

Medicina di Genere Newsletter

Legge 3/2018 a che punto siamo...?

Medicina di Genere: insediato all'ISS l'Osservatorio Nazionale

L'Osservatorio Nazionale sulla Medicina di Genere (OSMG) si è insediato l'8 aprile 2021 presso l'Istituto Superiore di Sanità ai sensi del Comma 5 dell'art.3 della Legge 3/2018 con la funzione di monitorare l'attuazione delle azioni di promozione, applicazione e sostegno alla Medicina di Genere previste nel Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere.

In particolare l'Osservatorio ha il compito di:

- assicurare l'avvio, il mantenimento nel tempo e il monitoraggio delle azioni previste dal Piano, aggiornando nel tempo gli obiettivi specifici in base ai risultati raggiunti;
- assicurare il contributo delle diverse istituzioni centrali (Istituto Superiore di Sanità, Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali, Ufficio Valutazione Impatto) e regionali (Conferenza Stato Regioni, Tavoli tecnici regionali), anche attraverso la costituzione di gruppi di lavoro con rappresentanti dei soggetti istituzionali coinvolti, al cui interno vengano definiti gli ambiti di attività e gli interventi per l'effettiva implementazione e il coordinamento delle attività previste dal Piano;
- assicurare il monitoraggio del Piano a partire dalla definizione di indicatori appropriati e il suo aggiornamento periodico;
- garantire che tutte le Regioni, nei diversi contesti, abbiano avviato programmi di diffusione della Medicina di Genere secondo le indicazioni del Piano;
- promuovere l'interattività delle azioni di diffusione della medicina di genere tra gli Assessorati regionali.

Nel corso della riunione, presieduta dal Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità, Prof. Silvio Brusaferrò, i componenti dell'Osservatorio, appartenenti alle principali Istituzioni e Ordini Professionali in ambito sanitario, oltre che rappresentanti per le Regioni, hanno approvato il regolamento interno all'Osservatorio stesso e istituito sei Gruppi di Lavoro.

In particolare i Gruppi di Lavoro si occuperanno di:

1. percorsi clinici;
2. ricerca e innovazione;
3. formazione universitaria e aggiornamento professionale del personale sanitario;
4. comunicazione e informazione;
5. farmacologia di genere;
6. disuguaglianze di salute legate al genere.

Tale elenco potrà essere ulteriormente ampliato, sulla base di specifiche e motivate richieste o esigenze che emergano nel corso dell'attività dell'Osservatorio.

I Gruppi, e gli eventuali Sottogruppi costituiti al fine di approfondire e gestire particolari tematiche ritenute prioritarie, vedranno la partecipazione dei componenti dell'OSMG e, ove necessario, di esperti esterni.

Principali obiettivi dei gruppi saranno:

1. Monitorare le attività a livello centrale e regionale
2. Individuare indicatori specifici di monitoraggio
3. Proporre all'Osservatorio azioni di miglioramento delle attività relative alla medicina di genere anche sulla base dei dati di monitoraggio.

Dopo l'approvazione della legge 3/2018 e la predisposizione del Piano attuativo, l'insediamento dell'Osservatorio rappresenta un passo fondamentale e concreto. Per la prima volta, le Istituzioni e gli altri attori coinvolti nell'applicazione e diffusione della Medicina di Genere in Italia si sono seduti intorno ad un tavolo ed hanno iniziato un percorso che potrà portare grandi progressi a tutto il Sistema Sanitario Nazionale, sia in termini di appropriatezza che di equità nelle cure.

Dott.ssa Alessandra Carè
Direttore Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità

Dott.ssa Elena Ortona
Direttore Unità di Fisiopatologia genere-specifica
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità

Medicina di Genere Newsletter

INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMISSIBILI E DIFFERENZE DI SESSO

Ogni anno nel mondo si stima l'incidenza di almeno 357 milioni di nuove Infezioni Sessualmente Trasmissibili (IST) di origine batterica e 745 milioni è la prevalenza di quelle virali.

Questo significa oltre 3 milioni di IST ogni giorno, soprattutto clamidia (131 milioni), gonorrea (78 milioni), sifilide (6,5 milioni) e tricomoniasi (143 milioni). Inoltre si ritiene che oltre 500 milioni di persone abbiano contratto un'infezione genitale da virus dell'herpes simplex (HSV) e più di 290 milioni di donne presentano un'infezione da papillomavirus umano (HPV), una delle più comuni IST.

Alcune di queste infezioni possono aumentare il rischio di contrarre l'infezione da HIV. Circa 1 milione di donne incinte sono state infettate dalla sifilide nel 2017, provocando oltre 200.000 decessi di neonati. Infatti la trasmissione da madre a figlio di IST può provocare morte neonatale, basso peso alla nascita e prematurità, sepsi, polmonite, congiuntivite neonatale e deformità congenite.

Le donne costituiscono una popolazione più fragile verso il rischio di IST e la prospettiva di genere non può non essere tenuta in conto nella pianificazione di efficaci strategie di controllo e prevenzione delle moderne IST.

Le donne concentrano un rischio più elevato rispetto all'uomo, per:

- 1) maggiore suscettibilità biologica data dalle caratteristiche di alcuni tessuti genitali, dalla loro estensione e da una architettura anatomica dei siti infettivi più a favore dell'impianto dell'agente infettivo;
- 2) maggiore suscettibilità epidemiologica causata da una più elevata promiscuità dei partner maschili e da una maggiore probabilità di contatto con infetti;
- 3) aumentata suscettibilità sociale dovuta a minore capacità di negoziare con il partner maschile la gestione di comportamenti sessuali sicuri e nell'uso del condom.

La donna rispetto all'uomo mostra una probabilità di acquisizione dell'infezione da HIV da singolo rapporto non protetto, doppia nei rapporti vaginali (RR = 20 vs. 10) e di quasi 8 volte superiore nei rapporti anali (RR=100 vs. 13). Tale suscettibilità è favorita da fattori anatomici, biologici e sociali. Non bisogna dimenticare il ruolo favorente di altre infezioni sessualmente trasmesse e dei contraccettivi ormonali. La possibilità di trasmettere l'infezione per via orizzontale e verticale, pone la donna sieropositiva al centro di complesse problematiche che richiedono un management specifico e un supporto maggiore rispetto agli uomini. Il genere può giocare un ruolo importante anche nel processo dell'immunoattivazione, influenzando differenti outcome clinici. Aumentare il numero delle donne nei trial clinici randomizzati e controllati per comprendere il diverso metabolismo ed i meccanismi specifici di tossicità, potrebbe aiutare a identificare una terapia "personalizzata" sulla base delle caratteristiche del sesso del paziente.

Indice

Focus Scientifico.....	pag 3
Focus Clinico.....	pag 4
Sezione COVID-19 e MdG.....	pag 5-6
Occhio sull'Italia.....	pag 7
Occhio sul mondo.....	pag 8
L'angolo dell'Osservatorio	pag 9
Approfondiamo.....	pag 10
E la ricerca?.....	pag 11
MdG è anche.....	pag 12
Curiosando... in PubMed.....	pag 13
Rassegna Stampa.....	pag 14
Eventi & Notizie	pag 15
In evidenza.....	pag 16

«La Repubblica tutela la salute come
fondamentale diritto dell'individuo e
interesse della collettività»

(art. 32 della Costituzione italiana)

L'equità di genere costituisce uno dei goals dell'Agenda ONU 2030, che ha inoltre riconosciuto nelle discriminazioni all'interno delle strutture sanitarie uno degli ostacoli al raggiungimento degli obiettivi di sviluppo sostenibile, impegnandosi a collaborare con gli Stati membri nell'adozione di un'azione multisettoriale e coordinata per l'eliminazione di tutte le disparità di sesso.

Queste indicazioni stanno influenzando l'offerta del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) verso una progressiva personalizzazione per genere degli interventi assistenziali.

Il SSN è strutturato sul principio dell'universalismo che poggia sulle dimensioni del libero accesso, dell'assenza di restrizioni, della comprensività delle prestazioni. Il principio di universalità presuppone uguaglianza di trattamento, ma trattare ugualmente persone che non sono uguali può tradursi in disuguaglianza.

Con la Medicina di Genere è stato compiuto un'importante passo avanti, ma non è sufficiente se non teniamo conto di altri fattori. Oggi sappiamo che l'entità delle differenze dipende da fattori biologici, come il fenotipo, ma anche da altri elementi come l'età, lo status socio-economico, lo schema valoriale, il livello culturale e lo stato civile.

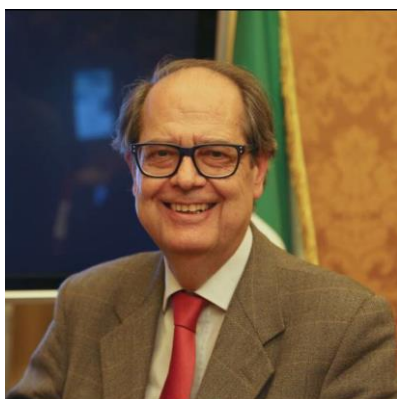
In particolare, le differenze giocano un ruolo predominante in alcuni ambiti specialistici e nella gestione di molte malattie, comprese le IST, e nella pianificazione di efficaci strategie di controllo e prevenzione delle stesse.

