

11. Aprile

Un “fiocco azzurro” da monitorare con attenzione

*Il parto è la più profonda iniziazione alla spiritualità
che una donna possa avere.*

Robin Lim

Durante la pandemia COVID-19, numerosi studi hanno analizzato le **risposte immunitarie innate e adattative** all'infezione da SARS-CoV-2 e alla vaccinazione in diverse coorti cliniche. Tuttavia, erano pochi gli studi che includevano donne in *allattamento e in gravidanza*, una popolazione considerata **altamente vulnerabile** per lo sviluppo di un COVID-19 grave.

Le donne in gravidanza sono state escluse dagli studi clinici che hanno portato all'approvazione dei vaccini **Pfizer** e **Moderna**. Questo non è un fatto isolato, poiché le donne in gravidanza sono state storicamente escluse dalla maggior parte degli studi clinici, limitando così un loro possibile dato cognitivo nello sviluppo di terapie e limitando fortemente la nostra comprensione di come le diverse fasi della gravidanza modulino le risposte immunitarie alle infezioni e alle vaccinazioni. Ciò è particolarmente importante dato che le infezioni durante la gravidanza contribuiscono comunemente alla mortalità e alla morbidità materna

Due recenti studi pubblicati in **Science Translational Medicine** di **Caroline Atyeo del Ragon Institute of MGH, MIT, di Harvard (Atyeo 2021)**

e dal team di **Evan Bordt del Department of Pediatrics, Lurie Center for Autism, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School (Bordt EA 2021)**, hanno analizzato come le donne in gravidanza rispondono ai vaccini mRNA SARS-CoV-2 e alle infezioni naturali.

Questi studi hanno dimostrato come le donne in gravidanza e in allattamento siano capaci di generare **forti risposte anticorpali** alla vaccinazione e all'infezione. Tuttavia, fattori come il tempo di innesco e potenziamento del vaccino, nonché il *sexo del feto* modulano le risposte anticorpali materne e *l'immunità passiva* conferita.

La gravidanza rappresenta uno *stato biologico unico* in cui è indispensabile raggiungere un *equilibrio di immunotolleranza* nei confronti del feto in via di sviluppo proteggendo anche la donna incinta dalle malattie infettive

Questo *bilanciamento* non è semplice da realizzare dato che il sistema immunitario in gravidanza può essere influenzato da componenti sia materni che fetali e dalla ed in particolare dalla placenta in particolare

La placenta è un organo di derivazione fetale e quindi può essere di origine **maschile** o **femminile**. A causa dei numerosi cambiamenti sistemici *nell'immunità innata e adattativa* che si verificano durante la gestazione, le donne in gravidanza sono più suscettibili a malattie gravi derivanti da agenti patogeni, tra cui SARS-CoV-2 e virus dell'influenza (Mor G 2017)

Ad esempio una immunizzazione materna tempestiva contro *l'influenza e la pertosse* può indurre una **robusta risposta immunitaria** in grado di proteggere direttamente la donna incinta e il feto attraverso il *trasferimento passivo di anticorpi*.

Definire come le donne in gravidanza e in allattamento rispondono all'infezione e alla vaccinazione da SARS-CoV-2 è quindi un momento fondamentale per ottimizzare le strategie di vaccinazione che proteggano sia la madre che il bambino dal COVID-19.

Uno dei principali fattori che contribuiscono all'*immunità fetale e neonatale* è dato dal trasferimento passivo di anticorpi materni attraverso la placenta e attraverso il latte materno, che fornisce al neonato un arsenale di immunoglobuline funzionali (Ig).

Gli anticorpi *IgG materni* vengono trasferiti alla circolazione fetale legandosi ai recettori del dominio Fc (FcR) sulla superficie del *sinciziotrofoblasto*, lo strato cellulare multinucleato sovrastante la placenta.

Il recettore Fc neonatale (FcRn) è il principale recettore responsabile del trasferimento di *IgG placentare*, ma anche altri recettori Fcγ espressi a livello placentare modulano l'efficienza di trasferimento.

Pertanto, il legame *anticorpo-FcR* è un *determinante chiave* del trasferimento transplacentare, inoltre anche la *glicazione differenziale* dei domini Fc anticorpali può influenzare la quantità di anticorpi trasferiti

Dopo il parto, le madri trasferiscono gli anticorpi *IgA-isotipi* attraverso il latte materno, che possono proteggere i bambini dalle infezioni enteriche e respiratorie. Una volta nella circolazione neonatale, gli anticorpi materni possono coordinare diverse funzioni immunitarie.

