

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia

ASST Ovest Milanese



Trova il futuro che ti cerca.

Differenza di genere nelle malattie
autoimmuni

A. MAZZONE E P. FAGGIOLI

Direttore Dipartimento di Area Medica

DIRETTORE SCIENTIFICO

FADOI HONORARY FELLOW



Legnano H nuovo



Legnano H storico



Cuggiono



Magenta



Abbategrasso

**MALATTIE
AUTOIMMUNI**

**costituite da più di 80 patologie
croniche**

**colpiscono il 5% della
popolazione occidentale**

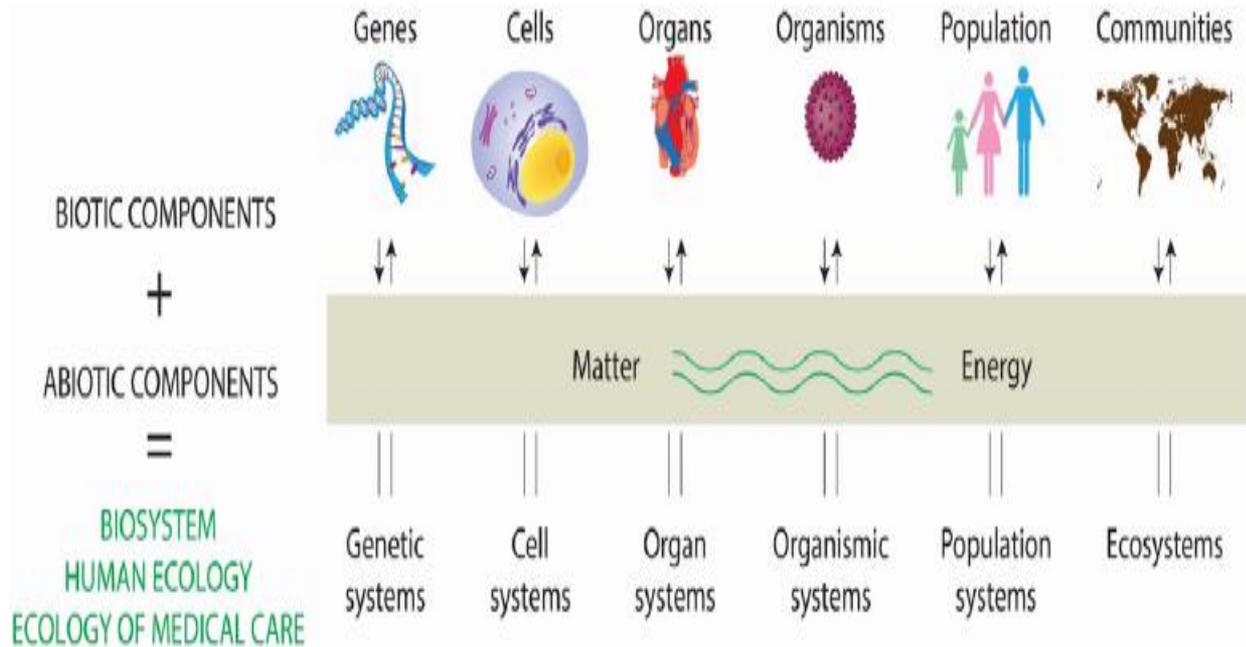
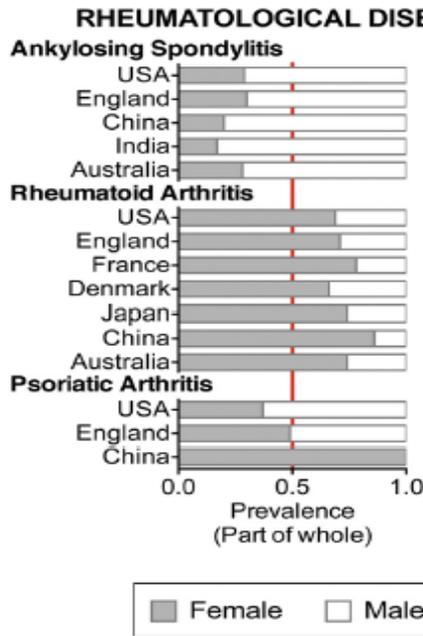
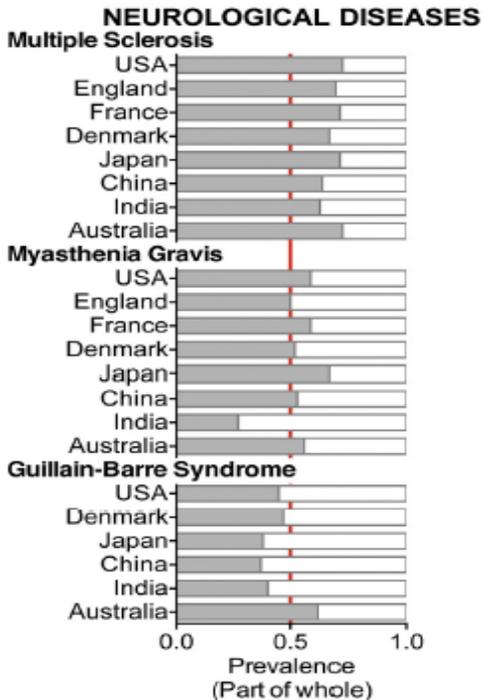
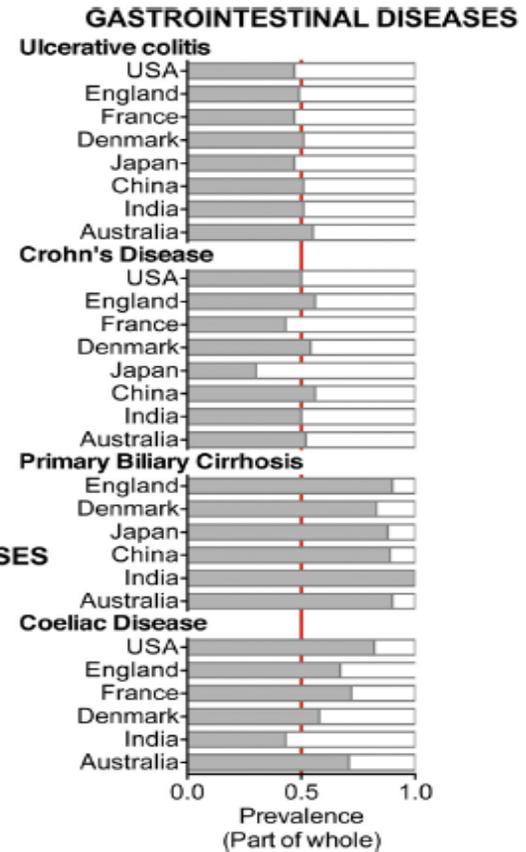
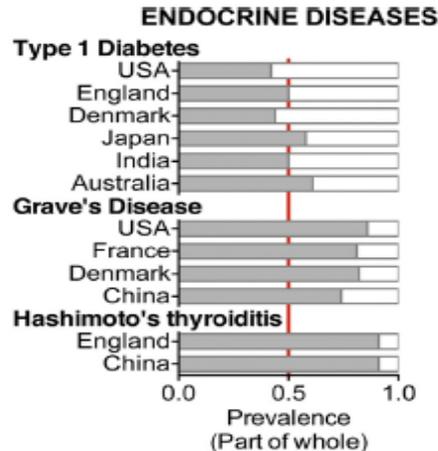
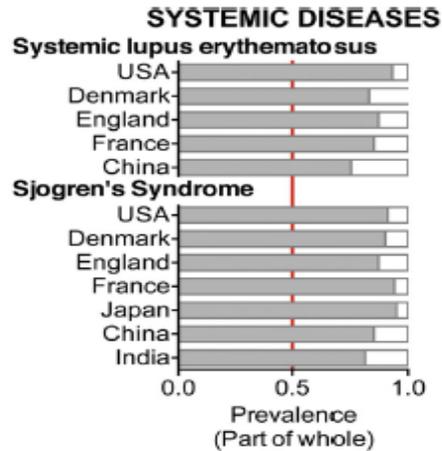


