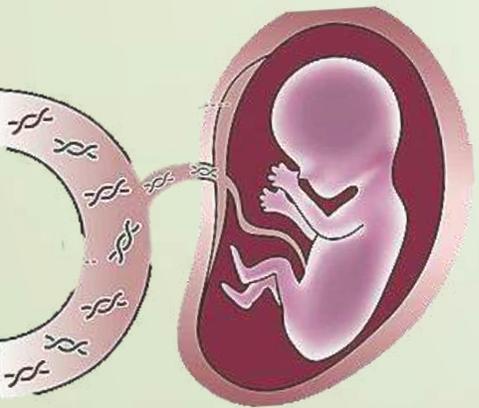




MICROCHIMERISMO MATERNO-FETALE: *i fattori impattanti e l'influenza sui linfociti T del neonato*

MATERNAL-FETAL MICROCHIMERISM:
impacting factors and influence
on newborn T lymphocytes



Cos'è il **MICROCHIMERISMO?**

Il microchimerismo è definito come la presenza di un piccolo numero di cellule che circolano da un individuo ad un altro ed è un fenomeno che è possibile osservare fisiologicamente durante la gravidanza.

In questo studio prospettico di coorte l'MMc è stato misurato nel sangue intero di 58 bambini al giorno 1 e alle settimane 7, 15 e 36 di vita. Per ciascuna analisi sono stati determinati il rilevamento di MMc e il livello di MMc, alla nascita e durante l'infanzia senza considerare i fattori impattanti. Successivamente sono stati esaminati i fattori che influenzano il rilevamento e il livello di MMc affermando che tale traffico bidirezionale era positivamente associato all'assenza di HIV materno, alla maggiore compatibilità HLA materno-fetale, al sesso femminile del nascituro, all'allattamento al seno esclusivo e all'avanzare dell'età del neonato. È stato riscontrato poi che la terapia antiretrovirale materna precoce potesse ripristinare parzialmente i livelli di MMc nei neonati esposti all'HIV (non infetti). Al fine di comprendere la conseguenza funzionale di MMc, è stata identificata una correlazione positiva tra la presenza di MMc alla nascita e la polifunzionalità della risposta delle cellule T al vaccino BCG durante la prima infanzia.



OBIETTIVO DELLO STUDIO:

Indagare i fattori associati all'acquisizione e al mantenimento di MMc nei bambini sudafricani, compreso il potenziale impatto dell'HIV materno, la compatibilità HLA materna e infantile, il sesso del bambino e la modalità di alimentazione.

Valutare l'effetto di MMc sulle risposte delle cellule T alla vaccinazione con il bacillo di Calmette-Guerin (BCG) in una coorte di neonati esposti all'HIV (non infetti) e non esposti all'HIV in Sud Africa.

