



Prossimità e organizzazione delle cure: la medicina generale di domani tra demografia e cronicità

Differenze di genere e vaccini

Anna Ruggieri

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità

Giseg - Lazio

**76° CONGRESSO
NAZIONALE**

7-12 ottobre 2019
Tanka Village - Villasimius (CA)

FI&MG®
Federazione Italiana Medici di Famiglia

Metis®
SOCIETÀ SCIENTIFICA DI MEDICINA

DISPARITA' DI SESSO NELLA RISPOSTA ALLA VACCINAZIONE



• Le donne sono state storicamente sotto-rappresentate nei trials clinici in generale ed in quelli vaccinali

• Ciò può aver portato all'impiego nelle donne di dosaggi inadeguati di farmaci e vaccini

• Nonostante l'evidenza di risposte immunitarie molto diverse a seconda del sesso dei riceventi, i vaccini sono somministrati in modo uguale fra uomini e donne



Table 4 | Sex differences in responses to vaccines in humans

Target group	Vaccine	Sex difference in Immune response	Sex difference in adverse reactions	Age (years)
Children	Hepatitis B	Greater in females	Not defined	<12
	Diphtheria	Greater in females	Not defined	<2
	Pertussis	Greater in females	Not defined	<2
	Pneumococcal	Greater in females	Not defined	6–9
	Rabies	Greater in females	Not defined	6–9
	Measles	Greater in females or equivalent in both sexes	Increased in females	<3
	RTS,S vaccine against malaria	Greater in females	Increased in females	<2
	Human papillomavirus	Greater in females	Increased in females	5–17
	Adults	Influenza	Greater in females	Increased in females
Hepatitis B		Greater in females	Increased in females	>18
Herpes virus		Greater in females	Not defined	>18
Yellow fever		Greater in females	Increased in females	>18
Rabies		Greater in females	Not defined	>18
Smallpox		Greater in females	Not defined	>18
Aged adults	Influenza	Greater in females	Increased in females	>65
	Td/Tdap	Greater in males	Increased in females	>65
	Pneumococcal	Greater in males	Increased in females	>65
	Shingles	Not defined	Increased in females	>65

Flanagan et al.
2017

...le donne sono più immunoreattive degli uomini



Reazioni avverse ai vaccini?



...sono più frequenti nei riceventi di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile

AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) - Report sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini: Reazioni Avverse - report 2015

Fasce di età	Totale [^]		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
<1 mese	3	0,1	1	0,1	2	0,1
1 mese - 1 anno	2.053	54,4	1.045	59,0	993	50,3
2 - 11 anni	622	16,5	313	17,7	304	15,4
12 - 17 anni	183	4,9	90	5,1	93	4,7
18 - 64 anni	558	14,8	194	11,0	358	18,1
≥65 anni	353	9,4	127	7,2	225	11,4
Totale	3.772		1.770		1.975	

[^]comprese 27 segnalazioni con sesso non definito

AIFA (Italian Drug Agency) - Report sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia: Reazioni avverse 2017

Tabella 2. Distribuzione delle segnalazioni inserite nel 2017 per fascia di età e sesso (tutti i vaccini)

Fascia di età	Segnalazioni tutti i vaccini [^]					
	Totale		Maschi		Femmine	
	N.	%	N.	%	N.	%
≤1 anno	3.773	58,8	1.954	62,6	1.819	55,3
2 - 11 anni	1.358	21,2	709	22,7	649	19,7
12 - 17 anni	332	5,2	156	5,0	176	5,4
18 - 64 anni	710	11,1	228	7,3	482	14,7
≥65 anni	239	3,7	76	2,4	163	5,0
Totale	6.412	100	3.123	100	3.289	100

[^] 284 segnalazioni senza informazioni su età e/o sesso

Meccanismi che mediano le differenze fra i sessi nella risposta immunitaria ai vaccini

- ✓ Differenze fra i sessi nella risposta immunitaria
- ✓ Ormoni steroidei
- ✓ Meccanismi di regolazione genetica ed epigenetica
- ✓ Microbiota
- ✓ Infezioni virali latenti/croniche

Differenze fra i sessi nelle risposte immunitarie innate

Studi nei modelli murini e nell'uomo hanno dimostrato che l'attività dei recettori "pattern recognition receptors" (PRRs), che riconoscono specificamente gli antigeni microbici, così come la produzione di citochine infiammatorie (IFN, TNF), la presentazione degli antigeni e la capacità fagocitaria dei macrofagi, sono più elevati nel sesso femminile che in quello maschile, in risposta a diversi antigeni e diversi patogeni

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	Higher in females
Macrophages	Type 1 interferon activity	Higher in females
	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
NK cells	TLR expression	Higher in males
	NK cell numbers	Higher in males

Differenze fra i sessi nelle risposte immunitarie adattative

✓ Sono state riportate e descritte differenze fra i sessi nelle sottoclassi di linfociti (cellule B e cellule T CD4⁺ e CD8⁺).

✓ Le donne (sia bambine che adulte) hanno conte dei CD4⁺ e rapporti CD4⁺/CD8⁺ più elevati degli uomini della stessa età

✓ L'attività e la distribuzione delle sottoclassi di cellule T CD4⁺ differisce fra i sessi. I topi femmina adulti producono livelli più elevati di citochine infiammatorie, Th1, quali IFN γ , rispetto ai maschi.

✓ Indipendentemente dall'età, le femmine tendono ad avere risposte anticorpali più robuste dei maschi, livelli basali di immunoglobuline più elevati ed un maggior numero di cellule B.

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

APC, antigen-presenting cell; IL, interleukin; NK, natural killer; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; T_H, T helper; TLR, Toll-like receptor; T_{reg}, regulatory T. *Based on data from humans and rodents and primary cell cultures.

La differenza fra i sessi nelle risposte immunitarie è conservata nella scala evolutiva in specie animali diverse

Common name	Species	Immune component	Sex difference
 Sea urchin	<i>Paracentrotus lividus</i>	Number of immunocytes, cytotoxic activity, phagocytosis and haemolysis	Greater in females than in males
 Fruit fly	<i>Drosophila melanogaster</i>	Activation of Toll and immune deficiency signalling	Greater in females than in males
 Scorpionfly	<i>Panorpa vulgaris</i>	Haemolysis and phagocytosis	Greater in females than in males
 Wall lizard	<i>Podarcis muralis</i>	Macrophage phagocytosis	Greater in females than in males
 Eurasian kestrel	<i>Falco tinnunculus</i>	Hypersensitivity responses	Greater in females than in males
 Great tit	<i>Parus major</i>	Hypersensitivity responses	Greater in females than in males
 House mouse	<i>Mus musculus</i>	Pro-inflammatory cytokine responses, T cell proliferation and antibody responses	Greater in females than in males
 Rhesus macaque	<i>Macaca mulatta</i>	Pro-inflammatory cytokine responses and antibody responses	Greater in females than in males
 Human	<i>Homo sapiens</i>	Type I interferon activity, T cell numbers and antibody responses	Greater in females than in males

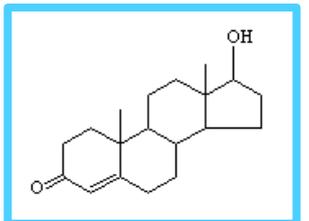
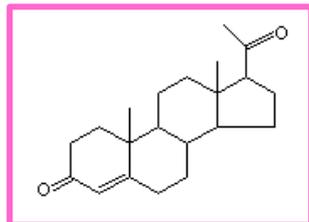
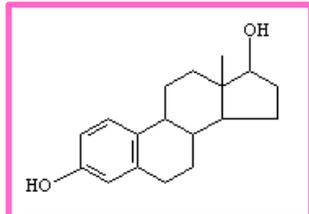


Meccanismi che mediano le differenze fra i sessi nella risposta immunitaria ai vaccini

- ✓ Differenze fra i sessi nella risposta immunitaria
- ✓ Ormoni steroidei
- ✓ Meccanismi di regolazione genetica ed epigenetica
- ✓ Microbiota
- ✓ Infezioni virali latenti/croniche

Gli ormoni sessuali

Gli ormoni sessuali svolgono le loro funzioni interagendo con recettori specifici presenti sulla superficie cellulare



