

Paola Matarrese

**CENTRO DI RIFERIMENTO
PER LA MEDICINA DI GENERE**
mdg@iss.it

Istituto Superiore di Sanità
Roma

“Salute e Medicina di Genere”
Milano 21 marzo 2018



Cosa *NON* e' la MdG

- La medicina degli apparati riproduttivi
- Un *genere* di medicina (complementare o non convenzionale)
- Una medicina per medici generici
- Un genere di medicina per popolazioni fragili (anziani, migranti e donne)
- Salute della donna
- Nulla a che vedere con la “**teoria gender**” che si riferisce in modo critico agli studi di genere: coloro che fanno uso di questa espressione sostengono che gli studi di genere nasconderebbero un progetto predefinito mirante alla distruzione della famiglia e della società



sindrome del bikini

differenze di genere legate esclusivamente all'apparato riproduttivo (salute della donna)

Medicina di genere pone l'attenzione alle differenze tra i generi in **tutti gli aspetti della salute**

- **Cerca di capire la patogenesi, prevenire, diagnosticare e curare le malattie comuni ai due sessi che incidono diversamente su uomo e donna**

Il concetto moderno di medicina di genere investiga tutti gli aspetti delle differenze tra uomo e donna non solo in **patologia** (patogenesi, terapia, incidenza, mortalità, risposta alla terapia, effetti avversi della terapia), ma anche nella **fisiologia** e nella **biologia**



Medicina di Genere

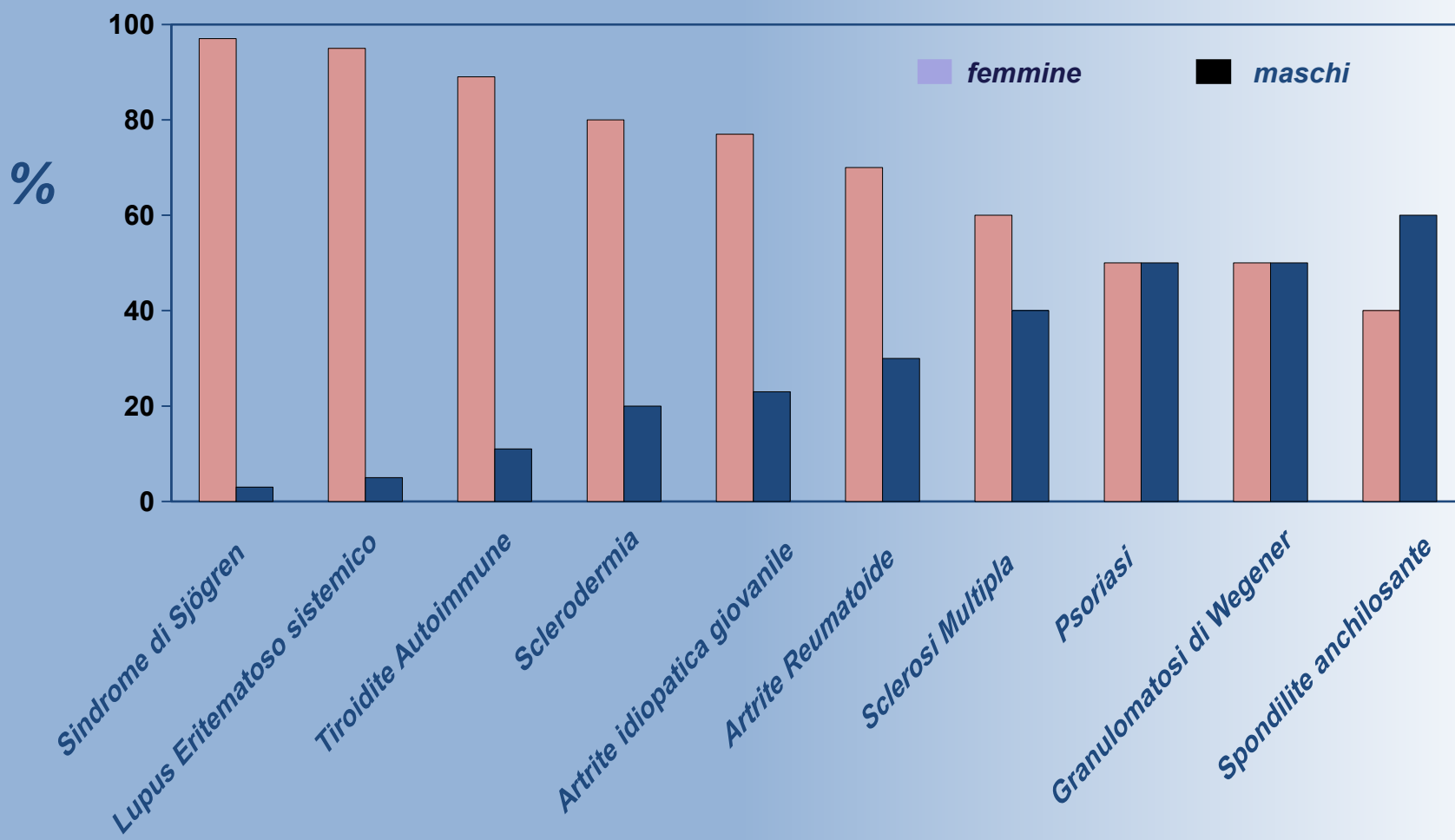
Uomini e donne pur essendo soggetti alle medesime patologie presentano significative differenze riguardo:

- Insorgenza
- Incidenza
- Progressione
- Risposta ai trattamenti
- Prognosi
- Effetti terapeutici dei farmaci
- Reazioni avverse ai farmaci

Lo stato di salute o malattia può essere influenzato non solo da aspetti sanitari legati al sesso ma anche da fattori socio-economici e culturali legati al genere

PATOLOGIA	DIFFERENZE DI GENERE			
	Incidenza	Decorso	Sintomatologia	Esempio
Malattie Cardiovascolari	Sì, ritardate nella donna	Sì	Si, può essere diversa	Infarto
Malattie Neurodegenerative	Sì, più frequente nella donna	No	No	Alzheimer
Malattie autoimmuni	Sì, più frequenti nella donna	No	No	Lupus
Malattie infettive	Sì, specie in alcune infezioni virali	Sì	No	Influenza
Tumori	Sì	Sì, aggressività localizzazione risposta alla terapia	No	Linfoma non-Hodgkin, Melanoma, Tumori tiroide, polmone, colon-retto, epatici
Malattie respiratorie	incerto	No	No	BPCO, Asma
Malattie Metaboliche	Sì, più frequenti nella donna	?	?	Diabete
Aterosclerosi	No	No	No	
Invecchiamento	Sì, donne più longeve	No	No	

