Gennaio 2024

Medicina di Genere NEWSLETTER

Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

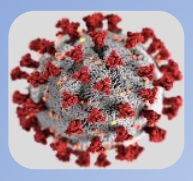
Gruppo Italiano Salute e Genere (GISeG)

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità

In questo numero

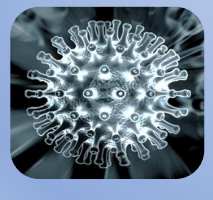
FOCUS SCIENTIFICO
Suscettibilità genetica al tumore mammario nell'uomo: non solo geni BRCA
Pagina 3

FOCUS CLINICO
Effetti di sesso e genere nella malattia di Alzheimer
Pagina 4



COVID-19 e MDG
Effetto della gravidanza e del microchimerismo fetale sulla suscettibilità e il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2
Pagina 6

OCCHIO SULL'ITALIA
La *governance* del Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere in Piemonte
Pagina 7



SPECIALE
Invecchiamento e HIV
Pagine 9-11

MDG E' ANCHE…
Considerazioni di genere e nuove prospettive nella protezione dai rischi da radiazioni ionizzanti
Pagina 12

E LA RICERCA? Spazio ai giovani
Vincitrice XII Concorso A.M.M.I. 2023
Concorso di ricerca di medicina e farmacologia genere specifiche
Pagina 13

INTELLIGENZA ARTIFICIALE NELLA MEDICINA DI GENERE

L'evidenza di differenze di genere è stata descritta in molte malattie croniche come il diabete, i disturbi cardiovascolari, le malattie neurologiche, i disturbi mentali, il cancro e l'autoimmunità, nonché in processi fisiologici complessi come l'invecchiamento fisico e cognitivo. Inoltre, le differenze di genere negli stili di vita, come l'alimentazione, l'attività fisica, l'uso di tabacco e alcol, si sono rivelate correlate alle tendenze epidemiologiche delle malattie[1]. L'ascesa dell'intelligenza artificiale (IA) nel settore sanitario ha portato a un uso crescente di grandi insiemi di dati clinici per l'apprendimento automatico. L'apprendimento automatico (machine learning) si sta rivelando una potente tecnologia emergente con risultati ben documentati nel migliorare lo screening, la diagnosi e la terapia e nel definire in diverse applicazioni di medicina di precisione, anche dove sono state segnalate differenze di genere, come ad esempio nel diabete, nelle malattie cardiovascolari, neurologiche e oncologiche e nell'immunologia.

Nonostante i significativi progressi scientifici compiuti finora, la maggior parte delle tecnologie di IA biomedica attualmente in uso tiene però ancora poco conto del rilevamento dei pregiudizi legati al genere[2]. A fronte del fatto che gli algoritmi di machine learning sono sempre più utilizzati in ambito sanitario per assistere i medici nelle decisioni riguardanti la diagnosi, la prognosi e la scelta della terapia più appropriata, se questi algoritmi non vengono attentamente valutati per verificare la presenza di bias, il miglioramento atteso delle cure sarà limitato solo a un sottoinsieme di pazienti e questo provocherà di conseguenza l'aumento delle disuguaglianze nell'assistenza sanitaria[3]. L'attenzione alla selezione delle caratteristiche di genere negli insiemi di dati medici sottoposti a modellazione con IA è quindi molto importante per mitigare i bias legati alla sottorappresentazione delle donne nella scienza medica.

La storica marginalizzazione delle donne dalla ricerca clinica ha portato a conoscenze mediche che si concentrano sul corpo maschile e trascurano le differenze fisiologiche femminili. Per garantire che le disuguaglianze basate sul genere non si manifestino nell'IA applicata alla medicina, è necessario prestare molta attenzione a incorporare le informazioni sul genere nei modelli predittivi, per evitare disparità nelle prestazioni predittive nei due generi.

Per rispondere alla domanda: "L'informazione sul genere è utile per una rete neurale per costruire un modello predittivo?", ho controllato retrospettivamente quante volte il genere è stato salvato come parte del sottoinsieme di variabili informative in 21 set di dati provenienti da autori con cui ho collaborato negli ultimi 20 anni per l'applicazione della IA in campo medico. Si è trattato di studi scientifici pubblicati su riviste internazionali in cui abbiamo impiegato le reti neurali, uno dei machine learning systems più potenti, per rispondere a domande critiche pertinenti a una vasta gamma di malattie e condizioni. In tutte queste analisi uno speciale algoritmo chiamato TWIST, sviluppato dal Centro Ricerche Semeion, selezionava euristicamente le variabili contenenti l'informazione utile per addestrare le reti neurali ad una previsione corretta scartando quelle ridondanti che non offrivano un valore aggiunto[4].

I data sets riguardavano una vasta gamma di malattie come la sindrome dispeptica, la gastrite atrofica, la trombosi venosa, la malattia da reflusso gastroesofageo, la sindrome dell'intestino irritabile, la malattia di Alzheimer e il decadimento cognitivo lieve, l'infarto del miocardio, l'emorragia gastrointestinale, il cancro gastrico, l'ipercortisolismo, l'AIDS, la diagnosi Covid, l'ossigenazione extracorporea a membrana in terapia intensiva, tra le altre. La dimensione del campione di questi set di dati variava tra 80 e 3147 (in media 600). Il numero di variabili variava da 19 a 101 (in media 44).

Ebbene, il genere è risultato essere parte del modello predittivo euristico 19 volte su 21. Ciò significa che anche per strumenti altamente adattivi e potenti come le reti neurali, l'informazione sul genere ha un valore specifico. Se i sistemi di intelligenza artificiale non avessero realizzato il valore aggiunto di questa informazione per garantire un'elevata accuratezza previsionale, lo avrebbero sicuramente scartato.

In campo reumatologico, un esempio specifico nell'artrite psoriasica ha mostrato che la presenza dell'informazione sul genere consentiva un'accuratezza significativamente migliore delle reti neurali nel predire la diagnosi dai dati clinici (da 87,7%, senza genere a 94,47% con il genere nel modello).

Il risultato di questo studio conferma l'importanza delle informazioni sul genere nella costruzione di modelli predittivi ad alte prestazioni nel campo dell'IA. Pertanto, anche per l'Intelligenza Artificiale il genere conta.

È quindi fondamentale che le informazioni sul genere siano disponibili in tutti gli insiemi di dati sottoposti a modellizzazione predittiva con sistemi di intelligenza artificiale per assistere meglio i medici e gli operatori sanitari nel processo decisionale.

1. *Lancet.* 2020; 396: 565-582
2. *NPJ Digit Med.* 2020; 3:81
3. *Int J Health Serv.* 1994; 24:265-83
4. *Clin Exp Rheumatol.* 2023; 41:1-5