FIGURE 1 | Interaction of living and non-living components in the conformation of the biosystem. A system consist of regularly and interdependent components forming a unified whole. Systems containing living (i.e., biotic) and non-living (i.e., abiotic) components constitute biosystems, and range from genetic systems to ecosystems, all of them influencing their function and homeostasis. This multifactorial biosystem has a major effect in health, resulting into the concept of “the ecology of medical care.” Adapted from Ref. (4).

Prevalenza delle patologie autoimmuni sex- related



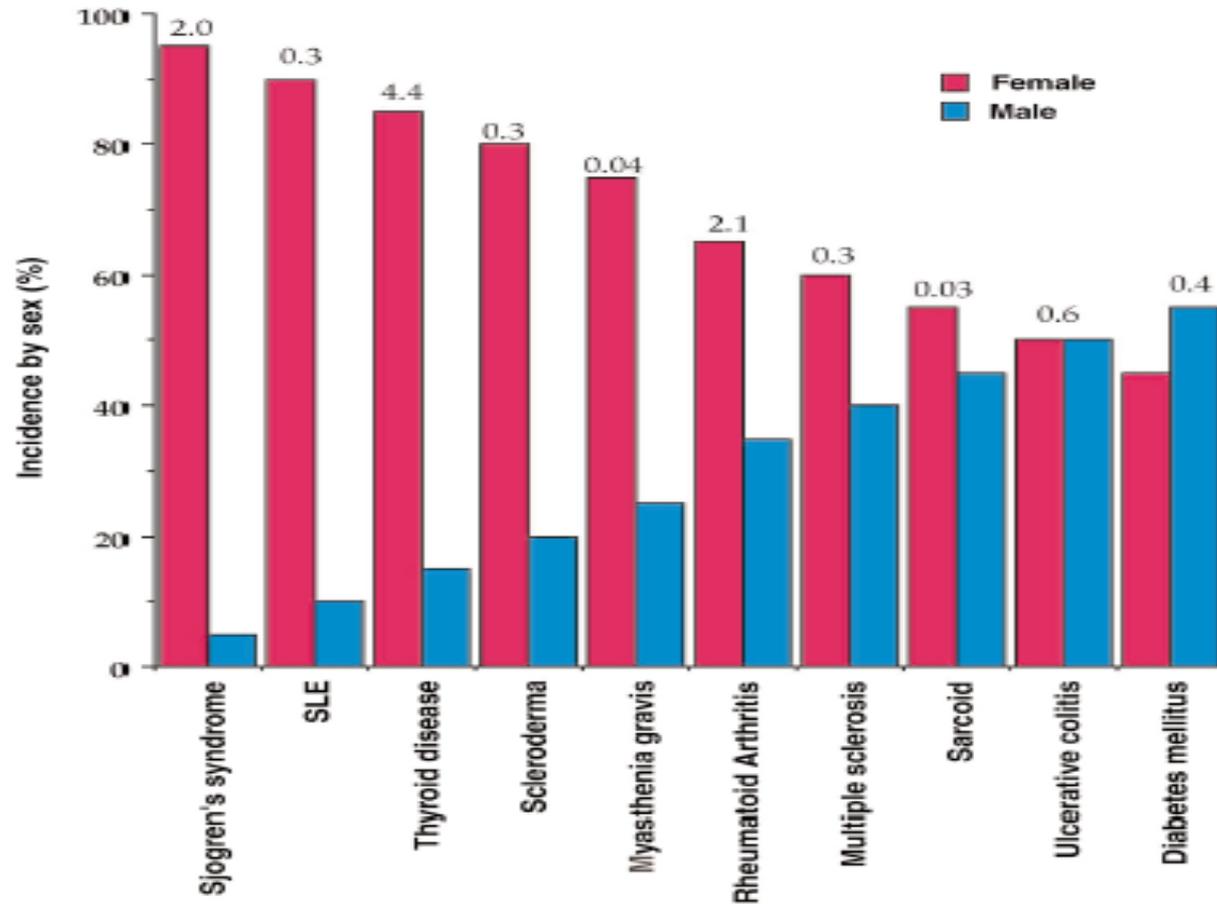
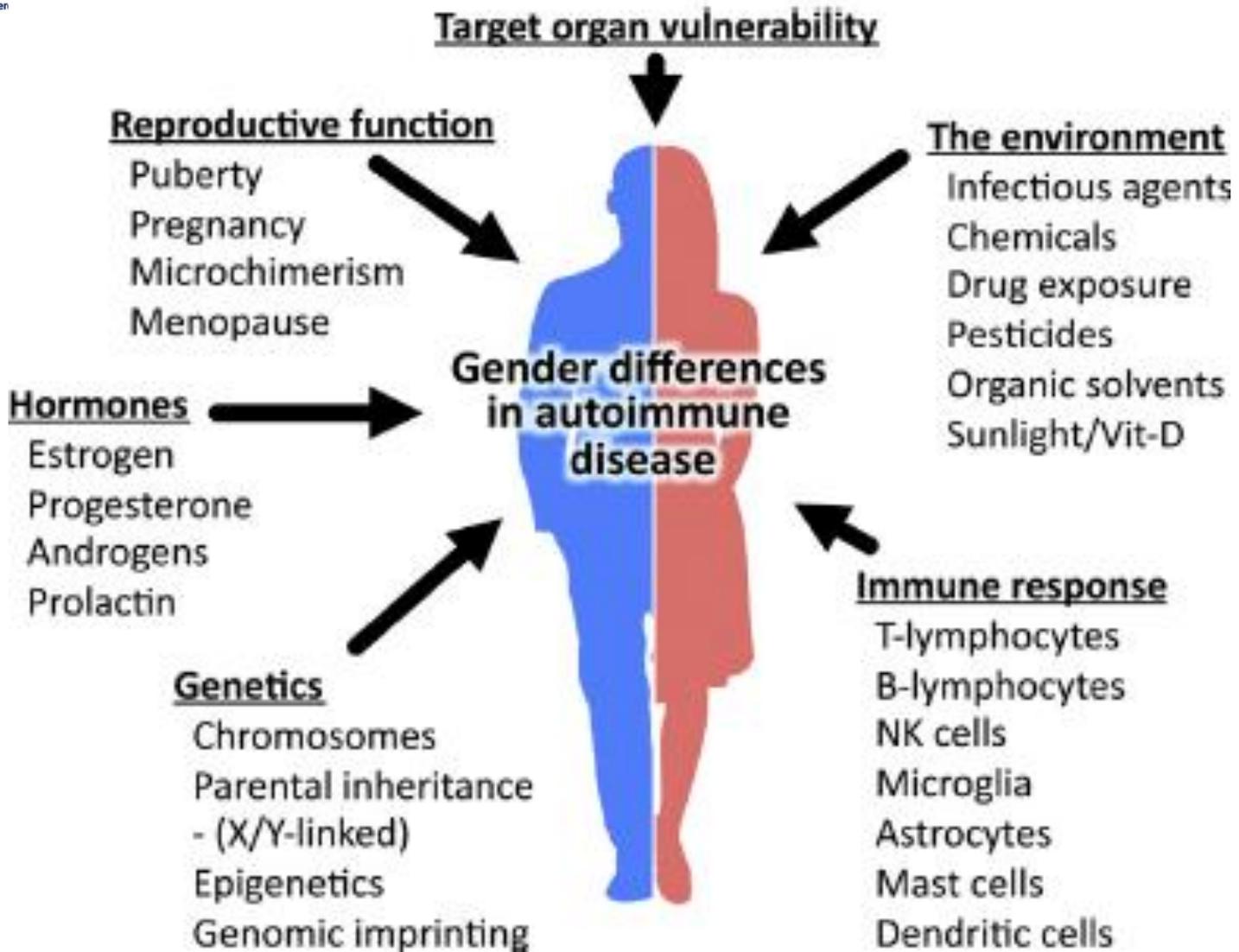


