**Suscettibilità al Covid-19, questione di sesso-genere:**

**uomini più colpiti delle donne. Ecco perché**

|  |
| --- |
| Il Presidente della Società Italiana di Farmacologia (SIF), prof. Giorgio Racagni, ha istituito l’***Unità di crisi SIF su SARS-CoV-2 (COVID-19)***, coordinatore il prof. Gianni Sava, attivando due sezioni dedicate al virus: la prima rivolta ai professionisti del settore ([www.sifweb.org/documenti#Covid-19](http://www.sifweb.org/documenti#Covid-19)) e la seconda, di più facile accesso, rivolta al cittadino ([www.sifweb.org/sif-magazine](http://www.sifweb.org/sif-magazine)). Quest’ultima si chiama **SIF Magazine** e ospita documenti, redatti dai professionisti della SIF, sulle varie problematiche relative ai farmaci e alle terapie per la pandemia in corso. |

*Le proff. Marina Ziche e Amelia Filippelli dell’Unità di crisi SIF su SARS-CoV-2 (COVID-19) mettono in evidenza le ragioni scientifiche alla base delle differenze del rischio di infezione e della gravità della patologia tra maschi e femmine: i primi sono i più colpiti. Se l’epidemiologia suggeriva questa tendenza, adesso abbiamo dati per confermarlo: l’enzima che il virus sfrutta per entrare nelle cellule è più espresso nell’uomo. Inoltre, le donne, forse per ragioni evolutive, sono naturalmente più forti nei confronti delle infezioni. E non dimentichiamo che la donna ha due cromosomi X, uno in più rispetto all’uomo, e molti dei geni legati all’immunità, si trovano proprio sui cromosomi X, fornendole il doppio di queste risorse. Infine, gli ormoni sessuali: il testosterone, ormone sessuale maschile, è generalmente un immunosoppressore, mentre gli estrogeni, importanti ormoni regolatori sessuali femminili, tendono a essere immunostimolanti*

Da uno studio clinico che tra gennaio e febbraio 2020 ha analizzato 4880 soggetti asintomatici o sintomatici per la patologia respiratoria nell’ospedale di Wuhan, in Cina, è emerso che **la positività al SARS-CoV-2 (Covid-19) nella popolazione maschile e anziana (>70 anni) presentava tassi significativamente più alti**, sebbene solo l’età fosse stata riconosciuta come fattore di rischio. Il report dall’ISS che raccoglie i dati italiani fino allo scorso 24 marzo su COVID-19, evidenzia come **i maschi rappresentino il 57,8% degli infetti e le femmine il 42,2%**. La differenza tra i generi diventa più rilevante se si esaminano i numeri dei decessi e le fasce di età: il 70,9% sono maschi mentre le femmine sono il 29,1% e con una mediana per l’età di 78 anni negli uomini rispetto agli 82 delle donne.

Quindi **non c’è dubbio che ci sia una questione di genere in COVID-19** che non deve essere disattesa nell’affrontare questa pandemia. Come interpretare questi dati e cosa ci suggeriscono rispetto alle strategie terapeutiche e di prevenzione?

Gli anziani sono più vulnerabili e, nei piani sanitari nazionali, questa fragilità è alla base delle campagne vaccinali che ogni anno cercano di prevenire le evoluzioni infauste delle sindromi influenzali. I dati sul Bollettino Epidemiologico Nazionale dell’ISS documentano che anche per la **“normale” influenza del 2018-2019**, i casi gravi, con quadri clinici analoghi a COVID-19 e ricoveri in rianimazione, **nel 63% dei casi colpiscono gli uomini sopra i 65 anni**. L’analisi ha mostrato che gli uomini avevano un tasso di mortalità significativamente più alto, e **manifestavano una** **sintomatologia peggiore, indipendentemente da età, sintomi e comorbilità, rispetto alle donne**. Quindi gli uomini, soprattutto se anziani, sono più vulnerabili delle donne alle infezioni virali e alle loro evoluzioni negative.

Il SARS-CoV-2 **(Covid-19) entra nelle cellule bersaglio utilizzando l’enzima di conversione dell’angiotensina II (ACE2)**, localizzato sull’endotelio dei capillari polmonari da dove svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della pressione arteriosa. **ACE2 è più espresso 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.

Non va sottovalutato che **femmine e maschi differiscono nella risposta immunitaria**. Anche se i maschi e le femmine hanno gli stessi elementi cellulari del sistema immunitario, **le femmine sviluppano maggiori risposte immunitarie verso patogeni**, compresi i virus, quindi sono meno suscettibili a contrarre infezioni da microrganismi. Il sistema endocrino, ed in particolare gli ormoni sessuali, possono modificare sia il numero che la “qualità” delle cellule immunitarie, modificandone la risposta ai patogeni.

Gli **ormoni sessuali agiscono come importanti modulatori delle risposte immunitarie**. Si tenga conto per esempio che il **testosterone, 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 coronavirus responsabile di COVID-19. L’analisi della risposta immunitaria ci indica che gli individui di sesso femminile 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.

Maschi e femmine hanno chiare differenze nei cromosomi sessuali. Sul cromosoma X sono stati mappati circa 1000 geni, verso i soli 100 del 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 2 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**, ma comporta, come effetto negativo, che le donne sviluppano un maggior numero di malattie autoimmuni.

Per quanto riguarda la gravidanza i dati dalla pandemia cinese indicano che madri positive hanno dato alla luce neonati negativi al tampone per il virus, cosi come negativi per SARS-CoV-2 sono risultati il liquido amniotico, il sangue cordonale e il latte materno.

In generale, appare necessario che ci sia una integrazione delle attuali misure intraprese per il controllo e il trattamento delle infezioni da Covid-19 con un’analisi di genere. Questo **permetterà di migliorare l’efficacia degli interventi sanitari e promuovere obiettivi di equità di genere e di salute**. Maschi e femmine differiscono anche nella risposta ai farmaci e **le donne hanno un rischio maggiore di 1,5-1,7 volte di manifestare reazioni avverse**. Nel campo delle terapie antivirali un esempio è quello di alcuni farmaci anti-HIV come la nevirapina (reazioni cutanee nelle donne) e gli inibitori delle proteasi (disturbi metabolici nelle donne).

Nonostante le differenze culturali, sociali ed epidemiologiche tra la Cina e l’Italia, e sebbene in presenza di diverse strategie di contenimento dell’infezione, i dati ci confermano che **questo ceppo di coronavirus predilige i maschi e specifiche fasce di età, manifestando una chiara indicazione di genere** che merita grande attenzione mentre si stanno sperimentando farmaci e vaccini.