



MODIFICAZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO IN GRAVIDANZA

La gravidanza rappresenta un fenomeno fisiologico unico in natura, consistente nella simbiosi tra due individui semi-allogenici; il feto porta infatti un corredo genetico per metà di derivazione paterna. Anni di studi e ricerche hanno solo parzialmente chiarito questo “paradosso immunologico”^{4,7}. Inizialmente, per spiegare la tolleranza della semi-allogenicità del feto, si era ipotizzato che la gravidanza fosse caratterizzata da uno stato di depressione immunitaria, tuttavia, questa ipotesi non è stata successivamente confermata, prova ne sia il fatto che la risposta immunitaria e la memoria immunitaria, dopo vaccinazione o infezione, sono simili nelle donne gravide e in quelle non gravide⁵. Studi successivi hanno evidenziato che il sistema immunitario va incontro piuttosto ad una rimodulazione, che varia a seconda dell'epoca gestazionale⁵.

Le modificazioni del sistema immunitario che intervengono in gravidanza possono essere suddivise sommariamente in due fasi⁴:

- nel 1° trimestre prevale la risposta pro-infiammatoria, per garantire l'impianto e per tollerare la parziale allogenicità del feto;
- nel 2° e 3° trimestre, prevale la risposta anti-infiammatoria, in preparazione al parto.

I meccanismi alla base delle modificazioni della risposta immunitaria sono sia di tipo locale (interfaccia materno-fetale) che sistemico (periferico). In entrambi è fondamentale lo shift

BOX DI APPROFONDIMENTO

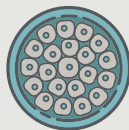
Modificazioni locali



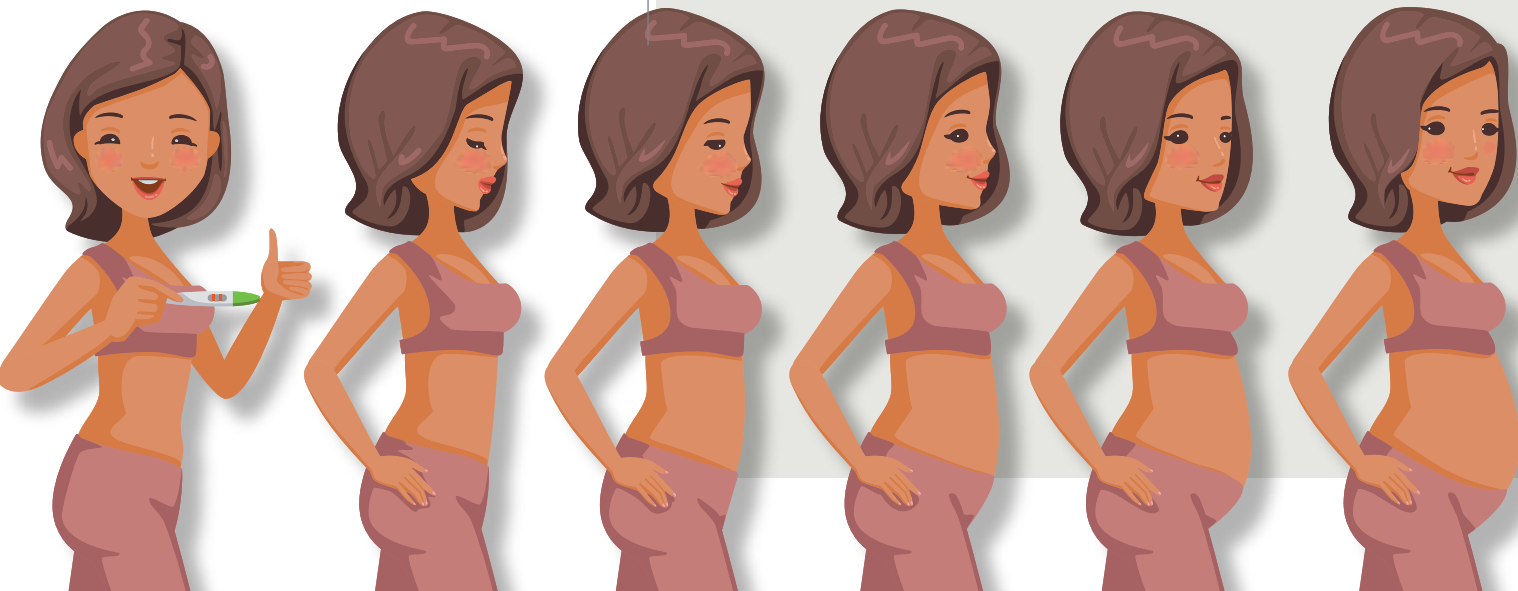
A livello dell'**interfaccia materno-fetale** si instaurano complessi meccanismi di modulazione della risposta immunitaria, soprattutto a carico dell'immunità innata rispetto a quella adattativa. Questi processi subiscono l'influenza ormonale e del clima citochinico locale e inducono uno stato di “tolleranza attiva” della madre nei confronti del feto.^{4,5}



