

Tossicologia e medicina di genere

Patrizia Hrelia

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

TOSSICOLOGIA E MEDICINA DI GENERE

È ormai scientificamente riconosciuto che la risposta a xenobiotici, quali farmaci, prodotti per la salute e inquinanti ambientali, possa essere influenzata dal sesso e dal genere. Sebbene sia pleonastico dire che maschi e femmine sono diversi, le scienze tossicologiche e più in generale la scienza medica hanno ignorato per anni questa diversità, che invece richiede una specifica considerazione.

Sebbene parlare di sesso e genere molto spesso appaia come una discussione declinata unicamente al femminile, la medicina di genere riguarda ogni individuo, in quanto affronta in maniera integrata le problematiche che riguardano il sesso biologico e le relazioni sociali attraverso tutto il ciclo vitale.

Ci si riferisce quindi al sesso per ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche che definiscono l'uomo e la donna. Il genere invece considera il riferimento sociale di comportamenti, attività e attributi che una

società considera specifici per l'uomo e la donna.

Storicamente il movimento femminista e la rivoluzione del '68 hanno favorito la nascita di una visione più ampia della medicina. Ma si deve a due donne la nascita della medicina di genere. Marianne J. Legato, ancora vivente, si può definire come la pioniera della medicina di genere, fondatrice de *The Foundation for Gender-Specific Medicine*. Legato scoprì con le sue prime ricerche, sulle cellule del miocardio, che il cuore delle donne ha delle caratteristiche diverse da quello degli uomini e fece le prime considerazioni in ambito clinico: *“Le donne erano sostanzialmente considerate degli uomini in miniatura. Ma più andavo avanti più mi accorgevo che c'erano tante differenze, molto importanti per la diagnosi, per la terapia, e anche per il vissuto della malattia nel sesso femminile. Detto in altri termini, spesso le donne non ricevevano le cure appropriate”*.

La seconda fu Bernardine Healy (1944-2011), prima donna a dirigere l'NIH, che descrisse nel 1991 in un editoriale che è passato alla storia, "*The Yentl syndrom*", parafrasando la famosa novella di I.B. Singer, in cui la protagonista deve fingersi uomo per accedere allo studio del Talmud, la differente gestione della patologia coronarica nei due generi (Healy, 1991).

Abbiamo assistito per anni ad una cecità di genere, per cui l'uomo è stato sempre considerato il paradigma di riferimento per la ricerca biomedica (medicina androcentrica), relegando gli interessi per la salute femminile ai soli aspetti specifici correlati alla riproduzione (Sindrome del bikini). La medicina attuale è stata costruita a "misura d'uomo" nella definizione dei fattori di rischio, negli studi clinici e nella sperimentazione di farmaci. Fino al 1993, le linee guida della FDA hanno espressamente precluso il coinvolgimento del genere femminile in molti studi sui farmaci. Solo nel 2016, il NIH ha imposto che il sesso fosse incluso come variabile biologica negli studi scientifici.

Un'attenta valutazione della considerazione del sesso/genere nei lavori scientifici su tutte le fasi della ricerca sperimentale indica che per molto tempo negli studi clinici i soggetti arruolati sono stati prevalentemente di sesso maschile, negli studi preclinici *in vitro* (su linee cellulari o cellule isolate) non è stato riportato il sesso di origine dell'organismo da cui derivano le cellule e per quelli *in vivo* (su animali da esperimento) sono stati usati animali di sesso maschile (www.epicentro.iss.it).

È ovvio che la biologia incide significativamente sul destino di ogni essere vivente.

La fisiologia degli uomini e delle donne è diversa e tale diversità influisce profondamente sul modo in cui un effetto farmacologico e tossicologico si verifica, una patologia viene diagnosticata, curata e affrontata.

La differenziazione sessuale inizia nell'embrione con un controllo genetico e ormonale e i cambiamenti continuano per tutta la vita. Sesso e genere sono integralmente connessi e possono avere delle diverse ripercussioni sullo stato di salute. Il genere può giocare un ruolo importante nella biodisponibilità, nel metabolismo e nella tossicità dei farmaci e di molte sostanze chimiche. Il genere condiziona non solo l'inizio e l'evolversi della patologia, ma anche la risposta alla terapia.

