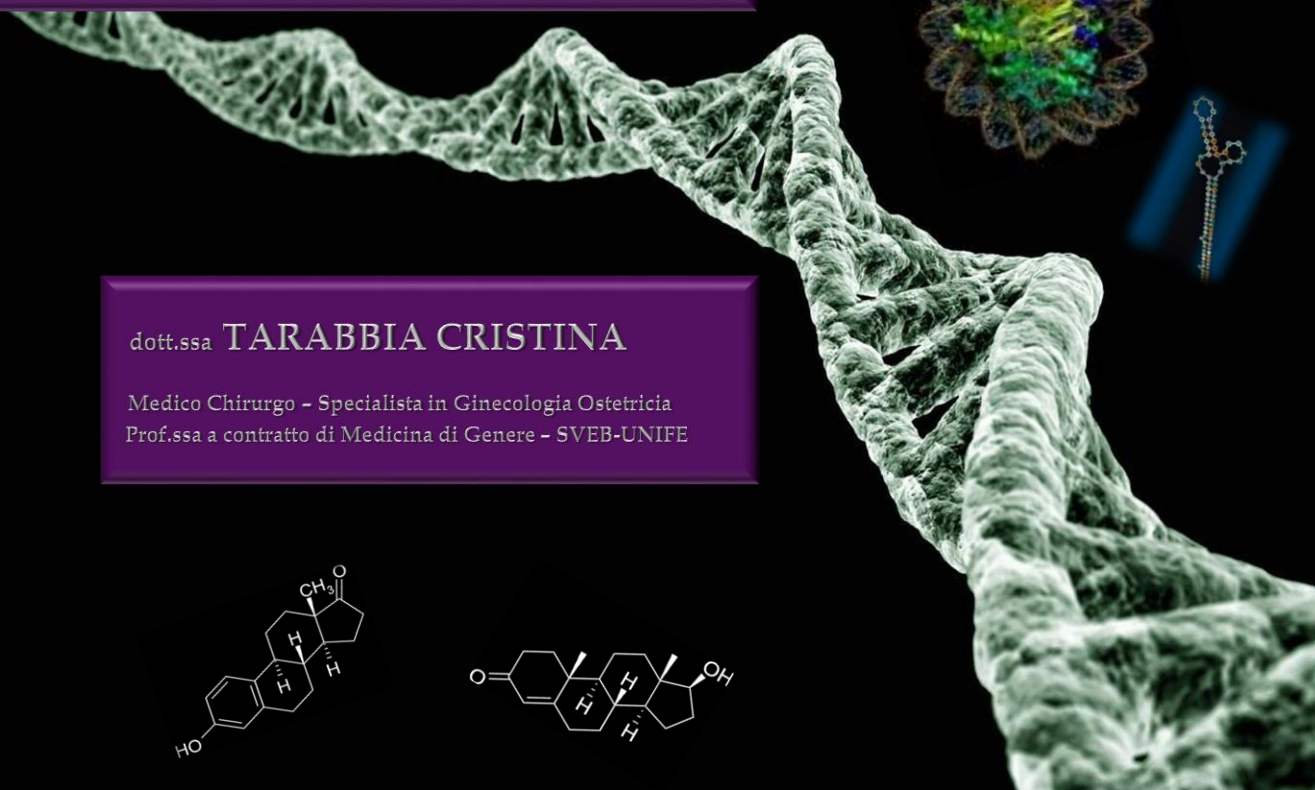


Università degli Studi di Ferrara

Seminario Interdipartimentale
PLURALISMO, DIVERSITA', IDENTITA':
UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALLA
CONOSCENZA

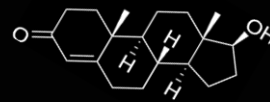
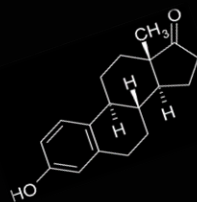
24 febbraio 2017

LE BASI BIOLOGICHE DEL GENERE



dott.ssa **TARABBIA CRISTINA**

Medico Chirurgo - Specialista in Ginecologia Ostetricia
Prof.ssa a contratto di Medicina di Genere - SVEB-UNIFE



WHO
World Health Organization

«SEX CATEGORY»

Il SESSO si riferisce all'identità sessuale in rapporto alle caratteristiche biologiche (genetiche e ormonali....)

«GENDER CATEGORY»

Il GENERE si riferisce all'identità sessuale in rapporto ad attributi comportament e RUOLI stabiliti dall'ambiente socio-culturale.