La diversità di sesso influenza i comportamenti

sessuali, modifica la suscettibilità alle diverse infezioni conosciute ed entrambi i fattori agiscono sulla trasmissione e circolazione dei diversi patogeni. Inoltre sappiamo che il genere influenza anche la facilità con cui una determinata IST arriverà all'osservazione del clinico, quale terapia verrà scelta e come verrà condotta la gestione dei contatti/partner del caso indice. Spesso il genere influenza anche la diversa storia naturale delle infezioni non curate sui differenti apparati genitali e riproduttori, determinando un rischio diverso di sequele e complicanze, come sterilità o tumori.

Oltre a garantire il diritto alla tutela della salute secondo principi di equità e pari opportunità, l'applicazione della specificità di genere potrà migliorare l'offerta dei servizi sanitari, sviluppando soluzioni innovative e valorizzando le esperienze già presenti sul territorio nazionale, in particolare nella prevenzione, diagnosi e cura delle IST.

- WHO, Sexually Transmitted Diseases (STIs) <https://www.who.int/news-room/>
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections <https://www.ecdc.europa.eu/en/sexually-transmitted-infections>
- Centre for Disease Prevention and Control (CDC). Sexually Transmitted Diseases (STDs). <https://www.cdc.gov/std/statistics/default.htm>
- Ital J Gender-Specific Med 2019; 5: 142-144
- ONDA, (2019), Dalla Medicina di genere alla Medicina di precisione.
- Ministero della Salute (2019), Piano per l'applicazione e la diffusione della medicina di genere in attuazione dell'articolo 3, comma 1, legge 3/2018. <http://www.salute.gov.it/portale>
- Genere e salute tra prevenzione e cura (2014), Salute e Società.



Prof. Aldo Morrone

**Direttore Scientifico IRCCS
San Gallicano, Roma**

Differenze di genere nei markers di attivazione immunitaria in pazienti HIV positivi trattati

A cura della Dott.ssa Letizia Santinelli *

Nonostante le differenze di genere rimangano un campo della ricerca biomedica poco esplorato, recenti studi suggeriscono che i fattori biologici legati al sesso influenzano diverse condizioni fisiopatologiche. Nel 2015, il *National Institute of Health* ha stabilito che il sesso è una variabile biologica da considerarsi critica per l'interpretazione e la validazione dei risultati scientifici. Questa affermazione si fonda su evidenze scientifiche che dimostrano come il genere incida sui meccanismi di immunità innata e adattativa, provocando effetti specifici in patologie autoimmuni, malattie infettive e vaccini. A tal riguardo, un andamento analogo è stato riscontrato recentemente nei pazienti HIV-positivi. In particolare, le differenze legate al sesso interessano prevalentemente la cinetica virale; infatti, durante la fase acuta dell'infezione, le donne esibiscono una carica virale e una risposta antivirale maggiori rispetto agli uomini. Bisogna considerare che pazienti di sesso femminile, hanno un rischio 1.6 volte più elevato di sviluppare l'AIDS rispetto a pazienti di sesso opposto. Nonostante la terapia antiretrovirale, l'immunoattivazione rimane una componente critica della patogenesi virale, divenendo un forte fattore predittivo della progressione della malattia. Inoltre, donne HIV-positive non sottoposte a terapia antiretrovirale mostrano livelli più elevati di attivazione dei linfociti T CD8 rispetto alla controparte maschile, indipendentemente dai livelli di HIV-DNA nel plasma¹, accompagnati da un conseguente aumento dell'infiammazione. Tali differenze sembrano dipendere strettamente da una serie di fattori tra i quali rientrano i *reservoir* virali, serbatoi in cui il virus rimane invisibile al sistema immunitario e ai farmaci (principalmente linfociti T CD4 della memoria, macrofagi, cellule dendritiche), la perdita dell'integrità della barriera intestinale e fattori genetici e ambientali, suggerendo una possibile influenza di queste componenti sulle differenze di genere riscontrate nell'*outcome* della malattia. Recentemente, è stato proposto che le differenze sesso-specifiche nell'attivazione della risposta immunitaria dipendano dalla composizione del microbiota intestinale². Molteplici evidenze sottolineano che l'infezione cronica da HIV-1 all'interno del tratto gastrointestinale e la contemporanea riduzione delle popolazioni di linfociti T helper specifici modellino in maniera significativa la fisiologia intestinale, causando una deregolazione della struttura immuno-epiteliale a livello della mucosa. Pertanto, abbiamo condotto uno studio presso il Dipartimento di

Sanità Pubblica e Malattie Infettive della Sapienza, Università di Roma, per verificare possibili differenze sesso-specifiche nell'espressione di *markers* di attivazione immunitaria nei linfociti T del sangue periferico e della lamina propria nella mucosa intestinale in una popolazione di 30 soggetti HIV positivi (15 maschi e 15 femmine) virologicamente soppressi³. Da questa analisi è emerso che generalmente i livelli di immunoattivazione sono significativamente più elevati nell'intestino rispetto al sangue periferico; in particolare, questo divario tra i due distretti corporei relativo ai livelli di espressione dei *markers* di immunoattivazione da parte dei linfociti T CD4 e CD8 risulta più evidente nella popolazione femminile rispetto alla controparte maschile. Inoltre, le donne hanno mostrato alterazioni maggiori nelle frequenze di sottopopolazioni linfocitarie della mucosa intestinale, quali Th1, Th17 e Th1/Th17, ad indicare un aumento dello stato di infiammazione e quindi dello stato di immunoattivazione, rispetto agli uomini. Si può ipotizzare che meccanismi molecolari, cellulari ed endocrini complessi agiscano sinergicamente nel determinare queste differenze tra uomini e donne HIV-positivi. In questo contesto, gli ormoni sessuali sono profondamente coinvolti nel modulare le variazioni delle risposte immunitarie innate e adattative all'infezione da HIV, che persistono nelle donne anche durante la menopausa. Pertanto, il sesso diviene una variabile biologica di fondamentale importanza nei meccanismi che stanno alla base della risposta immunitaria indotta da HIV e può fornire informazioni circa i *biomarkers* da considerarsi predittivi dello stato pro-infiammatorio nella popolazione HIV-positiva. Indipendentemente dalle implicazioni patogenetiche, queste differenze nell'espressione dei *markers* potrebbero rappresentare uno strumento utile per personalizzare la gestione del paziente HIV-positivo, andando a definire dei valori limite da sfruttare per somministrare terapie sesso-specifiche.

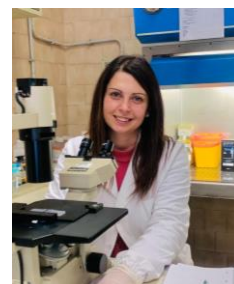
1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 73: 123–9

2. *Front Immunol* 2017; 8: 754

3. *Biol Sex Differ.* 2020; 11: 23

Dott.ssa Letizia Santinelli

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive Sapienza, Università di Roma



* In collaborazione con la Dott.ssa Claudia Pinacchio Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive Sapienza, Università di Roma

A cura del Prof. Leonardo Punzi

Le malattie reumatologiche (MR) sistemiche (MRS) rappresentano le forme autoimmuni non-organo specifiche più numerose nella popolazione. Esse colpiscono soprattutto il sesso femminile, con un rapporto rispetto a quello maschile che varia da 2:1 a 9:1. Sono tra le cause più comuni di dolore cronico e disabilità, con ricadute socio-economiche relevantissime. Le MRS erano rare prima dell'ottocento, mentre poi si sono diffuse sempre di più. Si pensa che il motivo principale sia dovuto alla moltiplicazione dei soggetti appartenenti ad alcuni cluster immunogenetici (il più importante è l'HLA DRB1*) che si sono selezionati per una maggior resistenza ad alcune malattie epidemiche tra cui peste e malaria (collo di bottiglia genetico), ma più predisponenti all'autoimmunità.