METODI

Coorte

Estrazione del DNA genomico

Identificazione dei polimorfismi materni e valutazione del microchimerismo

Punteggio di compatibilità HLA di classe II materna e infantile

Saggio di stimolazione del BCG su sangue intero

RISULTATI

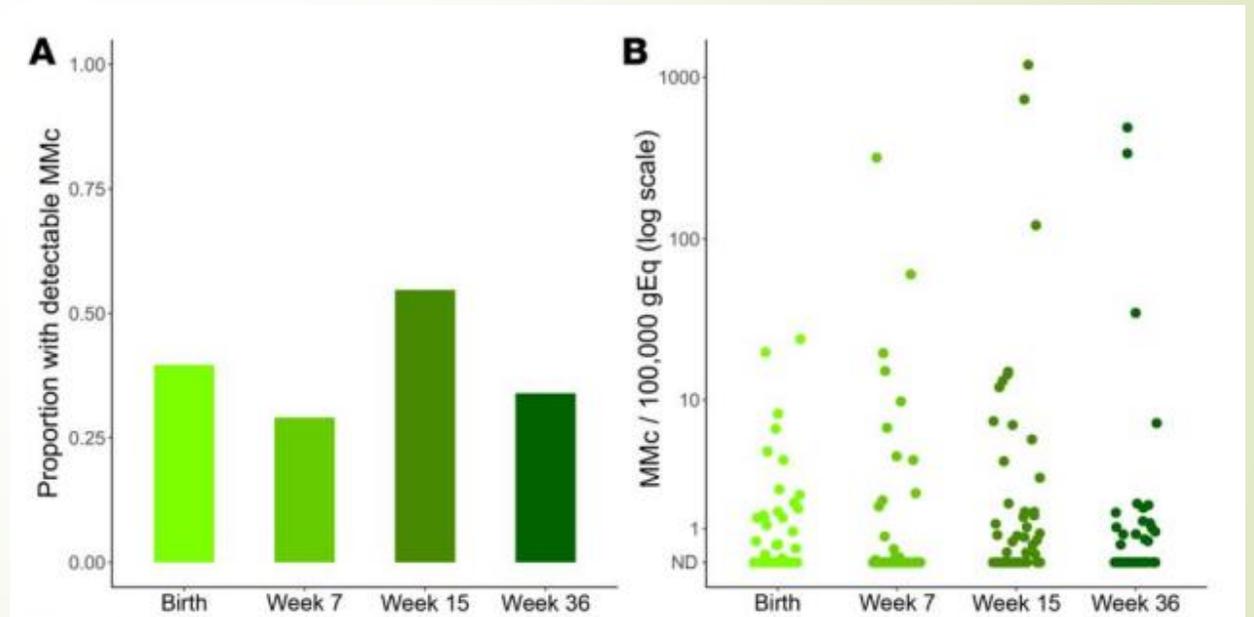
Caratteristiche di coorte

	Totale (n = 58)
Età materna, anni, media (DS)	27 (5.1)
Gravidità, n (%)	
Primigravidi	12 (20.7)
Secondigravidae	25 (43.1)
Multigravità	21 (36.2)
Sesso infantile, femmina, n (%)	26 (44.8)
Peso alla nascita, grammi, media (SD)	3.207 (416)
Età gestazionale al parto, settimane, media (DS)	39.4 (1.37)
Metodo di consegna, vaginale, n (%)	58 (100)
HIV esposto, n (%)	37 (63.8)
Terapia antiretrovirale materna	
Prima della gravidanza, n (%)	20/37 (54.1)
Iniziato durante la gravidanza, n (%)	17/37 (45.9)
Età gestazionale all'inizio, settimane, media (DS)	21 (8.3)
Ceppo BCG utilizzato per la vaccinazione	
BCG-Danimarca, n (%)	39 (67.2)
BCG-Russia, n (%)	19 (32.8)

MMc alla nascita e durante l'infanzia

Per ciascuna analisi sono stati considerati:

- il **rilevamento** di MMc: la percentuale di neonati con MMc rilevabile;
- il **livello** di MMc: la quantità effettiva di MMc.



RISULTATI

MMc alla nascita e durante l'infanzia è influenzato da:

➤ Esposizione all'HIV

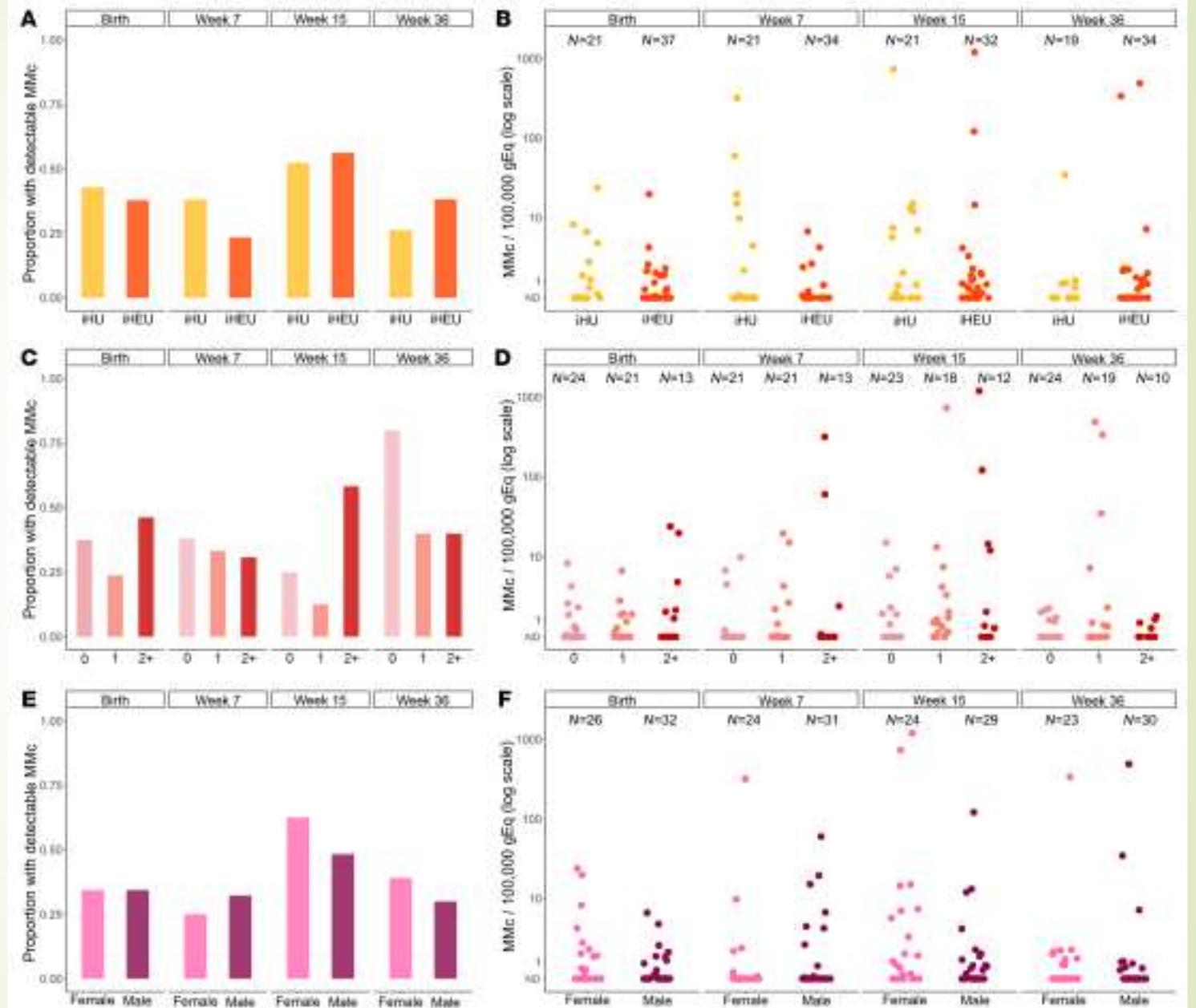
iHU: neonati non esposti all'HIV;

iHEU: neonati esposti all'HIV, non infetti.

➤ Compatibilità HLA materno-fetale

(il punteggio indica il numero di alleli madre-feto condivisi)

