

5. Aprile

## Potenziale impatto transgenerazionale delle infezioni virali in gravidanza:

### Parte Prima

*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

A più di **59 milioni di persone** negli Stati Uniti e a *300 milioni* in tutto il mondo è stata diagnosticata la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), comprese oltre **155.500** donne in gravidanza negli Stati Uniti.

Con circa *140 milioni* di nati vivi che si verificano ogni anno in tutto il mondo e la prevalenza della positività SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza fino al **15%** nei centri urbani, il numero di bambini esposti all'infezione materna da COVID-19 *in utero* in tutto il mondo potrebbe raggiungere fino a **20 milioni** all'anno, in particolare nel contesto di un basso assorbimento del vaccino COVID-19 nelle popolazioni in gravidanza.

In effetti, un **follow-up di 12 mesi** di oltre **7000 parti** in un grande sistema ospedaliero, comprese più di **200** gravidanze esposte a COVID-19, ha suggerito che l'infezione prenatale da SARS-CoV-2 è associata a un **umentato del rischio di sviluppo neurologico della prole**. (*Edlow A.G., et al. Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. medRxiv. 2021. Published online December 16, 2021.*)

Prove crescenti suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 può causare **sequele neurologiche e psichiatriche** sia acute che croniche nelle popolazioni adulte e pediatriche

Un recente studio dal **Regno Unito** suggerisce che il **3,8%** dei bambini ricoverati in ospedale con COVID-19 presenta una **complicazione neurologica** che ha anche conseguenze a lungo termine, che vanno da cambiamenti comportamentali, *allucinazioni ed encefalopatia, a stato epilettico, encefalite, Guillain-Barré/acuto sindromi demielinizzanti, corea e psicosi* ( Raj STJ 2021)

Un problema persistente nell'interpretazione di questi dati è la scarsità di studi con controlli ben abbinati, ad esempio per capire se queste sequele *riflettono gli effetti diretti* di SARS-CoV-2 o semplicemente *le conseguenze* di una malattia grave che richiede il ricovero in ospedale.

Un primo rapporto che utilizzava valutazioni neurocognitive suggeriva che il pattern dei deficit negli adulti era **aspecifico**, coerente con altri ricoveri complicati, Tuttavia, se valutati in aggregato, questi risultati suggeriscono almeno la possibilità che SARS-CoV-2, sia tramite infiammazione o meccanismi immuno-mediati o tramite infezione diretta del sistema nervoso centrale, possa avere un impatto duraturo sui soggetti sviluppati (e quindi probabilmente anche sul cervello in via di sviluppo).

Stanno emergendo i primi segnali di esiti avversi del neurosviluppo a **3-6 mesi, 1 anno e 1,5 anni** in neonati e bambini esposti a SARS-CoV-2 *in utero* e/o nati durante la pandemia di COVID-19. Uno studio di coorte longitudinale su **57** bambini con esposizione prenatale a SARS-CoV-2 in Cina ha identificato deficit nel **dominio socio-emotivo dei test dello sviluppo neurologico** a 3 mesi di età (Wang Y 2020)

Un rapporto preliminare su **298** bambini nati da donne con infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza ha evidenziato un *ritardo dello sviluppo nel 10% dei bambini* a 12 mesi di età. Tuttavia nessuno dei due studi includeva un gruppo di confronto non infetto.

Un altro rapporto preliminare (pubblicato in rete) di oltre **7000** bambini nati durante la pandemia di COVID-19 da madri infette e non infette da SARS-CoV-2 ha identificato un'associazione tra l'esposizione materna a SARS-CoV-2 e una diagnosi dello sviluppo neurologico a **12** mesi.