Il sesso può condizionare l'insorgenza della malattia, indurre quadri diversi ed influenzare la risposta alla terapia. Tra i primi aspetti, l'esempio più noto è quello della gotta, che già Ippocrate nei suoi famosi aforismi descriveva come non riscontrabile nella donna prima della menopausa. Ciò è ancora attuale e riferibile all'effetto uricosurico degli estrogeni. Dopo la menopausa, come per altre malattie, la prevalenza tra i sessi tende ad annullarsi. Per ciò che concerne i quadri clinici diversi, sono citabili: la gotta, che nelle donne è più frequentemente poliarticolare; la spondilite anchilosante che nella donna è meno aggressiva e quasi sempre confinata alle articolazioni sacroiliache ed alla zona cervicale; l'artrite psoriasica che nelle donne è più frequentemente poliarticolare. Alcune MRS che hanno una prevalenza nettamente femminile, quali il lupus eritematoso sistemico e la sclerodermia, sono generalmente più gravi nell'uomo. Ovviamente l'aspetto clinico più importante riguarda la gravidanza, che può associarsi ad una possibile regressione (nell'artrite reumatoide) o ad un peggioramento (nelle altre MRS) della malattia fino al rischio per la vita della paziente stessa o del feto. Preoccupazioni rilevanti sono anche il timore della trasmissione genetica e l'assunzione di farmaci che possano compromettere la gravidanza o causare malformazioni e condizionare l'allattamento. Senza contare il rischio di infertilità, valido sia per le donne che per gli uomini. In questo settore negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi, sia nell'ambito della ricerca che per gli aspetti assistenziali ed educativi.

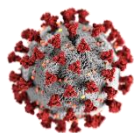
Dal punto di vista farmacologico, è curioso come la prima constatazione della differente risposta farmacologica tra uomo e donna sia avvenuta con i *trials* clinici che riguardavano l'ibuprofene in alcune MR. In adeguate subanalisi era stato rilevato come le dosi necessarie per l'effetto analgesico erano per le donne quasi il doppio di quelle dell'uomo. Queste constatazioni hanno innescato tutta una serie di esperimenti ed osservazioni, che hanno portato ad alcune acquisizioni, che anche in Reumatologia hanno avuto ricadute rilevanti sulla cosiddetta medicina di precisione. Anche con gli innovativi farmaci biologici è stato possibile osservare una differente risposta tra i due sessi, con una maggior aderenza ed efficacia nelle donne, ma anche la necessità di una valutazione clinica più personalizzata, vista la maggiore sensibilità al dolore, sicuramente ancestrale, ma soggetta a numerose influenze intrinseche (genetiche, fisiopatologiche) ed estrinseche (sociali ed ambientali). Ad esempio, le donne fanno più ricorso alle terapie alternative, con conseguenze talvolta gravi sul loro livello di percezione della malattia, ma anche sul bilancio familiare ed incremento del senso di colpa. In questo contesto, le conseguenze psico-sociali delle differenze di genere nelle MRS sono ancora poco considerate e sottovalutate. Recenti studi dimostrano che le donne temono più fortemente la perdita di indipendenza ed il rischio di solitudine. In effetti, il basso livello socio-economico e di scolarità peggiorano non solo la gravità e l'*outcome*, ma addirittura la prevalenza delle MRS.

1. *Ann Rheum Dis* 2014;73: 982-9
2. *Trends Immunol* 2019; 40: 1105-19
3. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (suppl 120): 18-523

Prof. Leonardo Punzi

già professore Ordinario di
Reumatologia, Università di
Padova
Referente Rete Regionale
Reumatologia Regione Veneto
Coordinatore Area di
Reumatologia Veneziana,
Ospedale Civile SS Giovanni e
Paolo, Venezia
Presidente Associazione
HEMOVE Onlus





Differenze di genere nei comportamenti e nel rispetto delle nuove regole di sanità pubblica durante la pandemia di Covid-19

A cura della Prof.ssa Paola Profeta

Le donne sono state meno colpite dalla pandemia dal punto di vista sanitario in termini di letalità e mortalità. Questo in parte potrebbe essere collegato alle attitudini e comportamenti diversi che donne e uomini hanno assunto di fronte alla pandemia.

Per identificare e misurare queste differenze, in uno studio recente abbiamo condotto un numero elevato di interviste su un campione rappresentativo di individui in 8 paesi OCSE: Australia, Austria, Francia, Germania, Italia, Nuova Zelanda, Regno Unito e Stati Uniti, per un totale di 21,649 rispondenti. Le interviste sono state condotte in due fasi, la prima nella seconda metà di marzo e la seconda nella seconda metà di aprile 2020. La prima domanda a cui gli individui hanno risposto è la seguente: "Diresti che le conseguenze sulla salute, dell'epidemia di coronavirus sono oggi: (i) molto serie; (ii) piuttosto serie; (iii) un po' serie". In tutti i paesi le donne hanno risposto in modo significativo più degli uomini che il Covid-19 è un problema serio o molto serio. Più precisamente, nelle interviste di marzo il 59% di donne ha ritenuto il problema serio, contro il 48,7% di uomini e ad aprile il 39,6% di donne contro il 33% di uomini.

Sono poi state considerate le misure principali contro la diffusione del coronavirus, quali la chiusura di scuole, università, negozi, istituzioni non essenziali, trasporti pubblici, il coprifuoco, il divieto di viaggiare, la quarantena obbligatoria, l'obbligo di test sanitari e di indossare la mascherina fuori casa. In tutti i paesi, le donne hanno dichiarato di essere più d'accordo degli uomini con l'introduzione di tali misure.

Infine, abbiamo analizzato i comportamenti nella vita quotidiana. A causa della pandemia è stato chiesto agli individui se hanno cambiato il loro comportamento, considerando questi aspetti: lavarsi le mani più spesso e/o più a lungo, tossire o starnutire nel gomito o in un fazzoletto, smettere di salutare gli altri con strette di mano, baci o abbracci, tenere una distanza di un metro con le altre persone fuori da casa, ridurre le uscite, evitare i luoghi affollati, smettere di vedere gli

amici, indossare una maschera o una protezione, indossare i guanti. Di nuovo, in tutti i paesi le donne sono state più rispettose delle regole: 88% di donne contro 83,2% di uomini a marzo e 77,6% di donne contro 71,8% di uomini ad aprile. Le maggiori differenze hanno riguardato i comportamenti che servono a proteggere soprattutto gli altri, come tossire nel gomito, piuttosto che comportamenti che proteggono sé stessi.

Le differenze di attitudini e di comportamento non possono essere spiegate del tutto da caratteristiche socio-demografiche (età, numero di figli, istruzione, occupazione, reddito ecc), né da caratteristiche psicologiche che differenziano uomini e donne, come l'avversione al rischio (tipicamente superiore per le donne che per gli uomini), la probabilità di contagio, la fiducia nella scienza o nella politica.

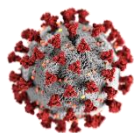
Queste differenze di comportamento contribuiscono a spiegare le differenze di mortalità tra uomini e donne. Sono anche consistenti con l'evidenza che i paesi guidati da donne hanno risposto in modo più efficace alla pandemia come la Germania e la Nuova Zelanda. Al contrario, alcuni tra i paesi con i peggiori risultati, come gli Stati Uniti e il Brasile, guidati da uomini con forti attitudini alla mascolinità, hanno rifiutato, per esempio, l'uso delle mascherine protettive. Inoltre, i risultati suggeriscono che, data la loro rilevanza, nel disegno di misure per affrontare la pandemia, le differenze di genere devono essere riconosciute e tenute in considerazione, anche con campagne comunicative differenziate per uomini e donne.

Proc Natl Acad Sci U S A 2020; 117: 27285-27291

Prof.ssa Paola Profeta

**Prof.ssa di Scienza delle Finanze e Direttrice di
Axa Research Center on Gender Equality**

Università Bocconi



Le donne e la malattia COVID-19: una storia di genere

A cura del Prof. Guido Iaccarino e della Prof.ssa Maria Lorenza Muiesan

Durante la fase iniziale della pandemia di COVID-19 la risposta clinica all'infezione da coronavirus negli uomini e nelle donne veniva riportata con differenze di genere variabili in base alla precocità del report scientifico; ad esempio, in Cina, la distribuzione per genere era riportata essere la stessa in uno dei primi report, mentre già a distanza di qualche mese appariva evidente che il 58% dei pazienti affetti dalla malattia erano uomini. Anche negli Stati Uniti, dati provenienti dall'area di New York mostravano una minore prevalenza di donne, associata ad una minore mortalità per diverse fasce di età: il genere femminile sembrava rappresentare un fattore protettivo per la mortalità ospedaliera in un ampio database osservazionale che raccoglie pazienti da Asia, Europa e Stati Uniti. Questa differenza di genere nella suscettibilità all'infezione da coronavirus era stata già notata con l'epidemia di SARS nel 2012, mentre lo stesso agente virale aveva avuto effetti devastanti simili in uomini e donne durante la MERS del 2016.

Andando a verificare i dati della gravità del quadro clinico di COVID-19, già prima dell'estate 2020, era diventato chiaro che l'età e la multimorbilità sono i maggiori determinanti della manifestazione clinica più grave della malattia, tuttavia a lungo è rimasto inesplorato il ruolo del genere nel determinismo dei quadri clinici più severi della malattia¹. In effetti, tra i pazienti critici, le donne sono state colpite meno rispetto agli uomini sia in Cina che in Italia (rispettivamente 33 e 18%); anche la mortalità sembra essere più alta negli uomini². È stato suggerito che la predisposizione di genere maschile osservata potrebbe essere spiegata dalla percentuale più alta di fumatori rispetto alle donne. Sono stati inoltre evocati aspetti biologici legati al genere, tra cui l'attività dell'enzima ACE2, il metabolismo e l'immunologia e la risposta ai farmaci, in maniera non conclusiva.

