

A sunset over a city skyline with a prominent church spire. The sky is filled with vibrant orange and red clouds. The city buildings are silhouetted against the bright horizon. A large, dark church spire stands out in the center of the skyline.

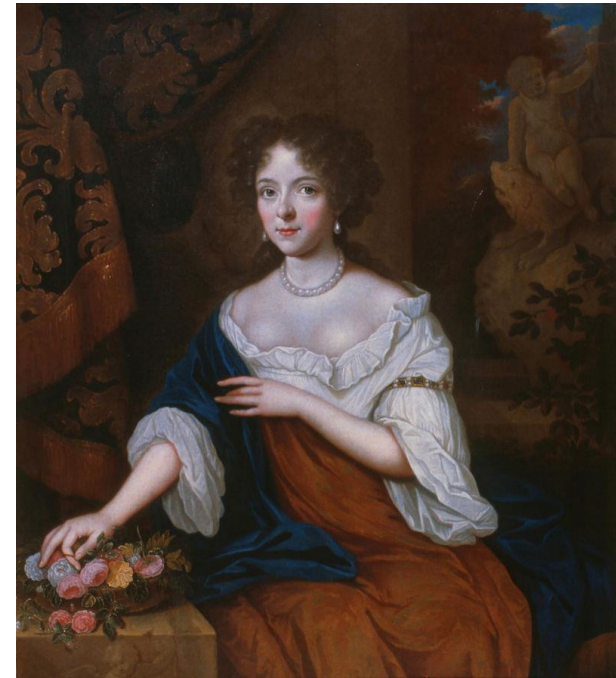
# *Vrouw zijn maakt het verschil*

*Wat is er anders in de vrouwlijke en mannelijke  
immuniteit?*

*Prof dr Maikel Peppelenbosch*



- Goede herinneringen aan Utrecht: gestudeerd en gepromoveerd
- Vrolijke herinneringen aan mijn kamer (hier vlak bij) gelegen bij de fundatie van Renswoude
- Gesticht door Maria Duyst van Voorhout vrijvrouwe van Renswoude, ten behoeve van de opleiding van schrandere weesmeisjes





# Uitnodiging symposium

Zaterdag 18 maart 2017

*Uitreiking Corrie Hermann Prijs  
aan Prof. Dr. Janneke van der Woude*



Janneke van der  
Woude



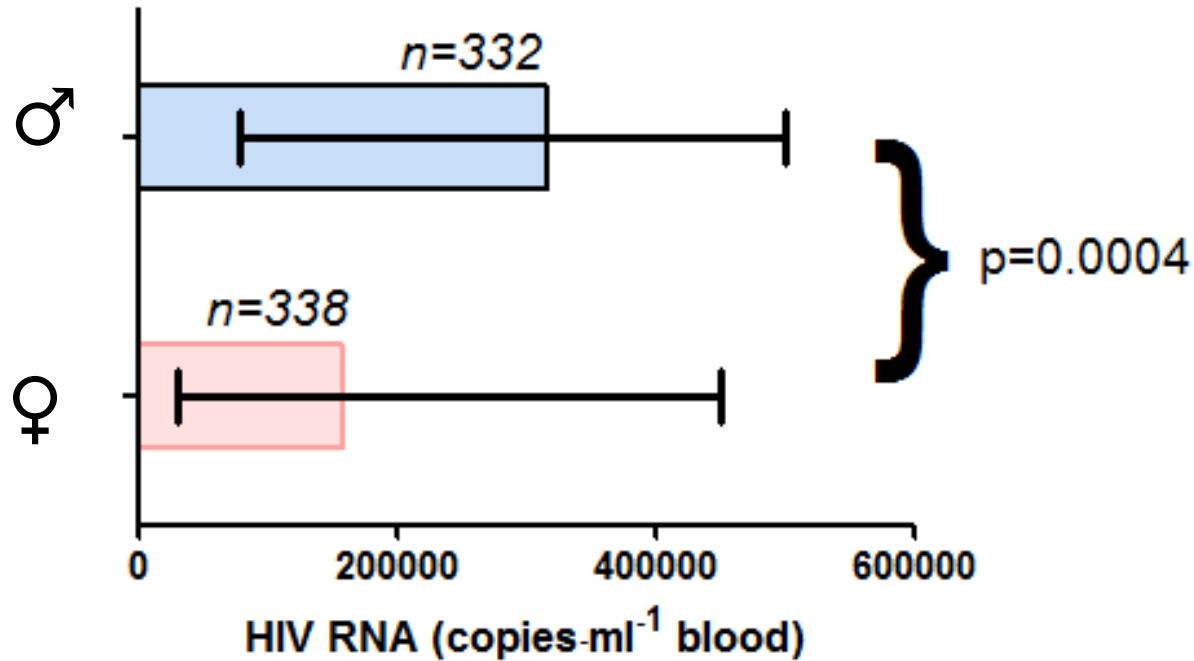
Maria Duyst van  
Voorhout

- En dat deed mij weer denken aan vandaag
- Janneke is meer inclusief, je hoeft geen wees te zijn om onderricht van haar te krijgen, schrander is voldoende ....
- Maria werd 93 jaar oud in een verder vieze tijd: wellicht heeft haar vrouw zijn haar immuunsysteem gedurende die periode ondersteund

- Wat betreft kracht van het immunologisch systeem zijn vrouwen zeker niet het zwakke geslacht.



-



Data taken from Ruel *et al.*  
*Clin Infect Dis.* 2011 53: 592–599.

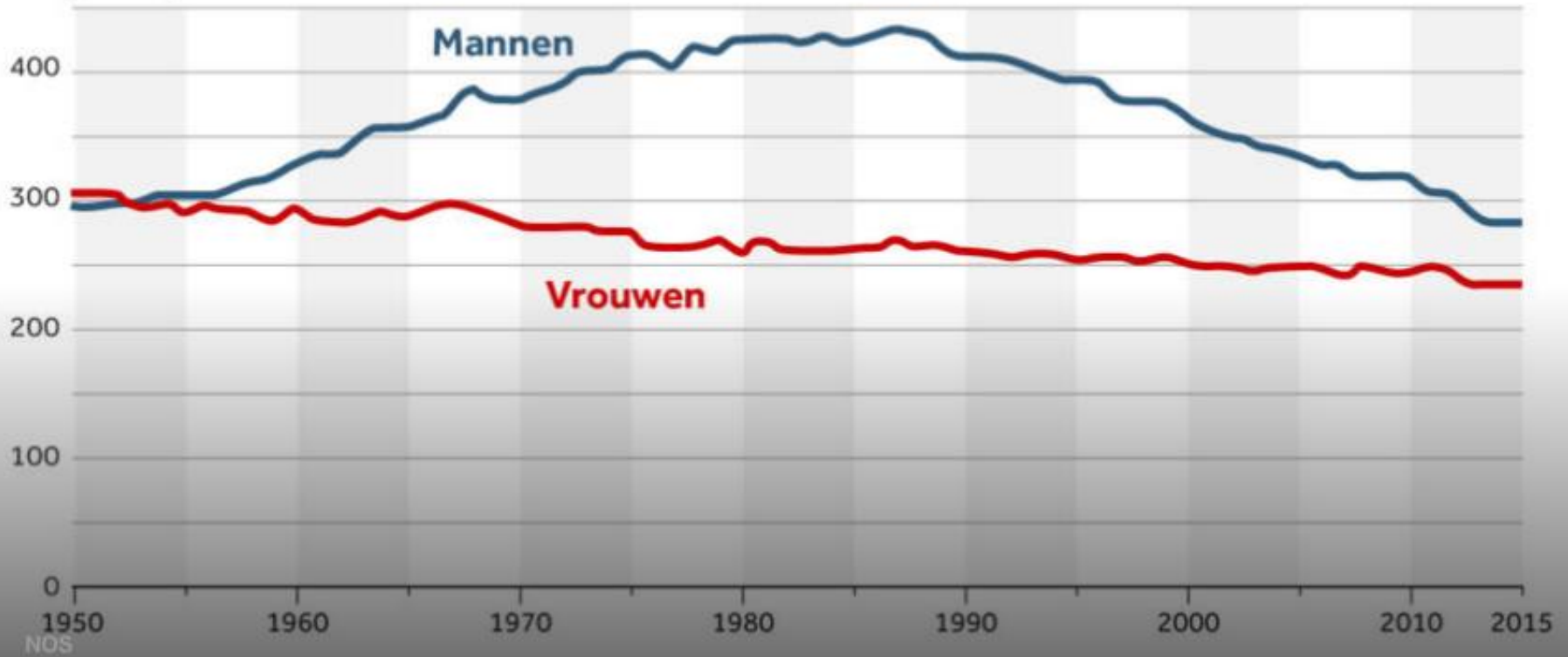
Meisjes hebben 50 %  
minder HIV RNA dan  
jongens →  
♀ sterkere immuniteit?

# Sterfte door kanker

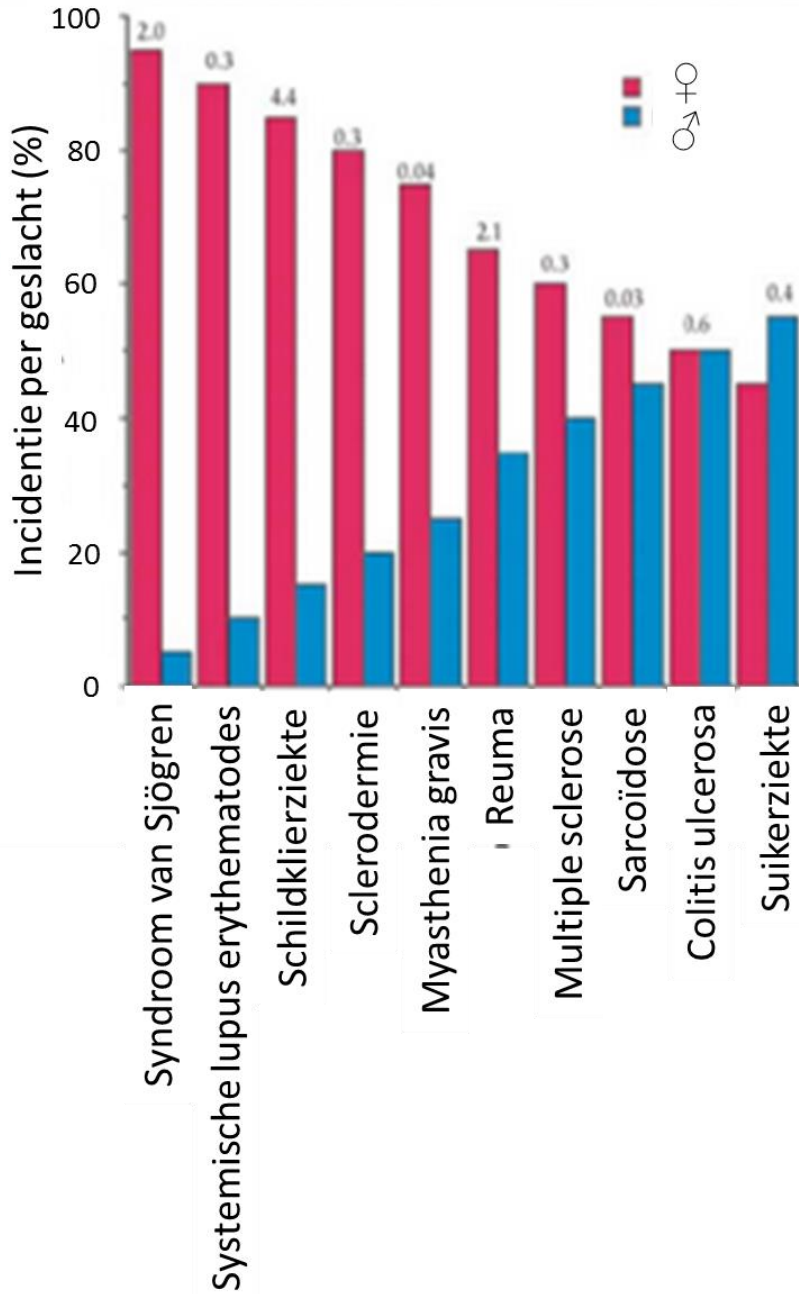
Gestandaardiseerd op de bevolkingsopbouw van 2015

bron: cbs

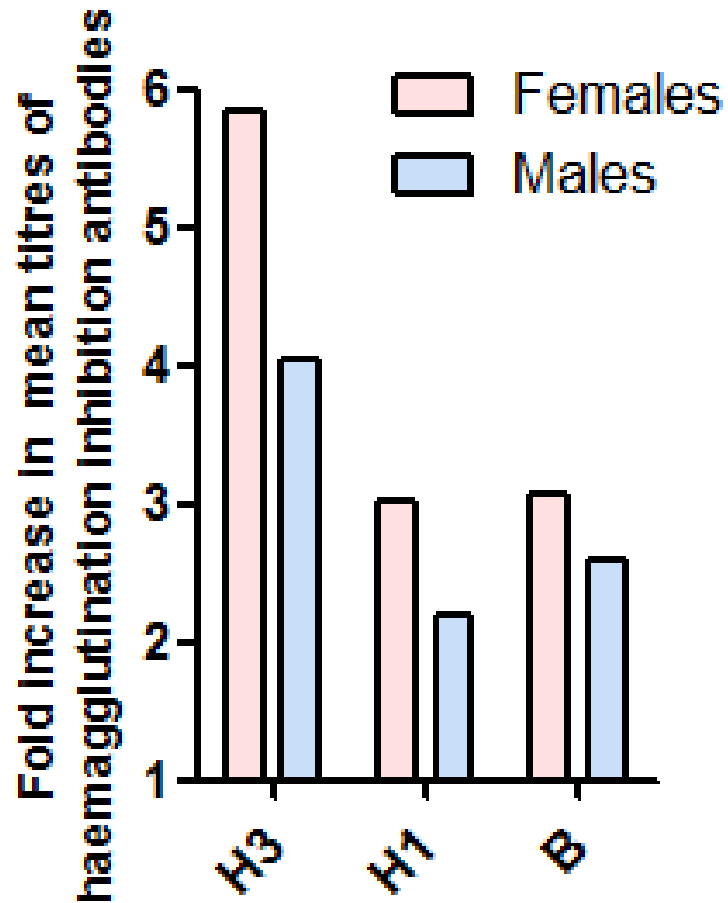
Sterfgevallen per 100.000 inwoners



♂ hebben 2x meer kans op sterfte door kanker → ♀ sterkere immuniteit?



