

## Differenze biologiche e di genere in tossicologia: quali possibili applicazioni?

*Sarah Allegra\**, *Veronica Cocetta\*\**, *Silvia De Francia\**,  
*Patrizia Hrelia\*\*\**, *Monica Montopoli\*\**

*\*Università di Torino, \*\*Università di Padova, \*\*\*Università di Bologna*

DIFFERENZE DI GENERE IN TOSSICOLOGIA: QUALI POSSIBILI APPLICAZIONI?

Il 21° Congresso Nazionale della SITOX, dedicato a “Pericolo, rischio e rapporto rischio-beneficio” e tenutosi a Bologna dal 20 al 22 febbraio, ha indubbiamente affrontato tematiche che riassumono alcuni dei principi cardine della Tossicologia. Ma ha anche saputo dare ampio spazio a relatori e relatrici di tutta Italia, in un susseguirsi di sessioni orali, simposi e poster, contribuendo alla realizzazione di un meeting di grande attualità. Esempio virtuoso è stato il simposio di Tossicologia di Genere, la mattina del 21 febbraio.

Con un buon successo di pubblico, la professoressa Patrizia Hrelia ha aperto i lavori con una *lectio* sullo stato dell'arte in materia di Tossicologia di Genere. Da Bernardine Healy, prima donna, cardiologa statunitense, a sottolineare l'importanza dell'analisi delle differenze di diagnosi e terapia tra uomini e donne in ambito cardiologico, sino ai giorni nostri, con un appello a chi oggi può riscrivere in ogni ambito, con la propria ricerca, un nuovo

approccio alla terapia tenendo conto delle differenze biologiche e di genere.

A moderare le esposizioni delle due giovani relatrici del simposio di Tossicologia di Genere, Monica Montopoli, associata all'Università di Padova, e Silvia De Francia, associata all'Università di Torino.

Veronica Cocetta, assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Scienze del Farmaco a Padova, ha trattato il tema del COVID-19 in ottica di differenze di genere. Lavoro incardinato nel fatto che, fin dall'esordio della pandemia, i dati epidemiologici hanno mostrato che sia la gravità sia la mortalità della malattia da SARS-CoV-2 è risultata più elevata negli uomini rispetto alle donne. L'adozione di una prospettiva informata sul sesso e sul genere nella ricerca si è, infatti, dimostrata efficace nel migliorare l'approccio farmacologico in diverse aree terapeutiche sia negli uomini sia nelle donne. Ed è noto che soggetti maschili e femminili rispondano in modo differente a svariate infezioni virali o

agenti patogeni a causa di una differente modulazione della risposta immunitaria sia innata, sia adattativa. Veronica Cocetta ha inoltre sottolineato che i dati della letteratura suggeriscono un ruolo protettivo degli estrogeni nell'infezione da COVID-19, mediante la regolazione delle citochine correlate all'immunità e all'infiammazione, mentre, al contrario, il testosterone ha effetti principalmente soppressivi sulla funzione immunitaria. A causa di questa disparità di genere, dunque, diverse linee di ricerca hanno ipotizzato che l'uso di terapia ormonale esogena e dei modulatori dei recettori degli ormoni sessuali potrebbe fornire un potenziale terapeutico per i pazienti COVID-19. Uno studio del 2020 ha dimostrato come pazienti con cancro alla prostata in terapia di deprivazione androgenica risultassero parzialmente protetti da infezione da SARS-CoV-2. Studi più recenti hanno confermato il ruolo degli androgeni e del recettore androgenico nel COVID-19, suggerendo come la sensibilità agli androgeni possa essere un fattore importante nella regolazione della severità della malattia. Nell'ottica di validare il coinvolgimento ormonale nella risposta a SARS-CoV-2, la dott.ssa Cocetta ha presentato al simposio uno studio eseguito su donne affette da tumori ovarici e al seno, in terapia con anti-estrogeni. I risultati hanno mostrato una ridotta prevalenza di infezione in pazienti in trattamento con modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERM), ma non in pazienti in trattamento con farmaci che inibiscono la sintesi degli estrogeni. Questi risultati hanno suggerito un ruolo *off-target* dei SERM, che, verosimilmente, comporta un'alterazione del meccanismo di fusione tra virus e cellula, come già osservato in studi su altri virus (MERS-CoV ed Ebola). Il lavoro presentato da Veronica Cocetta può, in sostanza, rappresentare una risorsa pratica in ambito di terapia COVID-19, con un focus ben centrato sulle differenze