La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa è riuscita a metter in piedi un database con dati epidemiologici dei pazienti COVID-19 afferenti alle strutture ospedaliere associate. Utilizzando questo database, abbiamo potuto dare risposta ad alcuni quesiti sul ruolo del genere durante la prima fase della pandemia. In particolare, l'accesso in terapia intensiva ha rappresentato un grosso limite nella gestione del paziente COVID-19, in quanto la

disponibilità di posti letto intensivi in Italia è andata rapidamente esaurendosi. La conoscenza delle cause più frequenti di accesso alle terapie intensive aiuta a razionalizzare le risorse. Abbiamo descritto che i principali determinanti del ricovero in terapia intensiva durante COVID-19 sono il sesso maschile, l'obesità e la presenza di più comorbidità. Tra queste, si poteva leggere una differenza di genere: gli uomini ammessi in terapia intensiva erano più spesso obesi, ipertesi e affetti da malattia renale cronica, mentre le donne erano più anziane e presentavano come comorbidità dominanti l'obesità e insufficienza cardiaca³.

È verosimile quindi che esista una suscettibilità specifica per genere all'infezione e alla progressione della malattia. Le donne, anche dopo la menopausa, sembrano essere protette dal COVID-19 e da una più sfavorevole evoluzione della malattia. Un meccanismo biologico alla base del rischio più elevato degli uomini potrebbe risiedere nella diversa capacità di risposta immunitaria legata al sesso, responsabile delle note differenze tra uomini e donne per quanto riguarda le malattie autoimmuni e la risposta ai vaccini. Nel caso specifico, gli androgeni sarebbero in grado di regolare la proteasi transmembrana serina 2, cioè l'enzima che consente l'ingresso dell'RNA virale nella cellula.

In conclusione, le donne risultano generalmente più protette dalla malattia COVID-19, si ammalano più tardivamente e spesso presentano quadri clinici più benevoli.

1. *J Clin Med.* 2020;9: 941

2. *Hypertension.* 2020;76: 366-372

3. *PLoS One.* 2020;15: e0237297

Prof. Guido Iaccarino
Centro Interdipartimentale di Ricerca in
Ipertensione Arteriosa e Patologie Associate
Cattedra UNESCO per l'Educazione alla Salute e
allo Sviluppo sostenibile, Università Federico II
di Napoli

Prof.ssa Maria Lorenza Muiesan
Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali,
Università di Brescia
Medicina Interna ASST Spedali Civili, Brescia



MEDICINA DI GENERE IN ABRUZZO ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

La Regione Abruzzo è da sempre in prima linea nel promuovere politiche sanitarie in ottica di Genere, improntando ad esse obiettivi e strategie di *governance*, con la volontà istituzionale di garantire appropriatezza ed equità delle cure.

Dopo l'istituzione del Gruppo Tecnico Regionale con competenze multidisciplinari in Medicina di Genere per elaborare documenti di indirizzo e obiettivi strategici orientata al genere per le direzioni generali, è stata richiesta l'istituzione di Board aziendali in ciascuna ASL abruzzese per il monitoraggio delle azioni relative alla Medicina di Genere nel territorio. Sul Portale Sanità della Regione è attivo un sito WEB per la Medicina di Genere.

Nel Protocollo d'intesa Regione - Direzione INAIL Abruzzo - è stata inserita specifica attenzione alle differenze di Genere per la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro, ed è stato richiesto l'inserimento della Medicina di Genere nel Piano Regionale della Prevenzione.

Il Piano Formativo Regionale Educazione Continua in Medicina (ECM) ha segnalato i Percorsi Formativi sulla Medicina di Genere come obiettivi di interesse strategico per la Regione, ed è stato richiesto l'inserimento della Medicina di Genere nel Piano Regionale di Formazione Continua 2021 di tutte le professioni sanitarie e dei medici convenzionati.

Obiettivo strategico è stato anche implementare sinergie tra Sistema Sanitario e Atenei abruzzesi per costruire insieme salute e benessere sociale nel territorio regionale, integrando le funzioni di prevenzione, diagnosi e cura, con la formazione e la ricerca. In linea con questi indirizzi è stata inserita la Medicina di Genere nel Piano Strategico 2020-25 dell'ateneo aquilano e sono stati realizzati progetti di ricerca clinica e traslazionale di Medicina di Genere e lavori scientifici. Nel 2019 è stata promossa l'attivazione del Master di II livello in "Medicina, Salute e Cultura di Genere: dalla ricerca di laboratorio, alla clinica, all'organizzazione sanitaria" rivolto alla formazione di professionisti di diverse discipline per l'acquisizione di specifiche competenze sulle problematiche di Genere e sono stati inseriti insegnamenti e saperi orientati al Genere nei percorsi formativi universitari di area medica.

A conferma del nostro impegno per la Medicina di Genere, la Commissione Salute ha designato il Direttore del Dipartimento Sanità della Regione Abruzzo tra i rappresentanti per l'Osservatorio Nazionale della Medicina di Genere. Obiettivo futuro sarà creare una Rete di Medicina di Genere sul territorio regionale per realizzare il cambiamento culturale necessario ad orientare verso una medicina personalizzata orientata al genere.

Referenti Medicina di Genere Regione Abruzzo

Prof.ssa Lia Ginaldi
Docente Università L'Aquila
Direttore UOC Allergologia e Immunologia clinica ASL Teramo

Dott.ssa Annamaria Giammaria
Funzionario Esperto Medico
Dipartimento Sanità della Giunta Regionale Abruzzo





A cura della **Fondazione Giovanni Lorenzini**

Nel Paleolitico la Medicina di Genere si sarebbe affermata senza difficoltà



A Ricostruzione di donna Neanderthal (Atelier Daynes)

Ecco un piccolo divertissement in materia di genere che coinvolge i nostri antenati Neanderthal ben più evoluti, in materia di genere, dei loro nipoti Sapiens. Le paleolitiche erano non solo cacciatrici, ma verosimilmente anche pittrici e artigiane. La parità di genere nel Paleolitico la si evince dalle sepolture che non evidenziano grandi differenze negli arredi funebri tra uomini e donne. Ma non solo. Oggi possiamo anche fare indagini precise tramite il DNA per scoprire che alcuni scheletri sono di donne, anche se appaiono robusti e con traumi ripetuti sui punti d'inserzione dei tendini e sulle ossa, rispettivamente prodotti dal lancio di proiettili pesanti, o dall'uso di attrezzi agricoli. Anche nell'alimentazione non c'era nessuna differenza tra uomini e donne, mentre dal 5.000 avanti Cristo le donne iniziarono a mangiare meno carne e più cereali.

E poi c'è l'arte: gli studi sulle incisioni in alcune grotte francesi e spagnole dimostrano che parecchie mani sono di donne per le loro dimensioni, per il rapporto tra il medio e le altre dita e tra queste e la larghezza del palmo. Queste mani sono la firma dell'autrice? Purtroppo, ancora oggi siamo ancorati al pregiudizio risalente agli studi del diciannovesimo secolo per il quale, tutto quello che è creatività, è maschile. È stata vincente la dicotomia di ruoli che probabilmente nel Paleolitico non esisteva. Come sappiamo la dicotomia di genere è molto invasiva anche in medicina.

Tutto questo e molto altro lo si può leggere nel libro "L'homme préhistorique est aussi une femme" (Allary Editions) della paleontologa Marylène Patou-Mathis che afferma "Artiste e cacciatrici: le nostre antenate erano meno sottomesse di quanto si creda". E sicuramente saranno state capaci di curare oltre che sé stesse anche uomini, anziani e bambini. Le donne Neanderthal erano sapiens: Buona lettura.

A. Quattrocchi, "Anche le donne erano sapiens", Il Venerdì-La Repubblica, 8 gennaio 2021, 60-63



Donna paleolitica

Grotta di Altamira



Dott.ssa Emanuela Folco
Segretario Generale Fondazione Giovanni Lorenzini

FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI MILAN, ITALY  GIOVANNI LORENZINI MEDICAL FOUNDATION NEW YORK, NY, USA

Ospedalizzazione di genere

Le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) rappresentano uno strumento fondamentale di raccolta delle informazioni relative a tutti gli episodi di ricovero erogati nelle strutture ospedaliere pubbliche e private presenti in Italia. Oltre alle finalità amministrative, le analisi e le elaborazioni condotte attraverso le SDO consentono di supportare le attività di programmazione sanitaria, il monitoraggio dell'erogazione dell'assistenza ospedaliera e dei Livelli Essenziali di Assistenza, l'andamento clinico-epidemiologico e di esito di tutte le condizioni morbose.