Prof. Enzo Grossi

Fondazione Bracco
Milano

Suscettibilità genetica al tumore mammario nell'uomo: non solo geni BRCA

Il tumore alla mammella rappresenta una delle neoplasie più influenzate dal genere. Sebbene sia spesso considerata una patologia esclusivamente femminile, in realtà il tumore mammario può insorgere anche negli uomini, seppur più raramente. Il tumore mammario maschile rappresenta infatti meno dello 1% di tutti i tumori mammari. In Italia si stima che colpisca 1 uomo ogni 600 con circa 500 nuove diagnosi all'anno.
Uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di un tumore alla mammella nell'uomo è considerato avere una storia familiare per questa neoplasia, il che sottolinea un rilevante contributo dei fattori genetici nella suscettibilità al tumore mammario maschile.
Quasi 30 anni fa, analizzando famiglie in cui erano presenti numerosi casi di tumore mammario, furono scoperti BRCA1 e BRCA2, i due principali geni di suscettibilità per questa neoplasia. Oggi, è ben noto che mutazioni germinali in questi geni sono associate ad un aumento del rischio di sviluppare tumore mammario in entrambi i sessi, sebbene stiano emergendo differenze di genere.
Il ruolo dei geni BRCA è infatti significativamente diverso nei due sessi, con BRCA1 coinvolto principalmente nella suscettibilità al tumore mammario nelle donne, mentre BRCA2 negli uomini.
Anche il rischio di tumore mammario associato alle mutazioni nei due geni è diverso nei due sessi, se il rischio cumulativo per le donne portatrici di mutazioni in BRCA1 e BRCA2 è di circa il 70%, per gli uomini il rischio è sensibilmente più basso, essendo circa il 4% e lo 0,4% per i portatori di mutazioni in BRCA2 e BRCA1, rispettivamente.
Nel complesso, circa il 10% dei casi di tumore mammario maschile è attribuibile a forme ereditarie causate da mutazioni germinali nei geni BRCA, in particolare BRCA2. Nonostante sia più frequente riscontrare mutazioni nei geni BRCA in uomini con tumore mammario che hanno storia familiare per questa neoplasia, queste mutazioni possono essere riscontrate anche in pazienti senza storia familiare.
D'altra parte, un'alta percentuale di uomini con tumore mammario senza mutazioni nei geni BRCA ha una storia familiare di tumore mammario, suggerendo quindi l'esistenza di altri geni di suscettibilità.
Negli ultimi anni, le analisi di sequenziamento di nuova generazione (NGS), eseguite mediante l'utilizzo di pannelli multigenici, hanno consentito di identificare nuovi geni di suscettibilità al tumore mammario e di chiarire il loro ruolo e impatto nel tumore mammario femminile. Ad oggi, un numero limitato, ma crescente, di studi ha utilizzato pannelli multigenici nel tumore mammario maschile per identificare altri geni di suscettibilità, oltre ai geni BRCA, iniziando a fornire stime di rischio di tumore genere-specifico.
Recentemente, grazie ad un ampio studio caso-controllo, effettuato nel contesto dello studio multicentrico italiano sul carcinoma mammario maschile che da anni coordiniamo, abbiamo potuto fornire dati specifici sulla prevalenza e sulle stime di rischio associati a mutazioni in geni non BRCA, per il tumore mammario maschile nella popolazione italiana. Questi dati mostrano come, nel loro insieme, mutazioni in geni non BRCA siano responsabili di circa il 5% dei casi di tumore mammario maschile ereditario. Nello specifico, i geni PALB2 e ATM emergono come geni rilevanti nella suscettibilità al tumore mammario maschile, PALB2 conferendo un rischio aumentato di sette volte e ATM di cinque volte. In particolare, le stime del rischio associate a mutazioni in PALB2 risultano paragonabili, se non superiori, a quelle riportate per BRCA1 suggerendo quindi che PALB2 debba essere considerato il terzo gene più importante, nella predisposizione al carcinoma mammario maschile, insieme ai geni BRCA.
Alla luce di questi dati, è ragionevole considerare un'implementazione del test di screening per gli uomini con tumore mammario, non limitandolo ai soli geni BRCA, al fine di migliorare l'appropriatezza delle strategie di gestione del rischio di tumore nei pazienti e nelle loro famiglie.

Breast Cancer Res Treat. 2019; 173: 37–48
N Engl J Med. 2021; 384:428-439
Eur J Cancer. 2023; 188:183-191

Prof. Laura Ottini

Dipartimento di Medicina Molecolare
"Sapienza" Università di Roma

Effetti di sesso e genere nella malattia di Alzheimer

La malattia di Alzheimer (MA) è una patologia neurodegenerativa progressiva ed è la principale causa di demenza contribuendo a circa il 55% dei casi. L'età avanzata è il principale fattore di rischio; dopo i 65 anni la prevalenza di malattia cresce rapidamente arrivando a colpire circa il 15-20% della popolazione con più di 85 anni. A livello globale si sta assistendo ad un rapido aumento del numero di malati che si stima raggiungerà nel 2050 i 152.8 milioni.

La malattia di Alzheimer colpisce in maniera diseguale i due sessi. La prevalenza nel sesso femminile è maggiore in Italia come in molti altri paesi. Secondo lo studio italiano *Italian Longitudinal Study on Aging* la prevalenza presenta valori che vanno dallo 0,7% per la classe di età 65-69 anni al 23,6% per le ultranovantenni, rispetto agli uomini in cui i valori variano rispettivamente dallo 0,6% al 17,6%. Negli Stati Uniti due terzi di soggetti con MA è donna, e il rischio di sviluppare una malattia di Alzheimer nel corso della propria vita è circa doppio nella donna rispetto alla controparte maschile. Il carico legato alla malattia non si limita al rischio di venirne colpiti, ma coinvolge di più le donne anche nella cura del malato essendo la maggior parte dei caregiver figlie, madri o badanti.

Queste osservazioni sono state scarsamente considerate nella ricerca del recente passato che anzi tendeva a normalizzare i risultati per le differenze osservate tra i sessi. Tradizionalmente, le disparità epidemiologiche venivano attribuite alla maggiore aspettativa di vita nella donna che quindi risulterebbe più esposta.

Guardando i tassi di incidenza, che sono un miglior indicatore del rischio, osserviamo risultati disomogenei a seconda dell'area geografica. In alcuni paesi europei i tassi di incidenza, specie nelle fasce di età più avanzate, mostravano un maggior rischio nelle femmine; nel Nord America tali differenze non risultavano significative e uno studio nel Regno Unito ha addirittura mostrato una maggior esposizione del sesso maschile. Una recente ampia metanalisi su dati globali ha finalmente risolto il dilemma: da un lato ha confermato che le donne con MA sono più degli uomini, dall'altro ha messo a fuoco che il dato è fortemente influenzato da aspetti legati alla nazione in cui si vive e dalle condizioni sociali.

L'aspettativa di vita e l'istruzione influenzano significativamente il rischio. Paesi in cui la donna ha minor accesso alla formazione scolastica e lavorativa, alle cure sanitarie, eccetera mostrano un maggior rischio di MA nel sesso femminile.

Il sesso biologico (legato ai cromosomi sessuali) determina una serie di conseguenze a livello ormonale. La donna risulta protetta dagli estrogeni, ma tale vantaggio viene bruscamente ad annullarsi dopo la menopausa, specie se avviene precocemente per cause iatrogene. Il genere, inteso come caratteristica sociale, culturale e psicologica determina a sua volta una esposizione a fattori ambientali che condizionano il rischio di malattia.

Un esempio è l'accesso all'istruzione. Il livello educativo è un elemento protettivo verso la MA e una minor possibilità di studiare e formarsi si traduce in una minore riserva cognitiva ed a un maggior rischio di malattia.

Così pure come un evento casuale come il trauma cranico mostra effetti più dannosi nel sesso femminile.

Anche sul piano strettamente neuropatologico la donna mostra delle peculiarità: presenta una maggior suscettibilità alla presenza dell'allele E4 del gene APOE, accumulando più rapidamente la proteina Tau con conseguente danno neuronale.

In conclusione, è emersa la necessità di definire gli effetti di sesso e genere sul processo neurodegenerativo. Le conoscenze attuali sono ancora incomplete e richiedono ulteriore ricerca. Un approccio di medicina di precisione è indispensabile per definire eventuali specificità biologiche e ambientali per poter differenziare le strategie di prevenzione e cura.

Alzheimer's Disease International (ADI), London 2015;
https://www.alzint.org/u/Women-and-Dementia.pdf
Ital J Gender-Specific Med 2015; 1:21-28
Alzheimer's Dement. 2022; 18: 2707–2724

Dott.ssa Alessandra Codemo MD PhD

Centro Regionale Invecchiamento Cerebrale (CRIC)
Dipartimento di Neuroscienze-DIMED
Azienda Ospedale-Università di Padova

***In collaborazione con il Dott. Carlo Gabelli MD PhD, Direttore Centro Regionale Invecchiamento Cerebrale (CRIC) Dipartimento di Neuroscienze-DIMED Azienda Ospedale-Università di Padova**

Istituto Superiore di Sanità

Comunicazione in Medicina di Genere: il logo

Il Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere (MdG) (ex art.3, comma 3, della legge n.3 del 2018) sottolinea l'importanza della Comunicazione affinché la MdG trovi piena attuazione e compimento.
L'attività di Comunicazione e informazione istituzionale ha un ruolo chiave nel trasmettere alla popolazione quali fattori incidono sulla salute, stimolando così la responsabilità del singolo che, attraverso una corretta ed informata interazione con il Servizio sanitario nazionale, contribuirà al miglioramento delle prestazioni mediche. Le modalità attualmente utilizzate per comunicare il concetto di MdG scontano l'assenza di uno specifico piano di Comunicazione e la difficoltà di rappresentarne il significato, ancora troppo spesso confuso con la salute della donna e con la tematica delle Pari opportunità.
La promozione della conoscenza della MdG, rivolta a vari destinatari, richiede pertanto l'individuazione di strumenti dedicati al trasferimento dei contenuti specifici quali la riconoscibilità globale della MdG e la molteplicità dei messaggi da veicolare.
La definizione di una strategia generale di Comunicazione genere-specifica è obiettivo fondamentale ed irrinunciabile e dovrà essere articolato in step successivi in grado di delineare un percorso caratterizzato da regole e contenuti uniformi tra Stato, Regioni, aziende Ospedaliere, Università.
La comunicazione del concetto di MdG è legata quindi, oltre che alla definizione di Documenti e Linee Guida specifici, anche alla scelta di una serie di strumenti che ne definiscano visivamente il senso, conferiscano maggiore chiarezza interpretativa e documentino una proiezione verso la Medicina "di precisione".
Il "Logo" o immagine detto in termini tecnici "pittogramma", a cui legare il concetto di MdG è stato oggetto di uno studio da parte del Gruppo Comunicazione dell'Osservatorio dedicato alla MdG che ha trasferito ad un'agenzia specializzata che opera con il Ministero della Salute alcuni concetti utili a focalizzare le caratteristiche richieste per definire le differenze alla base della MdG e la complessità del concetto. Per conferirle maggiore chiarezza interpretativa l'immagine è stata associata ad una frase in termini tecnici definita "*payoff*", sufficientemente sintetica ed efficace per chiarire il significato del temine "Genere" scelta fra numerose proposte ed individuata per efficacia in "La medicina delle differenze". Tale associazione evidenzia in modo significativo il carattere innovativo della MdG conferendo maggiore attenzione alla centralità del paziente e alla sua unicità (Medicina di precisione).
I colori utilizzati e le dimensioni sono stati scelti per garantire un equilibrio del complesso immagine-frase anche nell'ottica di una ottimale leggibilità nelle condizioni d'utilizzo.