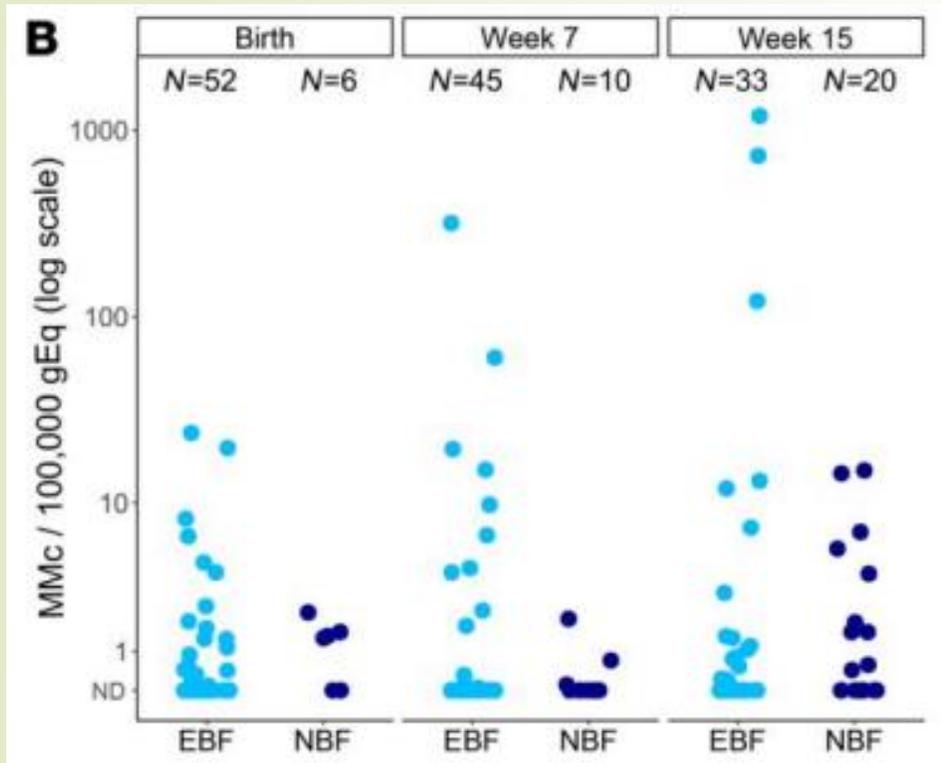
➤ Sesso del neonato



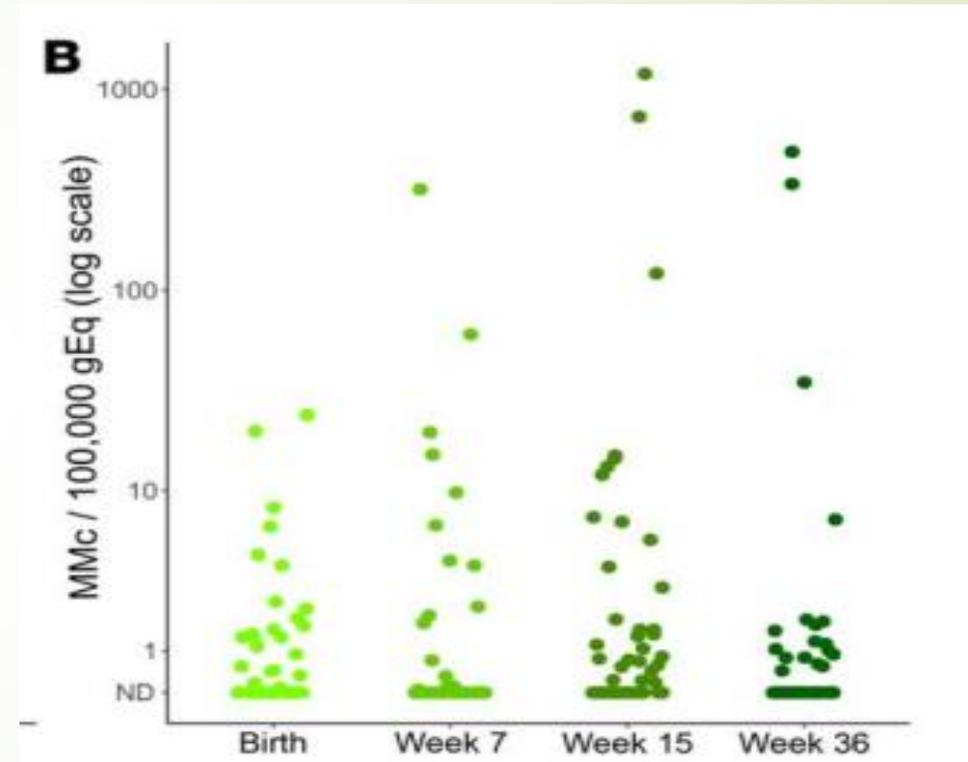
RISULTATI

MMc durante l'infanzia viene inoltre modificato da:

