

RISCHIO CHIMICO E GENERE

Patrizia Hrelia
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie
Società Italiana di Tossicologia

SESSO O GENERE?

- Institute of Medicine (2001)
 - Genere:** modo di una persona di vedersi come maschio o femmina
 - Sesso:** classificazione di maschio o femmina relativa alle funzioni riproduttive

- OMS:
 - Sesso:** ciò che è dato dalle caratteristiche biologiche che definiscono l'uomo e la donna
 - Genere:** riferimento sociale di comportamenti, attività e attributi che una società considera specifici per l'uomo e la donna

LA SITUAZIONE

- L'uomo è stato sempre considerato il **paradigma di riferimento** per la ricerca biomedica (*medicina androcentrica*).
- Le differenze dovute al sesso e al genere non hanno ricevuto una **adeguata attenzione** né in tossicologia, né in epidemiologia.
- Vengono spesso fatte **generalizzazioni** sulla risposta delle specie agli xenobiotici, senza considerare le differenze femmina/maschio.

IL CLASSICO PARADIGMA DEGLI ORMONI SESSUALI

- Alcuni comportamenti sesso-specifici sono ridotti o inibiti sia dalla castrazione, che dalla somministrazione dell'ormone dell'altro sesso e invece ristabiliti somministrando l'ormone del proprio sesso.
- Gli ormoni sessuali sono un **potente mezzo** per influenzare diverse funzioni in molti organi.
- Il paradigma è molto semplice, sebbene i risultati non siano sempre prevedibili e simmetrici.

LA SITUAZIONE

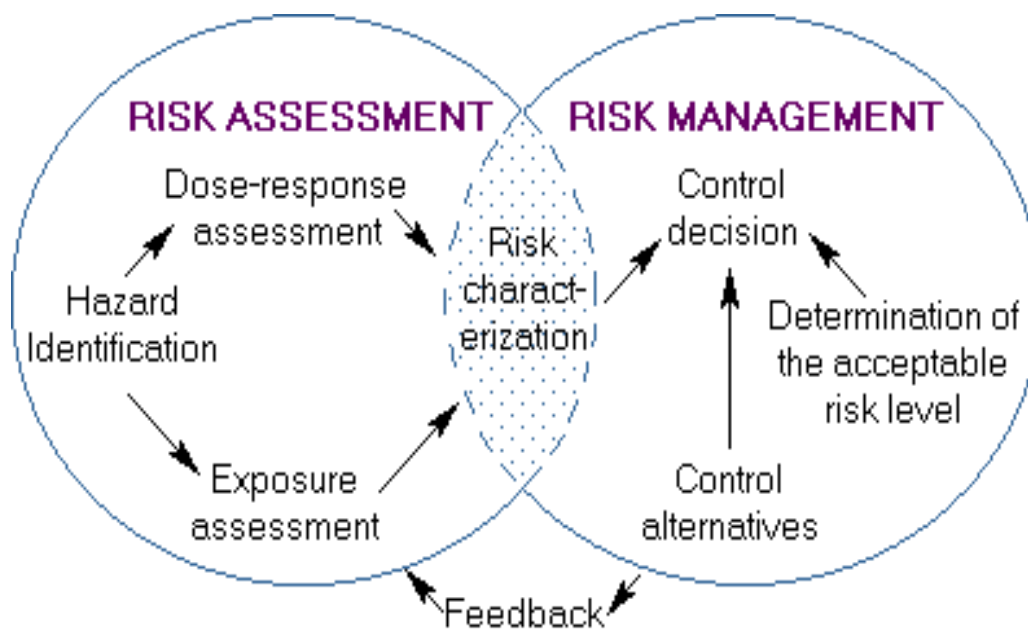
- Gli studi di genere sono relativamente **recenti**.
- Per molti anni, le linee guida della FDA hanno espressamente **precluso** il coinvolgimento del genere femminile in molti studi sui farmaci.
- Molti studi di epidemiologia occupazionale hanno **escluso** le donne e le minoranze.