SISTEMA
SEX-GENDER

«BIOLOGIA» «IDENTITA» «ORIENTAMENTO» «RUOLO SOCIALE»
«sono» «mi sento» «sono attratto» «mi comporto»

Cis-gender / Trans-gender

BIOLOGIA DEL
PROCESSO
DIFFERENZIATIVO
SESSUALE

Oocita 23 X

Spermatozoo 23X o 23Y

Maschio

Femmina

ZIGOTE

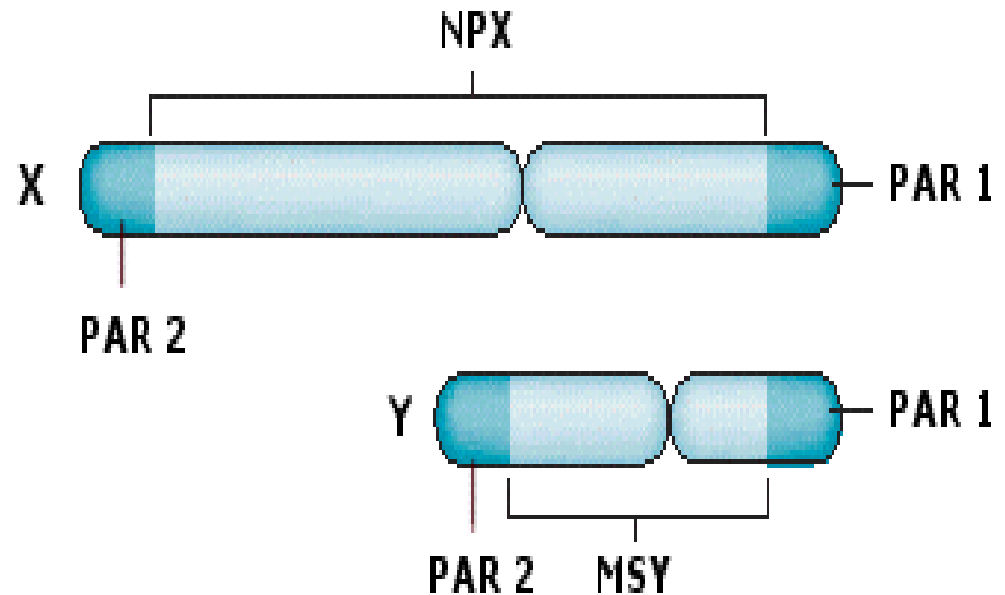
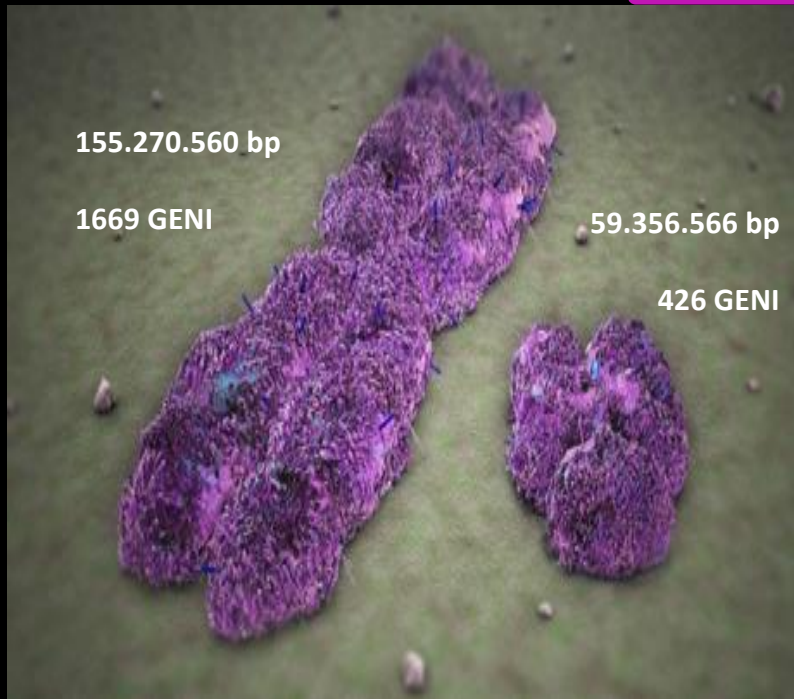
Genotipo 46XY o 46XX



*“Maschi e femmine giungono alla differenziazione in un **“continuum temporale”** seguendo meccanismi biologici differenti”.*

(Arthur P. Arnold)

