



Bolzano 12 ottobre 2018
IV° Simposio Altoatesino



**Donne e uomini nella prevenzione della
salute: differenze e conseguenze**

La ricerca biomedica e la medicina di genere

Alessandra Carè

Centro nazionale di riferimento per la Medicina di Genere

Istituto Superiore di Sanità



Definizione: Sesso vs. Genere

"Sesso" si riferisce alle caratteristiche biologiche (XX or XY) e fisiologiche che definiscono uomo e donna.

"Genere" si riferisce a caratteristiche dipendenti da fattori socio-culturali che vanno a definire comportamenti e abitudini considerati dalla società appropriati per l'uomo e per la donna.

Definizioni

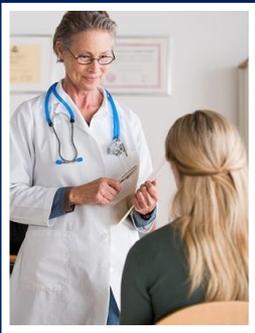
Medicina di genere: lo studio dell'impatto del genere e del sesso sulla fisiologia, la patologia e le caratteristiche cliniche delle malattie.

Rappresenta una nuova dimensione trasversale da considerare in tutte le specialità mediche.

Questo significa percepire la medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica.



Medicina Personalizzata: realizzazione di nuovi trattamenti "su misura" basati sulle particolari necessità di un paziente.



LA MEDICINA DI GENERE NON E' SOLO LA SALUTE DELLA DONNA

Differenze uomo-donna fisiologia/patologia a tutte le età
alla ricerca della cura più appropriata per ciascuno



1 giorno



3 anni



12 anni



40 anni



90 anni

Dal 1° gennaio 2017

CENTRO DI RIFERIMENTO PER LA MEDICINA DI GENERE

Organizzazione

Il Centro MEGE comprende i Reparti di Fisiopatologia genere-specifica e di Prevenzione e salute di genere, caratterizzati dalle competenze necessarie a sviluppare gli innumerevoli aspetti della medicina genere-specifica. In totale afferiscono al Centro 56 unità di personale, equamente suddivise tra i due reparti. Entrambi i reparti svolgono attività di Ricerca scientifica e istituzionale, nonché attività di comunicazione, divulgazione e formazione relative alla Terza missione e si articolano ciascuno in 4 unità funzionali, ciascuna con proprie specificità e competenze, ma complementari e coordinate.

Centro di riferimento per la Medicina di Genere	Reparto di Fisiopatologia genere-specifica	Unità per lo studio del Sistema cardiovascolare
		Unità di Oncologia
		Unità di Immunità, autoimmunità e infezioni
		Unità per lo studio di Biomarcatori
	Reparto di Prevenzione e salute di genere	Unità per lo studio di Stili di vita, Nutrizione e Patologie
		Unità di Immunoregolazione e meccanismi di patogenesi
		Unità di Tossicologia
		Unità di Comunicazione

Mission:

Condurre, promuovere e coordinare la ricerca di base, preclinica e clinico-epidemiologica, mirata alla validazione di pratiche diagnostiche e terapeutiche innovative, nell'ambito della medicina di genere.

La Medicina di Genere rappresenta una nuova dimensione trasversale a tutte le specialità della medicina che tiene conto delle differenze biologiche e socio-culturali esistenti tra uomini e donne in tutte le fasi della vita, fin dall'età pediatrica. Il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, unico in Europa, promuove e coordina lo studio delle differenze di genere e della loro influenza sullo stato di salute e di malattia nonché lo sviluppo di strategie di prevenzione mirate. Svolge attività di ricerca di base e traslazionale e coordina attività divulgative e di formazione professionale, relativamente agli ambiti di competenza. Infine propone l'adozione di politiche atte allo sviluppo di nuove strategie sanitarie che tengano conto delle differenze di genere.



ISS organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale

sotto la vigilanza del Ministero della Salute

LA RETE ITALIANA



The International Society for Gender Medicine (IGM)



Centro Studi
Nazionale su Salute
e Medicina di Genere



GISeG

Gruppo Italiano Salute e Genere



FONDAZIONE GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL SCIENCE FOUNDATION



SIMG
SOCIETÀ ITALIANA DI
MEDICINA GENERALE
E DELLE CURE PRIMARIE



MOLTE
SOCIETÀ SCIENTIFICHE
Gruppi su Specificità di Genere



SOCIETÀ
SCIENTIFICA
DI MEDICINA
INTERNA
FADOI
FEDERAZIONE
DELLE ASSOCIAZIONI
DEI DIRIGENTI
OSPEDALIERI
INTERISTI



Università
degli Studi
di Ferrara

Centro Universitario di Studi
sulla Medicina di Genere
University Center for Studies
on Gender Medicine



UNIVERSITA' ITALIANE e alcune REGIONI

31/1/2018

*** ATTO COMPLETO ***

LEGGE 11 gennaio 2018, n. 3

Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonche' disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della salute. (18G00019)

(GU n.25 del 31-1-2018)

Vigente al: 15-2-2018



Articolo 3 del DL 3/2018

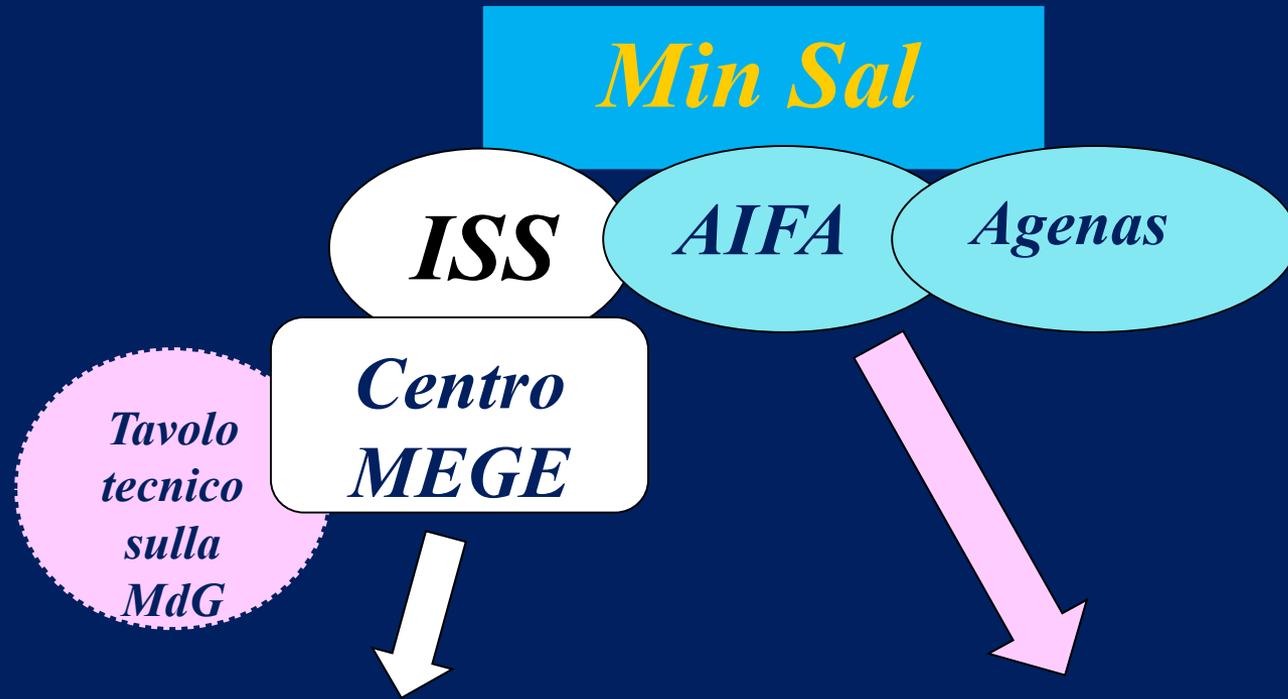
Art. 3.

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

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

5. Il Ministro della salute trasmette alle Camere, con cadenza annuale, una relazione sulle azioni di promozione e di sostegno della medicina di genere attuate nel territorio nazionale sulla base delle indicazioni di cui al presente articolo, anche attraverso l'istituzione di un Osservatorio dedicato alla medicina di genere, istituito presso gli enti vigilati dal Ministero della salute. La partecipazione all'Osservatorio non dà diritto alla corresponsione di gettoni di presenza, compensi, rimborsi di spese o altri emolumenti comunque denominati.

DL 3/2018 Applicazione e diffusione della Medicina di Genere



PIANO per la diffusione della MdG:

Ricerca
Formazione
Divulgazione
Percorsi clinici

Istituzione di un Osservatorio presso l'ISS con il coinvolgimento degli enti vigilati dal MinSal

↓
Ministro della salute

↓
Parlamento

**Promuovere correttamente la ricerca sulle
differenze di genere a livello cellulare e in
opportuni modelli animali**

Studiare le differenze di genere sin “dalla culla”

**Monitorare le differenze e le similitudini “sesso
dipendenti” per tutte le malattie umane che
colpiscono entrambi i sessi**

**ALLA RICERCA DELLA CURA PIU' APPROPRIATA PER
CIASCUNO**

La memoria delle cellule: anche le cellule hanno un

«SESSO»

Cell "name"	Cell type	Sex	Isolation date
<i>Jurkat</i>	Lymphoid cells	male	1970
CEM	Lymphoid cells	female	1964
Hep-2	epidermoid carcinoma	male	1952
Hela	epidermoid carcinoma	female	1951
U937	Lymphoid cells	male	1974
NCI-H292	mucoepidermoid carcinoma	female	1985
Vero	Kidney (monkey)	unknown	1962
SH-SY5Y	neuroblastoma	female	1970
PC12	pheochromocytoma (rat)	male	1976

Cell type	Species	N. of passages (with "memory" of their sex)	Investigation tools mainly in:
Fibroblasts	Human, rat, mouse	About 10	Cardiovascular, autoimmune
Vascular Smooth Muscle Cells (VSMC)	Human, rat, mouse	About 10	Cardiovascular, Gastroenterology
Resting Lymphocytes	human	-	Immune system and inflammatory diseases
Platelets	human	-	Hematological, Neurodegenerative diseases
Red Blood cells	human	-	Hematological
Freshly isolated cancer cells	human, mouse	10-15	Experimental chemotherapy
Mouse Embryo Fibroblasts (MEFs)	mouse	10-20	Mechanisms of drug toxicity
Keratinocytes	human	10-12	Dermatology
Neuronal cells	mouse, rat	-	Neurodegenerative
HUVEC	human	About 10	vascular

**Le cellule femmine e maschili XX e XY
(e.g. endoteliali, epiteliali, linfociti) si comportano
diversamente in risposta a stress:**

le cellule femminili XX hanno un maggiore potere antiossidante;

**le cellule femminili XX vanno incontro a meccanismi di protezione
(ad es autofagia), mentre le cellule maschili più facilmente vanno
incontro a morte (apoptosi);**

**le cellule XX e XY rispondono diversamente ai farmaci (ad es.
statine, chemioterapici, antivirali).**

**Molti di questi risultati sono stati ottenuti attraverso studi
in vitro, ad indicare che almeno una parte delle differenze
è indipendente dagli ormoni sessuali, ma è basata su
differenze genetiche: cromosomi X e Y.**

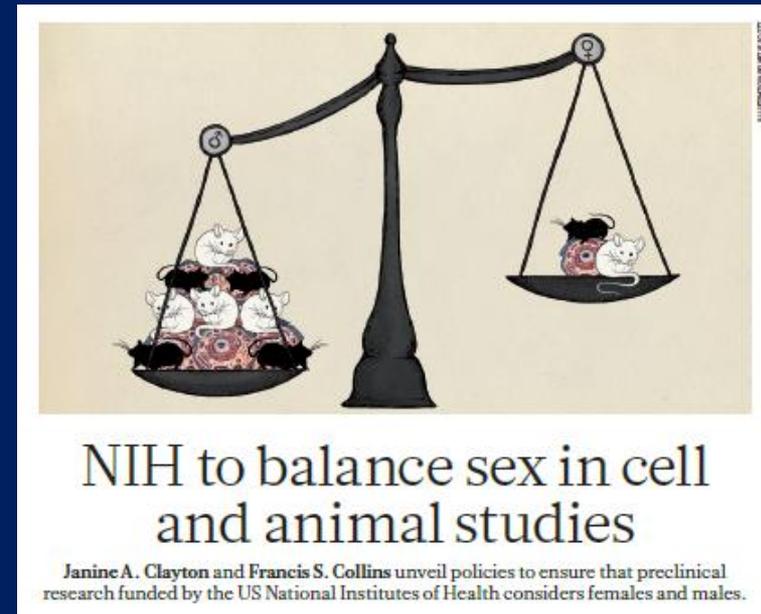
FDA guidelines . General consideration for the clinical evaluation of drugs. Publication No. FDA 77-3040, 1977.

Pin VW. The role of NIH's office of research on women health. Acad. Med. 1994:69:698-702.

The FASEB Journal article fj.201600781R. Published online September 28, 2016.

