



Pordenone 14 novembre 2018



IL CUORE DELLE DONNE
*Salute, medicina di genere
e ruolo dell'informazione*



**Le nuove frontiere della medicina di
genere nella ricerca biomedica**

Alessandra Carè

**Centro Nazionale di riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità**

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 1 del DL 3/2018

CAPO I

SPERIMENTAZIONE CLINICA DEI MEDICINALI

Art. 1.

(Delega al Governo per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica)

1. Il Governo è delegato ad adottare, entro dodici mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, uno o più decreti legislativi per il riassetto e la riforma delle disposizioni vigenti in materia di sperimentazione clinica dei medicinali per uso umano, introducendo specifico riferimento alla medicina di genere e all'età pediatrica.

*c) individuazione delle modalità per il sostegno all'attivazione e all'ottimizzazione di centri clinici dedicati agli studi clinici di fase I, sia su pazienti che su volontari sani, da condurre con un approccio metodologico di medicina di genere, **prevedendo la definizione, con decreto del Ministro della salute, dei requisiti minimi per i medesimi centri anche al fine di una loro più omogenea presenza sul territorio nazionale, in***

Articolo 3 del DL 3/2018

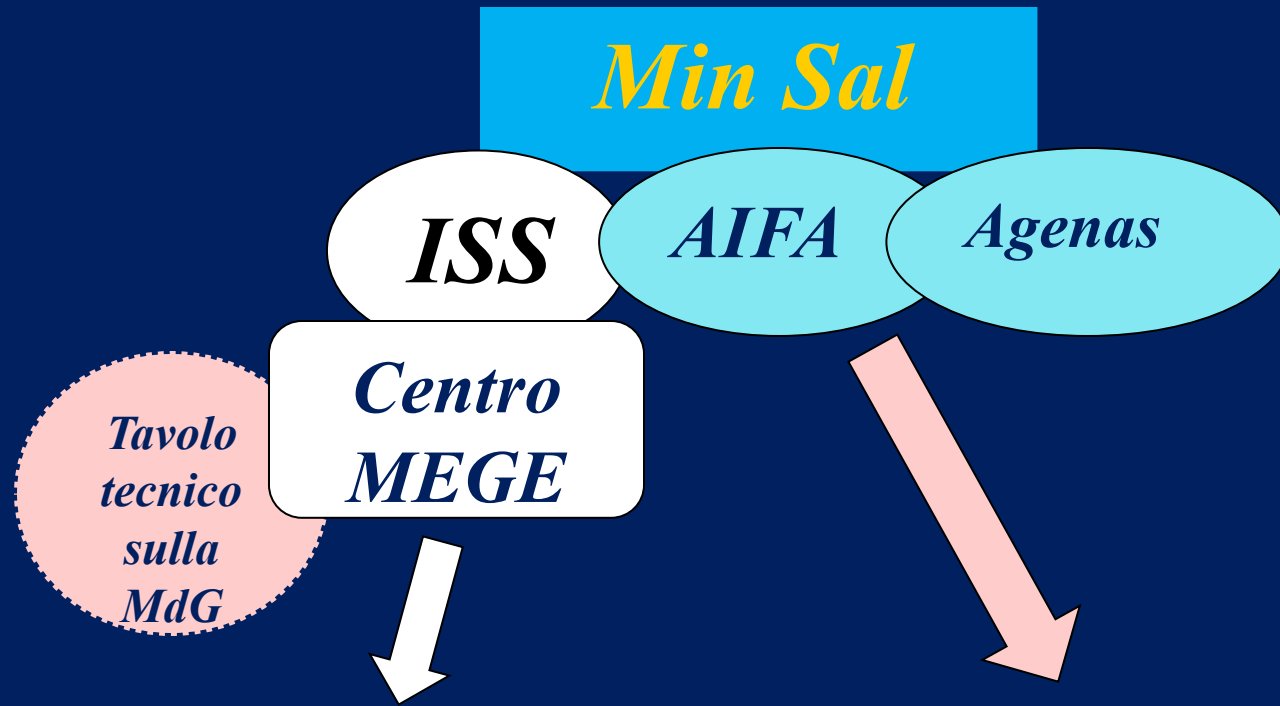
Art. 3.

(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

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 ed economici che vanno a definire comportamenti e abitudini considerati dalla società appropriati per l'uomo e per la donna.

Definizioni

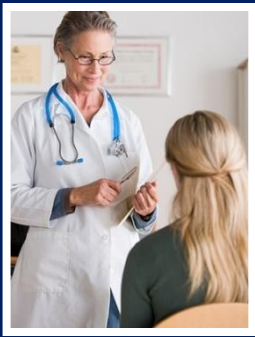
Medicina di genere: lo studio dell'impatto del genere e del sesso sulla fisiologia, la patologia e le caratteristiche cliniche delle malattie.

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

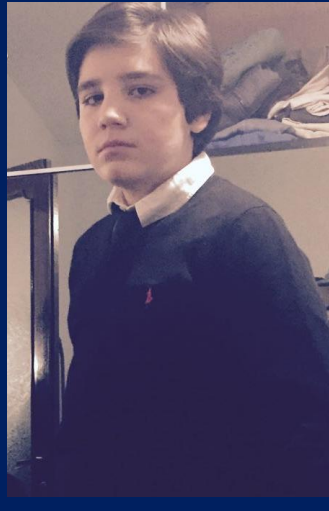
Differenze uomo-donna fisiologia/patologia a tutte le età
alla ricerca della cura più appropriata per ciascuno



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



UNIVERSITA' ITALIANE e alcune REGIONI

Promuovere correttamente la ricerca sulle differenze di genere a livello cellulare, in opportuni modelli animali e negli studi clinici

Studiare le differenze di genere dal bambino all'anziano

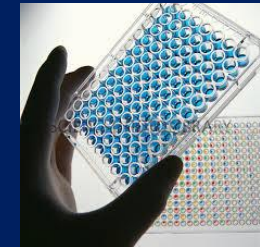
Monitorare le differenze e le similitudini “sesso dipendenti” per tutte le malattie umane che colpiscono entrambi i sessi

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



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.

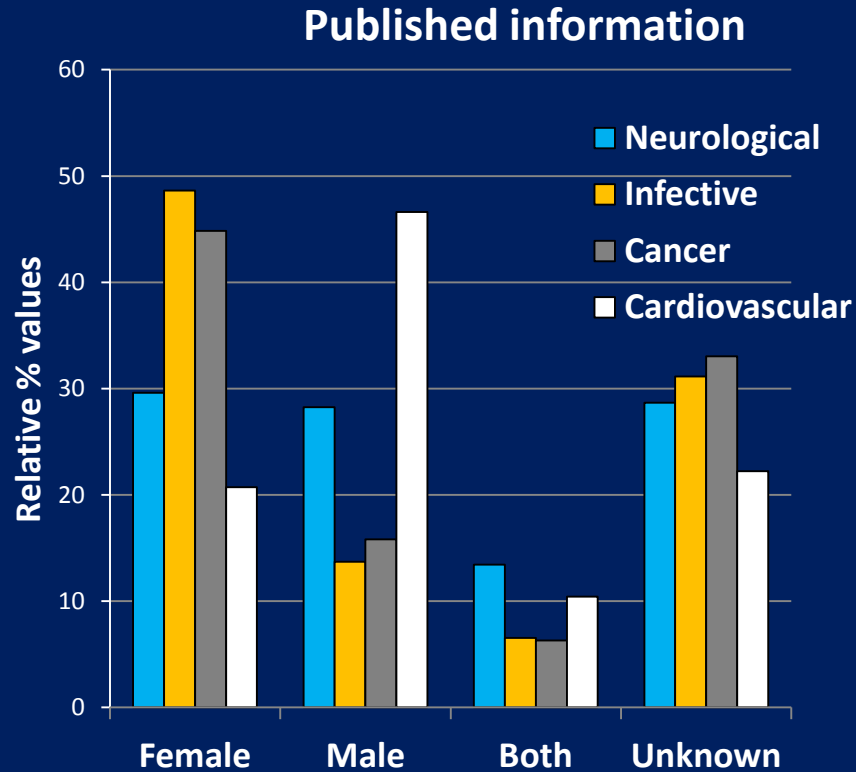
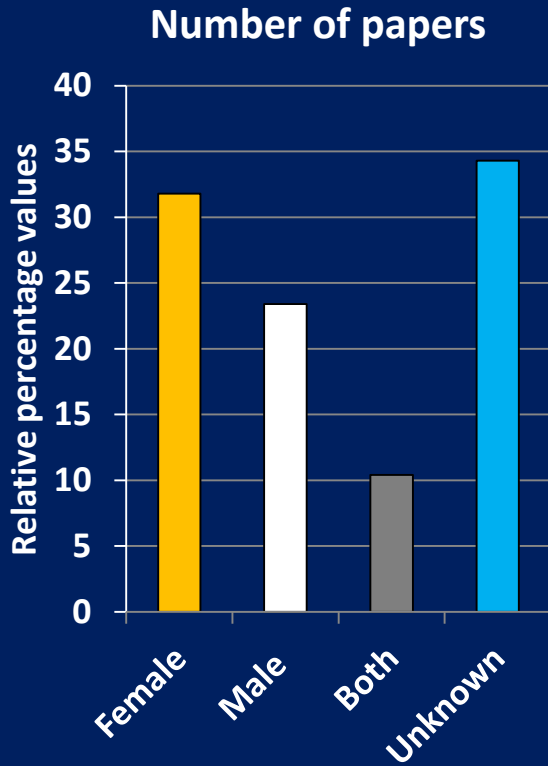
Considering sex as a biological variable in preclinical research

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)



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, Montreal.

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.

**Emily Avery, Jocelyn Clark*

www.thelancet.com Vol 388 December 10, 2016

Sex-related reporting in randomised controlled trials in medical journals

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

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 ed è maggiore il tasso di esiti fatali sia alla prima manifestazione di malattia che a distanza di tempo.

1991: per la prima volta viene menzionata in medicina la “questione femminile”.

La dottoressa Healy, cardiologa americana e Direttrice del National Institute of Health, pubblica un editoriale intitolato in cui evidenziava la differente gestione della patologia coronarica nei due generi, con un numero ridotto di interventi diagnostici e terapeutici effettuati sulle donne a parità di condizioni e, dunque, un approccio clinico-terapeutico discriminatorio ed insufficiente se confrontato con quello praticato nei confronti degli uomini.