- **Allattamento al seno esclusivo**



- **Avanzare dell'età infantile**



Livello di MMc alla nascita e durante l'infanzia in base alla modalità di alimentazione.

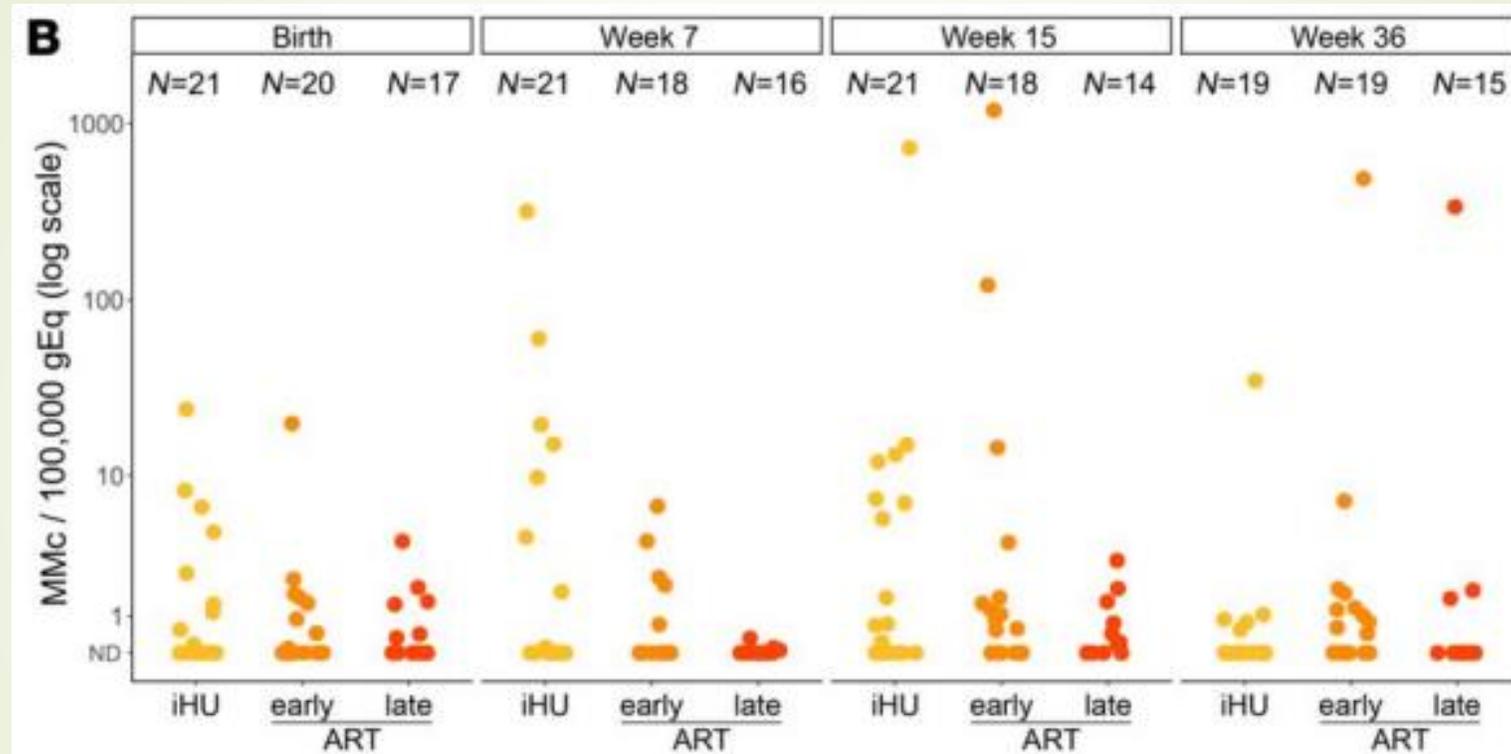
Livello di MMc durante l'infanzia.