Estrogeni

- Alte dosi: effetto antinfiammatorio
- Basse dosi: effetto pro-infiammatorio

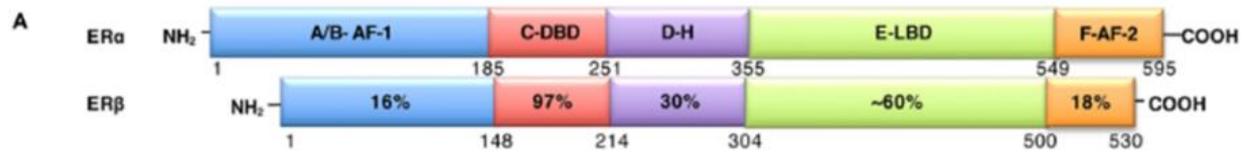
Progesterone

- Effetto antinfiammatorio

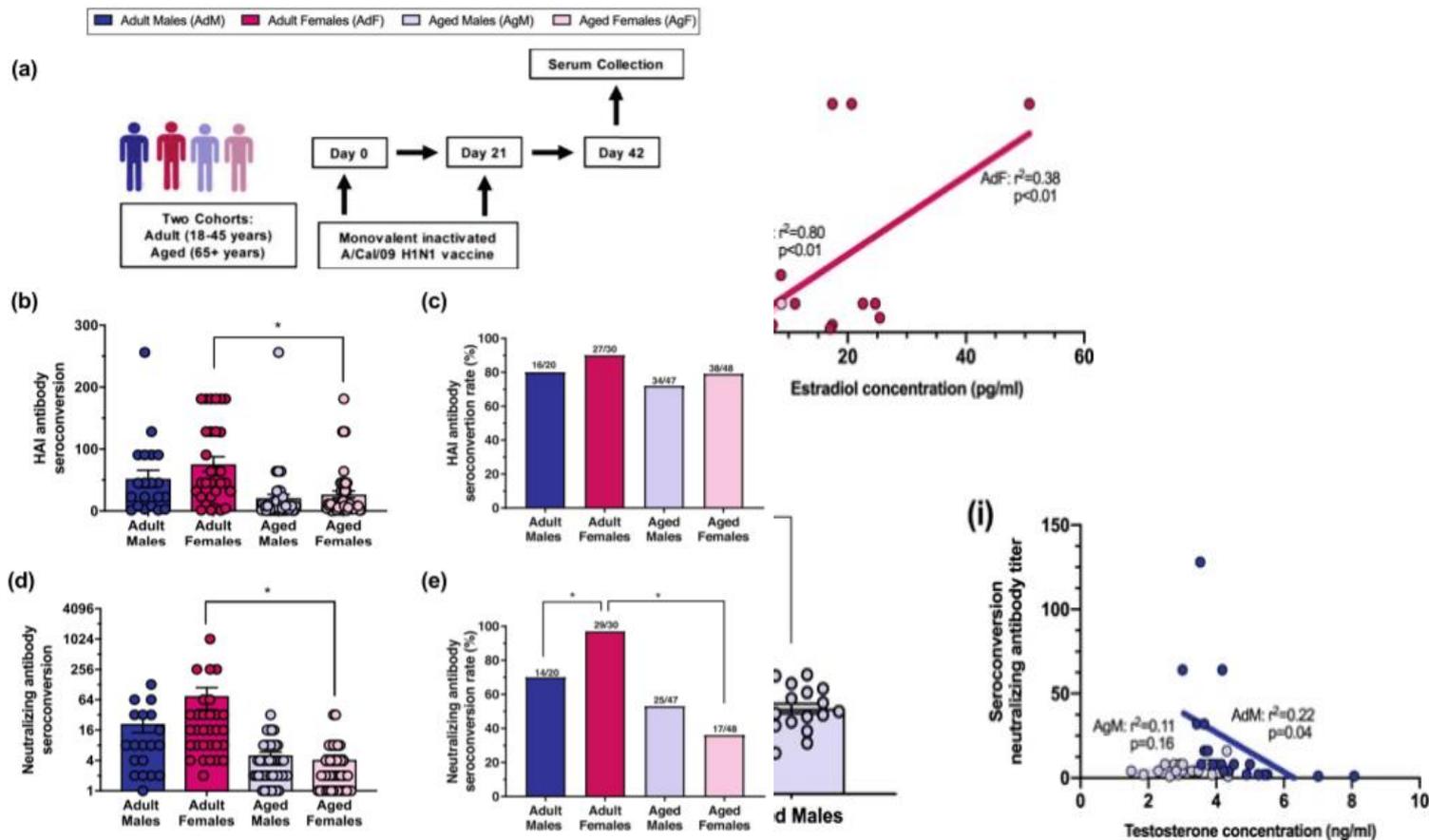
Androgeni

- Effetto immunosoppressivo

ER α
ER β

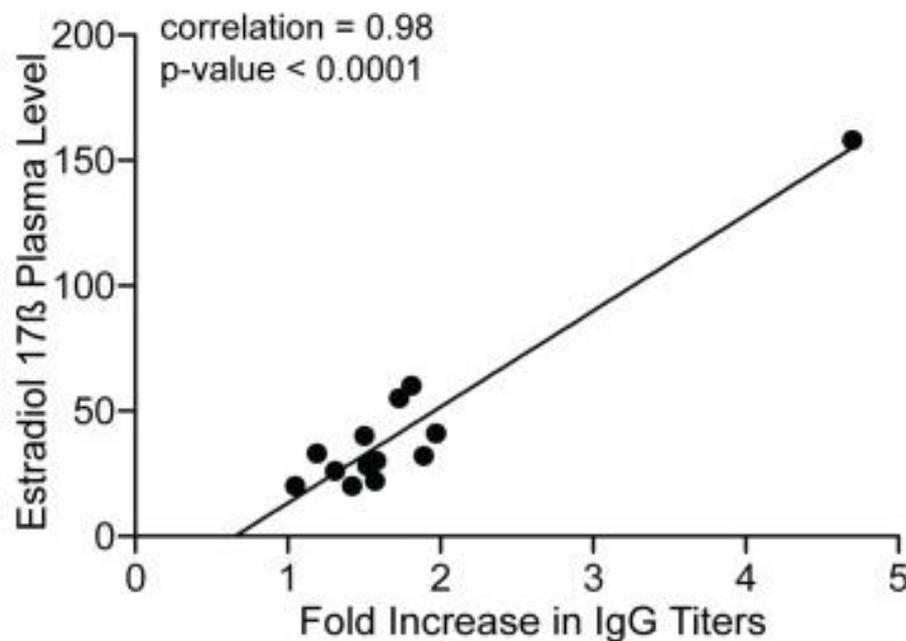


Nelle donne adulte la concentrazione di estradiolo correla con i livelli di sieroconversione, a seguito di vaccinazione influenzale monovalente H1N1 (A/Cal/09)



Potluri T. et al., *NPI Vaccines*. 2019

Vi è una correlazione diretta fra i livelli plasmatici di 17β -estradiolo e l'aumento delle IgG in seguito alla vaccinazione con TIV, nelle donne in menopausa trattate con la terapia ormonale sostitutiva



Engelmann F. et al., PLoS One. 2016

Meccanismi che mediano le differenze fra i sessi nella risposta immunitaria ai vaccini

- ✓ Differenze fra i sessi nella risposta immunitaria
- ✓ Ormoni steroidei
- ✓ Meccanismi di regolazione genetica ed epigenetica
- ✓ Microbiota
- ✓ Infezioni virali latenti/croniche

Cromosomi sessuali

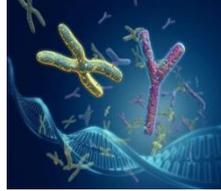
XX vs XY



Le femmine di mammifero possiedono due copie di cromosoma X in ciascuna cellula (a differenza dei maschi, che portano un X e un Y)

- La trascrizione dei geni presenti in entrambi i cromosomi X porterebbe ad una pericolosa sovraespressione dei loro prodotti, che viene così evitata attraverso l' inattivazione di uno dei due.
- Nella quasi totalità dei mammiferi, il cromosoma da disattivare viene scelto a caso fra i due disponibili, e cellule diverse di uno stesso organismo possono avere un differente X attivo (e, conseguentemente, l'espressione di **alleli diversi** per geni presenti in eterozigosi sui due cromosomi).

Fattori genetici: i cromosomi sessuali



Inattivazione del cromosoma X e mosaicismo

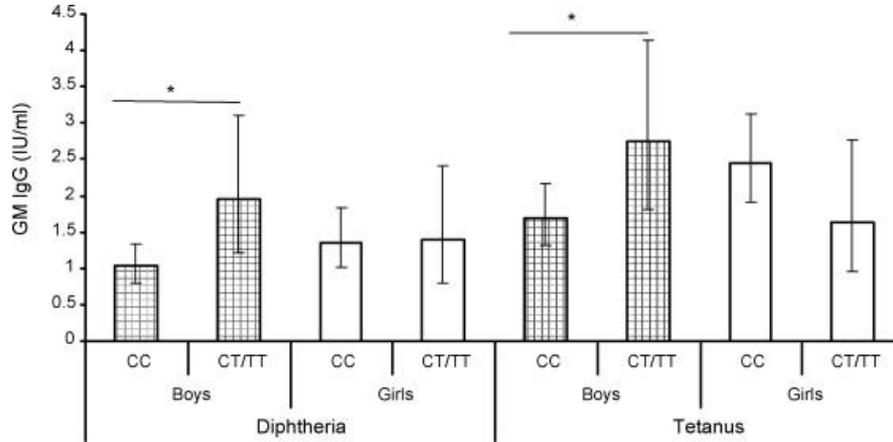
Inattivazione incompleta del cromosoma X (~10%) → sovraespressione di geni localizzati sul cromosoma X

Sul cromosoma X sono codificati oltre 1100 geni, il 5% circa del genoma umano, di cui un gran numero di geni correlati con le risposte immunitarie (interleuchine, TLR7, FOXP3, etc.) e geni regolatori

