

Immunità ed autoimmunità: caratteristiche di genere

Maria Cristina Maggio



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

“Sesso” e “genere”: differenza semantica o biologica?

- Sesso: differenze cromosomiche (46,XX; 46,XY), genetiche, ormonali, biologiche
- Genere: differenze sociali, comportamentali e culturali
- Entrambi i fattori cooperano nel regolare la risposta immune di un individuo.

Le differenze di genere influiscono su vari aspetti della vita di un individuo, stimoli ambientali, accesso alle cure e ai programmi di promozione della salute: influenzano, pertanto, la differente risposta immune nei due sessi.

(Oertelt-Prigione S. Autoimmune Rev, 2012)



“Sesso” e “genere”: differenza semantica o biologica?

- Alcune differenze della risposta immune fra i due sessi sono presenti durante tutta la vita, altre solamente nell'arco temporale che va dalla pubertà all'andropausa o menopausa: geni ed ormoni sono coinvolti.
- Esposizione precoce a fattori ambientali influiscono sul microbiota intestinale e hanno effetti sul sistema immune in modo dipendente dal sesso.

(Klein SL et al. Nat Rev Immunol. 2016)

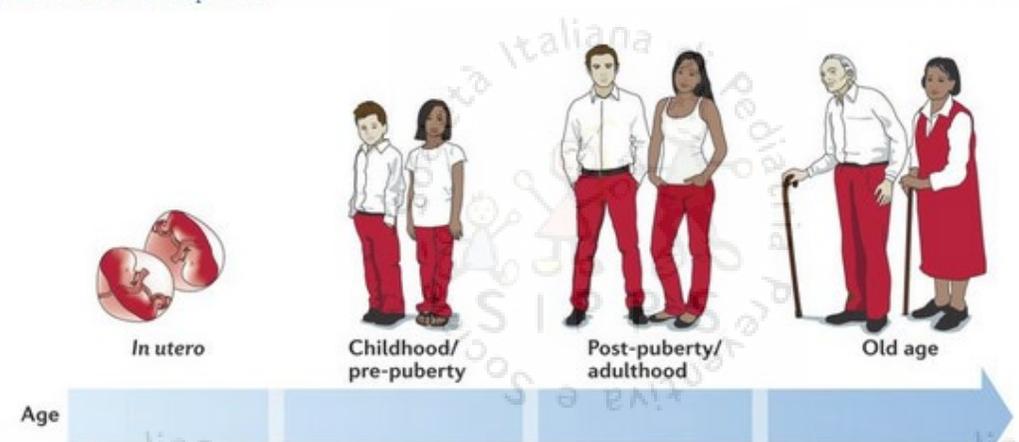




Cambiamenti della risposta immune adattativa nel corso della vita

(Klein, S., et al., Nat Rev Immunol, 2016)

From: Sex differences in immune responses



Age	In utero	Childhood/pre-puberty	Post-puberty/adulthood	Old age
Innate immunity	<ul style="list-style-type: none"> Increased inflammatory responses in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in males ↑ NK cells in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in females ↑ NK cells in males 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Inflammation in males ↑ IL-10 in females ↑ NK cells in females
Adaptive immunity	<ul style="list-style-type: none"> Increased IgE levels in males 	<ul style="list-style-type: none"> CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cell numbers equal CD8⁺ T cell numbers equal IgA levels in males ≥ females IgM levels in males ≥ females IgG and IgM levels equal B cell numbers equal T_{reg} cell numbers in males ≥ females 	<ul style="list-style-type: none"> CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cells ↑ in females CD8⁺ T cells ↑ in males T cell activation/proliferation ↑ in females T_{reg} cells ↑ in males B cells ↑ in females Immunoglobulins ↑ in females 	<ul style="list-style-type: none"> CD4/CD8 ratios and CD4⁺ T cells ↑ in females CD8⁺ T cells ↑ in males T cell activation/proliferation ↑ in females T_{reg} cells ↑ in males B cells ↑ in females Immunoglobulins ↑ in females

Il timo svolge un ruolo cardine con la produzione dei l. T.

I ratti maschi, nelle prime epoche della vita, hanno un timo più grande, > numero di l. T, una diversa distribuzione del linfociti.

Nella razza umana, il sesso femminile (sia nell'infanzia che in età adulta) ha > numero di l. T CD4 e > CD4/CD8.

Immunità in età evolutiva: differenze di genere?