Figure 1. The sex distribution of the major autoimmune diseases. The numbers above the bars refer to the total number of disease cases ($\times 1,000,000$) in the USA¹⁷.

Table 2. Female or male predominance in autoimmune diseases.

Autoimmune disease	Female : male ratio
Hashimoto's thyroiditis	19:1
Sjogren's syndrome	16:1
Systemic sclerosis	12:1
Primary biliary cirrhosis	10:1
Systemic lupus erythematosus	9:1
Graves' disease	7:1
Multiple sclerosis	3:1
Rheumatoid arthritis	3:1
Dermatomyositis	2:1
Myasthenia gravis	2:1
Type 1 diabetes	1:1.2
Myocarditis	1:2
Idiopathic pulmonary fibrosis	1:11



DONNE

- **Sindrome di Sjogren**
- **LES**
- **Malattie autoimmuni della tiroide**
- **Sclerodermia**

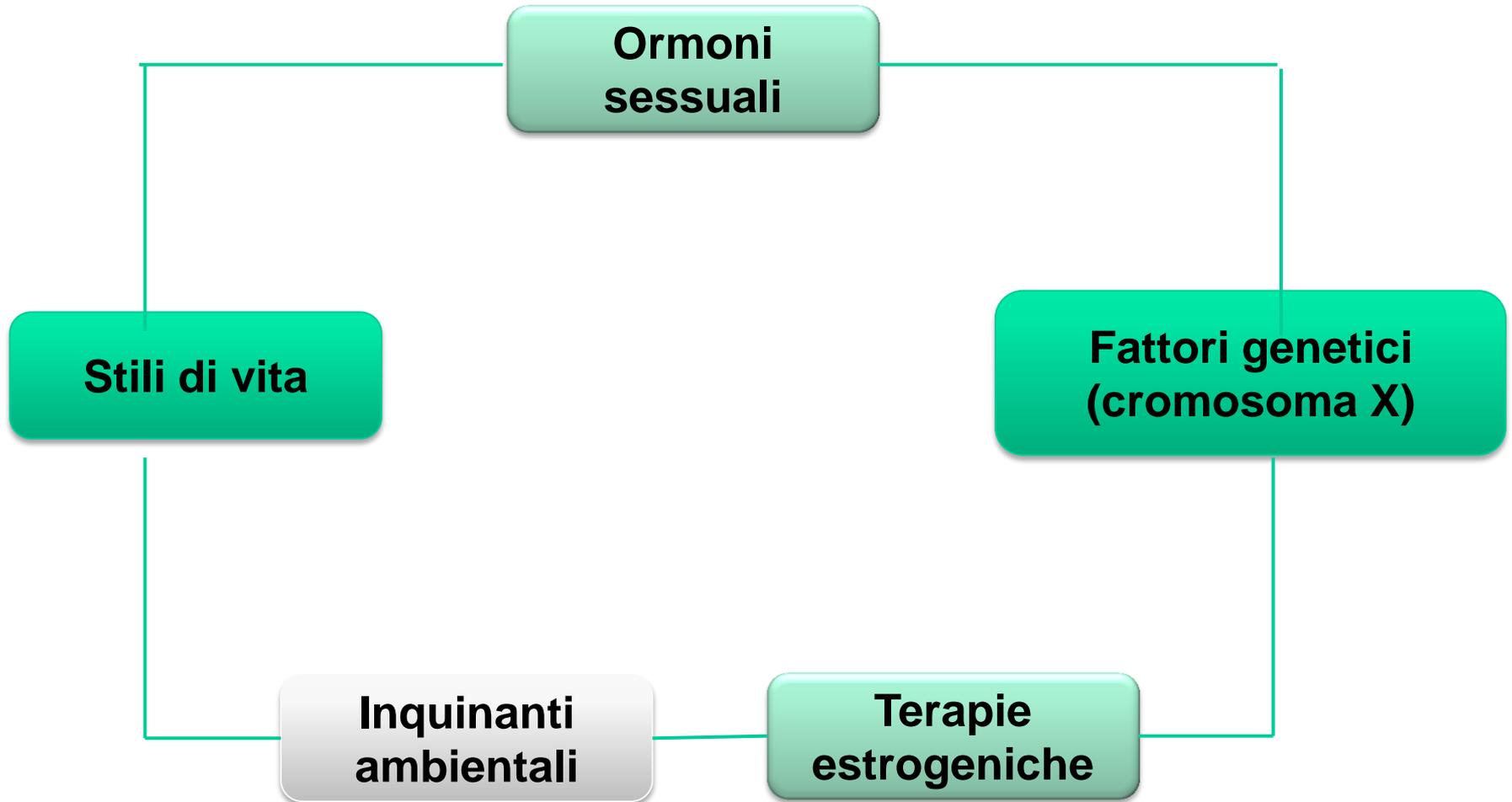
Presentano una frequenza **7-10**
volte più elevata rispetto agli uomini

DONNE

- **Artrite reumatoide**
- **Sclerosi multipla**
- **Miastenia grave**

Presentano una prevalenza **2-3 volte**
più elevata rispetto agli uomini

RISPOSTA IMMUNITARIA E MALATTIE AUTOIMMUNI



Ormoni sessuali e risposta autoimmune

Estrogeni

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

Progesterone

- **Effetto antinfiammatorio**

Androgeni

- **Effetto immunosoppressivo**

Assetto ormonale e autoimmunità

Gli ormoni sessuali steroidei agiscono direttamente sul sistema immune modulando:

- Presentazione dell'antigene
- Attivazione linfocitaria
- Espressione dei geni regolatori delle citokine
- Espressione/ homing cellulare

- Recettori per estrogeni e androgeni sono stati identificati sui linfociti e altre cellule del sistema immunitario

