

Η διαφορετική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος μεταξύ των δύο φύλων στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 επηρεάζουν την κλινική πορεία και την έκβαση της νόσου COVID-19

Είναι πλέον σαφές ότι η νόσος COVID-19 σχετίζεται σημαντικά με την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι η ηλικία αλλά και το φύλο (άντρες ή γυναίκες) επηρεάζουν την κλινική πορεία και τη βαρύτητα της νόσου. Οι άντρες-ασθενείς με COVID-19 φάνηκαν από την αρχή της πανδημίας να είναι πιο ευαίσθητοι και σε παγκόσμιο επίπεδο οι περισσότεροι θάνατοι από COVID-19 αφορούν άντρες-ασθενείς. Μάλιστα, μετά από στατιστική ανάλυση μεγάλου αριθμού περιστατικών, διαπιστώθηκε τόσο σε χώρες της Ευρώπης (Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Γερμανία, Ελβετία) όσο και σε μη Ευρωπαϊκές χώρες (Κίνα, Καναδά, Β. Κορέα), ότι όχι μόνο οι καταγεγραμμένοι θάνατοι από COVID-19 είναι συχνότεροι (κατά 1,5 φορά) στους άνδρες, αλλά οι άνδρες-ασθενείς που χρειάστηκαν διασωλήνωση ήταν 3-4 φορές περισσότεροι από τις γυναίκες-ασθενείς, και οι άνδρες-ασθενείς που χρειάστηκε να νοσηλευτούν ήταν επίσης κατά 50% περισσότεροι από τις γυναίκες. Είναι επίσης γνωστό ότι η ευαισθησία ανδρών και γυναικών και σε άλλες λοιμώξεις είναι διαφορετική. Για παράδειγμα, η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Α και η φυματίωση είναι συχνότερες στους άνδρες, ενώ άνδρες μολυσμένοι από τον ιό της ηπατίτιδας C ή από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) έχουν σταθερά υψηλότερα ιικά φορτία. Αντίθετα, το ανοσοποιητικό σύστημα των γυναικών απαντά ισχυρότερα στα εμβόλια και αδρανοποιεί ικανοποιητικότερα πολλούς λοιμογόνους παράγοντες.

Στα δεδομένα αυτά βασίστηκε η πρόσφατη δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό Nature της ομάδας του Takahashi και συνεργατών από το Πανεπιστήμιο Yale των ΗΠΑ (26 Αυγούστου 2020, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2700-3>), η οποία μελέτησε τις διαφορές της ανοσολογικής απόκρισης μεταξύ ανδρών και γυναικών έναντι στο νέο κορωνοϊό. Τα κύρια σημεία και τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συνοψίζονται από τους Καθηγητές του ΕΚΠΑ **Ουρανία Τσιτσιλώνη**, **Ευάγγελο Τέρπο** και **Θάνο Δημόπουλο** (Πρύτανη ΕΚΠΑ).

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές του Πανεπιστημίου Yale κατέγραψαν τις διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών με COVID-19 ως προς το ιικό φορτίο, την παραγωγή ειδικών για τον SARS-CoV-2 αντισωμάτων, τις παραγόμενες από τον οργανισμό κυτταροκίνες (διαλυτές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση) και τον φαινότυπο των ανοσοκυττάρων (την παρουσία δηλαδή ειδικών δεικτών σε αυτά) στο αίμα ασθενών με COVID-19. Στη μελέτη συμμετείχαν 98 ασθενείς, 47 άνδρες και 51 γυναίκες, με επιβεβαιωμένη (με μοριακό έλεγχο) λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, που είχαν εκδηλώσει μέσης βαρύτητας νόσο και δεν είχαν λάβει θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Οι ερευνητές μέτρησαν τα επίπεδα αντισωμάτων (IgG και IgM) έναντι του SARS-CoV-2 και 71 διαφορετικών κυτταροκινών στο πλάσμα των ασθενών, και παράλληλα ανέλυσαν λεπτομερώς τα κύτταρα του αίματός τους με πολυχρωματική κυτταρομετρία ροής για την παρουσία 40 διαφορετικών επιφανειακών και ενδοκυτταρικών δεικτών. Εκτός από το φύλο, συνεκτίμησαν την ηλικία, το δείκτη μάζας-σώματος, τη θεραπευτική αγωγή που έλαβαν οι ασθενείς και τη βαρύτητα της νόσου, ενώ στην ανάλυση συμπεριελήφθη και ο χρόνος, δηλ. οι ημέρες από την εμφάνιση συμπτωμάτων και/ή εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας.