Esempio di “sex differences” nelle malattie autoimmuni



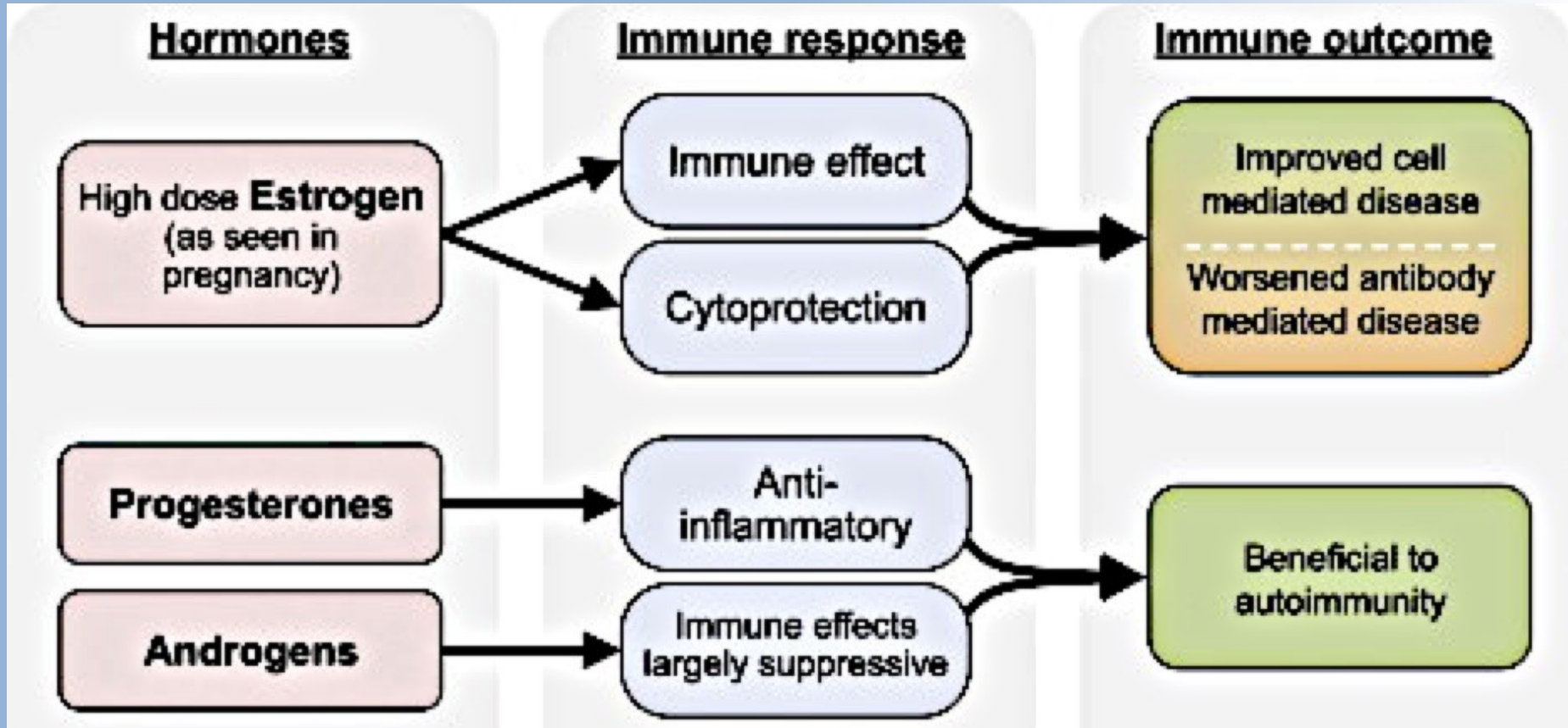
Conseguenze della differente risposta immunitaria tra donne e uomini

Risposta immunitaria cellulare ed umorale
più forte nelle donne rispetto agli uomini



*La maggiore attivazione della risposta
immunitaria rende
**le donne più suscettibili alle malattie
infiammatorie ed autoimmuni***

Gli ormoni sessuali.....



Differenze nella risposta immunitaria tra donne e uomini

Fattori genetici: i cromosomi sessuali

il cromosoma X contiene geni coinvolti nella risposta immunitaria
es. *CD40L*, *CXCR3*, *FOXP3*, *TLR7*, *TLR8*, *IL-2R γ* , *BTK*, *IL-9R*



**Inattivazione incompleta del cromosoma X (~10%) →
sovraespressione di geni localizzati sul cromosoma X**



La presenza di due o più cromosomi X nell'uomo (sindrome di Klinefelter) si associa ad un rischio maggiore di sviluppare il lupus eritematoso sistemico rispetto alla popolazione maschile generale

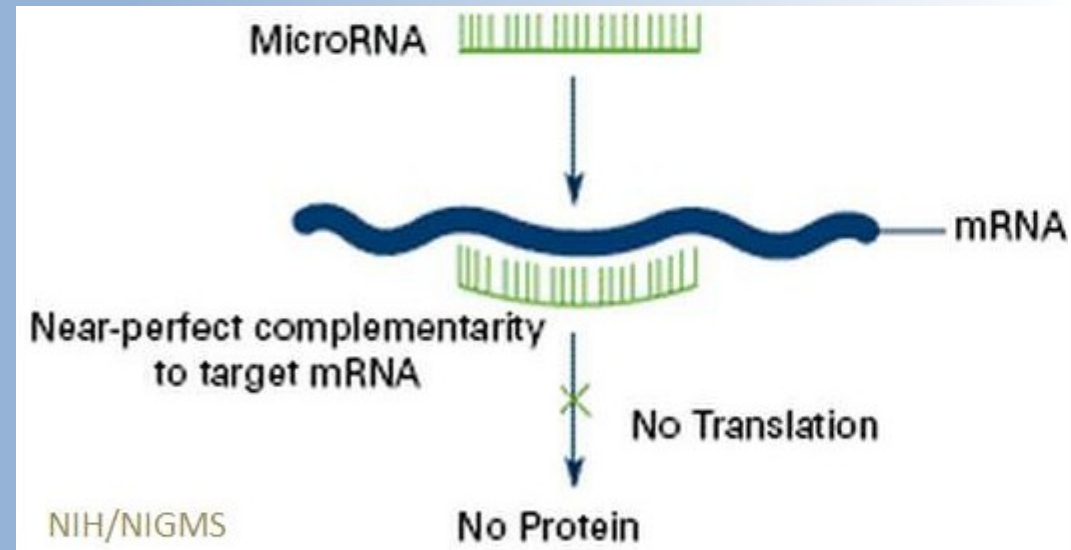


L'assenza totale o parziale del cromosoma X nelle donne (sindrome di Turner) si associa ad un rischio inferiore di sviluppare il lupus eritematoso sistemico rispetto alla popolazione femminile generale

Differenze nella risposta immunitaria tra donne e uomini

Fattori epigenetici: i microRNA (miRNA)

- Il cromosoma X contiene il 10% di tutti i miRNA presenti nel genoma mentre soltanto 2 sono presenti sul cromosoma Y.
- Alcuni miRNA presenti sul cromosoma X sono coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria



La presenza di un secondo cromosoma X nelle femmine può avere un impatto significativo sui livelli di espressione dei miRNA, contribuendo al dimorfismo della risposta immunitaria

Conseguenze della differente risposta immunitaria tra donne e uomini



*La maggiore attivazione della risposta immunitaria nelle donne
è un' arma a doppio taglio:
le rende*

✓ *più suscettibili alle malattie autoimmuni*

ma

✓ *più resistenti alle infezioni*

Disparità di Genere nelle Malattie Infettive Virali



- In generale nelle infezioni virali l'**intensità** e la **prevalenza** sono più elevate negli **uomini** che nelle **donne**, però l'**outcome** di malattia è peggiore nelle donne.
- Alcune malattie infettive hanno la stessa incidenza nei due sessi ma sono più gravi nelle donne, per es. morbillo, dengue, hantavirus (immunopatogenesi)
- L'età altera in parte il bias fra i sessi, (**contributo degli ormoni**)
- In risposta alle infezioni virali si ottengono **risposte immunitarie**, innata, umorale e cellulo-mediata, più elevate ed efficaci nelle **donne**
- L'efficacia dei farmaci anti-virali differisce fra i sessi e **le reazioni avverse** ai farmaci sono maggiori nelle

