

Tossicologia di genere

Patrizia Hrelia

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

Il concetto di “sesso” e “genere” riveste oggi un’importanza cruciale nel campo della ricerca scientifica, della medicina e delle scienze sociali. È essenziale chiarire la distinzione tra i due termini: il sesso si riferisce alle caratteristiche biologiche e fisiologiche che distinguono maschi e femmine, come la genetica, gli organi riproduttivi e i livelli ormonali. Il genere, invece, è una costruzione sociale e culturale che riguarda i ruoli, i comportamenti e le identità attribuite a uomini e donne, basata su fattori psicosociali e non strettamente biologici (Arnegard et al., 2020; Reale et al., 2023). Le differenze tra sesso biologico e identità di genere sono fondamentali per comprendere come queste influenzino la salute, il comportamento e le esperienze di vita delle persone. Esistono anche identità di genere che non corrispondono al binario maschio-femmina, come le persone non binarie o gender-fluid, che arricchiscono ulteriormente il dibattito sulla complessità dell’identità umana (Cirrincione e Wuang, 2021).

Nell’ambito della medicina di genere, la tossicologia di genere è una disciplina emergente che esplora come le differenze biologiche e fisiologiche, sociali e legate allo stile di vita tra uomini e donne influenzino la risposta a tossine, farmaci e altre sostanze chimiche, cercando di comprendere come queste contribuiscano alla suscettibilità agli effetti tossici e ai rischi per la salute. Storicamente, la ricerca tossicologica ha trascurato queste differenze, concentrandosi principalmente su soggetti di sesso maschile, ma studi recenti hanno dimostrato che le differenze di sesso/genere nella risposta ai farmaci e agli agenti tossici possono essere significative. La crescente consapevolezza dell’importanza delle differenze di genere ha portato a una rivalutazione delle pratiche di ricerca e delle strategie di prevenzione e trattamento (Gochfeld, 2017).

La rilevanza della tossicologia di genere

L’importanza e l’attualità di questo tema risiedono nel fatto che considerare solo il

sesto biologico può portare a studi incompleti e terapie non efficaci per una parte significativa della popolazione. È quindi sempre più evidente la necessità di includere entrambi gli aspetti nelle analisi scientifiche, nella pianificazione delle cure e nei percorsi di prevenzione. Includere la dimensione del genere nella ricerca e nella pratica clinica rappresenta un passo verso una società più equa e inclusiva, che valorizza la diversità delle esperienze umane.

La tossicologia di genere si basa sul concetto che le differenze tra uomini e donne non si limitano agli organi riproduttivi, ma coinvolgono una vasta gamma di processi biologici e fisiologici. Queste differenze influenzano la farmacocinetica (come uno xenobiotico viene assorbito, distribuito, metabolizzato ed eliminato dal corpo) e la farmacodinamica (come uno xenobiotico esercita il suo effetto). Ad esempio, le differenze nella composizione corporea, come la percentuale di massa grassa, e nella funzione renale possono influire sulla distribuzione e sull'eliminazione delle sostanze chimiche.

Le donne hanno generalmente una percentuale di massa grassa più alta rispetto agli uomini e una massa muscolare inferiore. Questo può influire sulla distribuzione di farmaci liposolubili, che tendono a concentrarsi nei tessuti adiposi e quindi rimanere nel corpo per periodi più lunghi. Inoltre, le donne hanno spesso una funzione renale diversa rispetto agli uomini, il che può influenzare la clearance dei farmaci. Questi fattori possono portare a differenze significative nella risposta ai farmaci e a xenobiotici tra i sessi, con potenziali implicazioni per la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti e dell'esposizione (Allegra et al., 2023; Hrelia, 2013; 2023).

Influenza degli ormoni sessuali

Gli ormoni sessuali, come gli estrogeni, il progesterone e il testosterone, giocano un

ruolo cruciale nella modulazione della risposta del corpo alle sostanze chimiche. Gli estrogeni, ad esempio, possono influenzare l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci, come quelli del citocromo P450. Questo gruppo di enzimi è responsabile della metabolizzazione di numerosi farmaci e sostanze tossiche, e le variazioni nella loro attività possono portare a differenze significative nella farmacocinetica tra uomini e donne (Zucker e Prendergast, 2020).