- **Fattori endocrini influiscono sulla risposta immune: estrogeni aumentano e androgeni riducono la risposta autoimmune.**

(Ann Ist Super Sanita, 2016)

- **Fattori genetici, epigenetici, ambientali regolano la risposta immune.**

(Ann Ist Super Sanita, 2016)



Effetti degli ormoni sessuali su immunità innata ed adattativa

(Klein SL et al. *Natur Rev Immunol.* 2016)

From: Sex differences in immune responses

Immune component	Effect of sex hormones*		
	Oestradiol	Progesterone	Androgens
TLRs	↑ TLR4, TLR7 and TLR9	↓ TLR3 and TLR7	↓ TLR4
Macrophages	↑ TLR4	↓ iNOS and NO ↑ FIZZ1 and YM1	↓ iNOS/ NO ↓ TNF
NF-κB	↓ Activity	↓ Activity	↓ Activity
DCs	↑ Activation ↑ TLR7 and TLR9 ↑ CCL2 ↓ CXCL10 ↓ IFNα	↓ CD40, CD80, CD86 and ↑ CD11c ↑ IL 18 and IL 10	ND
Neutrophils	↑ Numbers ↑ Degranulation ↑ Elastase release	ND	↑ Numbers ↓ Kinases and leukotriene formation
NK cells	↑ IFNγ ↑ Granzyme B ↓ FasL	↑ Numbers ↑ Apoptosis (caspase dependent)	ND
Eosinophils	↓ Numbers ↓ Mobilization	↑ Numbers	ND
Inflammatory cytokines	Low oestrogen: ↑ IL 1β, IL 6, and TNF High oestrogen: ↓ L-1β, IL 6 and TNF	↓ TNF and IFNγ ↑ IL 6	↑ IL 1β and IL 2 ↓ TNF
Suppressive cytokines	↑ IL 4, IL 10 and TGFβ	↑ IL 4, IL 5 and TGFβ	↑ IL 10 and TGFβ
Chemokines	↓ CCL2 ↑ CXCL1	↓ CXCL2	↓ CCL3
T _H 1 cells	Low oestradiol: ↑ Activity	↓ Activity	↓ IFNγ
T _H 2 cells	High oestradiol: ↑ Activity	↑ Activity	↑ IL 4 and IL 5 ↓ GATA3
T _H 17 cells	↓ Numbers ↓ IL 17	↓ Percentages	↑ IL 17
T _{reg} cells	↑ Numbers	↑ Percentages	↑ Numbers
CD8 ⁺ T cells	↑ Response	↓ Response	↓ Numbers ↓ Activity
B cells	↑ IgG and IgM	↓ CD80 and CD86	ND
Antibody responses	↑ Response	↑ Total antibody ↓ Autoantibodies	↓ Response

Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- Gli ormoni sessuali hanno effetti differenti che dipendono non solo dalla concentrazione sierica, ma anche dal tipo cellulare e dai recettori espressi sulle cellule.
- **E2 ad alte concentrazioni:** azione anti-infiammatoria tramite l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1 β , IL-6) e l'attivazione dei NK, inducendo l'espressione di citochine anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, TGF- β) che favoriscono l'attivazione dei Th2 e Treg.
- **E2 a basse concentrazioni:** stimola TNF, IFN- γ , IL-1 β e NK;
- **E2 a basse e ad alte concentrazioni:** stimola la produzione di anticorpi.

(Ann Ist Super Sanita, 2016)



Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- La **Prolattina** stimola la produzione di anticorpi, regola la maturazione dei l. T CD4+, delle citochine pro-infiammatorie.
- Il **Progesterone** promuove lo switch da un fenotipo prevalentemente pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio sia attivando la differenziazione dei linfociti che inibendo i NK.
- Il **Testosterone** inibisce la produzione delle citochine pro-infiammatorie, la differenziazione dei l. Th1, la produzione di anticorpi, l'attività citotossica dei NK. Stimola la produzione delle citochine anti-infiammatorie.

(Ann Ist Super Sanita, 2016)



Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- E2 promuovono la differenziazione dei monociti in cellule dendritiche di tipo infiammatorio, che mostrano un'incremento della produzione di **IFN α** , **citochine pro-infiammatorie**, del segnale dei toll like receptors (TLR7 e TLR9), con una maggiore esposizione degli antigeni ai I. T.
- Questo contribuisce alla maggiore attività dell'IFN di tipo I nel sesso femminile.

(Ann Ist Super Sanita, 2016)





- E2 in maggiori concentrazioni in fase pre-ovulatoria determinano > numero di I. B produttori di Ig.
- E2 stimolano lo switch da IgM a IgG.

(Ann Ist Super Sanita, 2016)

**Autoimmunità in età evolutiva:
differenze di genere?**

Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- Adolescenti con ipogonadismo hanno > concentrazioni di citochine infiammatorie (IL-1 β , IL-2, TNF), Ig, CD4/CD8 rispetto ai soggetti con normale sviluppo puberale o che assumono dosi sostitutive di androgeni.

(Malkin CJ et al. J Clin Endocrinol Metab, 2004)



Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- La dimostrazione dell'effetto degli **ormoni sessuali sull'autoimmunità** si evidenzia durante la gravidanza: elevati livelli di E2 e Progesterone. **La tolleranza immunologica materno-fetale** è essenziale per mantenere la gravidanza.
- Dopo l'impianto, avviene lo shift da Th1/Th17 (che promuoverebbero il rigetto) a Th2/Treg (che promuovono la tolleranza) ed inibizione della citotossicità NK.