Medicina di Genere — la medicina delle differenze

Utilizzo del logo:
L'utilizzo del logo della Medicina di Genere è sottoposto a richiesta debitamente compilata, formulata da parte dell'interessato, da inoltrare a: Ufficio relazioni istituzionali, produzione editoriale ed eventi- Ministero della salute, Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali, Lungotevere Ripa 1- 00152 Roma. E-mail: eventiministerosalute@sanita.it .
La richiesta, al fine di garantire l'appropriatezza dei contenuti e l'affidabilità dei soggetti richiedenti è valutata dagli esperti del Centro di riferimento per la Medicina di Genere dell'Istituto Superiore di Sanità. Gli esperti potranno avvalersi, in caso di necessità, della consulenza del Gruppo Italiano Salute e Genere (GISEG), Società scientifica specifica accreditata presso il Ministero della Salute. Ove ritenuto necessario, sarà richiesto un parere a Società e Associazioni Scientifiche specifiche per l'area che fa la richiesta di utilizzo del logo, accreditate presso il Ministero della Salute.
La valutazione della documentazione inoltrata ha tempi tecnici di almeno 15 giorni lavorativi dal giorno della ricezione della stessa.

https://www.iss.it/osmg-l-osservatorio

https://www.iss.it/documents/20126/6744468/Linee+di+indirizzo+per+la+comunicazione+in+medicina+di+genere.pdf/410fe661-365a-eba0-6c6c-62da6e8a73c6?t=1692611196138

https://www.iss.it/documents/20126/6744468/Linee+guida+per+utilizzo+logo+MdG.pdf/b4dfc342-12ef-baf8-1caa-5d59db365295?t=1697096047329

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ — OSSERVATORIO MEDICINA DI GENERE

Prof.ssa Anna Maria Moretti

Presidente GISeG
Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere

Effetto della gravidanza e del microchimerismo fetale sulla suscettibilità e il decorso dell'infezione da SARS-CoV-2

L'andamento clinico dell'infezione da SARS-CoV-2 è peggiore nei maschi, che presentano un decorso più grave e una mortalità superiore rispetto alle femmine[1]. Questo fenomeno è tipico anche di altre infezioni da coronavirus come SARS-CoV-1 e MERS (*Middle Eastern Respiratory Syndrome*)[2].
Le ragioni di questa differenza di genere non sono chiare, ma probabilmente concorrono fattori biologici (per esempio differenti risposte immunitarie adattative e innate, diversa frequenza di comorbidità) e ambientali (come la differente abitudine al fumo o al consumo di alcolici)[1].
Un fenomeno appannaggio esclusivo delle femmine è il microchimerismo fetale, cioè l'acquisizione di cellule del feto durante la gravidanza, che persistono negli organi e nella circolazione sanguigna materni per decenni dopo il parto. Il ruolo delle cellule microchimeriche fetali (FCM) nel conferire protezione o suscettibilità a patologie gestazionali, autoimmuni, tumorali o infettive è tuttora dibattuto.
Da queste osservazioni è nato lo studio nel quale abbiamo valutato il ruolo del microchimerismo sulla suscettibilità alla SARS-CoV-2 e sulla gravità delle sue manifestazioni cliniche[3].
Abbiamo condotto uno studio caso-controllo su 123 donne con precedenti gravidanze: 63 pazienti con infezione da Covid-19 (casi) e 60 operatrici sanitarie che non sono mai state contagiate (controlli).
Per l'identificazione delle FCM abbiamo utilizzato dei marcatori genetici che rilevano cellule maschili ed abbiamo quindi incluso solo donne con almeno un figlio maschio. Queste donne sono state reclutate tra marzo e dicembre 2020, precedentemente alla vaccinazione di massa che ha ridotto il rischio di infezione e la circolazione virale, impendendo di definire l'impatto di un fattore naturale come il microchimerismo sulla modulazione delle risposte immunitarie dell'ospite.
Tra i casi, 40 avevano un'insufficienza respiratoria da lieve a grave con necessità di ricovero, 11 erano state trattate a domicilio e 12 erano asintomatiche con tampone naso-faringeo (n = 5) o screening sierologico (n = 7) positivo.
La presenza di FCM era più elevata nei controlli rispetto ai casi (70 *vs* 44.4%, P = 0.0044), suggerendo un ruolo protettivo delle FCM contro l'infezione da SARS-CoV-2 (Figura).
La presenza di microchimerismo non ha influenzato né la gravità della malattia, né il suo decorso clinico, inclusi il rischio di ricovero e lo sviluppo complicanze, sebbene le 8 donne decedute per SARS-CoV-2 fossero tutte FCM negative.
La protezione contro l'infezione non era correlata alla gravidanza, ma esclusivamente alle FCM. Infatti, dall'analisi della storia ostetrica di 304 lavoratrici nella nostra coorte di medicina preventiva non abbiamo osservato differenze nel numero di donne nullipare o con prole tra casi di covid e controlli.
Nel complesso, i nostri dati sembrano suggerire un ruolo delle FCM nel controllo dell'infezione da SARSCoV-2 con un impatto positivo sull'esito clinico. Stiamo attualmente analizzando tessuti bersaglio del COVID-19 come il polmone, per definire l'eventuale presenza di FCM che possono rivestire una funzione riparatrice come abbiamo precedentemente dimostrato nel cancro della tiroide.

1. Lancet. 2020; 395: 846-848
2. Front Immunol. 2021; 12: 659339
3. Infection. 2023; 51:1071-1078

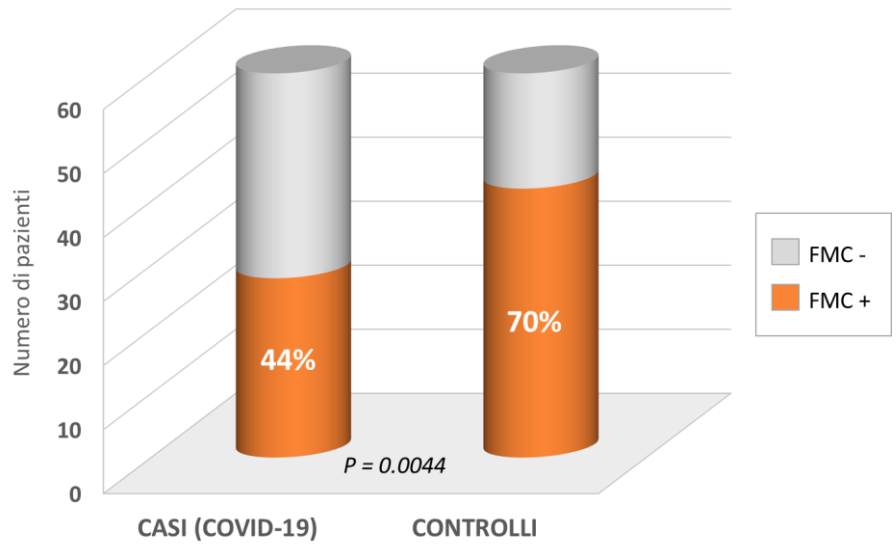


Figura. Prevalenza del microchimerismo delle cellule fetali (FCM) nelle donne con COVID-19 e controlli
Legenda alla Figura: La percentuale di donne con e senza FCM, è rappresentata all'interno degli istogrammi, mentre la significatività statistica è riportata sull'asse delle ascisse

Prof.ssa Laura Fugazzola

Centro Tiroide - U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano
Dipartimento di Fisiopatologia Medico Chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano.