Considering sex as a biological variable in preclinical research

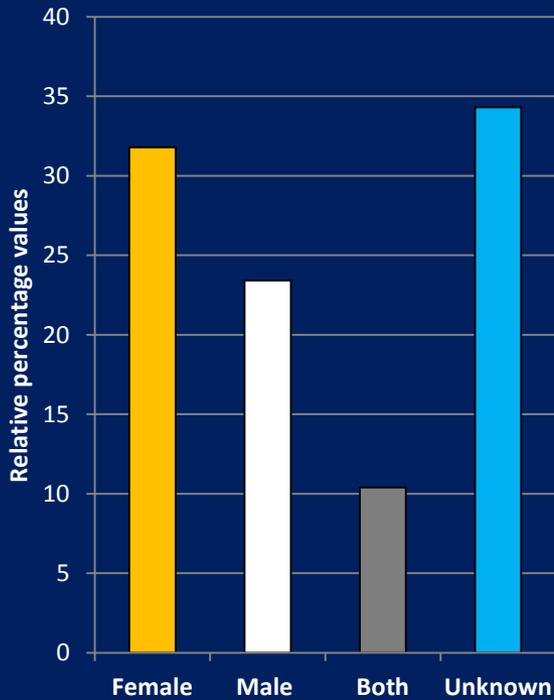
Leah R. Miller,^{*,1} Cheryl Marks,[†] Jill B. Becker,[‡] Patricia D. Hurn,[§] Wei-Jung Chen,[¶] Teresa Woodruff,^{||} Margaret M. McCarthy,[#] Farida Sohrabji,[¶] Londa Schiebinger,^{**} Cora Lee Wetherington,^{††} Susan Makris,^{‡‡} Arthur P. Arnold,^{§§,¶¶} Gillian Einstein,^{||,##,***} Virginia M. Miller,^{†††,‡‡‡} Kathryn Sandberg,^{§§§,¶¶¶} Susan Maier,^{*} Terri L. Cornelison,^{*} and Janine A. Clayton^{*}



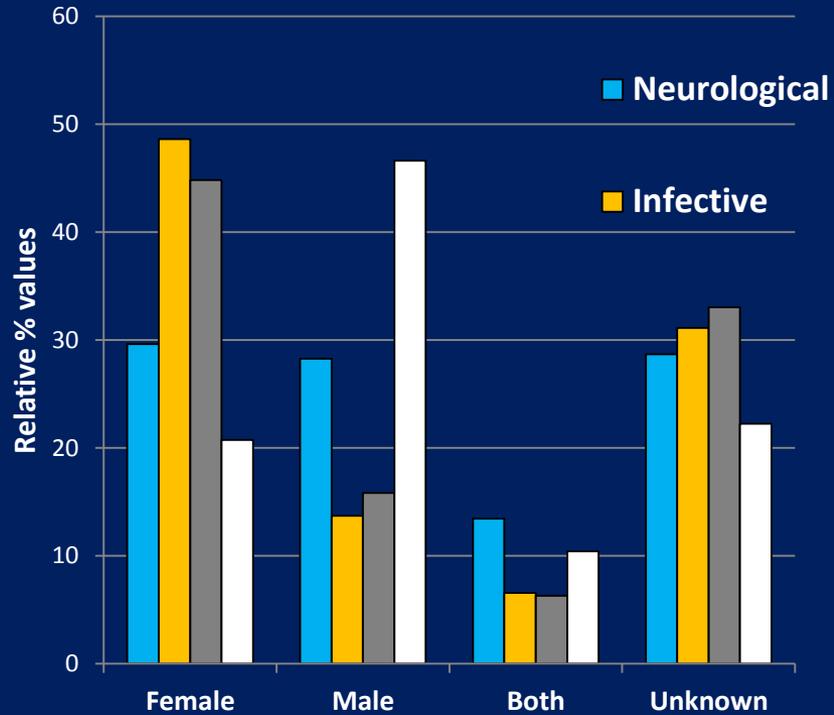
Inclusione bilanciata negli studi preclinici

Preclinical studies Published 1994-2014 (>15.000 papers)

Number of papers



Published information



Modified from Flórez-Vargas et al., 2016

Reporting Sex, Gender, or Both in Clinical Research?

JAMA November 8, 2016 Volume 316, Number 18

Janine Austin Clayton,
MD
Office of Research on
Women's Health,
National Institutes of
Health, Bethesda,
Maryland.

Cara Tannenbaum,
MD, MS
Institute of Gender and
Health, Canadian
Institute of Health
Research, Montréal.

Sex is recognized implicitly as an important factor in clinical research. More work is needed to standardize the way sex and gender are reported and elucidate the way these characteristics function independently and together to influence health and health care. The following recommendations for reporting in research articles may improve understanding and comparability across studies, and help deliver truly personalized medicine: (1) use the terms *sex* when reporting biological factors and *gender* when reporting gender identity or psychosocial or cultural factors; (2) disaggregate demographic and all outcome data by sex, gender, or both; (3) report the methods used to obtain information on sex, gender, or both; and (4) note all limitations of these methods.

60 trials

From April 2016 to July 2016

- solo il 41% dei trials includeva anche donne
- mancanza di una motivazione delle scelte
- nel 57% degli studi non c'era nessun tipo di analisi separata per sesso

**Emily Avery, Jocelyn Clark*

www.thelancet.com Vol 388 December 10, 2016

Sex-related reporting in randomised controlled trials in medical journals

Patologie con differenze di genere

Alcuni esempi

Condizioni di salute	Differenze di genere			esempio
	incidenza	decorso	sintomatologia	
• Malattie Cardiovascolari	Si	Si	Si	Infarto
• Malattie Neurodegenerative	Si	No	No	Alzheimer
• Malattie autoimmuni	Si	Si	No	Lupus
• Malattie infettive	Si	Si	No	Epatite B
• Tumori	Si	Si	No	Melanoma
• Malattie respiratorie	Si	No	No	BPCO, ASMA

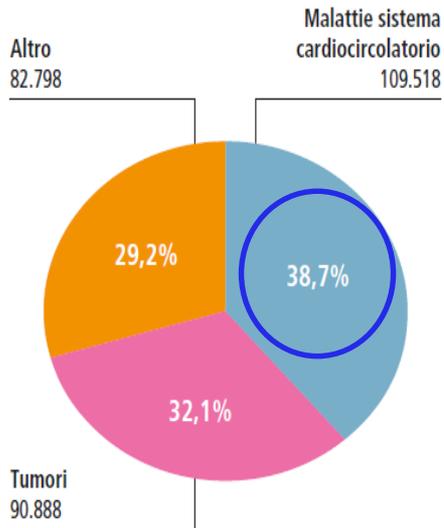


Esempio paradigmatico di “gender differences”: le malattie cardiovascolari

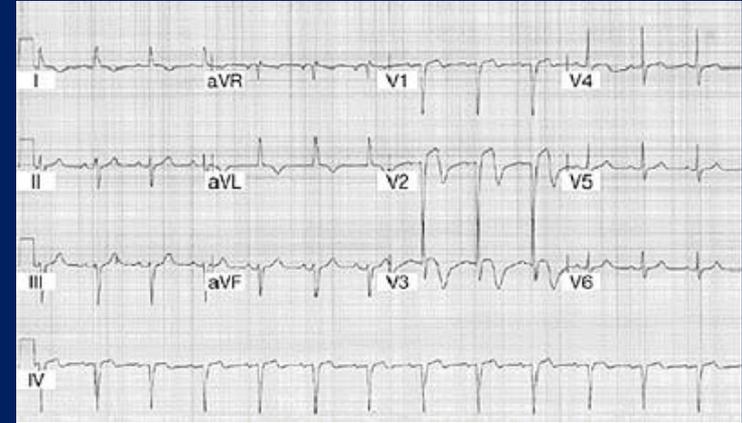
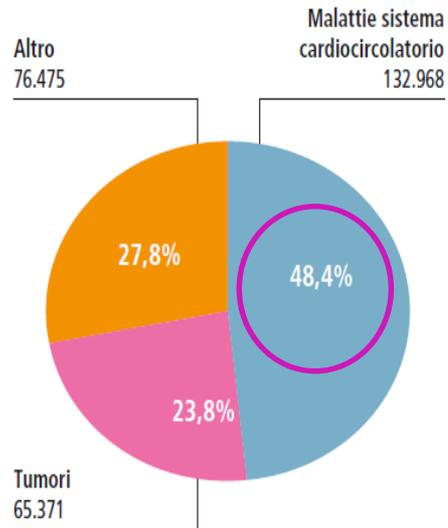
- **La malattia cardiovascolare resta il killer numero uno per la donna e supera di gran lunga tutte le cause di morte.**
- **Le cause possono essere diverse: i) una sottostima dei sintomi da parte della donna e dei medici; ii) un ritardo nella diagnosi e nel trattamento terapeutico; iii) una diversa suscettibilità ai fattori di rischio.**
- **La prognosi nella donna è più severa per pari età ed è maggiore il tasso di esiti fatali sia alla prima manifestazione di malattia che a distanza di tempo.**

Patologie del sistema cardiovascolare

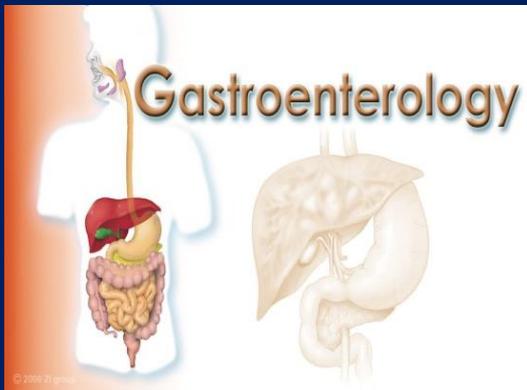
Uomini



Donne



INFARTO ACUTO del MIOCARDIO



OSTEOPOROSI

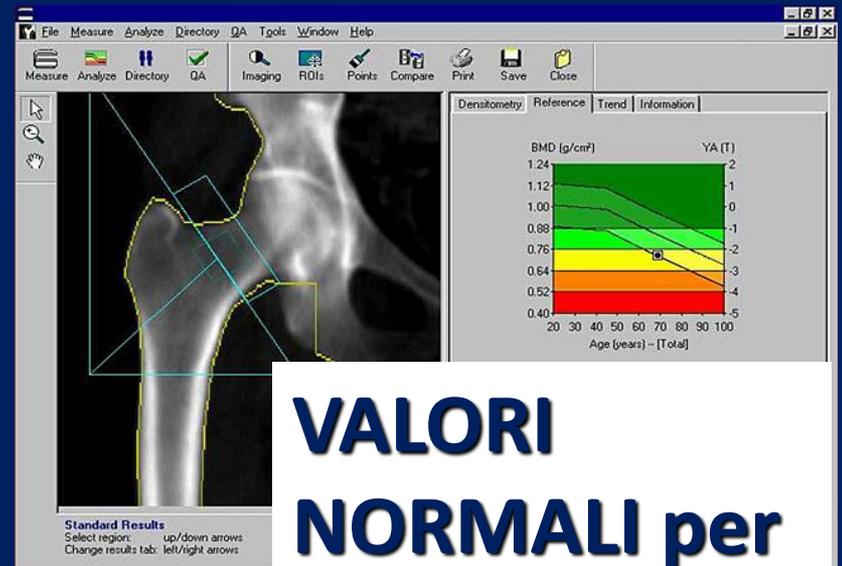
In ITALIA si stima che 4 milioni di donne, ma anche 800.000 uomini, soffrono di osteoporosi e siano pertanto più esposti al rischio di fratture.



La mortalità è maggiore nell'uomo dopo frattura di femore



MAI FATTO!