1991



274

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

July 25, 1991

The New England Journal of Medicine

Owned and Published by the Massachusetts Medical Society

Philip E. McCarthy, M.D.
President

William M. McDermott, Jr., M.D.
Executive Vice President

Charles S. Amoroso, Jr.
Executive Secretary

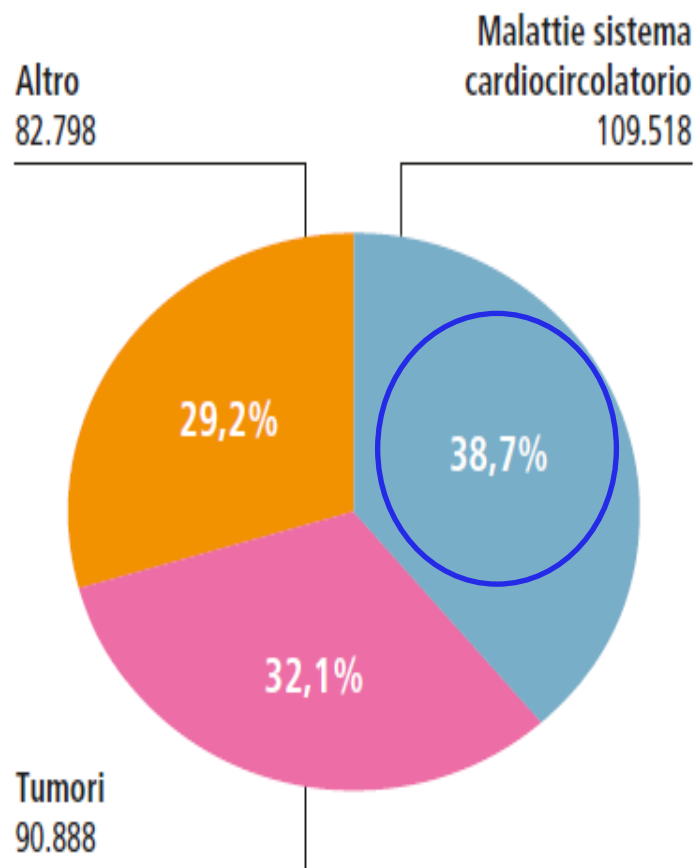
THE COMMITTEE ON PUBLICATIONS
OF THE MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY
James F. McDonough, M.D. *Chairman*

THE YENTL SYNDROME

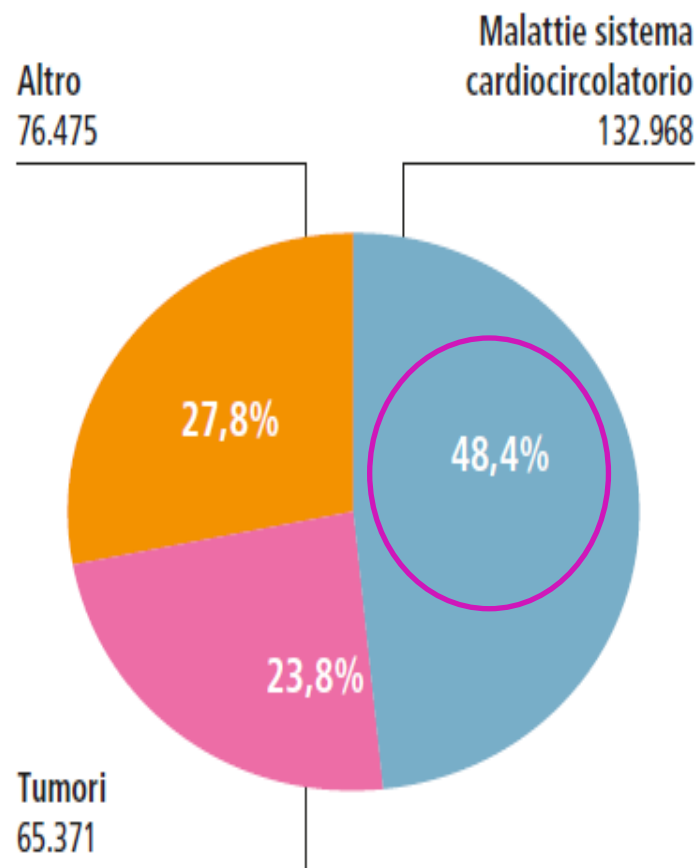
YENTL, the 19th-century heroine of Isaac Bashevis Singer's short story,¹ had to disguise herself as a man to attend school and study the Talmud. Being "just like a man" has historically been a price women have had to pay for equality. Being different from men has meant being second-class and less than equal for most of recorded time and throughout most of the world. It may therefore be sad, but not surprising, that women have all too often been treated less than equally in social relations, political endeavors, business, education, research, and health care.

Principali cause di morte in Italia

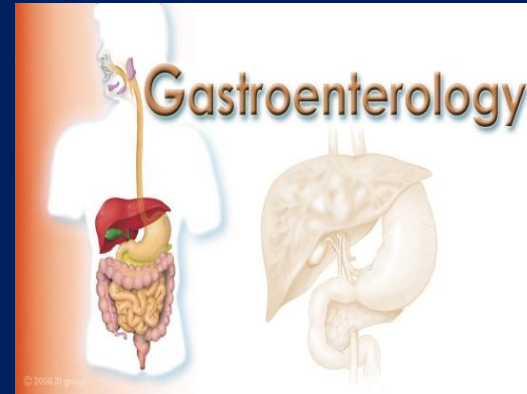
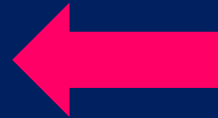
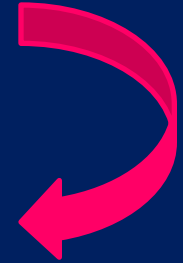
Uomini



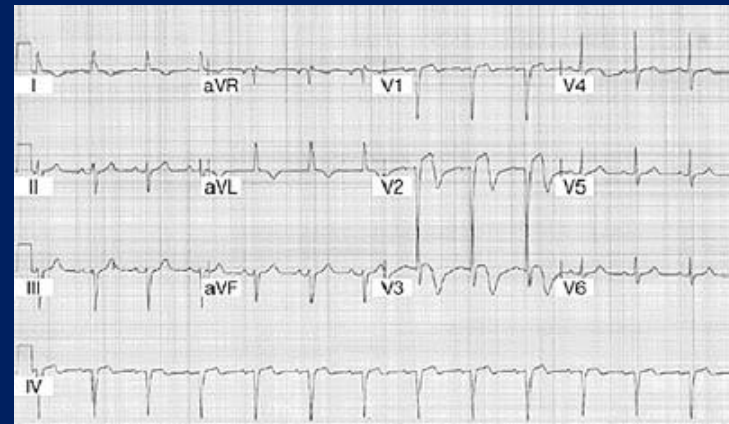
Donne

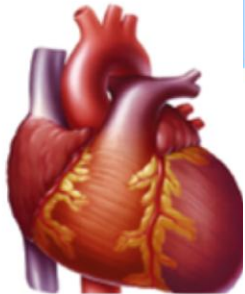


CARDIOLOGIA



INFARTO ACUTO del MIOCARDIO
SINTOMI ATIPICI
NELLA DONNA dell'IMA





International Journal of Cardiology 227 (2017) 840–849

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard



ELSEVIER



“The incidence and prevalence of coronary artery disease in women has exceeded that in men over the past four decades”

Elizabeth Davis et al.

Department of Cardiology, Papworth Hospital, UK

Hertfordshire Cardiology Centre, Lister Hospital, UK

Imperial College, UK

University of Hertfordshire, UK

Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, USA

Circa 1/3 della mortalità nelle donne è causata da malattie cardiovascolari (WHO)

The GenCAD project 2015-2017 Gender specific mechanisms in coronary artery disease

EU open survey: consapevolezza su diversi aspetti di genere in professionisti

- **246 partecipanti, età media 46 anni, 55% donne**
- **Numero medio di anni di pratica professionale 22 anni**
- **Principalmente risposte da Italia, Germania, Spagna, Svezia**

Solo il 58.1% degli uomini e il 41.9 % delle donne è risultato ben informato dal medico sui fattori di rischio.

Esistono forti differenze di informazione in base al livello di scolarizzazione.



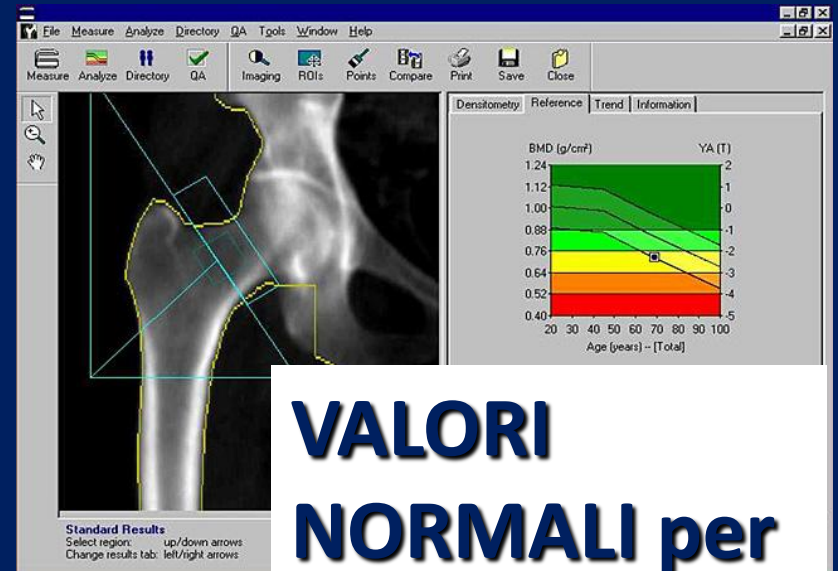
- **Molti, sia uomini che donne, hanno avuto esperienze di patologie cardiovascolari in parenti e amici, e sono stati loro stessi sottoposti ad esami per CVD**
- **Meno della metà dei partecipanti allo studio è risultato ben informato sulle patologie cardiovascolari**
- **Le maggiori fonti di informazione sono risultate i mass media e Internet**
- **Le donne non identificano le CDV come una delle principali cause di morte**
- **Tra i fattori di rischio viene posto al primo posto lo stress**
- **E' necessario porre maggiore attenzione su fumo, esercizio fisico, diabete**

OSTEOPOROSI

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



La mortalità è maggiore nell'uomo dopo frattura di femore



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

PSICHI LA DEPRESSIONE

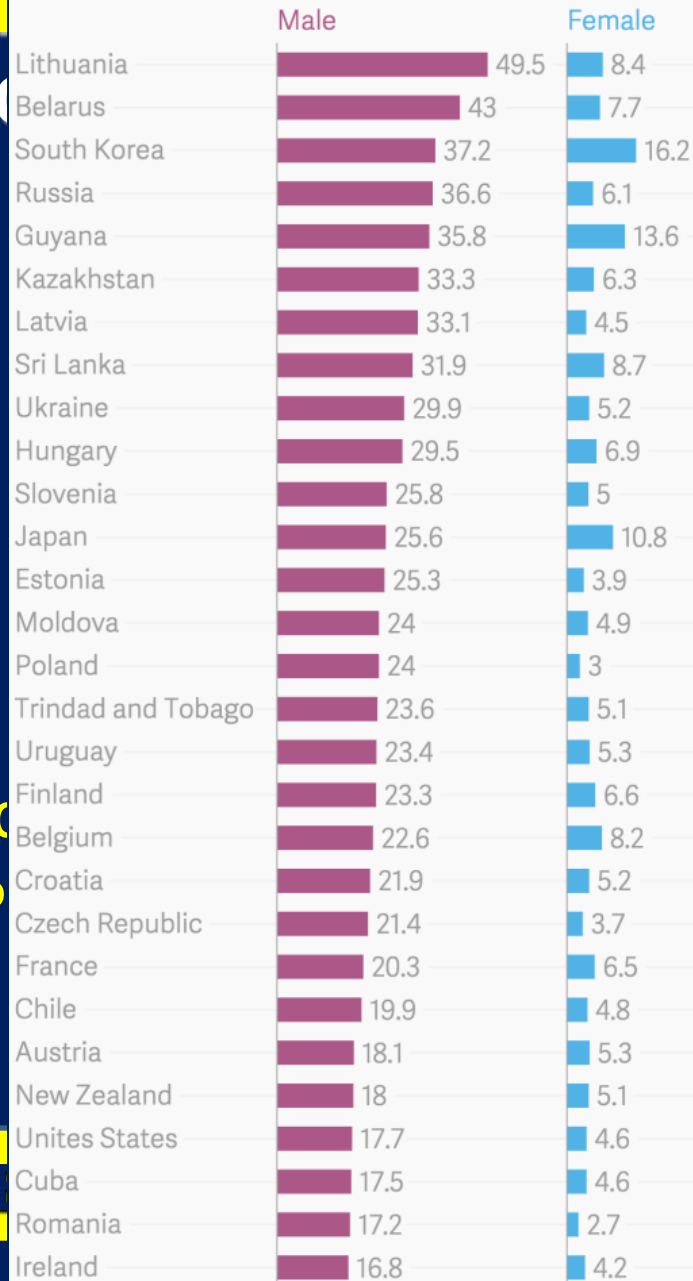


Sintomi utilizzati come indicatori
(DSM - V -Diagnostic Criteria for Major
Depressive Disorder) **non sono**
appropriati per l'uomo