Dr.ssa Irene Campi

Centro Tiroide - U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo – IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Milano

La *governance* del Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere in Piemonte

La Regione Piemonte ha avviato diverse azioni per dare attuazione a quanto disposto dalla Legge 3/2018 e dal DM 13/6/2019, a partire dalla nomina dei Referenti regionali caratterizzata da un'integrazione di professionalità e competenze (medico-specialistiche e giuridico-amministrative).
Nel 2019 la Medicina di Genere (MdG) è stata inclusa (e confermata negli anni successivi) tra gli obiettivi formativi prioritari ed è stata avviata nelle Aziende Sanitarie regionali un'indagine conoscitiva da cui è emersa fin da subito un'evidente misinterpretazione del significato di MdG. L'indagine è stata ripetuta nel 2022 con una scheda appositamente strutturata (monitoraggio 2019-2021) per rendere più chiara e ordinata la raccolta dati, la cui analisi mostra una significativa frammentazione e disomogeneità delle azioni sul territorio.
L'accurata ricerca effettuata (2020) dalla Regione su numerose banche dati bibliografiche e istituzionali (ripetuta nel 2022) ha invece evidenziato una realtà più ricca ed articolata. Il disallineamento rilevato ha rinforzato la necessità di individuare un Referente in ogni Azienda Sanitaria Regionale con specifica esperienza in MdG e compiti ben definiti. Ad inizio 2022 prendono avvio i lavori della rete dei Referenti aziendali, organizzati per aree territoriali omogenee rappresentate nel Gruppo Tecnico Regionale (GTR). Rete e GTR sono coordinati dai Referenti regionali.
Il DM 13/6/2019 è stato recepito con DGR 17-4075 del 12/11/2021 che ha altresì definito i Settori regionali competenti e istituito il GTR composto da rappresentanti, individuati sulla base di comprovata esperienza in MdG, dei soggetti istituzionali ritenuti maggiormente rappresentativi della realtà sanitaria piemontese.
Nel 2022 è stata attivata sul sito della Regione Piemonte un'area dedicata a cui si rimanda per ulteriori approfondimenti (https://www.regione.piemonte.it/web/temi/sanita/strumenti-operativi/medicina-genere).
Nel 2023, infine, è stato approvato con DGR 21-7270 del 24/07/2023 il primo Piano regionale per l'applicazione e la diffusione della MdG (2023-2025) come risultato di una lettura ragionata e condivisa che, pur riflettendo visione, principi e struttura del Piano nazionale, cerca di sollecitare considerazioni più consapevoli della MdG e dell'equità valorizzando conoscenze acquisite e specificità territoriali.
La Regione Piemonte, anziché limitarsi ad una programmazione a tavolino con dichiarazioni generiche di intenti, prova a disegnare con spirito critico una prospettiva di lungo periodo e una vision per il futuro della MdG che resista e si adatti ai cambiamenti. Il Piano delinea venti azioni nelle quattro aree d'intervento previste dalla legge per dare sistematicità alle molteplici progettualità che ne possono scaturire, utilizzando un approccio razionale e pragmatico, orientato alla concretezza e al raggiungimento di obiettivi realistici e tangibili nel rispetto della prevista invarianza di risorse.

Dott.ssa Elsa Basili
già Referente regionale per la Medicina di Genere - Regione Piemonte,
Direzione Sanità

Dott. Daniele Giovani
Referente regionale per la Medicina di Genere - Regione Piemonte,
Direzione Sanità

A cura dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane

ATTIVITA' FISICA

L'attività fisica svolta con regolarità rappresenta un caposaldo per una vita sana, insieme ad una dieta corretta ed equilibrata e all'assenza di stili di vita insalubri, come l'abitudine al fumo, il consumo di alcolici e la sedentarietà. Oltre ai notevoli benefici di tipo diretto sul fisico, tale attività ha un impatto positivo anche sul piano psicologico, nonché favorisce l'instaurarsi dei rapporti sociali. La pratica continuativa di attività sportiva ha un impatto notevole sulla salute correlandosi ad un rischio inferiore di sviluppo di patologie come ipertensione, diabete mellito tipo 2, malattie cardiovascolari, osteoporosi, depressione, traumi da caduta e alcuni tipi di cancro (soprattutto tumore del colon-retto e della mammella).
Nonostante tali evidenze, nel 2021, in Italia, le persone di età 3 anni ed oltre che dichiarano di praticare uno o più sport nel tempo libero, sono il 34,5% della popolazione, pari a circa 20 milioni di individui (dati non presenti in tabella).
Considerando i dati per genere, si rilevano delle forti differenze con livelli più elevati di pratica sportiva, in particolar modo in forma continuativa, tra gli uomini in tutte le fasce di età, ad eccezione dei giovanissimi (3-5 anni) in cui la quota di praticanti è pressoché analoga tra bambine e bambini (dati non presenti in tabella). Nel 2021, il 27,9% degli uomini dichiara di praticare sport con continuità e l'11,9% in modo saltuario *vs*, rispettivamente, il 19,6% e l'10,0% delle donne.
Per entrambi i generi, dal 2001 al 2021, si evidenzia un aumento di chi dichiara di fare sport in modo continuativo (+20,8% uomini *vs* +28,1% donne) e parallelamente una diminuzione di chi dichiara di non praticare nessuno sport (-11,4% uomini *vs* -19,9% donne) (Tabella). Malgrado i miglioramenti nel tempo in termini di pratica fisico-sportiva, più di un terzo delle persone (33,7%) ha dichiarato di non praticare sport o attività fisica nel tempo libero (dati non presenti in tabella).
A causa della pandemia di COVID-19 e le relative restrizioni ad essa associate, nel biennio 2020-2021 sono stati evidenziati elevati livelli di sedentarietà. Per tale ragione sono state incrementate, sia a livello internazionale che nazionale, strategie mirate ad evidenziare l'importanza della pratica sportiva a tutte le età per il benessere psico-fisico delle persone.

Tabella Prevalenza (valori per 100) di persone di età 3 anni ed oltre che praticano sport in modo continuativo e in modo saltuario, svolgono qualche attività fisica o non praticano sport per genere - Anni 2001, 2021

Anni	Sport in modo continuativo	Sport in modo saltuario	Qualche attività fisica	Nessuno sport	Non indicato
MASCHI					
2001	23,1	13,2	28,8	34,2	0,7
2021	27,9	11,9	29,9	30,3	*
FEMMINE					
2001	15,3	8,0	29,9	46,1	0,6
2021	19,6	10,0	33,5	36,9	*

***Indica che il fenomeno esiste, ma non si raggiunge la metà della cifra relativa all'ordine minimo considerato
Fonte dei dati: Rapporto Osservasalute. Edizione 2022

Dott.ssa Ada Maida, Dott.ssa Anna Scardigno, Dott. Leonardo Villani
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

Invecchiare con HIV oggi: una prospettiva femminile

Le donne che invecchiano con HIV oggi vanno incontro ad una serie di problematiche che in parte fanno parte del carico di malattia che ogni persona che invecchia con HIV necessariamente si assume, in parte riguardano aspetti specifici del genere femminile. In particolare, ci si riferisce al problema della menopausa, al declino cognitivo, alle problematiche legate allo stigma sia riguardo la malattia stessa che riguardo l'avanzare dell'età, la fragilità, le problematiche legate alla sessualità, alla mancanza di supporto sociale e quindi di solitudine, alle problematiche metaboliche come la perdita di densità minerale ossea, la carenza di "self-care".

Per quanto riguarda la gestione della menopausa, dati di letteratura su prevalenza e raggruppamento dei sintomi menopausali tra le donne in pre-, peri- e post-menopausa, suggeriscono come fondamentale una valutazione regolare e proattiva dei sintomi della menopausa nelle donne con HIV, con la consapevolezza di come particolari schemi di sintomi possano evolvere durante la transizione menopausale e debbano quindi essere gestiti contestualmente[1].

Inoltre, da un'indagine europea effettuata su 120 medici in 25 paesi europei è emerso che le problematiche della gestione della menopausa nelle donne con HIV devono essere a carico dei centri di cura e che nel 20% circa non vengono affatto gestite[2].

Altro aspetto assai rilevante riguarda i disturbi neurocognitivi. Alcune coorti nordamericane che includono persone che vivono con HIV con un'età > 65 anni e persone senza HIV hanno indicato un incremento del 40% di prevalenza delle sindromi di demenza simil-Alzheimer negli anni, soprattutto nella popolazione femminile con HIV rispetto alla popolazione maschile con HIV e alla popolazione femminile senza HIV.

Altro aspetto rilevante sono le neoplasie, che rappresentano una problematica rilevante nelle comorbosità delle persone che vivono con HIV, soprattutto in età > 65 anni. Per quanto riguarda la popolazione femminile alcuni tumori come il sarcoma di Kaposi, il carcinoma della cervice, e il linfoma non Hodgkin, il carcinoma anale e il linfoma di Hodgkin hanno una prevalenza nettamente superiore nelle donne con infezione da HIV rispetto alle donne senza infezione da HIV[3].