I dati contenuti nelle SDO includono informazioni anagrafiche dei pazienti (età, genere, residenza) caratteristiche del ricovero (regime di ricovero, classe di priorità, modalità di dimissione, etc.) e caratteristiche cliniche (diagnosi principale, diagnosi concomitanti, procedure diagnostiche o terapeutiche effettuate). Le SDO, dunque, fanno riferimento ad attività per acuti, di riabilitazione e di lungodegenza, in regime ordinario e diurno.

Il tasso di ospedalizzazione attività per acuti in regime

ordinario e diurno riportato nel Rapporto SDO 2019 è pari, rispettivamente, a 95,61 per 1.000 negli uomini e 99,51 per 1.000 nelle donne per il ricovero ordinario e 27,92 per 1.000 negli uomini e 29,35 per 1.000 nelle donne per il ricovero diurno. Anche considerando le attività di riabilitazione in regime ordinario si osserva un tasso maggiore nelle donne (5,38 vs 4,90 per 1.000). Al contrario, si osserva un tasso maggiore nel genere maschile relativamente alle attività di riabilitazione in regime diurno (0,57 vs 0,37 per 1.000). Infine, considerando la lungodegenza, le donne presentano un tasso maggiore (1,85 vs 1,39 per 1.000). Per tutte le tipologie di ricovero non si evidenzia un gradiente Nord-Sud ed Isole. Complessivamente, si osservano tassi di ospedalizzazione superiori nelle donne rispetto agli uomini; tuttavia, risulta particolarmente complesso riuscire a motivare tale dato, in quanto numerosi fattori epidemiologici (*burden* delle patologie e stili di vita) e determinanti sociali, economici e organizzativi possono definire la causa del ricovero.

Regioni	Acuti				Riabilitazione				Lungodegenza	
	Regime ordinario		Regime diurno		Regime ordinario		Regime diurno		Maschi	Femmine
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine		
Piemonte	97,83	97,44	27,79	29,78	7,73	8,88	0,62	0,44	1,76	1,99
Valle d'Aosta	115,75	110,02	36,89	43,80	8,29	10,23	0,13	0,14	1,76	1,81
Lombardia	92,11	96,08	22,72	24,14	7,97	8,73	0,20	0,14	0,47	0,87
Bolzano-Bozen	103,17	112,75	30,01	28,64	5,58	7,70	0,35	0,24	3,74	5,03
Trento	91,06	97,90	40,84	34,06	7,59	6,64	1,69	1,09	2,29	3,66
Veneto	95,65	101,82	21,12	23,63	4,67	5,27	0,82	0,49	1,41	1,79
Friuli Venezia Giulia	105,41	109,72	26,60	27,46	3,01	3,54	0,23	0,15	1,15	1,33
Liguria	113,94	112,18	36,34	41,09	7,49	8,46	0,56	0,44	2,81	3,19
Emilia Romagna	108,33	113,83	24,77	26,39	3,15	3,23	0,53	0,33	5,51	7,64
Toscana	98,22	103,38	31,85	30,65	2,69	2,42	0,24	0,16	0,58	0,71
Umbria	105,81	110,38	32,15	30,52	4,07	4,67	0,64	0,39	1,93	2,31
Marche	103,72	104,83	35,92	35,75	3,37	3,43	0,17	0,14	2,59	3,12
Lazio	83,30	88,00	35,52	36,69	4,58	5,57	1,06	0,81	1,00	1,57
Abruzzo	103,09	103,91	30,76	33,17	5,22	5,68	0,16	0,08	1,68	1,99
Molise	102,34	102,36	35,31	34,55	4,51	4,57	0,27	0,30	0,31	0,21
Campania	89,49	96,17	41,75	43,50	3,16	3,13	0,94	0,49	0,75	0,90
Puglia	103,24	106,49	10,63	11,57	4,03	3,90	0,27	0,15	0,56	0,65
Basilicata	98,34	98,32	26,60	29,31	3,39	4,48	0,31	0,20	1,64	2,59
Calabria	92,64	93,26	27,25	29,64	4,74	5,06	0,68	0,49	0,81	1,08
Sicilia	87,03	90,90	21,21	24,09	3,79	4,38	0,79	0,53	0,78	0,98
Sardegna	97,78	102,22	42,47	42,06	1,75	2,07	0,52	0,25	1,09	1,21
Italia	95,61	99,51	27,92	29,35	4,90	5,38	0,57	0,37	1,39	1,85

Tabella 1 - Tasso (valori per 1.000) di ospedalizzazione per tipo attività, regime di ricovero, genere e per regione. Anno 2019.

Fonte dei dati: Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero SDO 2019. Anno 2020.

Dott. Leonardo Villani, Dott.ssa Floriana D'Ambrosio, Dott. Francesco Castrini
 Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane
 Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene
 Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore



OSSERVATORIO NAZIONALE
SULLA SALUTE NELLE REGIONI ITALIANE



Impatto del sesso sul rischio di cancro nelle sindromi a suscettibilità ereditaria

La Medicina di Genere è una branca della medicina che studia le differenze biologiche e socioculturali tra uomini e donne e l'influenza di questi fattori sullo stato di salute e di malattia, nonché sulla risposta alle terapie.

Il "genere", inteso come modulatore biologico di malattia e come fattore predittivo di risposta ai trattamenti, è ben noto in discipline della medicina, come la cardiologia, ma rimane un aspetto ancora sottovalutato in oncologia. Considerando però l'evidenza di tale rilevanza nella diagnosi e cura dei tumori, (maggiore incidenza di cancro nelle femmine ma con minore mortalità), la Società europea di oncologia medica ha deciso di affrontare recentemente questo argomento¹.

Le differenze di sesso, clinicamente rilevanti, includono la biologia del tumore, l'attività del sistema immunitario, la composizione corporea e la distribuzione della massa magra/grassa nei distretti corporei e gli effetti dei farmaci. Le principali differenze tra cellule maschili e femminili sono rappresentate dai cromosomi sessuali e dal livello di ormoni sessuali a cui sono esposte. Tali differenze possono influenzare i processi di cancerogenesi sia locali che sistemici. Il loro effetto sulla cancerogenesi negli organi non riproduttivi è in gran parte sconosciuto. Studi recenti suggeriscono anche differenze nella biologia del tumore e nei marcatori molecolari. Per quanto riguarda la composizione corporea, la differenza di massa corporea magra, metabolicamente attiva, è una delle più evidenti: in un uomo e una donna, di uguale peso e altezza, essa rappresenta l'80% della massa corporea dell'uomo e il 65% della donna, mentre per il dosaggio dei farmaci è sostanzialmente utilizzata la superficie corporea.

Attualmente sono note alcune sindromi ereditarie di predisposizione allo sviluppo di neoplasie, per lo più classificate come malattie rare. Differenze di genere sono invece evidenti nelle due più rilevanti e frequenti come la sindrome HBOC (*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*), una condizione determinata da mutazioni germinali dei geni BRCA1 o BRCA2, e la sindrome di Lynch, nota anche come cancro coloretale ereditario non poliposico (*Hereditary NonPolyposis Colon Cancer or HNPCC*), una patologia ereditaria caratterizzata dall'aumentato rischio di sviluppare il carcinoma coloretale, il tumore dell'endometrio (utero) ed altri tipi di cancro. La sindrome di Lynch è associata alla mutazione germinale di un gene del *mismatch*

repair (MMR), MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM. In altri termini, un individuo è portatore della sindrome di Lynch, quando uno tra i geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM presenta un'alterazione nella consueta sequenza di DNA.

Un recentissimo studio ha evidenziato nelle donne con mutazioni BRCA1 un maggior rischio di tumore mammario/ovarico (67%) verso le donne BRCA2 (33%)².

Negli uomini con mutazioni BRCA2, invece, il rischio di tumore è triplicato (OR 3.2) rispetto a quelli con mutazioni BRCA1, includendo mammella, prostata e pancreas.

Abbiamo recentemente pubblicato i risultati di uno studio multicentrico internazionale che dimostrano come varianti patogene del MSH6 siano responsabili nelle donne di un rischio elevato (40%) di sviluppare tumori ginecologici, a fronte di un simile rischio in entrambi i sessi, di tumore del colon-retto ed apparato gastroenterico, sottolineando quindi la necessità di revisionare le linee guida per il management della sindrome di Lynch in relazione al genotipo e alla specificità di genere³.

Soprattutto in malattie o sottogruppi di malattie con differenze significative nell'epidemiologia, uomini e donne con tumori non correlati al sesso dovrebbero essere considerati gruppi di pazienti biologicamente distinti, che necessitano approcci terapeutici specifici. Infine, è opportuno che differenze di rischio, gene e sesso specifiche, siano considerate nella stesura di linee-guida per migliorare l'efficacia dei protocolli terapeutici e di prevenzione.