*(Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. medRxiv. 2021 Published online December 16, 2021.)*

E' importante sottolineare che questo studio ha rilevato che mentre l'associazione tra l'esposizione materna alla SARS-CoV-2 e la morbidità dello sviluppo neurologico della prole è stata rafforzata dal parto pretermine, la presenza di una diagnosi dello sviluppo neurologico non è stata interamente spiegata dalla prematurità, suggerendo un meccanismo più specifico rispetto alla semplice SARS -CoV-2 che contribuisce alle complicazioni della gravidanza.

In conclusione: non è ancora noto se esista una **connessione definitiva** tra *l'esposizione prenatale a SARS-CoV-2 e i disturbi dello sviluppo neurologico* nella prole, in parte perché la maggior parte dei bambini nati da donne infette nella prima ondata della pandemia sono ancora troppo giovani per una diagnosi affidabile di molte condizioni dello sviluppo neurologico .

### **MIA e attivazione immunitaria placentare in risposta all'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza**

La **MIA** (attivazione immunitaria materna) caratterizzata dalla presenza di marcatori infiammatori elevati al di sopra del range normale durante la gravidanza, in presenza o assenza di un agente patogeno, è di fatto il **collegamento primario** tra l'infezione virale materna e i disturbi dello sviluppo neurologico della prole

Dati convergenti di modelli animali hanno dimostrato che la MIA, piuttosto che un virus specifico o un'infezione batterica, è probabilmente la via comune finale attraverso la quale la maggior parte delle infezioni materne conferisce morbidità allo sviluppo neurologico della prole.

Modelli di roditori e primati non umani hanno utilizzato molteplici tecniche per attivare il sistema immunitario materno, incluso il poliosinico virale mimico : **policitidilico (poly[I:C])** , un RNA sintetico a doppio filamento, che dimostra alterazioni nella funzione immunitaria cerebrale della prole e correlati comportamentali e neuroimaging di ASD e schizofrenia.

I modelli di roditori dell'infezione materna dell'influenza hanno portato a fenotipi comportamentali della prole coerenti con ASD e psicosi, ma molte delle stesse anomalie comportamentali erano presenti quando alle madri di roditori non infette sono state iniettate poli [I: C] suggerendo che **MIA** piuttosto rispetto a qualsiasi patogeno specifico media la morbidità del neurosviluppo nella prole Una rassegna riassuntiva è nel report di **Julie Boulanger-Bertolus** (Boulanger-Bertolus J 2018)

L'attivazione immunitaria all'interfaccia materno-fetale e nel sangue del cordone ombelicale è stata osservata nell'infezione prenatale da SARS-CoV-2 è stata dimostrata dal team di **Limin Shi del Biology Division, California Institute of Technology, di Pasadena** (Shi L 2003)

Sebbene la risposta immunitaria e infiammatoria a SARS-CoV-2 in gravidanza stia solo da poco

iniziando a essere caratterizzata, i primi dati mostrano un *fenotipo di citochine proinfiammatorie* nelle donne in gravidanza con SARS-CoV-2 attivo, con *interferone-gamma (IFN- $\gamma$ )*, *IL -1 $\beta$*  e *IL-6* più implicati, in particolare nei casi di grave malattia da COVID-19

Diversi studi *Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston*. hanno dimostrato come l'infezione materna da SARS-CoV-2 possa stimolare *un'intensa risposta immunitaria e infiammatoria placentare*, sia in presenza (rara) che in assenza (più comune) di infezione diretta da SARS-CoV-2 della placenta (Edlow AG, 2020)

Una sostanziale infiltrazione di *cellule immunitarie materne* nella placenta è stata osservata in casi di grave malattia materna COVID-19, esiti neonatali avversi e pesante carico virale della SARS-CoV-2 placentare, inoltre l'infezione materna da SARS-CoV-2 è associata a iperplasia e/o aumento della densità dei *macrofagi placentari fetali (cellule di Hofbauer)*