TOSSICOLOGIA DI GENERE

La risposta tossicologica è una risposta complessa poiché dipende:

- da numerosi fattori biologici come assorbimento, metabolismo, interazioni, sesso, età
- da molteplici fattori ambientali e sociali

IL PROCESSO DELLA VALUTAZIONE/GESTIONE DEL RISCHIO



QUADRO METODOLOGICO PER ADOTTARE IL PARADIGMA DI GENERE Le donne non sono piccoli uomini

- Possibilità di *esposizione*
- *Tossicocinetica* (cosa fa l'organismo allo xenobiotico)
- *Tossicodinamica* (cosa fa lo xenobiotico all'organismo)
- *Modulatori* (ormonali e comportamentali)

FATTORI CHE INFLUENZANO LA POSSIBILITA' DI ESPOSIZIONE

- Occupazione (tradizionale e non) e hobby.
- Quantità di tempo speso a casa.
- Qualità e quantità di dieta/nutrizione (non solo nei paesi in via di sviluppo).
- Attività specifiche di genere che predispongono all'esposizione.

Environ Res 104,4, 2011

DIFFERENZE BIOLOGICHE NELLA TOSSICOCINETICA

- **Differenze tossicocinetiche dell'ordine del 20%**, nella direzione di una maggiore suscettibilità femminile a causa della peculiare composizione corporea.
- Differenze possono riflettere diversità nell'espressione genica di enzimi della superfamiglia del citocromo P450 (CYP450A3 maggiore nelle donne).
- Differenze possono essere riconducibili a diversa espressione dei trasportatori.

DIFFERENZE BIOLOGICHE NELLA TOSSICOCINETICA

- Lo svuotamento gastrico e la motilità gastro-intestinale **sono ridotte** nelle donne rispetto agli uomini ed è sensibile alle fluttuazioni ormonali
- Il pH gastrico risulta, invece, **più elevato** nelle donne rispetto agli uomini
- Probabilmente, per le differenze fisiologiche dell'apparato cutaneo e polmonare anche il loro assorbimento è potenzialmente differente.

METABOLISMO

- Il metabolismo è sessualmente dimorfico per quanto riguarda sia gli enzimi di fase I sia quelli di fase II.
- Alcuni enzimi citocromo P450 (CYP) come CYP3A4, sono più espressi nelle donne e tale espressione può essere indotta dagli xenobiotici, estrogeni, testosterone, cibi, ecc..
- Altri enzimi come il CYP2D6 sono maggiormente espressi nel fegato dell'uomo comportando una maggiore clearance epatica.

DISTRIBUZIONE

- Le donne presentano un volume di distribuzione **minore** per quanto riguarda i farmaci idrofili, mentre il contrario si realizza per i farmaci lipofili e questo appare importante e rilevante per i farmaci a basso indice terapeutico.
- La dimensione corporea è uno dei parametri fondamentali per calcolare il dosaggio medio dei farmaci.

ESCREZIONE

- Le differenze di sesso-genere coinvolgono anche l' apparato renale.
- La velocità di filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno renale **sono minori** nella giovane donna piuttosto che nell'uomo giovane.
- La velocità di filtrazione renale rimane **più bassa** del 10% nelle donne anche dopo la correzione per il peso.
- La velocità della filtrazione glomerulare e il flusso sanguigno si riducono con l'età in **maniera maggiore** nell'uomo che non nella donna e all'età di circa 70 anni sono praticamente uguali nei due sessi

FUMO, ALCOOL E GENERE

- Le giovani fumano di più rispetto ai giovani.
- Uomini e donne fumano anche in maniera diversa.
- Le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti tossici dell'etanolo.
- Le donne sviluppano malattie epatiche più precocemente ed in percentuale più alta rispetto agli uomini, bevendo quantità equivalenti di alcool.