Ως προς το ιικό φορτίο, τα επίπεδα μεταξύ ανδρών και γυναικών με COVID-19 στην αρχή της νόσου ήταν παρόμοια. Αντίστοιχα παρόμοια μεταξύ των δύο φύλων ήταν και τα επίπεδα παραγωγής αντισωμάτων, τόσο στην αρχή αλλά και κατά την πορεία της νόσου. Από τις μελετηθείσες κυτταροκίνες, οι σχετιζόμενες με τη φλεγμονή ιντερλευκίνη-8 (IL-8) και IL-18 ήταν αυξημένες στην αρχή και η χημειοκίνη CCL5 αυξήθηκε σταδιακά κατά την πορεία της νόσου, κυρίως στους άνδρες και λιγότερο στις γυναίκες-ασθενείς. Τα αυξημένα επίπεδα αυτών των κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή, είχαν αντίκτυπο και στον αριθμό συγκεκριμένων πληθυσμών από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι ερευνητές κατέγραψαν διαφορές στα ποσοστά των μονοκυττάρων, δηλαδή κυττάρων της φυσικής ανοσίας με κύριους ρόλους να φαγοκυτταρώνουν και να καταστρέφουν τα παθογόνα που μολύνουν τον οργανισμό και να ενεργοποιούν τα λεμφοκύτταρα. Ενώ ο αριθμός των κλασικών μονοκυττάρων (που χαρακτηρίζονται από την παρουσία του δείκτη CD14 και την απουσία του CD16, είναι δηλαδή CD14+CD16-) ήταν παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών-ασθενών, τα ενδιάμεσα μονοκύτταρα (CD14+CD16+) ήταν αυξημένα στις γυναίκες. Αντίθετα, αυτά που ονομάζουμε «μη κλασικά» μονοκύτταρα (CD14-CD16+) ήταν πολύ υψηλότερα στους άνδρες με COVID-19. Ως προς τα λεμφοκύτταρα, ενώ στην αρχή της COVID-19 δεν

παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, κατά την πορεία της νόσου οι άντρες-ασθενείς εμφάνισαν πολύ χαμηλότερα επίπεδα T λεμφοκυττάρων σε σχέση με τις γυναίκες. Οι γυναίκες-ασθενείς είχαν περισσότερα καλά διαφοροποιημένα και ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία παράγαν αρκετή ιντερφερόνη-γ όπως και παράγοντες που ενεργοποιούν άλλα κυτταροτοξικά κύτταρα (πχ. IL-15 που ενεργοποιεί τα φυσικά φονικά κύτταρα, M-CSF που ενεργοποιεί τα μακροφάγα). Αντίθετα, οι άνδρες-ασθενείς με COVID-19 εμφάνισαν χαμηλότερη ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων τους και χαμηλότερη παραγωγή ιντερφερόνης-γ, στοιχεία τα οποία σε συσχέτιση με την αυξημένη ηλικία και τον υψηλότερο δείκτη μάζας-σώματος αποτέλεσαν παράγοντες δυσμενέστερης πρόγνωσης.

Συνδυάζοντας τα παραπάνω δεδομένα, φαίνεται ότι η συνολική απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος στις γυναίκες-ασθενείς με COVID-19 είναι πολύ διαφορετική από αυτή των ανδρών. Στις γυναίκες, ακόμα και προχωρημένης ηλικίας, τα χαμηλά επίπεδα παραγόμενων κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή (των IL-8, IL-18 και κυρίως της CCL5) επιδρούν στα μονοκύτταρά τους σταματώντας τη μετάβασή τους προς ενδιάμεσα μονοκύτταρα, χωρίς να επηρεάζεται η λειτουργικότητα και ο αριθμός των T λεμφοκυττάρων. Στους άνδρες αντίθετα, τα υψηλά επίπεδα κυτταροκινών που σχετίζονται με τη φλεγμονή (IL-8, IL-18, CCL5) επιδρούν στα μονοκύτταρά τους μετατρέποντάς τα σε «μη κλασικά» (άρα και μη λειτουργικά), και συγχρόνως επιδρούν στα T λεμφοκύτταρά τους οδηγώντας σε μείωση του αριθμού τους. Το αποτέλεσμα είναι χαμηλή απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, μειωμένη δυνατότητα περιορισμού της λοίμωξης από το νέο κορωνοϊό, εντονότερη φλεγμονή και τελικά, δυσμενέστερη έκβαση της COVID-19 στους άνδρες-ασθενείς.

Τα ευρήματα αυτά δίνουν για πρώτη φορά μια πιθανή εξήγηση για τις παρατηρούμενες φυλετικές διαφορές ως προς την ευαισθησία και την πρόγνωση της COVID-19. Προτείνουν επίσης, ότι λόγω των ανοσολογικών διαφορών, η θεραπευτική προσέγγιση ανδρών και γυναικών με COVID-19 μάλλον θα πρέπει να είναι και αυτή διαφορετική.