Questi includono la *neutralizzazione diretta dell'antigene* e le *funzioni cellulo-mediate* non neutralizzanti molte delle quali sono orchestrate da **FcγR**. La diversità delle funzioni anticorpali dimostra la loro capacità unica di fornire una protezione immunologica completa ai feti e ai bambini che allattano al seno.

In particolare lo studio complementare, di Bordt ha analizzato le risposte dell'anticorpo e dell'interferone antivirale in donne in gravidanza non infette e infette da SARS-CoV-2 *e verificato se il sesso fetale ha modulato queste risposte.*

Dato che la placenta è un tessuto derivato dal feto, capire come il *sesso fetale* potrebbe influire sulle risposte immunitarie e il relativo trasferimento transplacentare di anticorpi potrebbe far luce sulle differenze associate al sesso negli esiti di COVID-19 nei neonati e nei bambini.

Bordt ha scoperto che le madri con *feti maschi* avevano titoli materni più bassi di anticorpi IgG contro tutti gli antigeni SARS-CoV-2 specifici testati.

La *dimostrazione di risposte immunitarie a SARS-CoV-2 "smorzate" nelle madri con feti maschi* suggerisce che il sesso fetale modifica le risposte anticorpali materne all'infezione durante la gravidanza. Inoltre, il rapporto di trasferimento degli anticorpi SARS-CoV-2 nel sangue del cordone ombelicale *era inferiore nelle gravidanze maschili rispetto a quelle femminili.*

È importante sottolineare che gli autori hanno scoperto che il trasferimento transplacentare di IgG contro altri agenti patogeni, come quelli che causano pertosse e influenza, **non era ridotto nelle gravidanze maschili rispetto a quelle femminili.**

Gli autori hanno ulteriormente verificato se le differenze specifiche del sesso fetale nell'espressione di FcR placentare modulassero la diminuzione osservata nel trasferimento di **IgG** SARS-CoV-2.

Le valutazioni istochimiche della placenta e le analisi dell'espressione genica hanno rivelato l'espressione *sessualmente dimorfica* degli FcR placentari con una sovraregolazione di **FcRn, FcγRII e FcγRIII** e un aumento della co-localizzazione di **FcRn** e **FcγRIII** nelle placente di *origine maschile.*

Dato che questo aumento dell'espressione e della co-localizzazione della FcR placentare dovrebbe teoricamente migliorare il trasferimento *transplacentare di IgG*, gli autori hanno esaminato ipotesi alternative sul motivo per cui il trasporto di *IgG SARS-CoV-2* materna nel sangue del cordone ombelicale è stato ridotto nelle gravidanze maschili.

Nel complesso, i risultati di questo studio suggeriscono l'esistenza di risposte immunitarie *dinamiche e divergenti* a SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza basate sul sesso fetale.

Le madri con **feti maschi** avevano **titoli anticorpali SARS-CoV-2 più bassi** con legame FcR differenziale in seguito all'infezione e tassi più bassi di trasferimento di IgG anti-SARS-CoV-2 attraverso la placenta.

Queste osservazioni hanno importanti implicazioni per la vaccinazione SARS-CoV-2 nelle madri in attesa di **sesso maschile** e femminile e, dopo il parto, **per la cura dei bambini maschi a rischio**. È essenziale continuare a studiare queste risposte *sessuali fetali dicotomiche* all'infezione durante tutta la gravidanza

RIFERIMENTI

-Atyeo C et al. **COVID-19 mRNA vaccines drive differential antibody Fc-functional profiles in pregnant, lactating, and nonpregnant women**. Sci Transl Med. 2021 Oct 27;13(617).

-Bordt EA et al. **Maternal SARS-CoV-2 infection elicits sexually dimorphic placental immune responses**. Sci Transl Med. 2021 Oct 27;13(617):eabi7428.

-Mor G et al. **The unique immunological and microbial aspects of pregnancy**. Nat Rev Immunol. 2017 Aug;17(8):469-482.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 aprile 2021

Miscellanea Pandemica

VACCINI PER BAMBINI Pfizer–Biontech ha iniziato la prima fase di sperimentazione per un vaccino anti Covid-19 per bambini nella fascia di età tra i 6 mesi e gli 11 anni . La prima fase prevede di trattare 144 bambini con tre diverse dosi: 10-20-30 microgrammi. In seguito, la dose che risulterà più efficace, sarà somministrata a 4.644 soggetti per valutare la sicurezza e la tollerabilità del vaccino. I risultati sono attesi per la seconda metà dell'anno e se tutto andrà bene, la campagna di vaccinazione comincerà nel 2022. E' indispensabile per raggiungere l'immunità di gregge vaccinare anche i bambini che negli Stati Uniti rappresentano il 23% della popolazione.

