

COVID 19 – L'infezione che ha colpito il Mondo

Corona – Virus – Disease 2019

Pandemia e Differenze Di Genere

L'11 marzo 2020 il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha definito la diffusione del Covid-19 non più un'epidemia confinata ad alcune zone geografiche, ma una pandemia diffusa in tutto il pianeta.

I coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (MERS, *Middle East respiratory syndrome*) e la Sindrome respiratoria acuta grave (SARS, *Severe acute respiratory syndrome*).

Sono virus RNA a filamento positivo, con aspetto simile a una corona al microscopio elettronico.

I Coronavirus sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'uomo e alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi). Le cellule bersaglio primarie sono quelle epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale.

Il Nuovo coronavirus SARS-CoV-2

È un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente mai identificato nell'uomo. In particolare quello denominato SARS-CoV-2 (precedentemente 2019-nCoV), non è mai stato identificato prima di essere segnalato a Wuhan, in Cina, nel mese di dicembre 2019.

Il sesso e il genere (termini che si riferiscono rispettivamente alle caratteristiche biologiche e socioculturali dell'individuo) sono importanti fattori di rischio per le infezioni. Per quanto riguarda le malattie infettive virali, le donne hanno una maggiore suscettibilità rispetto agli uomini, ma negli uomini si osserva un outcome (esito) peggiore.

Il Coronavirus è più mortale tra gli uomini che tra le donne: «Eppure non possiamo ancora dire che le donne si ammalinano di meno di Covid-19» spiega la dottoressa Giovannella Baggio ([presidente del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere](#)).

Tuttavia, la differenza fra uomini e donne nella gravità delle malattie infettive virali (Covid 19) è dovuta a differenze legate al sesso. (Istituto superiore di sanità).

Covid-19 e differenze di genere

In età fertile hanno un ruolo protettivo gli estrogeni che attivano l'enzima che protegge i polmoni da infezioni e infiammazioni

L'Istituto superiore di sanità nel documento "Differenze di genere in COVID-19: possibili meccanismi" sottolinea che l'infezione da SARS-CoV-2 produce effetti diversi negli uomini e nelle donne. Questo è quanto emerge sia dalla percentuale dei contagi, sia dal tasso di letalità. Nelle donne in età fertile gli estrogeni sono in grado di aumentare la presenza del recettore ACE2 (Enzima di Conversione dell'Angiotensina che regola la vasocostrizione delle arterie e si trova sulle cellule dell'epitelio polmonare dove protegge il polmone dai danni causati dalle infezioni, infiammazioni e stress) facendo sì che questo enzima, anche dopo l'infezione, riesca a svolgere la sua funzione di protezione, in particolare nei confronti dei polmoni. Viceversa gli ormoni androgeni, invece, hanno un ruolo opposto nell'influenzare l'espressione di enzimi cellulari coinvolti nelle fasi che seguono l'attacco del virus al recettore, favorendo le fasi successive dell'infezione delle cellule polmonari.

Gli ormoni sessuali femminili e maschili, in particolare gli estrogeni e gli androgeni, non solo hanno un effetto immunomodulatore, ma nel caso di SARS-CoV-2 potrebbero essere coinvolti nel meccanismo stesso d'infezione. Il legame di SARS-CoV-2 ad ACE2 fa diminuire l'espressione di questo recettore e lo sottrae così allo svolgimento della sua funzione di protezione polmonare.

Covid-19, le donne meno colpite degli uomini nelle fasce di età 0-20 e 60-80 anni

Il 16 aprile 2020, evidenzia il Rapporto ISS Covid-19 - nelle fasce di età 0-9, 10-19, 60-69 e 70-79 anni si osserva un numero maggiore di casi di sesso maschile rispetto al numero di casi di sesso femminile. Nella fascia di età >90 anni, il numero di soggetti di sesso femminile è quasi il triplo di

quello di soggetti di sesso maschile probabilmente per la struttura demografica della popolazione.