Ad esempio, il metabolismo è dimorfico, con enzimi di fase 1 (come i citocromi P450) e fase 2 (come le UDP-glucuronil-transferasi) che mostrano attività diversa tra i sessi. Ad esempio, l'isoforma CYP3A4 metabolizza il 50-60% dei farmaci e ha una clearance maggiore nelle donne, influenzata anche dal peso corporeo. La CYP2D6, più attiva negli uomini, comporta una clearance maggiore di alcuni farmaci, risultando in livelli ematici più alti nelle donne, specialmente in chi usa contraccettivi orali.

Durante il ciclo mestruale, i livelli di estrogeni e progesterone fluttuano, influenzando la risposta del corpo agli xenobiotici. Ad esempio, è stato dimostrato che le donne possono avere una maggiore sensibilità agli effetti collaterali dei farmaci in determinate fasi del ciclo mestruale. Inoltre, durante la gravidanza, i livelli di questi ormoni aumentano drasticamente, portando a modifiche significative nel metabolismo dei farmaci. Questo può rendere necessario un aggiustamento della dose per garantire l'efficacia del trattamento e minimizzare i rischi per il prodotto del concepimento.

Differenze di genere nella risposta ai farmaci

Le differenze di genere nella risposta ai farmaci sono ben documentate in diversi ambiti terapeutici (Lee et al., 2023). Ad esempio, nelle malattie cardiovascolari, le donne possono rispondere in modo diverso rispetto agli uomini ai farmaci utilizzati

per trattare l'ipertensione e altre condizioni cardiache. Le donne tendono ad avere una pressione arteriosa più bassa rispetto agli uomini e possono essere più sensibili agli effetti diuretici e ipotensivi di alcuni farmaci. Queste differenze richiedono una personalizzazione delle dosi per evitare effetti avversi e migliorare l'efficacia del trattamento.

Anche nella terapia del dolore si osservano differenze di genere. Gli studi hanno dimostrato che le donne possono rispondere in modo più sensibile agli analgesici oppioidi rispetto agli uomini, ma possono anche essere più suscettibili agli effetti collaterali, come nausea e vertigini. Queste differenze possono essere attribuite a variazioni nel metabolismo dei farmaci e nella sensibilità dei recettori del dolore. La comprensione di queste differenze è fondamentale per garantire un trattamento adeguato e sicuro per entrambi i sessi.

Esposizione ambientale e rischi di genere

La tossicologia di genere non si limita allo studio delle reazioni avverse associate all'uso dei farmaci, ma si estende anche ai rischi ambientali. Donne e uomini possono essere esposti a diversi tipi di sostanze chimiche nel loro ambiente quotidiano, e queste esposizioni possono avere conseguenze differenti. Le donne, ad esempio, possono essere esposte a rischi specifici legati all'ambiente domestico o professionale. Prodotti chimici presenti in cosmetici, prodotti per la pulizia e altri articoli di uso quotidiano possono avere effetti diversi su uomini e donne, in parte a causa delle differenze nella frequenza e nelle modalità di esposizione.

Questi prodotti contengono spesso sostanze chimiche che possono interferire con il sistema neuroendocrino, aumentando il rischio di malattie legate agli ormoni, come il cancro al seno (Peng et al., 2023).

Gli uomini, d'altra parte, possono essere più esposti a sostanze chimiche tossiche attra-

verso l'ambiente lavorativo. Ad esempio, l'esposizione a solventi industriali, pesticidi e altri agenti chimici è spesso più elevata tra gli uomini, sovra rappresentati anche in settori come l'edilizia e l'agricoltura. Tuttavia, anche in questi casi, le differenze di genere possono influenzare la suscettibilità agli effetti tossici di queste sostanze (Schlünssen e Jones, 2023).

Si evidenzia quindi la necessità di sviluppare strategie di prevenzione e regolamentazione che tengano conto delle differenze di genere, per proteggere in modo più efficace la salute di tutta la popolazione (Bolte et al., 2021). Ad esempio, la valutazione del rischio chimico dovrebbe includere dati specifici per genere, così da garantire che le normative siano adeguate per entrambi i sessi.

Il ruolo della ricerca e della regolamentazione

Negli ultimi decenni, c'è stata una crescente consapevolezza dell'importanza di considerare le differenze di sesso/genere nella ricerca tossicologica. Tuttavia, permangono ancora molte sfide. Gli studi preclinici, condotti su animali da laboratorio, spesso utilizzano solo animali maschi per evitare le variazioni ormonali che potrebbero complicare l'interpretazione dei dati. Questo approccio, sebbene pratico, porta a una visione incompleta degli effetti tossici delle sostanze, che potrebbe non riflettere accuratamente la realtà per il sesso femminile (Duffy et al., 2021; Garcia-Sifuentes e Maney, 2021).