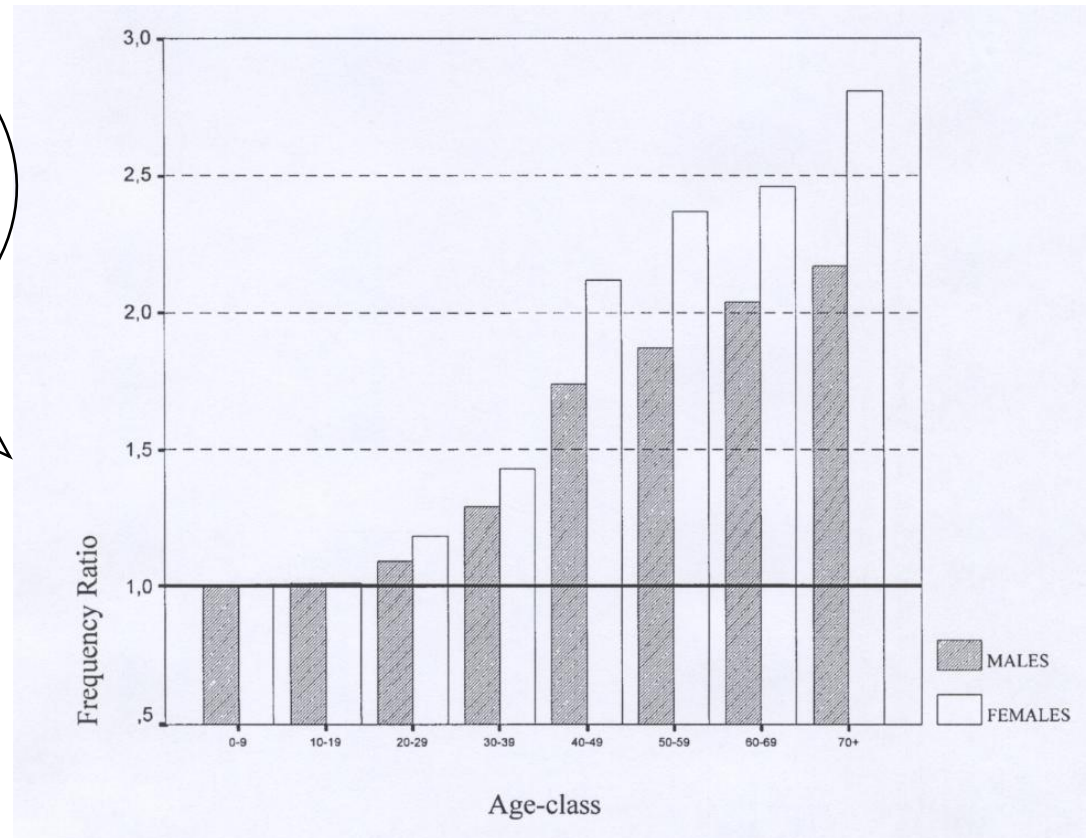
DIFFERENZE DI GENERE E INTERFERENTI ENDOCRINI

- Tutti i sistemi ormonali finora esaminati sono sensibili all'interferenza endocrina.
- L'esposizione durante le fasi di sviluppo (perinatale, prepuberale) può risultare in alterazioni del fenotipo rispetto al genotipo.
- L'esposizione può avere un ruolo rilevante in diverse patologie .

The Human MicroNucleus Project

Le frequenze di MN
sono maggiori nelle
donne rispetto agli
uomini per ogni
classe di età

Effect of age and gender on MN frequency in peripheral lymphocytes. Frequency ratios (FRs) are adjusted by laboratory and exposure to genotoxic agents. All age-classes after 30 years were significantly higher than the reference class (0-9 years).



L'esposizione a radiazioni ionizzanti induce maggiore frequenza di MN nei linfociti delle donne

Poisson regression analysis of confounding factors on MN frequencies in peripheral lymphocytes of the study groups

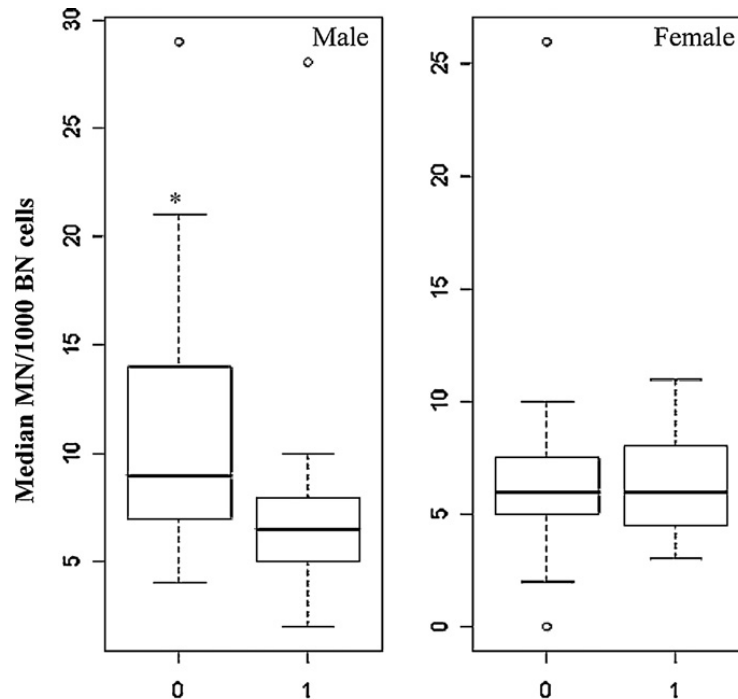
Confounding factors ^a	IRR	P	95% CI
Age (in years)	1.008	0.290	0.993-1.023
Gender (1,2)	0.780	0.053	0.606-1.003
Smoking status (0,1)	1.018	0.882	0.802-1.292
Hwb (mSv)	1.252	0.044	1.006-1.559