**VALORI
NORMALI per
gli UOMINI???**

PSICHI LA DEPRESSIONE

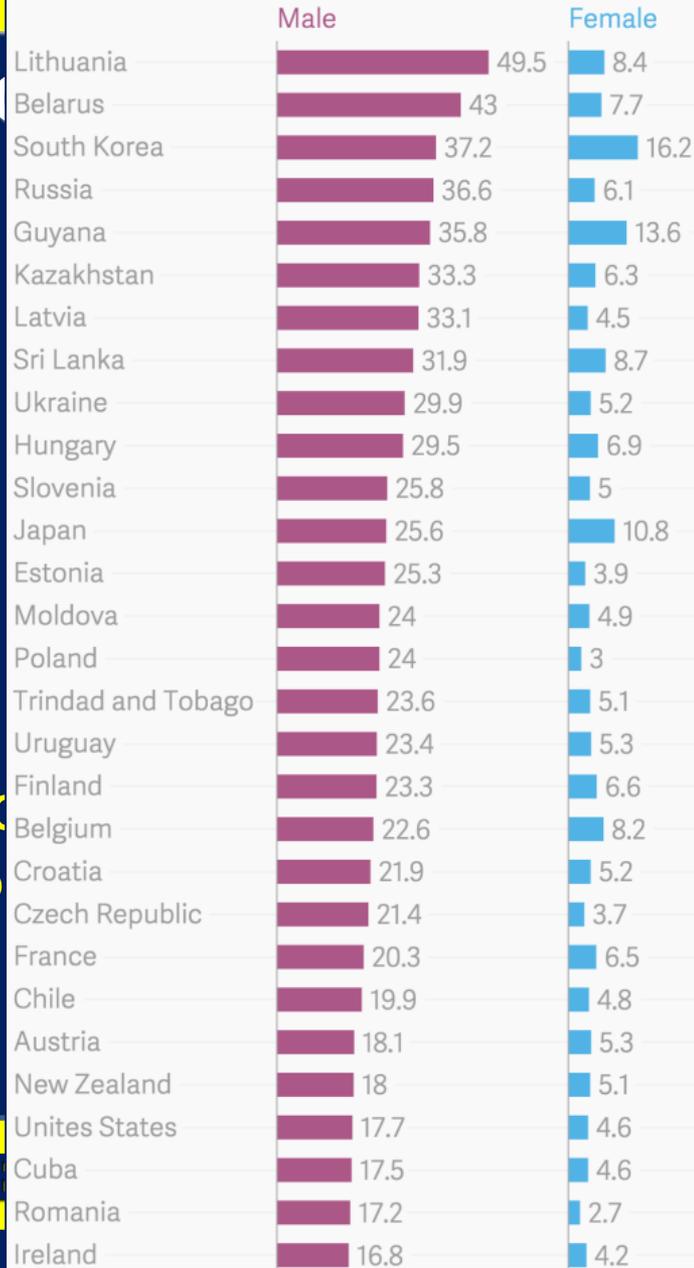


Sintomi utilizzati come indicatori
(DSM - V -Diagnostic Criteria for Major
Depressive Disorder) **non sono**
appropriati per l'uomo



**La DEPRESSIONE
è SOTTOVALUTATA**

Suicide rates per 100,000 in some of the most suicidal countries



OPINION

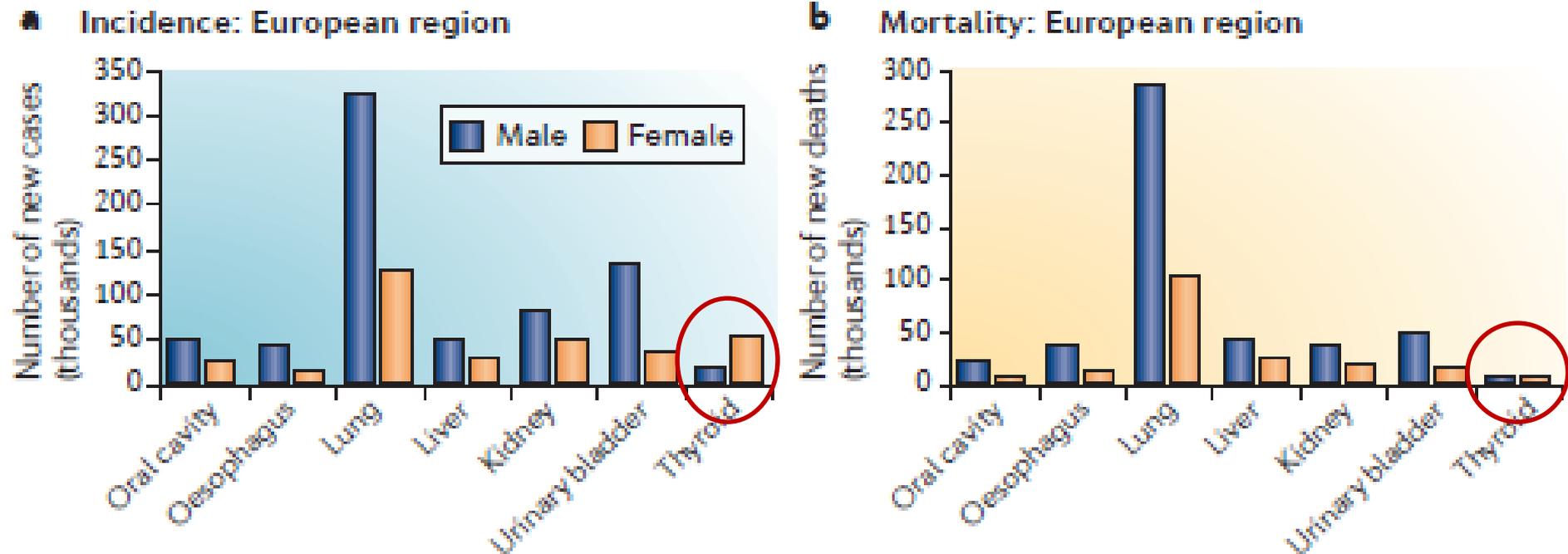
Sexual dimorphism in cancer

Andrea Clocchiatti, Elisa Cora, Yosra Zhang and G. Paolo Dotto

Abstract | The incidence of many types of cancer arising in organs with non-reproductive functions is significantly higher in male populations than in female populations, with associated differences in survival. Occupational and/or behavioural factors are well-known underlying determinants. However, cellular and molecular differences between the two sexes are also likely to be important. In this Opinion article, we focus on the complex interplay that sex hormones and sex chromosomes can have in intrinsic control of cancer-initiating cell populations, the tumour microenvironment and systemic determinants of cancer development, such as the immune system and metabolism. A better appreciation of these

of other tissues, such as breast, colon, skin, endometrial and bladder, even though in these cases auto-production by cancer cells may be more important than pituitary secret

Relative to protein hormone more abundant information exists on the effect of sex steroid hormones on cancer development in non-reproductive organs. These hormones, being soluble, can enter the plasma membrane of target cells and interact directly with intracellular receptors that can translocate to the nucleus to affect gene expression. The action of these hormones extends to the epigenetic level, to DNA methylation and chromatin conformation¹⁷.

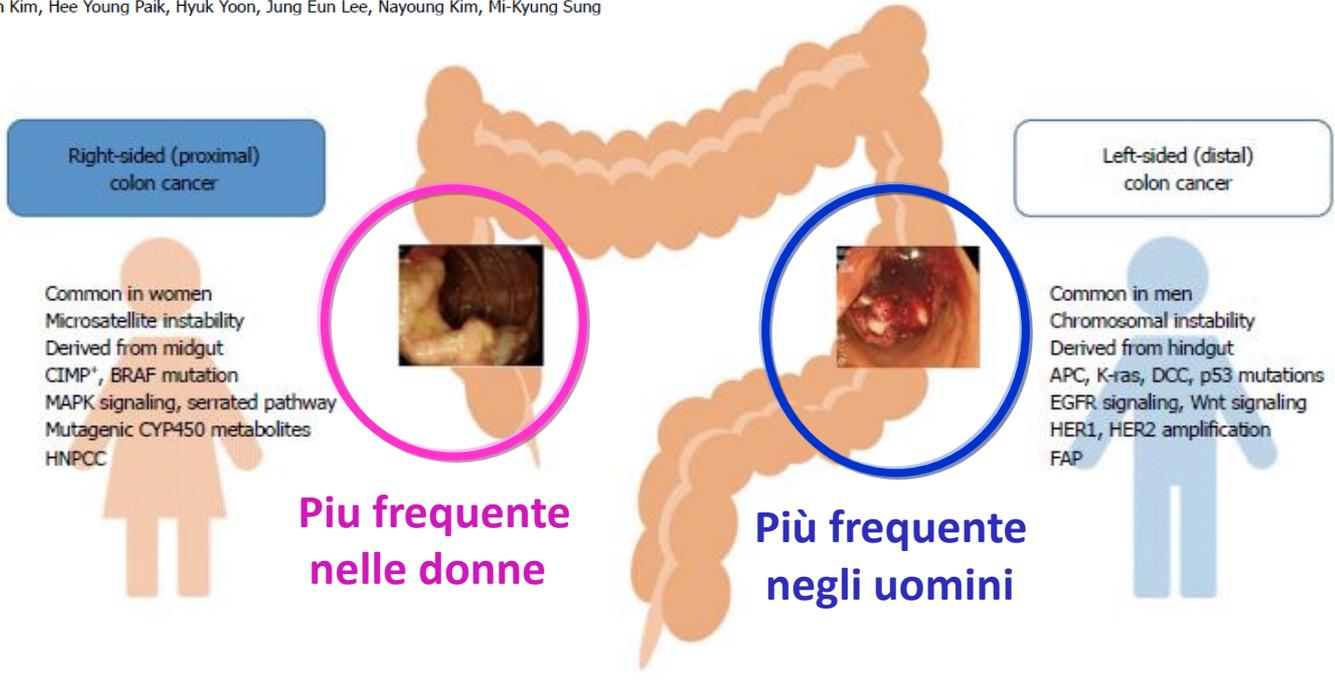


Carcinoma del colon

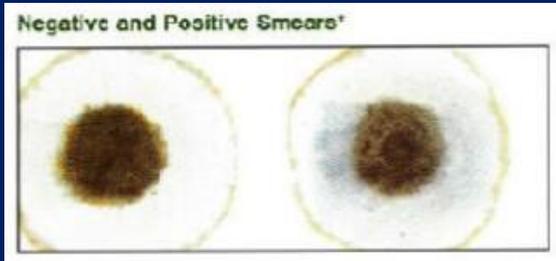
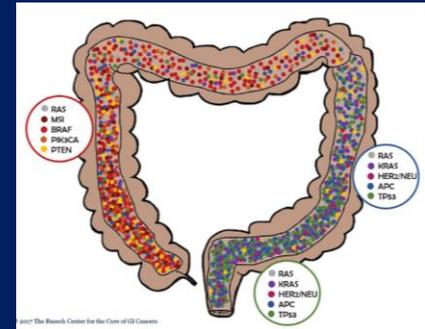
2015 Advances in Colorectal Cancer

Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk

Sung-Eun Kim, Hee Young Paik, Hyuk Yoon, Jung Eun Lee, Nayoung Kim, Mi-Kyung Sung



Women are more prone than men to right-sided colon cancer, which is associated with different mutations and a more aggressive form of neoplasia compared to left-sided colon cancer.



Sangue occulto nella feci negativo!!
 Individuare corretti valori soglia
RITARDO di DIAGNOSI !!!!

Gender differences in incidence and outcomes of urothelial and kidney cancer

rokh F. Shariat

VOLUME 12 | OCTOBER 2015

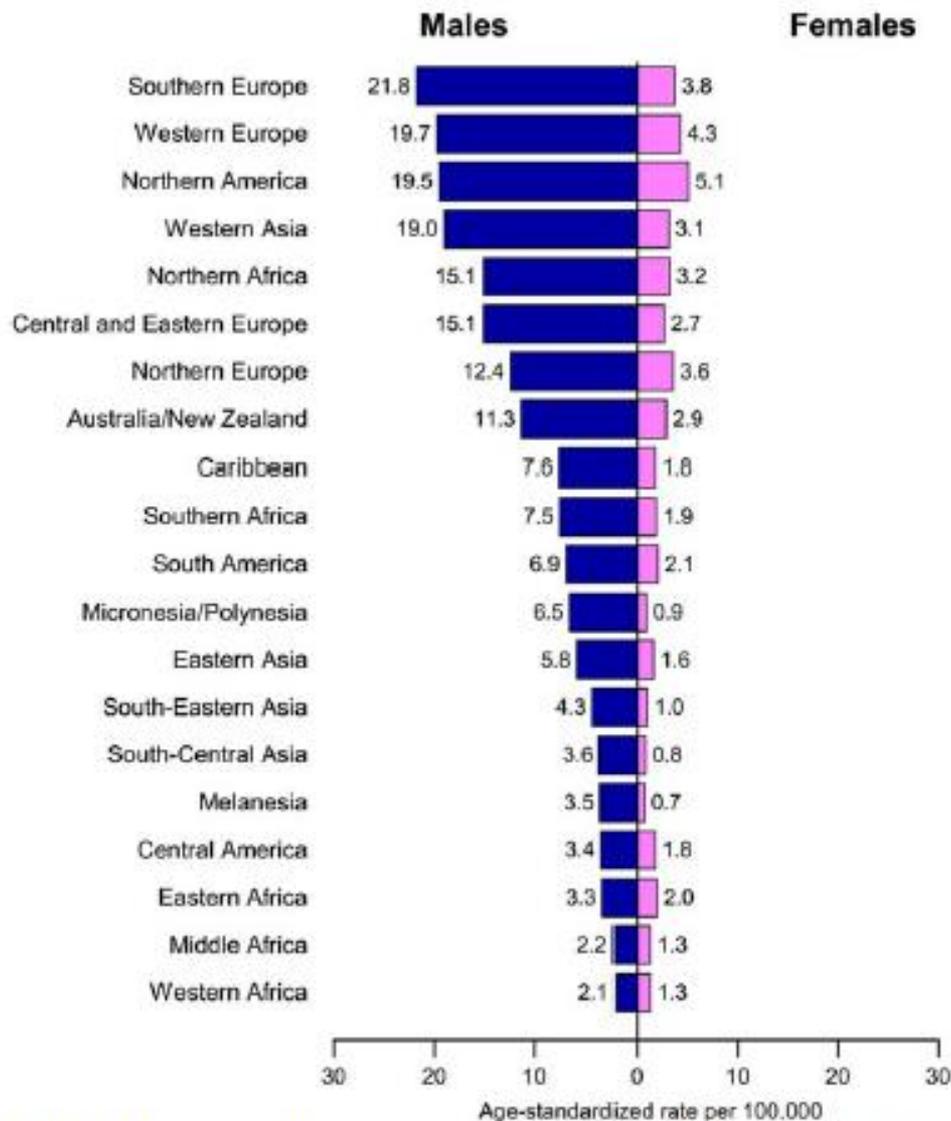


FIGURE 13. Urinary Bladder Cancer Incidence Rates by Sex and World Area.