La tossicologia di genere e il processo della valutazione del rischio

Le questioni sesso/genere influenzano significativamente le valutazioni tossicologiche, ed in particolare la valutazione del rischio, che si basa sulla comprensione dei meccanismi e dei percorsi molecolari e cellulari che sottendono la complessa relazione tra esposizione ed effetto (Vahter *et al.*, 2007; Hrelia P., 2013; Packer *et al.*, 2022). È quindi necessario definire un quadro metodologico che permetta di capire le differenze di genere e smettere di considerare le donne come piccoli uomini.

Esposizione, tossicocinetica e tossicodinamica possono essere qualitativamente e/o quantitativamente differenti nelle diverse specie e nei sessi.

Il metabolismo è sessualmente dimorfico per quanto riguarda sia gli enzimi di fase I che di fase II. Il metabolismo nelle donne è influenzato da fattori sesso-specifici come la menopausa, la gravidanza, il ciclo mestruale. Ad esempio, l'attività del CYP3A4, che metabolizza circa il 50% dei farmaci, è maggiore nel sesso femminile e sembra essere modulata da estrogeni e progestinici. Altri enzimi, come il CYP2D6, sono maggiormente espressi nel fegato dell'uomo, comportando una maggiore *clearance* epatica (Gochfeld, 2017; Zucker e Prendergast, 2020).

Non di minore importanza sono i potenziali modulatori ormonali e comportamentali, quali l'occupazione, tradizionale e non, gli hobby, la quantità di tempo speso in casa, la qualità e la quantità della dieta e non solo nei Paesi in via di sviluppo, le attività specifiche di genere che predispongono all'esposizione.

Sesso/genere e determinanti di salute

Se consideriamo alcuni determinanti di salute, ad esempio l'alcol, nelle donne la quantità di alcol metabolizzato nello stomaco è quattro volte inferiore a quella dell'uomo. Le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti tossici dell'etanolo (Muller, 2006). Le donne sviluppano malattie epatiche più precocemente ed in percentuale più alta rispetto agli uomini, bevendo quantità equivalenti di etanolo. I tassi di mortalità sono 4,6 volte (vs 1,9 volte nell'uomo) più alti tra le donne alcoliste rispetto alle non dipendenti dall'alcol.

Per quanto riguarda l'abitudine tabagica, nel 1976 in un documento della *British American Tobacco* si leggeva *"...le donne sono più motivate a fumare degli uomini e trovano più difficile smettere. Gli uomini fumano come in una tradizione tribale, mentre le donne fumano come sintomo di insicurezza. Può essere, ma vale la pena sottolineare che le donne in generale sono più nevrotiche degli uomini"*.

Le donne cercano la sigaretta molto più rapidamente rispetto agli uomini e la fumano più intensamente, inalando più profondamente e con maggior frequenza (www.salute.gov.it).

Il tabagismo è mantenuto nella popolazione maschile dalle proprietà di rinforzo (*rewarding*) della nicotina e nella popolazione femminile da fattori prevalentemente associati all'umore, alla gestualità o alla consuetudine. Alti livelli di cortisolo sono associati alle ricadute nelle donne ma non

negli uomini, a ulteriore conferma del ruolo chiave che lo stress gioca nelle tabagiste. Il sesso può fare la differenza anche in termini di efficacia delle terapie di disassuefazione.

Se l'esposizione riguarda sostanze pericolose con specifici meccanismi di azione che colpiscono le regolazioni ormonali, gli organi sessuali o la capacità riproduttiva, quali gli interferenti endocrini, le differenze di tossicità nella differenza di genere diventano marcatamente evidenti (Patisaul, 2021).