LA VARIANTE BRASILIANA SI STA SDOPPIANDO Natalia Pasternak direttore del Instituto Questao de Ciencia che la variante Brasiliana potrebbe avere una contagiosità doppia ed infettare tra il 25 e il 61% delle persone già colpite da COVID-19 con effetti devastanti è già presente in due varianti la P1 di Sao Paulo e la P2 di Rio de Janeiro. E' stato promulgato un lockdown serratissimo per scongiurare un nuovo immane disastro.

SARA' IL CAPITALISMO A SALVARCI DAL COVID ? Mariana Mazucato direttore del Institute tute for Innovation and public pur pose di Londra nel suo Missione compiuta una guida per cambiare il capitalismo (Laterza) riporta che Boris Johnson ha attribuito il successo della campagna vaccinale del regno unito al "capitalismo" ed alla "avidità" e che saranno questi valori a contribuire alla ricostruzione dopo la pandemia. A tutt'oggi il 56% delle oltre 455 milioni di dosi del vaccino contro il Covid-19 è andato a persone in paesi ad alto reddito , e solo lo 0,1% è stato distribuito nei 29 paesi più poveri. Boris ignora che un vaccino da solo non può bastare per ingabbiare il Covid-19 e che il Regno Unito non sarà al sicuro finchè la maggioranza della popolazione mondiale non sarà vaccinata e inoltre, che nello sviluppo della produzione dei vaccini è stata riversata una quantità senza precedenti di fondi pubblici.

LA GENTE NON HA PAURA DI VOLARE Nel 2019, in epoca pre pandemica, 69 milioni voli avevano solcato la nostra atmosfera. A ottobre i dati raccolti dalla IATA (Air Transport Association) hanno dimostrato che dall'inizio dell'ottobre 2020 appena 22 passeggeri su un totale di 1,2 miliardi avevano contratto il Covid a bordo di un aereo. I consulenti medici della IATA sottolineano che pur ipotizzando un 90% di casi non individuati, i contagi sarebbero stati 1 ogni 2.7 milioni di passeggeri. Andrei Charlton, della Aviation Advocacy ha commentato: la gente non ha paura di volare, ha paura di arrivare.

QUANTO COSTERÀ LA PANDEMIA AI BAMBINI ? I risultati economici dipendono dall'innovazione, dalle competenze dei lavoratori, e dalle macchine utilizzate per produrre beni e servizi. Innovazione e competenze dipendono dall'istruzione. Secondo Eric Hanusheck economista dell'Università di Stanford, nei prossimi decenni il trauma inferto alle competenze nel 2020 provocherà perdite economiche per un valore complessivo tra i 25 e i trentamila miliardi dollari. Gli studenti che attualmente senza istruzione a causa del covid avranno redditi inferiori tra il 6 ed il 9 per cento. Queste osservazioni derivano in parte dall'esperienza degli studenti tedeschi. Tra il 1996 ed il 1997 il Governo tedesco abbreviò l'anno scolastico: alcune ricerche hanno dimostrato che quelle lezioni perse hanno ridotto del 5 per cento circa il reddito degli studenti coinvolti.

PROTEZIONE INSUFFICIENTE Potrebbe essere necessario vaccinare le persone che risono già infettate con il virus del covid-19 in quanto l'immunità naturale si rivela in molti casi insufficiente. Questo vale in particolare per le persone che hanno più di 65anni. E'quanto riporta un studio pubblicato su The Lancet condotto in Danimarca. La prima fase dello studio si è svolta da marzo a maggio dello scorso anno e la seconda da settembre a dicembre durante le prime due ondate del virus. Nella prima fase sono state testate circa 500.000 persone con 11.000 casi di positività: nella seconda fase le stesse persone sono state testate di nuovo, con 17.000 nuovi positivi e 72 re-infezioni. Si stima quindi che l'infezione conferisca una protezione del 80%, buona ma non completa che scende al 47% per le persone con più di 65 anni. Conclusione: bisognerebbe vaccinare tutti gli anziani anche se sono già venuti a contatto con il virus

CONCERTO PANDEMICO Per dimostrare che gli eventi dal vivo non creano focolai diffusivi il 27 marzo è stato fatto il primo maxi esperimento a Barcellona dove 5000 persone hanno assistito e partecipato al Palau Sant Jordi al concerto pop dei Love of Lesbian. Prima del concerto tutto il pubblico è stato controllato ed obbligato a indossare una mascherina ffp2, non proprio l'ideale per favorire l'esultanza durante un concerto. Dopo lo spettacolo i partecipanti sono stati rigorosamente testati, ironia della sorte, in tre discoteche della città trasformate in ospedali da campo per l'occasione. I risultati, in via di elaborazione, non sembrano segnalare nessuna particolare diffusione tra i partecipanti. Si può fare, to be continued...
(Vai a testo integrale)