1. *Annals of Oncology* 2019, 30, 1914-1924

2. *JAMA oncology* 2020, 6, 1218-1230

3. *Genet Med* 2020, 22: 15-25

Dr. Matteo Lazzeroni

**IEO, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS
Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica**

Dr. Lucio Bertario

**IEO, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS
Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica**



Vincitrice del IX Concorso A.M.M.I. 2020



Mi chiamo Silvia Diviccaro, sono laureata in biotecnologie del farmaco, PhD in Ricerca Biomedica Integrata-Neuroscienze, ed attualmente post-doc in Neuroendocrinologia presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano. La mia ricerca si occupa di investigare il ruolo degli steroidi neuroattivi, molecole che agiscono sul sistema nervoso, con particolare riferimento alle loro differenze di genere. Recentemente, ho focalizzato il mio studio sulla sintesi extragonadica di tali molecole nel colon, e di come questo fenomeno possa essere modulato in contesti fisiopatologici, con particolare rilevanza alle alterazioni dell'asse intestino-microbiota-sistema nervoso, correlate a patologie psichiatriche e alle malattie infiammatorie intestinali.

In questo contesto si inserisce il progetto "Il colon come produttore di ormoni: differenze di genere in condizioni fisiologiche e post-gonadectomia" risultato vincitore del Concorso di Medicina e Farmacologia di Genere 2020 per cui l'Associazione Mogli Medici Italiani (A.M.M.I.) mi ha premiato.

Grazie ad A.M.M.I. è stato possibile intraprendere questo studio volto a investigare in maniera più approfondita, la capacità steroidogenica del colon, attraverso la valutazione della presenza dei principali enzimi steroidogenici e quindi dei livelli degli steroidi sessuali, come progesterone, testosterone e loro derivati. Queste analisi non sono comunque sufficienti a stabilire la sintesi in loco di tali molecole steroidee, dal momento che queste possono essere captate dal circolo sanguigno. Dunque, l'utilizzo di un modello gonadectomizzato consentirà di analizzare la sintesi *in situ*, verificando se ciò che viene rilevato nel colon non sia dovuto esclusivamente ad un raggiungimento da parte delle molecole steroidee dal pool periferico e anche, di analizzare attraverso studi di metabolomica, come l'orchietomia/ovariectomia modulino il *pattern* dei metaboliti prodotti, a livello intestinale e anche in campioni fecali. Questa ricerca aiuterà alla comprensione dei meccanismi molecolari di interazione/comunicazione fra colon-microbiota e sistema nervoso, utili nell'identificare nuovi *markers* diagnostici ed approcci terapeutici per le patologie sessualmente dimorfiche correlate.

X BANDO DI CONCORSO A.M.M.I. 2021

Per il decimo anno consecutivo l'Associazione Mogli Medici Italiani – A.M.M.I. – finanzia la ricerca, premiando il miglior progetto in Medicina e Farmacologia di Genere, selezionato attraverso un concorso nazionale.

L'obiettivo è quello di incentivare la ricerca, al fine di giungere all'appropriatezza e alla personalizzazione della diagnosi e della cura e, quindi, ad una medicina basata sull'evidenza per i generi.

Nel corso degli anni, i progetti di ricerca finanziati hanno dato un valido contributo per la identificazione delle variabili che influenzano una differente risposta tra i generi, sia nelle manifestazioni patologiche che nell'uso dei farmaci.

Il concorso è finanziato con un contributo economico di € 10.000,00, che sarà attribuito a giudizio insindacabile di una Commissione Giudicatrice, presieduta dalla Presidente Nazionale A.M.M.I. e composta da illustri professionisti esperti nella materia.

<http://www.ammi-italia.org/>



Michela d'Errico Alfieri

Presidente Nazionale A.M.M.I.



Differenze di genere nelle conseguenze comportamentali indotte in età precoce dall'esposizione prenatale alla Cannabis

La *Cannabis sativa* è la sostanza illecita più consumata dalle donne in gravidanza e poi anche in allattamento. Dati recenti hanno riportato che una donna su dieci fa uso di Cannabis sia a scopo ricreativo sia per gestire i disturbi legati alla gravidanza, in particolare la nausea e il vomito. Il principale principio attivo della Cannabis, il $\Delta 9$ -tetraidrocannabinolo (THC), entra nella circolazione materna e attraverso facilmente la placenta, esercitando effetti deleteri sul feto in via di sviluppo. Allo stato attuale, la legalizzazione della Cannabis sia a uso terapeutico che ricreazionale sta aumentando, negli Stati Uniti e in molti altri stati, inclusa l'Italia, si dibatte sulla sua possibile legalizzazione e/o depenalizzazione. A questo scopo, sono di estrema importanza ricerche scientifiche rigorose che facciano chiarezza sull'impatto dell'uso della Cannabis in gravidanza e/o durante l'allattamento, sulla prole.

Gli effetti psicotropi della Cannabis sono principalmente attribuiti al THC e alla sua interazione con il sistema endocannabinoide, costituito dai recettori cannabinoidi (CB1, espresso principalmente nel sistema nervoso centrale e CB2, espresso principalmente nel sistema immunitario) e dai loro ligandi endogeni, gli endocannabinoidi. Il sistema endocannabinoide è funzionale fin dalle primissime fasi dello sviluppo cerebrale: possiede un ruolo centrale nei processi di crescita così come nella proliferazione, migrazione e differenziazione cellulare, modellando in tal modo l'organizzazione dei circuiti cerebrali durante la vita pre- e post-natale.

Studi clinici longitudinali hanno fornito informazioni importanti sugli effetti avversi indotti dall'esposizione prenatale alla Cannabis sulla prole, dal periodo neonatale fino all'età adulta¹, riportando un aumento dei tremori e alterazioni del sonno alla nascita e una riduzione delle funzioni cognitive quali una diminuzione dell'attenzione, dell'apprendimento, delle funzioni esecutive e della memoria già dall'infanzia. Per corroborare questi risultati clinici, in cui i fattori ambientali e genetici possono essere difficilmente controllati, sono stati condotti studi preclinici su animali da laboratorio per valutare in maniera specifica gli effetti dell'esposizione prenatale alla Cannabis sullo sviluppo della prole². Purtroppo, la maggior parte di questi studi è stata eseguita esclusivamente sulla prole di genere maschile, ed esiste quindi una carenza di studi di Medicina di Genere in questo ambito.

Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha rivelato un'importante differenza di genere nell'impatto

dell'esposizione prenatale alla Cannabis. In particolare, abbiamo dimostrato che l'esposizione prenatale all'agonista dei recettori cannabinoidi WIN55,212-2 (WIN; somministrato alle ratte gravide alla dose di 0.5 mg·kg⁻¹ dal giorno di gestazione 5 fino al 20) induce alterazioni nell'emissione di vocalizzazioni ultrasoniche (USVs) e nell'attività locomotoria nei ratti maschi in infanzia, ma non nelle femmine³. Nello specifico, la prole maschile esposta prenatalmente al WIN ha emesso meno USVs al giorno postnatale (PND) 10 ed ha mostrato una maggiore attività locomotoria rispetto al gruppo controllo a PND 13, mentre nessun effetto è stato osservato nella prole femminile. Le USVs emesse dai ratti in infanzia in risposta alla separazione dalla madre e dai conspecifici rappresentano un importante strumento di comunicazione sociale, ed anomalie nella loro emissione possono essere alla base di disturbi del neurosviluppo. Il nostro studio ha mostrato che la somministrazione a PND 10 e 13 di un modulatore allosterico del recettore mGlu5 del glutammato nella prole maschile esposta prenatalmente al WIN ha revertito entrambi i deficit comportamentali.

Nel complesso, questo studio ha rivelato un'importante divergenza sessuale nelle conseguenze comportamentali indotte dall'esposizione prenatale alla Cannabis nella prole di ratto nei primi periodi dello sviluppo, che dipende dal recettore mGlu5 del glutammato. Dato che il consumo di Cannabis in gravidanza rappresenta un crescente problema di salute pubblica, ulteriori studi sono necessari per identificare i meccanismi alla base di queste differenze di genere.

1. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23: 931-941

2. *Trends Neurosci*. 2019;42: 871

3. *Br J Pharmacol*. 2020;177: 449-463

Prof.ssa Viviana Trezza

**Professore Associato di Farmacologia
Dipartimento di Scienze
Università degli Studi di Roma Tre**

Dott.ssa Antonia Manduca

**Assegnista di Ricerca Post Dottorato
Dipartimento di Scienze
Università degli Studi di Roma Tre**



- **Sex differences in time to treat and outcomes for gliomas**

Front Oncol. 2021. 11:630597
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680971/>

I gliomi sono il tipo più comune di tumori cerebrali maligni primari negli adulti. I dati epidemiologici indicano che l'incidenza di mortalità del glioma è maggiore nei maschi, mentre le femmine hanno una prognosi migliore. L'obiettivo di questo studio è determinare se ci sono differenze di sesso nei tempi di terapia e negli esiti clinici nei pazienti con glioma.