Uomo e donna a confronto: l'asimmetria in termini di salute

I dati Eurostat confermano che la popolazione vive sempre più a lungo, grazie ad una serie di fattori, tra cui la riduzione della mortalità infantile, l'aumento degli standard di vita, stili di vita migliori e una migliore istruzione, così come per i progressi nella sanità e nella medicina. Ma il dato più significativo è che, se le donne vivono più a lungo, in media 5,4 anni in più rispetto agli uomini, la percentuale di anni vissuti in buona salute e senza particolari limitazioni è inferiore a quella degli uomini. Quindi le donne si ammalano di più nonostante vivano più a lungo (ec.europa.eu/eurostat). Donne e uomini hanno indubbiamente un atteggiamento diverso nei confronti della salute.

Ad esempio, le donne consumano più farmaci (es. antidolorifici, contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva) e rimedi naturali, prodotti erboristici, integratori, rispetto agli uomini (42% vs 32%). Le donne si rivelano più attente a tenere sotto controllo patologie e fattori di rischio, usufruendo maggiormente dei servizi di analisi e controllo dello stato di salute. Le donne registrano una maggiore frequenza di reazioni avverse da farmaci (circa 1,7 volte) e le segnalano di più.

Ci sono poi patologie che vedono un'incidenza diversa tra i sessi. Ansia, depressione (2:1), Alzheimer (6:1), malattie infiammatorie (5:1) sono malattie più ricorrenti nella donna, mentre infarto del miocardio (5:1), malattie coronariche (3:1) e Parkinson (2:1) vedono una maggiore suscettibilità maschile.

Per quanto riguarda le malattie neurodegenerative, recenti studi confermano che il cervello della femmina e del maschio funzionano in modo qualitativamente diverso, ma sostanzialmente paritario. Lo studio del connettoma ha rivelato che nel cervello maschile il percorso delle connessioni neuronali è attraverso lo stesso emisfero, mentre nelle donne le connessioni collegano i due diversi emisferi (Ingalhalikar *et al.*, 2014).

Il cervello femminile è dotato di più *performance* di quello maschile (es. il ragionamento induttivo, le abilità matematiche, l'evolversi di una situazione), mentre il cervello maschile è più efficiente nell'abilità spaziale e nell'orientamento. Gli uomini possono "compensare" maggiormente il danno cerebrale, probabilmente a causa delle differenze strutturali cerebrali. Il sonno delle donne è caratterizzato da maggiore attività cerebrale. Il cervello femminile a parità di efficienza utilizza meno neuroni ed energia.

Un'indagine epigenetica condotta su circa 1800 soggetti maschi e femmine ha dimostrato *pattern* di metilazione diversi e ha confermato che le differenze tra uomo e donna sono tali da dover essere considerate nel disegno e nelle analisi degli studi di epigenetica (Singmann *et al.*, 2015).

Le differenze di sesso/genere sono importanti anche nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Recenti valutazioni hanno attestato che la cardiopatia ischemica è la principale causa di morte per le donne, ma spesso viene trascurata una sintomatologia

che è diversa da quella maschile. Le donne hanno maggiori probabilità degli uomini di avere un secondo infarto entro un anno dal primo. Le donne sviluppano malattie cardiache con un ritardo di dieci anni rispetto agli uomini, ma quando succede avviene in maniera più grave. Le donne diventano ipertese e diabetiche prima degli uomini.

Anche nel campo della prevenzione uomini e donne rispondono diversamente. Ad esempio, la cardioaspirina nelle donne mostra un'efficacia non chiara in fase di prevenzione primaria, a fronte di un chiaro effetto in fase di prevenzione secondaria. Nelle donne, la terapia con aspirina è stata trovata ridurre il rischio di ictus, ma non di infarto, mentre negli uomini riduce il rischio di infarto, ma non di ictus (Zheng *et al.*, 2019; Bots *et al.*, 2019).

Scorrendo altre asimmetrie di sesso/genere, le donne hanno una probabilità 2-3 volte superiore a quella degli uomini di essere colpite da depressione, anche a causa dei minori livelli di serotonina nel cervello.

Le donne sono più vulnerabili (80% della popolazione colpita) all'osteoporosi e alle fratture da farmaci (corticosteroidi, inibitori dell'aromatasi, inibitori della pompa protonica, eparina).