- **Azione diretta sulla regolazione dell'asse ipotalamo ipofisario surrenalico**

Gender e sistema immune



↓ T linfociti circolanti
↑ Attività cell NK
↓ risposta immunitaria a parassiti e infezioni
↑ apoptosi e autofagia
↓ capacità di riparazione del danno cellulare

↑ produzione di Ig e spt IgM da Bcell
↑ CD4 CD8 circolanti in fase premenopausale
↓ NK cell circolanti
↑ dell'espansione della microglia stimolata dagli estrogeni (SM)
↓ delle cell dendritiche in LES AR SS SM
Shift Th1/Th2 in gravidanza
↑ Treg in gravidanza

Assetto ormonale e autoimmunità

Estrogeni

- Stimolano produzione anticorpale vs infezioni, vaccini, autoantigeni
- Stimolano la secrezione citokine come interferon- γ (IFN- γ), IL-1, IL-10 che è **INIBITA** dagli Androgeni

Progesterone

- Determina lo shift Th1-Th2 e blocca la secrezione di IL1 e IL17 che hanno spiccata attività proinfiammatoria (*effetto protettivo del PG sulle malattie autoimmuni in gravidanza*)

Prolattina

- Stimola la trascrizione e la proliferazione dei T linf e la produzione anticorpale da parte delle cell B

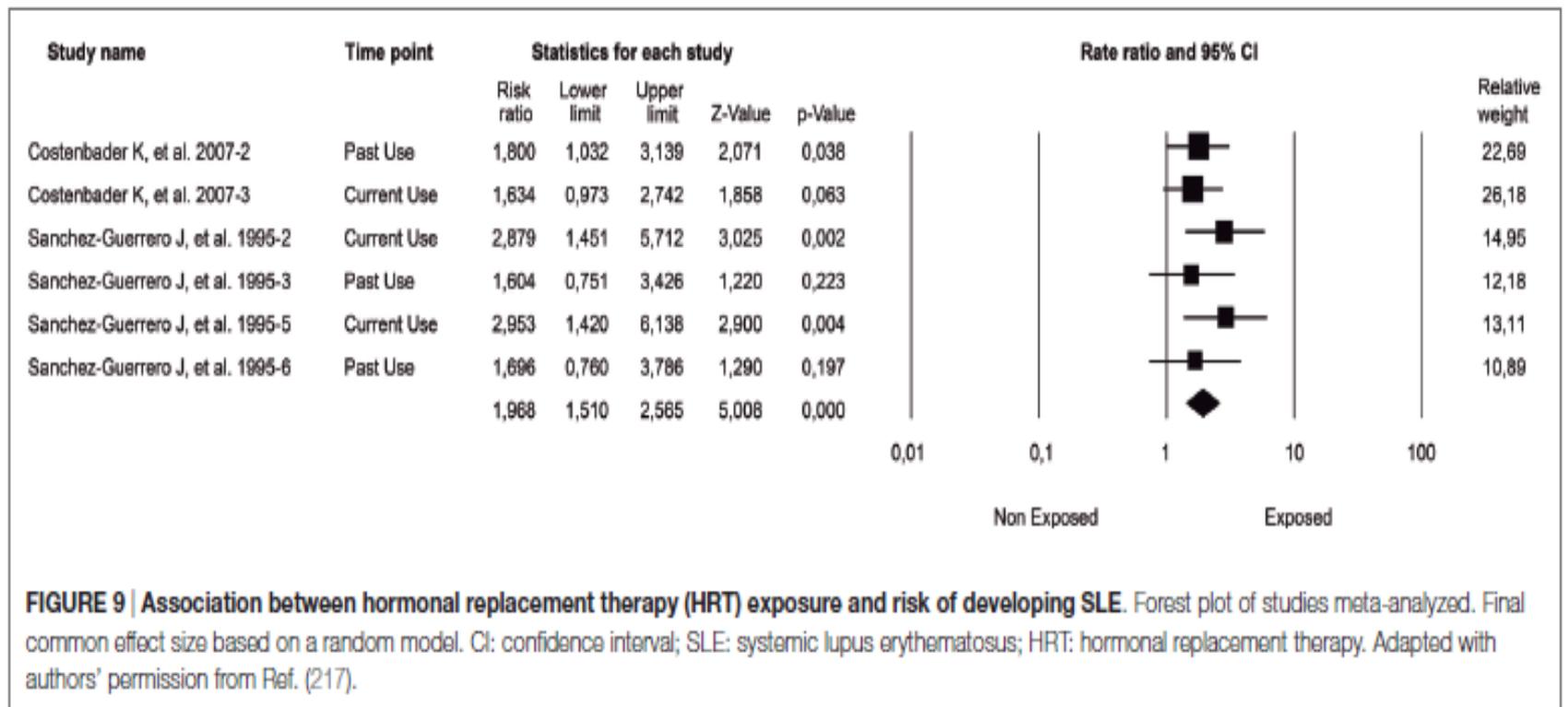
genetica “gender” autoimmunità

DR4, DQ2 ,DRB 1 sono associati a una maggiore espressività delle malattie autoimmuni solo nel sesso F

Polimorfismi genetici per CTLA4, ACP1, DLG5 nel sesso F sono maggiormente presenti e associati a malattie autoimmuni

Il cromosoma X porta i geni per la regolazione dell’immunità, non sempre nell’embriogenesi uno dei 2 crom X viene completamente inattivato, con conseguente iperespressione genica (M con XXY hanno la stessa suscettibilità a malattie autoimmuni delle F)