Covid-19, muore 1 donna ogni 2 uomini

Sul totale delle vittime di Covid-19 le donne sono il 35%, con una percentuale di 2:1 a vantaggio delle donne. Il dato è costante pressoché in tutte le fasce di età. In Cina il tasso di letalità dei casi confermati è pari al 4,7% negli uomini a fronte del 2,8% riscontrato nelle donne. Le donne decedute dopo aver contratto infezione da SARS-CoV-2 hanno un'età più alta rispetto agli uomini (donne 83 - uomini 79).

Il ruolo di ACE-2

È un'enzima che regola la vasocostrizione ed è presente sulle cellule dell'epitelio polmonare, dove svolge un ruolo protettivo dai danni causati dalle infezioni, infiammazioni e stress.

Il legame di SARS-CoV-2 ad ACE2 fa diminuire l'espressione di questo recettore e lo sottrae così allo svolgimento della sua funzione di protezione polmonare.

L'ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina che deriva dall'ACE 1 e trasforma l'angiotensina 1 in angiotensina 1-9 e poi in 1-7). Il TMPRSS2 (Serina Proteasi Trans-membrana) il cui gene è posizionato sul braccio lungo del cromosoma 21. Mentre il primo permette l'adesione del virus alla membrana cellulare attraverso l'attacco della terminazione della proteina S all'ACE 2, il secondo attraverso l'attivazione di una proteasi permette l'endocitosi e pertanto la penetrazione del virus all'interno della cellula. Nelle donne una maggiore rappresentanza di ACE2 conseguenza della presenza di un doppio cromosoma X, minori fenomeni di metilazione del nucleotide ed una maggiore presenza di estrogeni riduce la severità del Covid 19. Negli uomini una minor espressione di ACE 2 conseguenza della presenza di un solo cromosoma X, una maggiore espressione dei fenomeni di metilazione e la più alta concentrazione di androgeni inducono una maggior severità del virus.

Questione di ormoni...

Gli ormoni sessuali agiscono come importanti modulatori delle risposte immunitarie. Il testosterone, per esempio, l'ormone sessuale maschile, è generalmente un immunosoppressore, mentre gli estrogeni, importanti ormoni regolatori sessuali femminili, tendono a essere immunostimolanti. Studi pubblicati nel 2016 hanno documentato che gli estrogeni forniscono effetti protettivi in modelli animali infettati da ceppi di Sars-Cov, lo stesso ceppo di virus da cui è emerso il nuovo coronavirus responsabile di Covid-19.

L'analisi della risposta immunitaria ci indica che le donne sviluppano risposte immunitarie verso gli antigeni virali, più intense e più elevate rispetto al sesso maschile e questa caratteristica può determinare anche una risposta vaccinale diversa tra i generi.

A conferma dal ruolo fondamentale giocato dalle differenze genetiche, la dottoressa Baggio anticipa che un nuovo approccio farmacologico in fase di sperimentazione dai ricercatori di Padova, che sembrerebbe offrire nuove speranze contro il Covid-19 «Pochi giorni fa è stata fatta una scoperta nuovissima [all'Istituto Veneto di Medicina Molecolare \(Vimm\)](#) diretto dal professor Franco Pagano. Sembrerebbe che il Covid-19 infetti le cellule anche tramite un altro enzima, il TMPRSS2, che è un marcatore importante del cancro della prostata e contro il quale agiscono dei farmaci chemioterapici. Tutti i pazienti (circa 1.500) che sono sotto questa terapia in Veneto non hanno sviluppato la malattia da coronavirus. I risultati stanno per essere pubblicati su *New England Journal of Medicine*». Le donne, inoltre, sembrano patire meno il Covid-19 perché **il sistema immunitario, quell'insieme di meccanismi di difesa che ci proteggono dall'esposizione a sostanze estranee quali virus, batteri, parassiti, allergeni e tossine, «è più attivo nelle donne che nell'uomo»**. E questo non fa che confermare quello che la medicina di genere sa da oltre un secolo. E cioè, [come sottolineava il New York Times](#) «quando si tratta di predisporre una risposta immunitaria all'infezione, gli uomini sono il sesso debole». Fin da bambini, «i vecchi pediatri insegnavano che di fronte alle malattie infettive tipiche dell'infanzia, come morbillo, varicella, rosolia, i bambini maschi registrano una maggiore mortalità rispetto alle bambine».