(Klein SL et al. Natur Rev Immunol. 2016)



Autoimmunità in età evolutiva: differenze di genere?

- La gravidanza è associata a ricadute in corso di LES (per attivazione di Th2 e incremento della produzione di autoanticorpi).
- Al contrario, si ha una ridotta attività di malattia per AR e Sclerosi Multipla (patologie indotte da Th1).

(Klein SL et al. Natur Rev Immunol. 2016)



Autoimmunità e differenze di genere: quali le cause?

- Target importanti dell'azione degli estrogeni tramite i recettori nucleari regolano la produzione di Ig con differenze significative nei due sessi.

(Int Immunol, 2018)



Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei cromosomi

- S. di Turner: un cromosoma X in meno e tanta autoimmunità in eccesso, ma minore incidenza di LES.
- S. di Klinefelter: un cromosoma X in più e tanta autoimmunità in eccesso.
- 47,XXX e condizioni con copie aggiuntive di X: aumentato rischio di LES, S. di Sjogren.
- **Ruolo pro-autoimmune del cromosoma X**
- **Ruolo protettivo del cromosoma Y**

Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei cromosomi

- Nel sesso femminile, l'inattivazione del cromosoma X avviene in modo *random* nelle cellule: in alcune la X materna, in alcune la X paterna.
- Questo consente di «**compensare la dose**», fra i due sessi, dei geni espressi sulla X.
- **Meccanismi epigenetici mantengono silente una X.**

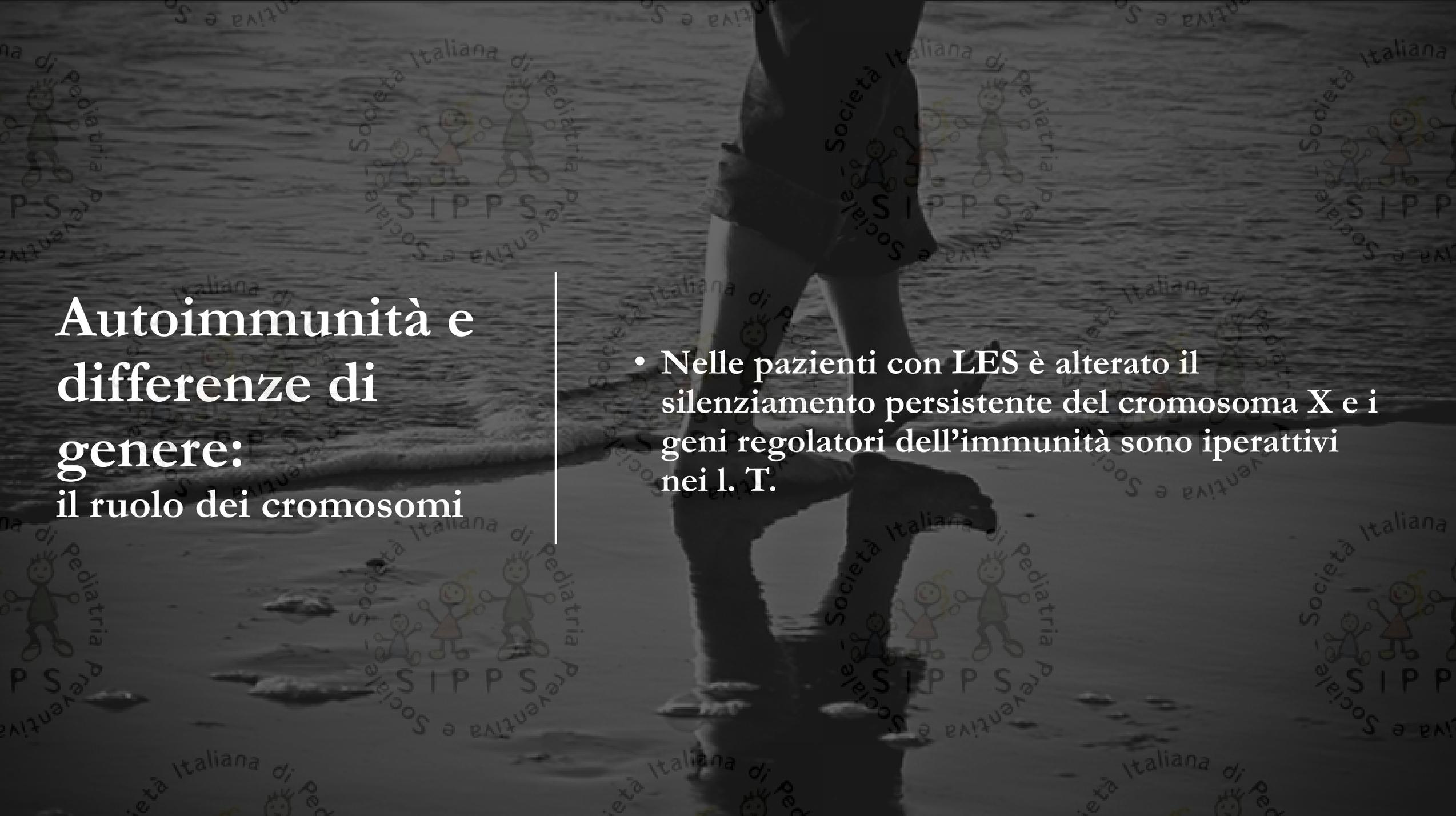
(Syrett CM et al. JCI, 2019)

Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei cromosomi

- **L'inattivazione del cromosoma X non è completa:** circa il 15% dei geni sfugge all'inattivazione, determinando una iperespressione, nel sesso femminile, di alcuni geni *X-linked*.
- **Il cromosoma X codifica molti geni che regolano l'espressione immune e la cui iper-espressione influisce su eventuali pattern autoimmuni:**
 - CD40
 - Il recettore delle chemochine CXCR3
 - FOXP3
 - toll-like receptor (TLR)7 e TLR8
 - R. γ per IL-2
 - BTK
 - R. per IL-9

Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei cromosomi

- S. di Klinefelter risponde con una più elevata produzione di Ig, l. B, l. T CD4, > rapporto CD4/CD8 rispetto ai soggetti 46,XY ma simile ai soggetti 46,XX.
- S. di Turner: hanno < l. B, l. T, < IgM e IgG rispetto ai soggetti 46,XX.

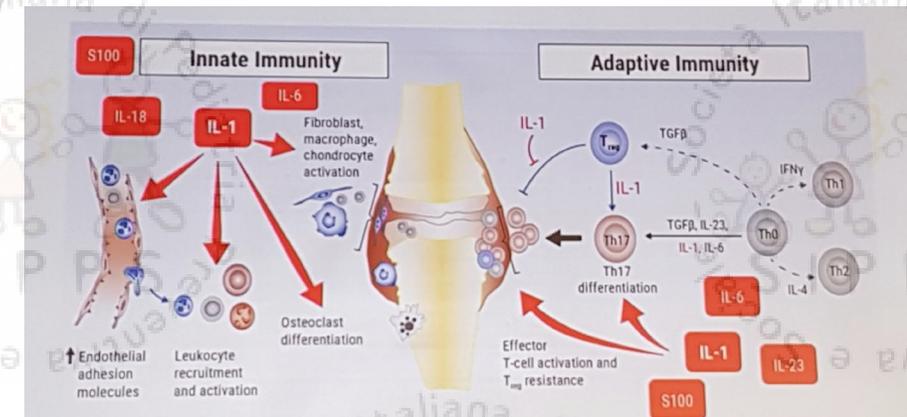


Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei cromosomi

- Nelle pazienti con LES è alterato il silenziamento persistente del cromosoma X e i geni regolatori dell'immunità sono iperattivi nei l. T.

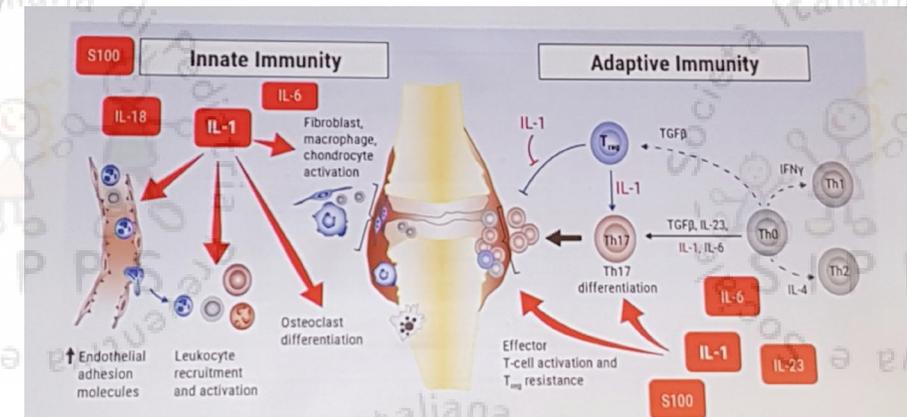
Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei microRNA

- miRNA sono brevi sequenze non codificanti che regolano l'espressione dei geni a livello post-trascrizionale, legandosi ai geni bersaglio e inducendone la degradazione o l'inibizione del mRNA.
- Hanno un ruolo cruciale nel regolare immunità innata e acquisita.
- I miRNA sono espressi diversamente nei due sessi, nei tessuti periferici e nelle gonadi.
- Non ancora noti tutti i meccanismi che regolano questa differenza.