**La DEPRESSIONE
è SOTTOVALUTATA**

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



OPINION

Sexual dimorphism in cancer

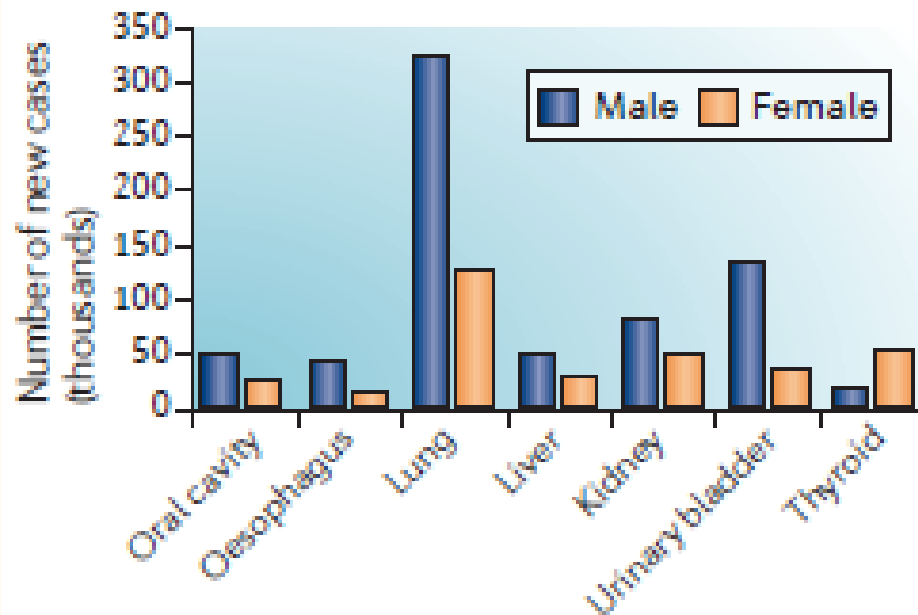
Andrea Clocchiatti, Elisa Cora, Yosra Zhang and G. Paolo Dotto

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,

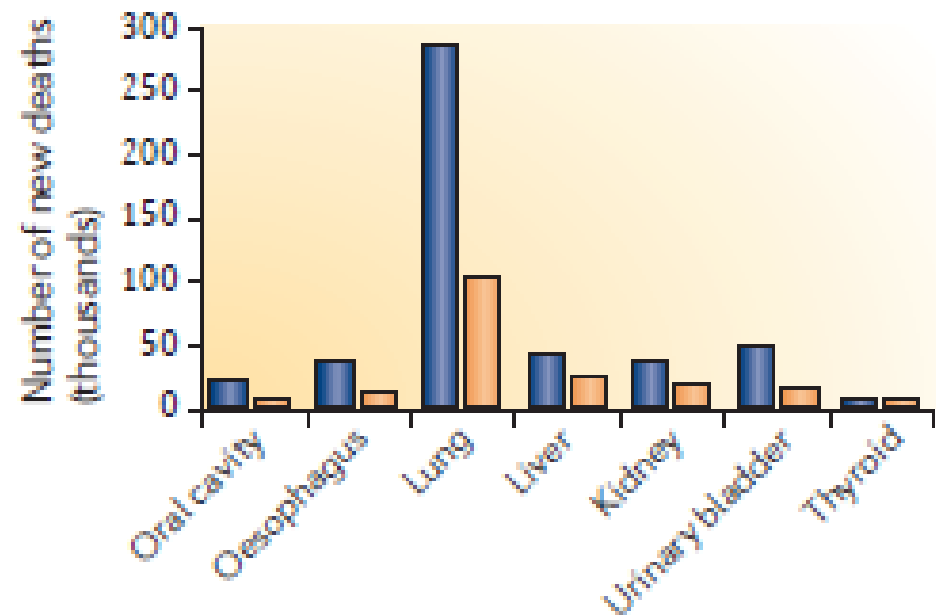
such as the immune system and metabolism. A better appreciation of these of other tissues, such as breast, colon, skin, endometrial and bladder, and even though in these cases auto-production by cancer cells may be more important than pituitary secret

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.

a Incidence: European region



b Mortality: European region

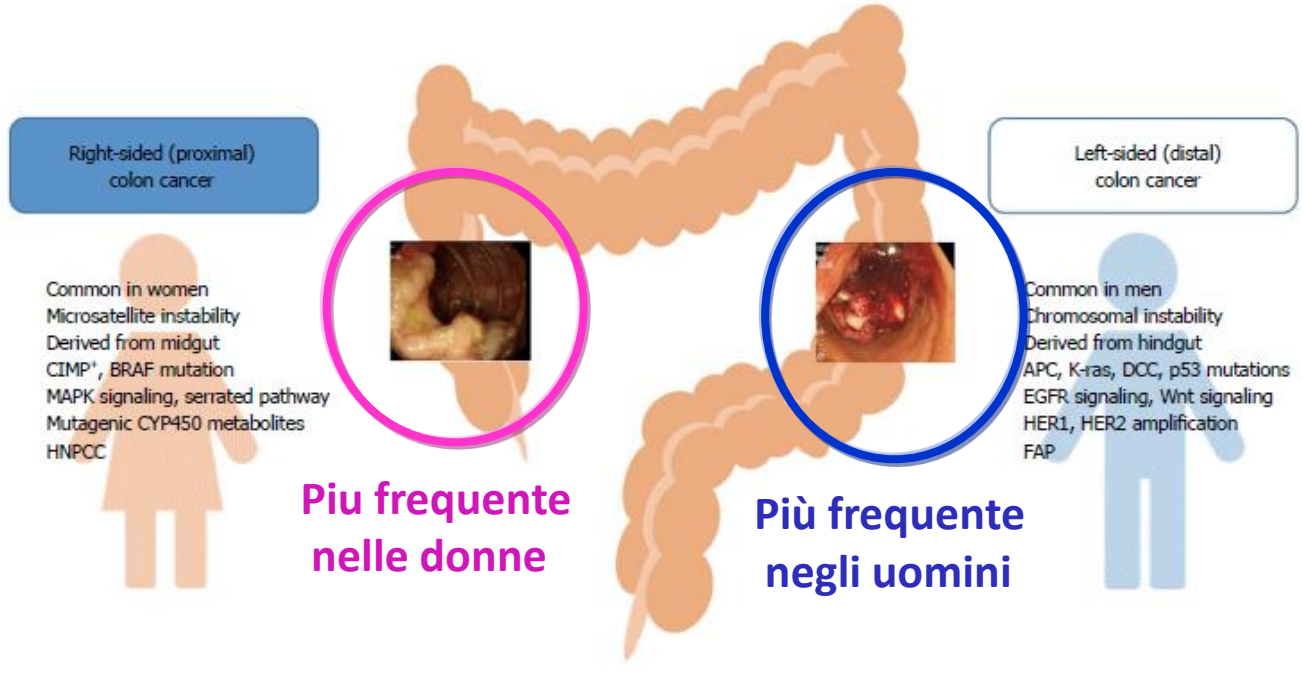


Carcinoma del colon

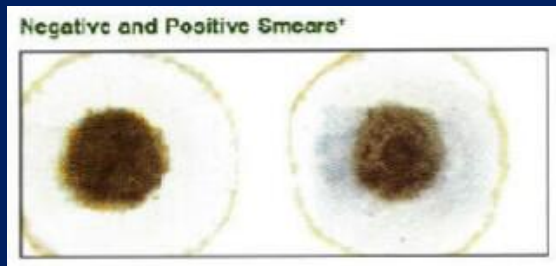
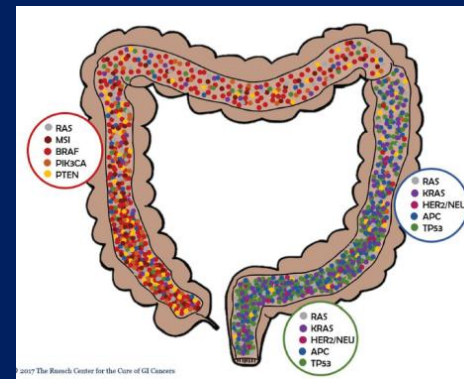
2015 Advances in Colorectal Cancer

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



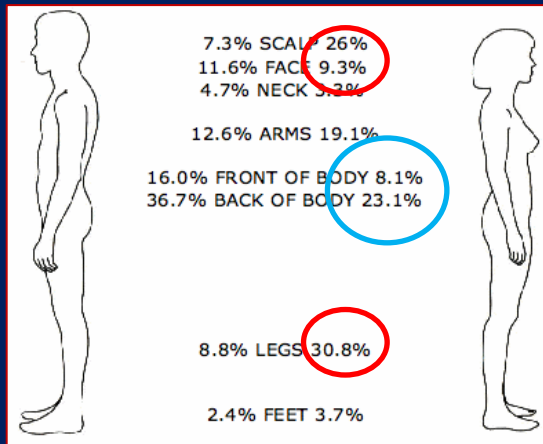
Women are more prone than men to right-sided colon cancer, which is associated with different mutations and a more aggressive form of neoplasia compared to left-sided colon cancer.



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

Melanoma

In Europa il melanoma cutaneo rappresenta l'1-2% di tutti i tumori maligni. In totale in Europa ogni anno si registrano 18.000 nuovi casi e 5.000 morti.



Localizzazione (arti nelle donne, tronco nell'uomo)

Propensione alla disseminazione (minore nelle donne)

Risposta alla terapia (35-40 % migliore nelle donne)