Da rilevare che l'aderenza allo screening del cancro della cervice uterina, considerato come paradigma dell'aderenza allo screening, in genere è risultato del 20.1% nei paesi a risorse limitate e del 59.5% nei paesi a risorse elevate, rappresentando comunque anche in tale setting una percentuale ancora non adeguata e sufficiente[1].

In conclusione, quello che si può dire riguardo le donne che invecchiano con HIV è che esse devono essere incluse in specifici percorsi di caregiving, che molto spesso, anche nei centri più virtuosi sono stati pensati e attuati senza una specificità di genere, andando incontro molto spesso a problematiche trasversali, ma tralasciando problematiche più specificamente di genere. Questo in particolare perché gli aspetti di fragilità sia organica che sociale possono non coincidere con quelli degli uomini che invecchiano con l'HIV e necessitano di attenzioni e soluzioni differenti.

Occorre creare una rete di esperienze per ottimizzare la gestione delle donne che invecchiano con l'HIV seguite anche nei centri più piccoli e con minori risorse, al fine di omogeneizzare la gestione di una problematica clinica sempre più importante e prevalente grazie ai notevoli miglioramenti della quantità e qualità di vita delle persone con HIV che la terapia antiretrovirale ha consentito di raggiungere finora.

1. *BMJ Open*. 2019; 9:e025497
2. *AIDS Care. 2023* Jun 15:1-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37321982/
3. *Womens Health (Lond)*. 2023; 19:17455057231170061

Dott.ssa Antonella Cingolani

UOC Malattie infettive
Università Cattolica S. Cuore
Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma

L’invecchiamento negli uomini con HIV: aspetti andrologici

Grazie alle innovazioni della terapia antiretrovirale, le persone che vivono con l’HIV possono oggi godere di un'aspettativa di vita più lunga e sempre più paragonabile a quella della popolazione generale. Tuttavia, ciò comporta un aumento della frequenza delle complicanze legate all’invecchiamento, tra cui figurano le patologie endocrino-metaboliche e della sfera sessuale. Tra le patologie endocrino-metaboliche più frequenti nelle persone che vivono con l’HIV troviamo le alterazioni del metabolismo glucidico (insulino-resistenza e diabete), il sovrappeso, l’obesità e l’osteoporosi. Queste condizioni tendono a manifestarsi più precocemente e in maniera più severa nelle persone “aging” che vivono con l’HIV per via di una forma di “invecchiamento accelerato” dovuto all’infezione, allo stato di infiammazione cronica e ad alcuni effetti collaterali delle terapie.
Nella popolazione maschile che vive con l’HIV, inoltre, riscontriamo spesso una riduzione dei livelli di testosterone, nota come “ipogonadismo”, che ha l’effetto di contribuire significativamente allo sviluppo delle complicanze legate all’invecchiamento. L'ipogonadismo è principalmente dovuto a cambiamenti nella composizione corporea, nonché alla terapia antiretrovirale e all’infezione stessa, e rappresenta un segno di invecchiamento precoce e di fragilità aumentata. A sua volta l’ipogonadismo è un importante fattore di rischio per le patologie cardiovascolari, metaboliche e per l’osteoporosi.
Agisce inoltre negativamente sulla salute sessuale, componente essenziale del benessere complessivo e della qualità della vita. Le disfunzioni sessuali sono spesso trascurate nelle persone che vivono con l’HIV, nonostante siano anche più comuni rispetto alla popolazione generale. La disfunzione erettile (DE), caratterizzata dall'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione adeguata ad avere un'attività sessuale soddisfacente, è la disfunzione sessuale più comune ed è anch’essa correlata all’età. Colpisce infatti meno del 10% degli uomini sotto i 40 anni, ma la sua prevalenza aumenta significativamente, interessando oltre il 70% degli uomini di età superiore ai 70 anni. Gli effetti collaterali della terapia antiretrovirale, lo stato infiammatorio cronico e i fattori psicologici legati allo stigma dell'infezione contribuiscono allo sviluppo delle disfunzioni sessuali.
La valutazione e la gestione delle complicanze endocrino-metaboliche nelle persone che vivono con l’HIV richiedono un approccio multidisciplinare, coinvolgendo specialisti in malattie infettive, endocrinologia ed andrologia. Per questo nel 2019 è stata stabilita una collaborazione tra l'Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia e l'Unità Operativa Complessa di Malattie Infettive del Policlinico Umberto I di Roma che ha portato alla creazione di un ambulatorio integrato dedicato alle persone con endocrinopatie HIV-relate. Dalla nostra casistica è emerso che il 70% degli uomini che vivono con l’HIV indirizzati al nostro ambulatorio presenta DE, e il 18% mostra bassi livelli di testosterone, compatibili con ipogonadismo. Riguardo alle problematiche ossee, il 22% degli uomini presenta osteoporosi, con il 4% dei casi complicati da fratture vertebrali da fragilità. Inoltre, il 24% presenta obesità, il 26% diabete mellito di tipo 2 e fino al 70% dislipidemia. La prevalenza di queste complicanze riscontrata nella nostra esperienza clinica è quindi significativamente più alta rispetto alla popolazione generale, come ci confermano i dati in letteratura.
È fondamentale quindi valutare lo stato metabolico e le possibili alterazioni ormonali e la salute sessuale negli uomini che vivono con l’HIV in quanto il loro trattamento precoce può prevenire complicanze a medio e lungo termine, garantendo il mantenimento dello stato di salute anche in invecchiamento.

J Endocrinol Invest 2018; 41:881-899
J Clin Med 2021; 10: 1088

Prof. Daniele Gianfrilli

Consigliere e Segretario CUN
Consiglio Universitario Nazionale
Professore Associato
Endocrinologia
Dipartimento di Medicina Sperimentale Sez. di Fisiopatologia Medica ed Endocrinologia
Sapienza Università di Roma, Policlinico Umberto I

Invecchiare con HIV nelle persone transgender

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità lo 0.3/0.5% della popolazione mondiale è transgender e numerosi studi evidenziano la sua vulnerabilità nei confronti dell'infezione da HIV.
La prevalenza di HIV fra le donne transgender si situa fra l'11,8 e il 27,7% nelle grandi città americane, fino al 35% fra le *sex-worker*. Gli uomini transgender presenterebbero invece una prevalenza fra il 2 e il 3%. Il 2% dei transgender HIV-positivi avrebbe una età superiore ai 50 anni ma nulla si sa su come invecchi tale popolazione.
È noto che le persone con HIV invecchiano precocemente con un rischio di morbidità e mortalità maggiore rispetto alla popolazione generale. Il rischio cardiovascolare è in particolare più alto: infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e patologie tromboemboliche sono più frequenti nei soggetti HIV-positivi, in parte per l'aumento dei fattori di rischio quali fumo, obesità e insulinoresistenza ma anche per persistenza di immunoattivazione dovuta all'HIV stesso e all'alterazione metabolica in parte determinata dalla terapia antiretrovirale. Per le persone transgender HIV positive il rischio cardiovascolare è dunque elevato. Lo stile di vita è spesso disregolato per aumento del fumo, uso di cocaina e metamfetamine, scarsa o nulla attività fisica. Le donne transgender in terapia estrogenica a lungo termine hanno un elevato rischio di tromboembolia e infarto del miocardio: l'aumento del grasso corporeo e della resistenza insulinica e delle concentrazioni di marcatori della coagulazione contribuiscono al rischio cardiovascolare. Negli uomini transgender, diversi studi hanno mostrato cambiamenti lipidici sfavorevoli con aumento del colesterolo totale, dei trigliceridi e delle lipoproteine a bassa densità con diminuzione di quelle ad alta densità. L'infettivologo deve considerare in tale popolazione una terapia antiretrovirale sicura dal punto di vista metabolico. Si consiglia di utilizzare periodicamente algoritmi per valutare il rischio cardiovascolare, considerando nelle persone transgender non solo il sesso alla nascita, ma anche il tempo di assunzione della terapia ormonale.
Nella popolazione HIV-positiva si osserva anche un rischio aumentato di osteopenia e osteoporosi rispetto alla popolazione generale fenomeno più rilevante in persone over 50, donne in menopausa e in presenza di terapia steroidea. Uno studio di coorte ha valutato il rischio di frattura in più di 3000 persone transgender non HIV: tale rischio è più elevato nelle donne transgender anziane rispetto agli uomini di riferimento della stessa età. Nelle donne transgender, rispetto agli uomini cisgender, si osserva una inferiore densità minerale ossea volumetrica (BMD), maggiore porosità corticale, minore densità e numero trabecolare. Gli uomini transgender, al contrario, conservano la microarchitettura ossea con BMD volumetrica totale più elevata e superiore spessore trabecolare rispetto alle donne cisgender. Alla luce di questi dati la popolazione transgender HIV positiva, dopo i 50 anni, dovrebbe essere periodicamente sottoposta a screening utilizzando la densitometria ossea raggi X e strumenti di valutazione del rischio di frattura quali il FRAX®, considerando solo il sesso alla nascita e non la terapia ormonale in uso.
Anche nella nostra popolazione HIV positiva abbiamo osservato una elevata prevalenza di osteopenia e osteoporosi dove fattori di rischio indipendenti erano il sesso femminile, l'età avanzata e un basso peso corporeo. In un ulteriore nostro studio, in particolare è stato osservato un alto rischio di fratture vertebrali correlato non solo all'infezione da HIV di per sé e alla terapia antiretrovirale, ma anche all'incorretto stile di vita. Risulta quindi che le persone transgender anziane con infezione da HIV sono di complessa gestione senza però che ci siano dati di letteratura o linee guida che ci supportino per la loro gestione. Dobbiamo quindi disegnare studi su questa popolazione per ottimizzare il percorso di screening, diagnosi e cura.

