

## ■ MEDICINA DI GENERE

### Malattie autoimmuni e differenza di genere

Riconoscere le differenze di sesso e di genere nella ricerca, prevenzione, diagnosi e cura rappresenta un'evoluzione ormai ineludibile. Il cosiddetto Ddl Lorenzin (22.12.2017) garantisce che la medicina venga orientata al genere in tutte le sue applicazioni a livello nazionale, sia nella sperimentazione clinica dei farmaci, che per tutto il percorso clinico e che si promuova il suo insegnamento, garantendo adeguati livelli di formazione del personale medico e sanitario. La ricerca sulle differenze di sesso nella risposta immunitaria è un tema che tuttora è oggetto di studi e che si focalizza su due aspetti principali: l'aspetto endocrinologico e l'aspetto genetico.

#### ► Focus sulle malattie autoimmuni

“La risposta immunitaria è più forte nelle donne rispetto agli uomini e questo può costituire un'arma a doppio taglio perché rende le donne più resistenti alle infezioni, ma più suscettibili alle malattie autoimmuni. Le malattie autoimmuni (più di 80 diverse patologie) hanno in genere una prevalenza maggiore nelle donne rispetto agli uomini,

per esempio nel LES il rapporto tra femmine e maschi è circa 10:1, ma le differenze riguardano anche il quadro clinico e la risposta alla terapia: alcune manifestazioni cliniche come quelle renali sembrano essere più severe negli uomini che nelle donne. Inoltre nell'artrite reumatoide e nell'artrite psoriasica, gli uomini rispondono in maniera più efficace al trattamento farmacologico. Fattori correlati al genere e al sesso, ovvero rispettivamente ad aspetti socio-culturali e biologici, sono responsabili della diversa risposta immunitaria tra donne e uomini influenzando quindi l'insorgenza e il decorso delle malattie autoimmuni. Per quanto riguarda i fattori correlati al genere ha un ruolo primario l'esposizione a molecole di diversa natura, per esempio alcuni pesticidi usati in agricoltura come il metossicloro che ha un'attività simil-estrogenica e la cui esposizione è più frequente nei lavoratori di sesso maschile. Al contrario, tradizionalmente le donne sono più esposte ad antigeni presenti nell'ambiente domestico in grado di interferire sulla risposta immunitaria.

Tra i fattori correlati al sesso, giocano un ruolo fondamentale i geni e i microRNA localizzati sul cromo-

soma X e gli ormoni sessuali. Il cromosoma X contiene molti geni e microRNA coinvolti nella risposta immunitaria. Le donne possiedono due copie del cromosoma X in ciascuna cellula a differenza dei maschi, che possiedono un cromosoma X e un cromosoma Y. L'inattivazione incompleta di uno dei due cromosomi X nella donna può portare ad una sovra-espressione di geni e microRNA coinvolti nella risposta immunitaria favorendo in ultimo lo sviluppo di malattie autoimmuni.

Per quanto riguarda gli ormoni sessuali, gli estrogeni, in generale hanno un effetto pro- o anti-infiammatorio dipendente dalla loro concentrazione. In particolare a basse concentrazioni (per es nella fase luteinizzante del ciclo mestruale) inducono una risposta pro-infiammatoria, mentre ad elevate concentrazioni (per es in gravidanza o nel picco peri-ovulatorio del ciclo mestruale) attivano una risposta anti-infiammatoria; la produzione di anticorpi è invece stimolata sia da basse che da alte concentrazioni estrogeniche. Il progesterone e gli androgeni hanno in generale effetti immunosoppressivi e antinfiammatori.

Ulteriori indagini permetteranno l'identificazione di nuove strategie preventive ed approcci terapeutici personalizzati per il trattamento di queste patologie immuno-mediate.

#### Bibliografia

- Ortona E, Pierdominici M. *Medicina di Genere Newsletter 2018; 3*