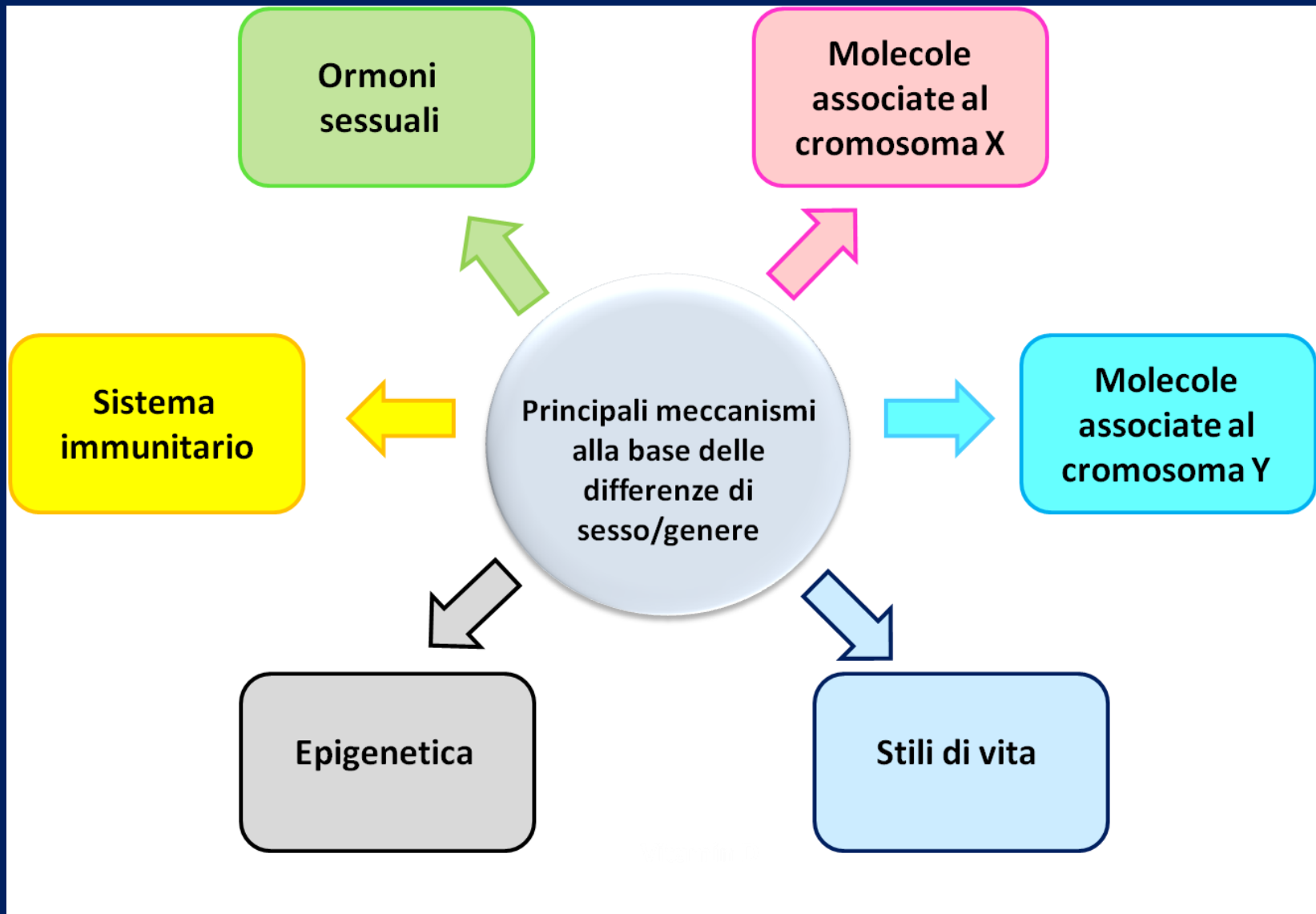
Sopravvivenza (4 volte maggiore nella donna)

Gli uomini accumulano un maggior numero di mutazioni: M:F 1.85

Presenza di mutazioni vantaggiosa per le donne su OS: sopravvivenza media 167.9 mesi per le donne e 112.6 per gli uomini

Risposta immunitaria meno efficace nell'uomo

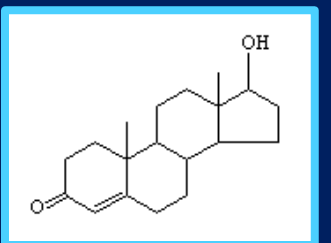
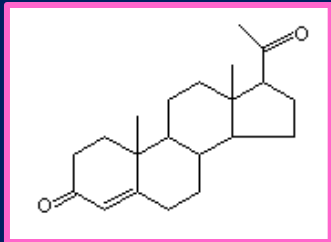
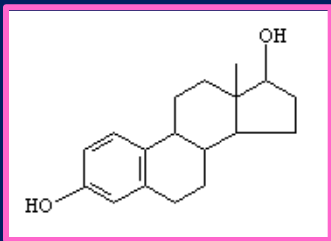
Possibili meccanismi alla base di sesso e/o genere



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

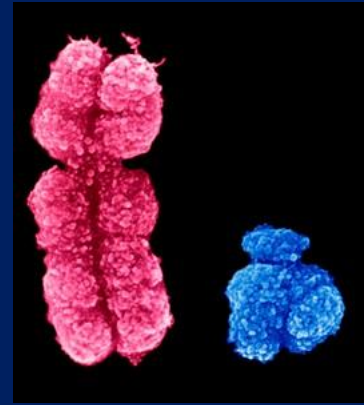
Progesterone

- Effetto antinfiammatorio

Androgeni

- Effetto immunosoppressivo

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**

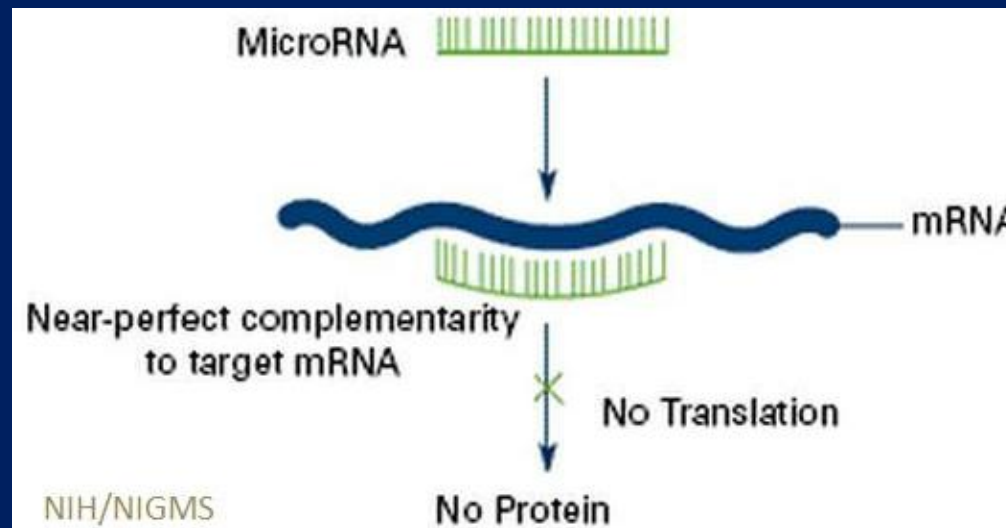
**Il cromosoma X contiene numerosi geni coinvolti nella risposta
immunitaria es. *TLR7, FOXP3, CD40L, IRAK1***

Epigenetica

Si riferisce ai cambiamenti che influenzano il **fenotipo** senza alterare il **genotipo**.

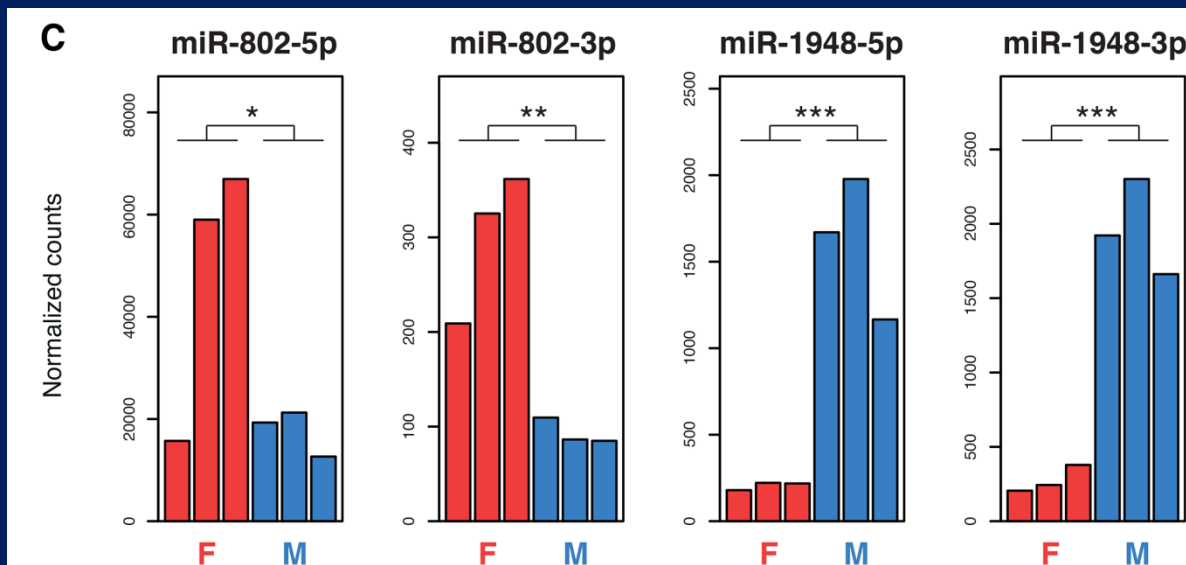
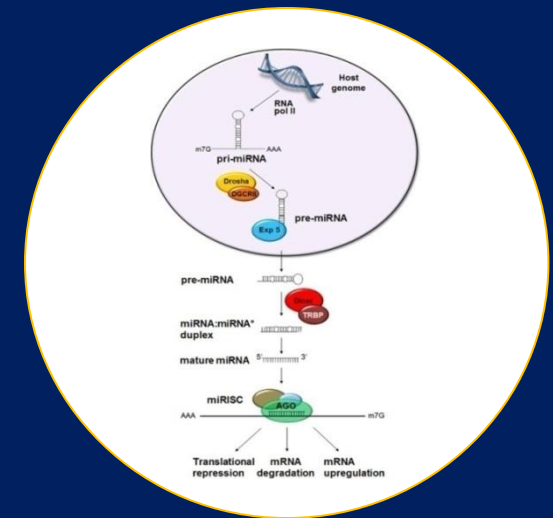
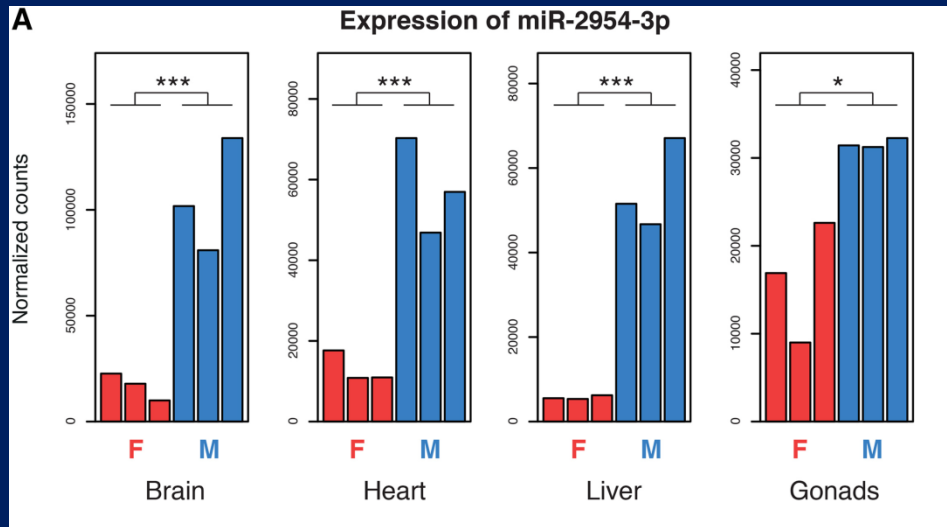
Un segnale epigenetico è un cambiamento ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività.