I CROMOSOMI SESSUALI



ZIGOTE FEMMINILE XX: circa 3348 geni

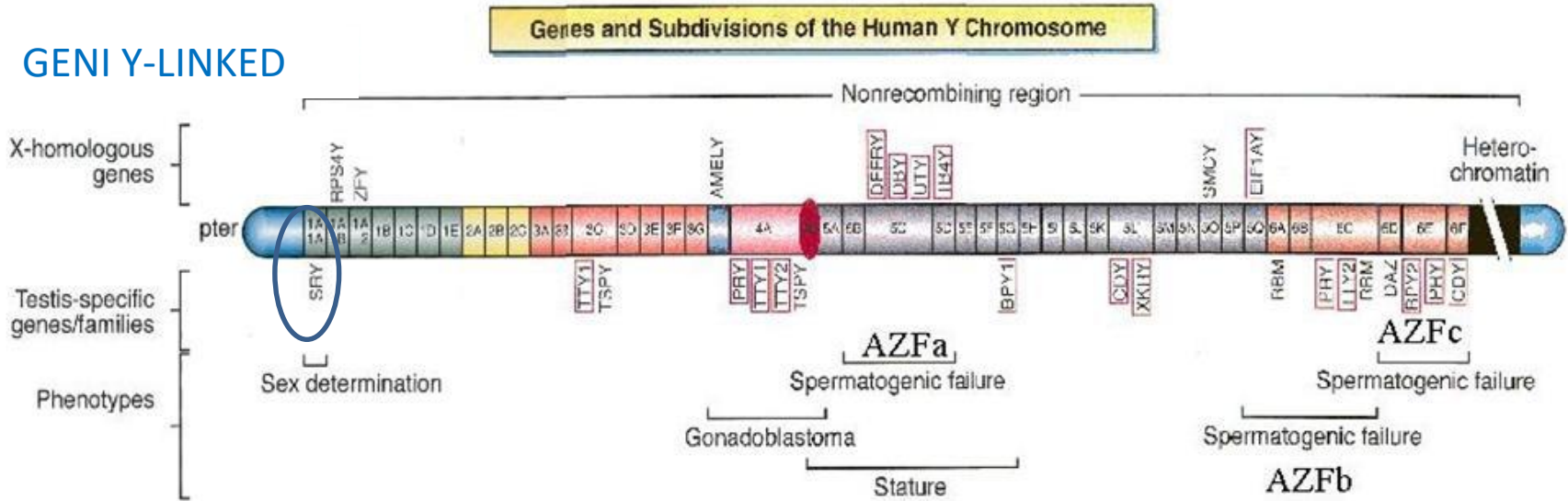
ZIGOTE MASCHILE XY: circa 2095 geni

Presenza esclusiva del cromosoma Y nel patrimonio genetico maschile
Dosaggio genico sproporzionato nel patrimonio genetico femminile

A Functional Map of the Y Chromosome

(from Lahn & Page 1997, Science 278:675)

GENI Y-LINKED



156 unità trascrizionali
32 proteine prodotte



RIDUZIONE DEL DOSAGGIO GENICO SPROPORZIONATO XX



2° giorno: 2-8 blastomeri



3° giorno: 8-16 blastomeri
MORULA



4° giorno: 16-64 blastomeri



5° giorno: 64-256 blastomeri
BLASTOCISTI

SILENZIAMENTO DI UN CROMOSOMA X

Casuale!

Cellula-specifica.

Tessuto-specifica.

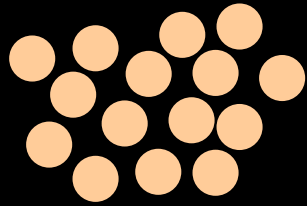
Talora incompleta (GENE-ESCAPING)

ATTIVITA' TRASCRIZIONALE DIMORFA DEI GENI X-linked

Nel genotipo XY non avviene silenziamento

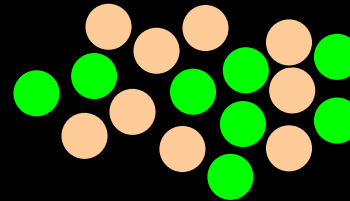
Tutte le cellule maschili trascrivono tutti gli stessi geni legati al cromosoma **X materno**

XY



Nel genotipo XX avviene silenziamento casuale in ogni cellula

Le cellule femminili trascrivono i geni legati al cromosoma **X materno** o al cromosoma **X paterno**: **MOSAICO**