Zo'n tachtig procent van alle autoimmuunziekte gebeurt in vrouwen → ♀ sterkere immuniteit?



Data taken from Cook *et al.*  
*Vaccine*. 2006 24:2395-402



Vrouwen bouwen  
 betere immuniteit op na  
 vaccinatie →  
 ♀ sterkere geslacht?





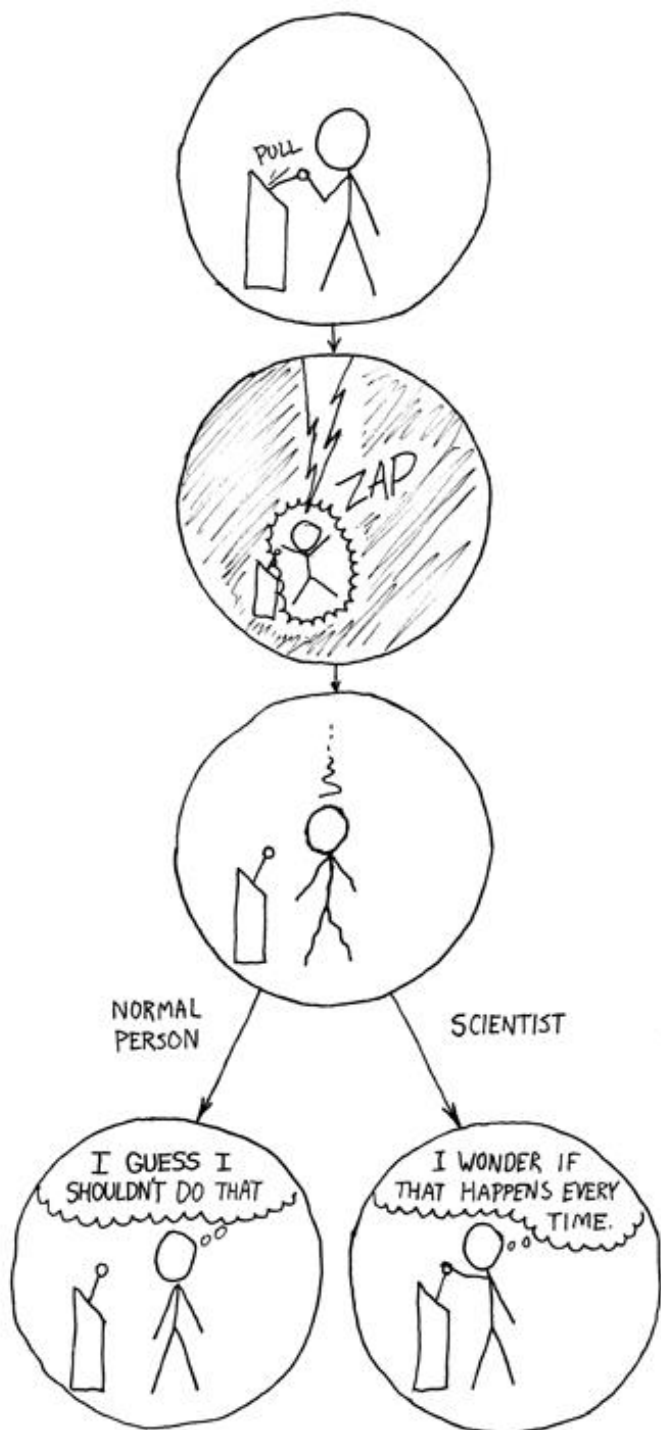
7,90

# Vrouwen zijn gewoon beter

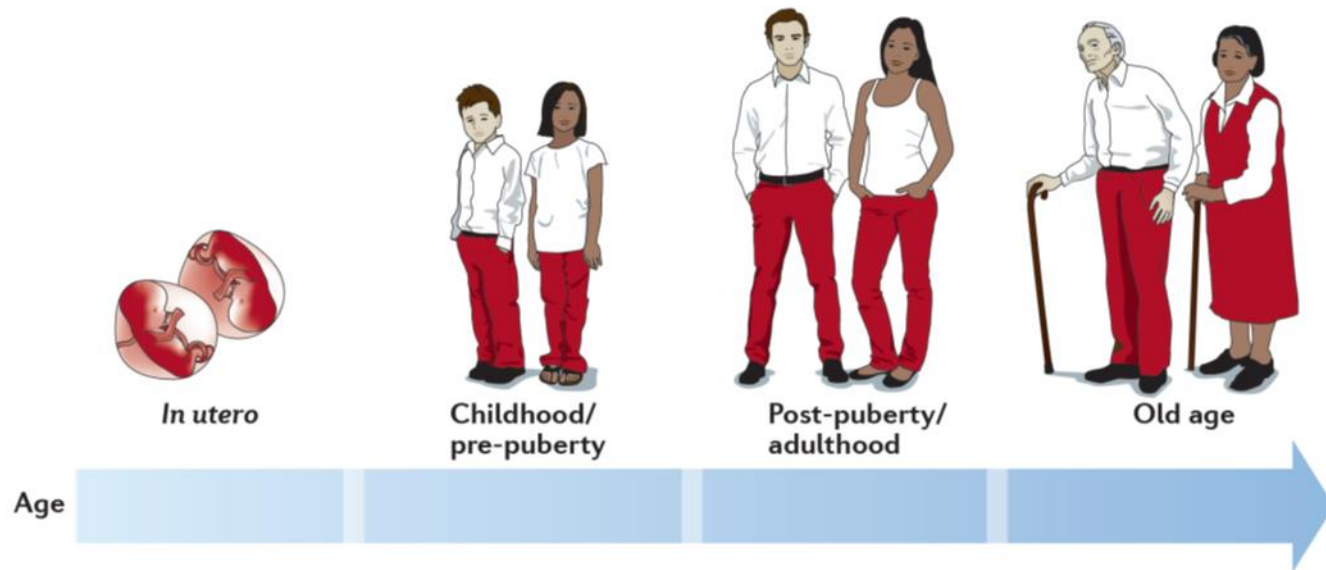
Hoe vrouwelijke eigenschappen  
garant staan voor succes

Ute Ehrhardt

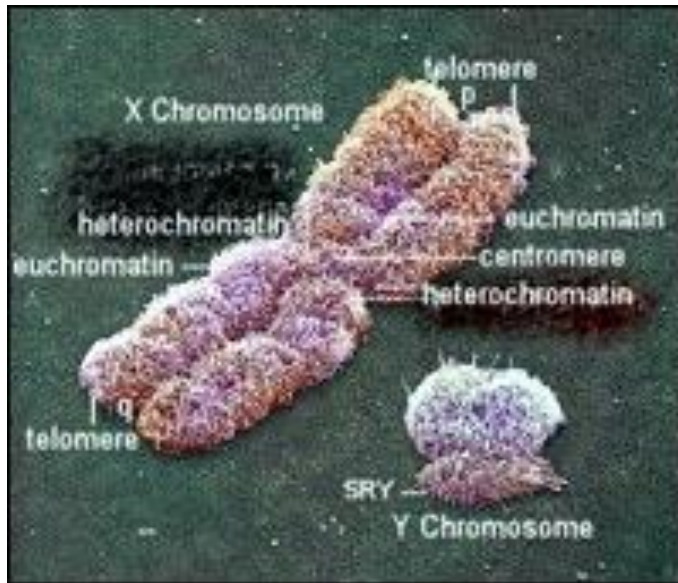




- ▶ ♀ sterkere geslacht!
- Uiteraard teleurstellend!
- Maar ik ben ook wetenschapper hoe kan dit?
- Jarenlange zoektocht om vrouwen te begrijpen.
- Resultaten van deze queeste wil ik hier met jullie delen!

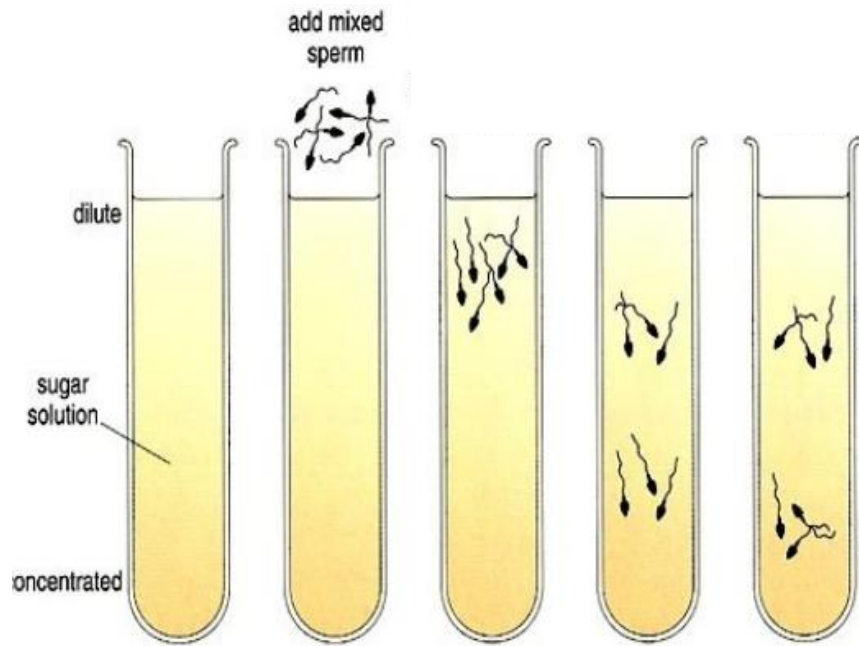


<b>Innate immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased inflammatory responses in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in males</li> <li>↑ NK cells in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in females</li> <li>↑ NK cells in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in males</li> <li>↑ IL-10 in females</li> <li>↑ NK cells in females</li> </ul>
<b>Adaptive immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased IgE levels in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cell numbers equal</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cell numbers equal</li> <li>• IgA levels in males ≥ females</li> <li>• IgM levels in males ≥ females</li> <li>• IgG and IgM levels equal</li> <li>• B cell numbers equal</li> <li>• T<sub>reg</sub> cell numbers in males ≥ females</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cells ↑ in females</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cells ↑ in males</li> <li>• T cell activation/proliferation ↑ in females</li> <li>• T<sub>reg</sub> cells ↑ in males</li> <li>• B cells ↑ in females</li> <li>• Immunoglobulins ↑ in females</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cells ↑ in females</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cells ↑ in males</li> <li>• T cell activation/proliferation ↑ in females</li> <li>• T<sub>reg</sub> cells ↑ in males</li> <li>• B<sub>reg</sub> cells ↑ in females</li> <li>• Immunoglobulins ↑ in females</li> </ul>



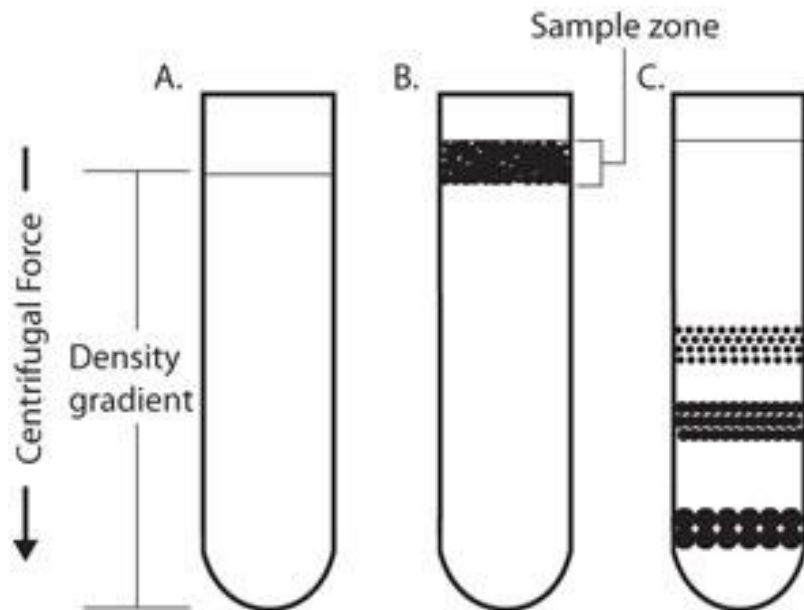
- Vergeleken met X is het Y chromosoom pathetisch
- En het wordt nog steeds kleiner ook ...
- ▶ Y-chromosoom bevattende spermatozoön zijn 2.8 % lichter vergeleken met X-chromosoom spermatozoön.