microRNA



Sex-biased microRNA expression

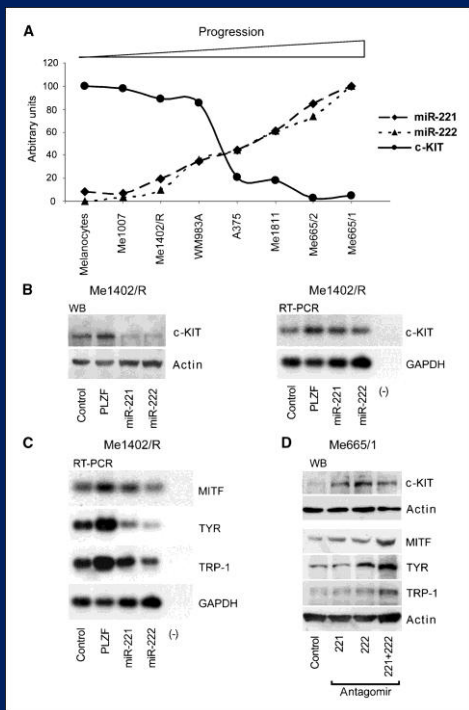
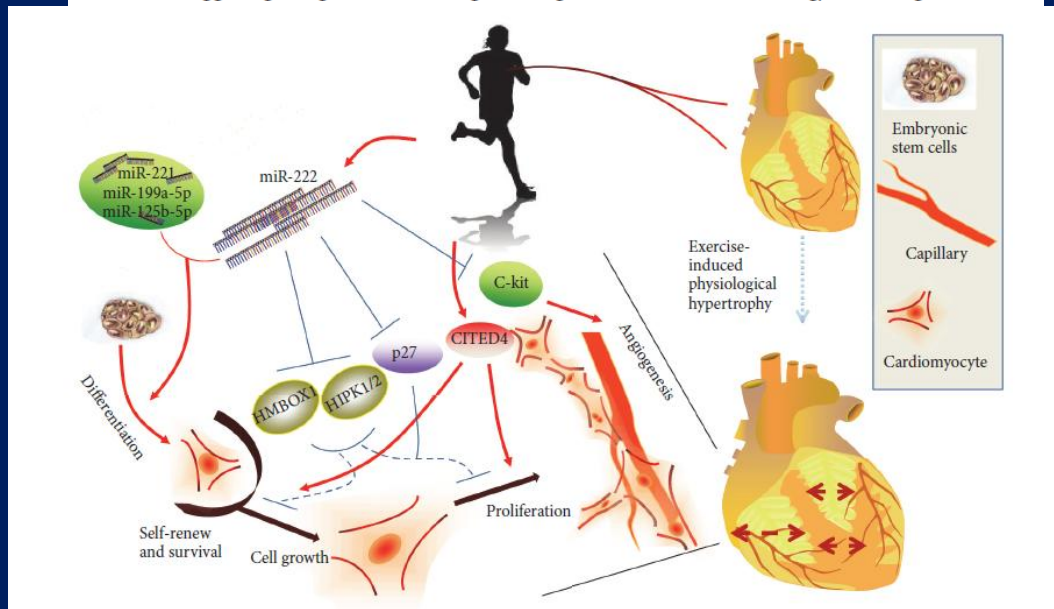
Warnefors et al.
Genome Res



miR-221&222 multiple functions

MiR-222 in Cardiovascular Diseases: Physiology and Pathology

Shengguang Ding, Haitao Huang, Yiming Xu, Hao Zhu, and Chongjun Zhong



The Promyelocytic Leukemia Zinc Finger–MicroRNA-221/-222 Pathway Controls Melanoma Progression through Multiple Oncogenic Mechanisms

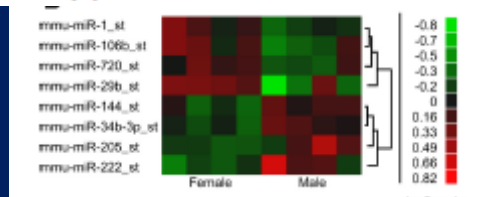
Federica Felicetti,¹ M. Cristina Errico,¹ Lisabianca Bottero,¹ Patrizia Segnalini,¹ Antonella Stoppacciaro,² Mauro Biffoni,¹ Nadia Felli,¹ Gianfranco Mattia,¹ Marina Petrini,¹ Mario P. Colombo,³ Cesare Peschle,¹ and Alessandra Carè¹

In melanoma

In Cardiovascular Diseases: Physiology and Pathology

miR-222 contributes to sex-dimorphic cardiac eNOS expression via ets-1

Alicia M. Evangelista,^{1*} Anne M. Deschamps,^{1*} Delong Liu,² Nalini Raghavachari,² and Elizabeth Murphy¹