Virus	Antiviral drug/vaccine	Sex-specific differences	Comments
Cytomegalovirus		P	M < F
HIV	HAART	M < F	CD4+ T cell count; adverse reactions; fat accumulation; drug concentration; virus clearance; hepatitis
	HAART	M > F	Fat loss; survival
HSV-2	HSV-2 gD vaccine	M < F	Humoral immune responses; cell-mediated immune responses; vaccine efficacy
	Acyclovir	M < F	Frequency of prescription; adverse reaction
	Acyclovir	M > F	Reduction of virus shedding
HBV	HBV vaccine	M < F	Humoral immune responses
HCV	pegylated interferon alpha/ribavirin	M < F	Adverse reaction; sustained virologic response ²
Seasonal Influenza viruses	TIV vaccine	M < F	Humoral immune responses; adverse reactions
	Oseltamivir	M < F	Drug clearance and metabolism ³
	Oseltamivir	M > F	Alleviation of symptoms; reduction of viral load
	Zanamivir	M = F	Alleviation of symptoms; reduction of viral load

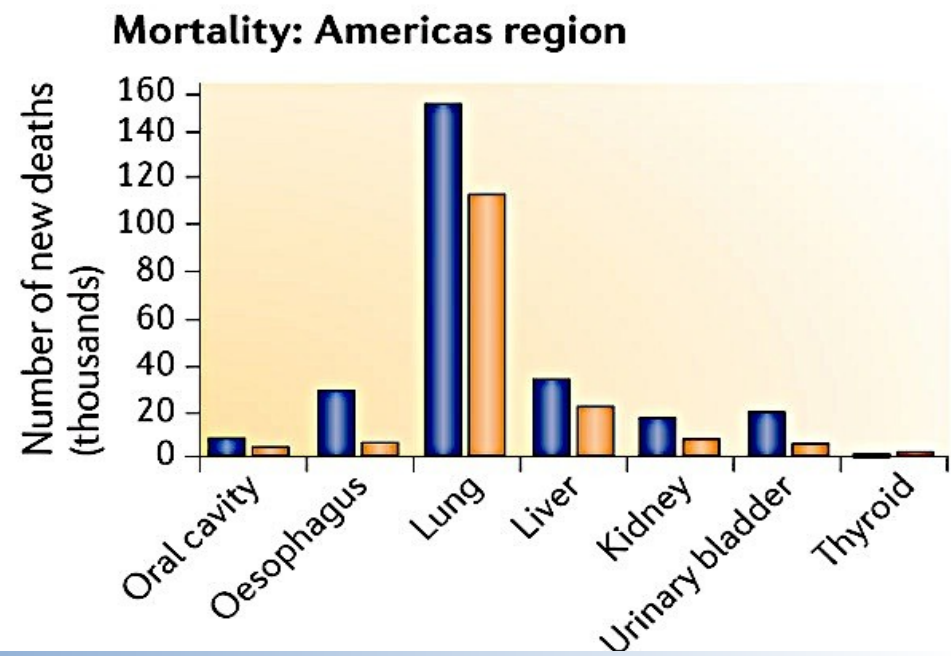
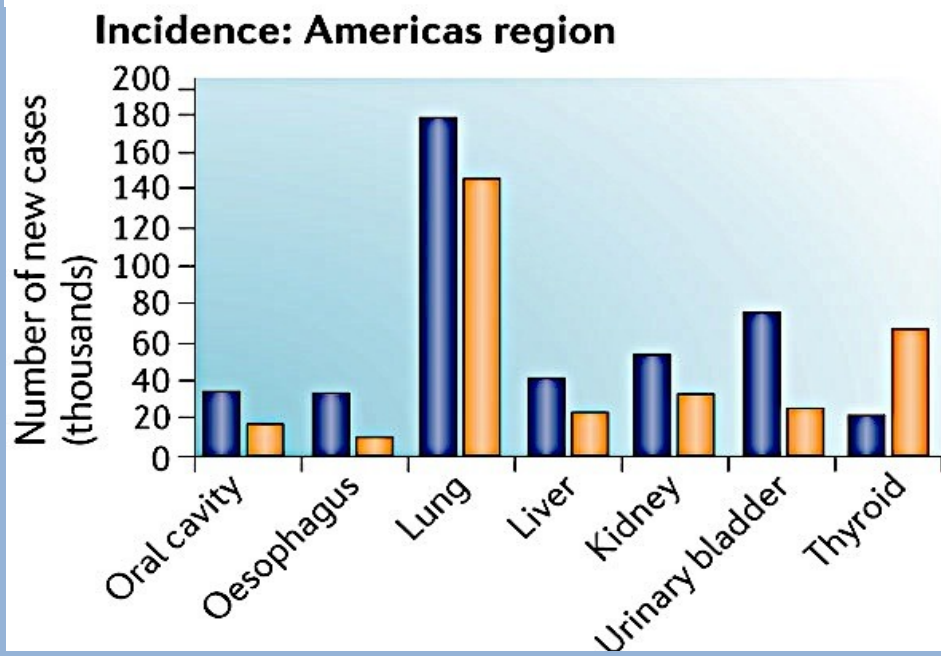
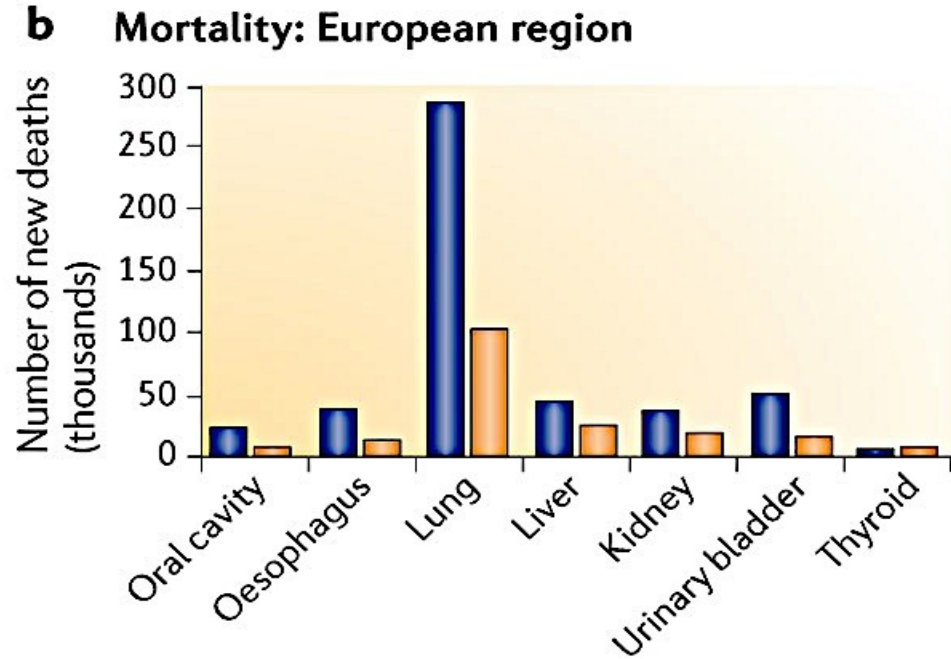
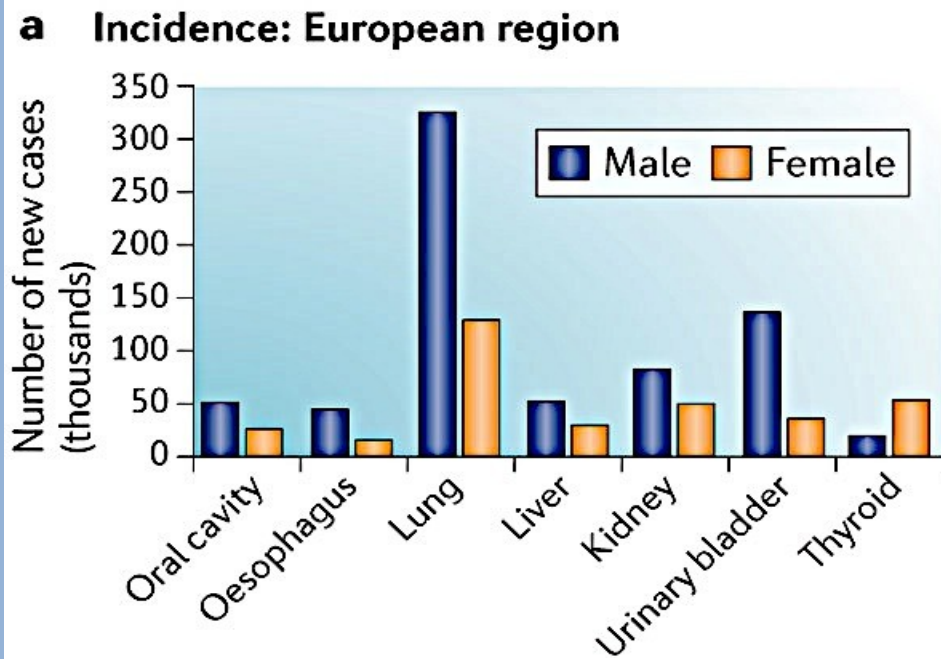