PLoS One. 2020; 15: e0236177
Ther Adv Endocrinol Metab 2022; 13: 1–15
J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40: 503-4

Dott.ssa Teresa Bini DM,

UOC Malattie Infettive,
ASST Santi Paolo e Carlo,
Milano

Considerazioni di genere e nuove prospettive nella protezione dai rischi da radiazioni ionizzanti

L'umanità convive da sempre con le radiazioni ionizzanti perché sono naturalmente presenti nell'ambiente. Lo sviluppo tecnologico ed industriale ha aggiunto altre fonti d'esposizione legate ad applicazioni in medicina, ricerca ed industria. Le radiazioni ionizzanti offrono notevoli opportunità d'utilizzo, ma sono un agente di rischio riconosciuto per la salute. Gli effetti tossici delle alte dosi di radiazioni compaiono oltre una soglia (reazioni tissutali). Il danno stocastico non ha soglia, seppure non evidenziato alle basse dosi. Per quest'ultimo il modello di rischio attualmente accettato è l'LNT (*Linear-No-Threshold*), per cui ogni incremento di dose da radiazioni costituisce un aumento del rischio di cancro dell'individuo esposto e del rischio di danno alla sua progenie.

Lo scopo della radioprotezione è eliminare gli effetti delle alte dosi e limitare per quanto ragionevolmente possibile quelli stocastici. Per tutelare i lavoratori e la popolazione si attuano i principi di ottimizzazione, giustificazione e limitazione delle dosi. Per i pazienti che accedono a percorsi di diagnosi e/o terapia con radiazioni ionizzanti, la prestazione deve essere giustificata e la quantità di radiazioni deve essere continuamente ottimizzata basandosi sulle conoscenze/tecnologie più attuali per garantire che i rischi siano abbondantemente superati dai benefici.

Gli effetti biologici dipendono dalla quantità di dose assorbita e da molteplici fattori legati alle proprietà del campo di radiazioni, alle vie d'esposizione, ai tessuti coinvolti e alle caratteristiche dell'individuo. Quindi, l'indicatore per controllare l'esposizione e contrastare i danni stocastici utilizza la metrica della "dose efficace", secondo cui viene stimata una dose assorbita corretta per dei fattoridi ponderazione. Alcuni di questi discendono da studi epidemiologici condotti su popolazioni esposte, utilizzando una stima del detrimento mediata sulle caratteristiche sociodemografiche. A parità di esposizione, da tempo questi studi sottolineano l'importanza dell'età e che la donna è soggetta ad un rischio a lungo termine maggiore rispetto all'uomo. Le ragioni di questa differenza per genere non sono ancora tutte chiare, anche se è certo che la presenza degli organi legati al sesso femminile (gonadi e parenchima mammario) concorre a questa differenza[1,2].

Il Decreto Legislativo 101/2021, normativa vigente in tema di radioprotezione, non differenzia i limiti di dose in base al sesso eccetto la condizione della gravidanza, poiché s'ispira alle indicazioni della Commissione Internazionale di Radioprotezione (ICRP).

Secondo le raccomandazioni della pubblicazione ICRP 103 del 2007, i limiti di dose sono definiti indipendentemente dal sesso per semplicità e perché le differenze legate al sesso sono considerate di entità inferiore rispetto alle incertezze relative alla stima del rischio. Questa è una posizione datata nell'era dello sviluppo delle capacità di analizzare e gestire informazioni sempre più complesse, con la conseguente nascita in ambito sanitario della medicina di precisione. Nella pubblicazione ICRP 152 del 2022 i modelli di detrimento sanitario sono stati ricalcolati eseguendo anche un'analisi di sensibilità rispetto alle variabili in ingresso. I risultati mostrano che il genere è tra le grandezze che hanno un impatto maggiore, e riconfermano che la modalità attuale di mediare sul sesso porta a una riduzione del rischio del 50% per i tumori ovarici e al seno.

In campo medico la "dose efficace" (categorizzata in classi di dose) viene affiancata dalla dose assorbita dai tessuti, che è l'indicatore del rischio individuale nelle esposizioni acute. Eppure, si dovrebbe tenere conto anche di fattori fisiologici come il sesso, fattori legati allo stile di vita e genomici[3].

Nella radioprotezione dei lavoratori e della popolazione, il vincolo di dose (margine superiore potenziale di una dose individuale) può essere lo strumento già pronto all'uso per intraprendere l'ottimizzazione della radioprotezione includendo le differenze di genere.

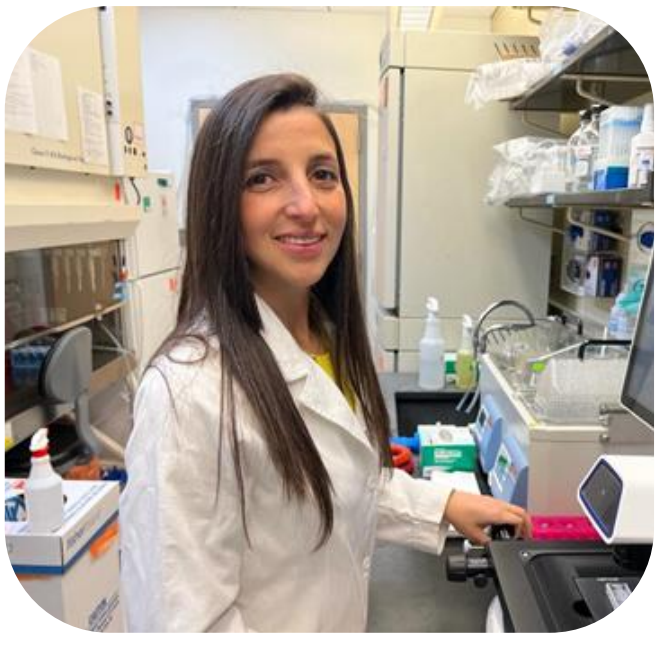
1) Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2, National Research Council 2006; https://nap.nationalacademies.org/catalog/11340/health-risks-fromexposure-to-low-levels-of-ionizing-radiation
2) Front. Genet. 2019; 10:260
3) Tohoku J Exp Med 2019; 247(4):223-235

Dott.ssa Chiara Ferrari*

Specialista in Fisica Medica ed Esperto di Radioprotezione
S.C. di Fisica Sanitaria dell'ASST di Mantova,
Membro del CUG aziendale nel gruppo della Medicina di Genere

***In collaborazione con: Dott.ssa Barbara Presciuttini, DM, Struttura Complessa Medicina Generale ASST Mantova, Coordinatore gruppo Medicina di Genere CUG aziendale; Dott.ssa Gaia Cimolino Responsabile Ufficio Relazioni col Pubblico Asst Mantova, Presidente CUG aziendale**

Vincitrice XII Concorso A.M.M.I. 2023
Concorso di ricerca di medicina e farmacologia genere specifiche