Assetto ormonale e autoimmunità



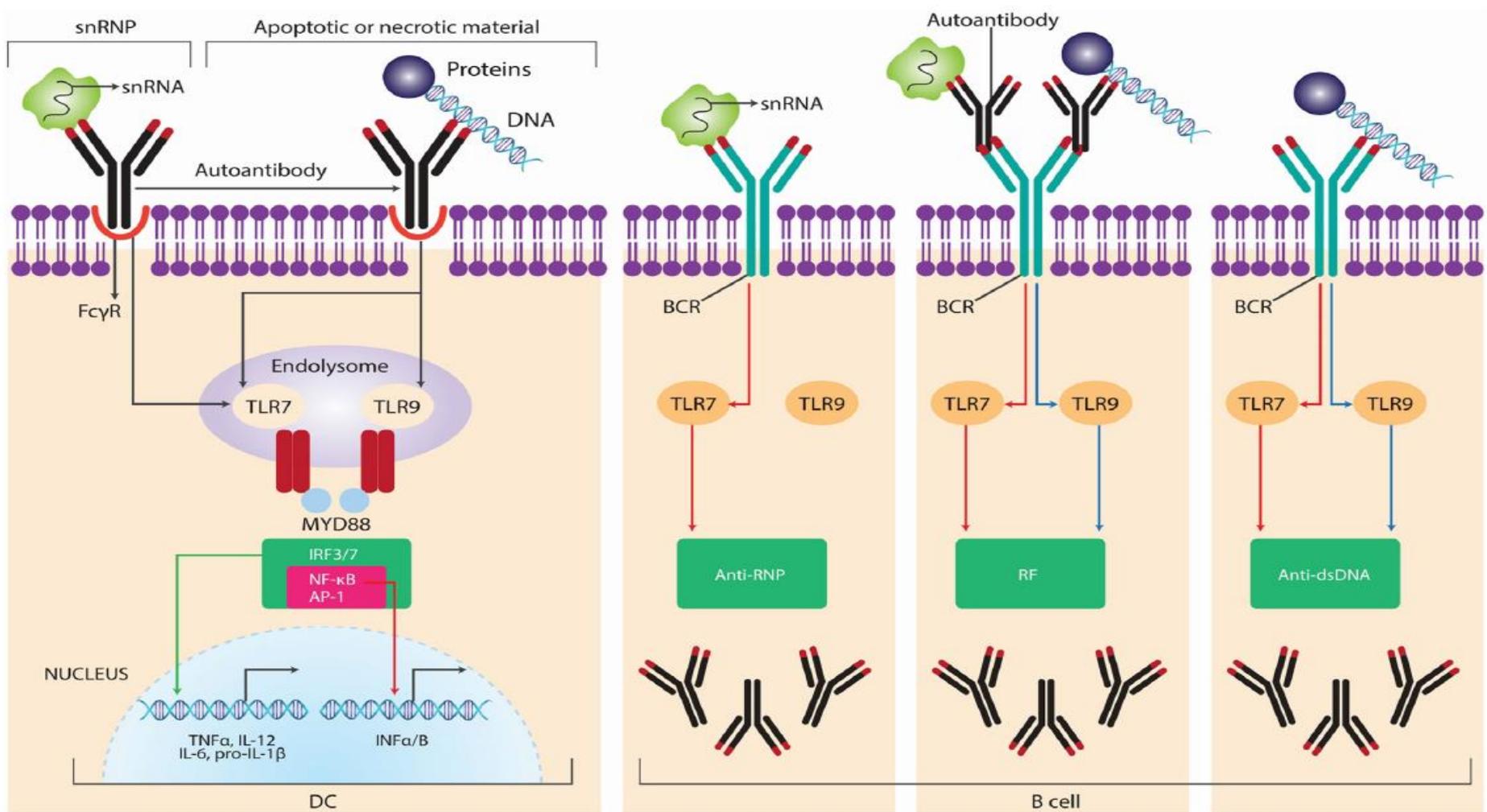


FIGURE 5 | Self nucleic acids recognition by TLRs in autoimmunity. Autoantibodies and autoreactive B-cell receptor BCRs, such as rheumatoid factor (RF) and anti-small nuclear ribonucleoprotein (snRNP) or anti-DNA antibodies mediate the access of self-nucleic acids to endolysosomal toll-like receptors (TLRs), leading to the production of type I interferon (IFN) from dendritic cells (DCs) and autoantibodies of corresponding specificities from B cells. The major snRNP antigen for anti-snRNP autoantibodies contains small nuclear RNA (snRNA), whereas the antigenic targets of anti-DNA autoantibodies are apoptotic or necrotic material containing DNA; accordingly, anti-RNP B cells are activated by TLR7 ligands, whereas anti-DNA or RF-producing B cells are activated by either TLR9 or TLR7 ligands. Adapted from Ref. (62).

Assetto ormonale e autoimmunità

REVIEW SERIES: AUTOIMMUNITY

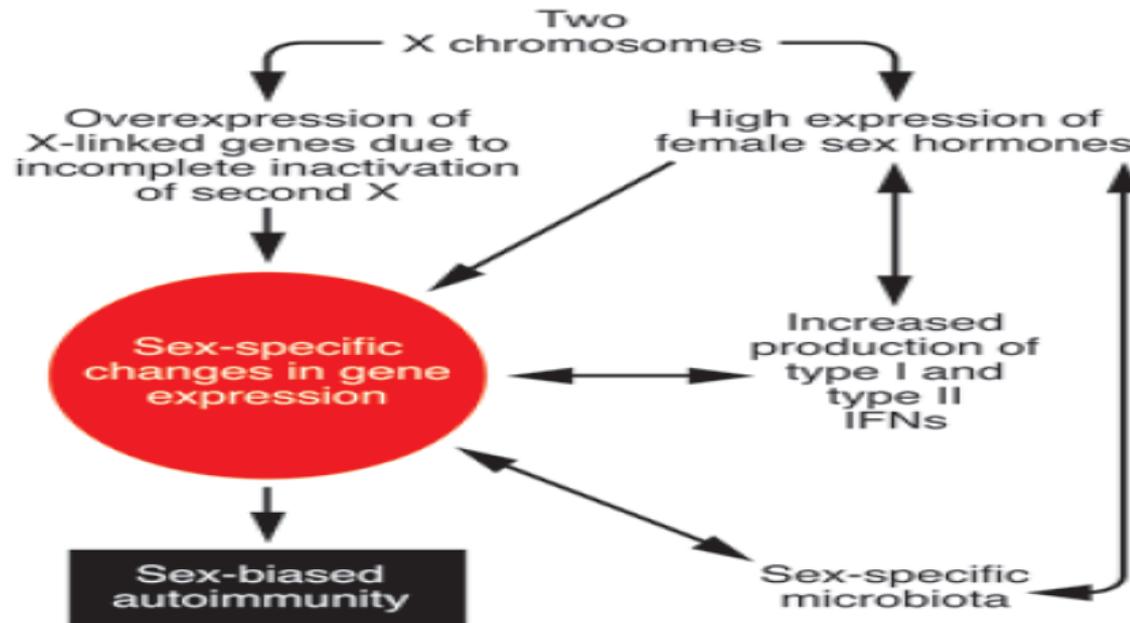


Figure 1. Sex-specific factors that lead to sex bias in autoimmunity. Sex-related factors, including sex hormones, the presence of two X chromosomes, overexpression of X-linked genes due to incomplete inactivation of the second X chromosome, overexpression of miRNAs encoded on X chromosomes, and sex-specific gut microbiota influence the gene expression profile and lead to sex-specific changes in gene expression. These changes in gene expression in turn drive sex-biased autoimmunity. In addition, these factors can influence each other. For example, sex hormones affect the gut microflora and expression of miRNAs and IFN- γ . In turn, gut microflora can regulate the levels of sex hormones.

Microchimerismo

Fetal microchimerism



Possibly beneficial: Fetal stem cells are a potential source of cells for regeneration and immune suppression

Maternal microchimerism



Possibly harmful: Maternal cells are a possible source of graft versus host response in systemic sclerosis

Possibile trigger per autoimmunità . Le cell chimeriche possono persistere inattive finchè non vengano attivate da fattori ormonali, virali, ambientali ...causando una reazione di tipo allografico

Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X

Significance

Females have increased immune responsiveness than males, and they are more likely to develop autoimmune disorders. The mechanism underlying these observations is unclear, and hypotheses suggest an important role for the X chromosome. Here, we discover that the inactive X is predisposed to become partially reactivated in mammalian female lymphocytes, resulting in the overexpression of immunity-related genes. We also demonstrate that lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients have different epigenetic characteristics on the inactive X that compromises transcriptional silencing. These findings are the first to our knowledge to link the unusual maintenance of X chromosome inactivation (the female-specific mechanism for dosage compensation) in lymphocytes to the female bias observed with enhanced immunity and autoimmunity susceptibility.