Negli uomini:

- 40-60 anni numero doppio di diagnosi
- Tumori più aggressivi
- Aumentati livelli di geni correlati all' infiammazione
- Androgeni : effetto di promozione del tumore
- Estrogeni: effetto protettivo

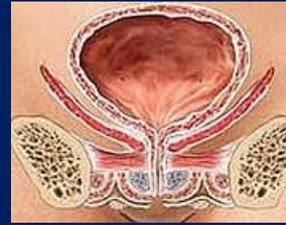
Hematuria

For the boards...



Gital Karamchandani-Patel, MD
Jump to first page

UROLOGIA



**INFEZIONI?
CANCRO della VESCICA?**

RITARDO nella DIAGNOSI :

Uomo: 73,6 gg -- Donna: 85,4 gg $p < 0.001$

15% Donne ritardo > 6 mesi; 25 % Donne ritardo > 9 mesi

PROGNOSI e qualità della vita

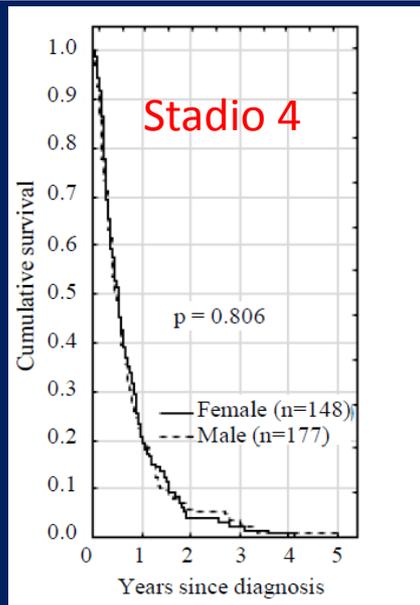
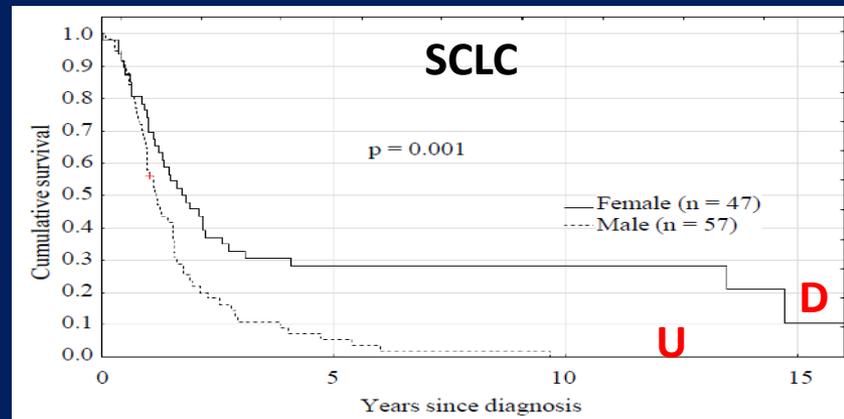
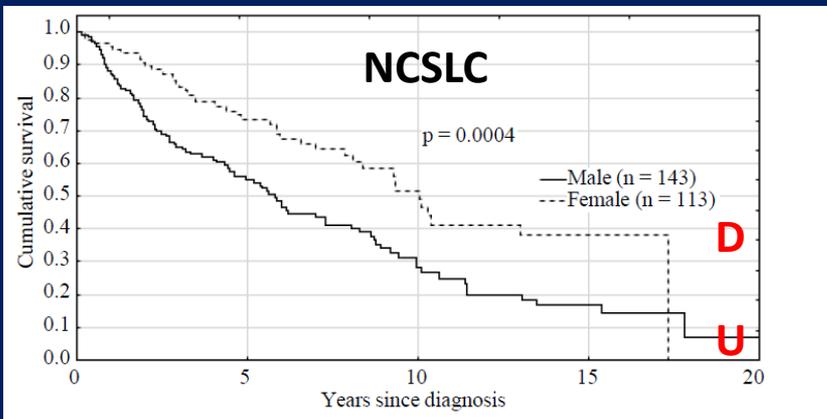
- PEGGIORE nella DONNA

Cancer 2014,120:555-61

Gender-Related Survival in Different Stages of Lung Cancer—A Population Study over 20 Years

Open Journal of Internal Medicine, 2014, 4, 47-58

Gunnar Svensson^{1,2*}, Sven-Börje Ewers³, Ola Ohlsson¹, Håkan Olsson^{2,3}



Da uno studio svedese su 1497 pazienti (1989-2008)

La sopravvivenza è migliore nelle donne negli stadi 1-3 di NSCLC, ma non nello stadio 4.

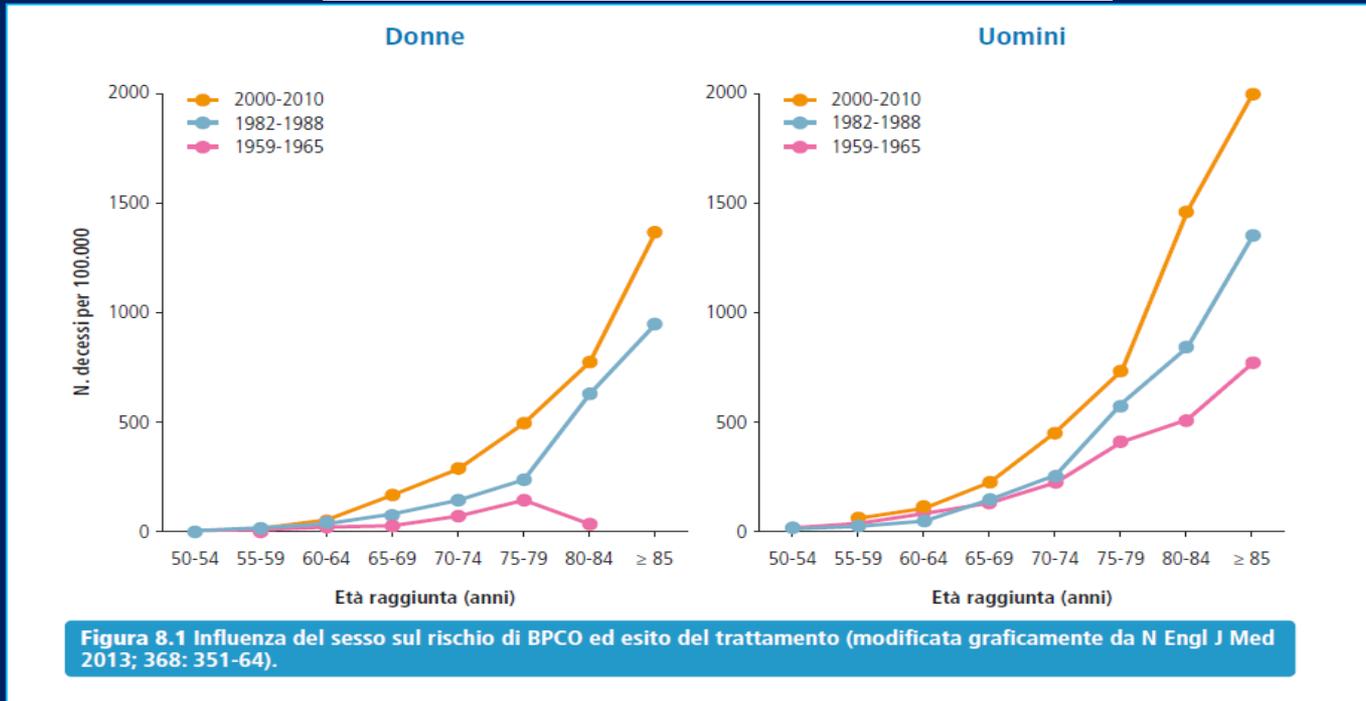
La migliore prognosi per le donne è confermata anche per SCLC e adenocarcinoma.

Un fattore rilevante per tutti è lo stato generale di salute.

Patologie polmonari

sono in aumento nelle donne, principalmente a causa dell'abitudine al fumo

Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)



Lung Cancer mortality per 100,000 man/woman-years rapporto M/F

1977-1986

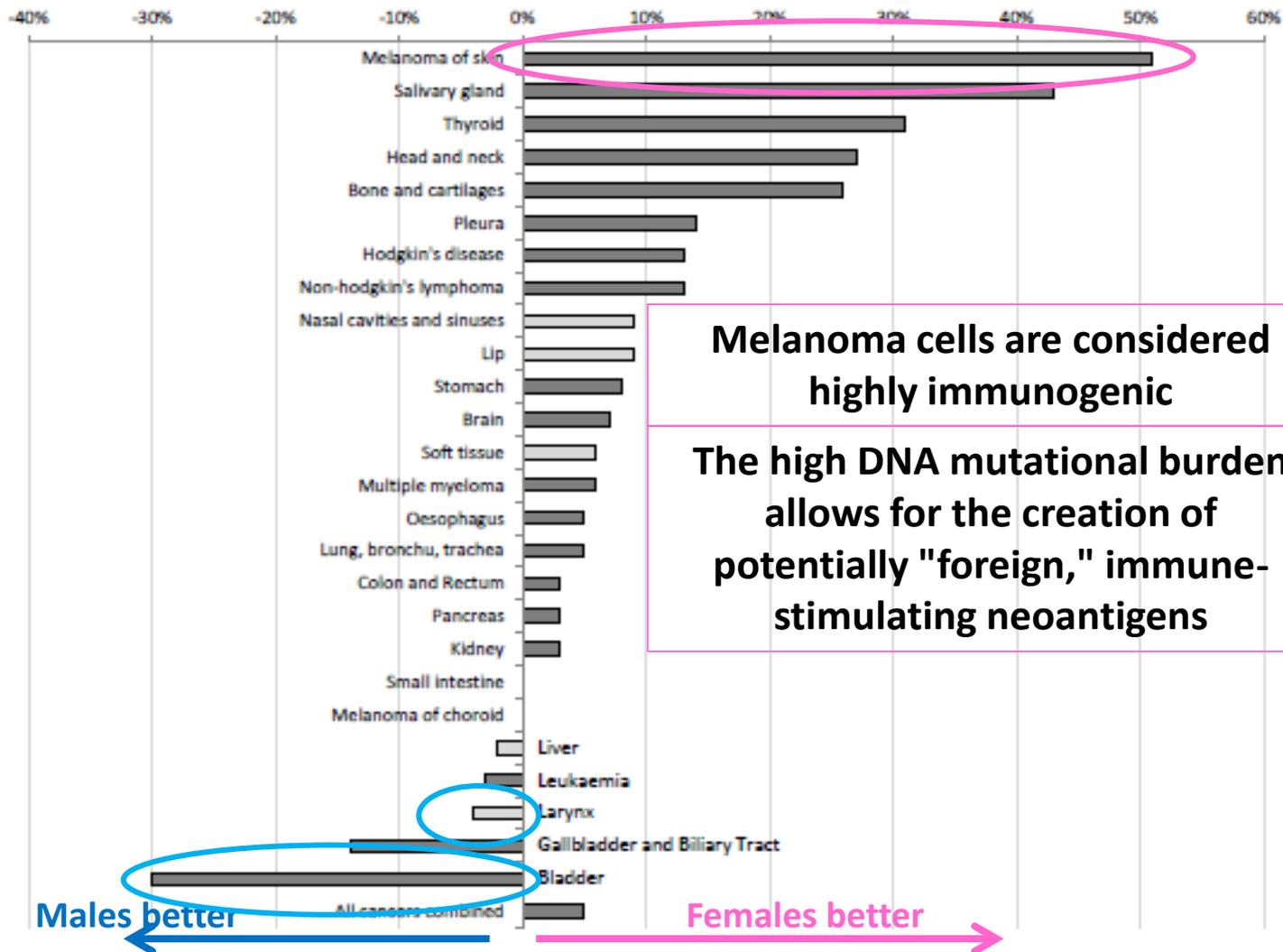
3.30

1987-1996

2.33

1997-2006

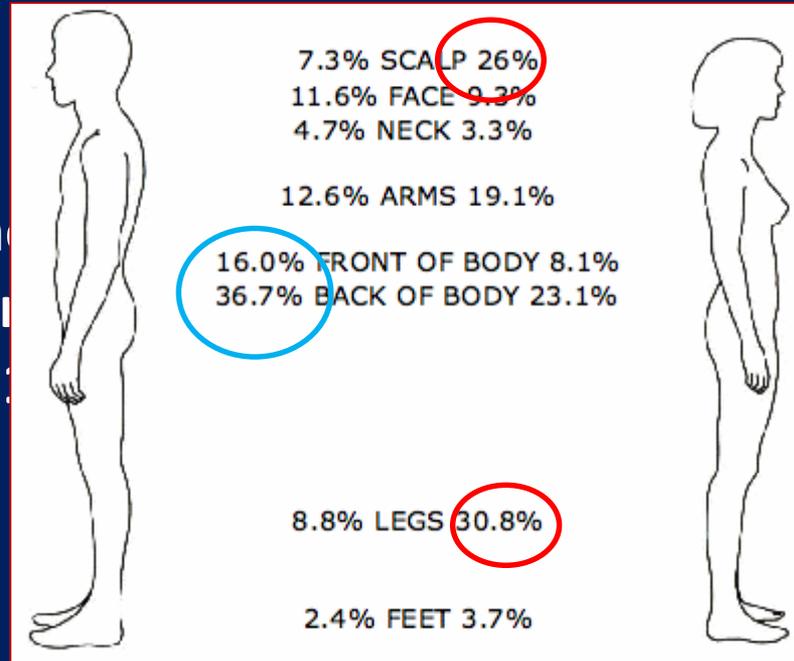
1.82



da Micheli et al. Eur J Cancer 45:1017-27,2009. Dati EUROCARE 4

Melanoma

- Localizzazione (arti nelle donne, tronco nell'uomo)



In Europa il melanoma è il 5° tumore maligno

l'1-2% di tutti i tumori si registrano in Italia.