Autoimmunità e differenze di genere: il ruolo dei microRNA

- Molti miRNA (alcuni con un ruolo noto nel regolare immunità ed autoimmunità) sono associati al cromosoma X; solo 2 al cromosoma Y.
- La presenza di un secondo cromosoma X influisce sulla produzione di miRNA e sull'aumentato rischio autoimmune nel sesso femminile.
- E2 regola l'espressione dei miRNA in diversi tipi cellulari e tessuti.
- I miRNA regolano la sintesi di molecole che sono coinvolte nei segnali E2-indotti nel regolare la risposta immune.
- **I miRNA nelle patologie autoimmuni correlate al sesso: nuovi target terapeutici?**



Autoimmunità e microbiota intestinale

Il microbiota intestinale regola la risposta immune.

Il Sistema immunitario influisce sulla composizione del microbiota intestinale.

Queste interazioni hanno influenze significative sullo sviluppo di patologie infiammatorie ed autoimmuni.



Autoimmunità e microbiota intestinale

Gli ormoni sessuali possono influire sulla composizione del microbiota intestinale:

la composizione del microbiota solamente dopo la pubertà presenta differenze nei due sessi.

Pochi dati nell'uomo sull'influenza del microbiota nel regolare e nell'esser regolato dalla produzione di ormoni sessuali, nello sviluppo di patologie infiammatorie ed autoimmuni.



Autoimmunità, estroprogestinici e fitoestrogeni

- **Estrogeni ambientali possono svolgere un ruolo additivo agli effetti di estrogeni endogeni nel regolare la risposta immune.**
- **In quest'ottica, va valutata la terapia sostitutiva con ormoni sessuali in pazienti con ipogonadismo e l'assunzione di contraccettivi EP quali regolatori e/o induttori del rischio di sviluppare patologie autoimmuni.**



Risposta immune e sesso

Immune component	Characteristic	Sex difference
<i>Sex differences in the innate immune system</i>		
TLR pathways	TLR pathway gene expression	Higher in females
	TLR7 expression	Higher in females
	IL-10 production by TLR9-stimulated PBMCs	Higher in males
APCs	APC efficiency	Higher in females
Dendritic cells	TLR7 activity	Higher in females
	Type 1 interferon activity	Higher in females
Macrophages	TLR4 expression	Higher in males
	Activation	Higher in females
	Phagocytic capacity	Higher in females
	Pro-inflammatory cytokine production	Higher in males
Neutrophils	IL-10 production	Higher in females
	Phagocytic capacity	Higher in females
	TLR expression	Higher in males
NK cells	NK cell numbers	Higher in males
<i>Sex differences in the adaptive immune system</i>		
Thymus	Size of thymus	Larger in males
T cells	CD4 ⁺ T cell counts	Higher in females
	CD4/CD8 T cell ratio	Higher in females
	CD8 ⁺ T cell counts	Higher in males
	Number of activated T cells	Higher in females
	T cell proliferation	Greater in females
	Cytotoxic T cells	Increased cytotoxic activity in females
	T _H 1 versus T _H 2 cell bias	T _H 2 cell bias in females, T _H 1 cell bias in males
T _{reg} cell numbers	Increased in males	
B cells	B cell numbers	Increased in females
Immunoglobulins	Antibody production	Higher in females

Le differenze in numeri

- 80% delle patologie autoimmuni insorgono nel sesso femminile;
- le patologie autoimmuni, più frequenti nel sesso femminile, hanno un rapporto F:M 2:1 o 3:1;
- tale differenza non è significativa nelle MICI e nel Diabete.
- Sono la quarta causa di disabilità nel sesso femminile.
- Le donne con infezione acuta da HIV hanno 40% in meno di copie virali circolanti degli uomini;
- gli uomini hanno un rischio doppio di decesso per cancro;
- le donne hanno una risposta al vaccino anti-influenzale 2 volte più elevata degli uomini.
- La risposta immune innata e adattativa è più elevata nelle donne.

(Klein SL et al. Natur Rev Immunol. 2016)



- **La differente risposta immune umorale determinata dalla differenza di sesso contribuisce a regolare la differente risposta immune ai vaccini.**
- **Una maggiore risposta anticorpale nel sesso femminile è filogeneticamente conservata e suggerisce un vantaggio per il successo della gravidanza e il trasferimento di anticorpi protettivi al nascituro.**
- **L'altro volto del problema: il sesso femminile ha un $>$ rischio di patologie autoimmuni.**