biologiche, utile in ambito di Farmacologia di Genere.

Sarah Allegra, invece, assegnista di ricerca presso il Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino, ha trattato il tema del glifosato. Tema discusso a lungo a livello mediatico e che ha prestato il fianco ad approfondimenti anche in sede del simposio. Il glifosato è l'erbicida più diffuso al mondo perché in grado, almeno temporaneamente, di eliminare rapidamente tutta la vegetazione. Trova largo impiego come erbicida nelle colture legnose, orticole e cerealicole, oltre che in ambito industriale, nei campi sportivi e nelle aree gioco per bambini. Tra i derivati del glifosato, il più stabile e abbondante è l'acido amminometilfosfonico (AMPA). Il glifosato è classificato, secondo la Direttiva 67/548/CEE, come irritante pericoloso per l'ambiente con le frasi di rischio R41 e R51/53. Ma, dato il largo impiego, persone, piante e animali possono essere facilmente esposti. A novembre 2017 la Commissione Europea ha concesso un'approvazione quinquennale per gli erbicidi a base di glifosato, con successiva estensione al 15 dicembre 2023. Ad oggi, però, la sicurezza di tale sostanza è ancora in discussione. È stato riportato che le intossicazioni acute dovute alla sua ingestione colpiscono fortemente il sistema cardiovascolare, oltre a causare sintomi gastrointestinali e respiratori, ipotensione e alterazione della coscienza. Alcuni studi *in vitro* su diverse linee cellulari di mammiferi hanno dimostrato che il glifosato è geno, cito e reprotossico. Diversi sono, inoltre, gli effetti sulla fertilità femminile e maschile: il glifosato interagisce con il recettore degli estrogeni  $\alpha$  attivando la trascrizione degli elementi reattivi agli estrogeni, alterando l'espressione genica del sistema steroidogenico e, di conseguenza, l'omeostasi ipofisaria, modificando la produzione di LH, FSH, progesterone, estradiolo e testosterone. Inoltre, l'esposizione tra uomo e donna

è profondamente diversa, perché sono state rilevate tracce di glifosato anche negli assorbenti interni. Alla luce di tutte le informazioni ad oggi presenti in materia di glifosato, la Dott.ssa Allegra ha presentato in sede di simposio un metodo rapido, economico e affidabile per determinare la concentrazione di glifosato ed AMPA in campioni biologici. Risulta di fondamentale importanza, infatti, poter determinare con esattezza le concentrazioni di tali sostanze, al fine di poterle correlare con eventuali effetti biologici. La procedura cromatografica presentata è stata sviluppata e validata secondo i criteri UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2018 e secondo le linee guida EURACHEM. Il protocollo di estrazione è stato testato su plasma umano, farina, miele, acqua. Il metodo presentato da Sarah Allegra può rappresentare una risorsa pratica per applicazioni sperimentali, mediche, di controllo qualità e alimentari, senza dimenticare il diverso ruolo che tali sostanze potrebbero rivestire in ottica di tossicologia di genere.

Dare spazio a voci giovani nella ricerca vuol dire da un lato sostenere negli intenti il lavoro di queste persone, ma anche spendersi per lasciare spazio a nuovi approcci, quale quello *gender-oriented*, impiegabile in modo utile in ambito sia di Farmacologia, sia di Tossicologia di Genere.