Complex X chromosome rearrangement associated with multiorgan autoimmunity

Haltrich et al. Molecular Cytogenetics (2015) 8:51

Turner syndrome, a congenital condition results from absence or structural alteration of the second sex chromosome. The classical 45,X karyotype accounts approximately for half of all patients, the remainder exhibit mosaicism or structural abnormalities of the X chromosome.

Case of a novel complex X chromosome rearrangement in a young female patient presenting successively a wide range of autoimmune diseases including insulin dependent diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, celiac disease, anaemia perniciosa, possible inner ear disease and severe hair loss. The multiple Xq breakages and fusions as well as inverted duplication would have been expected to cause a severe Turner phenotype

Conclusions: fragmentation of the i(Xq) chromosome elevates the risk of autoimmune diseases.

Assetto ormonale e autoimmunità

of androgens (IFN- γ , IL-4 and IL-5)^{15–17}.
The increased prevalence of autoimmune

As far as androgens are concerned, **Klinefelter's** patients (that is, males with XXY karyotype) have an increased risk to develop SLE and androgen therapy reduces immunoglobulin levels

estrogens stimulate B cell production of specific antibodies in response to infection, vaccination or autoantigens^{41,82} and may further increase the risk of AID. However, estrogen therapy in MS⁸³ and RA⁸⁴ may be beneficial, as well as the use of contraceptives, at least in the case of RA women < 35 years of age⁸⁵. On the contrary, estrogen worsens disease severity in SLE and, in this case, blockade of ER may be beneficial⁸⁶. As with the contraceptive pill, diverging results are present in the literature concerning AID³⁵.

At high gestational levels, by inhibiting Th1 and Th17 pathways⁸², progesterone significantly ameliorates RA and MS^{87,88}. Consistently

Activation of the **prolactin receptor results in gene transcription, T cell proliferation and antibody secretion**. Thus, prolactin may potentiate AID, while hyperprolactinemia is often documented during different AID

Fattori ambientali “gender” e autoimmunità

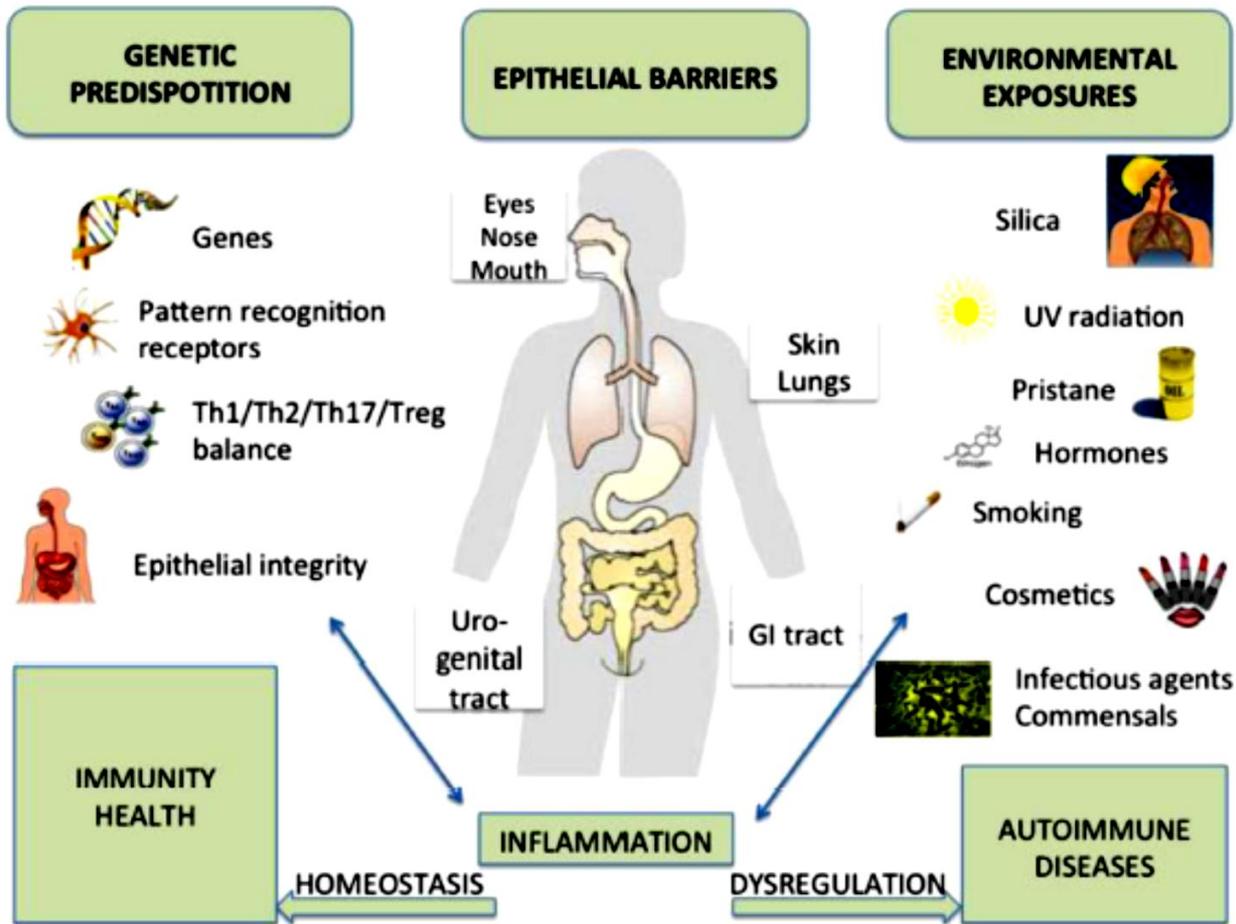
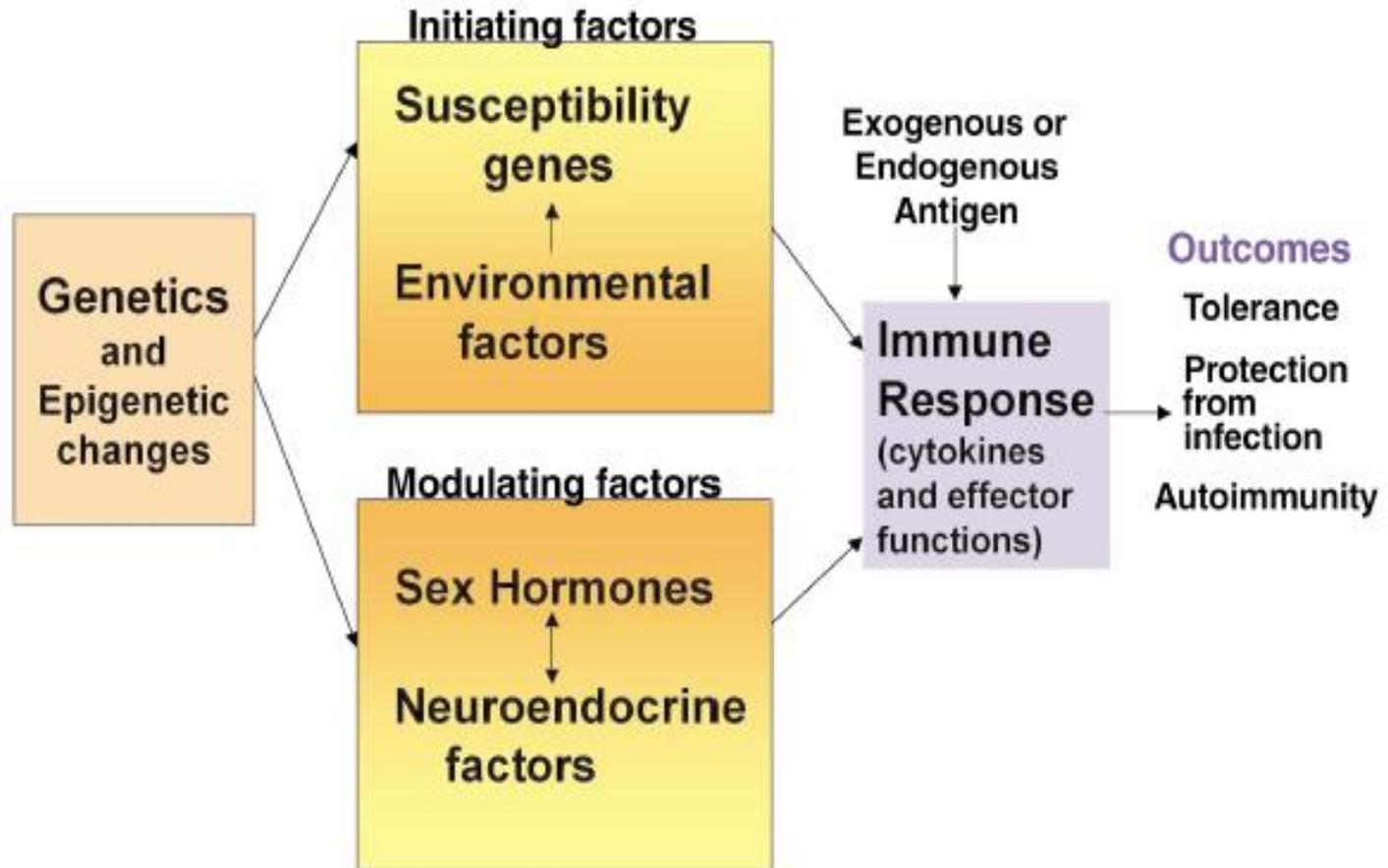