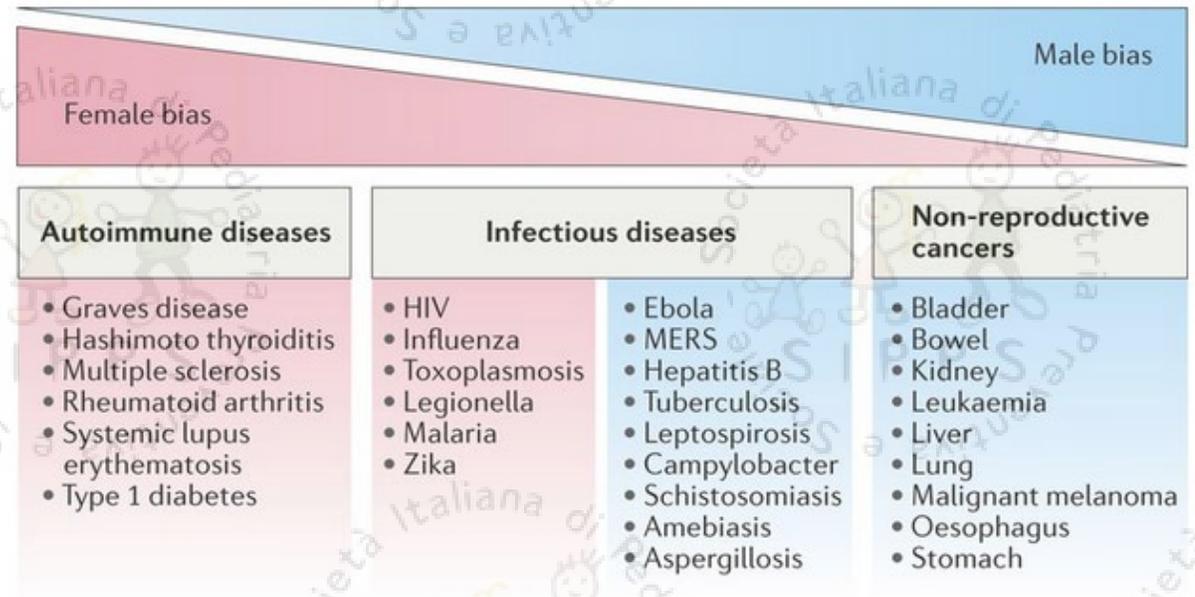
(Fink AL et al. Curr Opin Physiol. 2018)



Differenze fra i due sessi in patologie infettive, infiammatorie, neoplastiche

- Differente suscettibilità a differenti agenti infettivi nei due sessi...

From: Sex differences in immune responses



Nature Reviews | Immunology

Differenze fra i due sessi in utero

- Condizioni fetali sfavorevoli possono influire con meccanismi epigenetici nel determinare l'espressione di geni che regolano la risposta immune.
- Dalla 10 w la gonade maschile produce testosterone: precoce influenza sulla differente risposta immunitaria nei due sessi.
- I feti maschi si adattano allo stress intra-uterino > dei feti femmine.
- La placenta dei pretermine < 32 w tende ad essere più infiammata nei feti maschi
- I neonati maschi hanno livelli di IgE > delle femmine: > rischio di atopia.