All'inizio della gravidanza, l'endometrio subisce un processo di **decidualizzazione**, caratterizzato dalla proliferazione delle cellule stromali che iniziano a produrre prolattina, a modificare la matrice extra-cellulare ed il pattern di espressione di molecole di adesione e sostanze immunomodulatrici. Ne deriva una consistente modificazione del traffico cellulare locale e della distribuzione delle popolazioni cellulari con **predominanza di cellule natural killer (NK), linfociti T, e macrofagi**.



Nel primo trimestre di gravidanza, i **natural killer uterini (uNK)**, costituiscono il 70% della popolazione linfocitaria a livello locale. Le cellule uNK si caratterizzano per una diminuzione dell'attività citolitica ed un'aumentata espressione di recettori inibitori, raggiungendo il massimo picco entro il 3° mese di gestazione. Il profilo delle cellule uNK è diverso rispetto a quello delle cellule NK periferiche, la loro funzione è complessa e ancora non del tutto chiara; molto probabilmente esse rivestono un ruolo importante nella protezione contro le infezioni e nella modulazione della risposta immunitaria, al tempo stesso intervengono nei complessi meccanismi di regolazione che presiedono al-



le prime fasi di impianto ed ai fenomeni di placentazione mediante la secrezione di svariate citochine⁹. Un altro sottogruppo di cellule immunocompetenti presenti nella decidua materna, con un ruolo rilevante nella risposta immunitaria gravidica, è rappresentato dai *linfociti T*.

Ricordiamo che **le cellule Th1 secernono IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF- α** (*pattern secretorio di tipo 1*). Le citochine di tipo Th1 attivano i macrofagi e sono implicate nelle reazioni cellulo-mediate (immunità cellulare), importanti nella resistenza alle infezioni da patogeni intracellulari e nelle reazioni di citotossicità e di ipersensibilità ritardata. **Le cellule Th2 secernono IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13** (*pattern secretorio di tipo 2*) e sono maggiormente coinvolte nella produzione anticorpale (immunità umorale) e nella resistenza alle infezioni da patogeni extra-cellulari. Le cellule Th1 e Th2 svolgono attività mutualmente inibitoria. **A seconda del prevalere del pattern secretorio di tipo 1 o di tipo 2, la risposta immunitaria risulta diversamente modulata: durante la gravidanza risulta potenziata la risposta umorale (Th2), mentre è attenuata la risposta cellulo-mediata (Th1)**. Inoltre, i diversi pattern secretori hanno un ruolo importante nell'impianto, nel mantenimento della gravidanza e nel travaglio; ad esempio, la diminuzione di IL-10 ed il contemporaneo incremento di IL-2 correlano con l'aborto spontaneo e il parto prematuro (Tab. 1)¹⁰.

L'ipotesi attualmente più accreditata si basa sul fatto che, sia a livello deciduale che nel sangue periferico, durante la gravidanza predomini il pattern secretorio di tipo 2 (*shift* Th1/Th2), sotto l'influenza prevalente, ma non esclusiva, di fattori ormonali. Una volta indotto, lo *shift* Th1/Th2 si mantiene per tutta la gestazione fino alle fasi finali, allorquando si verificano ulteriori modificazioni in prossimità del parto.