- Propensione alla disseminazione (minore nelle donne)
- Risposta alla terapia (35-40 % migliore nelle donne)
- Sopravvivenza (4 volte maggiore nella donna)

BRIEF COMMUNICATION

Gender Disparity and Mutation Burden in Metastatic Melanoma

Sameer Gupta, Mykyta Artomov, Willi...

Affiliations of authors: Wellman Center for Photomedicine, Department of Dermatology (SG, HT); Analytic and Translational Genetic Unit, Massachusetts General Hospital; Chemical Biology Department, Harvard University, Cambridge, MA (MA); School of Public Health, Harvard University, Cambridge, MA (WG).

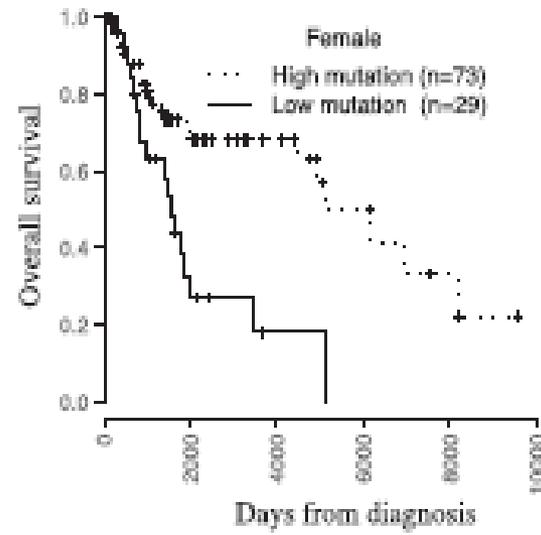
Correspondence to: Hensin Tsao, MD, PhD, 50 Staniford Street, Boston, MA 02114 (tsao@rics.bwh.harvard.edu)

Abstract

Gender differences in melanoma incidence and outcome have not been fully explained. We hypothesized that tumors are genetically diverse in 266 metastatic melanomas (102 women and 164 men). We found a statistically significantly greater burden of missense mutations in men (male-to-female ratio [M:F] = 1.85, 95% confidence interval [CI] 1.45-2.35). We also found available data from a separate melanoma exome cohort (n = 1,000) that men (male median 393 vs female median 259; M:F = 1.59, 95% CI 1.35-1.87) have a greater burden of missense mutations with increasing log-transformed missense mutation count (log₂ + 1 samples). Our analyses demonstrate for the first time a gender disparity in melanoma mutation burden.

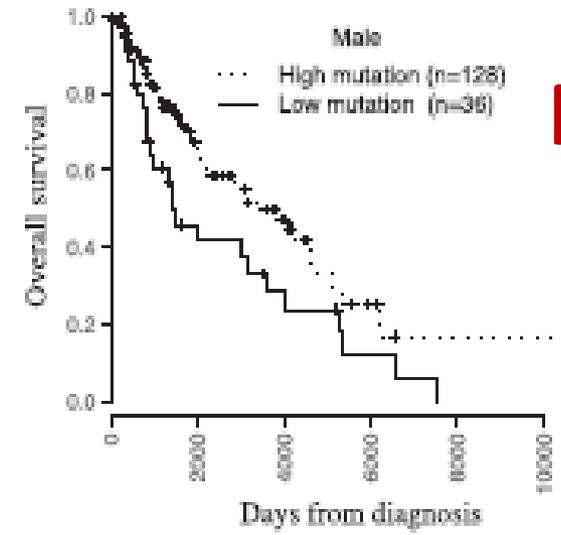
“high mutation” > 130 mut

F



Mutation	Time interval				
	0-2000	2000-4000	4000-6000	6000-8000	8000-10000
High (n=73)	17/73	1/27	3/16	2/7	1/3
Low (n=29)	15/29	2/6	1/1	0/0	0/0

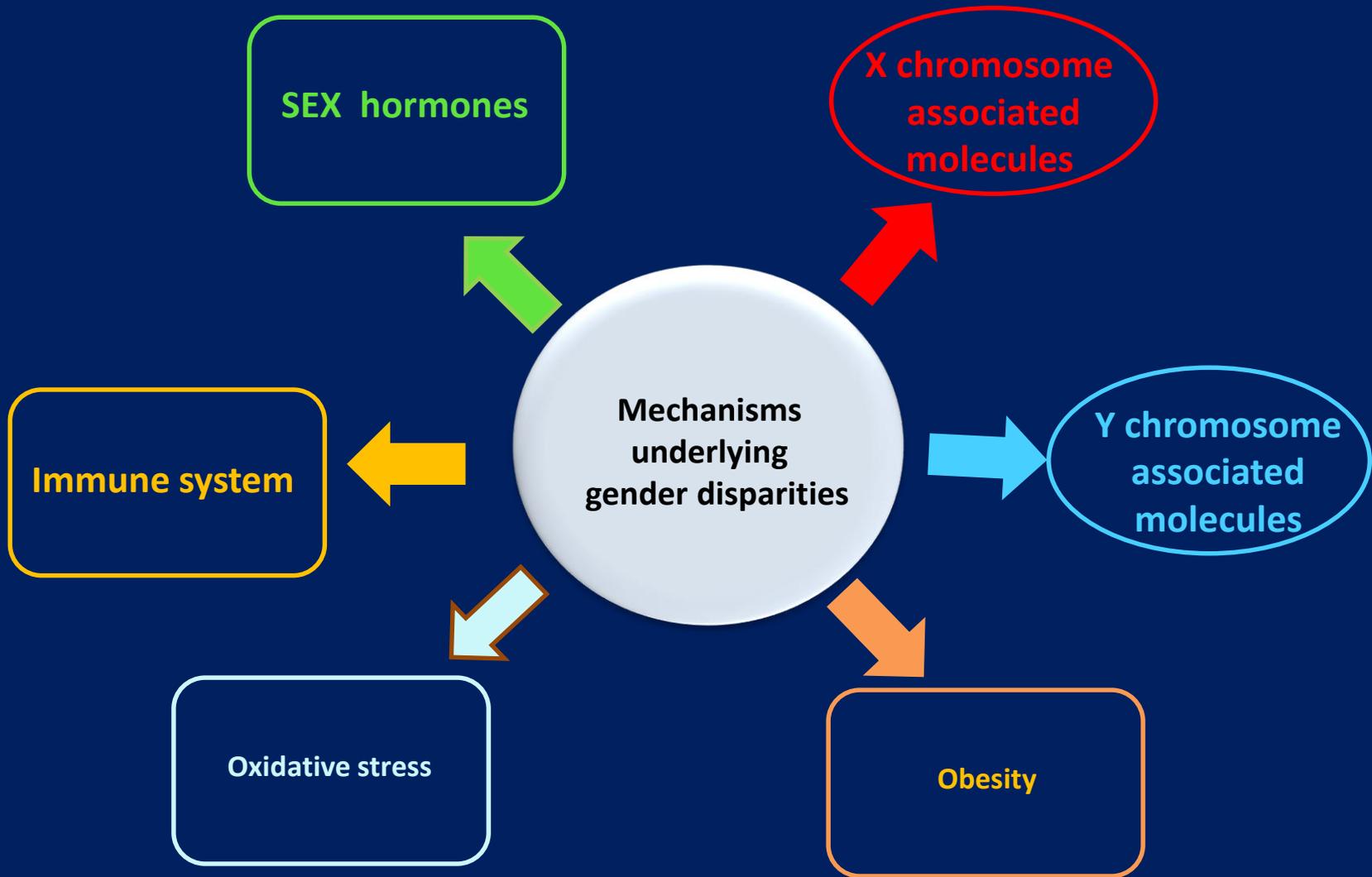
M



Mutation	Time interval				
	0-2000	2000-4000	4000-6000	6000-8000	8000-10000
High (n=128)	56/128	11/52	6/20	1/4	0/1
Low (n=36)	17/36	4/11	2/6	2/3	0/0

Per “high mutation” sopravvivenza media 167.9 mesi per le donne e 112.6 per gli uomini.

- Gli uomini accumulano un maggior numero di mutazioni: M:F 1.85
- Presenza di mutazioni vantaggiosa per le donne su OS
- Risposta immunitaria meno efficace nell'uomo

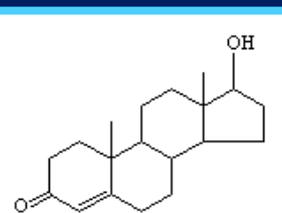
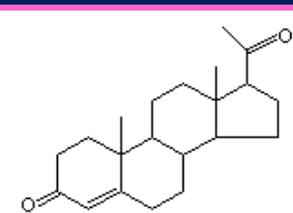
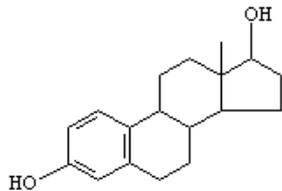


Differenze nella risposta immunitaria tra donne e uomini

Gli ormoni sessuali

Gli ormoni sessuali svolgono le loro funzioni interagendo con recettori specifici presenti sulla superficie cellulare.

Linfociti e cellule mieloidi esprimono recettori per gli estrogeni, per androgeni e per il progesterone.



Estrogeni

- Alte dosi: effetto antinfiammatorio
- Basse dosi: effetto pro-infiammatorio

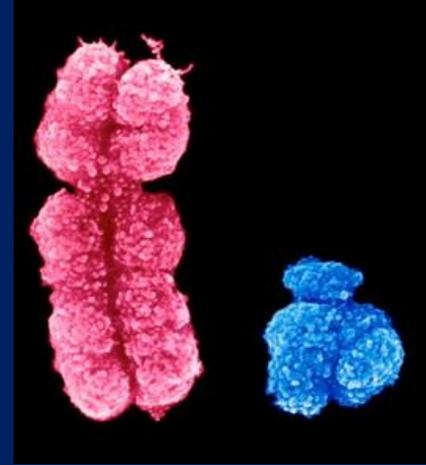
Progesterone

- Effetto antinfiammatorio

Androgeni

- Effetto immunosoppressivo

Cromosomi sessuali



Le femmine di mammifero possiedono due copie di cromosoma X in ciascuna cellula (a differenza dei maschi, che portano un X e un Y).