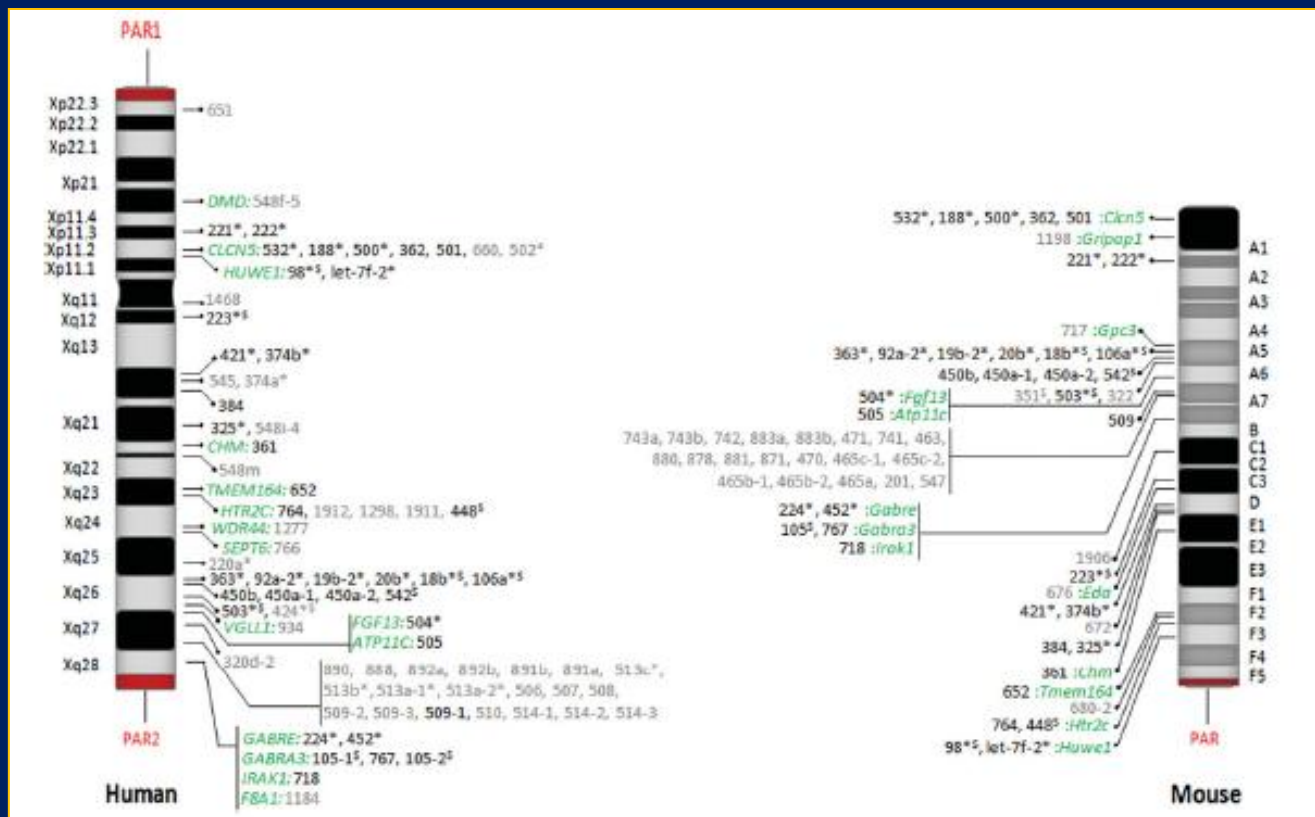
With cardiac sex differences

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

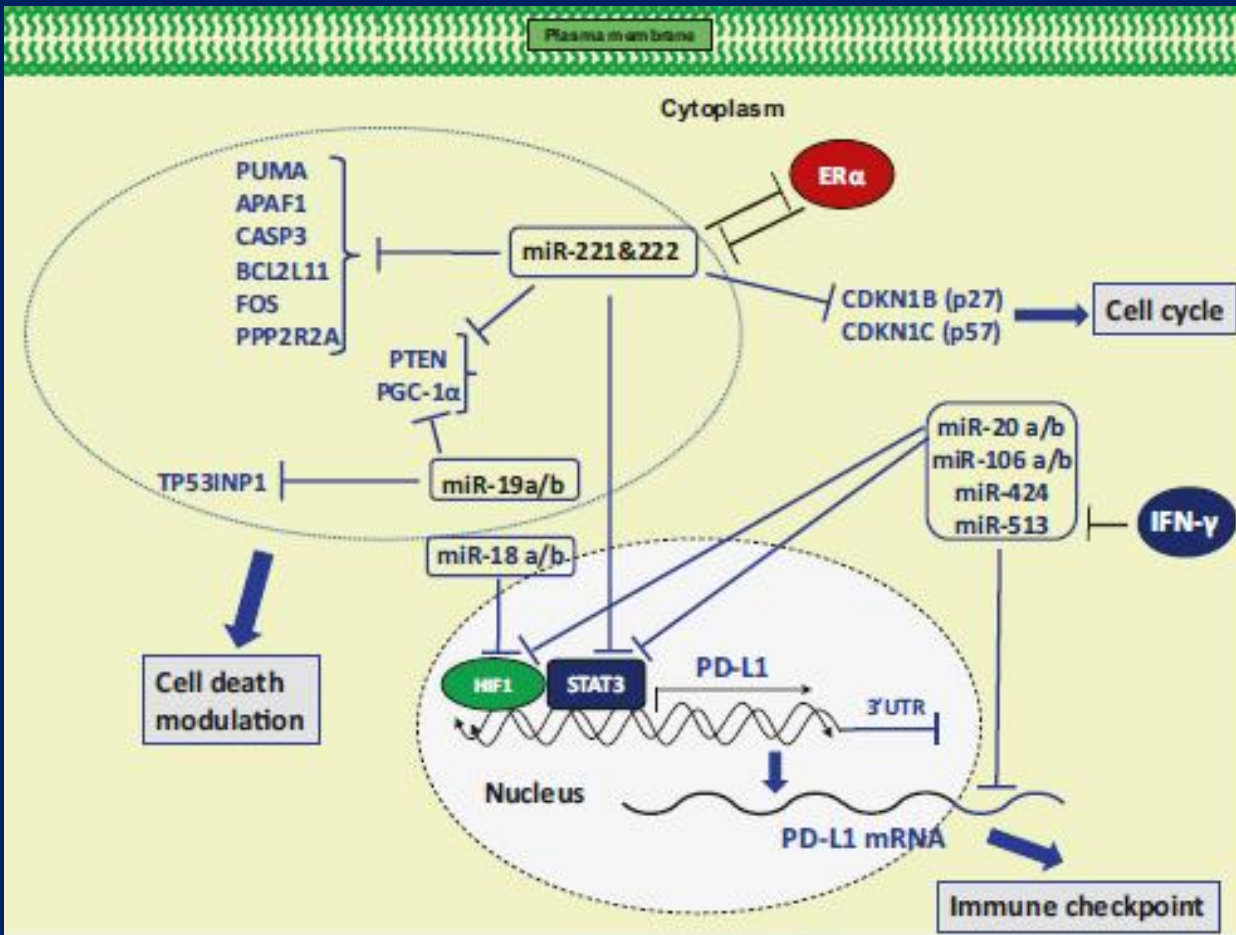


PERSPECTIVE

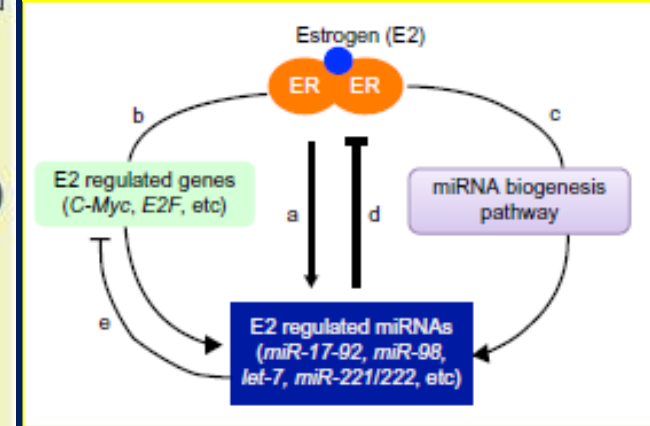


Sex disparity in cancer: roles of microRNAs and related functional players

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}

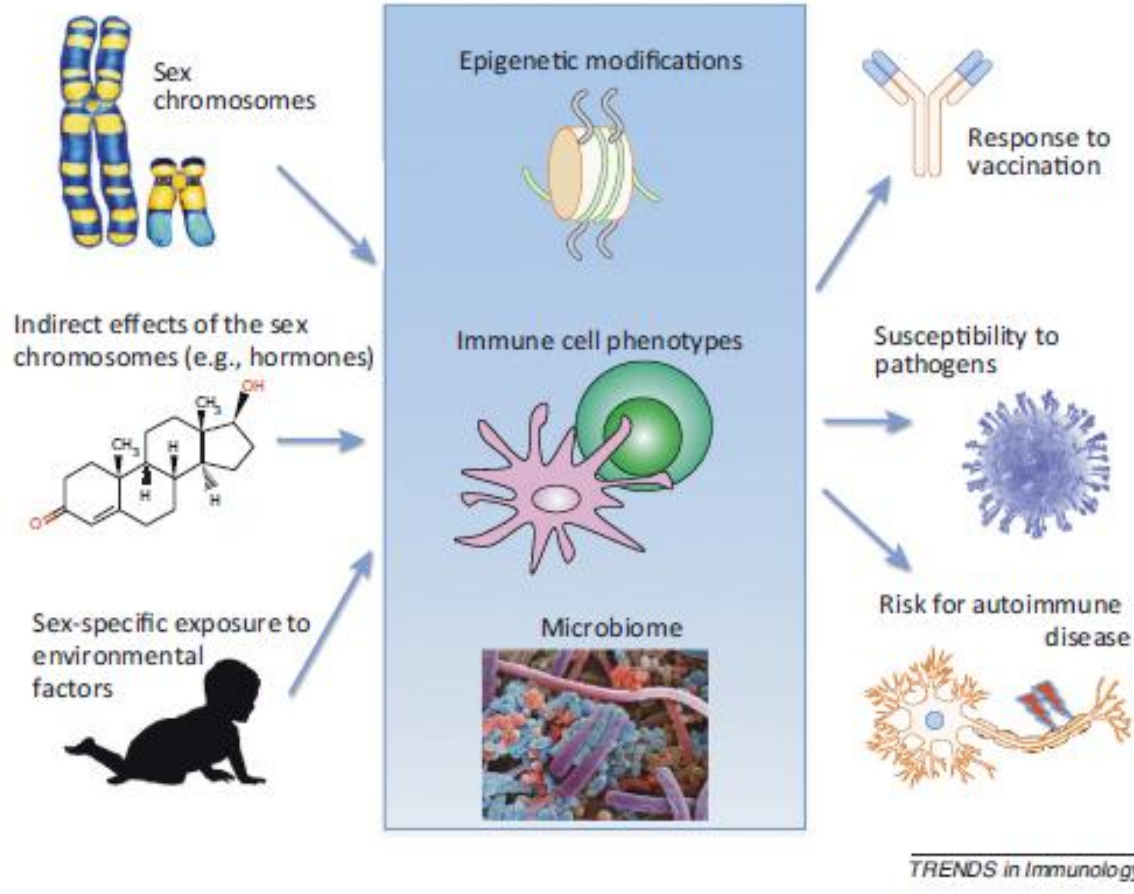
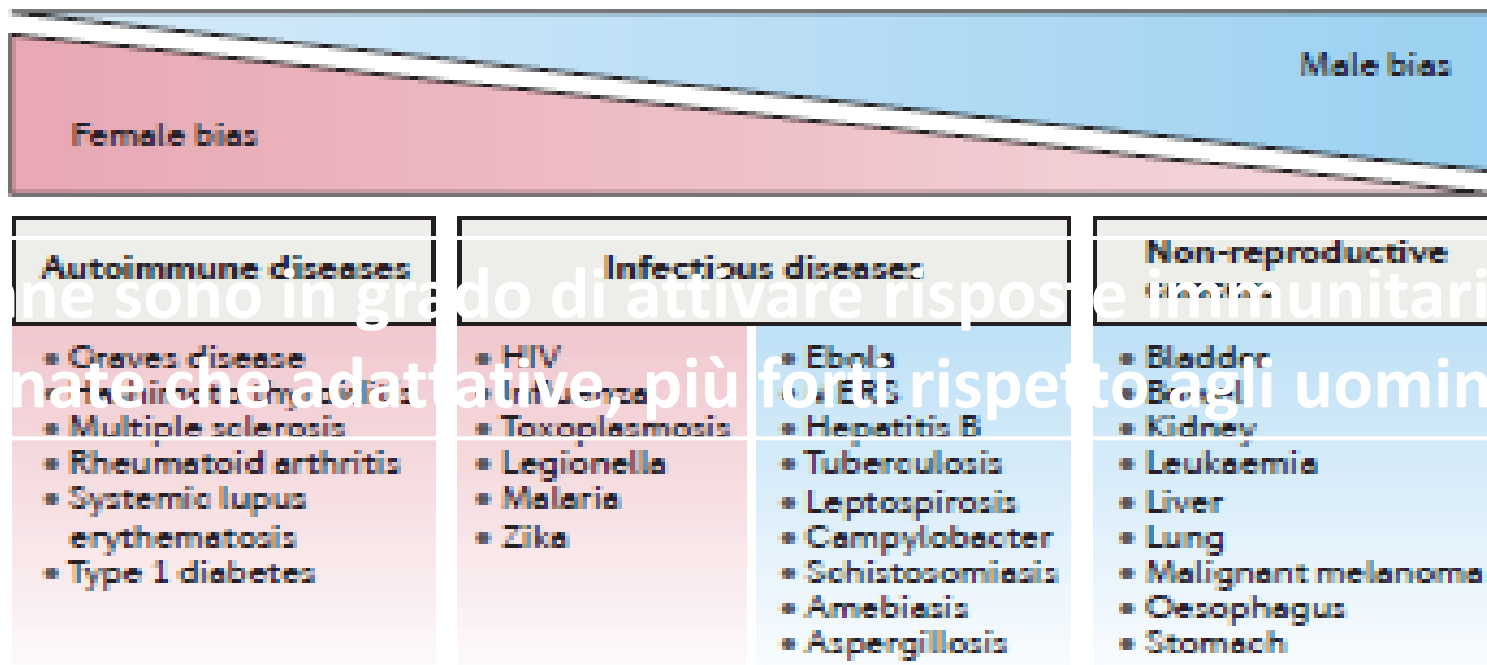


Figure 1. Upstream determinants, mechanisms of action, and downstream consequences of sex-specific immune responses. Scheme illustrating that sex-specific factors directly contribute to an immunophenotype. Among the sex-specific determinants of immunity are the direct effects of sex-chromosome-encoded 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

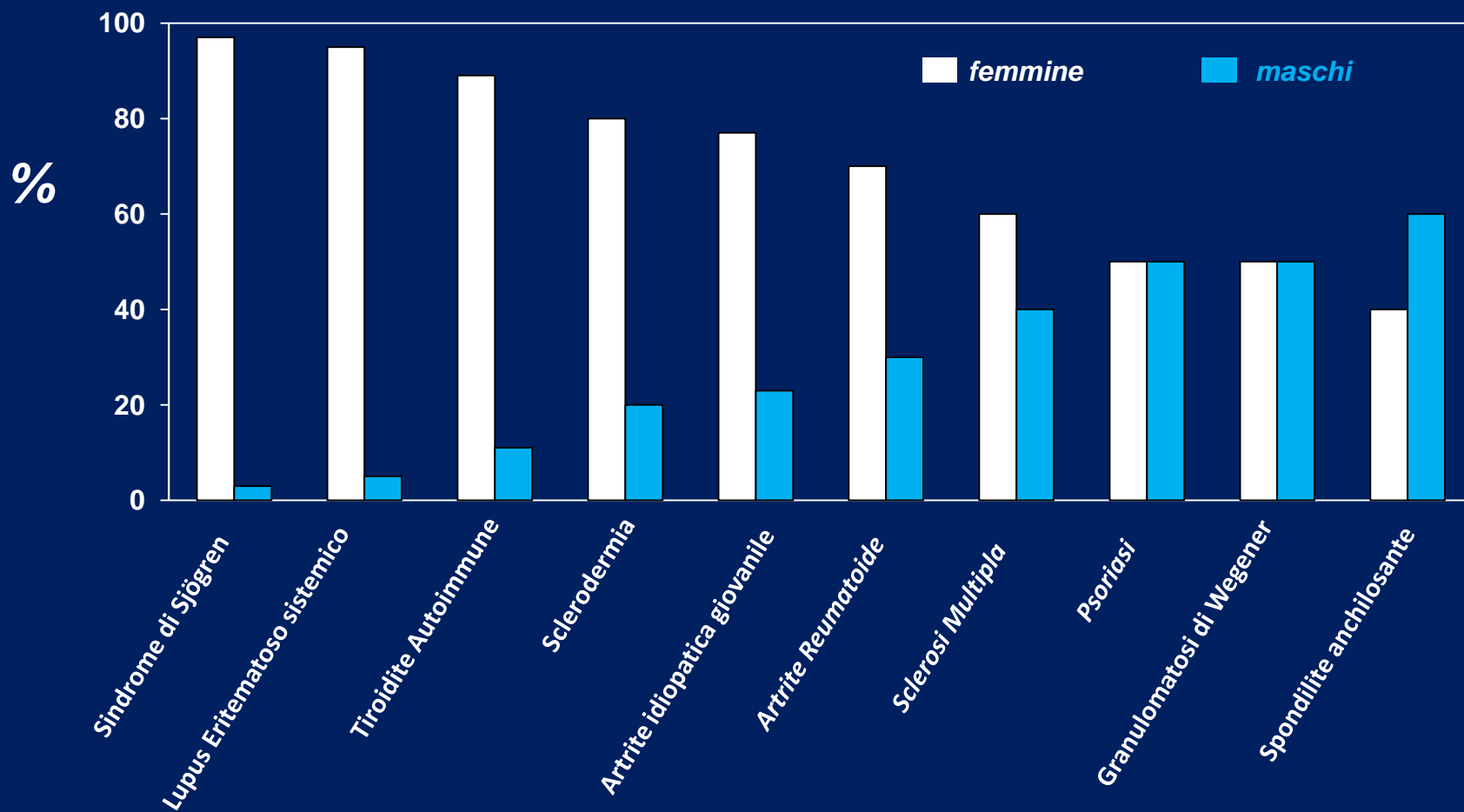
Abstract | Males and females differ in their immunological responses to foreign and self-antigens and show distinctions in innate and adaptive immune responses. Certain immunological sex differences are present throughout life, whereas others are only apparent after puberty and before reproductive senescence, 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.