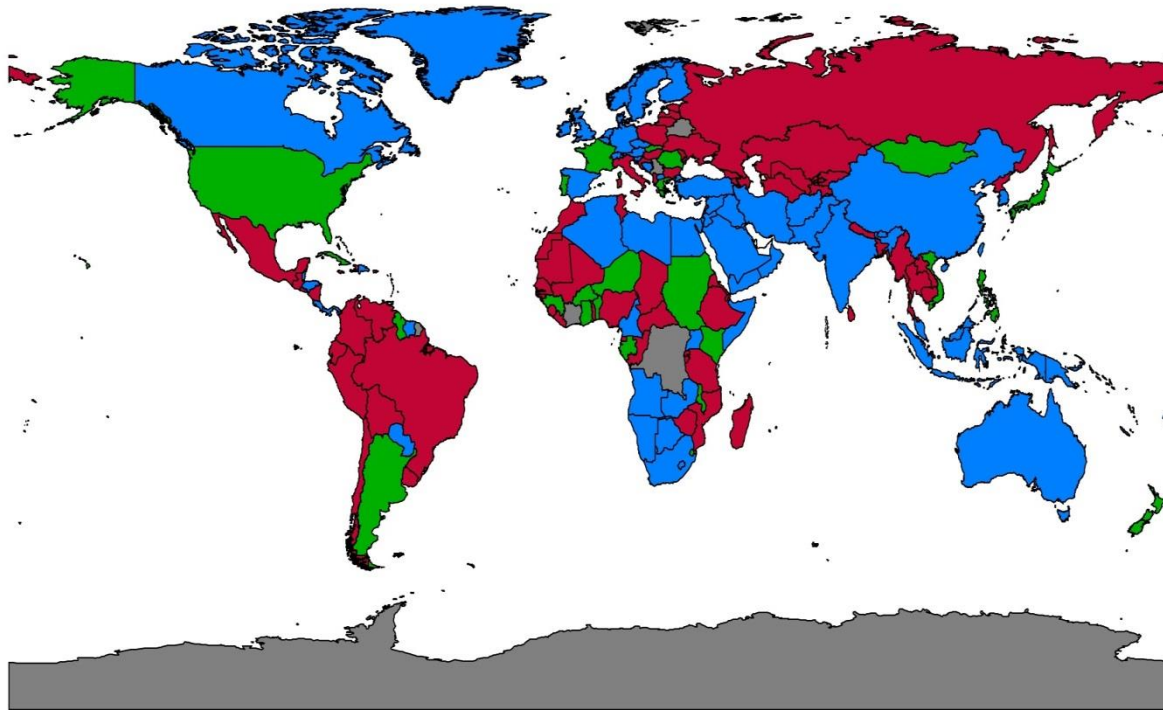
◀ Y chromosoom-bevattend sperma

◀ X chromosoom-bevattend sperma



- Y chromosoom spermatozoön zijn sneller
- X chromosoom spermatozoön leven langer

## Human Sex Ratio (male(s)/female)

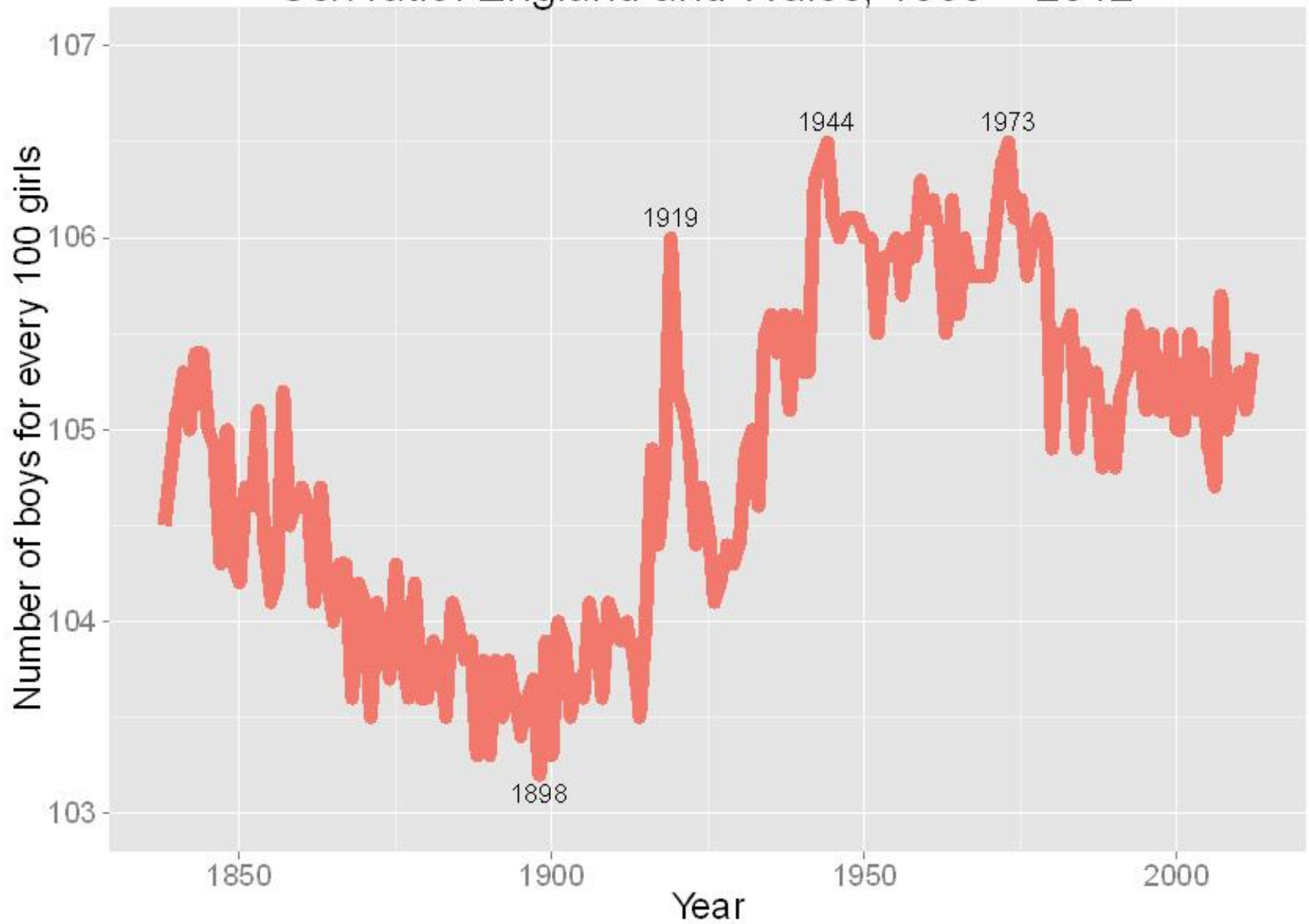


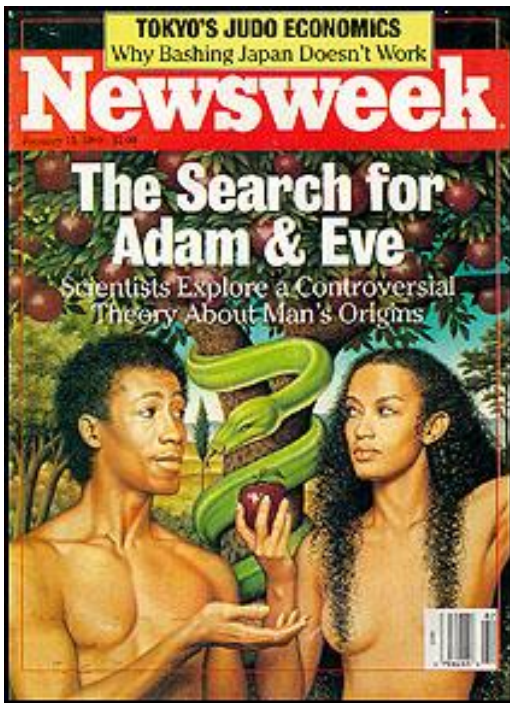
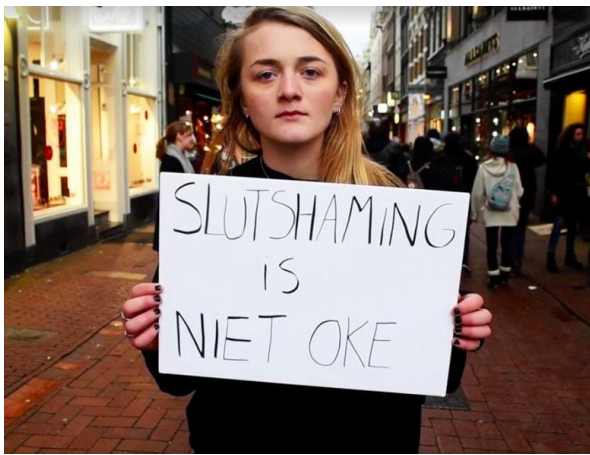
Blue: male(s)/female ratio > 1; Green: male(s)/female ratio = 1; Red: male(s)/female ratio < 1; Grey: No data  
Source: World Fact Book

- In samenhang met culturele invloeden beïnvloedt dit de sexratio (behalve na Carnaval)



Sex ratio: England and Wales, 1838 – 2012





- Wetende de mutatiefrequentie in het Y-chromosoom kunnen we uit de variatie van Y-chromosomen berekenen dat de laatste gemeenschappelijke mannelijke voorouder der mensheid (Adam)  $\approx 107\ 000$  jaar geleden leefde.
- Het zelfde met het mitochondriaal DNA: Eva leefde  $\approx 52\ 000$  jaar geleden

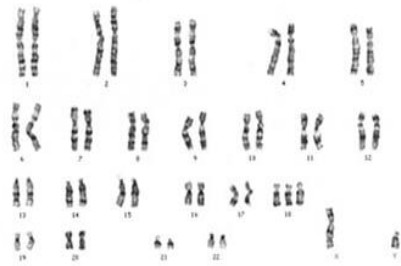




Vrouwen hebben twee X chromosomen: worden genen die op X liggen dan ook twee keer zo vaak afgeschreven?