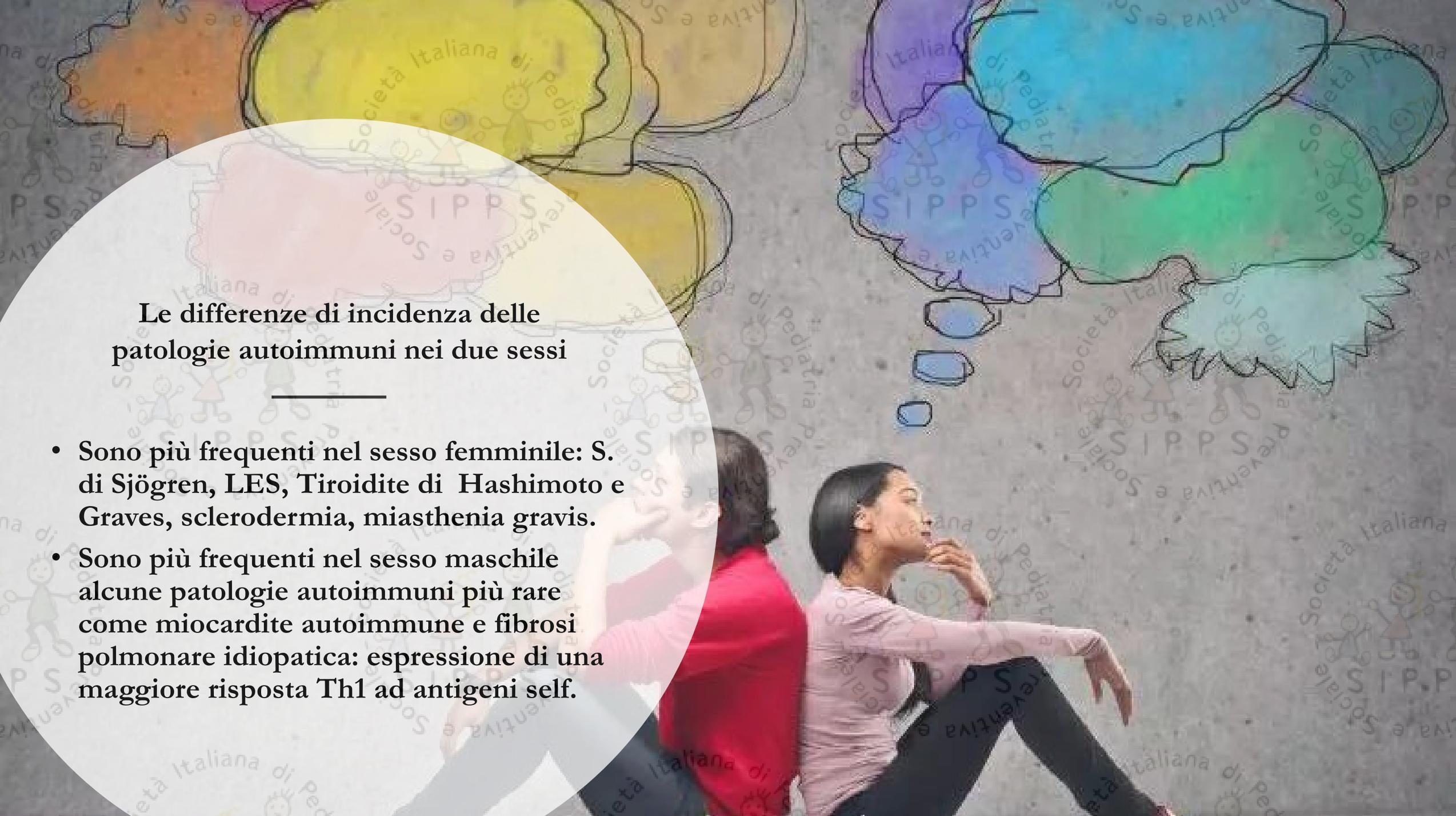


Differenze fra i due sessi in età pediatrica

- Alla nascita, inizia l'incontro con stimoli antigenici continui.
- La “**MINIPUBERTY**” determina una produzione di ormoni sessuali nei primi 2-3 mesi di vita, con influenze significative e precoci sul numero di l.Treg e NK e sul rapporto CD4/CD8.

Differenze fra i due sessi in pubertà

- Gli steroidi sessuali svolgono un ruolo determinante sul sistema immunitario con significative differenze nei due sessi: queste sono responsabili di un differente stato infiammatorio durante la pubertà.
- Dopo l'inizio della pubertà, la risposta infiammatoria è più elevata nelle ragazze.
- Le ragazze continuano ad avere maggior numero di l. T CD4, CD4/CD8 rispetto ai ragazzi, sino all'età adulta.
- I ragazzi hanno e mantengono un maggior numero di l. Treg.
- Anche l'espressione genica si differenzia:
 - le adolescenti hanno un'aumento dell'espressione di geni associati alla risposta immunitaria adattativa (Ig e recettori dei l. B);
 - gli adolescenti hanno un'aumentata espressione di geni associati all'immunità innata (SAA, aptoglobina, etc).
- Durante il ciclo ovarico, le differenti concentrazioni di E2 e progesterone spiegano le fluttuazioni delle manifestazioni cliniche in corso di malattie autoimmuni. I l.Treg hanno concentrazioni massime in corrispondenza con il picco pre-ovulatorio di E2.



Le differenze di incidenza delle patologie autoimmuni nei due sessi

- Sono più frequenti nel sesso femminile: S. di Sjögren, LES, Tiroidite di Hashimoto e Graves, sclerodermia, miasthenia gravis.
- Sono più frequenti nel sesso maschile alcune patologie autoimmuni più rare come miocardite autoimmune e fibrosi polmonare idiopatica: espressione di una maggiore risposta Th1 ad antigeni self.