Allo stesso modo, anche gli studi clinici sull'uomo hanno storicamente escluso o sottorappresentato le donne, specialmente quelle in età fertile, a causa dei timori legati ai potenziali effetti in questo nucleo di vulnerabilità. Questo ha portato a una mancanza di dati specifici per genere su molti farmaci e sostanze chimiche. Le normative attuali con enti come la FDA (Food and

Drug Administration) richiedono ora l'inclusione di dati di genere negli studi clinici.

Nel 2016, il National Institutes of Health (NIH) ha stabilito che il sesso debba essere incluso come variabile biologica negli studi scientifici (NIH, 2015).

La decisione ha avuto un impatto positivo e ha portato a numerosi successi nel campo della ricerca (Arnegard et al., 2020).

Tuttavia, è fondamentale continuare a promuovere un'analisi approfondita delle differenze di suscettibilità a sostanze chimiche e delle evidenze cliniche attraverso variabili intersezionali, come il sesso, la razza e il genere, per garantire misure protettive adeguate per tutti. In particolare, settori come la tossicologia dovrebbero essere incoraggiati a valutare queste variabili in modo rigoroso, poiché le differenze nei rischi di esposizione ambientale possono essere influenzate da molteplici fattori biologici e sociali.

La necessità di una nuova impostazione nella ricerca tossicologica, in quella clinica e nello sviluppo di farmaci è quindi evidente, richiedendo l'inclusione delle differenze di genere, anche per migliorare la precisione e l'efficacia delle cure (Rodriguez et al., 2015). Questo approccio dovrebbe considerare non solo il sesso biologico, ma anche parametri come età, etnia, livello culturale e condizioni sociali ed economiche. Una specifica attenzione dovrebbe essere posta alle necessità sanitarie specifiche delle persone transessuali e intersessuali, poiché le loro esperienze di esposizione a sostanze chimiche e di vulnerabilità biologica possono essere diverse rispetto a quelle della popolazione cisgender. Questo approccio inclusivo mira a ridurre le disparità nell'approccio alla cura e a garantire che tutti i gruppi siano rappresentati e protetti in modo equo nelle politiche di salute pubblica.

Verso una tossicologia di precisione

Le interazioni uomo-ambiente vanno oltre la genetica, poiché questioni complesse e intersezionali come razza, stato socioeconomico e genere influenzano l'esposizione delle persone ai rischi ambientali, la risposta a tali esposizioni e l'assistenza sanitaria ricevuta. Per il futuro, è necessario affrontare le complessità che derivano dalle interazioni tra l'ambiente sociale e fisico, oltre alla genetica e agli ormoni, e integrare queste considerazioni nella progettazione degli studi scientifici. Questo approccio più inclusivo e completo permette di ottenere una comprensione più approfondita delle vulnerabilità umane legate all'esposizione ambientale, garantendo migliori misure di protezione per tutti.

Un analogo approccio nell'ambito clinico potrebbe migliorare significativamente la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti farmacologici, riducendo gli effetti collaterali e migliorando gli esiti clinici (Moyer et al., 2029). Inoltre, potrebbe portare a una migliore comprensione dei rischi tossicologici e a strategie di prevenzione più efficaci, adattate alle esigenze specifiche di uomini e donne (Mauvais-Jarvis et al., 2020).

La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sull'identificazione dei meccanismi alla base delle differenze di genere nella tossicologia, esplorando come le variabili genetiche, epigenetiche e ambientali interagiscano per influenzare la risposta del corpo alle sostanze chimiche. Questo richiede un approccio interdisciplinare, che integri conoscenze provenienti dalla tossicologia, dalla biologia molecolare, dalla farmacologia e dalla medicina di genere.

È inoltre importante considerare anche le implicazioni etiche legate alle differenze di genere nella tossicologia e nella medicina (Borgia, 2023). La mancata considerazione delle differenze di genere nei trial clinici e negli studi tossicologici non solo limita

la nostra comprensione scientifica, ma può anche portare a disuguaglianze nell'accesso a cure sicure ed efficaci.