Qualunque mutazione dannosa, alterazione nei meccanismi di regolazione mediante inattivazione dell'X, o polimorfismo dei geni legati al cromosoma X avranno conseguenze immunologiche diverse fra maschi e femmine, più probabili nei maschi



I polimorfismi nei geni per le citochine hanno effetti sesso-specifici nella risposta ai vaccini



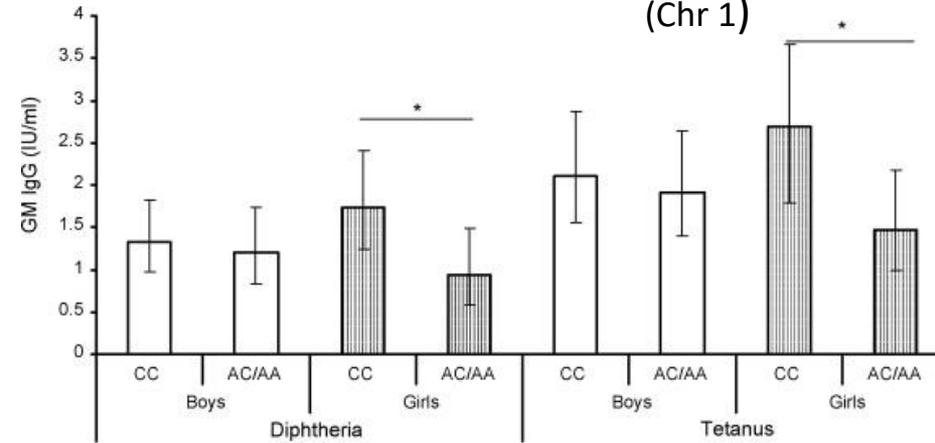
IL-4 C-589T genotype

(Chr 5)

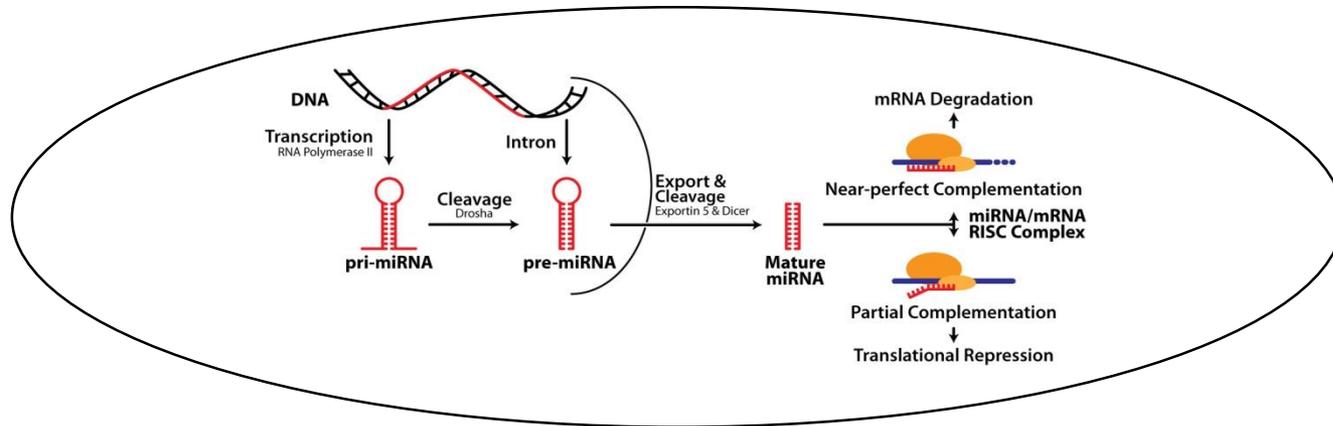
Baynam G. et al., Vaccine 2008

IL-10 A-592C genotype

(Chr 1)

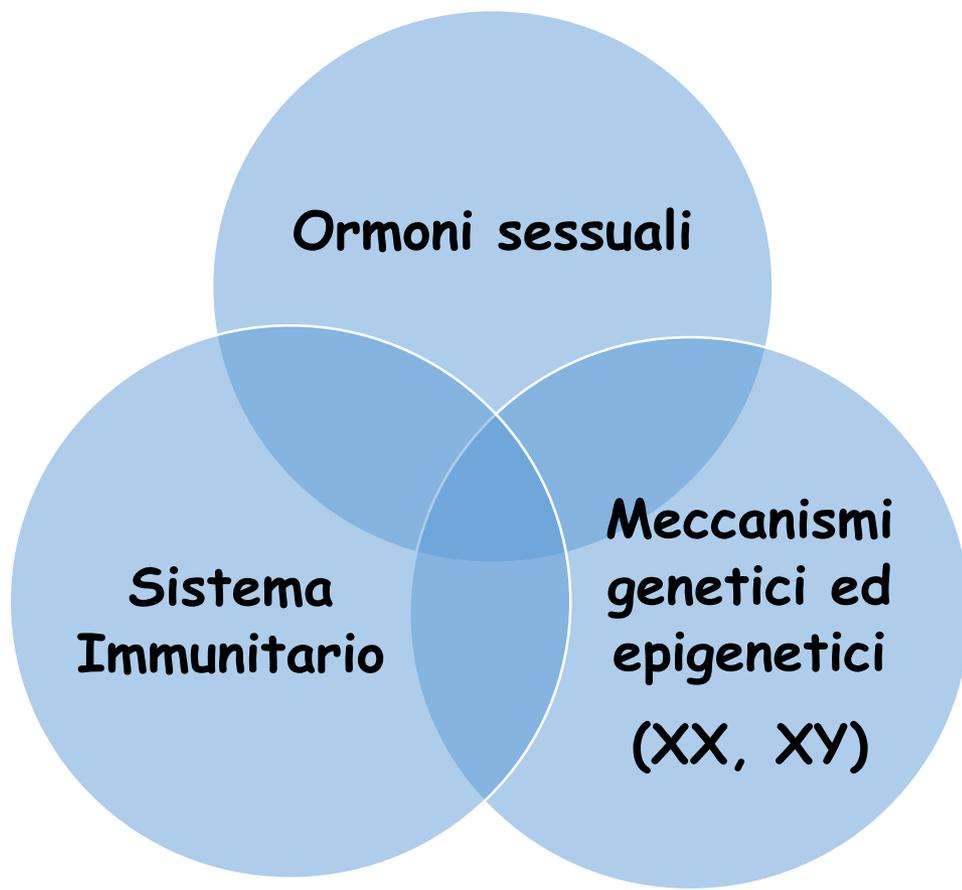


Meccanismi epigenetici: microRNA



- I microRNA sono regolatori negativi dell' espressione genica e della sintesi proteica.
- Alcuni miRs codificati sul cromosoma X regolano l'espressione di molecole del sistema immunitario.
es. miR-18 e miR-19, che potenziano le risposte infiammatorie sono sull'X.
- Il cromosoma X ha la massima densità di microRNA, mentre il cromosoma Y codifica solo 4 microRNA.
- Alcuni microRNAs sono in regioni del cromosoma X che sfuggono al processo di inattivazione dell'X.

L'interazione dei cromosomi sessuali , degli ormoni sessuali e della risposta immunitaria influenzano le differenze fra i sessi nella risposta alle vaccinazioni



Meccanismi che mediano le differenze fra i sessi nella risposta immunitaria ai vaccini

- ✓ Risposta immunitaria
- ✓ Ormoni steroidei
- ✓ Meccanismi di regolazione genetica ed epigenetica
- ✓ Microbiota
- ✓ Infezioni virali croniche

Microbiota umano



- E' l'insieme delle comunità microbiche che vivono da simbionti in diversi habitat dell'uomo: pelle, intestino, genitali, cavità orale.
- La composizione del microbiota varia in relazione a diversi fattori quali : età, sesso, dieta.
- I batteri metabolizzano gli ormoni steroidei e la composizione del microbiota può influenzare la risposta immunitaria in modo sesso-specifico
- Studi pilota hanno suggerito che una maggiore diversità nel microbiota intestinale favorisce una risposta immunitaria protettiva ai vaccini orali contro le infezioni intestinali , quali rotavirus, poliovirus e colera.
- I probiotici aumentano la risposta immunitaria ai vaccini orali
- Nei neonati i probiotici migliorano la risposta immunitaria quando sono somministrati insieme ai vaccini contro difterite, tetano, Haemophilus influenzae B, ed HBV