**Trisomy 21 (Down syndrome)**



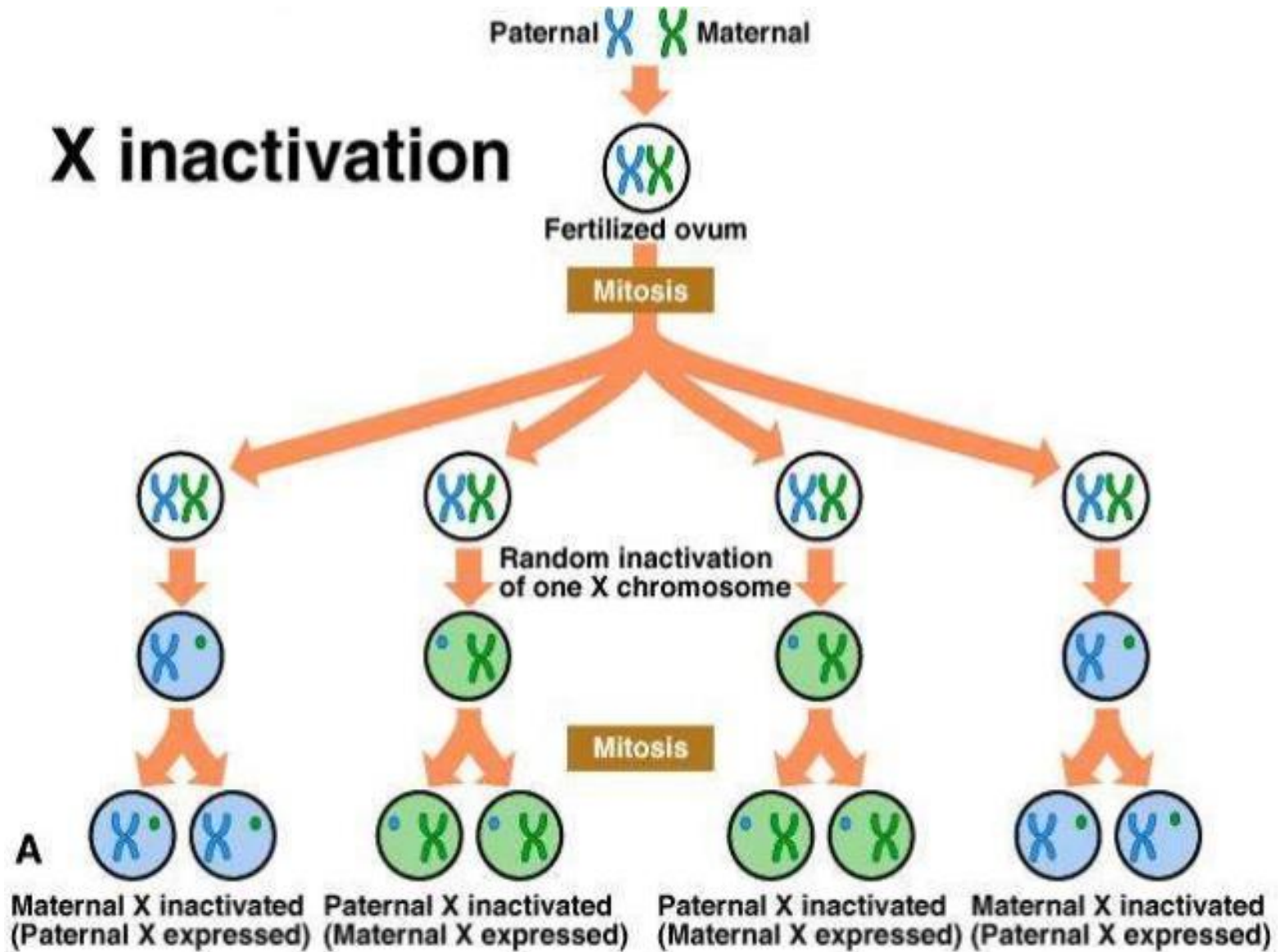
**Trisomy 18 (Edwards syndrome)**



**Trisomy 13 (Patau syndrome)**

En dat is best wel een dingetje: de aanwezigheid van een extra kopie van een pieterpeuterig chromosoom als chromosoom 21 heeft al forse consequenties, een verdubbeling van transcriptie van een belangrijk chromosoom als X is niet verenigbaar met het leven.

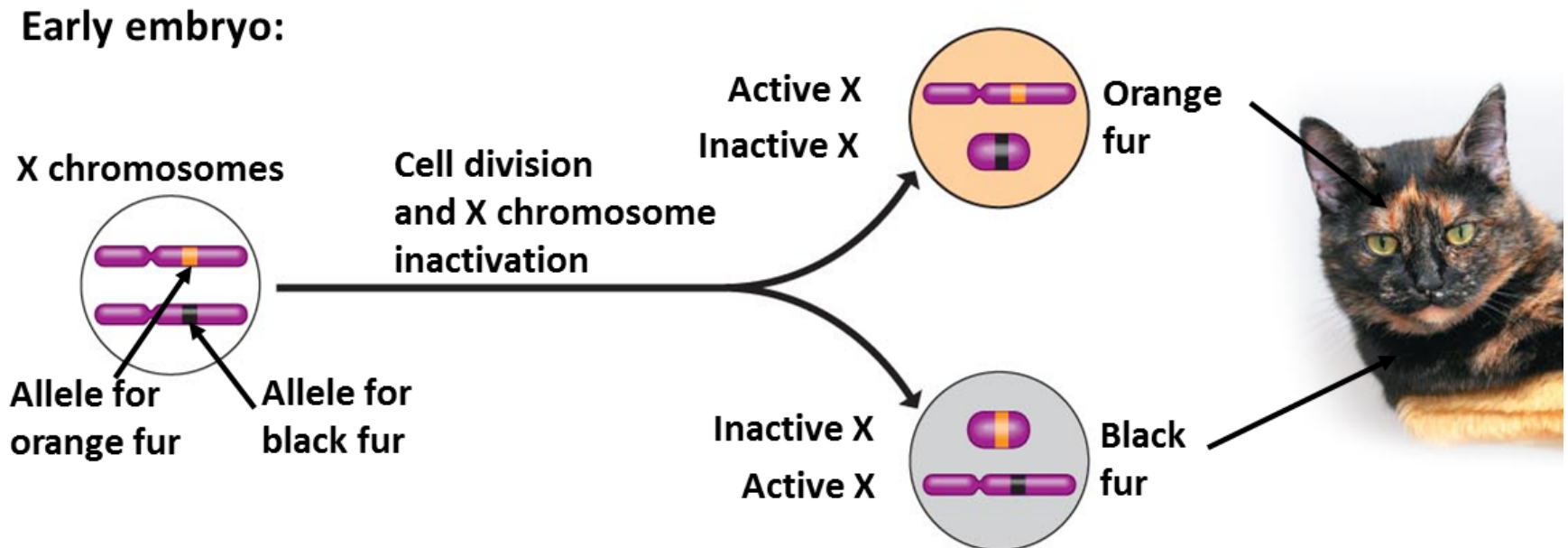
# X inactivation



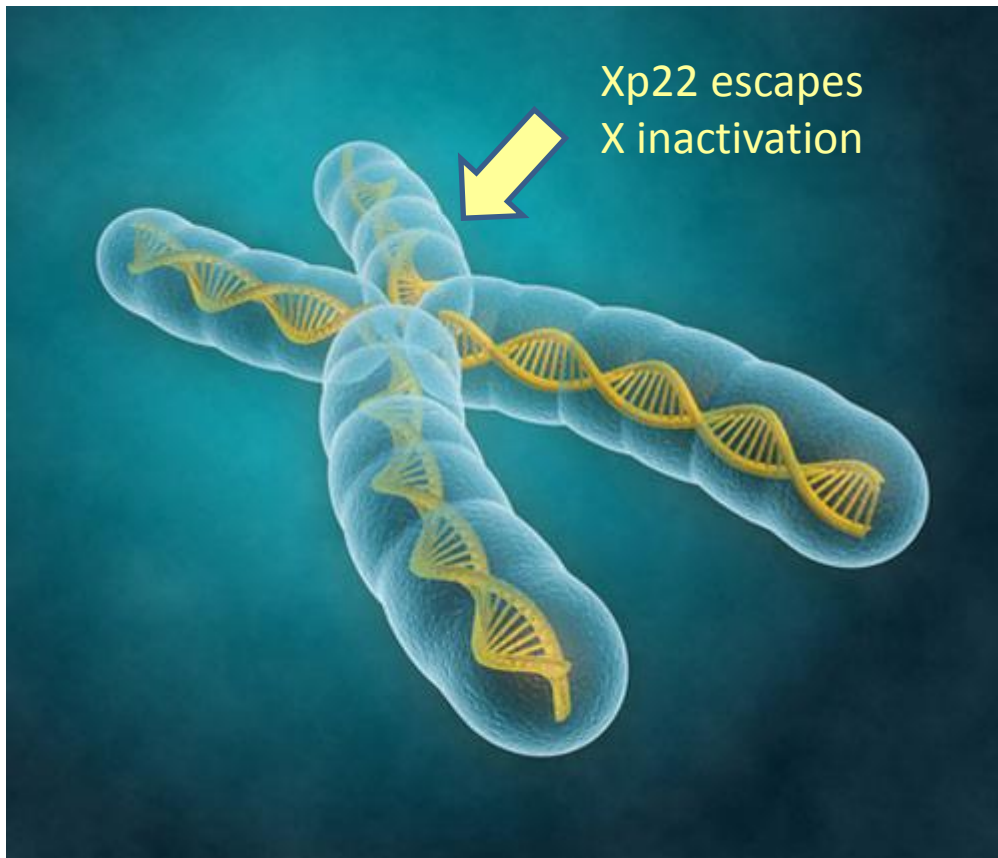
- X chromosoom inactivatie leidt ertoe dat in het vrouwelijk lichaam verschillende gebieden verschillende eigenschappen hebben



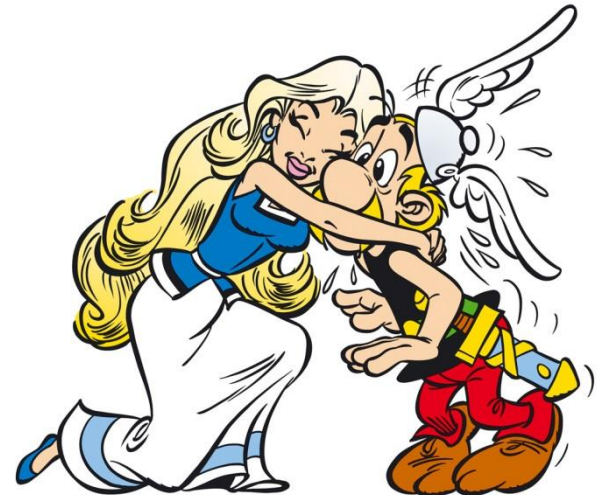
Two cell populations in adult cat:

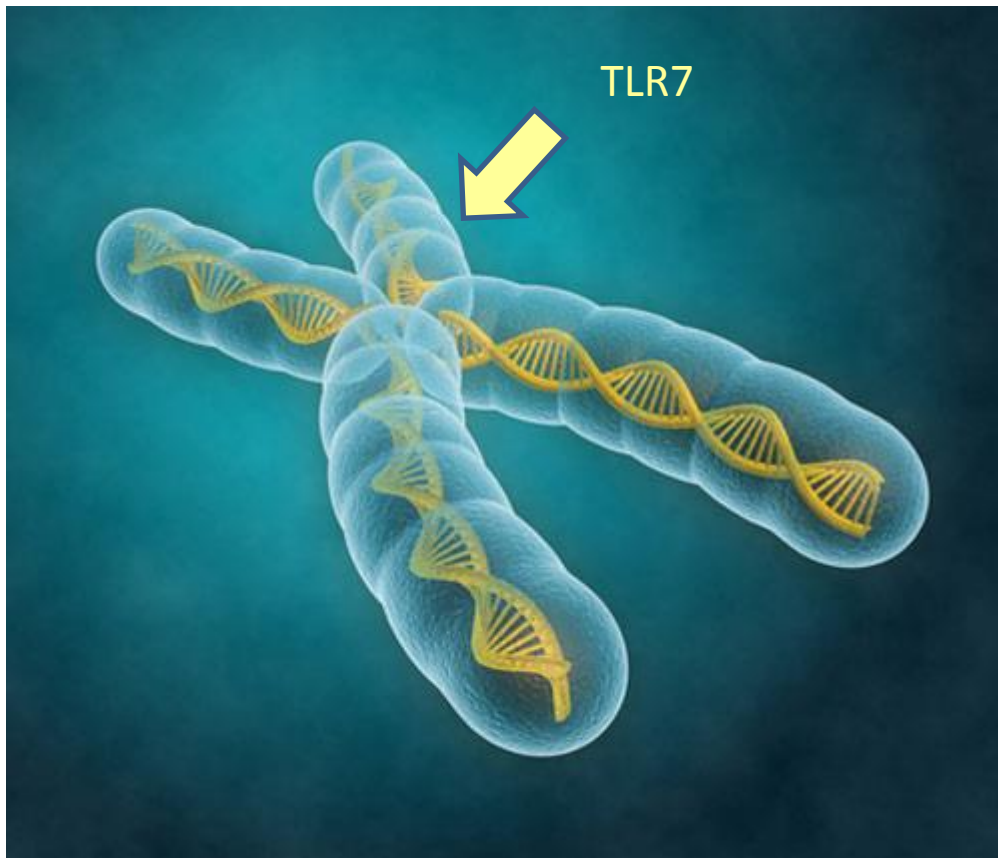






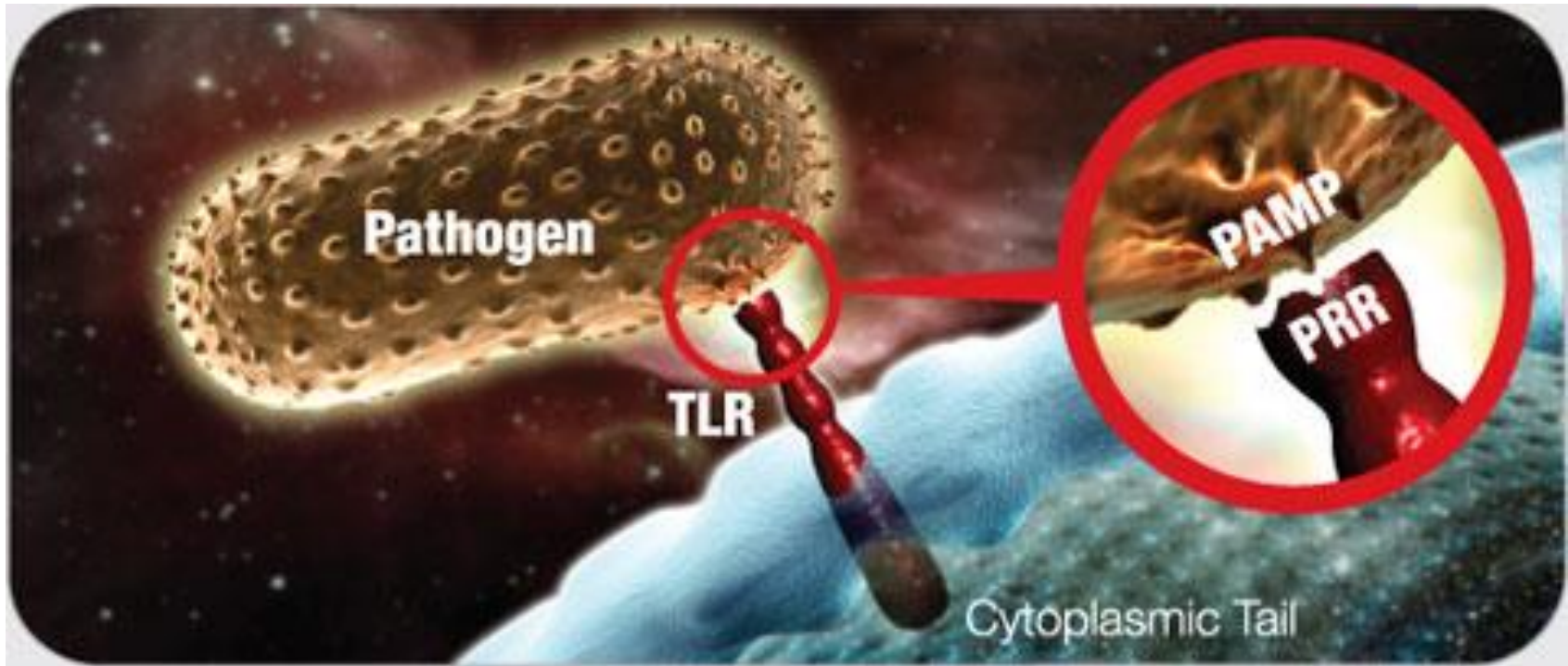
Een van de twee X  
chromosomen wordt  
geheel geïnactiveerd  
Heel X chromosoom?  
Nee, een kleine locus  
blijft moedig weerstand  
bieden en maakt het  
leven van vrouwen met  
autoimmuunziekten niet  
bepaald gemakkelijk...



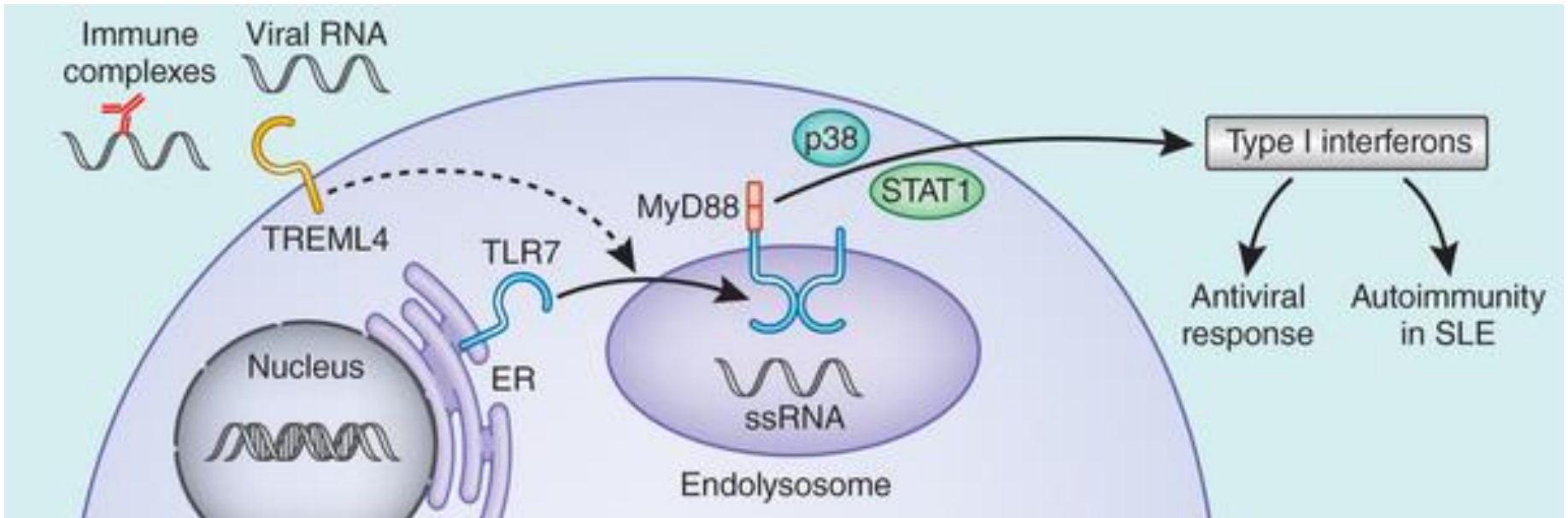


Op Xp22 ligt het gen TLR7. Het zou dus kunnen dat vrouwen (met twee X chromosomen) meer TLR7 maken dan mannen.

Wat is dit TLR7?



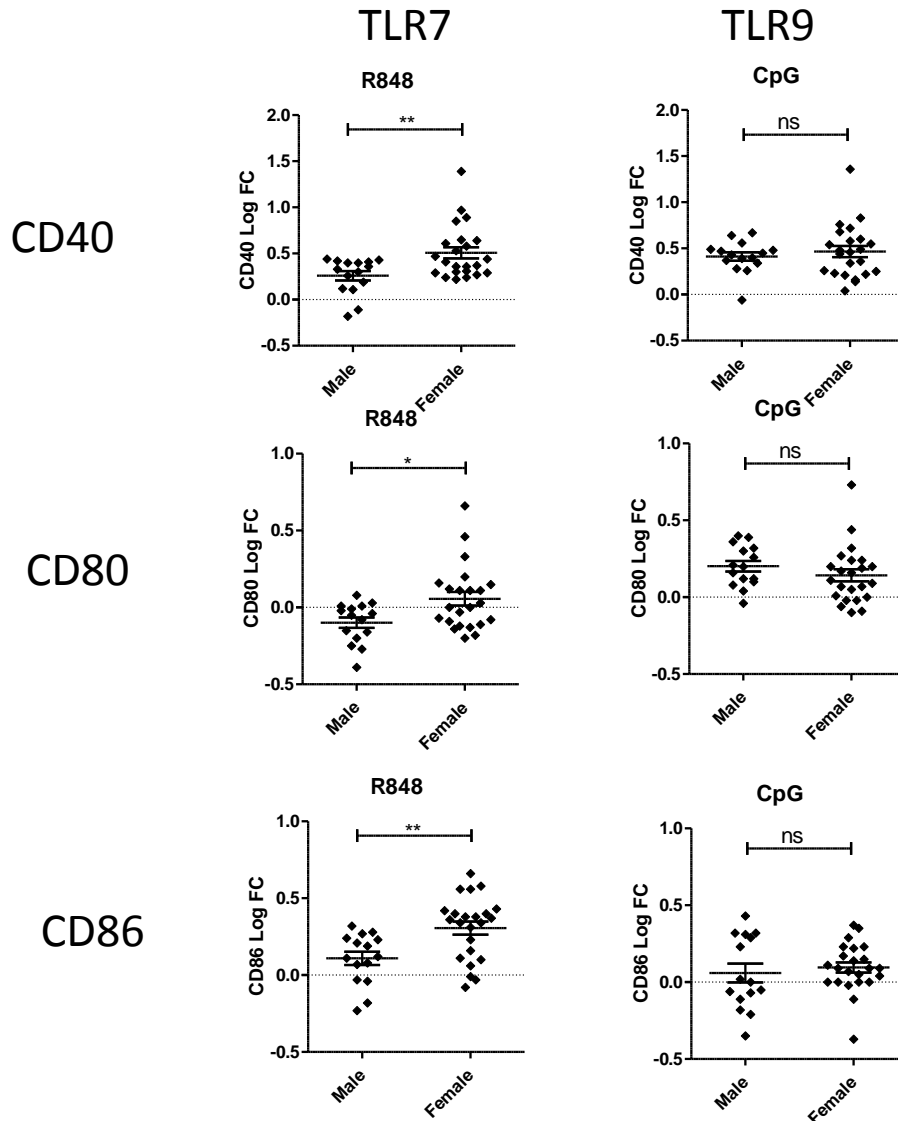
Toll-like receptoren maken gebruik van invariante motieven in pathogenen om deze te herkennen en vervolgens een gepast immuunantwoord in gang te zetten.



TLR7 is wellicht de belangrijkste receptor die virale infectie herkent. Het zou dus kunnen dat vrouwen een heftiger antwoord hebben op virale infectie dan mannen.



# Co-stimulatory molecule expression upon TLR7 but not TLR9 ligation on plasmacytoid DCs is higher in females



- Female pDCs also secrete more IFN $\alpha$  upon TLR7 ligation  
*Berghöfer et al., JI 2015*
- pDCs are the driving factor in several female dominated autoimmune diseases (Sjogren, SLE)