• La risposta ai vaccini anti- virali è diversa nei due sessi: nelle donne si ottengono titoli anticorpali più elevati che negli uomini

• Le reazioni avverse ai vaccini sono più frequenti nelle donne

VIRUS	Risposta Anticorpale protettiva	Rispost a cellulo- mediata	Reazioni avverse	References
Virus Influenza (stagionale TIV) (Orthomyxovirus)	F>M	F>M	F>M	Burgner D. et al., Lancet Infect Dis 2006
Morbillo	F>M	F>M	F>M	Chapman S. et al. Nat Rev Genet 2012
Parotite (Paramyxovirus)	F>M		F>M	Davidkin I, et al. Vaccine 1995
Febbre Gialla	F>M		F>M	Veit O, et al. Clin Infect Dis 2009
Virus Dengue (Flavivirus)	F>M		F>M	Kanesa-Thanan N. Am J Trop Med Hyg 2003
Rosolia (Togavirus)	F>M		F>M	Mitchell LA et al. J Med Microbiol 1999
Epatite A	F>M			Tanaka E, et al. Hepatol Res 1997
Epatite B (Epadnavirus)	F>M	F>M	F>M	Fang JW, Trop Pediatr 1994
Herpes simplex 2 (Herpes virus)	F>M			Zhang X, et al. Clin Vaccine Immunol 2008
Rabbia (Rabdovirus)	F>M			Briggs DJ, Bull World Health Organ 2000
Vaiolo (Poxvirus)	F>M		F>M	Kennedy RB, et al. Vaccine 2009

Differenze di genere nei più comuni tumori in tutte le aree del mondo



Tumori comuni dell'età adulta con significative differenze di genere nella prognosi

Vantaggio per la donna

- Melanoma
- Carcinoma del colon-retto
- Carcinoma uroteliale
- Carcinoma del rene

Vantaggio per l'uomo

- Carcinoma della vescica
- Tumore del polmone

Differenze di genere nel melanoma metastatico

il caso più eclatante di differenza di genere in oncologia è rappresentato dal melanoma

I primi dati risalgono al 1960, quando Clark osservava come il melanoma cutaneo fosse più aggressivo negli uomini

studio EUROCORE-4

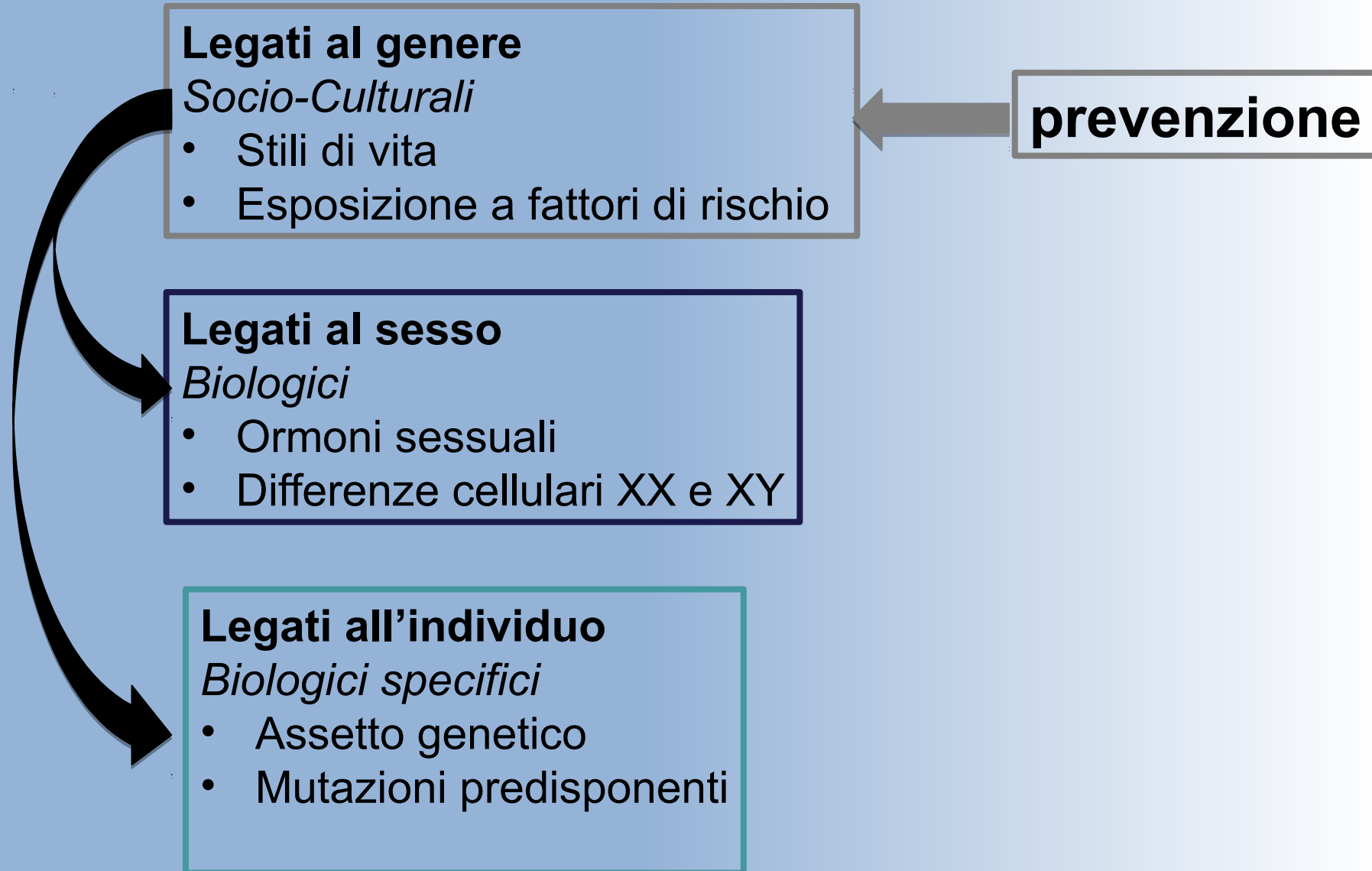
- Le donne presentano un **rischio** relativo stimato complessivo di morire di melanoma del **2% in meno** rispetto agli uomini
- la **sopravvivenza** al melanoma è **superiore del 50%** nelle donne rispetto agli uomini
- **Localizzazione**
arti nelle donne, tronco nell'uomo
- **Risposta alla terapia**
35-40 % migliore nelle donne