Sono la dott.ssa Paola Zagami, medico Oncologo presso l'Istituto Europeo Oncologico (IEO) di Milano.
Laureata in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Messina con 110/110 e lode, specializzata in Oncologia Medica presso l'Università di Milano con il massimo dei voti e lode. La specializzazione è stata svolta presso l'IEO.
Attualmente sto terminando il mio dottorato di ricerca clinica presso l'Università Statale di Milano.
Ho da sempre intrecciato l'attività clinica con quella di ricerca, approfondendo la ricerca scientifica presso l'*University of North Carolina* (UNC), in USA, come *research fellow*.
Le malattie neoplastiche e le malattie cardiovascolari (CVD) sono due delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Queste malattie non trasmissibili sono interconnesse, spesso presenti negli stessi pazienti che condividono fattori di rischio comuni.
I trattamenti antitumorali possono influenzare il sistema cardiovascolare, causando l'insorgenza o il peggioramento di CVD preesistenti. Viceversa, una malattia cardiovascolare preesistente può influenzare negativamente la prognosi dei pazienti oncologici.
L'immunoterapia, di cui fanno parte agenti immunologici (IO), come gli inibitori del checkpoint immunitario, è utilizzata come terapia oncologica, avendo cambiato il panorama generale dei trattamenti delle malattie neoplastiche, dimostrando benefici significativi in diverse malattie oncologiche.
L' immunoterapia induce una manipolazione farmacologica del sistema immunitario per creare una risposta antitumorale che è spesso efficace, ma non senza effetti collaterali. Il potenziamento di una risposta immunitaria con IO può colpire tessuti e organi sani, portando a eventi avversi immuno-correlati. I più frequenti sono dermatologici, endocrini, gastrointestinali e polmonari, e sebbene meno frequenti, possono verificarsi anche eventi avversi gravi come quelli neurologici o cardiaci.
Vari studi hanno dimostrato che le donne e gli uomini hanno un rischio differente di sviluppare le CVD e che il sistema immunitario può agire in modo diverso tra gli esseri umani di sesso femminile e maschile. Sulla base di tale razionale, ho sviluppato il progetto "Declare-IO: Differenze in Eventi CardiovascoLari trA uomini e donne tRattati con nuovi agEnti Immuno-Oncologici singoli o in combinazione per tumori metastatici, in trial clinici di fase I", grazie al quale sono risultata vincitrice del XII Concorso 2023, Ricerca di Medicina e Farmacologia Genere-specifiche bandito dall'Associazione Mogli Medici Italiani (A.M.M.I.).
Grazie al supporto di A.M.M.I. potrò studiare gli eventi cardiovascolari (correlati o meno alla terapia) che si verificano in uomini e donne durante il trattamento con immunoterapia all'interno di trial di fase I. I trial di fase I permettono di avere informazioni puntuali sul monitoraggio degli eventi avversi, uniformando le informazioni da collezionare. Nello specifico il progetto studierà se gli eventi cardiovascolari si verificano in modo diverso tra uomo e donna con tumori metastatici che ricevono agenti immuno-oncologici arruolati in trial di fase I e descriverà possibili differenze e fattori che ne influenzano l'insorgenza in un sesso rispetto all'altro.

IEO
Istituto Europeo
di Oncologia

CONCORSI

Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere

Bando per l'assegnazione di n. 2 premi per giovani ricercatori/ricercatrici impegnati/e in progetti riguardanti **le differenze di sesso/genere uno in Neuroscienze e uno in Pediatria.**

Il **Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere** indice un Bando di Concorso per n. 2 Premi di ricerca dell'importo di Euro 3.000,00 cadauno, che verranno assegnati a giovani ricercatori/ricercatrici impegnati in progetti di ricerca sulle differenze di sesso/genere in Neuroscienze o in Pediatria.

1. REQUISITI PER LA PARTECIPAZIONE AL BANDO

Alla presentazione della domanda per partecipare al concorso sono necessari i seguenti requisiti:

a. Età anagrafica inferiore ai 36 anni, verranno sottratti 1,5 anni all'età anagrafica delle ricercatrici per ogni figlio/a;
b. non essere titolare di un contratto di lavoro a tempo indeterminato presso un Istituto Universitario Italiano, un'Azienda Ospedaliera convenzionata con il SSN o altro Istituto di ricerca di natura pubblica e/o privata.

2. DOMANDA DI PARTECIPAZIONE

Nella domanda per l'ammissione al concorso i candidati dovranno indicare:

a. cognome e nome, luogo e data di nascita, codice fiscale, cittadinanza e Comune di residenza;
b. domicilio eletto ai fini del concorso con espressa menzione dell'impegno a comunicarne tempestivamente ogni variazione;
c. indirizzo di posta elettronica per le comunicazioni relative al Concorso;
d. "Curriculum Vitae" in formato europeo;
e. denominazione dell'Azienda o Ente di appartenenza e indirizzo della sede legale;
f. lettera di assenso alla partecipazione al Concorso del Responsabile Scientifico dell'Ente di appartenenza che dovrà specificare il ruolo del candidato nel progetto
g. eventuali cinque pubblicazioni scientifiche in lingua italiana o inglese ritenute più significative;
h. progetto di ricerca nell'ambito delle differenze di sesso/genere in Neuroscienze o in Pediatria nel quale deve essere specificato:
   - il contesto in cui la ricerca si inserisce;
   - il piano dettagliato della ricerca e delle procedure scientifiche adottate (metodologia);
   - gli obiettivi e le ricadute scientifiche e/o cliniche della ricerca;
   L'elaborato non può constare di più di cinque pagine (carattere Times New Roman, 12 punti, interlinea: 1,5).
i. L'autorizzazione al trattamento dei dati personali ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento UE n. 679/2016 e dell'art. 13 D. Lgs. 196/2003.

3. MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE

3.1 Gli aspiranti ai premi di ricerca dovranno inviare la domanda all'indirizzo di posta elettronica: medicinadigenere@aopd.veneto.it
La domanda dovrà pervenire **entro e non oltre le ore 24:00 di lunedì 18 marzo 2024.**
Le domande prive delle indicazioni di cui al punto **2. DOMANDA DI PARTECIPAZIONE** saranno escluse dalla valutazione.
Il Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere declina ogni responsabilità per la mancata ricezione della documentazione derivante da responsabilità di terzi o da cause tecniche.
La documentazione fornita dai candidati non sarà restituita.

4. PROCEDURA DI ASSEGNAZIONE DEL PREMIO

4.1 I premi saranno assegnati in base al giudizio di una Commissione nominata dal Consiglio Direttivo del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere.
Il giudizio della Commissione è insindacabile e non è previsto ricorso avverso alle decisioni assunte da tale organo.
4.2 Entro due mesi dalla chiusura del bando la Commissione Giudicatrice stilerà una graduatoria e il Consiglio Direttivo nominerà i vincitori/le vincitrici.
I nomi verranno pubblicati sul sito internet del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere:
www.centrostudinazionalesalutemedicinadigenere.it
I candidati/le candidate riceveranno comunicazione dell'esito conclusivo della valutazione tramite posta elettronica all'indirizzo indicato nella domanda di partecipazione.
4.3 Il progetto di ricerca dovrà avere inizio entro l'anno 2024 e concludersi entro 12 mesi dalla data di avvio. Dopo un anno dall'assegnazione del premio, i vincitori/le vincitrici avranno l'obbligo di stilare una relazione sullo stato di avanzamento del progetto di ricerca, che dovrà essere inviata al Consiglio Direttivo del Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere al seguente indirizzo di posta elettronica: medicinadigenere@aopd.veneto.it.
4.4 I premi di ricerca sono pari ad un importo di Euro 3.000,00 cadauno. I premi di ricerca di cui al presente bando saranno soggetti al regime fiscale disposto dal D.P.R. 22.12.1986, n. 917.

5. TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Ai sensi del Regolamento sulla protezione dei dati (Regolamento UE 2016/679) e del Codice in materia di protezione dei dati personali (D.Lgs. 30 giugno 2003 n. 196 e successive modificazioni), il trattamento dei dati personali dei candidati è effettuato dal Centro Studi Nazionale su Salute e Medicina di Genere esclusivamente per fini istituzionali e per i fini di trasparenza imposti dalla normativa e sarà pertanto improntato ai principi di correttezza, liceità e pertinenza ai fini medesimi.

Per ulteriori informazioni sul bando è possibile contattare:
medicinadigenere@aopd.veneto.it

Padova, 04 dicembre 2023

Il Presidente del Centro Studi Nazionale
su Salute e Medicina di Genere

Giovanna Baggio

CURIOSANDO … IN PUBMED

- **Sex differences in cardiometabolic biomarkers during the pre-diabetes stage**

Diabetes Res Clin Pract. 2023; 203: 110856
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37499878/

Le differenze di sesso nelle alterazioni metaboliche alla base del diabete possono presentarsi decenni prima dell'esordio dell'iperglicemia. In questo studio gli autori analizzano i biomarcatori dei *pathways* fisiopatologici coinvolti nelle complicanze cardiovascolari, in uomini e donne con prediabete. I risultati dimostrano che le donne hanno livelli più alti di adipochine mentre gli uomini presentano livelli più bassi di velocità di filtrazione glomerulare.

- **Sex-specific differences in cytokine signaling pathways in circulating monocytes of cardiovascular disease patients**

Atherosclerosis. 2023; 384: 117123
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37127497/

In questo studio gli autori analizzano i meccanismi alla base delle differenze di sesso nella malattia cardiovascolare. Lo studio, condotto su monociti circolanti di pazienti affetti da malattia delle arterie coronariche, dimostra evidenti differenze di sesso nei profili trascrizionali e nelle risposte indotte da citochine o fattori di crescita.