EBF: allattamento esclusivamente al seno.

NBF: allattamento non esclusivamente al seno.

RISULTATI

Terapia Antiretrovirale (ART) contro l'HIV



Livello di MMc alla nascita e durante l'infanzia per esposizione all'HIV e durata dell'ART.

iHU: neonati non esposti all'HIV.

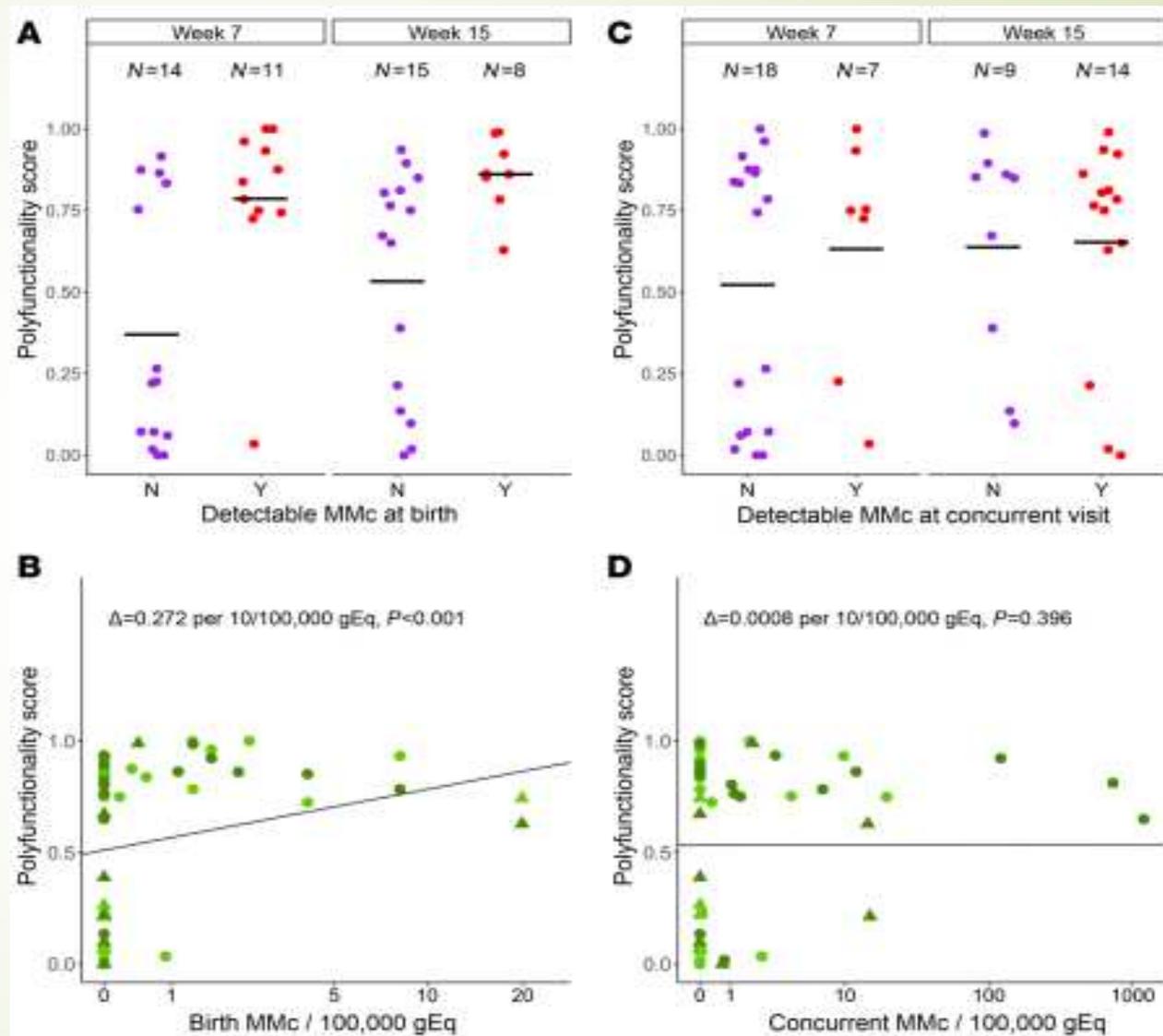
ART early: neonati esposti all'HIV (iHEU), non infetti, le cui madri hanno iniziato la terapia antiretrovirale prima del concepimento.