XX



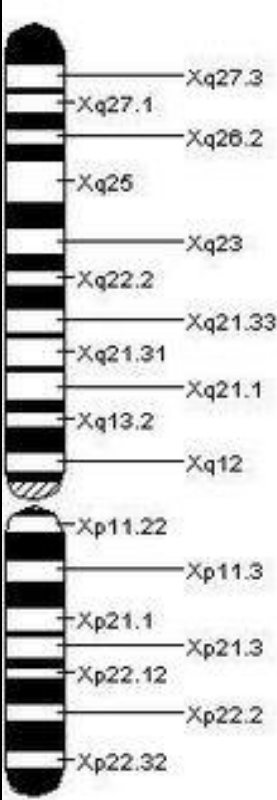
IL 5% DEI GENI UMANI
E' LOCALIZZATA SUL CROMOSOMA X

IL 7% DEI FENOTIPI CON BASI
MOLECOLARI NOTE E' X-LINKED

MALATTIE GENETICHE X-LINKED

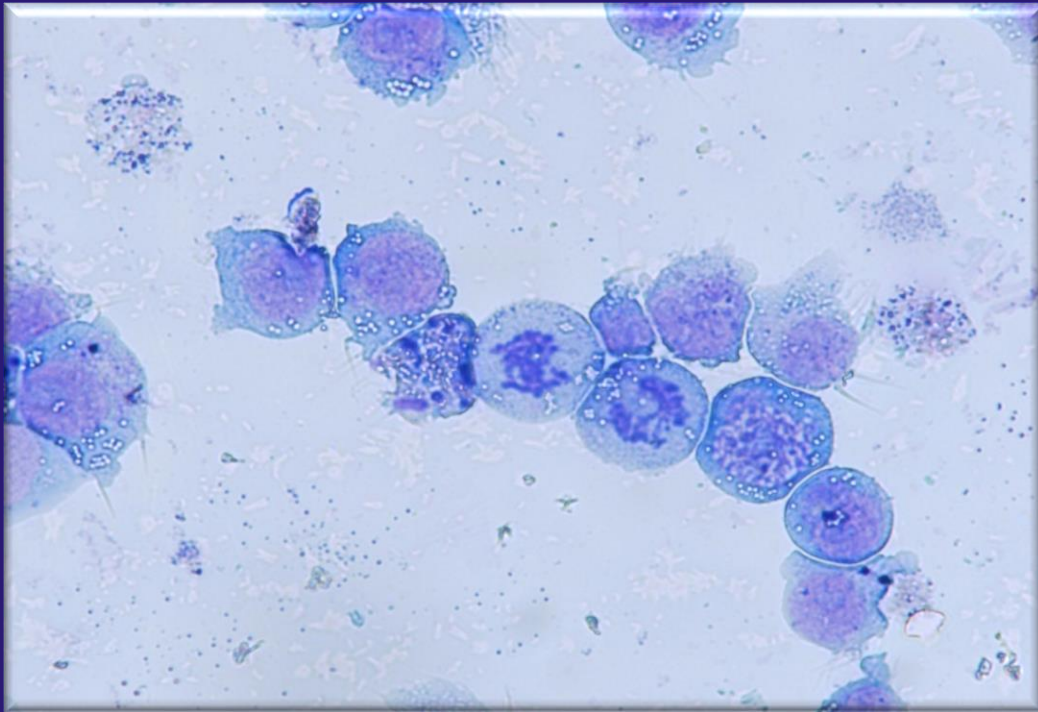
TRATTI FISIO-PATOLOGICI ASSOCIATI A 9 LOCI DEL CromosomaX

(Wise et al AJHG2013)



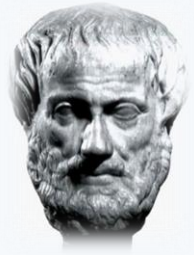
| Locus | Trait |
|---------|--|
| Xp22.33 | height |
| Xp22.2 | colorectal cancer |
| Xp22.13 | Wilms tumor |
| Xp22.11 | immune response to smallpox |
| Xp11.22 | prostate cancer |
| Xq21.33 | hypospadias |
| Xq12 | prostate cancer |
| Xq13.1 | male-pattern baldness |
| Xq13.1 | primary tooth development (number of teeth) |
| Xp11.22 | primary tooth development (time to first tooth eruption) |
| Xq25 | immune response to smallpox |
| Xq28 | bilirubin levels |
| Xp22.12 | type 1 diabetes |
| Xp22.2 | type 2 diabetes |
| Xp22.32 | immune response to smallpox |

CROMATINA DI BARR: «GENES ESCAPED» POTENZIALE TRASCRIZIONALE AGGIUNTIVO NELLA DONNA



Il 15% dei geni del cromosoma X silenziato non sono inattivati e continuano a controllare la duplice trascrizione di geni nella donna (Carrel L., Nat, 2005)

De Generatione Animalium (libro IV) Aristotele



*Lo sperma rappresenta il «**principio attivo**» che agisce come impulso causale ed organizzativo sul residuo mestruale femminile, oggetto materiale passivo che dopo il contatto col principio assume la natura di vivente (si «anima») acquisisce movimento e capacità di veicolare impulsi ordinati, corrispondenti alle varie facoltà del soggetto.*

*Il processo di formazione corporea e di accrescimento è il risultato anche **di trasformazioni autonome** rese possibili da **un agente esterno** non presente compiutamente fin dal principio, il quale fa sì che le parti vitali dell'organismo prendano forma l'una dopo l'altra con carattere individuale: l'alimento ed il calore. Quando un difetto di calore e di alimento non danno forza sufficiente al «principio attivo» per dominare il processo formativo e trasmettere la propria forma, questa può degenerare e trasformarsi nel suo opposto, oppure attenuarsi e disperdersi. Anche la funzione espletata diviene dunque opposta, oppure attenuata.*

«.....il contrario del maschio è la femmina.....»

«...per ogni facoltà c'è un organo..... pertanto ogni parte del corpo si forma contemporaneamente alla capacità di discernere i propri residui, necessari ad assolvere la propria specifica funzione...