Nella fase tardiva della gravidanza, si assiste ad una progressiva diminuzione dei *LT helper* e dei *NK*, che tendono a incrementare nuovamente nel puerperio^{11,12}.

TABELLA 1

Pattern secretori e ruolo delle citochine in gravidanza

Mod. da: Monochio, et al. Riv Med Lab. 2001¹⁰.

Cellule Th1 (produzione IFN- γ , TNF- β , IL-2 e TNF α)

- Favoriscono l'impianto dell'ovulo fecondato
- Favoriscono l'inizio del travaglio
- Proteggono il feto nei confronti di infezioni virali e da *Toxoplasma gondii*
- Correlano con la poliabortività

Cellule Th2 (produzione IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL13)

- Favoriscono la regolare progressione della gravidanza
- Contrastano il parto pretermine o l'aborto spontaneo
- Migliorano alcune malattie autoimmuni durante la gravidanza (SM, AR)

Modificazioni periferiche

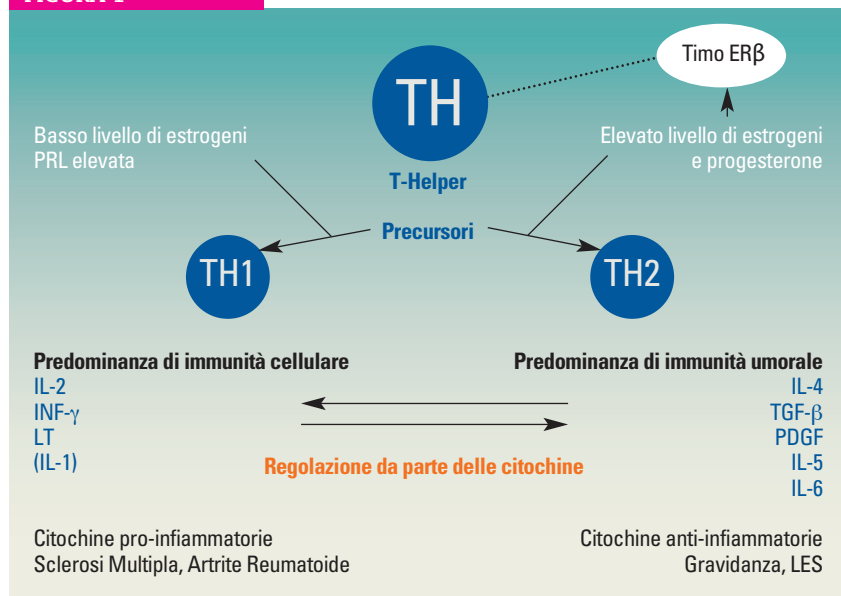
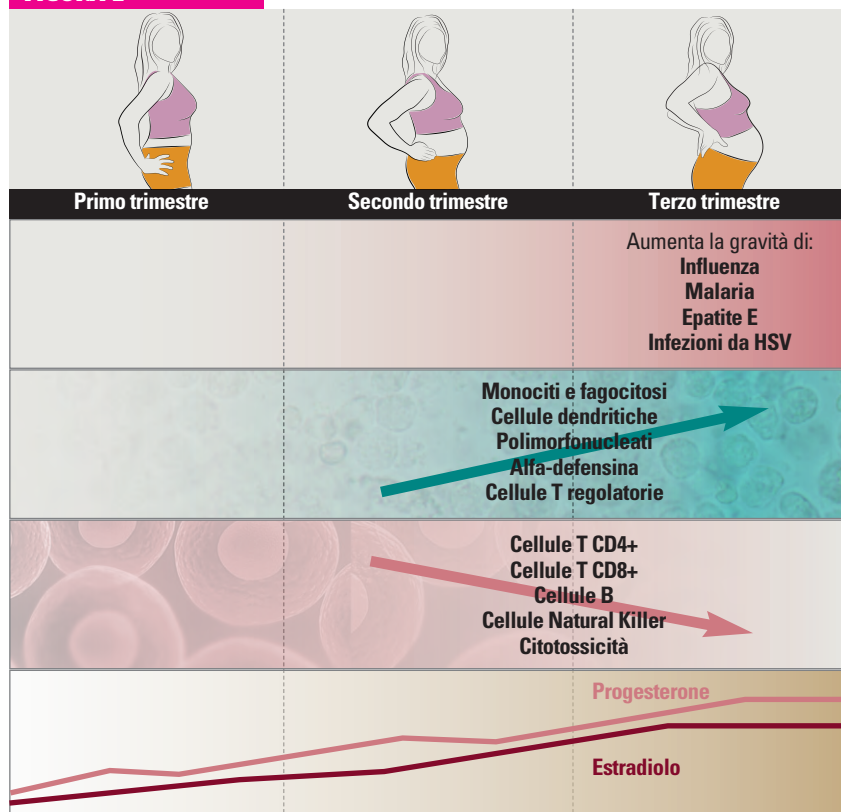