IRR: incidence rate ratio, Hwb: dose equivalent to the whole body of ionizing.

^aGender: 1, females; 2, males; smoking status: 0, never; 1, current.

Mutation Research 570, 105-117, 2005

Effetti di genere sulla relazione tra frequenza di micronuclei e genotipo GSTM1 in una popolazione esposta a benzene atmosferico



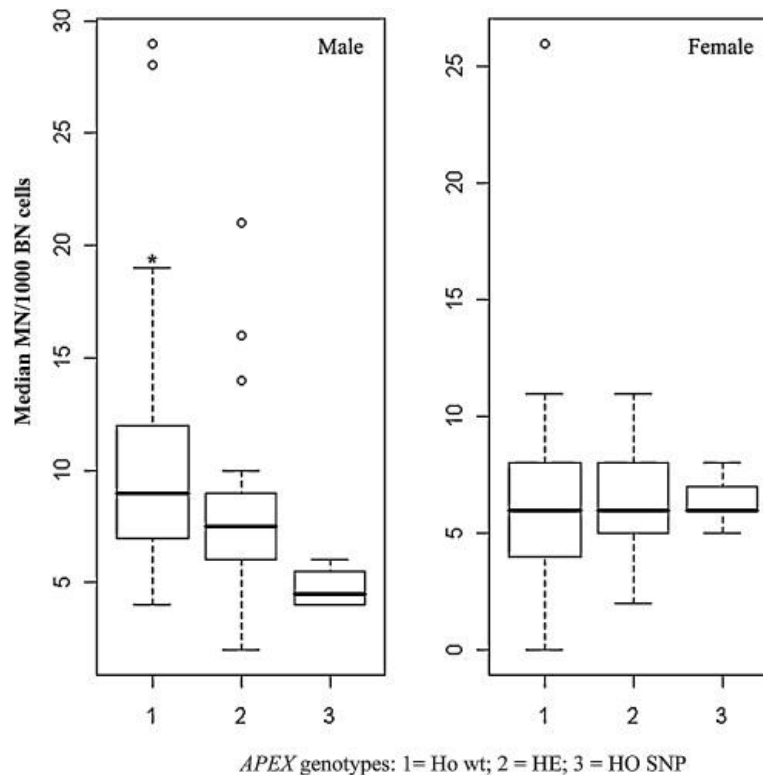
Nelle donne il
polimorfismo
genetico in
GSTM1 non
influenza il
danno genetico

GSTM1 genotypes: 0 = Null; 1 = positive

[Males: 33 with *null* genotype and 35 with positive genotype;
Females: 21 with *null* genotype and 21 with positive genotype]

Mutation Research 719, 7-13, 2011

Effetti di genere sulla relazione tra frequenza di micronuclei e genotipo APEX1 in una popolazione esposta a benzene atmosferico



Nelle donne il polimorfismo genetico nel sistema di riparazione BER non influenza il danno genetico

Mutation Research 743, 99-104, 2012



TUMORI E SUSCETTIBILITÀ GENERE-DIPENDENTE

NEOPLASIA	UOMO	DONNA
Tumore del polmone		Maggior suscettibilità ai cancerogeni del tabacco; Maggior prevalenza nelle lavoratrici industriali
Tumore del rene		Maggior prevalenza in donne esposte a solventi (TCE) e idrocarburi
Tumore della vescica		Frazione eziologica non attribuibile al fumo più alta nella donna
Leucemie		Maggior prevalenza nelle addette all'agricoltura
Tumore della mammella	Incidenza più elevata in esposti a gasolio, solventi e IPA	Aumentato rischio per esposizione a solventi e PCB in portatrici del gene CYP1A1 Aumentato rischio per esposizione a pesticidi e lavoro notturno