Farmaci di largo impiego, come antistamici e antibiotici, possono provocare reazioni ed effetti collaterali diversi in donne e uomini.

È di sesso femminile il 75% delle persone che soffrono di malattie del sistema immunitario, come la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il lupus.

Disturbi della tiroide sono presenti nelle donne 5-8 volte più che negli uomini. Nella fascia d'età 45-74 anni la prevalenza di diabete è maggiore tra gli uomini, mentre nella fascia d'età oltre i 75 anni è molto più alta tra le donne.

Le donne presentano una maggiore prevalenza di sintomatologie dolorose (emicrania, dolori muscoloscheletrici) e disabilità funzionale. Gli oppioidi (morfina), potenti agenti analgesici, hanno maggiore efficacia sulle donne.

ChatGPT e rischi di genere

L'intelligenza artificiale è già entrata in uso in medicina con strumenti basati su algoritmi per la diagnosi di tumori, di malattie cardiache e di altre patologie. In campo medico gli algoritmi aiutano nelle diagnosi, nella scelta delle terapie e nella ricerca. Ma se il maschio bianco è stato da sempre il riferimento nella ricerca delle terapie, è importante che i dispositivi con l'intelligenza artificiale non seguano questo stesso schema (Embi, 2022; Zou e Schiebinger, 2021). Errate interpretazioni possono emergere durante lo sviluppo, soprattutto se i dati usati per formare i modelli che "istruiscono" gli algoritmi non sono rappresentativi, perché non tengono conto di fattori come la razza o il genere.

Un esempio sono stati gli ossimetri impiegati per il monitoraggio dei pazienti con il Covid. Gli ossimetri in uso oggi hanno tre volte il rischio di riportare una misura non corretta se usati su popolazione di etnia nera e ispanica, in quanto la pigmentazione della pelle può "interferire" con il fascio luminoso del saturimetro che registra nel dito il valore della saturazione. Anche gli errori nelle misure sulle donne sono più frequenti, con il risultato che se si ricade in una di queste categorie si rischia di non ricevere ossigeno quando necessario.

Le differenze di sesso e genere esistono e sono riconosciute internazionalmente anche a livello istituzionale sia negli Stati Uniti (FDA, NIH), sia nell'Unione Europea (Horizon 2020), che in Italia, prima in Europa e nel mondo ad attuare una legge sulla medicina di genere.

La situazione tuttavia non è molto migliorata nell'ultimo decennio. Tra il 1997 e il 2000 ben 10 farmaci sono stati ritirati dal commercio negli Stati Uniti perché potenzialmente letali, 8 dei quali perché particolarmente dannosi per le donne più che per gli uomini.

Bisogna incentivare la formazione sulla medicina/tossicologia di genere, creare una rete di collaborazione tra le società scientifiche interessate, con la stesura di linee guida condivise, in ambito sperimentale pre-clinico e clinico fornire dati disaggregati per sesso e genere (Franconi *et al.*, 2019; Wexler, 2017; orwh.od.nih.gov).

La Società Italiana di Tossicologia (SITOX) ha individuando specifici campi di interesse nell'ambito della medicina di genere, quali la valutazione del rischio tossicologico e ricerca applicata e traslazionale *in vitro*, *in vivo* e sulla popolazione sulla base del sesso e del genere, le dipendenze di genere, la tossicologia perinatale.

SITOX ha partecipato ad un incontro dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere con i/le rappresentanti di 34 società/associazioni scientifiche presenti nell'elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie accreditate dal Ministero della Salute e interessate allo sviluppo e all'applicazione della Medicina di Genere.

Conclusioni

In conclusione, le differenze di sesso/genere si possono esprimere nella risposta terapeutica, nella risposta tossica, nella suscettibilità a patologie. Il sesso è una variabile biologica di base, non un elemento confondente. Non esiste una medicina di genere parallela, che descrive le patologie che prevalgono in un sesso o nell'altro o le patologie dell'apparato riproduttivo, ma una dimensione interdisciplinare che studia l'influenza del sesso e del genere sulla

fisiologia, la fisiopatologia e la patologia umana, ovvero su come si sviluppano le patologie, quali sono i sintomi, come si fa prevenzione, diagnosi e terapia negli uomini e nelle donne.