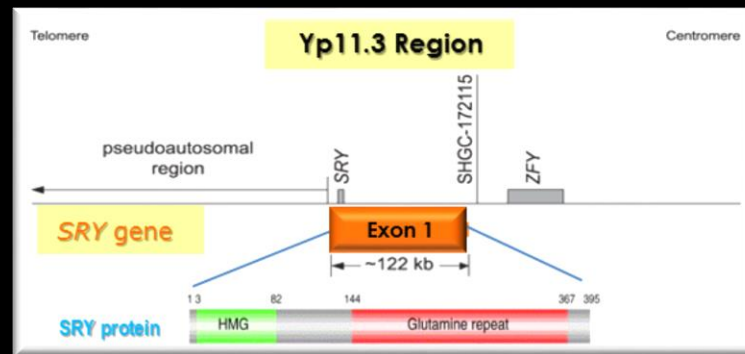
*... E poiché tra maschio e femmina c'è una differenza di facoltà, c'è anche un organo differente ed è in questo che si realizza il processo di trasformazione..... ma, trasformandosi una parte importante, **l'intero organismo differisce molto nella forma**.....»*

11.5 giorni (4[°] settimana GA)

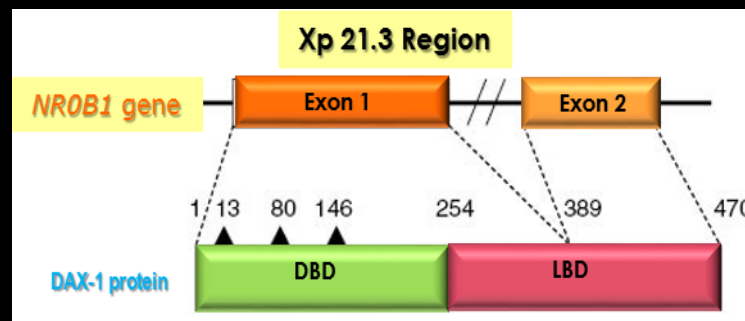
ACCENSIONE DEI GENI DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE



CROMOSOMA Y: gene SRY -> proteina SRY



CROMOSOMA X: gene NROB1 -> proteina DAX1



«interruttori molecolari»: meccanismo «switch on / switch off»

IDENTITA' SESSUALE SOMATICA BINARIA DELLA CELLULA

ZIGOTE
Genotipo XY

ZIGOTE
Genotipo XX

gene SRY

INTERRUPTORE MOLECOLARE

gene DAX1

Effetto cromosomico diretto

trigger a cascata di DOWNSTREAM GENES

4° settimana

4° settimana

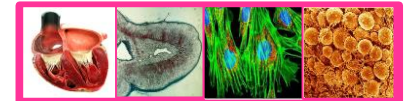
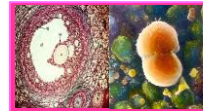
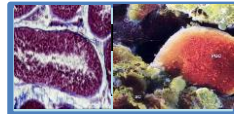
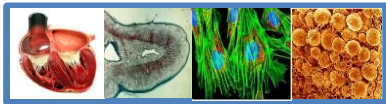
6° settimana

6° settimana

programma differenziativo
fenotipico «antagonista»