Higher TLR7 expression due to incomplete X inactivation



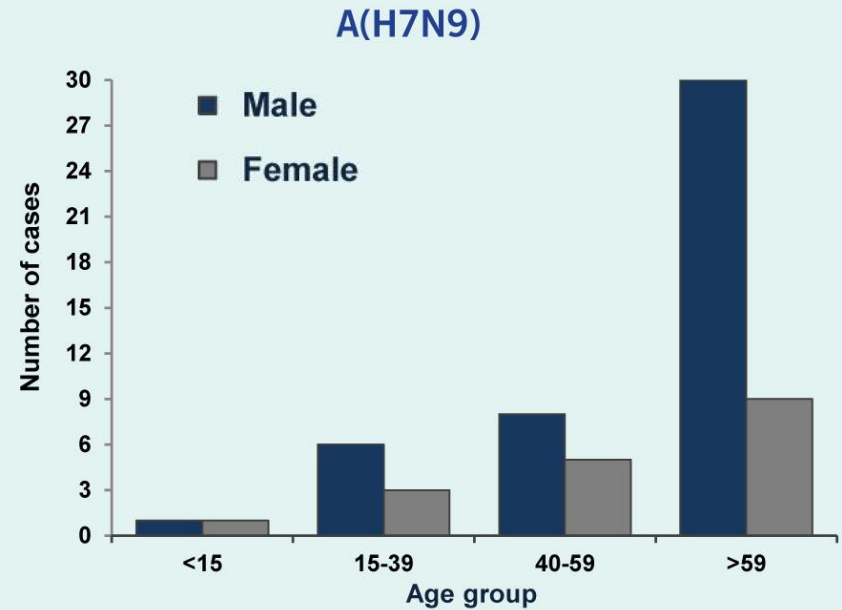
← Viral infection

strong antiviral immunological responses



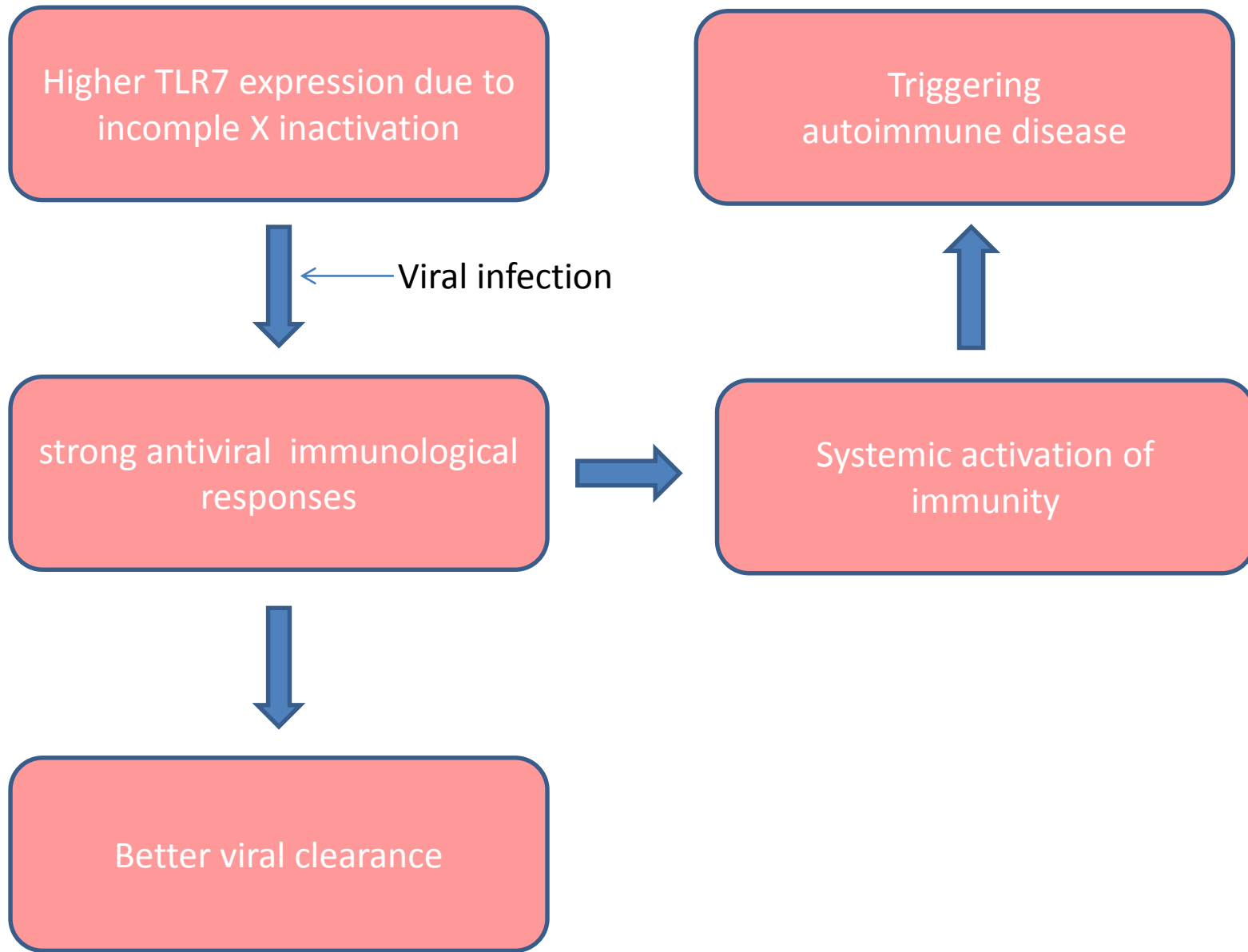
Better viral clearance

## Infections with avian influenza in China



WHO western pacific region 2013

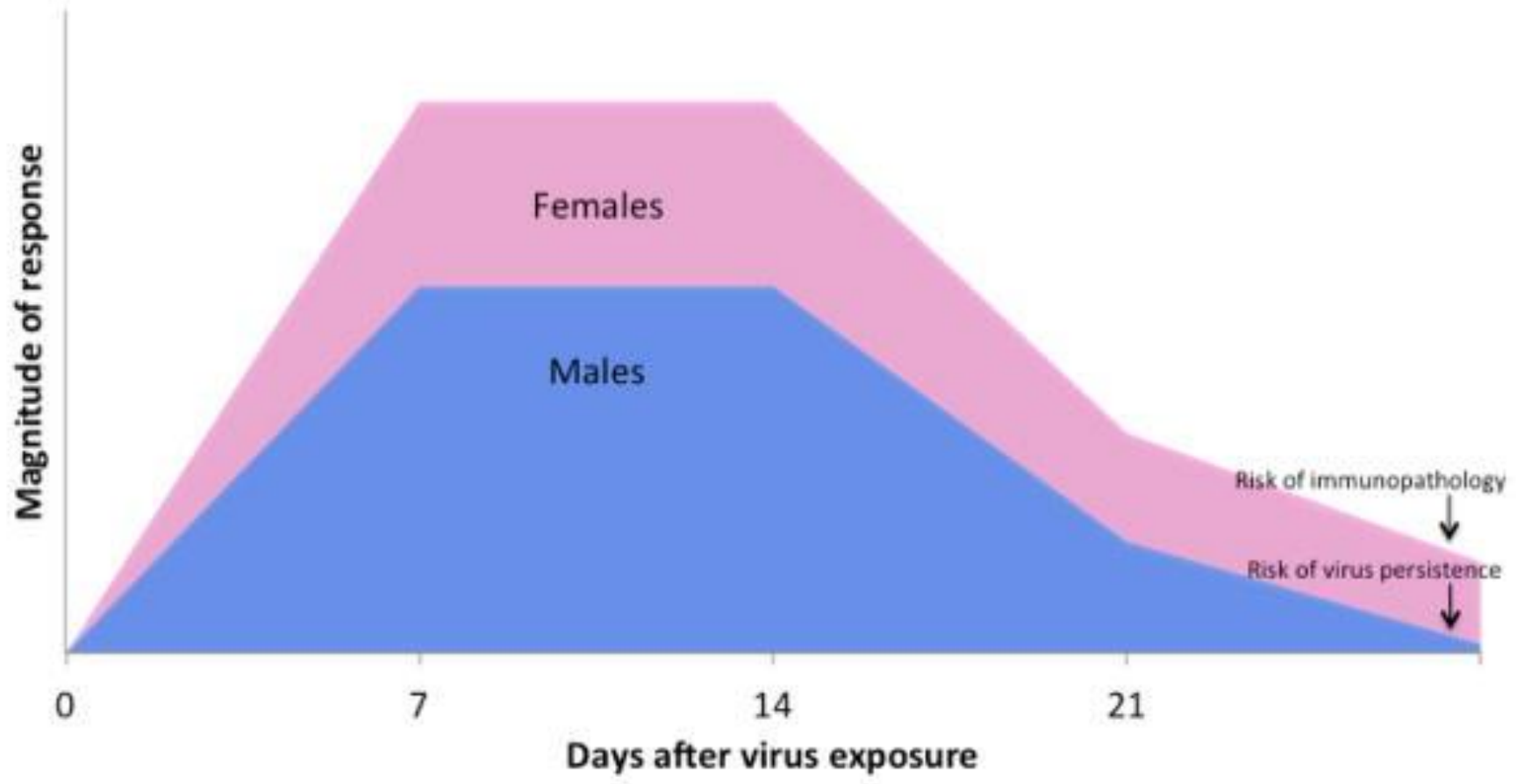






<b>outcome</b>	Antigen recognition	Innate immune response	Lymphocyte activation	Virus elimination by the adaptive immune response	Return to homeostasis
----------------	---------------------	------------------------	-----------------------	---	-----------------------

<b>effectors</b>	PRRs	APCs cytokines chemokines	clonal expansion and differentiation of antibody producing cells and effector T cells	antibody production CD4+ T cell responses CD8+ T cell responses	Regulatory responses
------------------	------	---------------------------------	---	---	----------------------



Implicaties gaan verder dan immunologisch geneuzel



Tineke Ceelen @Tinekeceelen · 16 u

'Hij stelde dat premier Rutte "testosteronbommen" importeert die de meisjes van NI bedreigen.' De suggestie is ronduit schandalig. #wilders

RETWEETS

16

FAVORIET

1



12:48 - 16 sep. 2015 · Details



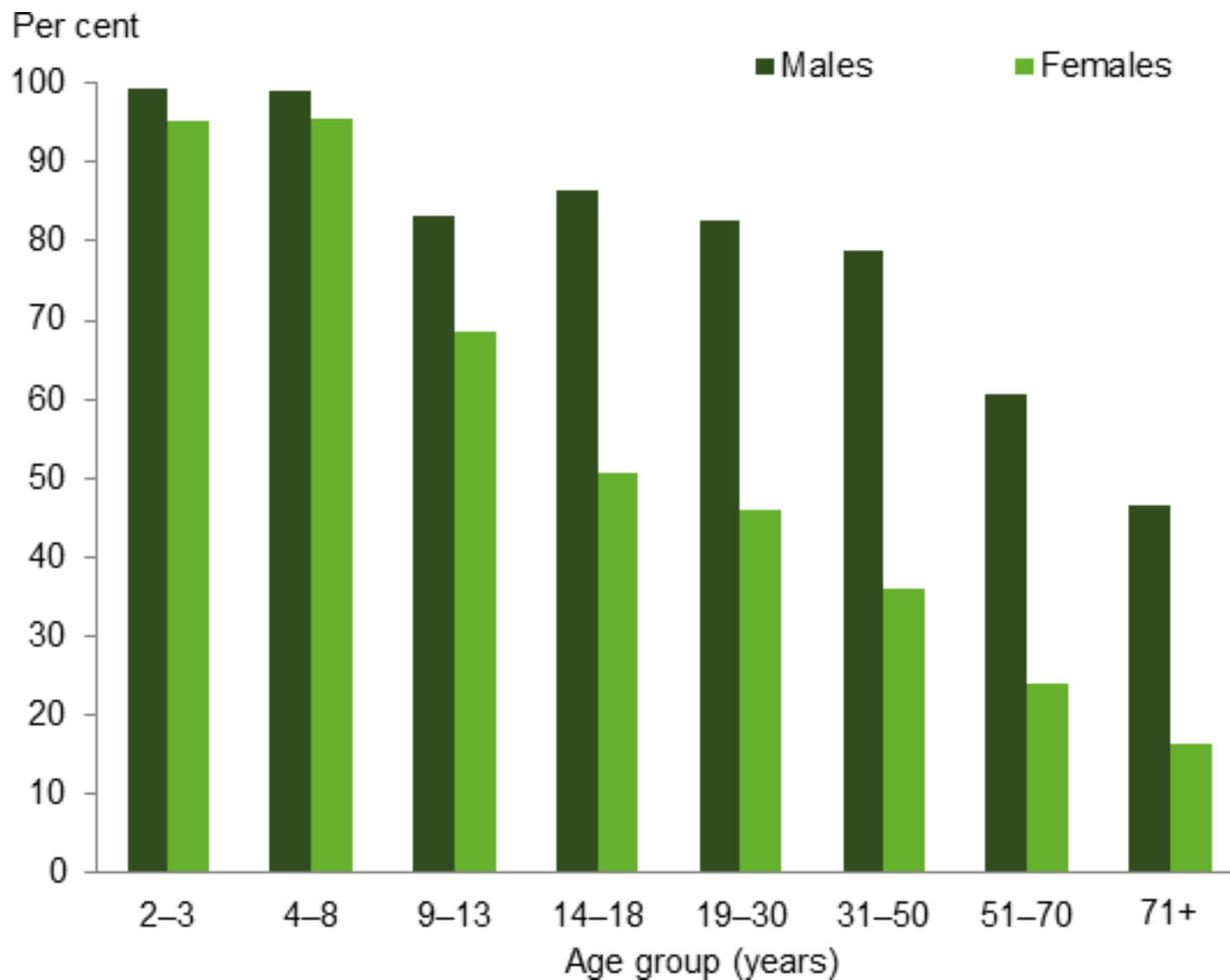
- Men neigt er naar om testosteron van alles de schuld te geven .
- Zelf denk ik dat het soms ook gewoon in het DNA zit
- Voorbeeld uit mijn eigen onderzoek

Manifestaties van sekse-specifiek gedrag zouden wellicht niet altijd hormonaal of cultureel gedreven kunnen zijn, maar een antwoord op het verschil in immunofenotype tussen mannen en vrouwen