dati clinici

Alcuni fattori responsabili del vantaggio del genere femminile nel melanoma

- L'incidenza e la progressione del melanoma non sembrano influenzate dagli **estrogeni**, come suggerito dal persistere del vantaggio di sopravvivenza femminile in età post-menopausale.
- I melanomi hanno una minore **propensione a metastatizzare** nelle donne, le quali presentano un rischio significativamente più basso di sviluppare sia metastasi linfonodali, che a distanza in confronto agli uomini.
- La differente **immunità** dell'uomo e della donna contribuisce alla diversa progressione della malattia e risposta alla terapia. Infatti, il processo di metastatizzazione è profondamente legato alle modalità di interazione tumore-ospite orchestrate, in larga misura, dal sistema immunitario. Il melanoma è un tumore altamente immunogenico e oggi sappiamo che il genere influenza notevolmente il funzionamento del sistema immunitario.

Fattori determinanti per la differenza di genere osservata nei tumori



Ruolo degli ormoni sessuali

**Molte differenze riscontrate tra maschi e femmine
possono essere legate all'effetto degli *ormoni***

**In particolare gli *estrogeni*, anche attraverso i recettori specifici *ER-alpha* e *ER-beta*,
svolgono un ruolo importante in diversi contesti fisiologici**

Però....

- ✓ Molti studi *in vivo* su animali (es. four core genotypes*) hanno dimostrato che non tutte le differenze sono dovute agli ormoni

(*) *topi nei quali il corredo cromosomico XX or XY non è correlato al sesso gonadico.*

I quattro genotipi sono:

*XX con gonadi maschili, XX con gonadi femminili,
XY con gonadi maschili e XY con gonadi femminili*

- ✓ Molte patologie presentano differenze di genere anche in **età pediatrica, ancor prima che il fattore ormonale diventi rilevante**

Gender Disparity in Pediatric Diseases

D. Del Principe¹, M. Marconi², P. Matarrese^{2,3}, A. Villani⁴ and W. Malorni^{*,1,2}

¹*Istituto San Raffaele Sulmona, L'Aquila, Italy*

²*Department of Drug Research and Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy*

³*Center of Metabolomics, Rome, Italy*

⁴*Department of Pediatrics and Infectious Diseases, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy*

Abstract: Sex/gender differences in terms of incidence, prevalence, age at onset and severity have been documented for several complex adulthood diseases. However, several pediatric diseases also displayed a gender disparity. Unfortunately, epidemiologic studies investigating gender disparity in pediatric age show dissimilar results often depending on the spatial and temporal issues, to considerable regional environmental variations, to social conditions or to infectious agent virulence. Anyway, studies over time showed that gender disparity in childhood mortality and morbidity may be narrow in some pathological conditions whereas in other severe diseases, e.g. sepsis, some cancers and some immune disorders the disproportion was found as significant. In this work we briefly review literature data dealing with sex/gender differences in morbidity and mortality observed during the pediatric age. In particular, communicable and non-communicable diseases, including cancer, have been considered. The possible mechanisms underlining these differences, e.g. hormonal and epigenetic, are also discussed. The analysis of literature available as concerns pediatric age seems to underline that gender differences start very early in human beings and that hormones as well as gene expression in XX and XY cells can play a role. A reappraisal of the gender issue in pediatric research could thus be pivotal: it might contribute to the improvement of diagnostic and therapeutic strategies as well as to the improvement of the appropriateness of the cures.

Keywords: Cancer, disease, epigenetics, gender, hormones, immune diseases, infectious diseases, pediatrics.

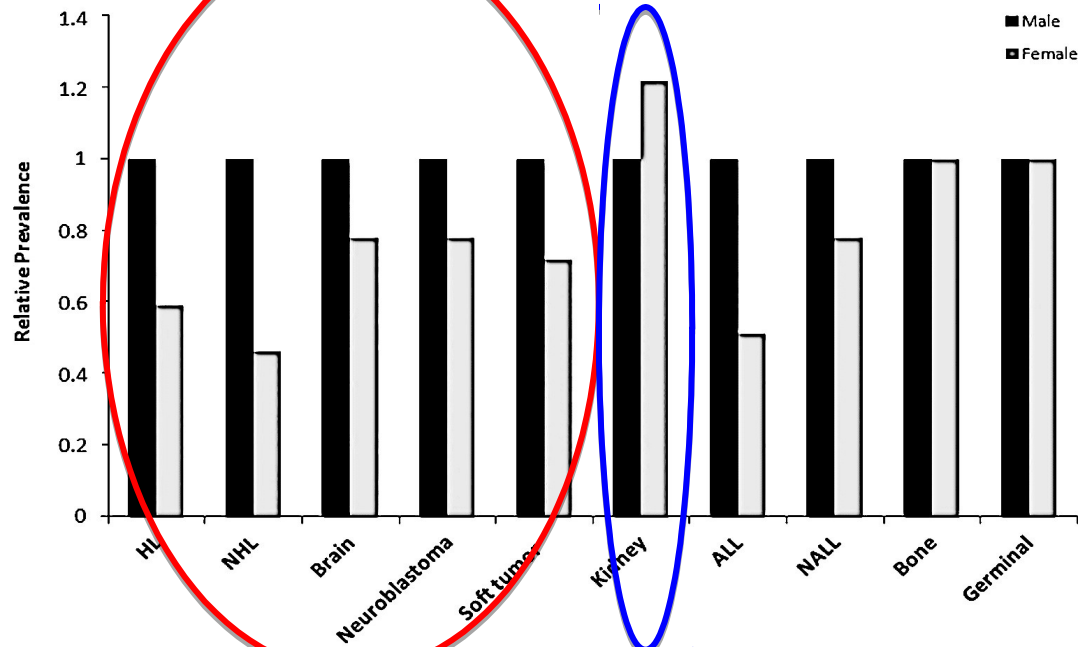


Fig. (3). The age-adjusted (0-14) prevalence values of gender differences in pediatric tumors in Italy. Data obtained from AIEOP 2008 [58]. A 95% confidence interval was calculated for each relative risk.