ART late: neonati esposti all'HIV (iHEU), non infetti, le cui madri hanno iniziato la terapia antiretrovirale durante la gravidanza.

RISULTATI

Si è cercato di determinare se il rilevamento e il livello di MMc al momento della vaccinazione BCG (nascita) potesse predire le risposte dei linfociti T BCG-specifici durante la prima infanzia (settimana 7 e settimana 15).

Polyfunctionality score (**PFS**): rappresenta la qualità (polifunzionalità) delle cellule T antigene-specifiche.



DISCUSSIONI

- **HIV:** il livello di MMc ridotto, conferito dall'esposizione all'HIV, può contribuire a risposte immunitarie anomale e ad un aumento della morbilità infettiva nella prole esposta.
- **COMPATIBILITA' HLA MATERNO-FETALE:** gli HLA di classe II (DRB1 e DQB1) svolgono un ruolo critico nella regolazione immunitaria e l'aumento del grado di compatibilità HLA materna e infantile può portare a una maggiore tolleranza dell'innesto materno.
- **SESSO DEL NASCITURO:** l'aumento dell'accumulo di MMc nelle femmine rispetto alla prole maschile può offrire protezione contro le complicanze nelle gravidanze successive.
- **ALLATTAMENTO AL SENO:** esso svolge un ruolo importante nella protezione dalle infezioni nei bambini attraverso il trasferimento di anticorpi e altri componenti immunomodulatori. La riduzione dell'allattamento al seno, conseguente all'avanzare dell'età o all'introduzione di cibi solidi, potrebbe portare ad una perdita di MMc.
- **ART:** l'ART precoce può normalizzare i livelli di MMc dei soggetti esposti all'HIV attraverso il ripristino dei linfociti T CD4+ materni e il miglioramento della deregolazione immunitaria sistemica o dell'infiammazione placentare.
- **POLIFUNZIONALITA' AL BCG:** le cellule T polifunzionali possono essere indicative della qualità delle risposte immunitarie ai vaccini e sono state associate a una migliore prognosi clinica durante la tubercolosi, l'HIV e altre infezioni rispetto all'entità assoluta delle risposte delle cellule T.

CONCLUSIONI

ALLA NASCITA:

- manca di esposizione all'HIV, maggiore compatibilità HLA e sesso femminile infantile sono positivamente associati a MMC.

BCG:

- sia il rilevamento che il livello di MMC alla nascita erano positivamente associati alla PFS, suggerendo che queste cellule materne possono avere conseguenze funzionali per le risposte immunitarie infantili.

DURANTE L'INFANZIA:

- l'MMc è aumentato fino a un picco a 15 settimane di età;
- MMC è stato positivamente associato alla mancanza di esposizione all'HIV, alla maggiore compatibilità HLA, al sesso femminile e all'allattamento al seno esclusivo.

