

La conclusione dello studio era che i vaccini *RNA messaggero* per la malattia del coronavirus erano in grado di generare una *robusta immunità umorale* nelle donne in gravidanza e in allattamento, con *immunogenicità e reattogenicità* simili a quelle osservate nelle donne non gravide. Le risposte immunitarie indotte dal vaccino erano statisticamente significativamente maggiori della risposta all'infezione naturale. Il trasferimento immunitario ai neonati è avvenuto attraverso la placenta e il latte materno.

Il dato che le donne in gravidanza sono state storicamente escluse dalla maggior parte degli studi clinici, limita enormemente lo sviluppo di terapie e la nostra comprensione di come le diverse fasi della gravidanza modulano le risposte immunitarie alle infezioni e alle vaccinazioni

L'obiettivo prioritario della ricerca clinica durante la gravidanza è trovare modi e regolamentati, attentamente controllati e **moralmente responsabili** per generare prove su come prevenire in modo efficace e sicuro le malattie o curare le persone malate.

La ricerca preferisce escludere donne incinte e neonati dagli studi, anche laddove vi sia la possibilità evidente per loro di beneficiare dell'intervento dello studio. Le obiezioni includono la vulnerabilità delle donne in gravidanza, la farmacocinetica alterata e il rischio di effetti avversi, con la necessità di bilanciare i potenziali rischi materni e fetali e i benefici della partecipazione alla ricerca.

Sebbene le obiezioni possano essere valide, tuttavia la mancata esecuzione della ricerca amplifica quello che dovrebbe essere un **rischio attentamente controllato** durante la ricerca, spingendo questo rischio nel contesto clinico e, successivamente, ponendo una sfida alla medicina che deve affrontare decisioni terapeutiche per pazienti in gravidanza con prove limitate di efficacia e sicurezza. I potenziali benefici di un'equa inclusione negli studi clinici superano i potenziali rischi (Kaye DK 2019)

Durante la gravidanza si verificano cambiamenti immunologici significativi per consentire la crescita dell'innesto fetale. Tuttavia, si verificano anche ulteriori **adattamenti immunologici** locali e sistemici, che consentono al sistema immunitario materno di continuare a proteggere la diade dagli invasori estranei sia durante la gravidanza che dopo la nascita attraverso l'allattamento.

Questo sottile equilibrio di **tolleranza e immunità**, insieme ai cambiamenti fisiologici e ormonali, contribuisce ad aumentare la suscettibilità a particolari infezioni in gravidanza, inclusa la malattia COVID-19 grave. Se questi cambiamenti rendano anche le donne in gravidanza meno reattive alla vaccinazione o inducano risposte immunitarie alterate alla vaccinazione è una domanda parzialmente inevasa.

Per definire olisticamente i potenziali cambiamenti nella risposta al vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, il team di **Caroline Ateyo** del *Ragon Institute, Harvard* ha approfondito la risposta al vaccino umorale in un gruppo di donne in gravidanza e in allattamento e controlli di pari età non gravide. I titoli specifici del vaccino risultarono comparabili, anche se leggermente inferiori, tra donne in gravidanza e in allattamento, rispetto ai controlli non gravide.

Tra le donne in gravidanza, sono stati trovati titoli e funzioni anticorpali più elevati in quelle vaccinate con il vaccino Moderna. Le **funzioni di legame FcR** ed effettore anticorpale sono state indotte con cinetica ritardata sia nelle donne in gravidanza che in allattamento rispetto alle donne non gravide. Il potenziamento dell'anticorpo ha portato a titoli di legame di **FcR elevati nel latte materno**. Questi dati indicano una resistenza immunitaria per generare **anticorpi altamente infiammatori** durante la gravidanza e l'allattamento e la necessità fondamentale di seguire le tempistiche prime/boost in questa popolazione vulnerabile per garantire la piena immunità. (Ateyo C 2021)

Le **risposte all'interferone** sono state interpretate come modulatori della malattia negli adulti e svolgono un ruolo chiave nella risposta antivirale placentare. Inoltre, è stato dimostrato che la risposta dell'interferone altera l'espressione del **recettore Fc** e quindi può influire sul trasferimento dell'anticorpo placentare. Il team di **Evan Bordt** del *Dipartimento di Pediatria della Harvard Medical School Boston* ha esaminato l'intersezione delle risposte dell'interferone placentare indotte dal virus, il trasferimento di anticorpi materno-fetale e il sesso fetale. I **geni stimolati dall'interferone placentare (ISG)**, **l'espressione del recettore Fc** e il **trasferimento di anticorpi SARS-CoV-2** sono stati valutati in 68 gravidanze. L'espressione placentare sessualmente dimorfica di

ISG, interleuchina-10 e recettori Fc è stata valutata in seguito all'infezione materna da SARS-CoV-2, con una [netta sovraregolazione nei maschi](#).

Nelle gravidanze con un [feto maschio](#) sono stati osservati [titoli anticorpali materni specifici](#) per SARS-CoV-2 ridotti e trasferimento di anticorpi placentare alterato. Questi risultati dimostrano risposte immunitarie materne e placentari adattative e innate specifiche del sesso fetale alla SARS-CoV-2. (Bordt E A 2021)

[Questi studi dimostrano che le donne in gravidanza e in allattamento sviluppano robuste risposte anticorpali alla vaccinazione e all'infezione.](#) Tuttavia, fattori come il tempo di innesco e potenziamento del vaccino, nonché il sesso fetale, modulano le risposte anticorpali materne e l'immunità passiva conferita al feto.

Riferimenti

- Gray KJ et al. EA, **Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study.** Am J Obstet Gynecol. 2021 Sep;225(3):303.e1-303.e17
- Atyeo C et al. **COVID-19 mRNA vaccines drive differential Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and non-pregnant women.** bioRxiv [Preprint]. 2021 Apr 5:2021.04.04.438404.
- Kaye DK. **The moral imperative to approve pregnant women's participation in randomized clinical trials for pregnancy and newborn complications.** Philos Ethics Humanit Med. 2019 Sep 6;14(1):11..
- Bordt EA et al. **Sexually dimorphic placental responses to maternal SARS-CoV-2 infection.** bioRxiv [Preprint]. 2021 Mar 29:2021.03.29.437516.