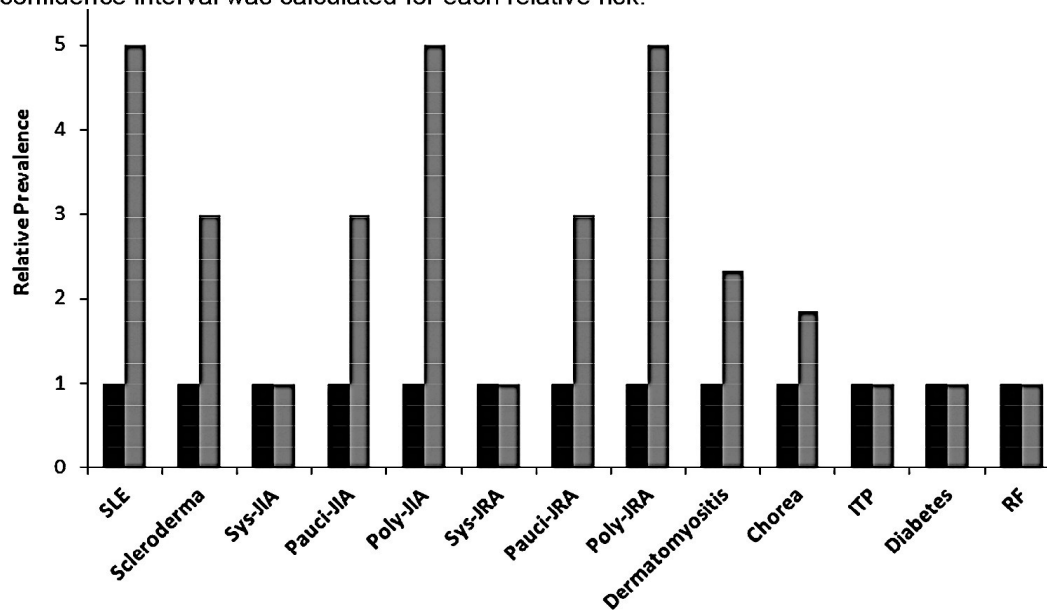


Fig. (1). Prevalence in childhood autoimmune diseases expressed as a function of gender differences. Data obtained from Nelson Pediatric Textbook [173].

Segnalazioni di reazioni avverse per sesso e età, in Italia

Quaderni SIF , n° 37

FASCIA DI ETÀ	Uomini	Donne
MENO DI 1 MESE	9	4
DA 1 MESE A MENO DI 2 ANNI	654	570
DA 2 A 11 ANNI	621	1.793
DA 12 A 17 ANNI	194	562
DA 18 A 64 ANNI	3.752	5.459
DA 65 ANNI	3.646	4.206
TOTALE	8.876	12.594

Fattori determinanti per la distribuzione dei farmaci: differenze nella donna

1. Legame con le proteine plasmatiche (\approx)
2. Perfusione ematica (\downarrow portata cardiaca)
3. Massa corporea (\downarrow peso corporeo)
4. Composizione corporea (\downarrow massa magra, \uparrow tessuto adiposo)

Differenze di genere fisiologiche nel metabolismo dei farmaci

- ✓ Trasporto epatico
- ✓ Attività enzimatiche
- ✓ Detossificazione da farmaci
- ✓ Metabolismo lipidico

Per esempio: i) molti enzimi appartenenti alla superfamiglia del citocromo P450 (CYP) sono espressi nel fegato in uno schema dipendente dal sesso; e ii) CYP3A4 e CYP2B6, responsabili del metabolismo di oltre il 50% dei farmaci terapeutici, mostrano un'attività più elevata nelle donne rispetto agli uomini

Conseguenza: più elevata tossicità epatica nella donna

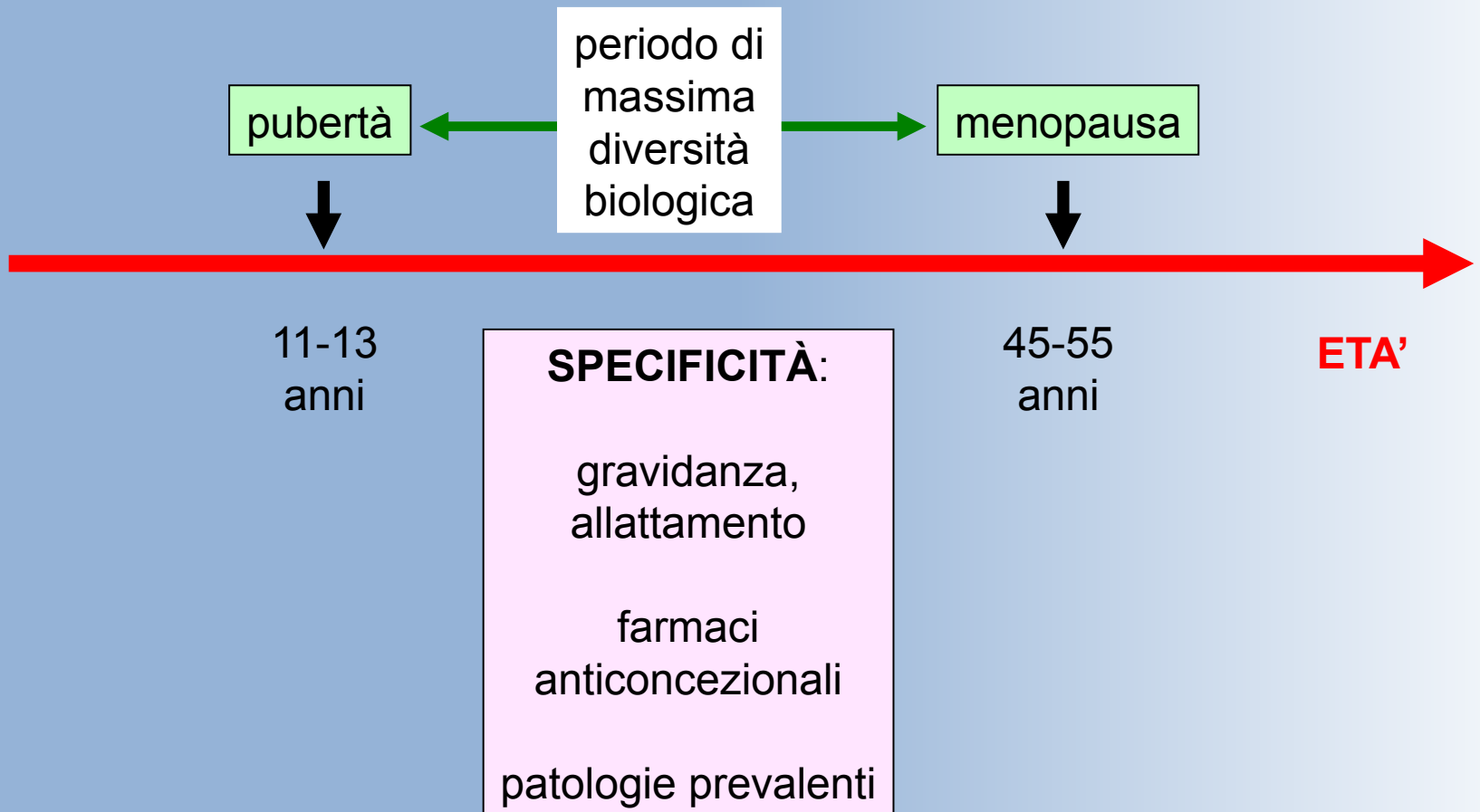
Diversità di genere ed effetto terapeutico

- ✓ **Migliore tasso di risposta nelle donne senza aumento la tossicità (ad es. Cisplatino e Irinotecan)**
- ✓ **Aumentata tossicità senza incremento dei tassi di risposta nelle donne (ad es. 5-Fluourouracile)**