Le infezioni latenti influenzano l'outcome della vaccinazione

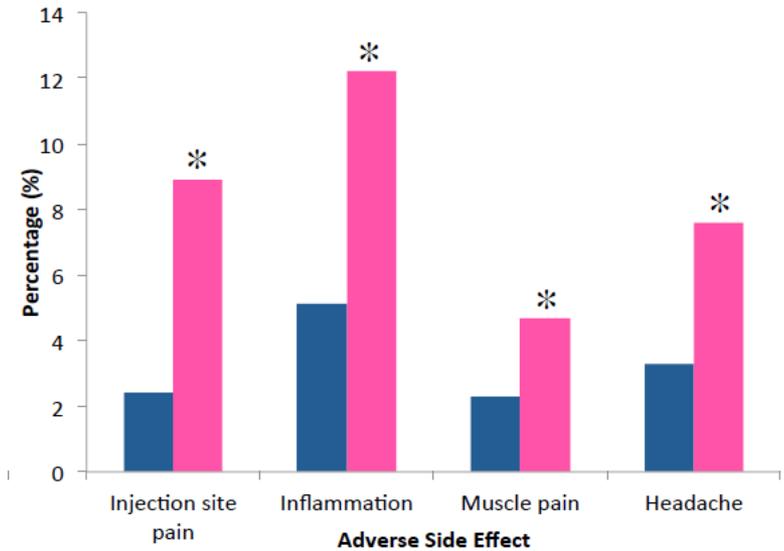
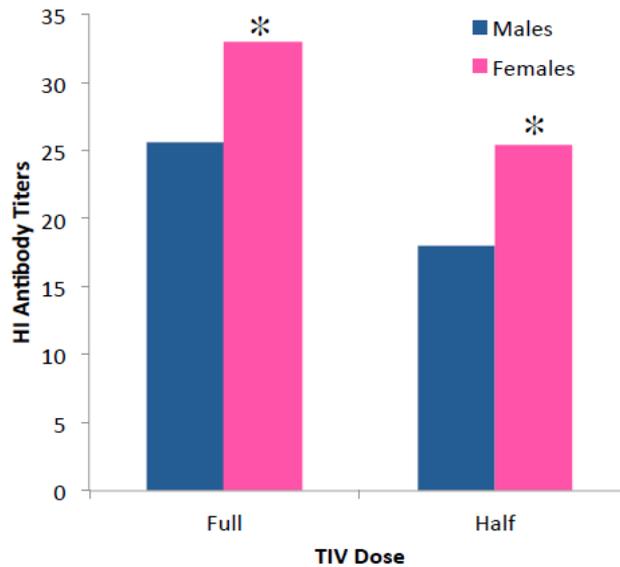
Cytomegalovirus (CMV) , un beta-herpesvirus, infetta la maggior parte della popolazione nell'infanzia e rimane latente e quiescente per tutta la vita.

Nei giovani adulti (uomini e topi) l'infezione da CMV si associa ad elevate risposte anticorpali al vaccino anti-influenza.

Negli adulti, la sieropositività al CMV si associa ad infiammazione cronica e risposte anticorpali più basse ai vaccini anti-influenzali.

L'incidenza dell'infezione da CMV è più alta nelle donne che negli uomini, quindi l'impatto del CMV sulle risposte immunitarie al vaccino anti-influenzale può essere maggiore per i soggetti di sesso femminile.

La risposta al vaccino anti-influenzale stagionale è sesso-correlata



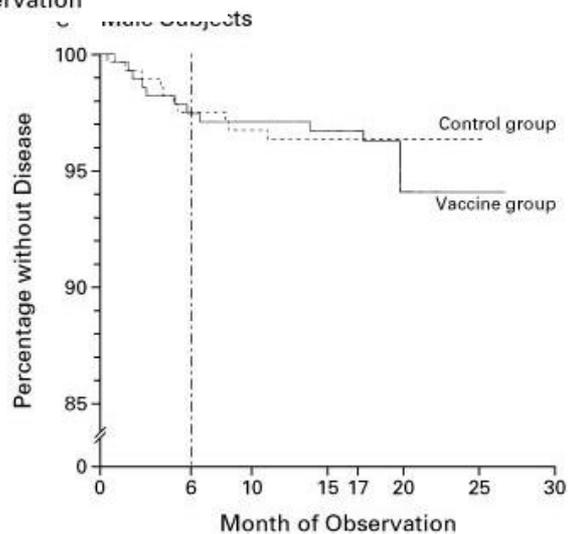
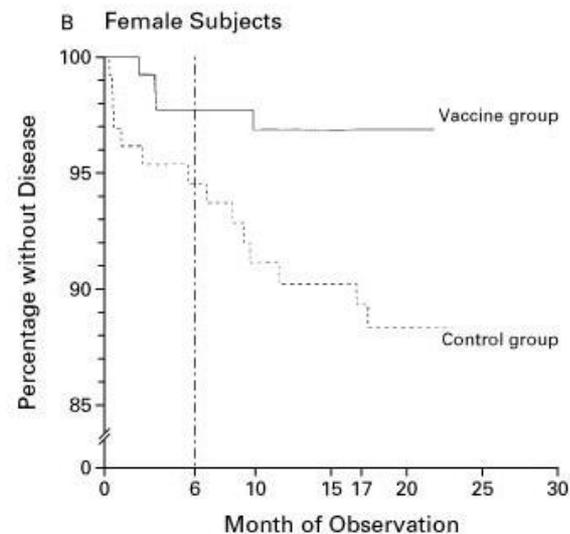
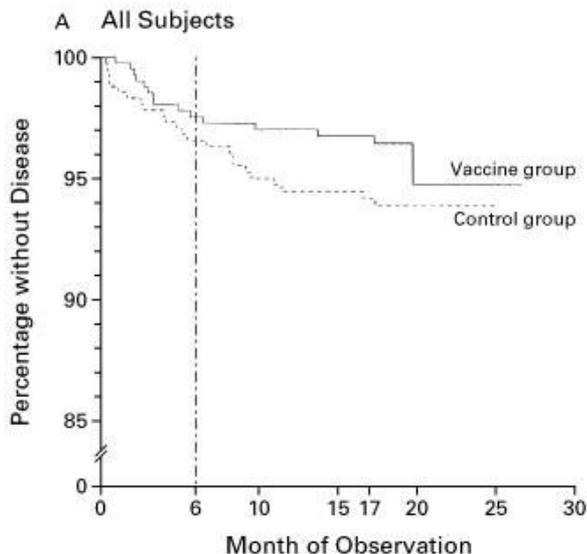
Engler et al. 2008 *Arch Intern Med* 168:2405

- ✓ Nelle donne adulte la risposta anticorpale a metà dose di vaccino trivalente anti-influenzale è equivalente alla risposta anticorpale raggiunta dagli uomini vaccinati con dose intera.
- ✓ Le reazioni avverse sono significativamente più elevate nelle donne vaccinate rispetto agli uomini

Le differenze fra sessi nella risposta ai vaccini influenzano l'efficacia della vaccinazione?

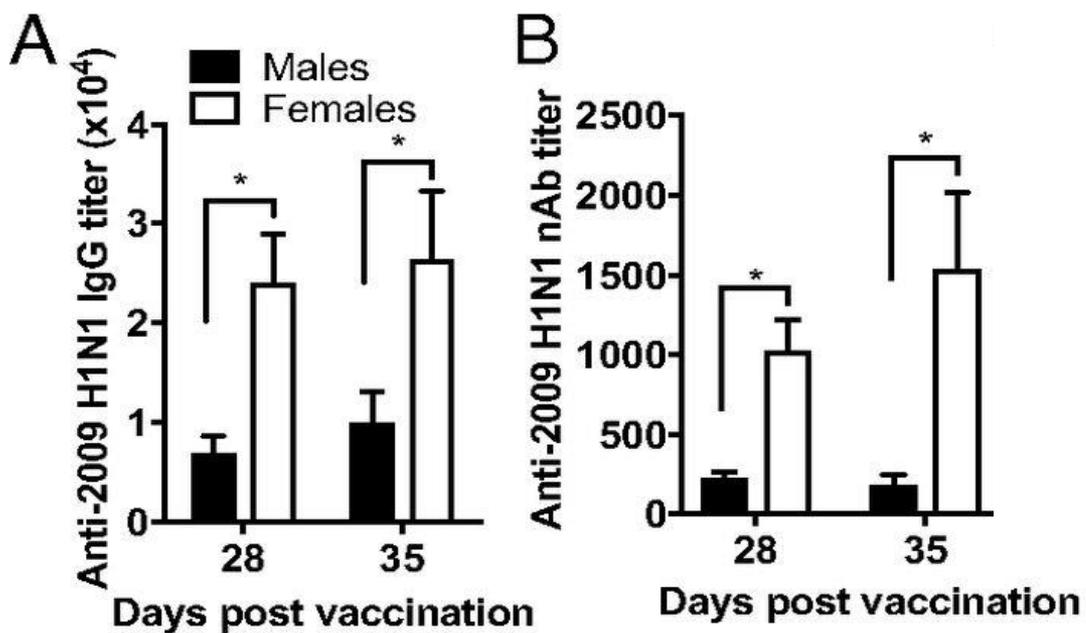


Efficacia del vaccino a subunità per Herpes Genitale (HSV- 1 e -2): l'importanza di disaggregare i dati per sesso