Conclusioni

La tossicologia di genere rappresenta una frontiera importante per la salute pubblica e la medicina. Le differenze tra uomini e donne nella risposta alle sostanze chimiche, sia naturali che sintetiche, sono profonde e complesse, influenzate da una vasta gamma di fattori biologici, ambientali e sociali. Ignorare queste differenze può portare a trattamenti inadeguati e a rischi non necessari, mentre riconoscerle e integrarle nella pratica clinica e nella regolamentazione può migliorare significativamente la sicurezza e l'efficacia delle cure.

Promuovere una maggiore attenzione alla tossicologia di genere nella ricerca, nella regolamentazione e nella pratica clinica è essenziale per garantire che uomini e donne ricevano trattamenti sicuri, efficaci e personalizzati. Solo attraverso un approccio consapevole e inclusivo potremo migliorare la nostra comprensione degli effetti tossici legati all'esposizione e, di conseguenza, proteggere meglio la salute di tutti.

Bibliografia

1. Allegra S., Cocetta V., De Francia S., Hrelia P., Montopoli M. (2023) Differenze biologiche e di genere in tossicologia: quali possibili applicazioni? *G.I. Tossicol.* 1, 22-24.
2. Borgia L. (2023) Esclusione del sesso femminile dagli studi preclinici e clinici: quando la neutralità diventa bias. Una riflessione bioetica. *G.I.Tossicol.* 2, 10-18.
3. Arnegard M. E., Whitten L. A., Hunter C., Clayton J. A. (2020). Sex as a biological variable: a 5-year progress report and call to action. *J. Womens Health* 29 (6), 858-864.
4. Bolte G., Jacke K., Groth K., Kraus U., Dandolo L., Fiedel L., et al. (2021). Integrating sex/gender into environmental health research: development of a conceptual framework. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18 (22), 12118.
5. Cirrincione LR, Huang KJ. (2021). Sex and Gender Differences in Clinical Pharmacology: Implications for Transgender Medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2021, 110(4):897-908.
6. Duffy K. A., Ziolek T. A., Epperson C. N. (2020). Filling the regulatory gap: potential role of institutional review boards in promoting consideration of sex as a biological variable. *J. Womens Health* 29 (6), 868-875.
7. Garcia-Sifuentes Y., Maney D. L. (2021). Reporting and misreporting of sex differences in the biological sciences. *eLife* 10, e70817.
8. Gochfeld M. (2017). Sex differences in human and animal toxicology. *Toxicol. Pathol.* 45 (1), 172-189.
9. Lee KMN, Rushovich T, Gompers A, Boulicault M, Worthington S, Lockhart JW, Richardson SS. (2023) A Gender Hypothesis of sex disparities in adverse drug events. *Soc Sci Med* ;339:116385.
10. Hrelia P. Questioni di sesso-genere in tossicologia. In: *Manuale di medicina di sesso-genere* (Franconi F e Cantelli Forti G. Eds, Bononia University Press, 2013, 237-250.
11. Hrelia P. (2023) .Tossicologia e medicina di genere. *G.I. Tossicol.* 2, 4-9.
12. Mauvais-Jarvis F., Bairey Merz N., Barnes P. J., Brinton R. D., Carrero J.-J., DeMeo D. L., et al. (2020). Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *Lancet* 396 (10250), 565-582.
13. Moyer AM, Matey ET, Miller VM. (2019) Individualized medicine: Sex, hormones, genetics, and adverse drug reactions. *Pharmacol Res Perspect.* 7(6), e00541.
14. National Institutes of Health (NIH) (2015). NOT-OD-15-102: Consideration of sex as a biological variable in NIH-funded research. Bethesda, MD: National Institutes of Health.
15. Peng FJ, Palazzi P, Mezzache S, Adelin E, Bourkba N, Bastien P, Appenzeller BMR. (2023) Association between Environmental Exposure to Multiclass Organic Pollutants and Sex Steroid Hormone Levels in Women of Reproductive Age. *Environ Sci Technol.* 57(48):19383-19394.
16. Reale C, Invernizzi F, Panteghini C, Garavaglia B.J (2023). Genetics, sex, and gender. *Neurosci Res.* 101(5):553-562.
17. Rodriquez M, Aquino RP, D'Ursi AM. (2015). Is it time to integrate sex and gender into drug design and development? *Future Med Chem.* 7(5):557-9.
18. Schlünssen V, Jones RM. (2023) Gender aspects in occupational exposure and health studies. *Ann Work Expo Health.* 67(9):1023-1026.
19. Zucker I, Prendergast BJ.(2020) Sex differences in pharmacokinetic predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ* 11(1):32.