Pathway molecolare
maschile

Pathway molecolare
femminile



ulteriore specificazione

ORMONI SESSUALI

ulteriore specificazione

dalla
7° settimana

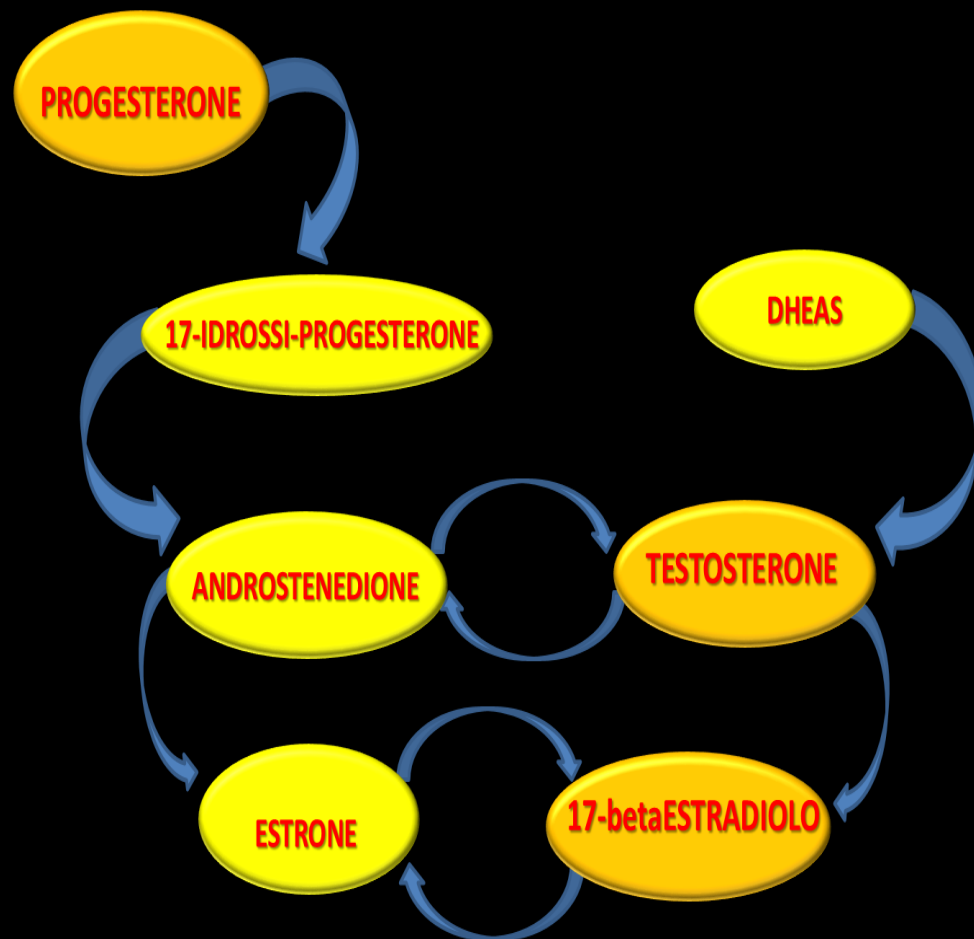
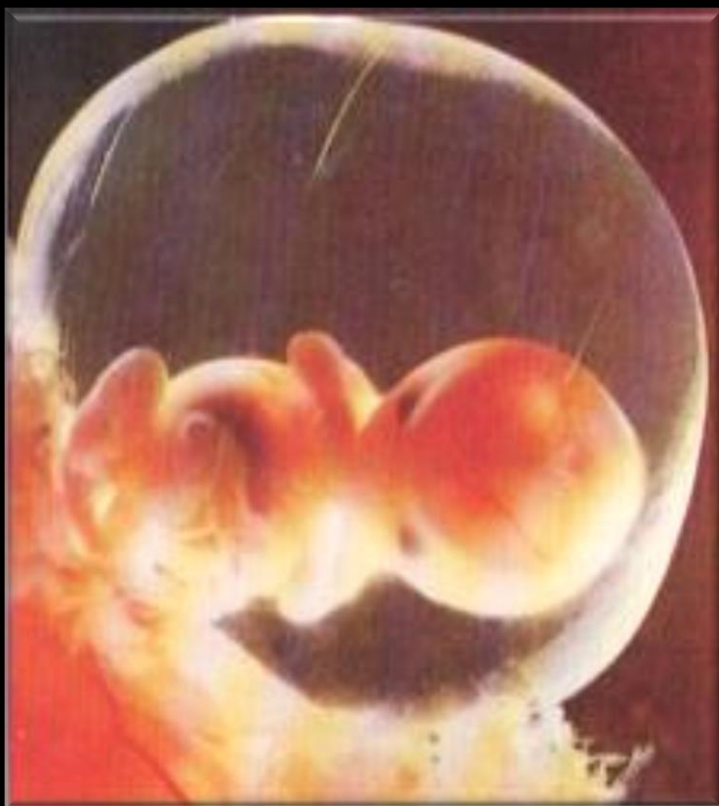
dalla
7° settimana

Effetti indiretti ormonali sul feto

PROCESSO DI SESSUALIZZAZIONE

7° settimana GA

Steroidogenesi
nelle gonadi differenziate



Sono trasportati in circolo verso il bersaglio biologico legati alla sex-hormone-binding-protein
UOMO: 98% DONNA: 99%

EFFETTI DEGLI STEROIDI SESSUALI

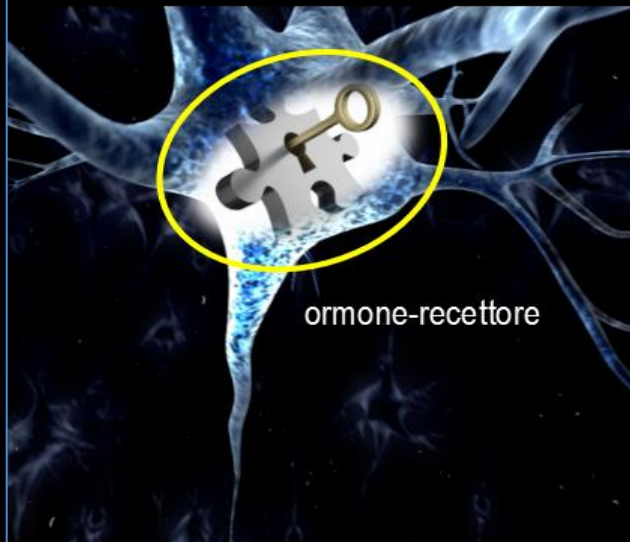
(Jost A, 1947 Phoenix CH, 1959)

EFFETTI ORGANIZZATIVI PERMANENTI INTRA-UTERINI

apparato riproduttivo – cervello - altri organi?