...e di cromosomi

Infine non va dimenticata la differenza legata ai cromosomi sessuali. Sul cromosoma X sono stati mappati più geni coinvolti nella

risposta immunitaria, rispetto al cromosoma Y. Molti dei geni del cromosoma X sono correlati all'immunità e codificano per proteine coinvolte nella risposta immunitaria fornendo alle femmine, che hanno due cromosomi X, il doppio di queste risorse. La finalità biologica di questo maggiore armamentario di difesa immunitaria delle donne è da imputare alla necessità di garantire una protezione della specie. Di contro però, come effetto negativo, comporta che le donne sviluppino un maggior numero di malattie autoimmuni.

La chiave di entrata di Sars-Cov-2

È ormai noto che il nuovo coronavirus Sars-Cov-2 entri nelle cellule umane bersaglio tramite un enzima detto di conversione dell'angiotensina II (Ace2). Il quale si trova localizzato sull'endotelio dei capillari polmonari, da dove svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione arteriosa. La prima differenza di genere riguarda proprio l'espressione del recettore Ace2, maggiormente presente negli uomini rispetto alle donne. «Non si esclude che questa significativa differenza, mantenuta tra popolazioni di diversi Paesi, possa essere legata anche a diverse abitudini e stili comportamentali come il fumo, in Cina, per esempio, la prevalenza di maschi fumatori supera il 50% mentre quella delle donne è inferiore al 3% della popolazione». Le donne, in effetti, hanno un sistema immunitario più attivo, che è in grado di innescare risposte immunitarie sia umorali (mediate da anticorpi) sia cellulari (mediate dai linfociti) più forti rispetto agli uomini. Ha delle caratteristiche diverse che si basano su differenze genetiche, ormonali e socio-ambientali. Per questo sono più resistenti alle infezioni, hanno una mortalità inferiore e una risposta più vivace ai vaccini. Di contro però sono più suscettibili a malattie mediate dal sistema immunitario come le malattie autoimmuni, come il lupus e l'artrite reumatoide che hanno una declinazione femminile.

Concludiamo, questo articolo con una riflessione del gesuita, filosofo e paleontologo francese Teilhard de Chardin, che afferma nel suo saggio Il Fenomeno Umano, "Il pericolo maggiore che possa temere l'umanità non è una catastrofe che venga dal fuori, non è né la fame né la peste, è invece quella malattia spirituale...la perdita del gusto di vivere".

Foggia, 31.05.2020

Dott.ssa Teresa A. Prisco

Coordinatrice Tavolo Tecnico Salute e Medicina di Genere ASL FG

Dr. Francesco Di Millo

Andrologo del Servizio Prevenzione Andrologica ASL FG

COMPONENTI TAVOLO TECNICO SALUTE E MEDICINA DI GENERE ASL FG (TTSMG) - DELIBERA N. 130/2020

Dott.ssa Teresa Prisco

Esperta Medicina di Genere (Coordinatrice)

Dott.ssa Anna Rachele Cristino

Presidente CUG Comitato Unico di Garanzia, Dirigente S.S.URP, Coordinatrice C.C.M. (Referente ASL FG)

Dott.ssa Angela Fiadino

Dirigente Struttura Formazione ASL FG

Dott. Antonio Finaldi

Specialista Ambulatoriale ASL FG - Nutrizionista

Dott. Fernando Palma

Esperto in Epidemiologia ASL FG

Prof.ssa Maria Gambatesa

Ufficio V - UNIFG E UST Foggia - MIUR ;

Dott.ssa Maria Teresa Vaccaro

Pediatra e Consigliera Rappresentante OMCEOFG

Prof.ssa Rosa Cicolella

Docente Ist. Poerio di Foggia, già presidente della Commissione Pari Opportunità della Regione Puglia

Dott. Giovanni Totta

Presidente pro-tempore CCM ASL FG - Esperto genere e disabilità (Ass. ANFFAS)