Alle **modificazioni locali** descritte, corrispondono **modificazioni del sistema immunitario materno a livello periferico**, anch'esse **sotto il controllo di ormoni e citochine**. La rilevanza di tali modificazioni è documentata anche dall'effetto della gravidanza sull'attività di malattia di alcune patologie autoimmuni. I casi più emblematici sono rappresentati dall'artrite reumatoide (AR) e dalla sclerosi multipla, che tendono a migliorare, e dal lupus eritematoso sistemico (LES), che tende ad aggravarsi^{2,5,13,14}.



A livello periferico, il numero totale dei linfociti materni rimane sostanzialmente stabile per tutta la durata della gravidanza, con una diminuzione relativa dei NK. Anche nei NK periferici si osserva una diminuita attività citolitica, così come a livello deciduale. Sebbene lo *shift* Th1/Th2 sia decisamente più consistente a livello dell'interfaccia materno-fetale, esistono evidenze crescenti che tale polarizzazione caratterizzi anche le cellule del sangue periferico della madre, come dimostrano i dati ottenuti in condizioni di poliabortività, ove tale *shift* non si realizza¹³.



Figura 1 Regolazione endocrina della risposta immunitaria.Mod. da: Ragusa et al. Lupus. 2004¹⁵**FIGURA 1****FIGURA 2**

Th1/Th2 (pattern secretorio di tipo 2), che garantisce la tolleranza immunologica madre-bambino fino al momento del parto.

Il pattern secretorio di tipo 2 potrebbe essere responsabile dell'alterata risposta alle infezioni virali respiratorie o agli autoantigeni, spiegando l'aumentata suscettibilità ad alcune infezioni e la loro maggiore gravità in gravidanza, come ad esempio l'influenza stagionale⁴. Ogni perturbazione del delicato equilibrio tra le varie popolazioni cellulari immunocompetenti, sia a livello periferico che deciduale, unitamente al difettoso funzionamento di uno o più dei molteplici meccanismi che presiedono alle strategie di protezione del feto nei confronti del sistema immunitario materno a livello placentare, rappresentano altrettante potenziali cause di uno sfavorevole esito gestazionale⁸.

Un ruolo particolarmente importante nella rimodulazione del sistema immunitario in gravidanza è sostenuto dagli ormoni sessuali (Fig. 1 e 2)^{5,15}.

L'estradolo è in grado di potenziare diversi aspetti sia dell'immunità cellulare che umorale⁵. In generale, basse concentrazioni di estradiolo promuovono l'immunità cellulo-mediata, in particolare la risposta Th1, mentre elevate concentrazioni di estradiolo incrementano la risposta dei Th2 e l'immunità umorale⁵. Il progesterone è in grado di determinare una soppressione della risposta immunitaria materna e di alterare il rapporto Th1/Th2, con uno *shift* verso la risposta Th2^{5,15}.

Figura 2 Variazioni dei livelli ormonali e del sistema immunitario (SI) in gravidanza. Nel 2° e 3° trimestre di gravidanza, diminuisce l'attività delle cellule T, dei NK e probabilmente delle cellule B, mentre i livelli di -defensine (peptidi che lisano le membrane dei batteri), monociti, cellule dendritiche,

polimorfonucleati aumenta. Questi eventi sono correlati agli aumentati livelli di ormoni sessuali femminili e ad essi è verosimilmente riconducibile la maggiore suscettibilità in gravidanza di alcune infezioni.
Mod. da: Kourtis et al. NEJM, 2014².