EFFETTI ATTIVAZIONALI REVERSIBILI PRE- e POST-NATALI

SESSUALIZZAZIONE DELLA CELLULA



DIMORFISMO FENOTIPICO MORFOFUNZIONALE DI TESSUTI, ORGANI, APPARATI

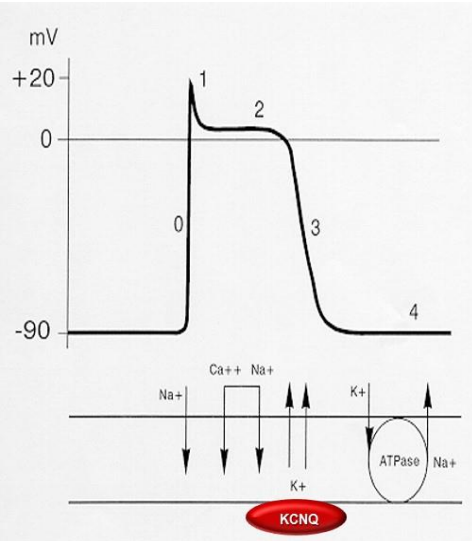


SESSUALIZZAZIONE DELLA CELLULA (FEMMINILE VERSUS MASCHILE)

SISTEMI DI SEGNALAZIONE

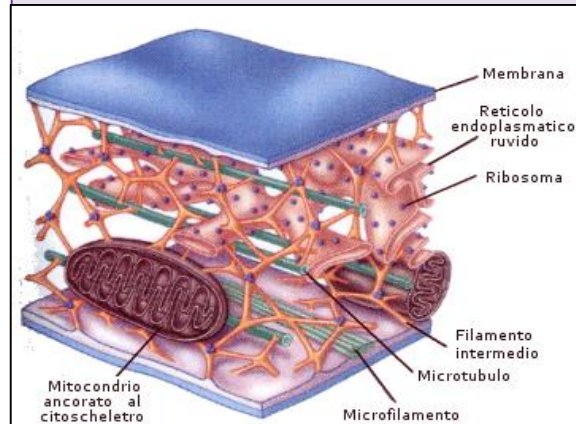
EFFETTO POLARIZZANTE DI MEMBRANA

- Tempi brevi di ripolarizzazione
- Riduzione della soglia di eccitabilità



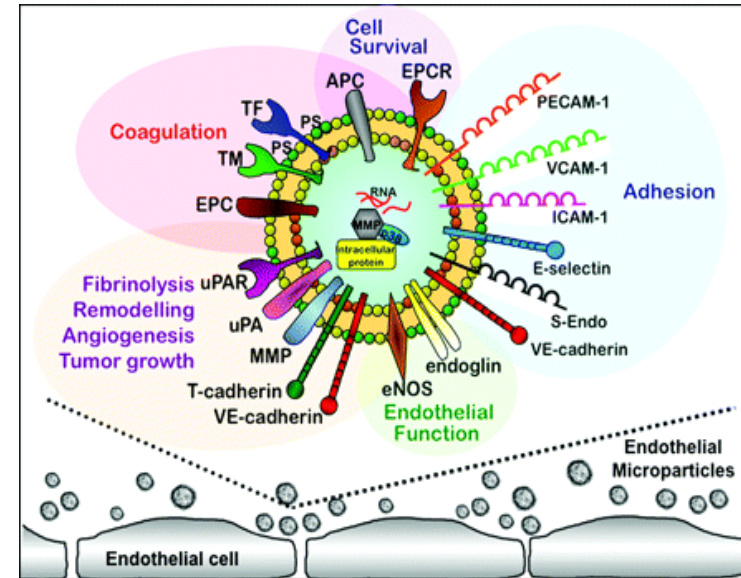
RIARRANGIAMENTO DEL CITOSCHELETRO

- Preservamento microtubuli
- Corretta polimerizzazione filementi actina
- Movimenti migratori



SHIFT MICROVESICOLARE in patologia

- Maggiore segnalazione cell-to-cell ligando dipendente
- Maggiore capacità vettoriale