MALATTIA DI ALZHEIMER E SUSCETTIBILITA' GENERE-DIPENDENTE

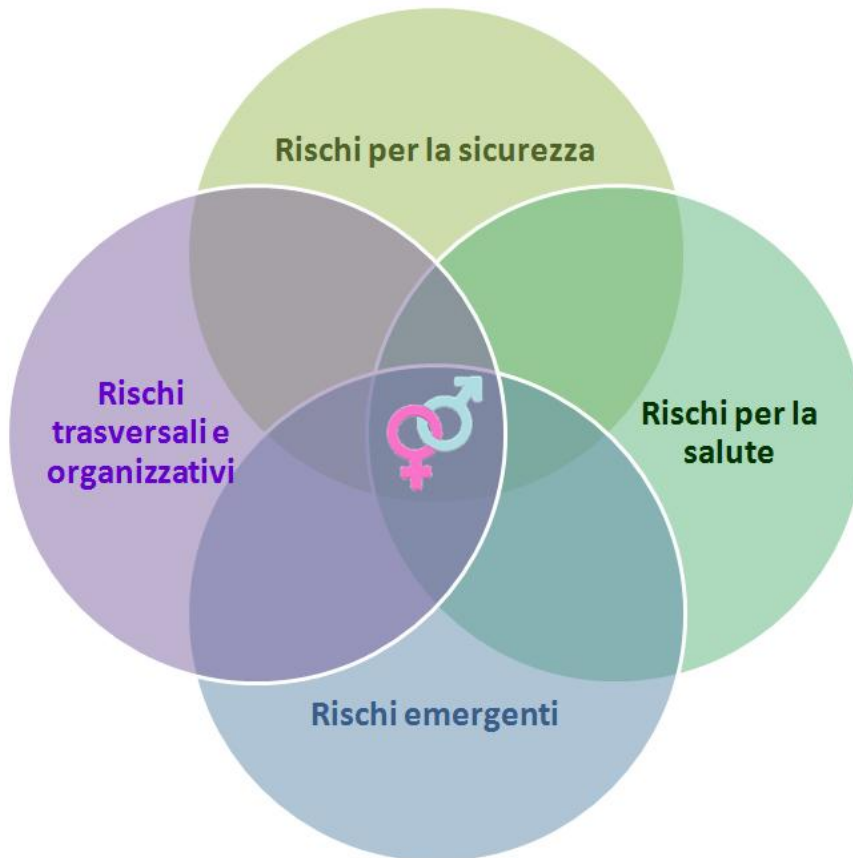
- Gli uomini debbono raggiungere una soglia di danno maggiore di quella delle donne per esprimere la stessa sintomatologia.
- Gli uomini possono “compensare” maggiormente il danno cerebrale, probabilmente a causa delle differenze strutturali cerebrali
- Lo stress ossidativo mitocondriale legato all'età è altamente correlato al genere.

DIFFERENZE DI GENERE E MORBO DI PARKINSON

- Molte malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson, evidenziano una dipendenza dal genere, mostrando una più alta incidenza negli uomini rispetto alle donne. La maggior parte dei disordini neurodegenerativi ha come causa o come conseguenza una disfunzione mitocondriale.
- Oltre ai noti effetti della 6-OHDA sulla sopravvivenza mitocondriale e neuronale, le neurotossine mitocondriali influenzano la morfologia e la sopravvivenza dei neuroni dopaminergici primari in maniera sesso-specifica.

Differenti livelli a cui le **differenze di sesso-genere** si possono esprimere:

- nella *risposta terapeutica*
- nella *risposta tossica*
- nella *suscettibilità a patologie*



Esposizione combinata a rischi diversi

CONCLUSIONI

- Occorre incentivare la ricerca sulle differenze e sulle uguaglianze di genere nei confronti dell'esposizione e della risposta agli xenobiotici, inclusi i farmaci e le sostanze d'abuso.
- Il sesso è una **variabile biologica di base**, non un elemento confondente.
- Vi è però la necessità di **separare gli effetti ormonali** dagli effetti indiretti e identificare risposte indipendenti dagli ormoni.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Patrizia Hrelia
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie
Società Italiana di Tossicologia