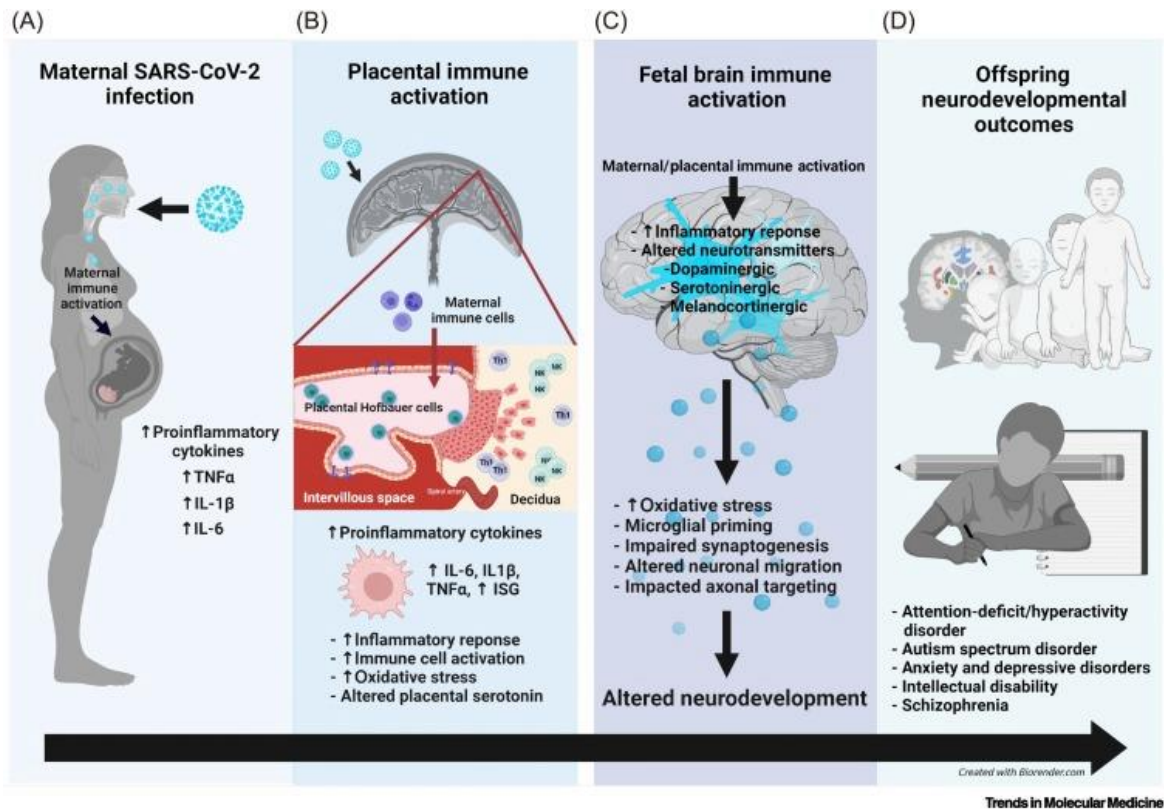
In campioni placentari senza evidenza di infezione diretta da SARS-CoV-2, l'analisi trascrittomica ha dimostrato nella decidua la sovraregolazione delle vie infiammatorie dei *naturale killer materni* dei *linfociti T* e la sovraregolazione dei *geni stimolati dall'interferone (ISG)* nel tessuto dei villi placentari (Lu-Culligan A 2021)

Nell'infezione materna da SARS-CoV-2 in assenza di infezione fetale sono stati osservati aumentati *livelli di citochine* nel sangue del cordone ombelicale e profili alterati delle cellule immunitarie del cordone ombelicale, inclusa una maggiore proporzione di *natural killer*, *cellule T V $\delta$ 2+  $\gamma\delta$*  e *cellule T regolatorie* indicando il potenziale per la stessa *MIA* di generare una risposta fetale proinfiammatoria (Gee S 2021)