Malattie autoimmuni



Stili di vita e prevenzione



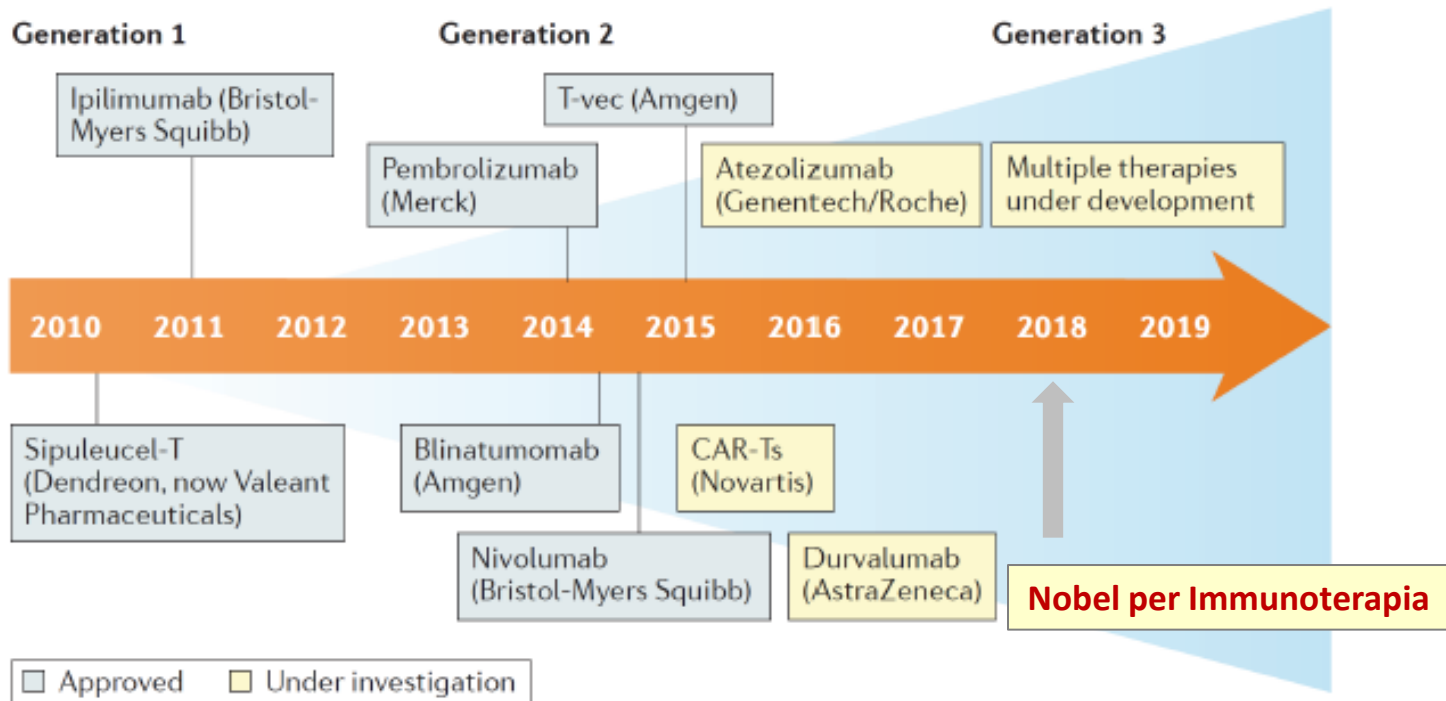
Alimentazione
Attività fisica
Fumo
Alcool



Insieme di comportamenti che possono
influire sul nostro stato di salute

FARMACOLOGIA DI GENERE

Immunotherapy Drugs



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

La percentuale di persone che dichiarano di godere di un stato di salute buono è più elevata tra gli uomini (78%) che tra le donne (66,5%).

La vita media degli uomini è di 78,5 anni, rispettivamente e, se analizziamo gli uomini, la vita media delle donne arriva all'83,5% del totale (da 78,5 a 83,5).

Linee Guida e visione di genere

Le donne vivono più a lungo degli uomini, ma si ammalano di più ed usano di più i servizi sanitari. Se si confrontano gli anni di vita in buona salute, il vantaggio a favore delle donne viene perso.



Una delle cause della maggior frequenza di insorgenza di reazioni avverse rispetto agli uomini è rappresentata da una maggiore frequenza di politerapia nel genere femminile.

Corretto arruolamento nei

TRIALS CLINICI

Analisi dati stratificati per sesso

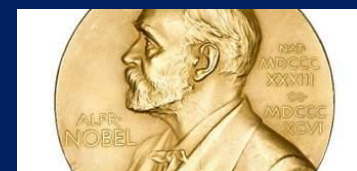
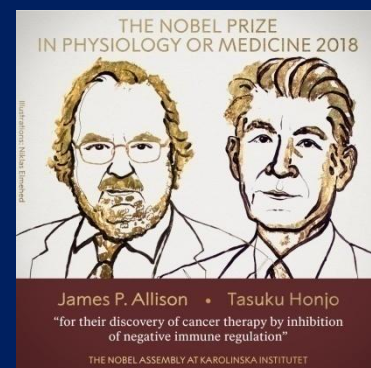
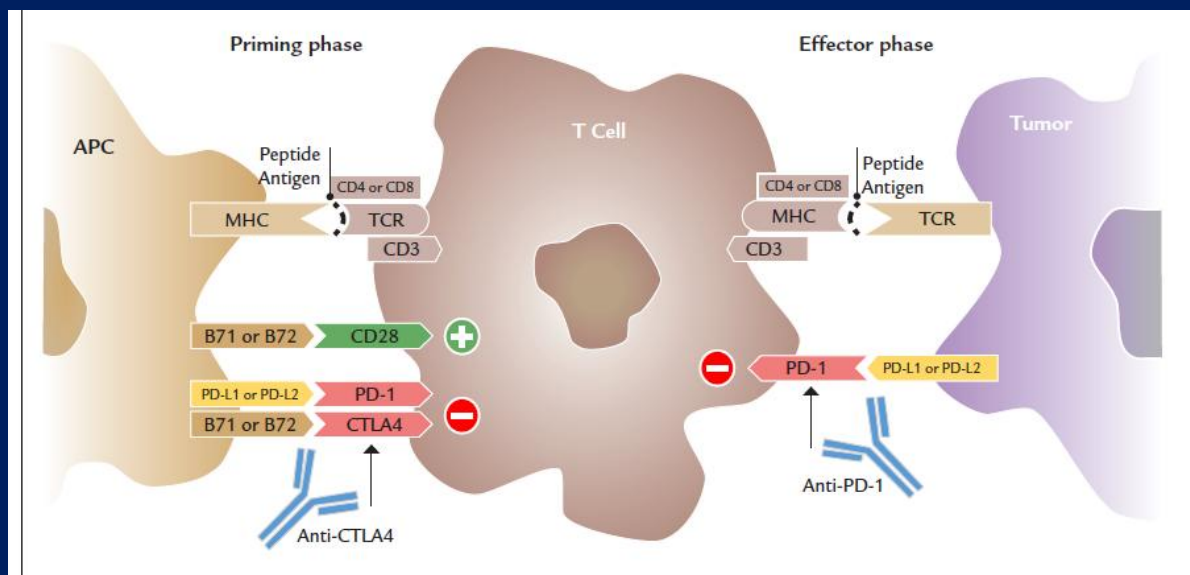
Le donne rispondono ai farmaci in maniera diversa dagli uomini: oltre ad avere un peso corporeo medio inferiore all'uomo, una percentuale di massa grassa più alta, un minore volume plasmatico, hanno diversi profili di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci

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.

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.2018.00552

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



**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**

Medicina di Genere Newsletter

Cari Colleghi,

Dal 1° gennaio, nell'ambito della riorganizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), è stato istituito il nuovo Centro di Riferimento per la Medicina di Genere. Nell'ambito dei compiti istituzionali dell'ISS, il Centro dovrà svolgere numerose attività sia nel campo della ricerca, della formazione, della divulgazione che, più in generale, nella promozione della salute in ottica di genere. Infatti, in considerazione del ruolo svolto dall'ISS come organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute, il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere avrà da un lato il compito di collegare le diverse realtà già operanti in questo campo, dall'altro di promuovere questo nuovo approccio alla medicina nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.

Come suggerito dalle numerose iniziative promosse da parte di Agenzie ed Istituzioni internazionali (quali ONU, FDA e WHO) e nazionali (Associazioni, Regioni, Università) l'interesse per la Medicina Genere-specifica sta crescendo nel mondo ed in particolar modo in Italia. Essa rappresenta infatti una nuova dimensione trasversale che coinvolge tutte le specialità della medicina e non è limitata, come spesso si legge, alla medicina della donna o alla medicina degli organi riproduttivi, ma vuole promuovere una nuova visione della biologia e della medicina che tenga conto delle differenze biologiche e socio-culturali tra uomini e donne.

Tra i primi compiti del Centro saranno quindi incluse la divulgazione e la formazione a tutti i livelli, dai cittadini agli addetti ai lavori. La rete italiana, già molto attiva e connessa, la più estesa e articolata in Europa, può diventare un punto di forza decisivo.

In collaborazione con il Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG), con il Centro Nazionale per la salute e la Medicina di Genere e con gli altri gruppi afferenti alla rete italiana, potremo fornire, spora, informazioni corrette ed attività formative appropriate.

In parallelo, attraverso studi sia nel campo di ricerca di base che traslazionale, il Centro avrà il compito di contribuire all'identificazione di elementi chiave che determinano le differenze donna/uomo in patologia e nella risposta ai trattamenti. All'interno del Centro sono confluiti 50 ricercatori con competenze molteplici e solvano dall'individuazione di biomarcatori specifici, alla valutazione degli stili di vita, in aspetti nutrizionali, allo studio dei meccanismi sottostanti le già dimostrate differenze fisiopatologiche tra uomini e donne nelle malattie cardiovascolari e autoimmuni, nella insorgenza e progressione dei tumori, nella suscettibilità alle infezioni e nella risposta ai vaccini, nonché in aspetti tossicologici, in particolare nella tossicità ambientale.

Il Centro cercherà infine di promuovere una ricerca di genere per quanto riguarda le sperimentazioni precliniche e cliniche e di fare in modo che le differenze di genere siano prese in considerazione da vari stakeholders istituzionali nel nostro paese.

Il progetto è sicuramente ambizioso e impegnativo avere in Italia il più grande Centro di ricerca europea sulla Medicina Genere-specifica sicuramente un punto di partenza importante auguriamo potrà implementare, grazie alle collaborazioni già operanti con Università, Istituti, Società scientifiche e Associazioni, la diffusione di una cultura genere-specifica in ambito biomedico.

Un caro saluto e buon lavoro

Walter Malorni
Direttore
Centro di Riferimento per la
Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità
Roma



Indice

Focus Scientifico.....	pag 2
Focus clinico.....	pag 3
Occhio sull'Italia.....	pag 4
Occhio sul Mondo.....	pag 5
Approfondiamo.....	pag 6
L'Angolo dell'Osservatorio.....	pag 8
M&G è anche.....	pag 9
... E la ricerca?.....	pag 10
Curiosando... in PubMed.....	pag 11
Rassegna Stampa.....	pag 12
Eventi & Notizie.....	pag 13
In evidenza.....	pag 14

Since 2016 this collaborative
Newsletter is disseminated via
web and sent to 20.000 email
addresses.

www.gendermed.it

THE ITALIAN JOURNAL of Gender-Specific MEDICINE

Volume 2, Issue 2 — 2016

IN THIS ISSUE

45 Ambiente urbano, salute e genere
MARIAPAOLA SALMI

REVIEWS

47 Sex differences in anthracycline
cardiotoxicity

RENÉE VENTURA-CLAPIER,
MARYLINE MOULIN, JÉRÔME PIQUEREAU,
GIADA ZURLO, ANNE GARNIER

55 A review of gender differences
in hip fracture anatomy, morbidity,
mortality and function

GIUSEPPE SOLARINO, GIOVANNI VICENTI,
GIROLAMO PICCA, FRANCESCO RIFINO,
MASSIMILIANO CARROZZO,
BIAGIO MORETTI

60 Gender differences in type 2
diabetes (Italy)

VALERIA MANICARDI, MARIA CHIARA
ROSSI, ELISABETTA L. ROMEO, ANNALISA
GIANDALIA, MARIELLA CALABRESE,
ELENA CIMINO, DANIELA ANTENUCCI,
PAOLA BOLLATI, PATRIZIA LI VOLSI,
ADA MAFFETTONE, GUGLIELMINA
SPERONI, CONCETTA SURACI, ELISABETTA
TORLONE, GIUSEPPINA RUSSO
(ON BEHALF OF GRUPPO DONNA AMD)