Sesso e risposta ai virus

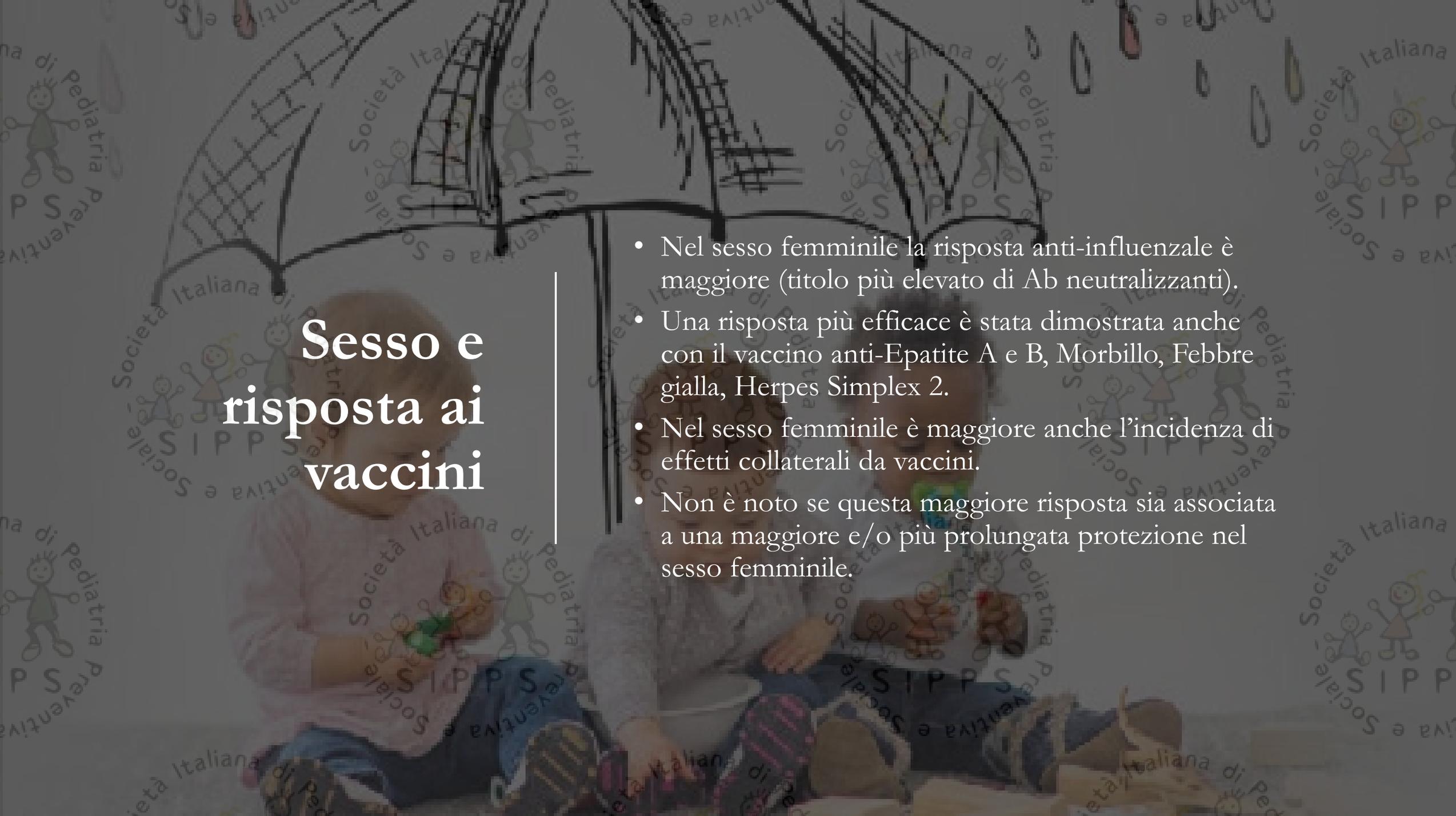
- Nel sesso maschile sono $>$ prevalenza e suscettibilità ad alcune infezioni virali:
 - Epatite B e C
 - HIV
 - Influenza, etc.
- Nel sesso femminile, per la maggior produzione di citochine pro-infiammatorie, manifestazioni cliniche, mortalità e morbilità sono maggiori durante le epidemie influenzali.

Sesso e risposta ai virus

- La risposta immune ai virus è maggiore nel sesso femminile: sintomi più gravi.
- Dopo la clearance virale, nel sesso femminile si mantiene una risposta immune più elevata, consegue un rischio maggiore di patologie immuno-mediate.
- Nel sesso maschile è maggiore il rischio di persistenza dell'infezione virale.

(Engler RJ et al. Arch intern Med, 2008)





Sesso e risposta ai vaccini

- Nel sesso femminile la risposta anti-influenzale è maggiore (titolo più elevato di Ab neutralizzanti).
- Una risposta più efficace è stata dimostrata anche con il vaccino anti-Epatite A e B, Morbillo, Febbre gialla, Herpes Simplex 2.
- Nel sesso femminile è maggiore anche l'incidenza di effetti collaterali da vaccini.
- Non è noto se questa maggiore risposta sia associata a una maggiore e/o più prolungata protezione nel sesso femminile.

Sesso, microbiota e risposta ai vaccini

- Il microbiota regola la risposta immunitaria.
- Il microbiota può metabolizzare gli ormoni sessuali con differenze nei due sessi nel determinare la risposta immunitaria.
- Alcuni studi hanno evidenziato una risposta differente ai vaccini orali in relazione all'area geografica: possibile determinazione da parte del microbiota.
- *(Quadri F. Vaccine, 2013)*





Sesso, microbiota e risposta ai vaccini

- **Probiotici somministrati contemporaneamente ad alcuni vaccini (Epatite B, Difterite, Tetano, Colera) migliorano la risposta anticorpale al vaccino.**
- *(Prabharaj I et al. Phil Trans R Soc, 2015)*

Grazie!