- **Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression**

Endocrine. 2021. 71:3-8
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33179220/>

Le proteine *spike* del virus SARS-COV2 utilizzano la serina-proteasi TMPRSS2 per l'ingresso nella cellula ospite. I recettori degli androgeni agiscono come fattori di trascrizione per TMPRSS2 aumentandone l'espressione e quindi facilitando l'ingresso di SARS-COV2. Varianti nel gene del recettore degli androgeni sono correlate alla sensibilità agli androgeni e la loro presenza può essere implicata nella ospedalizzazione e negli esiti più sfavorevoli di COVID-19. In questa review gli autori evidenziano che la sensibilità dei recettori degli androgeni può essere un fattore predittivo della severità di Covid-19.

- **Sex differences in macrophage responses to obesity-mediated changes determine migratory and inflammatory traits**

J Immunol. 2021. 206:141-153
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268480/>

A oggi non sono noti i meccanismi attraverso i quali l'obesità colpisce in modo differenziato maschi e femmine. In questo lavoro gli autori hanno indagato i meccanismi che sottostanno le differenze di sesso nell'infiammazione mediata dall'obesità contribuendo a comprendere la propensione maschile per l'insulino-resistenza.

- **Sex differences in renal ammonia metabolism**

Am J Physiol Renal Physiol. 2021. 320: F55-F60
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33308019/>

L'analisi della presenza di differenze di genere nel metabolismo dell'ammoniaca è importante in quanto l'ammoniaca ha un ruolo nell'omeostasi acido-base ed una alterazione di tale omeostasi può portare a molteplici esiti negativi per la salute. Lo scopo di questa *review* è evidenziare le differenze di genere nel metabolismo renale dell'ammoniaca ed il ruolo del testosterone in queste differenze.

- **Sex differences in immunity: implications for the development of novel vaccines against emerging pathogens**

Front Immunol. 2021. 11: 601170
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488596/>

In questa *review* gli autori descrivono le osservazioni cliniche sulle differenze sesso-specifiche in risposta alla vaccinazione, delineando i meccanismi alla base di tali differenze nel sistema immunitario. Gli autori inoltre discutono le possibili implicazioni di queste osservazioni sullo sviluppo di vaccini candidati contro le infezioni emergenti come COVID-19. Lo sviluppo di vaccini futuri potrebbe subire un decisivo cambiamento, poiché adesso sono meglio conosciuti i meccanismi che influenzano l'efficacia e la reattogenicità indotta dai vaccini.

- **Sex differences in fat taste responsiveness are modulated by estradiol**

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021. 71:3-8
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33427045/>

Pochi studi sono stati condotti per comprendere le differenze tra maschi e femmine nella funzione del gusto. In questo lavoro gli autori dimostrano i) la presenza del recettore degli estrogeni, sia della forma espressa sulla membrana plasmatica che di quella nucleare, nelle cellule gustative del topo; ii) la variazione dell'espressione di tali recettori in base alla fase del ciclo estrale nelle femmine. Nell'insieme i risultati di questo lavoro indicano che le differenze di sesso nelle risposte cellulari e comportamentali agli acidi grassi possono essere dovute a effetti diretti degli estrogeni.



Nuoro, la nuova commissaria straordinaria ASL è Gesuina Cherchi

<https://www.vistanet.it/ogliastra/2021/01/16/nuoro-la-nuova-commissaria-straordinaria-assl-e-gesuina-cherchi/>

Disparità di genere nelle università italiane: c'è ancora molto da fare

<https://www.scienzainrete.it/articolo/disparita%3%A0-di-genere-nelle-universita%3%A0-italiane-c%3%A8-ancora-molto-da-fare/chiara-sabelli/2021>

La Buona Salute 15° puntata: i bambini e il COVID La medicina di genere | VIDEO

<https://www.ilsicilia.it/la-buona-salute-15-puntata-i-bambini-e-il-covid-la-medicina-di-genere-video/>

Go Red for Women, giornata mondiale contro le patologie cardiache femminili

<https://www.clicmedicina.it/go-red-for-women-giornata-mondiale-contro-patologie-cardiache-femminili/>

Salute e prevenzione negli over 65, un ciclo di conferenze

<https://pantheon.veronanetwork.it/coraggiosi/salute-e-prevenzione-negli-over-65-un-ciclo-di-conferenze/>

Rivoli: celebrazioni della "Giornata internazionale delle donne e delle ragazze nella scienza"

<https://www.legendanews.com/rivoli-celebrazioni-della-giornata-internazionale-delle-donne-e-delle-ragazze-nella-scienza/>

Long Covid. Le donne lo accusano il doppio degli uomini. Ma sono stati rilevati casi anche nei bambini

https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=92464

Cnr al lavoro su parità di genere. Prossimo presidente una donna?

https://www.askanews.it/scienza-e-innovazione/2021/02/11/cnr-al-lavoro-su-parita%3%A0-di-genere-prossimo-presidente-una-donna-pn_20210211_00156/

Siracusa. Cambio nel direttivo dell'Ordine dei Medici: Iachelli è il nuovo vicepresidente

<https://www.siracusatimes.it/siracusa-cambio-nel-direttivo-dellordine-dei-medici-iachelli-e-il-nuovo-vicepresidente/>

Reset Unica: prima giornata online di seminari su studi di genere

<https://www.sardegna-reporter.it/2021/02/reset-unica-prima-giornata-online-di-seminari-su-studi-di-genere/373834/>

Covid-19, uno sguardo di genere

<https://ilbolive.unipd.it/it/news/covid19-sguardo-genere>

Fanelli illustra progetto la Rete "Le Città delle Donne" degli Stati Generali delle Donne e presenta i webinar "Adesso parliamo agli uomini. Ecco le nostre parole"

<https://www.sassilive.it/salute-e-sociale/sociale-sanita/>

Trial clinici diseguali: la necessità di superare le sottorappresentazioni

<https://ilbolive.unipd.it/it/news/trial-clinici-diseguali-necessita-superare>

Tenacia e ottimismo Alessandra Carè per la medicina di genere

<https://www.vanityfair.it/mybusiness/donne-nel-mondo/2021/02/24/alessandra-care-medicina-genere>

Donne e sperimentazione scientifica

<https://www.radiobullets.com/rubriche/donne-e-sperimentazione-scientifica/>

Fondazione Onda, l'importanza di un approccio personalizzato e specifico

<https://www.altraeta.it/fondazione-onda-intervista-francesca-merzagora/>

Quanto vale il sangue delle donne

<https://www.maremmanews.it/index.php/attualita/86784-quanto-vale-il-sangue-delle-donne>

Tumori femminili, tra prevenzione e diagnosi precoce: incontro online

<https://www.molisenews24.it/tumori-femminili-prevenzione-diagnosi-precoce-9-marzo-2021-55906.html>

A Potenza ratificata l'intesa tra l'Ordine dei Medici e l'Ufficio della Consigliera di Parità

<https://www.ondanews.it/a-potenza-ratificata-lintesa-tra-lordine-dei-medici-e-lufficio-della-consigliera-di-parita/>

Associazione Gemme Dormienti: il 6 marzo incontro su medicina di genere

<https://www.dire.it/05-03-2021/609478-associazione-gemme-dormienti-il-6-marzo-incontro-su-medicina-di-genere/>

Covid e bambini: come distinguere i sintomi dall'influenza e quali rischi

<https://primacomo.it/rubriche/topnewsregionali/covid-e-bambini-come-distinguere-i-sintomi-dallinfluenza-e-quali-rischi/>

La medicina di genere: la Sicilia in prima linea per l'attuazione

<https://www.ilvespro.it/2021/03/07/la-medicina-di-genere-la-sicilia-in-prima-linea-per-lattuazione/>

Bene medicina di genere, prossimo passo cure personalizzate

https://www.adnkronos.com/bene-medicina-di-genere-prossimo-passo-cure-personalizzate_1pTYD9inWrdfp0G9Q9mWOh

Malattie rare, nel cromosoma X i segreti della colangite biliare primitiva

https://www.adnkronos.com/malattie-rare-nel-cromosoma-x-i-segreti-della-colangite-biliare-primitiva_zWFYfWkyNiskJfYs0J4xN

Donne e medicina preventiva. Online il nuovo bando "Bollini Rosa"

<https://www.chedonna.it/2021/03/11/medicina-preventiva-bollini-rosa/>

"La medicina della differenza": seminario online sulla medicina di genere

<https://www.sulpanaro.net/2021/03/la-medicina-della-differenza-seminario-online-sulla-medicina-di-genere/>

Medicina di genere. Nominati i componenti dell'Osservatorio Iss

https://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=93723

Medicina di genere, Zampa: "Contribuisce a personalizzare la cura"

<https://www.dire.it/25-03-2021/615440-medicina-di-genere-zampa-contribuisce-a-personalizzare-la-cura/>