- La trascrizione dei geni presenti in entrambi i cromosomi X porterebbe ad una pericolosa sovraespressione dei loro prodotti, che viene così evitata inattivandone uno dei due.
- Nella quasi totalità dei mammiferi, il cromosoma da disattivare viene scelto a caso fra i due disponibili, e cellule diverse di uno stesso organismo possono avere un differente X attivo (e, conseguentemente, l'espressione di **alleli** diversi per geni presenti in **eterozigosi** sui due cromosomi). **Creazione di un MOSAICO.**

Differenze nella risposta immunitaria tra donne e uomini

Fattori genetici: i cromosomi sessuali

Inattivazione del cromosoma X e mosaicismo

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

In presenza di mutazioni X-linked → nella donna solo una quota
delle cellule sarà portatrice della mutazione,
negli uomini tutte le cellule

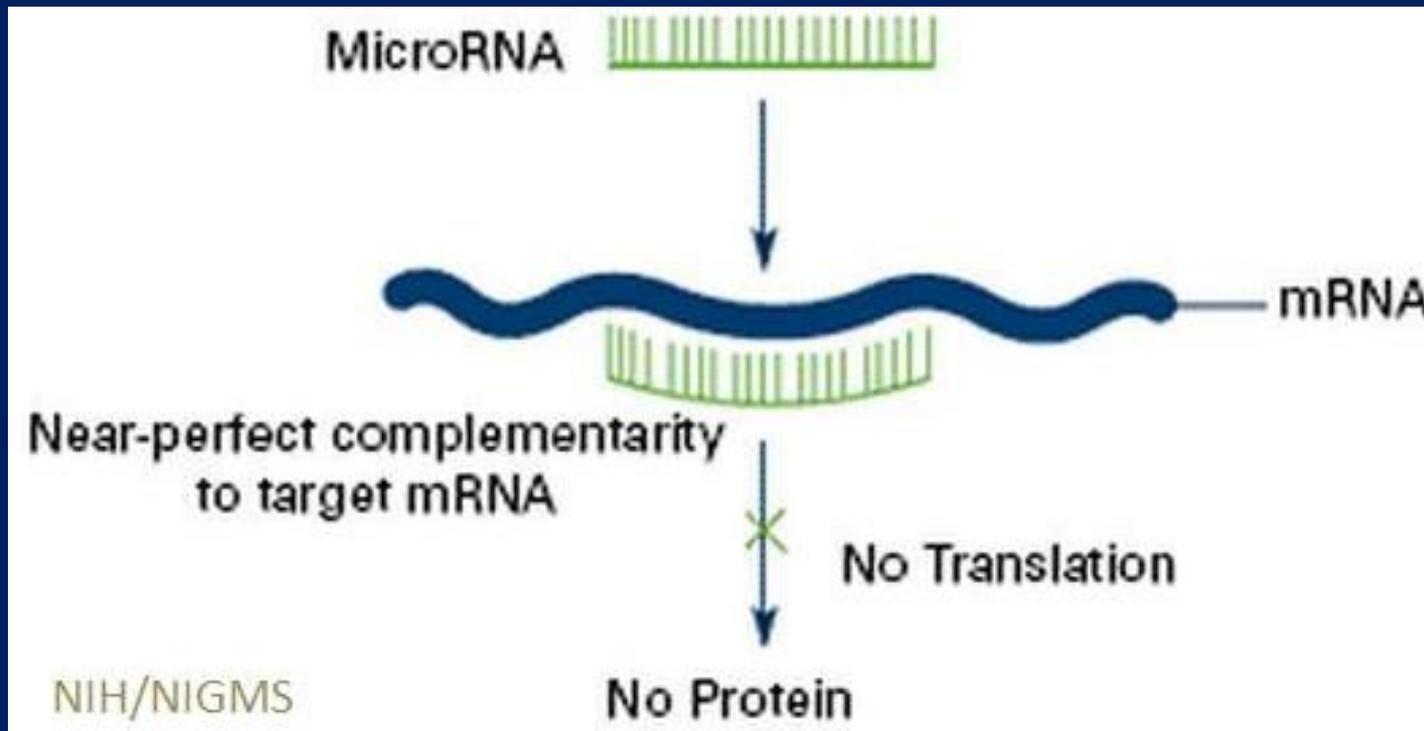
Il cromosoma X contiene numerosi geni coinvolti nella risposta
immunitaria es. *TLR7, FOXP3, CD40L, IRAK1*

Epigenetica

- L'**epigenetica** (dal **greco** *επί*, epì = "sopra" e *γεννητικός*, gennetikòs = "relativo all'eredità familiare") si riferisce ai cambiamenti che influenzano il **fenotipo** senza alterare il **genotipo**.
- Un segnale epigenetico è un cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività.

MicroRNA

I microRNA (miRNA) sono piccole molecole di RNA non codificante a singolo filamento (circa 20-22 nucleotidi) principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale.

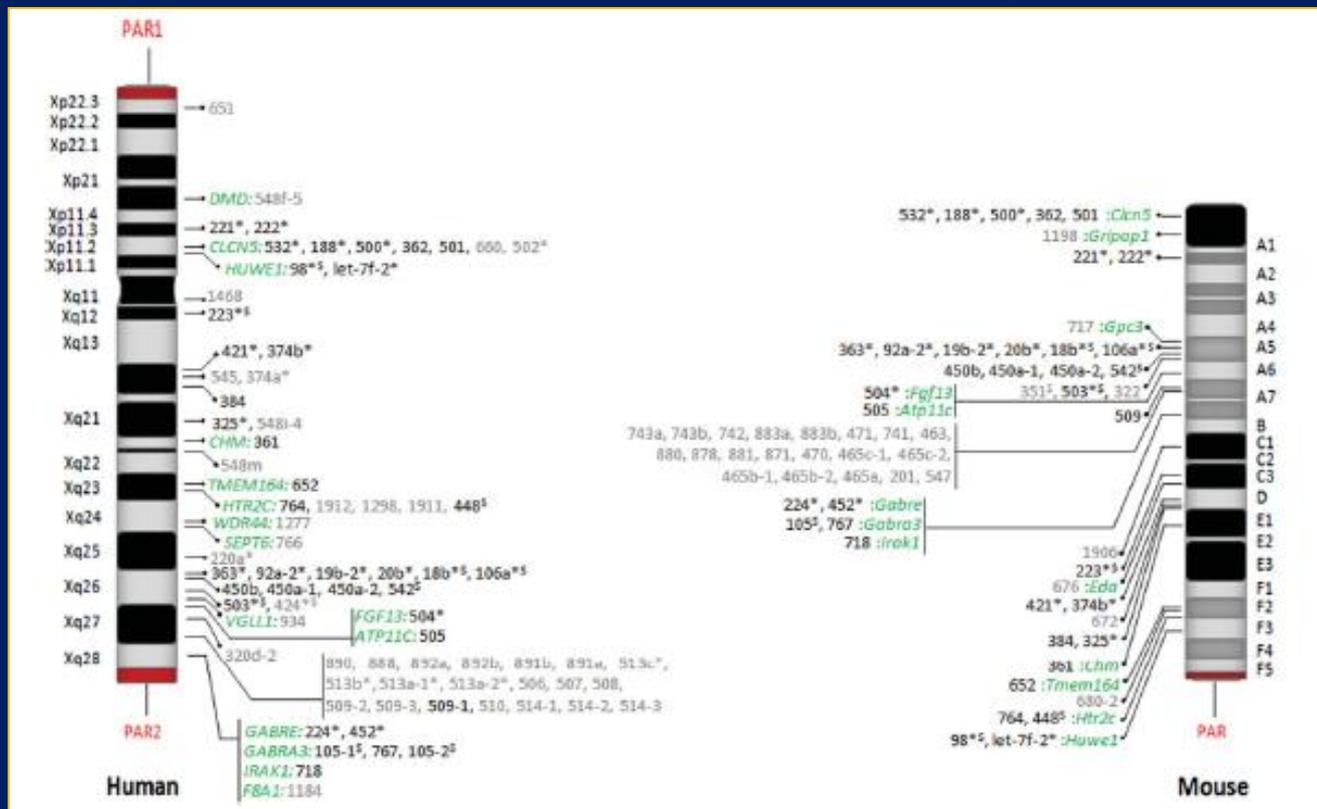


X-chromosome-located microRNAs in immunity: Might they explain male/female differences?

The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females

Iris Pinheiro¹⁾²⁾, Lien Dejager¹⁾²⁾ and Claude Libert^{1)2)*}

According to recent data, the human X chromosome has about 120 miRNAs and approx 40 are common between human and mouse. This suggests that these miRNAs have specific roles. The human Y chromosome includes just 2 miRs

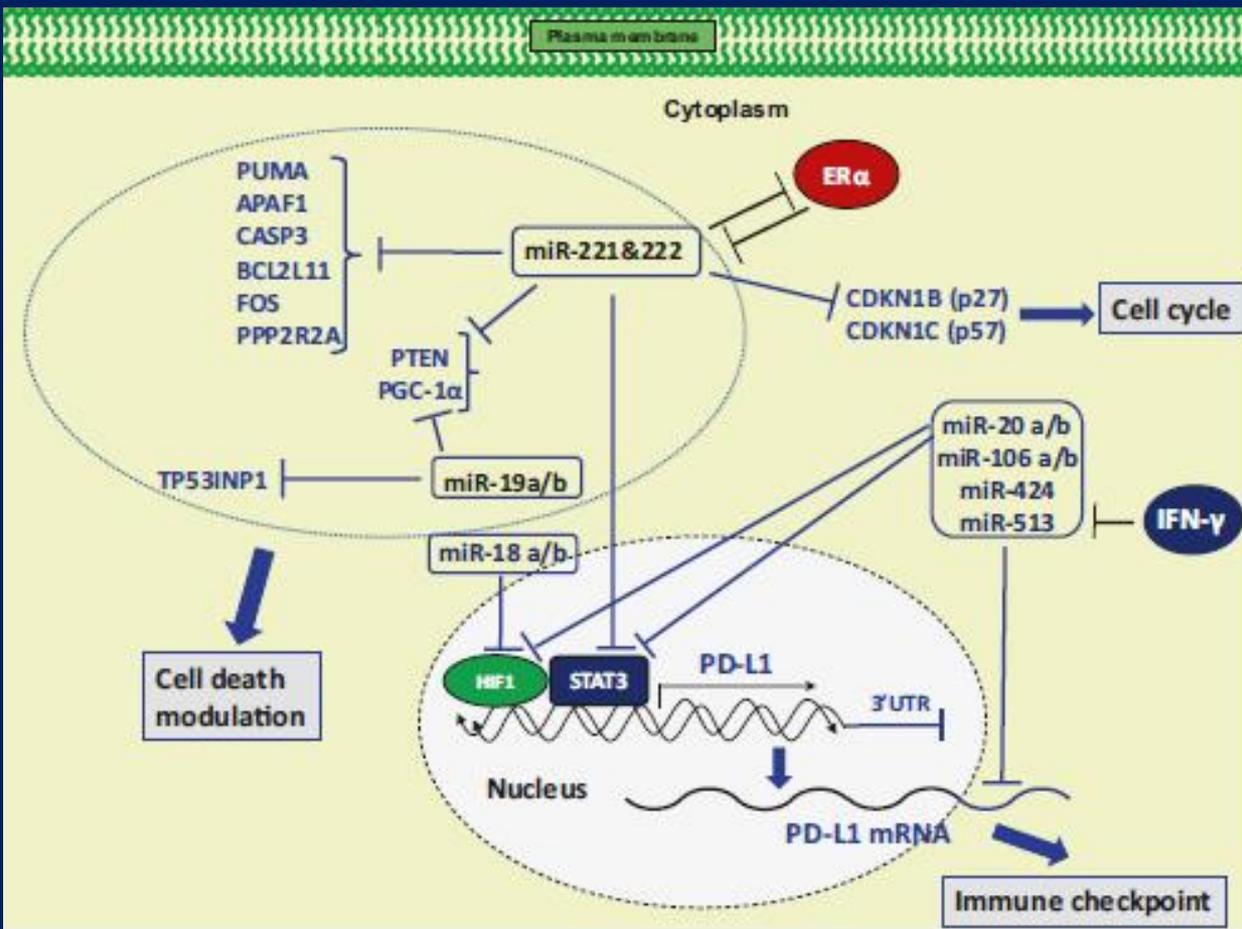


PERSPECTIVE

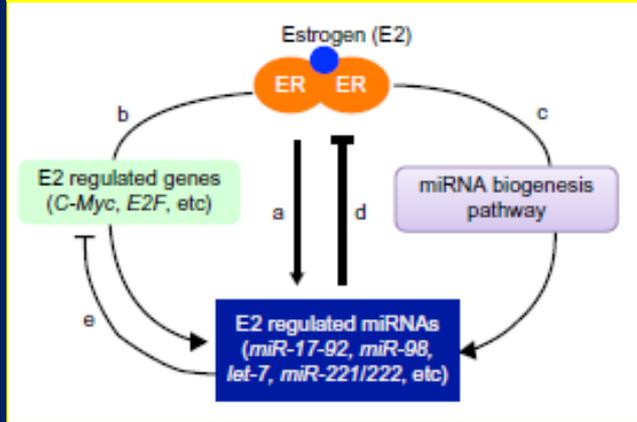


Sex disparity in cancer: roles of microRNAs and related functional players

Alessandra Carè¹ · Maria Bellenghi¹ · Paola Matarrese¹ · Lucia Gabriele² · Stefano Salvioli³ · Walter Malorni¹