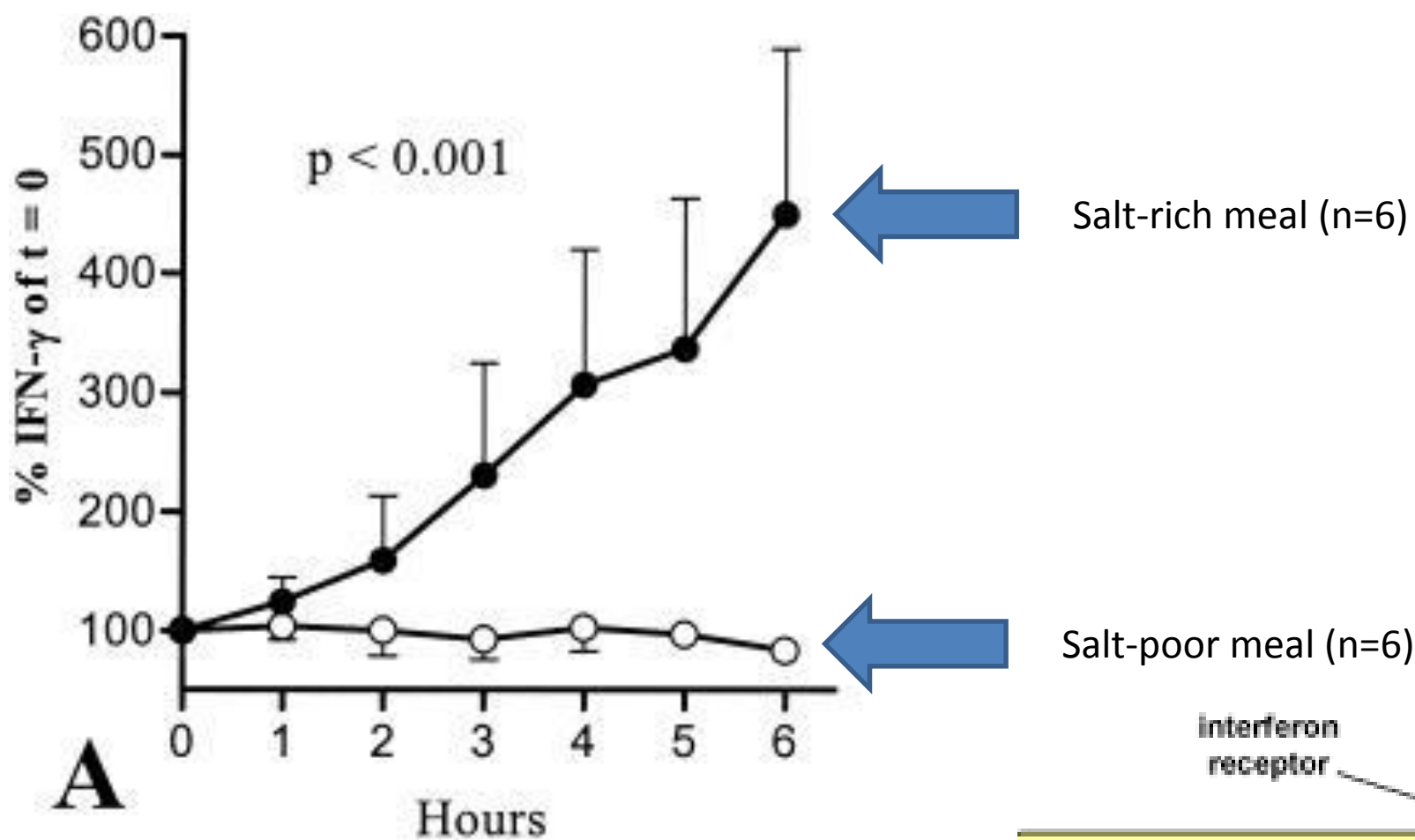




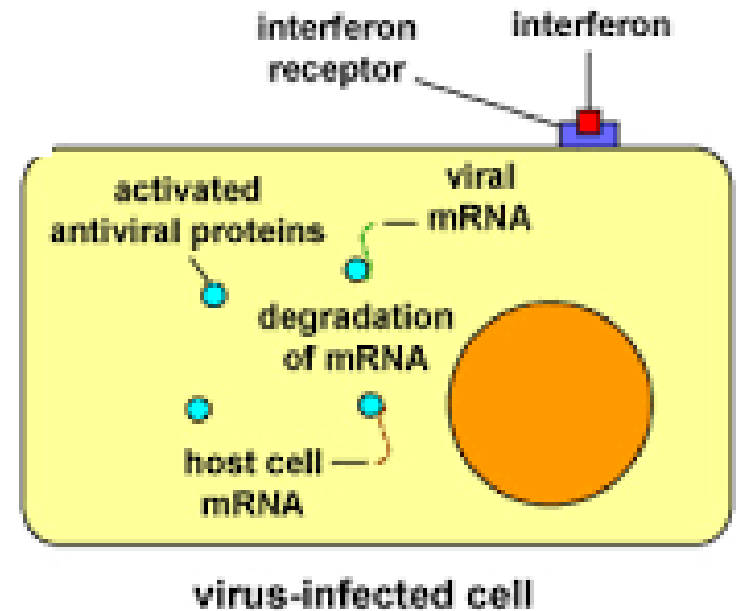
## Prevalence of usual intakes of sodium exceeding the UL for persons aged 2 and over, by sex, 2011–12



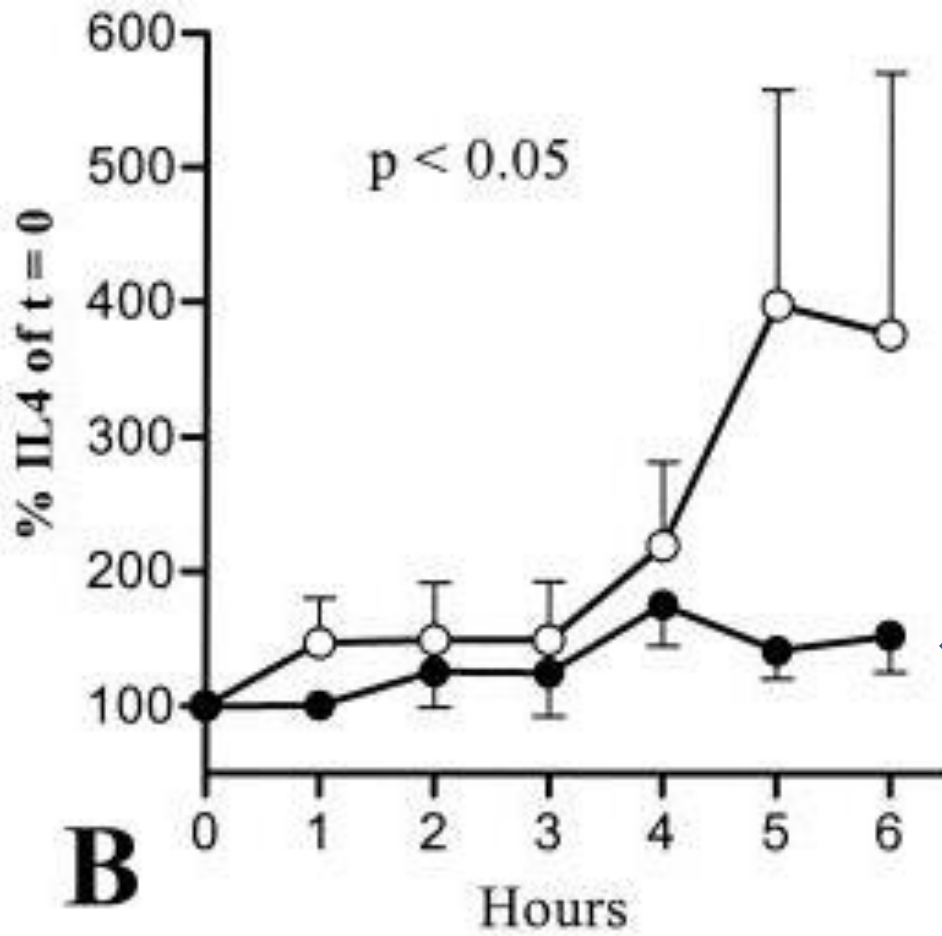
Source: ABS  
2015.  
Australian  
Health Survey:  
Usual Nutrient  
Intakes, 2011–  
12



Bacteria that make Th1 supporting products







Salt-poor meal (n=6)

Salt-rich meal (n=6)



OPINION  
**Do pregnancy-related changes in the microbiome stimulate innate immunity?**

Sergey R. Konstantinov, C. Janneke van der Woude, Maikel P. Peppelenbosch  
Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Gravendijkwal 230, NL-3015 CE Rotterdam, The Netherlands  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2013.06.002> | CrossMark

Article Info  
 Altmetric 5

Summary Full Text Images/Data References Glossary Related Articles

**Highlights**

- Changes in the immune system and the host microbiome during pregnancy may positively influence the course of inflammatory bowel diseases



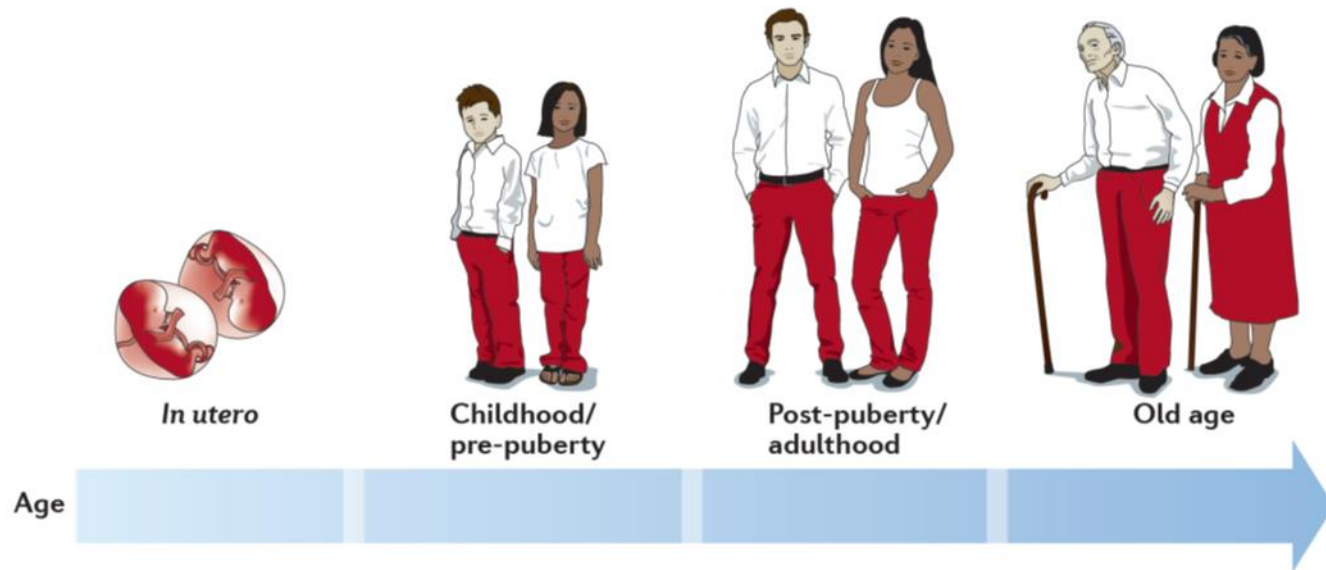




Als je iets wil eten, is het waarschijnlijk goed voor je!

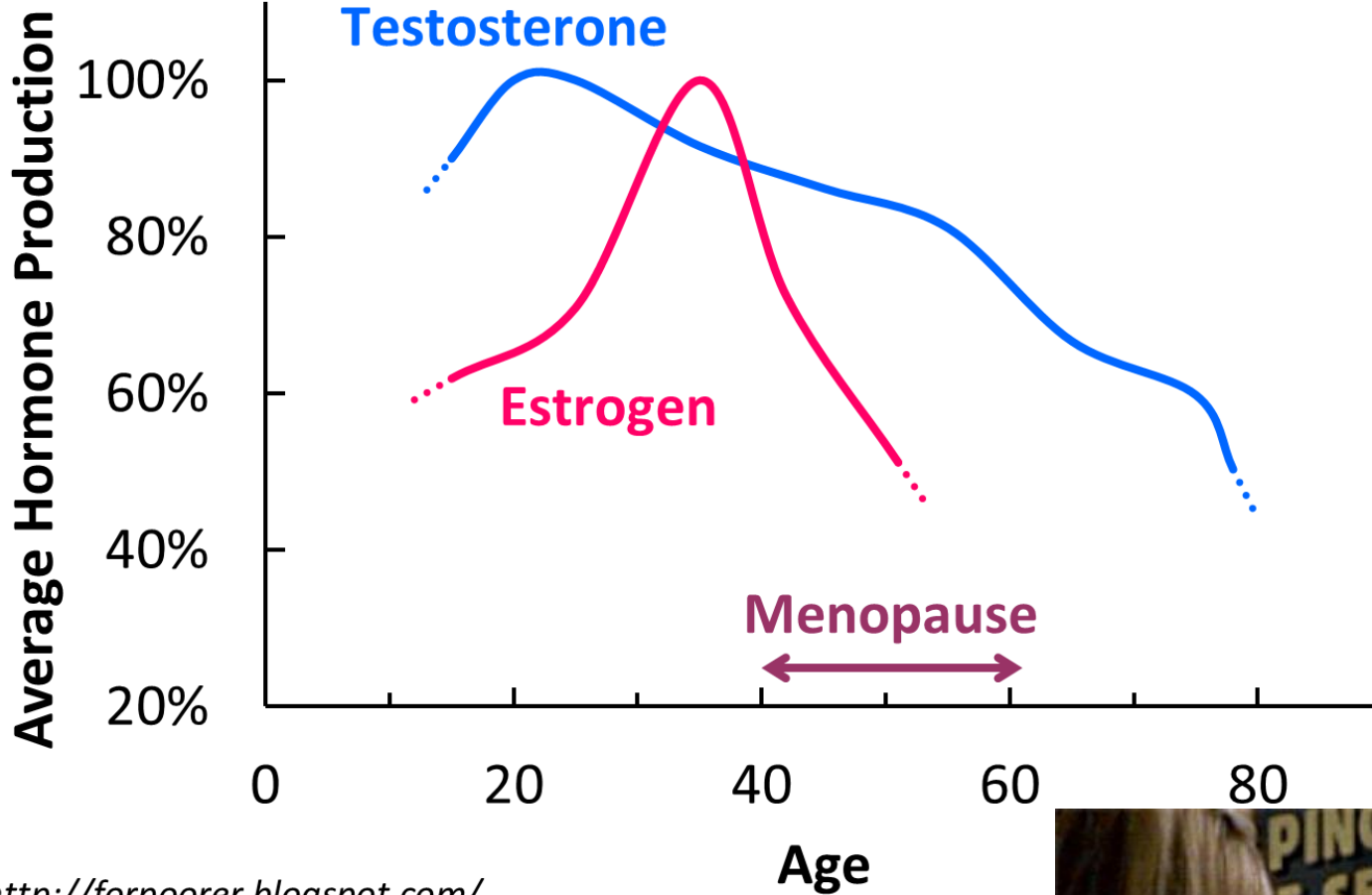
"WAITER! - THERE'S SOUP  
IN MY SALT!"