In una visione globale del concetto di salute, la personalizzazione delle terapie e la medicina di precisione debbono considerare, nella valutazione delle patologie e nella loro gestione, oltre al sesso biologico anche parametri quali identità di genere, etnia, confessione religiosa, orientamento sessuale, condizioni sociali ed economiche.

L'obiettivo quindi non è l'uguaglianza ma l'equità di sesso/genere.

Bibliografia

Bots SH, Groepenhoff F, Eikendal ALM, Tannenbaum C, Rochon PA, Regitz-Zagrosek V, Miller VM, Danielle Day D, Folkert W, Asselbergs FW, den Ruijter HM. Adverse Drug Reactions to Guideline-Recommended Heart Failure Drugs in Women: A Systematic Review of the Literature. *J Am Coll Cardiol HF*. Mar, 7 (3), 258-266, 2019.

Embi PJ. Algorithmovigilance—Advancing Methods to Analyze and Monitor Artificial Intelligence-Driven Health Care for Effectiveness and Equity. *JAMA Netw Open*. 4(4):e214622, 2021.

Franconi F, Campesi I, Colombo D, Antonini P. Sex-Gender Variable: Methodological Recommendations for Increasing Scientific Value of Clinical Studies. *Cells* 8, 476, 1-24, 2019.

Gochfeld M, Sex Differences in Human and Animal Toxicology, *Toxicol Pathol*. 45(1): 172-189, 2017.

Healy B, The Yentl syndrome, *N Engl J Med*. 1991 Jul 25;325(4):274-6, 1991.

Hrelia P, Xenobiotici. Questioni di sesso-genere in tossicologia. In: *Manuale di Medicina Sesso-Genere*, Bononia University Press, Bologna, 2013, pp.237-250).

Ingalhalikar M, Smith A, Parker D, Satterthwaite TD, Elliott MA, Ruparel K, Hakonarson H, Gur RE, Gur RC, Verma R. Sex differences in the structural connectome of the human brain, *Proc Natl Acad Sci U S A*., 111(2):823-8, 2014.

Muller, C Liver, alcohol and gender. *Wien Med Wochenschr*, 156/19-20:523-526, 2006.

Packer M, Lambert M R. What's Gender Got to Do with It? Dismantling the Human Hierarchies in Evolutionary Biology and Environmental Toxicology for Scientific and Social Progress. *The American Naturalist*, 200, 1, 114-128, 2022.

ist, 200, 1, 114-128, 2022.

Patisaul HB. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and the neuroendocrine system: Beyond estrogen, androgen, and thyroid. *Adv Pharmacol*. 2021; 92:101-150, 2021.

Singmann P, Shem-Tov D, Wahl S, Grallert H, Fiorito G, hin S-Y, Schramm K, Wolf P, Kunze S, Baran Y, Guarrera S, Vineis P, Krogh V, Panico P, Tumino R, Kretschmer A, Gieger C, APeters A, Prokisch H, Relton CL, Matullo G, Illig T, Waldenberger M, Halperin E. Characterization of whole-genome autosomal differences of DNA methylation between men and women. *Epigenetics & Chromatin* 8, 43, 2015.

Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam B, Falk-Filippson A, Kavlock R, Marafante E, Cory-Slechta D, Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology, *Environmental Research* 104, 70-84, 2007.

Wexler BE. Sex and Gender Reporting in Research. *JAMA* 7;317(9):974, 2017.

Zheng S L, Alistair J., Roddick A J, Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2019;321(3):277-287.

Zou J, Schiebinger L. Ensuring that biomedical AI benefits diverse populations. *Review EBioMedicine* May;67:103358, 2021.

Zucker I, Prendergast B J, Biology of Sex Differences, *BMC* 11:32, 2020.

Sitografia

<https://www.epicentro.iss.it/medicina-di-genere>

<https://www.salute.gov.it>

<https://ec.europa.eu/eurostat>

<https://orwh.od.nih.gov/about/trans-nih-strategic-plan-womens-health-research>