Estrogen regulation of miRNA expression Dai & Ahmed, 2014



SeXX matters in immunity

J.G. Markle¹ and E.N. Fish^{2,3}

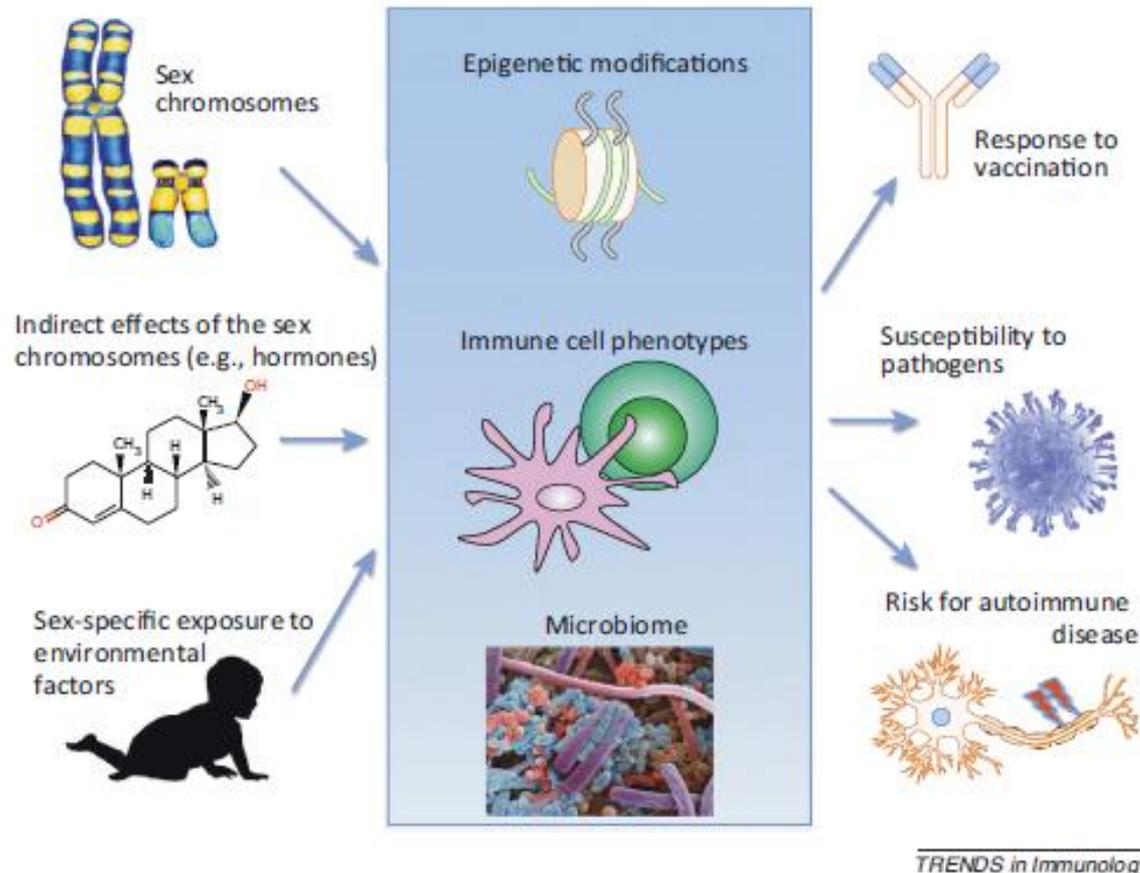
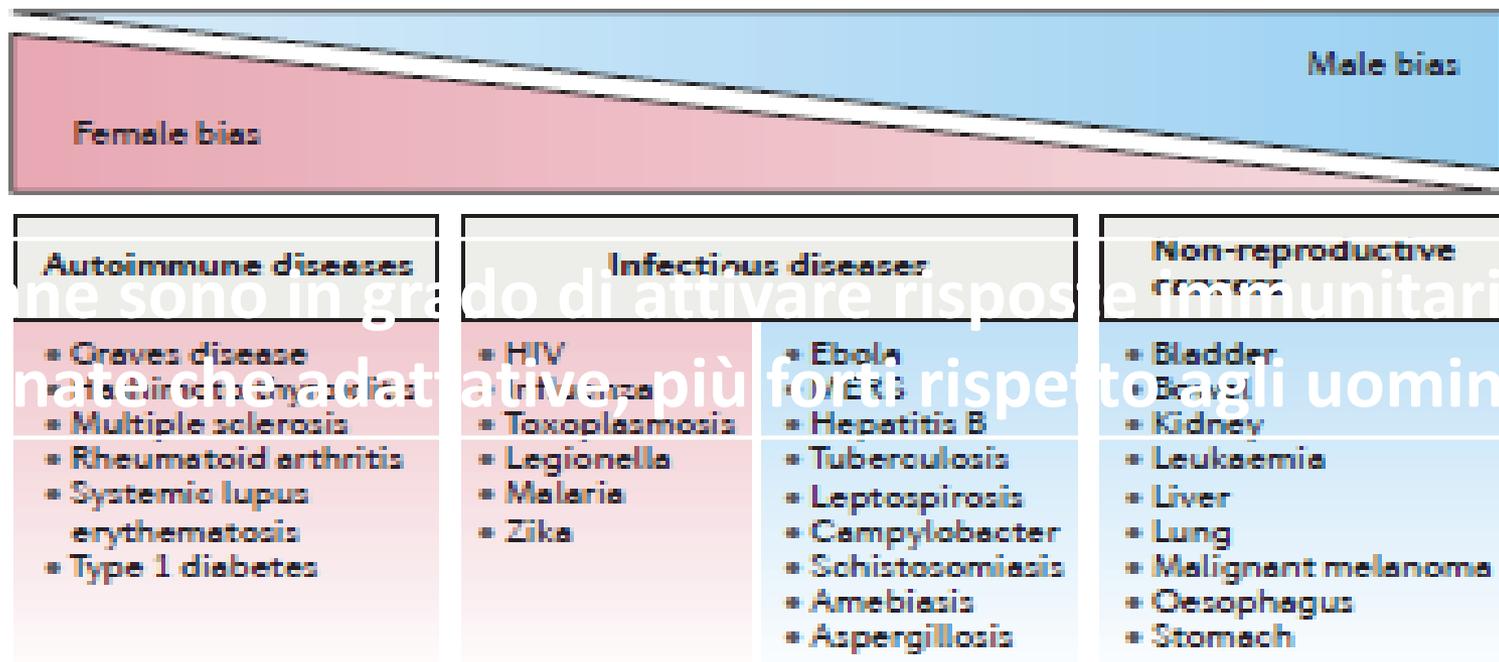


Figure 1. Upstream determinants, mechanisms of action, and downstream consequences of sex-specific immune responses. Scheme illustrating that sex-specific factors directly contribute to an immunophenotype. Among the sex-specific determinants of immunity are the direct effects of sex-chromosome-encoded genes, the effects of sex hormones, and environmental exposures. These factors may influence DNA methylation and chromatin remodeling, among other epigenetic modifications. These sex-specific determinants have been shown to determine microbiome composition and potently influence immune cell phenotypes, through relations that may be bidirectional. The results of altered immune cell function include sex-specific responses to vaccination, susceptibility to pathogens, and risk for autoimmune diseases.

Sex differences in immune responses

Sabra L. Klein¹ and Katie L. Flanagan²

Abstract | Males and females differ in their immunological responses to foreign and self-antigens and show distinctions in innate and adaptive immune responses. Certain immunological sex differences are present throughout life, whereas others are only apparent after puberty and before reproductive senescence, suggesting that both genes and hormones are involved. Furthermore, early environmental exposures influence the microbiome and have sex-dependent effects on immune function. Importantly, these sex-based immunological differences contribute to variations in the incidence of autoimmune diseases and malignancies, susceptibility to infectious diseases and responses to vaccines in males and females. Here, we discuss these differences and emphasize that sex is a biological variable that should be considered in immunological studies.



Le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie, sia innate che adattative, più forti rispetto agli uomini.

BIOMEDICAL RESEARCH

Sexes deal differently with infection

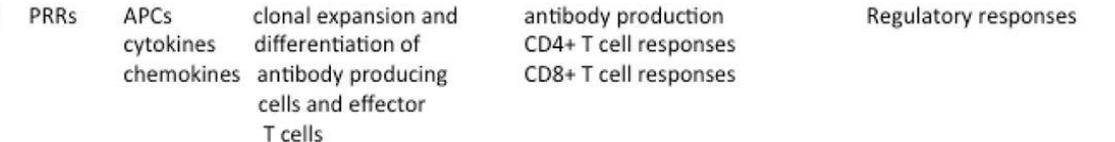
Quir

outcome

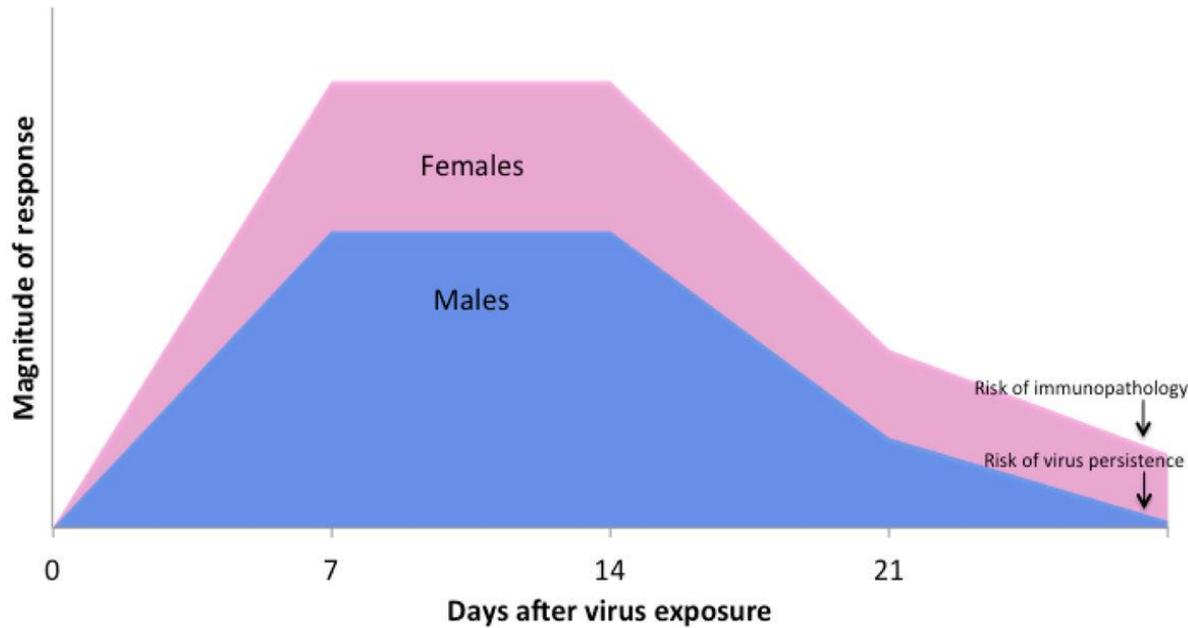


BY SARI

effectors



The research suggests that of vaccinated targeted Hints tion dif time. In hastily was link



Personalizzazione

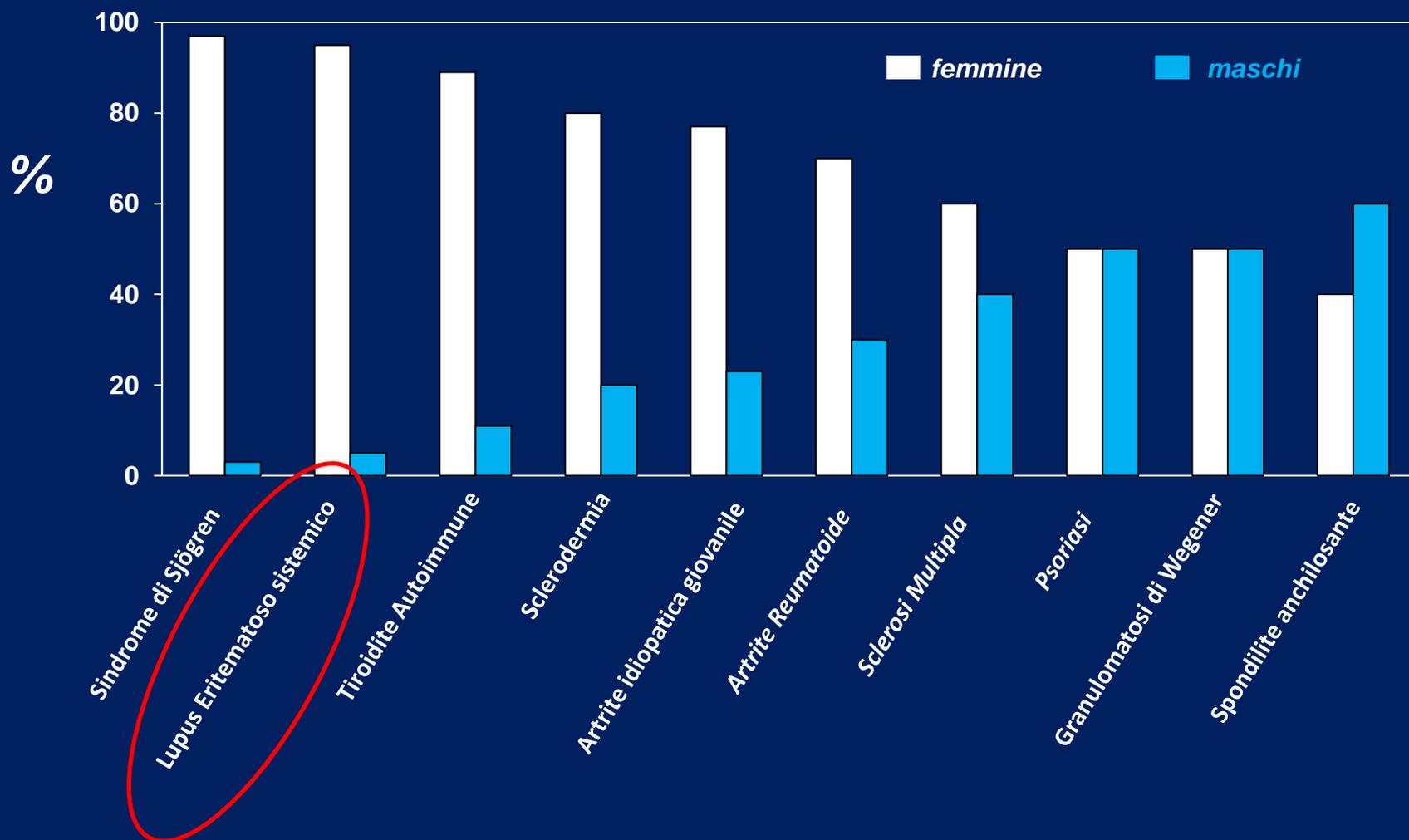
In generale le donne sviluppano un titolo anticorpale più alto in risposta ai vaccini. In alcuni casi, ad es., Vaccini anti-influenza, epatite A e B, febbre gialla, rosolia, la risposta è almeno due volte più alta.