Eventi e corsi in Italia

- Webinar Ordine Medici ed Odontoiatri Cremona "COVID19: il dopo-Nuove Mappe di Medicina di genere tra corpo e mente"
17 Aprile 2021
<http://www.omedcr.it/index.php/it/formazione/eventi/2836-convegno-17-aprile-2021>
- Webinar "Ciascuno a suo modo": La Medicina di Genere in Sicilia
24 Aprile 2021
<https://formazione.cefpas.it/course/>
https://www.costruiredisalute.it/sites/medicina_di_genere/Brochure.pdf
- Webinar GDL AIE (Associazione Italiana di Epidemiologia) "Salute e medicina di genere"
27 Aprile
<https://www.epidemiologia.it/iscrizione-al-seminario-satellite-epidemiologia-e-prevenzione-in-una-notte-di-genere/>

Eventi Internazionali

- **OSSD 2021 - Organization for the study of sex differences**
3-6 Maggio 2021
<https://www.ossdweb.org/ossd-2021>
- *Webinar del Italian Gender Medicine Network* (Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere, GISeG, FNOMCeO, ISS, Università Cattolica Roma) per l'International Gender Medicine Society. "**Gender differences in covid-19 pandemic around the world**"
6 Maggio, 2021
<https://portale.fnomceo.it/eventi-fnomceo/webinar-gender-differences-in-covid-19-pandemic-around-the-world/>
- **20th Gender Summit – LAC**
7-18 giugno 2021
<https://www.gender-summit.com/gs20-2021-lac>
- **10th International Congress for Gender and Sex Specific Medicine 2021**
Settembre 2021
<https://www.clocate.com/conference/international->

Notizie

- Condividi il video prodotto dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e segui la pagina su FB (Sesso, Genere e Salute) per scoprire mille altre #differenzeuomodonna in #salute... #importanteèsaperlo2017 #medicinadigenere #ISS #sessogeneresalute <https://www.facebook.com/medicinadigenereISS/>
- La rivista scientifica *open access Nutrients* (IF 4.546) invita a presentare contributi scientifici nell'ambito di una *Special Issue* dal titolo "*Diet and Fertility Status: Relevance in Health and Disease*". *Guest Editor*: Dott.ssa Sara Della Torre. Per tutte le informazioni consultare la pagina: https://www.mdpi.com/journal/nutrients/special_issues/diet_fertility

Corsi FAD

- E' attivo il **Corso ECM FAD da 50 crediti per tutte le Professioni Sanitarie "Medicina di Genere: oltre la Pillola Rosa e la Pillola Blu"**, organizzato dall'ISS, Responsabile scientifico: prof. Walter Malorni; Tutor: dott.ssa Marina Pierdominici.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<http://www.by-business.com/corsi/ecm/medicina-di-genere-oltre-la-pillola-rosa-e-la-pillola-blu/>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 50 crediti, per tutte le Professioni Sanitarie "Genere, Sesso e Salute"**. Responsabile scientifico: prof. Walter Malorni; Tutor: dott.ssa Anna Ruggieri
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://www.by-business.com/corsi/medicina-di-genere-corso-fad-50-ecm>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 24 crediti, per tutte le Professioni Sanitarie "Identità di genere: questo corpo è mio"**. "Responsabile Scientifico e Tutor: prof. Walter Malorni
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://www.by-business.com/corsi/corso-ecm-fad-24-crediti-identita-di-genere/>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 30 crediti, per tutte le Professioni Sanitarie "Microbiota: dalla nutrizione molecolare alla genomica nutrizionale"**. Responsabile scientifico: dott.ssa Roberta Masella. Tutor: dott.ssa Rosaria Vari
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://www.by-business.com/corsi/fad-corso-di-formazione-ecm-microbiota>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 10,4 crediti per gli iscritti FNOMCeO "Salute di Genere"**, organizzato da FNOMCeO, Coordinatore: prof.ssa Teresita Mazzei.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://portale.fnomceo.it/la-salute-di-genere-per-il-nuovo-corso-fad-di-fnomceo/>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 4,5 crediti, " Focus su: il genere e la gravidanza durante la pandemia da covid "**.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://ecmupainuc.it/event/520/showCard>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 4,5 crediti, " Crisi pandemica, crisi adolescenziale e differenze di genere"**.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://ecmupainuc.it/event/493/showCard>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 9 crediti, " Medicina gender-specific: dalla patogenesi infiammatoria alla patologia "**.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://ecmupainuc.it/event/428/showCard>
- E' attivo il **Corso ECM FAD da 12 crediti, " La medicina di genere in oftalmologia – neuro - psichiatria "**.
Tutte le informazioni sono disponibili su:
<https://ecmupainuc.it/event/404/showCard>



Le Malattie dell'Apparato Digerente e la Medicina di Genere. La visione programmatica della collaborazione tra il Centro di Medicina di Genere dell'ISS e la Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE)

Con l'approvazione della legge 3/2018 "Applicazione e diffusione della Medicina di Genere (MdG) nel Servizio Sanitario Nazionale" in Italia e per la prima volta in Europa, la MdG è diventata un obiettivo strategico di sanità pubblica. Una viva attenzione è riservata a questa branca da parte della comunità scientifica in tutti gli ambiti della medicina, che si stanno attrezzando a gestire con un approccio diversificato, legato al genere, gli ambiti della ricerca e della pratica clinica.

In questo contesto, con forti risvolti istituzionali, le Società Scientifiche sono chiamate a rielaborare il loro ruolo nell'ambito della MdG e considerare di svolgere non solo una attività di carattere scientifico, ma anche di collaborazione con le istituzioni nazionali e regionali nel promulgare il messaggio culturale che sostiene la medicina genere-specifica. Non secondario, inoltre, l'ambito della elaborazione di linee guida che dovrebbero intrinsecamente contenere un approccio genere-specifico in tutte le raccomandazioni formulate.

Questi aspetti sono fortemente sentiti dalla SIGE, dotata di una sezione sulla MdG che quest'anno ha voluto reinterpretare l'approccio al problema proponendo una collaborazione con il Centro di Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità. La collaborazione nasce dalla perfetta integrazione degli obiettivi della SIGE - i.e. promuovere la MdG in ogni ambito della disciplina delle Malattie dell'Apparato Digerente - con quelli del Centro dell'ISS. Le malattie dell'apparato digerente rappresentano circa il 10% delle patologie e quindi hanno un grosso impatto epidemiologico. In ambito gastroenterologico le maggiori disparità di genere si osservano nelle malattie autoimmuni, quali la celiachia e la colangite biliare primitiva che sono più frequenti nelle donne. Per quanto riguarda le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), le differenze di genere dipendono dalle aree geografiche considerate. Le differenze tra uomini e donne non sono solo rappresentate dalla diversa prevalenza, ma anche da significative differenze nella severità dei sintomi e nel decorso della malattia. Inoltre, nelle IBD gli uomini hanno un rischio maggiore di sviluppare il carcinoma del colon-retto con conseguente mortalità più alta.

Il programma di collaborazione prevede una serie di attività a doppia voce ISS-SIGE che vedranno coinvolti specialisti e medici di medicina generale. Gli argomenti scelti riguarderanno capitoli rilevanti della gastroenterologia, quali le IBD, i farmaci biologici, il trapianto di fegato, la gestione genere-specifica dei principali farmaci utilizzati nelle malattie dell'apparato digerente.

Prof.ssa Filomena Morisco, MD
Professore Ordinario di Gastroenterologia
Direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Digerente
Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia
Università di Napoli Federico II

Prof.ssa Patrizia Burra
Professore Ordinario di Gastroenterologia
Direttore Trapianto Multiviscerale Gastroenterologia
Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Oncologiche e Gastroenterologiche
Azienda Ospedale Università di Padova, Padova

Medicina di Genere Newsletter

Ideato dal Prof. Walter Malorni



Responsabile: Luciana Giordani

REDAZIONE

Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio

COMITATO EDITORIALE

Luciana Giordani, Federica Delunardo e Beatrice Scazzocchio (Istituto Superiore di Sanità, Centro di Riferimento per la Medicina di Genere)

Elena Ortona e Angela Ianni Palarchio (Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere)

Anna Maria Moretti e Maria Gabriella De Silvio (Gruppo Italiano Salute e Genere)

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: mdg.iss@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: mdg.iss@iss.it

La riproduzione degli articoli è autorizzata, tranne che per fini commerciali, citando la fonte. I pareri o le posizioni espressi in questa Newsletter non rispecchiano necessariamente in termini legali la posizione ufficiale del Centro di Riferimento per la Medicina di Genere (ISS), del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere e del Gruppo Italiano Salute e Genere. Tutti i link sono aggiornati al momento della pubblicazione.

Ogni responsabilità sul contenuto dei contributi pubblicati nella Newsletter è completamente a carico degli autori/autrici, che sono responsabili anche delle dichiarazioni relative alle affiliazioni.