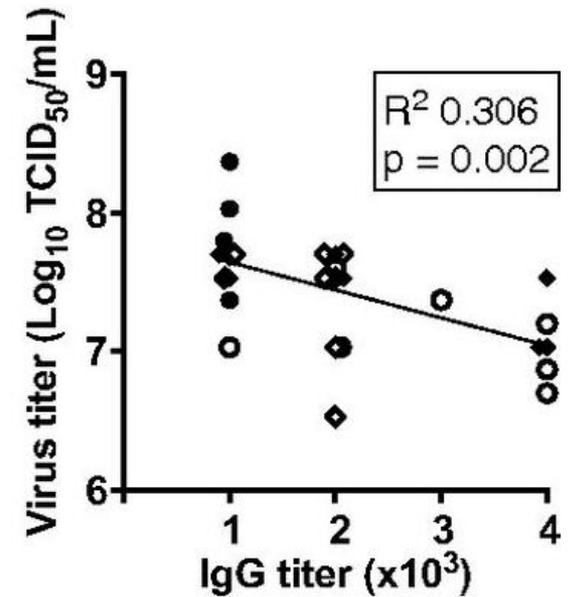
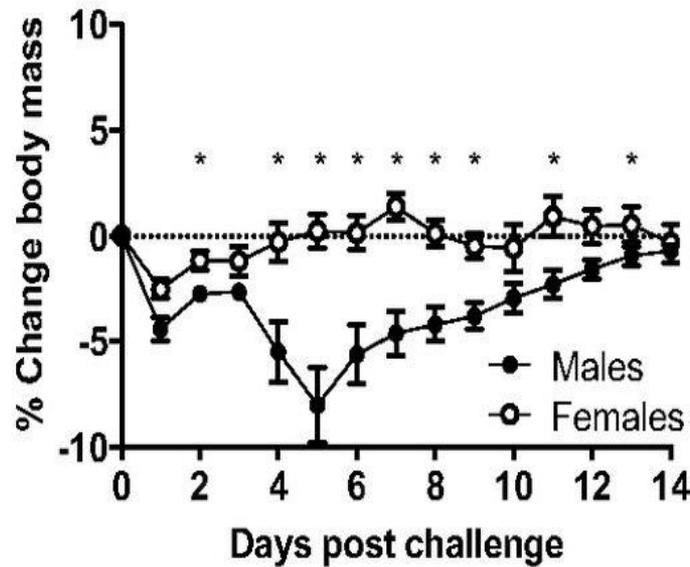
Stanberry LR et al., *N Engl J Med*, 347:1652-1661, 2002

La vaccinazione con virus influenzale H1N1 inattivato induce una maggiore risposta anticorpale nelle femmine



Ashley L. Fink et al. PNAS 2018;115:49:12477-12482

Il challenge con virus influenzale induce minore morbosità nei topi femmina, come indicato dalla variazione della massa corporea, e migliore protezione



L'età a cui si riceve la
vaccinazione può
influenzare la risposta
anticorpale protettiva di
lunga durata?



"Differenze tra i sessi nella risposta alle vaccinazioni: studio pilota sul personale delle strutture sanitarie afferenti ad aree geografiche rappresentative del territorio nazionale"

INAIL - BRIC 2016 ID50

Obiettivo generale:

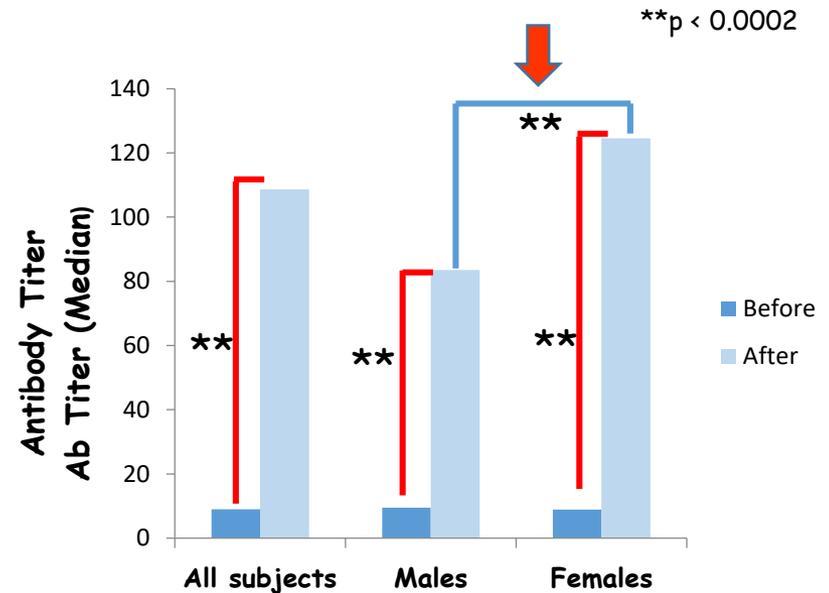
Raccolta di dati relativi ai titoli anticorpali in risposta alle vaccinazioni anti-epatite B, anti-morbillo-parotite-rosolia (MPR), anti-varicella, da lavoratori e lavoratrici del settore sanitario afferenti a tre centri distribuiti sul territorio nazionale

Obiettivi specifici:

- ✓ Raccogliere in un unico data base i dati riguardanti i titoli anticorpali vaccinali al momento dell'assunzione in servizio e, ove disponibili, i titoli anticorpali sequenziali nel tempo, dai lavoratori uomini e donne.
- ✓ Raggruppare i dati in clusters omogenei per tipo di vaccinazione ed intervalli di tempo fra le vaccinazioni e le misure del titolo di anticorpi protettivi, in modo da valutare adeguatamente le differenze nella durata dello stato protettivo in base al sesso ed all'età dei lavoratori e delle lavoratrici.
- ✓ Classificare ed analizzare statisticamente i dati acquisiti in base al sesso, ed in relazione all'età ed alle mansioni lavorative.
- ✓ Evidenziare differenze nelle risposte immunitarie delle cellule B e T della memoria in sottogruppi di lavoratori, uomini e donne, non responders e responders alle vaccinazioni e/o ai richiami vaccinali.

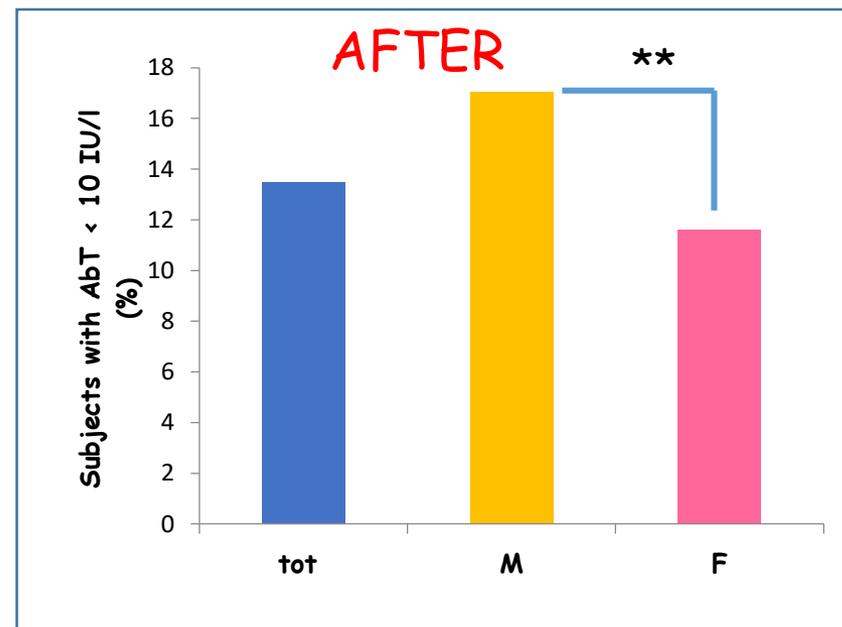
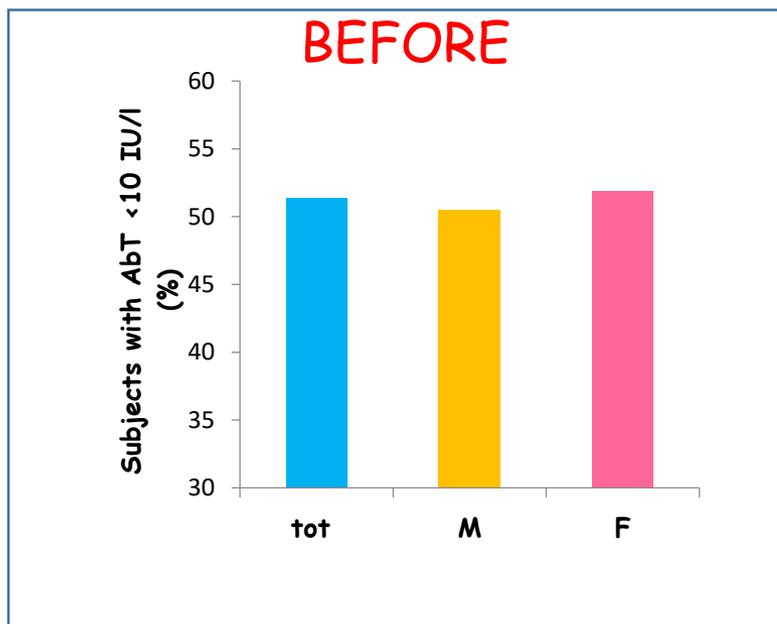
L'età alla vaccinazione e il genere influenzano la risposta alla vaccinazione anti-HBV negli studenti delle facoltà mediche del Nord