Un caso emblematico è quello della vaccinazione contro l'Herpes simplex virus type 2 (HSV-2) risultata inefficace. Una analisi successiva effettuata sulla base di una corretta separazione dei due sessi ne ha mostrato l'efficacia nel 73% delle donne e solo nell'11% degli uomini.

Senza una corretta stratificazione, esiste sempre il rischio di un'errata interpretazione dei risultati.



Malattie autoimmuni



Systemic Lupus Erythematosus

Ruolo degli estrogeni nell'insorgenza e attività di malattia

Variazione del rapporto F:M con l'età

età fertile F:M = 9:1

età prepubere F:M = 2:1

età postmenopausale F:M = 3:1

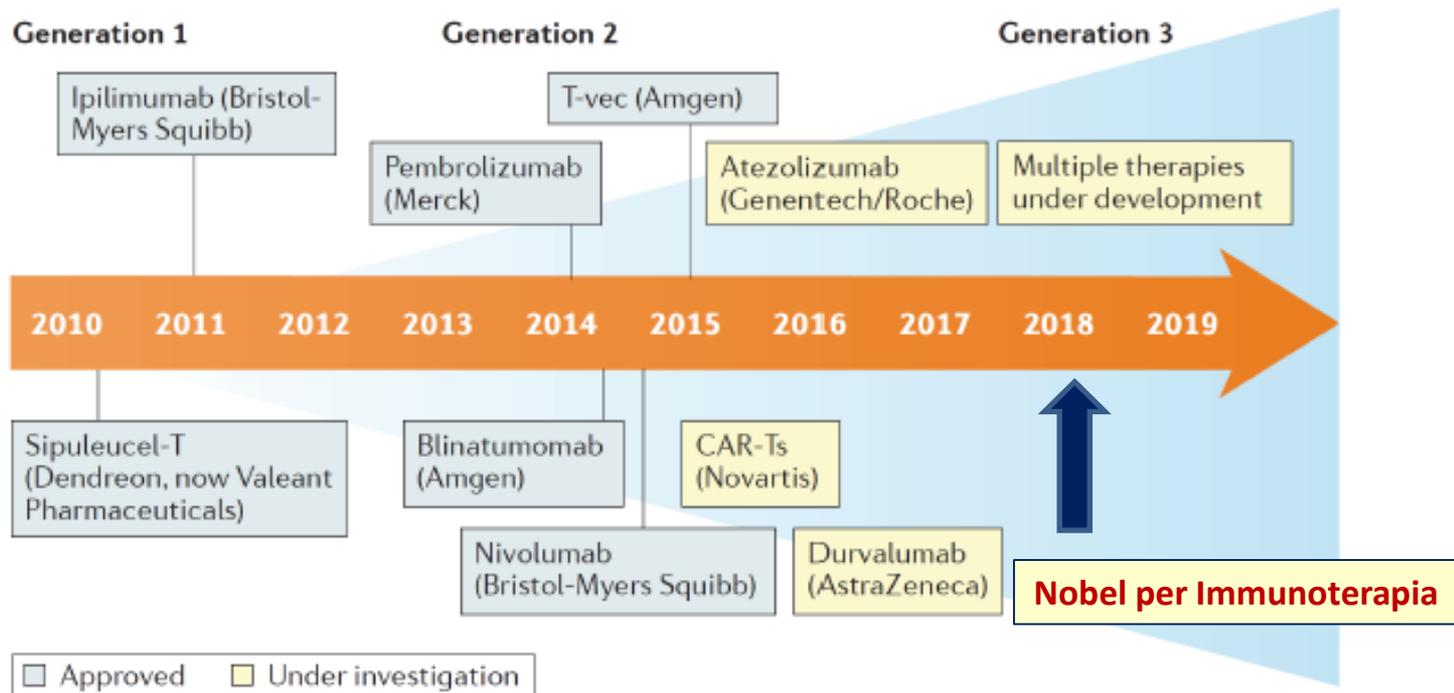
L'uso della terapia ormonale contraccettiva o sostitutiva aumenta il rischio di sviluppare il LES

Riacutizzazioni della malattia in gravidanza

Riduzione dell'attività di malattie in pazienti trattate con un antagonista del recettore degli estrogeni (Fulvestrant)

FARMACOLOGIA DI GENERE

Immunotherapy Drugs



Hoos. *Nature Reviews Drug Discovery* 15 (2016)

Linee Guida e visione di genere

La percentuale di persone che dichiarano di godere di un stato di salute buono è più elevata tra gli uomini (70,5%) rispetto alle donne (66,5%).

Le donne vivono più a lungo e usano di più i servizi sanitari.

Una delle cause della maggiore incidenza di reazioni avverse rispetto agli uomini è rappresentata da una maggiore frequenza di politerapia nel genere femminile, con conseguente aumento del rischio di interazioni tra farmaci.

La sottorappresentazione delle donne nella sperimentazione clinica e la carenza dell'analisi di genere ha fatto sì che spesso i profili di sicurezza nella donna siano stati evidenziati solo dopo la commercializzazione del farmaco.

Le donne rispondono ai farmaci in maniera diversa dagli uomini: oltre ad avere un peso corporeo inferiore, una percentuale di massa grassa più alta, un minore volume plasmatico, hanno diversi profili di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci

Corretto arruolamento nei

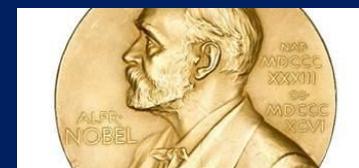
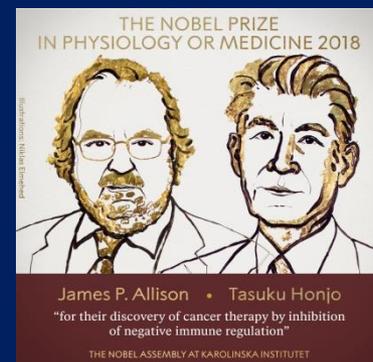
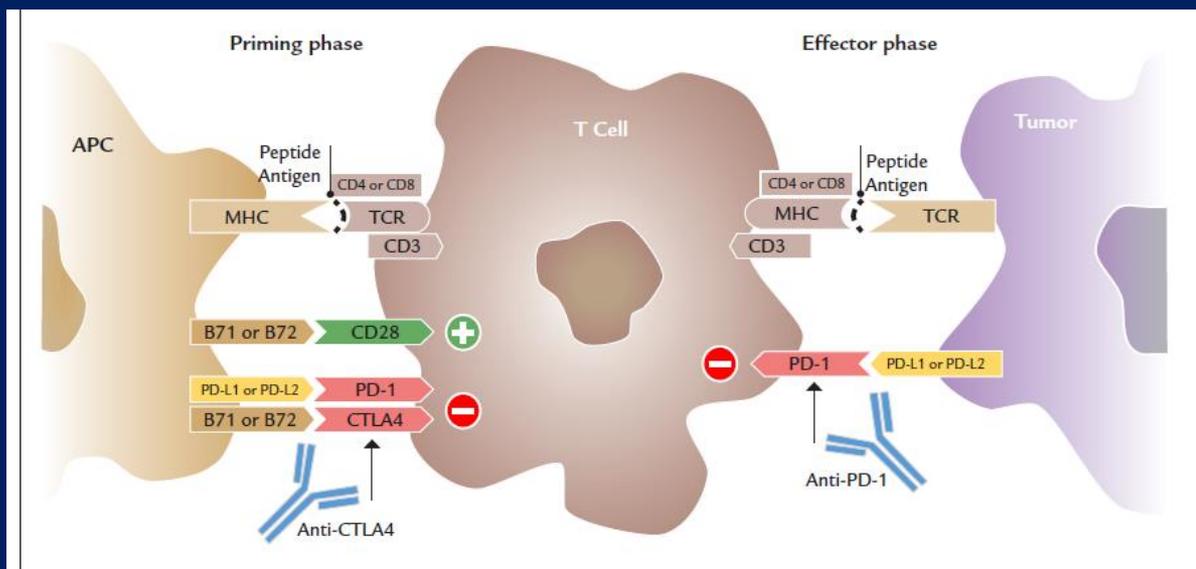
TRIALS CLINICI

Analisi dati stratificati per sesso

Studi recenti hanno dimostrato come l'immunoterapia, e in particolare il blocco dei checkpoint immunologici, possa curare efficacemente il melanoma metastatico, alcuni tumori al polmone e probabilmente altri tipi di cancro.

Treatment of advanced melanoma – A changing landscape

REV ASSOC MED BRAS 2017; 63(9):814-823



Anti-CTLA-4 and anti PD-1 act differently: anti-CTLA4 enhances early T cell activation, anti-PD-1 reverse the exhausted state of existing effector T cells

Sex differences in T-cell profiles may drive anti-PD-L1 responses

Published date: November 20, 2016

By: Neil Osterweil, Frontline Medical News

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 59), pp: 99336-99346

Research Paper: Immunology

The sexist behaviour of immune checkpoint inhibitors in cancer therapy?

Andrea Botticelli^{1,2}, Concetta Elisa Onesti^{1,2}, Ilaria Zizzari³, Bruna Cerbelli⁴, Paolo Sciattella⁵, Mario Occhipinti¹, Michela Roberto^{1,2}, Francesca Di Pietro^{1,2}, Adriana Bonifacino⁶, Michele Ghidini⁷, Patrizia Vici⁸, Laura Pizzuti⁸, Chiara Napoletano³, Lidia Strigari⁹, Giulia D'Amati⁴, Federica Mazzuca^{1,2}, Marianna Nuti³ and Paolo Marchetti^{1,2}



REVIEW

published: 04 June 2018

doi: 10.3389/fimmu.2018.01269

The Confluence of Sex Hormones and Aging on Immunity

Melanie R. Gubbels Bupp^{1*}, Tanvi Potluri², Ashley L. Fink² and Sabra L. Klein²



PERSPECTIVE

published: 21 March 2018

doi: 10.3389/fimmu.2018.00652

Sexual Dimorphism of Immune Responses: A New Perspective in Cancer Immunotherapy

Imerio Capone¹, Paolo Marchetti², Paolo Antonio Ascierto³, Walter Malorni⁴ and Lucia Gabriele^{1*}

Sex differences in immune responses

Sabra L. Klein¹ and Katie L. Flanagan²

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY

Age and sex in drug development and testing for adults

Cara Tannenbaum^{a,b,*}, Danielle Day^c, on behalf of the Matera Alliance¹

Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis

www.thelancet.com/oncology Published online May 16, 2018

Fabio Conforti, Laura Pala, Vincenzo Bagnardi, Tommaso De Pas, Marco Martinetti, Giuseppe Viale, Richard D Gelber, Aron Goldhirsch

QUALI I MECCANISMI???

Attraverso meta-analisi su un alto numero di pazienti > 10.000: maggiori effetti su OS e PFS negli uomini che nelle donne trattati con ICI rispetto ai rispettivi gruppi di controllo

Il sesso femminile ha di per sè risposte immunologiche più forti: questo potrebbe essere alla base della apparente minor risposta all'immunoterapia: PLATEAU?

Il sesso va considerato nella valutazione del rapporto rischi/benefici alla ricerca della migliore scelta terapeutica

Va garantito un arruolamento bilanciato di uomini e donne.

CONCLUDENDO



- Diffondere le conoscenze intorno alla medicina di genere tra tutti gli operatori socio-sanitari e tra i cittadini.
- Capire come quanto studiato su un sesso sia trasferibile a beneficio dell'altro sesso.
- Valutare i risultati degli studi clinici disaggregando i dati per genere e per fasce di età.
- Individuare indicatori di qualità per sesso alla ricerca di cure sempre più appropriate.
- Considerare il genere nei programmi di prevenzione e terapeutici.
- Inserire il tema medicina di genere nei Piani Socio Sanitari Regionali prevedendo attività formative professionali permanenti.



**L'attenzione al genere nella ricerca biomedica è dunque
attenzione all'equità nella prevenzione, nella
diagnostica, nella appropriatezza delle cure**

**La prospettiva di genere migliora non solo la salute
delle donne ma anche quella degli uomini**

**Rappresenta quindi un obiettivo strategico della nostra
Sanità che va verso una medicina personalizzata, più
aderente alle specifiche necessità di ciascuno e quindi
più efficace ed economica**

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!