Il sequenziamento dell'RNA unicellulare delle cellule mononucleate del sangue del cordone ombelicale dimostra un impatto significativo della SARS-CoV-2 materna sui programmi dei monociti del sangue del cordone ombelicale, con *ISG sovraregolati* nei monociti CD14 + e CD16 + È importante sottolineare che *l'imprinting immunitario fetale* osservato fino ad oggi non è specifico per SARS-CoV-2, verificandosi in assenza di trasmissione verticale. (Matute JD 2021)

Diversi meccanismi candidati sono stati proposti in modelli di *MIA* che possono essere applicati anche all'infezione materna da SARS-CoV-2 *nella figura* tratta da lavoro del team di *Lidia Shock* del *Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School*, che discute ed analizza le prove che dimostrano come SARS-CoV-2 e altre infezioni virali durante la gravidanza possono provocare l'attivazione immunitaria materna, placentare e fetale e, di conseguenza la morbilità dello sviluppo neurologico della prole.

Sebbene la trasmissione verticale sia stata osservata raramente nella SARS-CoV-2 fino ad oggi, dato il potenziale di profonda attivazione immunitaria materna (*MIA*), è probabile che si definiscano le condizioni per un impatto sullo sviluppo del cervello fetale.



**A:** Infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta materna provoca l'attivazione immunitaria materna (MIA) e un aumento delle **citochine proinfiammatorie** nella periferia materna.

**B:** L'infezione materna da SARS-CoV-2 può avere un impatto sulla placenta tramite due meccanismi: attivazione immunitaria placentare e infiammazione risultanti da MIA (probabilmente più comune) o infezione placentare diretta con SARS-CoV-2 (rara per la letteratura attuale). L'attivazione e l'infiammazione immunitaria placentare sono associate all'attivazione o al priming delle cellule di **Hofbauer placentare**, all'aumento delle cellule natural killer (NK) e T-helper 1 (Th1) all'interfaccia materno-fetale, all'aumento della produzione di citochine proinfiammatorie, alla sovraregolazione dei **geni stimolati dall'interferone (ISGs)**, disregolazione della serotonina placentare e aumento dello stress ossidativo. Quando si verifica un'infezione placentare diretta con SARS-CoV-2 (cosa rara con i ceppi ancestrali e altri ceppi pre-Delta), gli strati di sinciotrofoblasto e citotrofoblasto sono più comunemente infettati e una volta che il virus ottiene l'accesso allo spazio intervillo, può teoricamente accedere alla circolazione fetale.

**C:** Sia la **MIA** che l'attivazione immunitaria placentare possono portare all'attivazione immunitaria del cervello fetale, all'infiammazione e alla segnalazione di neurotrasmettitori alterati, inclusi i sistemi serotoninergico, dopaminergico, melanocortinergico, GABAergico e glutamatergico. Le risposte immunitarie del cervello fetale sono associate all'innescò della microglia, all'alterata proliferazione delle cellule progenitrici neurali, alla ridotta migrazione neuronale, alla sinaptogenesi e al targeting assonale, tutti fattori che possono provocare un alterato neurosviluppo della prole.

I modelli **MIA** hanno indicato la programmazione aberrante della **microglia** fetale e la disregolazione delle **reti di citochine** come meccanismi chiave alla base dello sviluppo anormale del cervello fetale, con microglia innescata verso un fenotipo proinfiammatorio e **“potatura sinaptica”** alterata implicata nella morbilità della prole

Data l'entità della formazione di sinapsi e della potatura che si verifica nella vita fetale e neonatale, la funzione della microglia dello sviluppo rappresenta un **obiettivo critico** per l'indagine per comprendere meglio l'impatto dell'attivazione immunitaria guidata da SARS-CoV-2 sul cervello fetale in via di sviluppo.