Fig. 2.

Fattori ambientali “gender” e autoimmunità



Gender microbiota e autoimmunità

O. Shamiriz et al. / Autoimmunity Reviews 15 (2016) 859–869

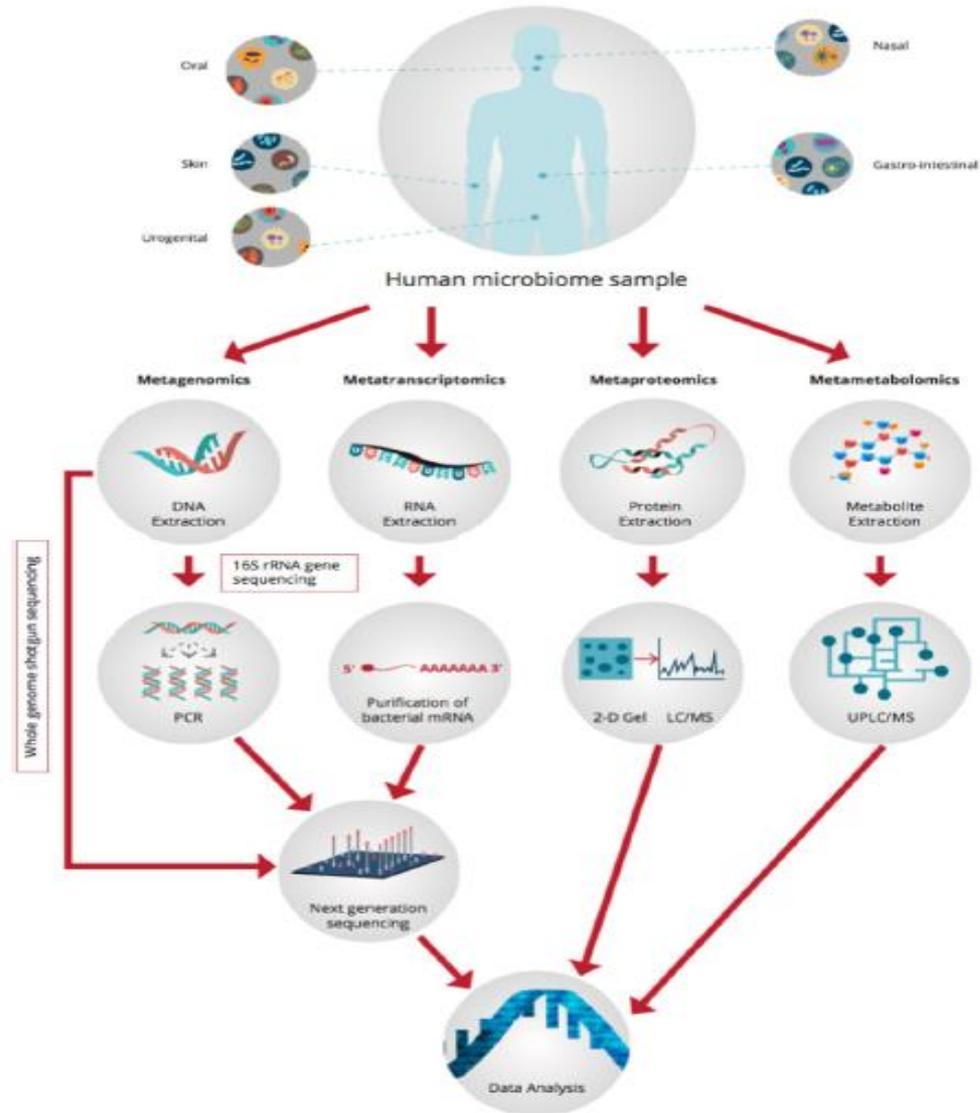
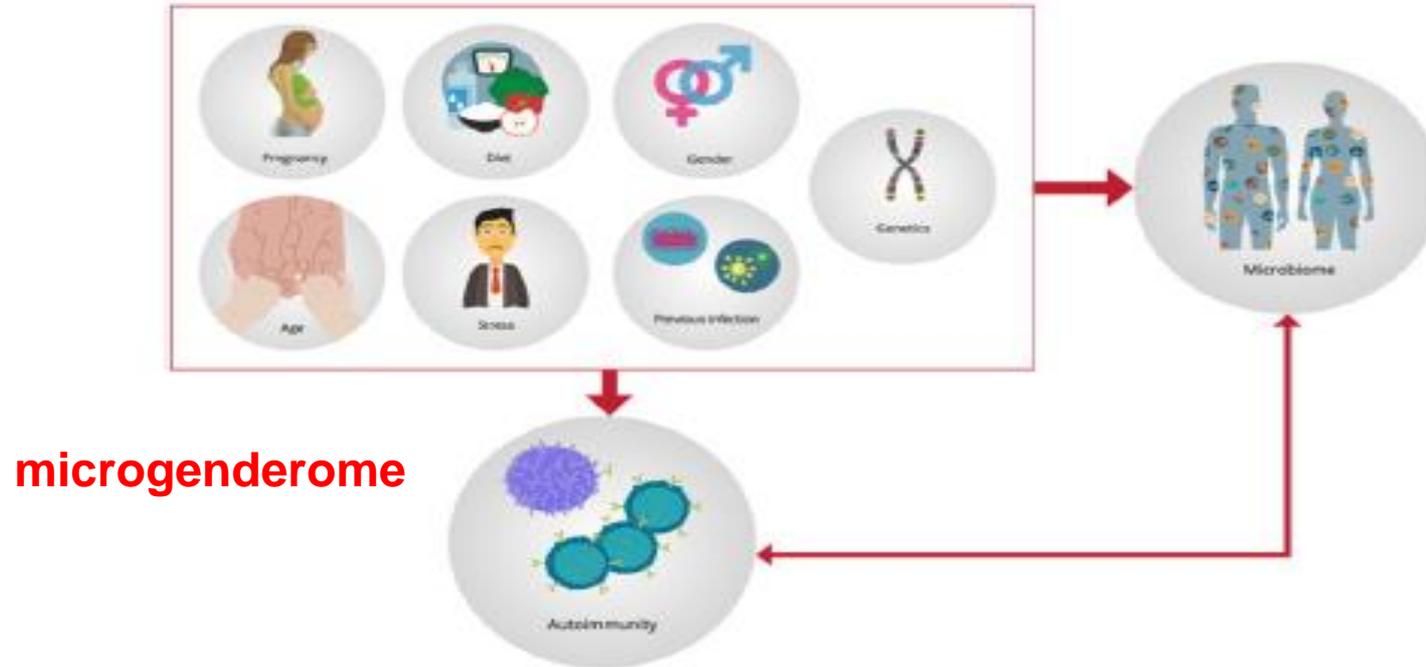