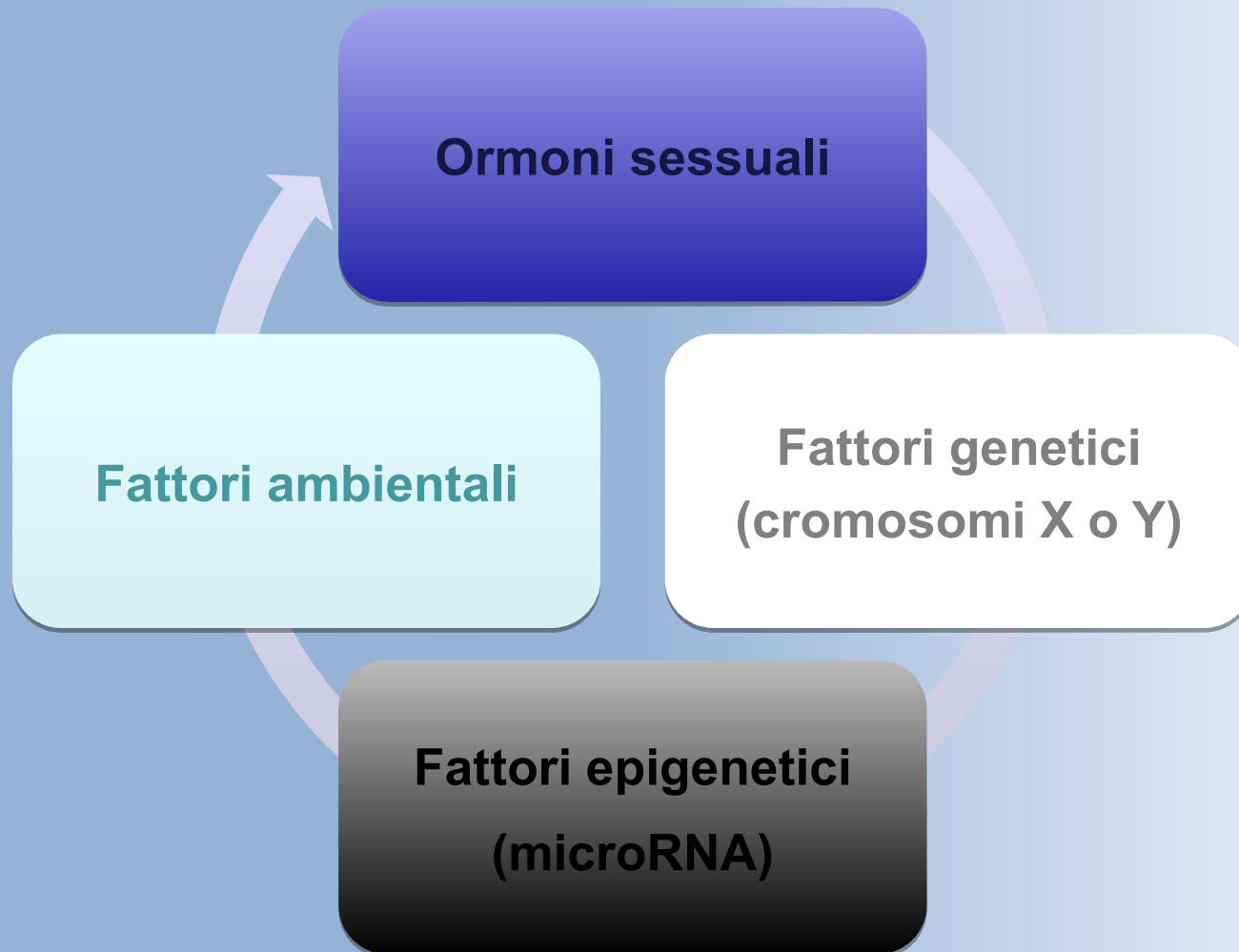
Diversità di genere ed effetti avversi

- ✓ **Maggiore incidenza di mucosite orale**
- ✓ **Tassi più bassi di tossicità intestinale**
- ✓ **Maggiore incidenza di nausea e vomito a causa della minore attività dei farmaci antiemetici**

INTERAZIONI tra FARMACI, SESSO e ETÀ



Fattori determinanti le differenze tra maschi e femmine



La ricerca clinica



Sebbene siano state riscontrate **differenze di genere** in numerose patologie, negli effetti terapeutici e nelle reazioni avverse ai farmaci negli studi biomedici continua a **prevalere** fortemente la scelta di **modelli maschili**

Considerando che la medicina basata sulle evidenze sperimentali è guidata in larga parte dai risultati ottenuti sui trials clinici
l'inclusione delle donne nei trials clinici è indispensabile

L'agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha recentemente raccomandato l'inclusione delle donne negli studi clinici di fase I

Comunicato AIFA

«L'Agenzia Italiana del Farmaco ritiene utile sensibilizzare le Aziende farmaceutiche che presentano dossier di registrazione di nuovi medicinali ad effettuare anche **l'elaborazione dei dati disaggregati per genere**, in maniera tale da evidenziare le eventuali differenze» - 2013

Studi clinici

- *Trials Fase I*
- *Trials Fase II*
- *Trials Fase III*



Inserire nei Trials clinici un numero statisticamente significativo di donne

Studi pre-clinici

- *su modelli animali*



Modelli animali di entrambi i generi

Studi non clinici, medicina sperimentale, studi di base o traslazionali

- *in vitro*
- *ex vivo*



Cellule isolate da tessuti non tumorali di soggetti maschi e femmine propagate per un numero limitato di passaggi (es. fibroblasti, linfociti, ecc.) che ancora conservano la “memoria” di genere

Importanza della conoscenza dei meccanismi patogenetici per l'appropriatezza della cura

- Prevenzione genere-specifica
- Diagnostica genere-specifica
- Terapia genere-specifica
(**appropriatezza della cura**)

Medicina di precisione e Sostenibilità

Vantaggi della Medicina di Genere

➤ Maggiore impegno di risorse per la ricerca preclinica e clinica si avrebbe:

- *Un incremento della appropriatezza terapeutica (gender-tailoring)*
- *Una limitazione degli effetti avversi*
- *Un vantaggio per il paziente e per il SSN*
- **Genera risparmi per il Servizio Sanitario rispettando il valore dell'uguaglianza**