	Antibody Titer Median (SD)	
All subjects	108.65 (280,95)	AFTER subgroup
Males	83.50 (240,18)	
Females	124.50 (300,22)	
<hr/>		
All subjects	8.99 (22,78)	BEFORE subgroup
Males	9.52 (33,22)	
Females	8.87 (22,10)	



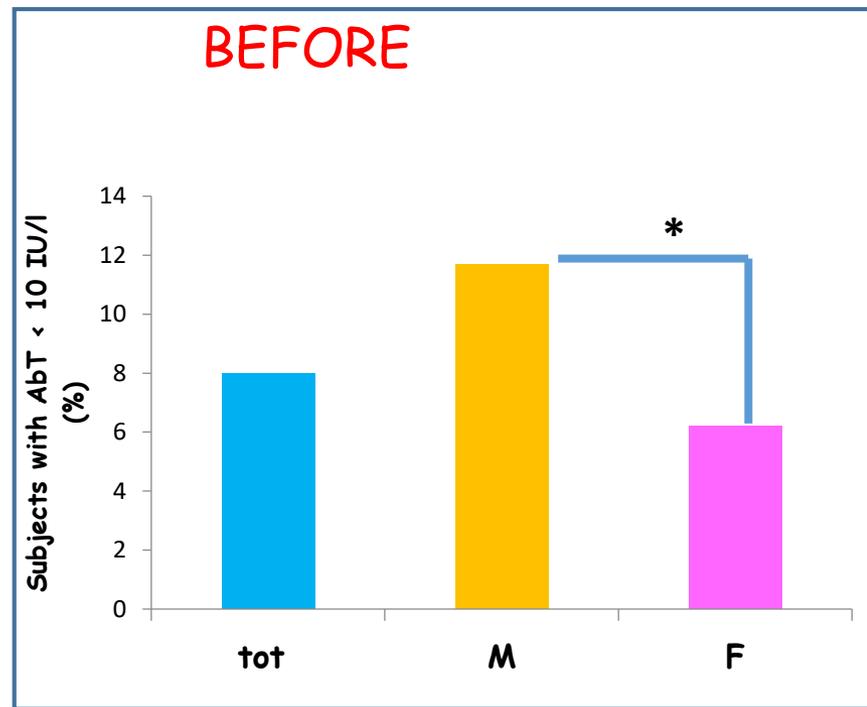
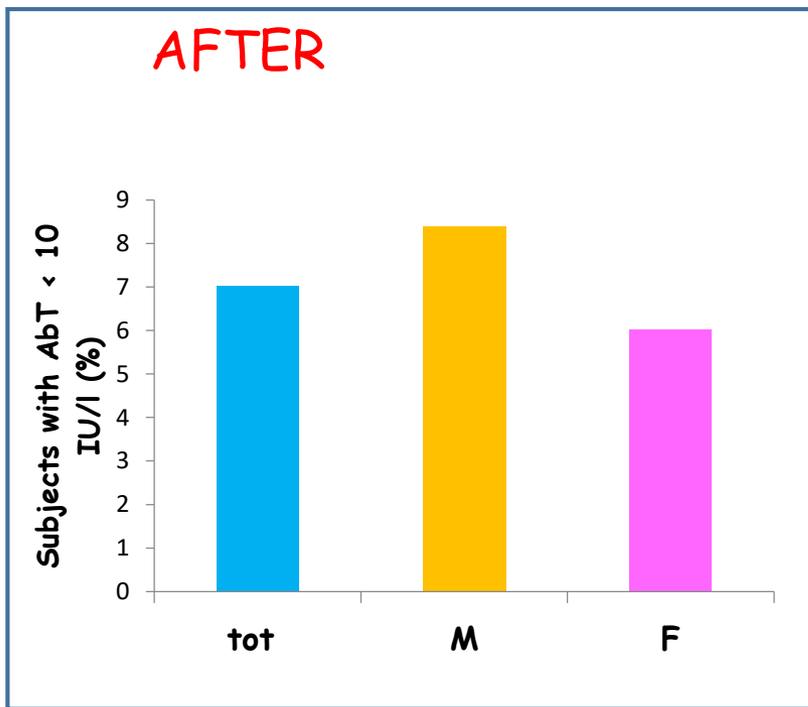
- titoli anticorpali protettivi nei soggetti vaccinati DOPO un anno di età significativamente più alti rispetto ai soggetti vaccinati PRIMA di un anno di età, sia negli uomini che nelle donne
- In particolare, le donne vaccinate dopo l'anno di età hanno titoli anticorpali più alti degli uomini e delle donne vaccinate prima dell'anno di età.

Percentuale di studenti con titolo di anticorpi <10 IU/l post vaccinazione anti HBV