La **MIA** è stata anche associata ad anomalie della proliferazione delle cellule progenitrici neurali della progenie; migrazione neuronale alterata; alterazioni della densità neuronale e delle reti perineuronali; struttura dendrite alterata, sinaptogenesi, funzione e plasticità sinaptica; e cambiamenti nella connettività interemisferica e corticolimbica

Così, *nell'uterol*'esposizione alla **MIA** correlata a SARS-CoV-2 può essere associata allo sviluppo alterato di più tipi e funzioni di cellule cerebrali, con la tempistica dell'insulto, la presenza o assenza di altre esposizioni e le caratteristiche fetali intrinseche come il sesso fetale o la suscettibilità genetica dettata resilienza o vulnerabilità fetale.

**(Continua domani)**

#### **Riferimenti:**

- Boulanger-Bertolus J et al. **Increasing Role of Maternal Immune Activation in Neurodevelopmental Disorders.** *Front Behav Neurosci.* 2018 Oct 5;12:230.
- Shi L et al. , **Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring.** *J Neurosci.* 2003 Jan 1;23(1):297-302.
- Edlow AG et al. **Assessment of Maternal and Neonatal SARS-CoV-2 Viral Load, Transplacental Antibody Transfer, and Placental Pathology in Pregnancies During the COVID-19 Pandemic.** *JAMA Netw Open.* 2020 Dec 1;3(12):e2030455.
- Ray STJ et al. **CoroNerve study group. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Sep;5(9):631-641.
- Wang Y et al. **Impact of Covid-19 in pregnancy on mother's psychological status and infant's neurobehavioral development: a longitudinal cohort study in China.** *BMC Med.* 2020 Nov 4;18(1):347.
- Lu-Culligan A et al. **Maternal respiratory SARS-CoV-2 infection in pregnancy is associated with a robust inflammatory response at the maternal-fetal interface.** *Med (N Y).* 2021 May 14;2(5):591-610.e10.
- Gee S et al. **The legacy of maternal SARS-CoV-2 infection on the immunology of the neonate.** *Nat Immunol.* 2021 Dec;22(12):1490-1502.
- Matute JD et al. **Single-cell immunophenotyping of the fetal immune response to maternal SARS-CoV-2 infection in late gestation.** *Pediatr Res.* 2021 Nov 8:1-9.
- Shook LL et al. **COVID-19 in pregnancy: implications for fetal brain development.** *Trends Mol Med.* 2022 Apr;28(4):319-330.

#### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 5 aprile 2021**

*Per quanto tempo?*

La “domanda delle domande” in questa pandemia è se in un soggetto con tampone molecolare positivo per sars-cov-2 si sviluppa una reazione anticorpale che consenta di acquisire immunità che impedisca una volta guariti (tampone negativo) una nuova infezione e, in caso affermativo, per quanto tempo si mantiene questa condizione immunitaria una volta acquisita. Conoscere la risposta/e a questa domanda è un passaggio propedeutico e indispensabile ai fini di una gestione corretta dei vaccini ed in particolare, per determinare se e con quale frequenza sarà necessario potenziare le immunizzazioni ed in particolare

accertare se la risposta iniziale dopo una seconda somministrazione superi stabilmente la soglia di protezione, il valore soglia che ad oggi ignoriamo.

Il Precision Immunology Institute della Icahn School of Medicine at Mount Sinai, e gli oltre cinquanta componenti del Progetto di revisione dell'immunologia del Sinai ci dicono che le risposte anticorpali a molte infezioni virali una volta instauratesi possono diminuire così lentamente da mantenere una sufficiente l'immunità per tutta la vita, se sostenuta da plasmacellule e da linfociti B memory . Plasmacellule specifiche per SARS CoV-2 sono state identificate sia in pazienti gravemente malati che in recenti casi di convalescenti (Vabrent N 2020) Le risposte anticorpali SARS CoV-2 in 47 pazienti (dato-medRxiv) sono rimaste invariate per 2 settimane dopo la dimissione dall'ospedale per restare inalterate in seguito .

**(Per continuare vai al test integrale)**