69 Gender differences in sexual
dysfunctions among individuals
with obesity

CINZIA NIOLU, EMANUELA BIANCIARDI,
ALBERTO SIRACUSANO

PERSPECTIVES

75 The gender gap in survival:
a new perspective
GRAZIELLA CASELLI

COMMENTARY

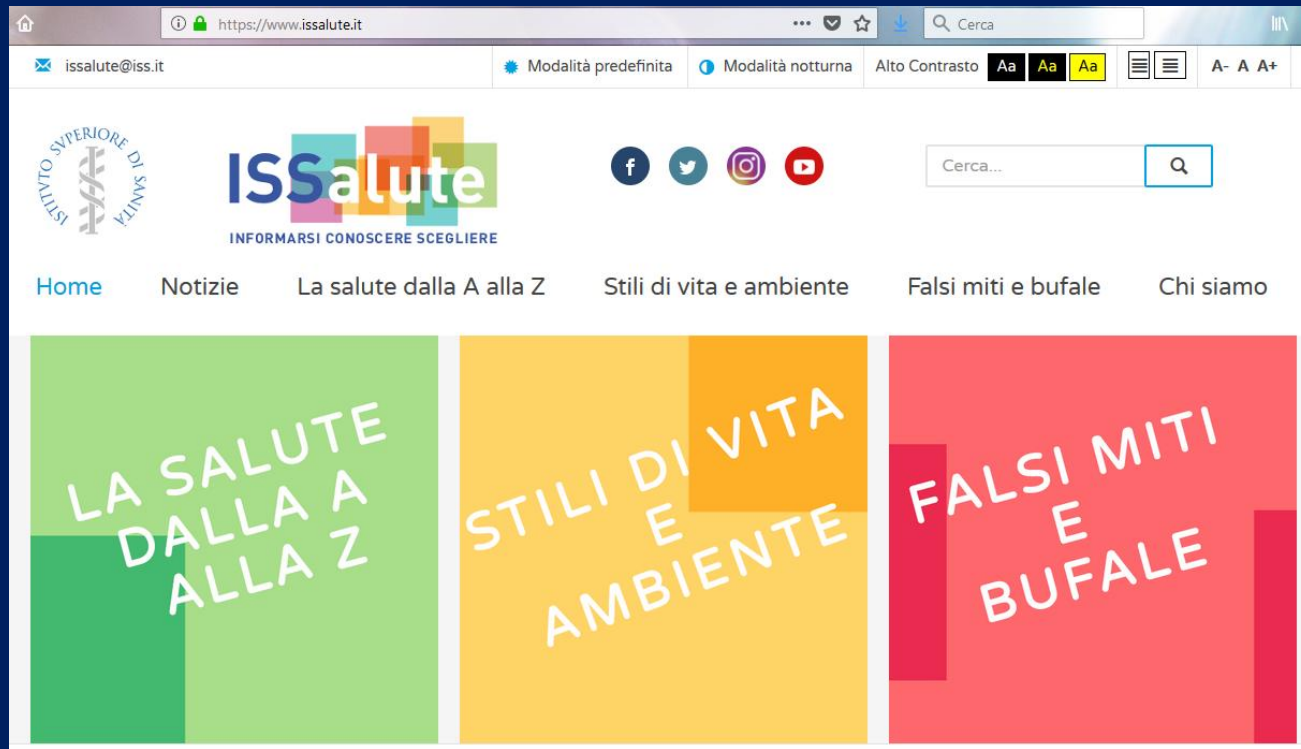
83 "Gender medicine":
a new book by Marek Glezerman
GIOVANNELLA BAGGIO

GENDER-SPECIFIC MEDICINE WATCH

85 Dalle Regioni: Intervista a
Roberta Mori, Emilia-Romagna
Eventi 2016-2017

Founded in 2015, the Italian Journal of
Gender-Specific Medicine at present is
the sole European scientific journal
dedicated to Gender Medicine.

<https://www.issalute.it>



Rispondere ad una precisa necessità della popolazione italiana, quella di essere informata sulla propria salute.

Utilizzando i «nuovi media», attraverso la creazione di una piattaforma informatica, un sito internet aggiornato, di facile comprensione e a disposizione di tutti i cittadini. Attraverso metodi di comunicazione semplici e diretti, che forniscano risposte autorevoli, indipendenti e certificate, provenienti da una fonte istituzionale.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!!



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.

E' molto difficile avere delle chiare indicazioni sull'efficacia terapeutica dei farmaci cardiovascolari perché in questa area le donne sono state assolutamente sottorappresentate e lo sono tuttora{Regitz-Zagrosek, 2016 #49}.

Questo ha prodotto molti punti interrogativi relativamente all'efficacia e alla sicurezza dei farmaci cardiovascolari nella donna. I dati disponibili consentono di ipotizzare, per lo scompenso sistolico nella donna un'aumentata efficacia dei β -bloccanti, una ridotta efficacia degli ACE-inibitori, una probabile aumentata efficacia dei bloccanti del recettore AT-1.

Un esempio è l'ASPIRINA fino al 2005 ritenuta molto importante per tutti nella prevenzione cardiovascolare.

Nel 2005 uno studio condotto dalla Harvard Medical School of Medicine su 39.876 pazienti, che avevano preso 100 mg di aspirina o placebo, monitorati per 10 anni ha dimostrato che l'aspirina funzionava benissimo nell'uomo nella prevenzione primaria dell'infarto miocardico, ma non nelle donne.

I trials che avevano arruolato prevalentemente uomini indicavano una maggiore efficacia, mentre quelli che avevano arruolato prevalentemente donne non mostravano nessuna efficacia. Inoltre l'aspirina ha più controindicazioni nelle donne (20%) che negli uomini (12%).

Sex differences in cardiovascular disease – Impact on care and outcomes

K.H. Humphries^{a,b,*}, M. Izadnegahdar^b, T. Sedlak^a, J. Saw^a, N. Johnston^c,
 K. Schenck-Gustafsson^d, R.U. Shah^e, V. Regitz-Zagrosek^f, J. Grewal^a, V. Vaccarino^{g,h}, J. Weiⁱ,
 C.N. Bairey Merzⁱ

Frontiers in Neuroendocrinology 46 (2017) 46–70

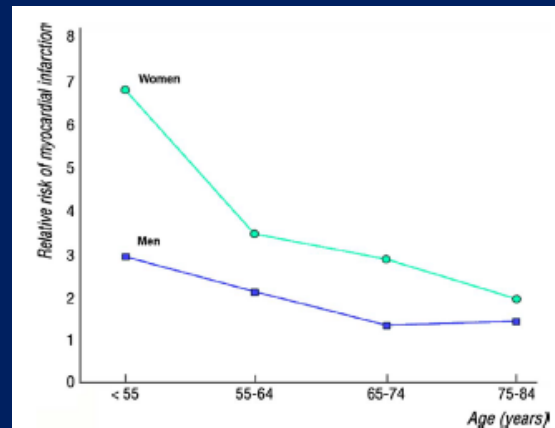
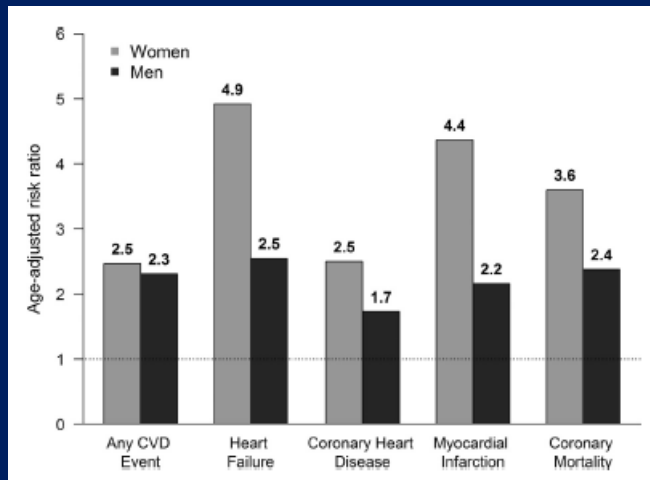


Fig. 3. Relative risk of myocardial infarction for current smokers compared with never smokers. Note: Adapted from Prescott et al. (1998), with permission.

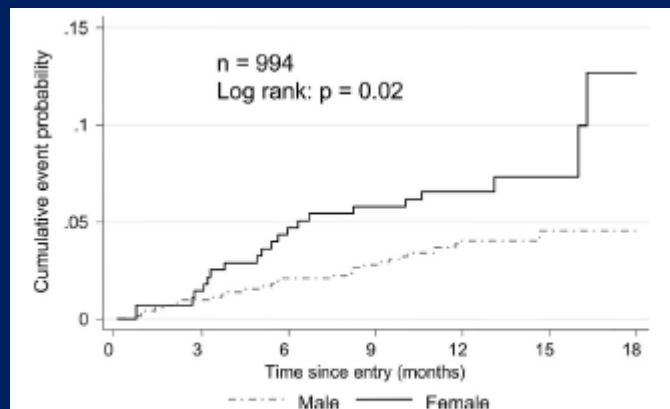
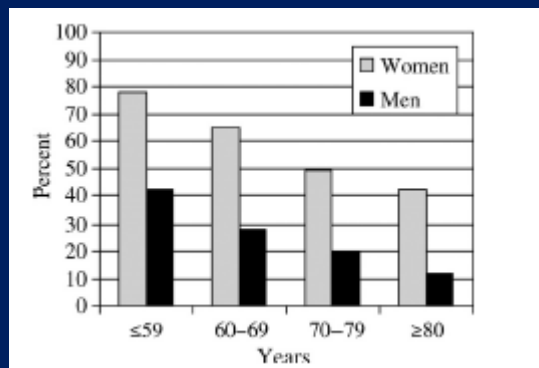
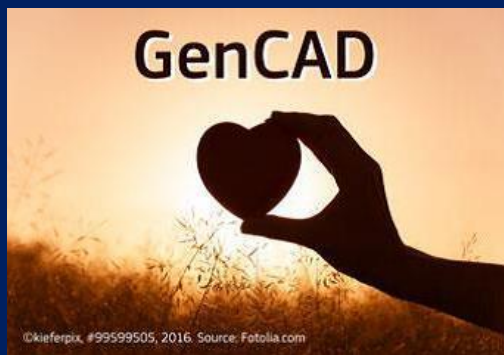


Fig. 8. Cumulative probability of death or MI in patients with confirmed coronary disease and stable angina according to Sex. Note: Adapted from Daly et al. (2006), with permission.

Solo il 58.1% degli uomini e il 41.9 % delle donne è risultato ben informato dal medico sui fattori di rischio, con grandi differenze correlate al livello di istruzione.



Fattori di rischio	Donne (%)	Uomini (%)
STRESS	67.4	64.7
FUMO	49.9	57
ERRORI nella DIETA	39.2	39.2
MANCANZA di ESERCIZIO	37.1	40.4
OBESITA'	32.4	27.7
ALCOL	24.9	43.9
DIABETE	7.4	3.9
DEPRESSIONE	3.9	2.6
Altri FATTORI PSICOSOCIALI	6.3	4.5

Fattori di rischio	Donne (%)	Uomini (%)
STORIA FAMILIARE di MALATTIE CARDIOLOGICHE	18.5	12.3
USO DELLA PILLOLA CONTRACCETTIVA	2.4	
MENOPAUSA	2.7	
ETA'	1.8	2.4
INFARTO PRECEDENTE	0.9	0.6
Altri FATTORI	5.6	4.8

In giallo le differenze significative tra sessi

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.