<b>Innate immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased inflammatory responses in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in males</li> <li>↑ NK cells in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in females</li> <li>↑ NK cells in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Inflammation in males</li> <li>↑ IL-10 in females</li> <li>↑ NK cells in females</li> </ul>
<b>Adaptive immunity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased IgE levels in males</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cell numbers equal</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cell numbers equal</li> <li>• IgA levels in males ≥ females</li> <li>• IgM levels in males ≥ females</li> <li>• IgG and IgM levels equal</li> <li>• B cell numbers equal</li> <li>• T<sub>reg</sub> cell numbers in males ≥ females</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cells ↑ in females</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cells ↑ in males</li> <li>• T cell activation/proliferation ↑ in females</li> <li>• T<sub>reg</sub> cells ↑ in males</li> <li>• B cells ↑ in females</li> <li>• Immunoglobulins ↑ in females</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4/CD8 ratios and CD4<sup>+</sup> T cells ↑ in females</li> <li>• CD8<sup>+</sup> T cells ↑ in males</li> <li>• T cell activation/proliferation ↑ in females</li> <li>• T<sub>reg</sub> cells ↑ in males</li> <li>• B<sub>reg</sub> cells ↑ in females</li> <li>• Immunoglobulins ↑ in females</li> </ul>

# SEX HORMONE PRODUCTION IN MEN AND WOMEN

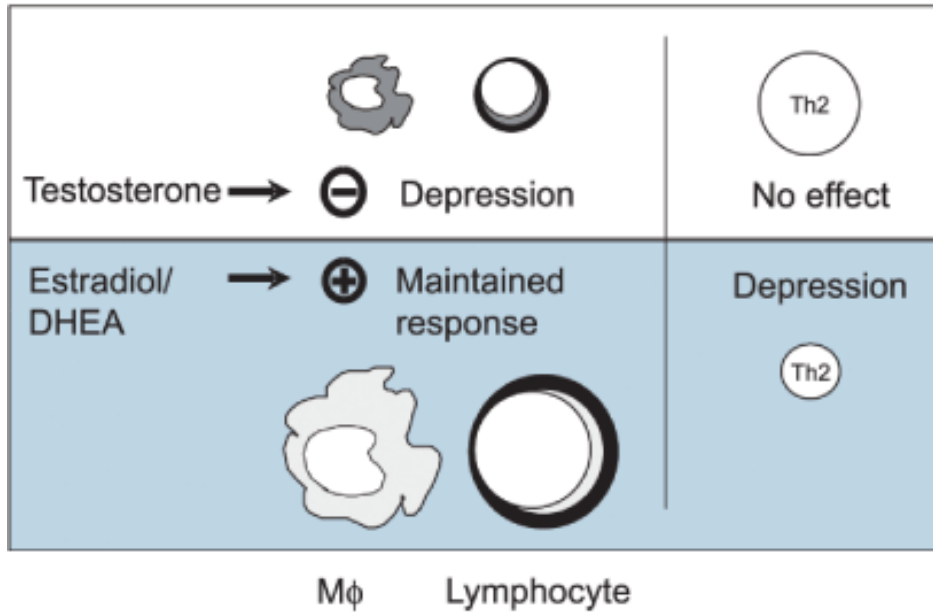


<http://forpoorer.blogspot.com/>





# Al last genoeg van mijn hormonen ....



... keken pieken op ...  
 ... ver- wordt aangevoerd door de Eiffelto- heeft g  
 ... Fries- ren in Parijs. Riethaven staat net not. „J  
 ... in de boven de Big Ben in Londen. De wijk zwern  
 ... euren den.” is een wereldhit. fen va  
 ... en is „Het verbaast me niks”, zegt Luna Toen  
 ... in Lhelhage (43), die een van de ‘pier- kwan  
 ... huizen’ bewoont. Zij associeert haar He

## Dievegge vrijuit wegens zwangerschapshormonen

eft en ke Zij an r- r- le n e n e

GRONINGEN Een 27-jarige verdachte van winkeldiefstal is vrijgesproken omdat ze volgens de rechter vergeetachtig kan zijn geweest door zwangerschapshormonen.

De Groningse had luiers en babyvoeding in haar tas gestopt omdat haar winkelmandje vol was. Bij de kassa rekende ze deze spullen niet af. Bij het verlaten van de winkel werd ze onderschept door het personeel.

In de rechtszaak voerde haar advocaat aan dat de kort daarvoor bevallen vrouw nog zwangerschapshormonen in haar lichaam had. Die zouden haar vergeetachtig hebben gemaakt, waardoor ze was vergeten de boodschappen in de tas af te rekenen. De advocaat vertelde ‘uit eigen ervaring’ te weten dat hormonen nog weken na de bevalling een grote rol spelen in een vrouwenlichaam.

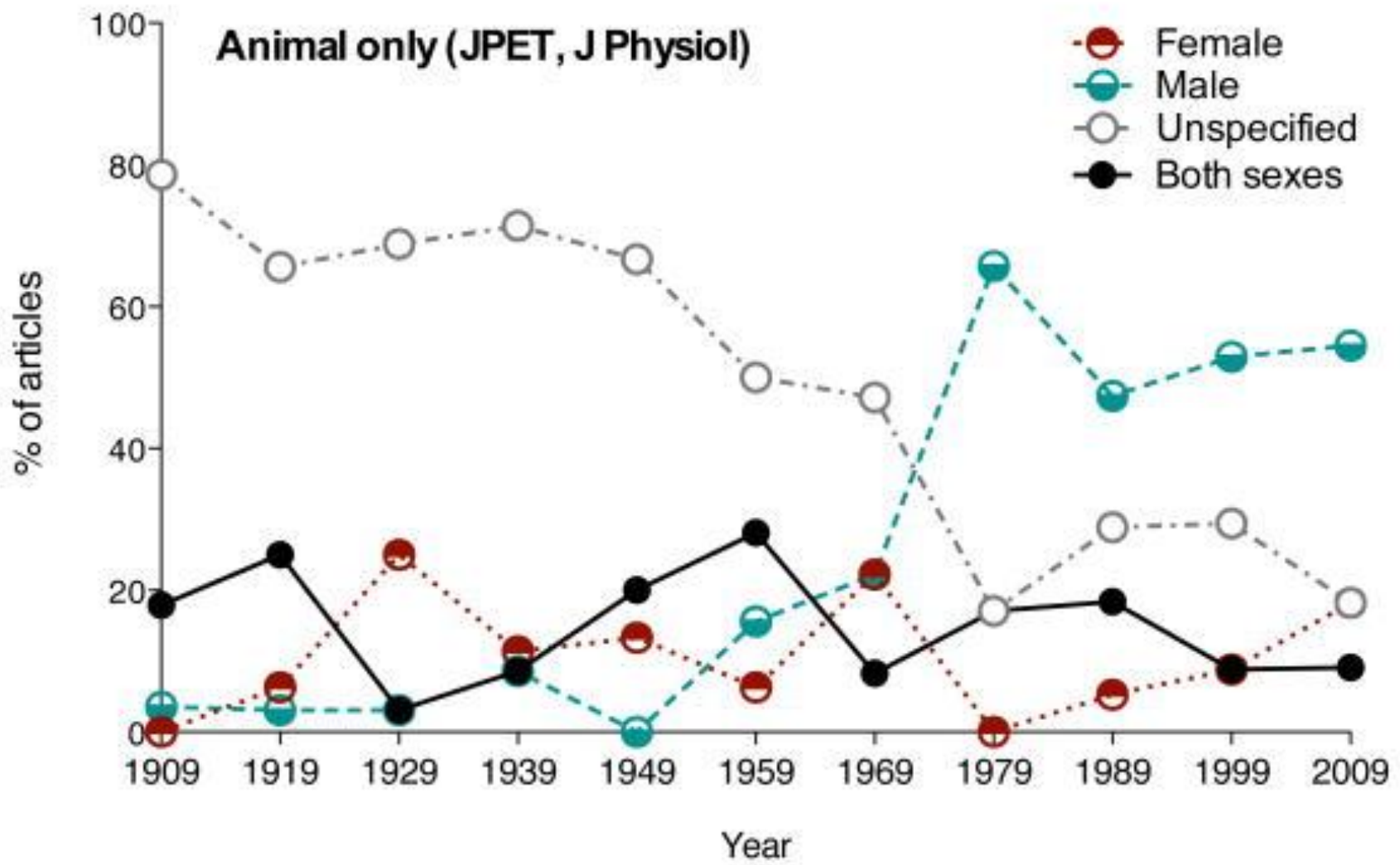
Justitie twijfelde aan deze lezing, maar kon niet uitsluiten dat de hormonen een rol hebben gespeeld. Bovendien had de politie nagelaten onderzoek te doen naar het winkelmandje, waardoor de stelling dat de mand vol was niet kon worden bewezen. De rechtbank nam dit over en besloot tot vrijspraak.

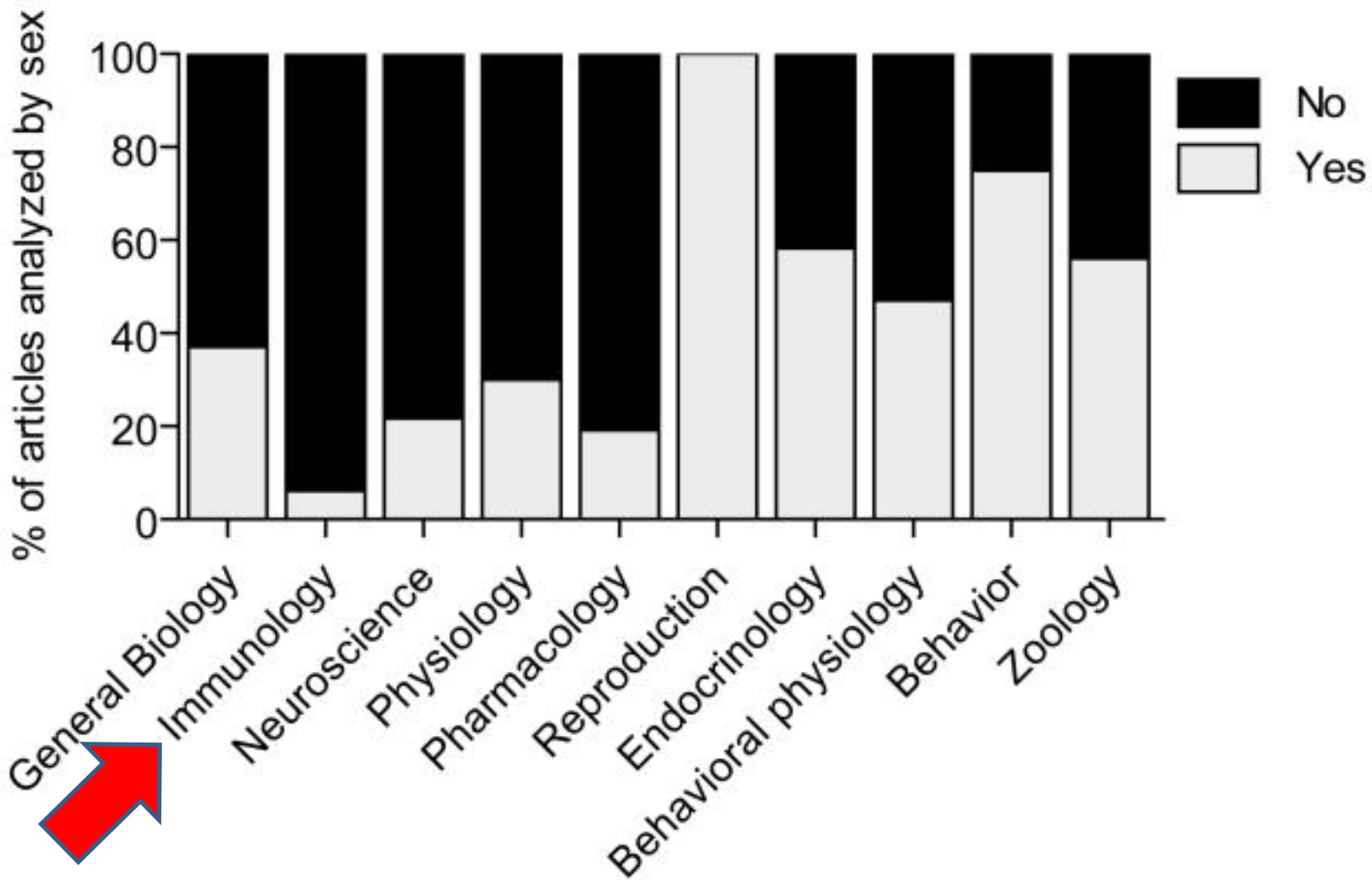




Male and female immunity in disease is clearly divergent and requires seks-specific investigations



**A**









**C. Janneke van der Woude**

**ECCO** Organisation

11<sup>th</sup> Congress of ECCO  
Amsterdam  
March 16-19, 2016





*Wrouw zijn maakt het  
verschil*

*“Wrouw zijn  
maakt een  
verschil”*

*Wat is er anders in de vrouwelijke en mannelijke  
immuniteit?*

*Prof dr Maikel Peppelenbosch*

**VNVA**  
VERENIGING VAN NEDERLANDSE  
VROUWELIJKE ARTSEN