- **Sex differences in renal cell carcinoma: a single-cell analysis reveals exhausted CD8+ T-cells highly infiltrated in males**

Biol Sex Differ. 2023; 14: 58
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715192/

Il carcinoma delle cellule renali (RCC) ha un tasso di incidenza di 2:1 nei maschi rispetto alle femmine. Gli autori dello studio dimostrano, attraverso un'analisi sc-RNAseq, che nei maschi le cellule T CD8+ sono fortemente infiltranti il microambiente tumorale del RCC ma si trovano in uno stato disfunzionale e maggiormente soggette ad esaurimento, rispetto alle femmine. Esperimenti *in vivo* e *in vitro* dimostrano che la disfuzione e la riduzione del numero delle cellule T CD8+ nel microambiente tumorale nel sesso maschile è indotto dagli androgeni. Inoltre, livelli più alti di androgeni nel siero di pazienti maschi con RCC che ricevono immunoterapia sono clinicamente associati ad una prognosi peggiore. Dunque, lo studio suggerisce che gli inibitori dei recettori degli androgeni, in combinazione con l'immunoterapia, rappresentano un'opzione terapeutica estremamente promettente per il RCC nei pazienti maschi.

- **Sex difference in the age-related decline of global longitudinal strain of left ventricle**

Sci Rep. 2023; 13: 18441
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37891156/

Lo sforzo longitudinale globale (GLS) è un indicatore importante di disfunzione miocardica subclinica. Questo studio analizza i cambiamenti correlati all'età nello GLS in pazienti maschi e femmine con un valore normale di frazione di eiezione ventricolare sinistra. I risultati dimostrano che le donne di età pari o superiore a 66 anni hanno un rischio significativamente più elevato di presentare GLS ridotto. Quindi, secondo lo studio, lo GLS è un parametro importante per valutare la disfunzione cardiaca subclinica, soprattutto nelle donne anziane.

- **Sex differences in efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies: A real-world registry**

Atherosclerosis. 2023; 384: 117108
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37059655/

Gli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina *proprotein convertase subtilisin/kexin 9* (PCSK9 mAbs) abbassano il livello del colesterolo LDL (LDL-c), uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare. Gli autori dello studio valutano l'efficacia e la sicurezza degli PCSK9 mAbs in un ampio registro di pazienti uomini e donne sottoposti ad assistenza clinica. I risultati dimostrano che gli PCSK9 mAbs sono meno efficaci nel ridurre i livelli di LDL-c nelle donne rispetto agli uomini ma ugualmente sicuri, dimostrando l'importanza delle differenze di sesso nel metabolismo della proteina PCSK9.

- **The influence of sex difference on behavior and adult hippocampal neurogenesis in C57BL/6 mice**

Sci Rep. 2023; 13: 17297
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37828065/

I modelli animali sono stati ampiamente utilizzati negli studi biomedici *in vivo*. Tradizionalmente, gli studi sullo stesso sesso, principalmente maschile, sono utilizzati per evitare qualsiasi potenziale variabile confondente causata dalla differenza sessuale e dal ciclo estrale delle femmine. Gli autori valutano se esiste una differenza di sesso nel comportamento dei topi C57BL/6, ceppo notoriamente meno ansioso rispetto ad altri. Le capacità sensomotorie e cognitive ed il comportamento ansioso e depressivo dei topi sono valutati utilizzando una serie di test comportamentali di uso comune. I risultati dimostrano che non ci sono differenze significative nel comportamento di topi maschi e femmine e quindi anche i topi di sesso femmiile possono essere inclusi nelle future progettazioni degli esperimenti.

EVENTI & NOTIZIE

Eventi internazionali

- **Meeting annuale OSSD**
  Bergen, Norway, 6-9 maggio 2024
  Per tutte le informazioni:
  https://www.ossdweb.org/annual-meeting

Eventi e corsi in Italia

- **Corso**
  AUSL Romagna La Medicina Genere Specifica
  Opportunità e innovazione nell'approccio alla salute
  Ravenna, 8 febbraio 2024

- **Evento Formativo**
  AIDM e Sezione AIDM – Trieste
  Conoscere i lati nascosti dell'obesità Innovazioni cliniche e terapeutiche
  Trieste, 01 marzo 2024
  Per tutte le informazioni:
  https://www.donnemedico.org/eventi/trieste-1-marzo-2024-conoscere-i-lati-nascosti-dellobesita

- **Convegno**
  La ricerca traslazionale incontra l'oncologia di genere: a che punto siamo?
  Meldola, 4-5 aprile 2024
  Per tutte le informazioni:
  https://www.proeventi.it/events/res-la-ricerca-traslazionale-incontra-loncologia-di-genere-a-che-punto-siamo/

- **Evento Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali**
  Medicina di Genere
  Roma, 12-13 aprile 2024
  Per tutte le informazioni:
  https://www.arcacardio.eu/event/medicina-di-genere-2/

- **XLII Congresso Nazionale AIDM**
  Curare il cuore e custodire il cervello. Dalla Medicina di Genere alla Medicina Integrata dei Sistemi
  Parma, 26-28 aprile 2024
  Per tutte le informazioni:
  https://www.donnemedico.org/notizie/invito-a-presentare-abstract-al-xvii-congresso-nazionale-aidm-2024

Notizie

- ***The Italian Journal of Gender-Specific Medicine*** dal primo numero del 2023 ha cambiato il suo nome in *Journal of Sex-and Gender- Specific Medicine* senza modificare l'indirizzo del sito:
  https://www.gendermedjournal.it/

- **VIII edizione del Master di II livello Salute e Medicina di Genere** presso l'Università degli Studi di Firenze, Dipartimento di Scienze della Salute, per l'anno accademico 2023-2024
  Per informazioni:
  https://www.unifi.it/vp-12377-master.html#biomedica
  https://ammissioni.unifi.it/INFO/
  Coordinatore del Corso: daniela.massi@unifi.it

- **Giornata di formazione**
  Generare il cambiamento: l'impegno della Rete romana di prevenzione e contrasto delle Mutilazioni Genitali Femminili verso le minori straniere
  Roma (Sala Protomoteca Comune di Roma)
  06 febbraio 2024

  Per tutte le informazioni:
  Laura Gentile, Amref Health Africa Italia,
  laura.gentile@amref.it;
  Vittoria Izzo, ASL Roma1,
  vittoria.izzo@aslroma1.it

Nobel per l'economia 2023 a Claudia Goldin per le ricerche sulle differenze di genere in ambito lavorativo

Stoccolma, 9 ottobre 2023 – Il Nobel per l'economia è stato assegnato a Claudia Goldin, studiosa dell'Università di Harvard

Nella motivazione del premio, assegnato direttamente dall'Accademia delle Scienze di Stoccolma, si legge: "Per aver migliorato la nostra comprensione dei risultati del mercato del lavoro femminile. La sua ricerca storica che abbraccia un periodo di duecento anni fino ai giorni nostri – aggiunge l'Accademia – analizza sia il cambiamento sia i motivi che sono alla base del persistente *gender gap*". Comprendere il ruolo delle donne nel mondo del lavoro è importante per la società, conclude il comitato per il Nobel: "Grazie alla ricerca innovativa di Claudia Goldin ora sappiamo molto di più sui fattori sottostanti e su quali ostacoli potrebbe essere necessario affrontare e superare ancora in futuro".
Goldin ha dedicato tutta la sua vita alla questione del lavoro femminile, una delle più tenaci cause di diseguaglianze nelle nostre società, e ai tentativi per risolverla.
(https://www.repubblica.it/economia/2023/10/09/news/premio_nobel_economia_claudia_goldin-417340376/).
In questo contesto si inserisce la Medicina di Genere che studia l'influenza delle differenze biologiche, definite dal sesso, e socioeconomiche e culturali, definite dal genere, sullo stato di salute e di malattia di ogni persona, con l'obiettivo di comprendere i meccanismi attraverso i quali queste differenze agiscono sullo stato di salute e sullo sviluppo di patologie.
Promuovere una maggiore partecipazione delle donne nel mercato del lavoro è fondamentale per il raggiungimento della parità di genere e quindi per la salute e il benessere delle donne.
L'Italia, dopo l'approvazione della legge 3/2018 che promuove la Medicina di Genere e predispone un Piano Nazionale attuativo e dopo l'insediamento dell'Osservatorio dedicato alla Medicina di Genere presso l'Istituto Superiore di Sanità, ha intrapreso un percorso che potrà portare grandi progressi a tutto il Sistema Sanitario Nazionale, sia in termini di appropriatezza che di equità nelle cure. Una sempre maggiore conoscenza delle differenze di genere in ambito medico comporterà un risparmio globale della spesa sanitaria e un considerevole miglioramento della salute di tutte le persone.

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 Giovannella Baggio (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.