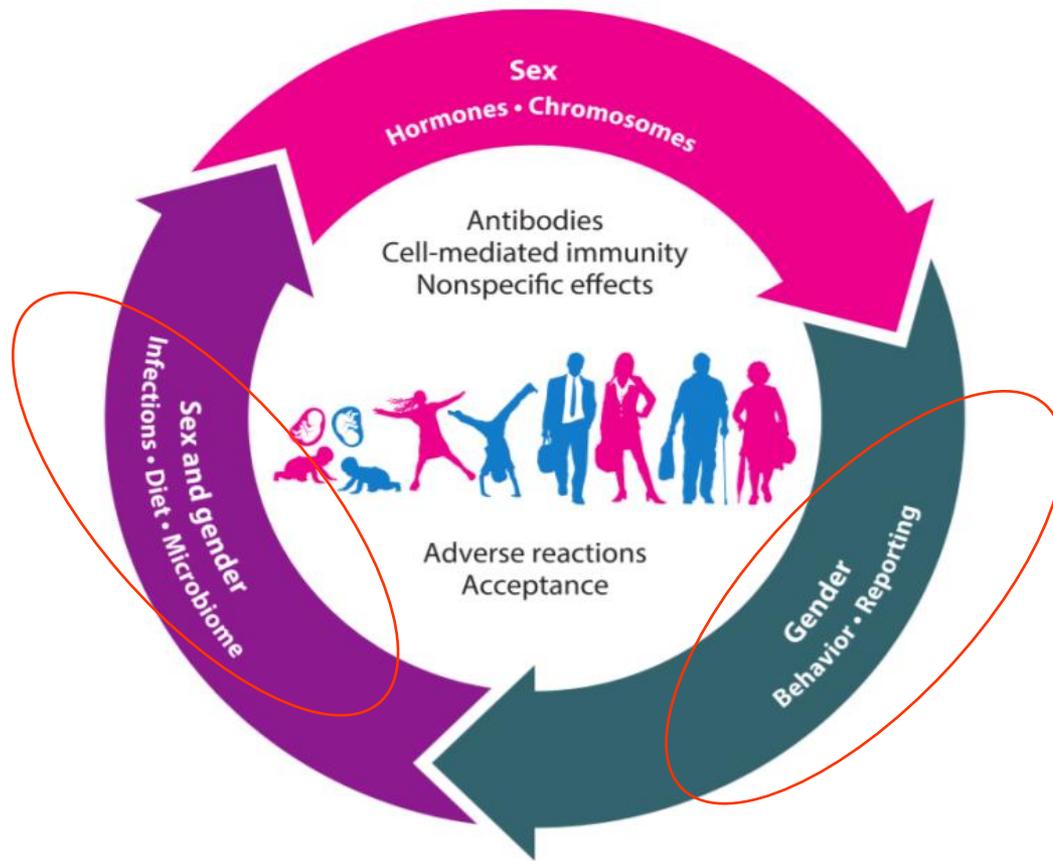
**p < 0.0001

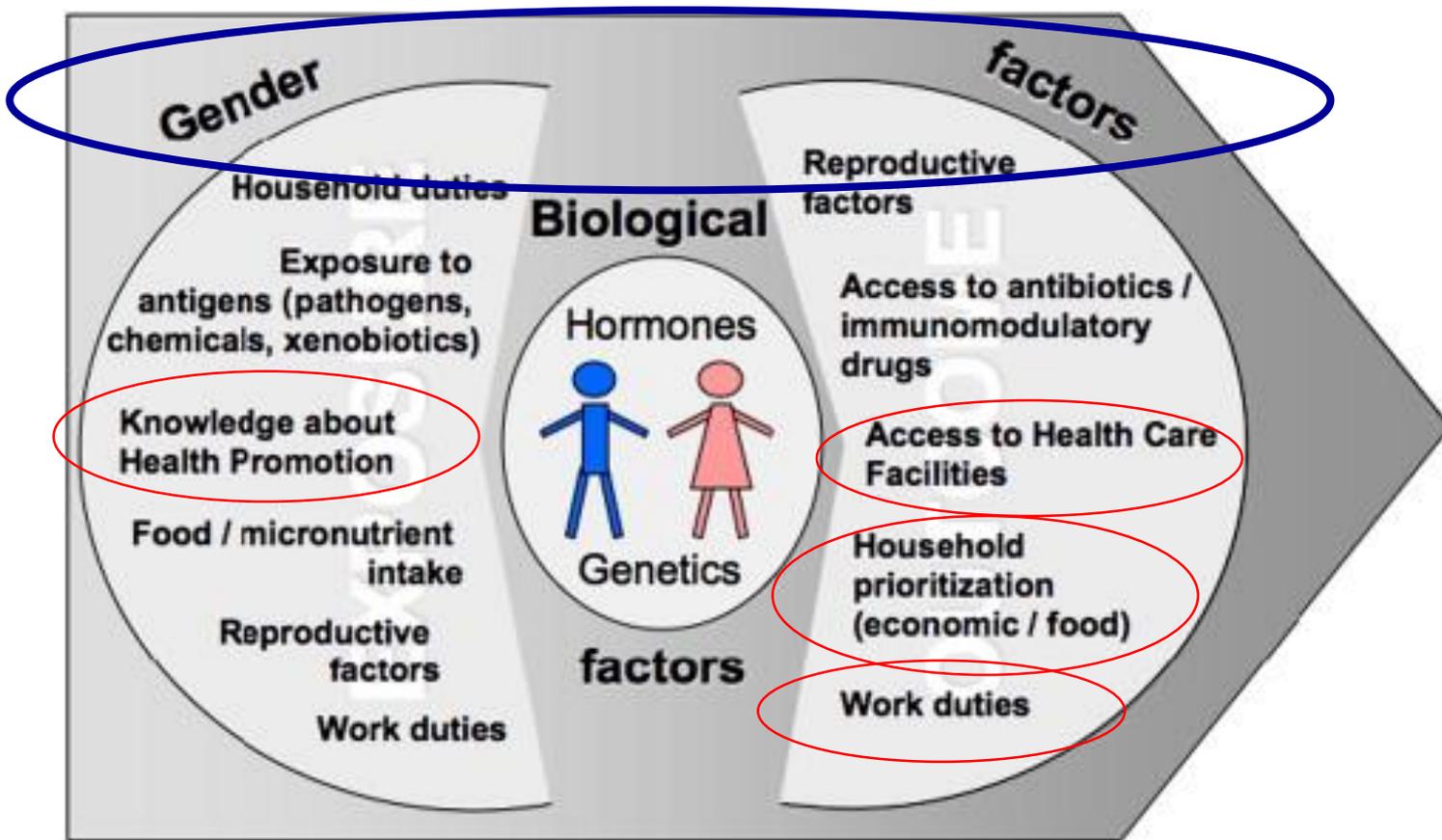
Percentuale di studenti con titolo di anticorpi <10IU/l post booster anti HBV



*P < 0.05

... ed i fattori legati al genere influenzano la diversa risposta alle vaccinazioni ?





Sabine Oertelt-Prigione, Autoimmunity Reviews, 2012

Differenze di genere nell'accesso alle vaccinazioni

- ✓ In alcune parti del mondo, il genere influenza l'accesso dei bambini alle vaccinazioni e alle cure sanitarie. La differenza nella copertura vaccinale tra ragazzi e ragazze è invisibile a livello globale, ma evidente in determinati contesti geografici e sociali, ad esempio in regioni del mondo in cui esiste una forte preferenza culturale per i figli rispetto alle figlie.

Table 3 Determinants of complete immunisation

Characteristics	Not/partially immunised n=716	Completely immunised n=627
Gender		
Male	344 (48.04)	353 (56.30)
Female	372 (51.96)	274 (43.70)

Devasenapathy N. et al., BMJ Open, 2016

Uno studio condotto in India tra le fasce di popolazione urbana povere ha evidenziato che le ragazze avevano il 22% di probabilità in meno rispetto ai ragazzi di avere una copertura vaccinale completa (vaccini contro HBV, morbillo, polio, tubercolosi, difterite-pertosse-tetano)

Table 5

Coverage of fully immunized children (FIC) according to parity.

Parity	% of FIC (FIC/total no. of children)	
	Girl	Boy
Number of children	2208	2376
1st	81(460/568)	81(459/564)
2nd-3rd	80(847/1055)	84(948/1133)
4th-19th	77(452/585)	83(566/679)

Hanifi SMA et al., Vaccine, 2018

Un altro studio, che ha esaminato il divario di genere nella copertura vaccinale in un sotto-distretto rurale del Bangladesh, ha mostrato che sebbene la povertà, la scarsa istruzione materna e un maggior numero di bambini in una famiglia incidessero negativamente sulla copertura vaccinale in entrambi i sessi, l'effetto di questi fattori era più pronunciato per le ragazze che per i ragazzi



Aderenza alla vaccinazione e differenze uomo-donna

Target group	Vaccine	Gender difference in acceptance
Children	Hepatitis B	Not defined
	Diphtheria	Not defined
	Pertussis	Not defined
	Pneumococcal	Not defined
	Rabies	Not defined
	Measles	Not defined
	Malaria (RTS,S)	Not defined
	Human papillomavirus	Less in males
Adults	Influenza	Less in females
	Hepatitis B	Not defined
	Herpes virus	Not defined
	Yellow fever	Not defined
	Rabies	Not defined
	Smallpox	Not defined
Aged adults	Influenza	Less in females
	Td/Tdap	Less in females
	Pneumococcal	Less in females
	Shingles	Not defined

Flanagan KL et al., Annu. Rev. Cell Dev. Biol., 2017

...In conclusione

- Uomini e Donne sono diversi per la risposta ai vaccini.
- Studi più approfonditi e specifici sono ancora necessari per chiarire i meccanismi genetici ed ormonali che mediano queste differenze e modulano le risposte immunitarie alle vaccinazioni.
- L'applicazione di una "vaccinologia di genere" potrà contribuire al design più razionale di alcuni vaccini e ad una maggiore "compliance"
- Aumentare l'immunogenicità e la risposta immunitaria negli uomini e ridurre la risposta infiammatoria e le reazioni avverse nelle donne



Istituto Superiore di Sanità
Centro di Riferimento per
Medicina di Genere

Alessandra Carè
Elena Ortona
Marina Pierdominici
Paola Matarrese
Simona Anticoli
Barbara Ascione
Lucrezia Gambardella
Walter Malorni

INAIL

Dipartimento di medicina,
epidemiologia, igiene del
lavoro e ambientale

Paola Tomao
Nicoletta Vonesch
Paola Melis

Università degli Studi di Padova

A. Trevisan
M.L. Scapellato

IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Rita Carsetti
Salvatore Zaffina
Rita Brugaletta
Maria Rosaria Vinci

ASL Bari

Servizio Igiene e Sanità Pubblica
- Dipartimento di Prevenzione
Domenico Lagravinese
Rosella Squicciarini

...Grazie per l'attenzione



Some people talk in their sleep. Lecturers talk while other people sleep

(Albert Camus)



76° CONGRESSO
NAZIONALE





76° CONGRESSO
NAZIONALE



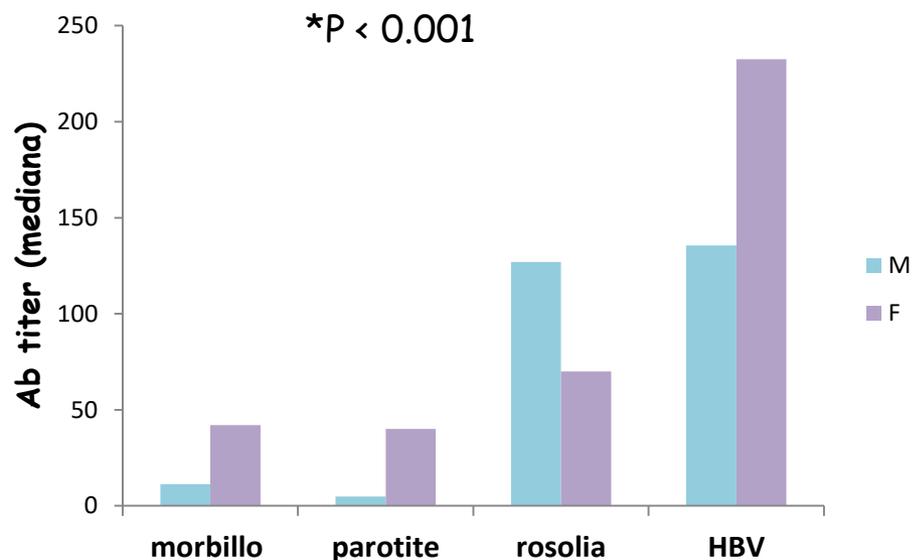
Il sesso influenza la risposta anticorpale alla vaccinazione anti-rosolia nel personale sanitario dell'ospedale pediatrico del centro Italia

Uomini

	mediana	quartile inferiore	quartile superiore
Ab morbillo	11,3	4,8	280
Ab parotite	4,9	3,2	124
Ab rosolia	127	58	200
Ab HBV	135,5	27	618

Donne

	mediana	quartile inferiore	quartile superiore
Ab morbillo	42	5,6	273
Ab parotite	40	3,3	127
Ab rosolia	70	37,2	120
Ab HBV	232,5	45,13	988



Differenze di genere nella risposta alle vaccinazioni: effetto del caregiving

Table 3. Effect of stress stimuli in vaccination studies.