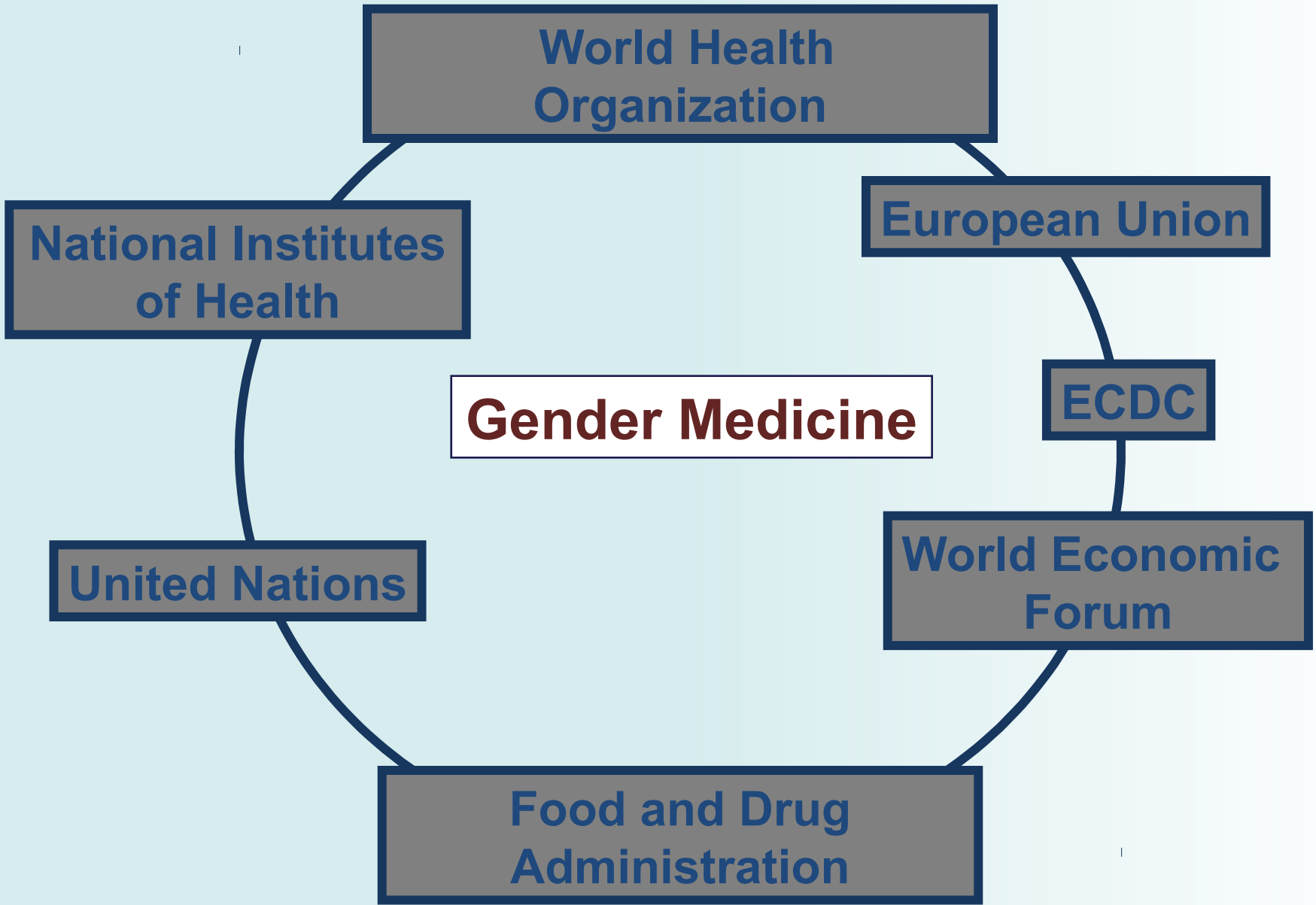
Farmaco-economia e genere

La **spesa sanitaria** viene sempre più considerata un **investimento** per la salute e, quindi, come uno dei principali **determinanti della crescita di un Paese**.

Il livello di **uguaglianza di genere**, soprattutto nell'erogazione di servizi, è considerato un indice della **qualità di vita di una nazione**.

L'**appropriatezza di genere** nella tutela della salute può essere misurata con **indicatori economici**.

Statements per uno sviluppo della Medicina di Genere da parte di:



DISEGNO DI LEGGE: S. 1324

DELEGA AL GOVERNO IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI

ART. 3.

Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Sistema sanitario nazionale)

Punto 1. Il Ministro della salute, sentita la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni... e **avvalendosi del *Centro nazionale di riferimento della medicina di genere dell'Istituto superiore di sanità***, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, predispone un **piano volto alla diffusione della medicina di genere mediante divulgazione, formazione e indicazione di pratiche sanitarie** che nella ricerca, nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura tengano conto delle differenze derivanti dal genere, al fine di garantire la **qualità e l'appropriatezza delle prestazioni erogate** dal Servizio sanitario nazionale in modo omogeneo sul territorio nazionale

DISEGNO DI LEGGE: S. 1324

DELEGA AL GOVERNO IN MATERIA DI SPERIMENTAZIONE CLINICA DI MEDICINALI

ART. 3.

(Applicazione e diffusione della medicina di genere nel Sistema sanitario nazionale)

- **Punto 5.** Il Ministro della salute emana apposite raccomandazioni destinate agli **Ordini e ai Collegi delle professioni** sanitarie, **alle società scientifiche**... volte a promuovere *l'applicazione della medicina di genere* su tutto il territorio nazionale.
- **Punto 6.** ... è predisposto un *Piano formativo nazionale per la medicina di genere*, ...sono promossi specifici studi presso i corsi di laurea delle professioni sanitarie nonché nell'ambito dei piani formativi delle aziende sanitarie.
- **Punto 7.** ...l'istituzione di un *Osservatorio dedicato alla medicina di genere*, istituito presso gli enti vigilati dal Ministero della salute.

Impegno dell'ISS nella medicina di genere nel prossimo futuro



- ★ Creazione di un Osservatorio Nazionale di riferimento che coordini l'attività educativa e di ricerca (di base, traslazionale ed epidemiologica)
- ★ Ampliamento della una **rete nazionale esistente** includendo ospedali e centri di ricerca per **pianificare le attività** ed **interfacciarsi** con le altre **organizzazioni nazionali** ed **internazionali** per la diffusione di una **cultura biomedica di genere**
in diversi campi della medicina, ***inclusa la pediatria***



Centro di riferimento per la medicina di genere (MdG)

Interventi sul territorio

Rapporti con le regioni, promozione di centri regionali, osservatori

Divulgazione

Riviste specifiche, monografie, sessioni dedicate a convegni medici, mass media

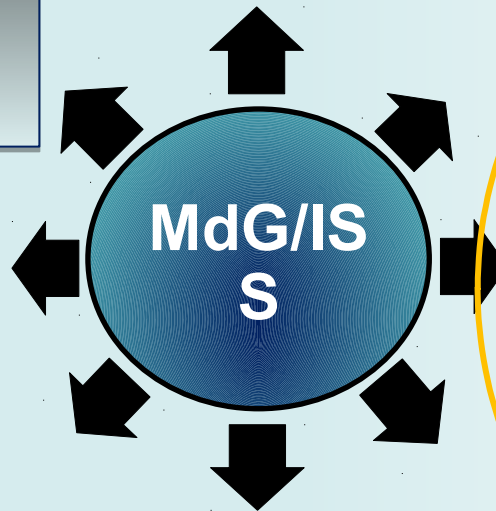
Formazione (FAD e Master)

Prevenzione primaria e secondaria

Ricerca Traslazionale

- Meccanismi patogenetici genere associati in patologie umane
- Identificazione e validazione di biomarcatori diagnostici/prognostici/predittivi genere-associati
- Differenze di genere nella risposta alla terapia

Trial clinici



Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG)

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità

Ottobre 2016

Medicina di Genere Newsletter



- *FECELUZIAMO MOLTE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI Ospedalieri Internisti (FADOI) che si è dotata di un gruppo di studio specifico sulla MdG*
- *Numerose Società Scientifiche che hanno organizzato gruppi di studio sulle differenze di genere*
- *Alcune Università Italiane che programmano attività (master, dottorati, corsi) sulla MdG*

Chi Siamo



COMITATO EDITORIALE

Luciana Giordani e Federica Delunardo (Istituto Superiore di Sanità)
Elena Ortona e Angela Ianni Palarchio (Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere)
Anna Maria Moretti, Maria Gabriella De Silvio e Girolamo Picca (Gruppo Italiano Salute e Genere)

REDAZIONE

Luciana Giordani e Federica Delunardo (Istituto Superiore di Sanità)

CONTATTACI

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299
00161 Roma

Tel. +39 0649903640

Fax +39 0649903691

E-mail: mdg2015@iss.it

Per iscriversi e ricevere la newsletter sulla vostra posta elettronica o disdire la vostra iscrizione e non ricevere più la newsletter scrivete una e-mail a: mdg2015@iss.it

Indice

Tre Domande.....	pag 3
Focus clinico.....	pag 4
L'Angolo dell'Osservatorio....	pag 5
Occhio sull'Italia.....	pag 6
Occhio sul Mondo.....	pag 7
Curiosando... in PubMed.....	pag 8
Eventi & Notizie	pag 9
Rassegna Stampa.....	pag 1



Grazie per l'attenzione