Fig. 1. Methods facilitating analysis of the microbiome composition and activities. See text for more details.

**DIFFERENZE DI GENERE
 NELLE MALATTIE
 AUTOIMMUNI MAZZONE A**

Gender microbiota e autoimmunità



3. Genetic and environmental factors that may influence autoimmunity, both by directly affecting immune function, and indirectly, through the microbiota.

Microbiota si modifica in risposta ad ormoni sessuali:

Estrogeni mutano la composizione del microbiota del cavo orale (edema gengivale)

testosterone inibisce le risposte infiammatorie e la secrezione citokinica del microbiota intestinale

UOMINI

DONNE

Presentano **differenze** anche per:

- gravità dei sintomi
- decorso delle malattia
- risposta alla terapia
- sopravvivenza

LES
negli uomini
manifestazioni
renali più severe

**Artrite
reumatoide**
gli uomini
rispondono
meglio al
trattamento

**Malattie
cronico-intestinali**
gli uomini hanno
maggiore rischio di
sviluppare
carcinoma del colon-
retto

Sopravvivenza, “gender” e patologia autoimmune

Il Sesso F a parità di interessamento d'organo, di tipo di patologia, di esordio ecc.. Sopravvive più a lungo del sesso M ugualmente affetto

Le comorbidità, la qualità e la tempestività delle terapie nonché la precocità della diagnosi costituiscono un bias non trascurabile

Per alcune patologie come Sclerosi Multipla e CBP la mortalità è maggiore nelle F in rapporto alla prevalenza

In Ar e LES la mortalità è comunque superiore nelle F

Key messages

- Gender differences in immune responses are well documented.
- Most auto-immune diseases share a common feature: the prevalence of the female sex.
- Immune cells express receptors for steroid sex hormones.
- Sex hormones modulate the immune responses and play a role in the onset and progression of autoimmune diseases.
- Besides sex hormones, genetic and epigenetic factors can influence the susceptibility to autoimmune diseases.

LA CLASSE MEDICA NE DISCUTE DA OLTRE QUINDICI ANNI

Medicina di genere, i progressi e i problemi ancora da risolvere

Nonostante le iniziative dell'Oms e dell'ex ministro della Salute Livia Turco, che aveva istituito una "Commissione salute delle donne", sono ancora molti i nodi da risolvere, primo tra tutti quello dell'arruolamento negli studi clinici.

Cecilia Politi *

Antonio Mazzone **

IL GENTIL SESSO SI AMMALA DI PIU'

Secondo i dati Istat 2005, l'8,3 per cento delle donne italiane denuncia

Gender medicine: an up-date

Cecilia Politi,¹ Tiziana Ciambino,¹ Flavia Franconi,² Lucrezia De Feudis,³ Maria Carolina Mayer,⁴
Alessandra Martignoni,⁵ Ilaria Giovi,⁶ Michela Tonani,⁴ Salvatore La Carrubba,⁶ Anna Maria Moretti,⁷
Carmen Martino,⁸ Giovanni Scaneli⁹

¹UOC Medicina Interna, Isemta; ²Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Sassari; ³UOC Medicina Interna Ospedale S. Spirito, Pescara; ⁴Medicina Interna ad indirizzo endocrinologico, Ospedale AORN "A. Cardarelli", Napoli; ⁵Stroke Unit, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶UOC Medicina Interna, Ospedali Riuniti di Palermo "Villa Sofia", Palermo; ⁷UO Malattie Apparato Respiratorio, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico Bari; ⁸Dipartimento Medico, AOU "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara, Italy

Cecilia Politi

RESPONSABILE MEDICINA di GENERE

editor **ITJM** GENDER SECTION



componente dal 2014 del Gruppo di Lavoro **FNOMCeO** del Centro Studi, Documentazione e Ricerca "Promozione dell'educazione terapeutica e della medicina di genere"

stakeholder TO **EUGenMed Kickoff Conference**

(EUROPEAN GENDER MEDICINE)

CDMA (COMMISSIONE EUROPEA) – BRUSSELS (

7 APRIL **2014**. SESSION 1 –SUB SESSION 1.1 –

GENDER IN CLINICAL RESEARCH AND PHARMACOLOGY

30 JUNE **2015** - FINAL CONFERENCE

Best practice
nomination for
Gender Section in
ITJM

speaker on GENDER AND DIABETES: *FINDINGS FROM THE FADOI-DIAMOND STUDY*

TO 7° Congress International Society of Gender Medicine Berlin Sept 2015

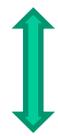
Il genere come determinante di salute
Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura

Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

GISEG Gruppo Italiano Salute e Genere



FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL SCIENCE FOUNDATION



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'



FNOMCeO

FIGM

SOCIETA' SCIENTIFICA DI MEDICINA INTERNA
FADOI
FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI



MOLTE SOCIETA' SCIENTIFICHE
Gruppi su Specificità di Genere

Società Italiana di Medicina Generale



Gender ...e "NETWORK"



Regione
Lombardia

Il progetto scleroNet

- 1. Scleroderma Unit Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano, afferente U.O.C. Allergologia Immunologia Clinica
- 2. UOS.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda
- 3. Scleroderma Unit ASST Ovest Milanese Legnano
- 4. Reumatologia e Immunologia Clinica IRCCS Istituto Clinico Humanitas

Sistema Socio Sanitario

 Regione
Lombardia
ASST Ovest Milanese



ISTITUTO CLINICO
HUMANITAS 