Vaccine	Stressor	Observation	No.	Reference
Hepatitis B	Loneliness, hassles	Lower Ab-response	95	(63)
Hepatitis B	Daily stress, neuroticism	No effect on Ab-response	68	(64)
Hepatitis B	Life events, stress anxiety	Higher peak Ab-response	81	(65)
Hepatitis B	Exam stress, social support	Delayed Ab-response	48	(66)
influenza	Alzheimer caregiving	Lower Ab-response	64	(67)
influenza	Depression caregiving	Lower IgG Ab-response	117	(68)
KLH	Life events, daily stress	Lower IgG Ab-response	89	(69)

KLH, keyhole limpet hemocyanin.

Van Loveren H et al., Environ Health Perspect. 2001

- In Italia si stima che il 70% delle persone con demenza e depressione sia assistito a domicilio, con un'assistenza informale erogata nel 70% dei casi da donne. In generale, il peso assistenziale, in termini di tempo giornaliero e di durata globale negli anni, è maggiore per le donne che per gli uomini che svolgono gli stessi compiti.

Gli ormoni sessuali influenzano la funzione del sistema immunitario

	Androgens	Estrogens	Progesterone
MΦ activity	↓	↑	↓
NF-κB activity	↓	↑↓	↓
Proinflammatory cytokines	↓	↑↓	↓
Th1 cytokines	↓	↑↓	↓
Th2 cytokines	↑	↑	↑
Treg activity		↑	↑
Antibody production	↓	↑	↓

Low E = proinflammatory
High E = anti-inflammatory

- ✓ I recettori per gli estrogeni sono espressi sulla maggior parte delle cellule del sistema immunitario: linfociti T e B, neutrofili, macrofagi, DC, NK.
- ✓ L'estradiolo in vivo induce un aumento delle citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 β , TNF- α) e l'attivazione del TLR4 nelle cellule dell'immunità innata.
- ✓ Basse dosi di estrogeni si associano a risposte immunitarie di tipo Th1, mentre dosi più elevate inducono la polarizzazione verso Th2.
- ✓ Gli estrogeni promuovono la produzione di anticorpi riducendo l'apoptosi delle cellule B; il testosterone aumenta l'apoptosi delle cellule B immature ed inibisce il cambio di classe dell'Igs, limitando la conversione IgM a IgG.

.....perché le donne sono state poco arruolate negli studi clinici e sperimentali?



- ✓ **Ragioni etiche:** possibile gravidanza in età fertile, danni al feto
- ✓ **Ragioni biologiche:** le donne sono un sistema più complesso a causa delle stagioni biologiche legate alla fertilità
- ✓ **Ragioni sociali:** mancanza di tempo
- ✓ **Ragioni ambientali:** stile di vita, tendenza all'automedicazione
- ✓ **Ragioni economiche:** la stratificazione per genere comporta un aumento dei costi della sperimentazione

✓

... e in età avanzata cosa accade al sistema immunitario?

Non è noto se permangono le differenze fra sessi nell'immunità innata osservate nell'età adulta, ma alcuni dati suggeriscono che ci sia alta produzione di citochine pro-infiammatorie

Pochi dati indicano negli individui anziani si ha una riduzione della risposta immunitaria adattativa, che include la riduzione del numero di cellule T e B, ridotta produzione di citochine , maggiore negli uomini.



Le differenze di sesso nella risposta immunitaria si riflettono in differenze fra i sessi nell'efficacia dei vaccini?

Differenze fra i sessi nella vaccinazione degli anziani

	Influenza		Tetanus-Diphtheria-Pertussis (TDAP)	Pneumococcal	Herpes Zoster
	Seasonal	Pandemic H1N1	(Td/TDAP)	PPSV3/PCV13	HZV
Recommended schedule	1 dose / year		1 dose TDaP +Td booster/10 yr	1 dose 65+	1 dose 65+
Vaccination rate	M > F	M > F	M = F	M = F	F > M
Adverse reactions	F > M	F > M	F > M	F > M	F > M
Antibody response	F > M	F > M	M > - F	M > F	NA
Efficacy	F > M	F > M	NA	F > M	F > M

Td, tetanus and diphtheria; Tdap, tetanus, diphtheria, and pertussis; PPSV23, pneumococcal polysaccharide vaccine against 23 types of pneumococcal bacteria; PCV13, pneumococcal conjugated vaccine against 13 types of pneumococcal bacteria; HZV, herpes zoster vaccine; F, females; M, males; NA, not available.

Adapted from A.L. Fink et al. *Physiol* 2015

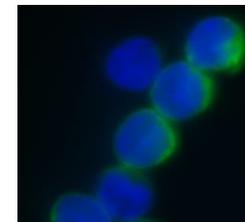
Recettori per gli estrogeni

Gli estrogeni esercitano la loro funzione attraverso il legame con due distinte forme di recettore intracellulare (ER), ER α e ER β , che, una volta attivate, agiscono come fattori di trascrizione di geni bersaglio

Gli estrogeni giocano un ruolo importante nel determinare il destino cellulare modulando proliferazione e morte cellulare.

La loro azione dipende da:

- 1) tipo di cellula bersaglio
- 2) tipo di recettori (alfa o beta) prevalentemente espressi.



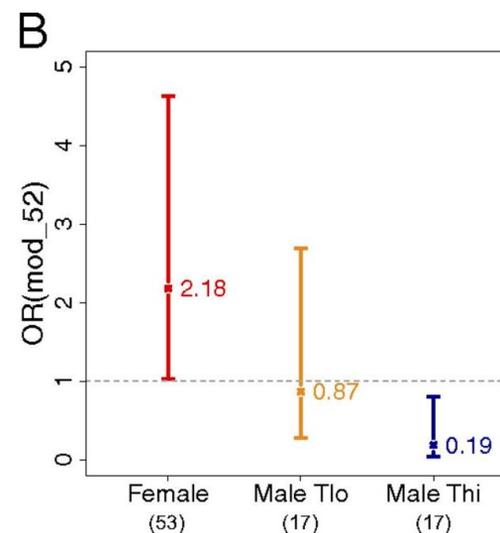
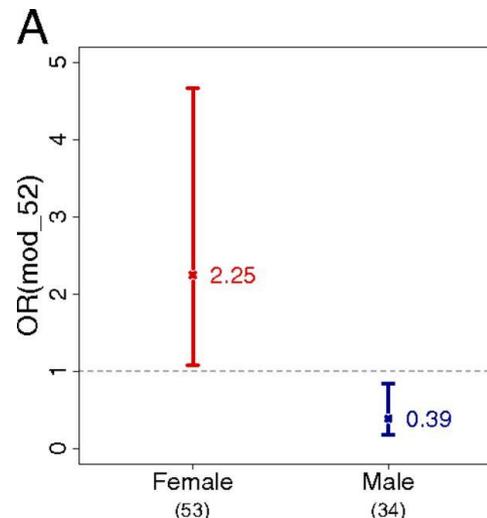
Espressione e funzione dei due recettori sono tessuto-dipendenti. Nei subsets linfocitari T e B l'attivazione di ER α gioca un ruolo predominante **immunostimolatorio e pro-infiammatorio**, mentre l'attivazione di ER β appare **immunosoppressiva e anti-infiammatoria**



Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination

David Furman^{a,1,2,3}, Boris P. Hejblum^{b,1}, Noah Simon^c, Vladimir Jojic^d, Cornelia L. Dekker^e, Rodolphe Thiébaud^b, Robert J. Tibshirani^{c,f}, and Mark M. Davis^{a,g,h,3}

Gli uomini con alti livelli di testosterone hanno titoli di anticorpi neutralizzanti più bassi. Un set di geni regolati dal testosterone e che partecipano alla sintesi dei lipidi sono stati associati alla ridotta risposta anticorpale nei soggetti maschi vaccinati con TIV



D. Furman et al. PNAS 2014;111:2:869-874

Il 17 β -estradiolo ristabilisce la risposta anticorpale al vaccino anti-influenzale in un modello murino ovariectomizzato.

Table 1

Neutralizing antibody titers in ovariectomized (OVEX) mice, OVEX mice subjected to estrogen replacement (OVEX + E2) and Intact mice.

Mouse group ^a	MN titer	
	Three months post-2nd vaccine dose	Six months post-2nd vaccine dose
OVEX ^b	640 ^c	320
OVEX + E2 ^b	5120 ^d	2560 ^d
Intact ^b	5120 ^d	2560 ^d

^a Each group of 11–12 BALB/c mice were s.c. immunized with 3 μ g/dose of the HA antigen.

^b All MN assays used pooled sera (no SD).

^c Titers expressed as the reciprocal of the highest dilution of serum that gave 50% neutralization of 100 TCID₅₀ of virus in MDCK cells.

^d Increased in titer of equal or greater than fourfold as compared to the OVEX group of mice of the same time course and of less than fourfold as compared to each other indicated with this same note (d).

DC. Nguyen, et al. , Vaccine 2011