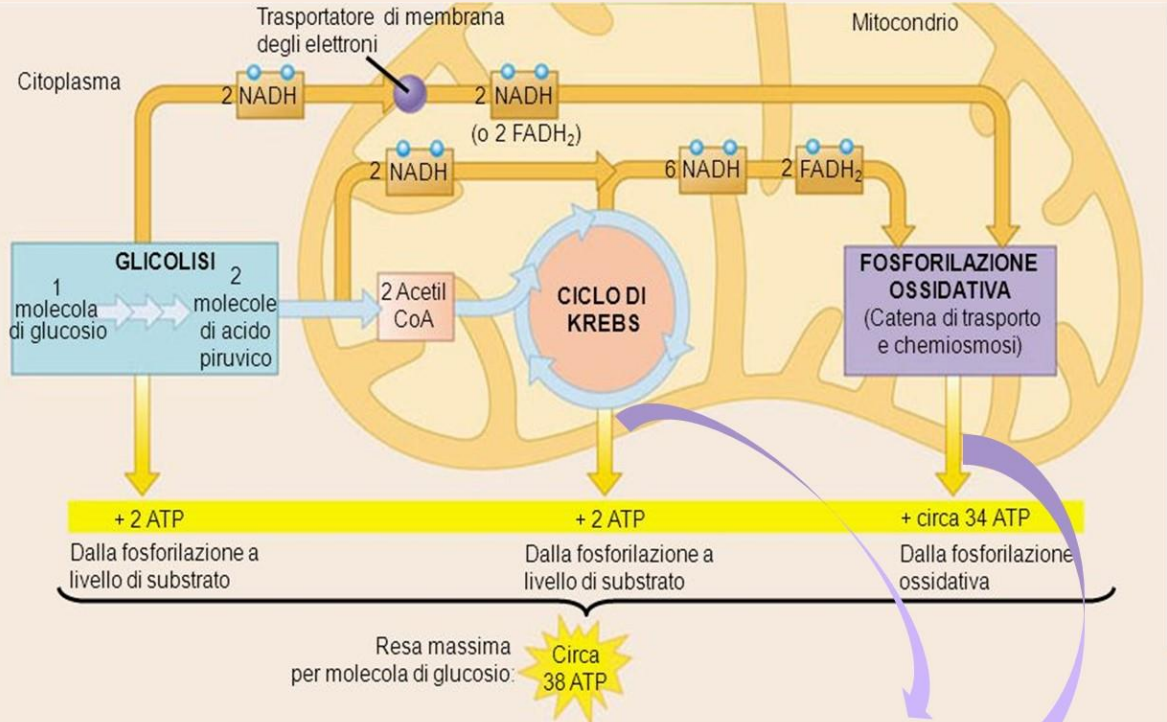
PROTEOMA PRO-RIPARATIVO

Proteine costitutive
Enzimi
recettori



SESSUALIZZAZIONE DELLA CELLULA (FEMMINILE VERSUS MASCHILE)

MITOCONDRI



UP-REGULATION della FUNZIONE MITOCONDRIALE

Maggiore espressione ed attività di alcuni enzimi del ciclo di Krebs e della catena respiratoria

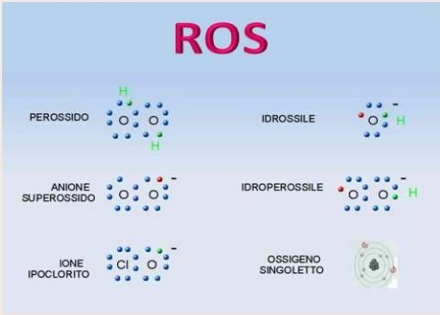
Maggiore espressione di enzimi anti-ossidanti, con minor tendenza allo stress ossidativo

Maggiore espressione di fattori nucleari che controllano la biogenesi mitocondriale

Sistema nervoso centrale e periferico:
-> maggiore biosintesi di **NEUROSTEROIDI**



*SOD
Catalasi
Glutat-perossidasi
Paraossonasi*



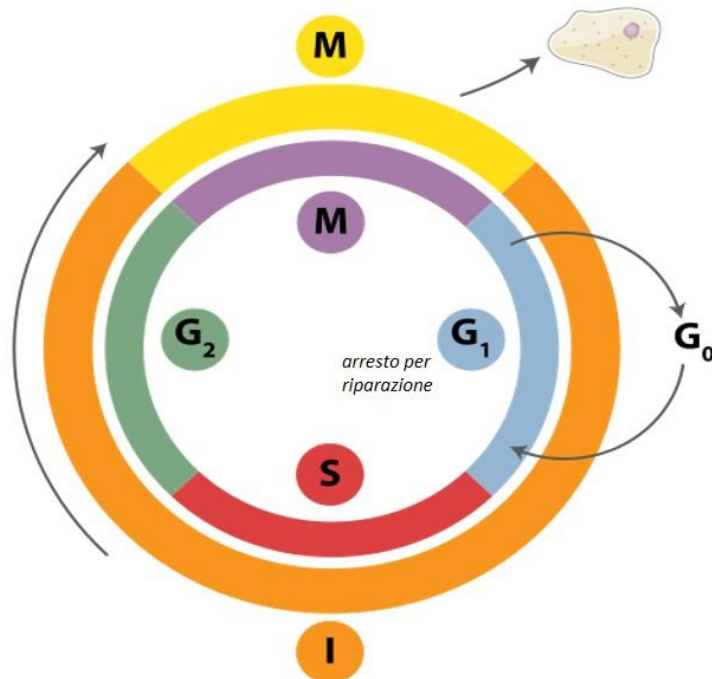
*Ossidasi
Lipossigenasi
Ciclossigenasi
Citocromo p450
Nitrossido sintetasi*

SESSUALIZZAZIONE DELLA CELLULA (FEMMINILE VERSUS MASCHILE)

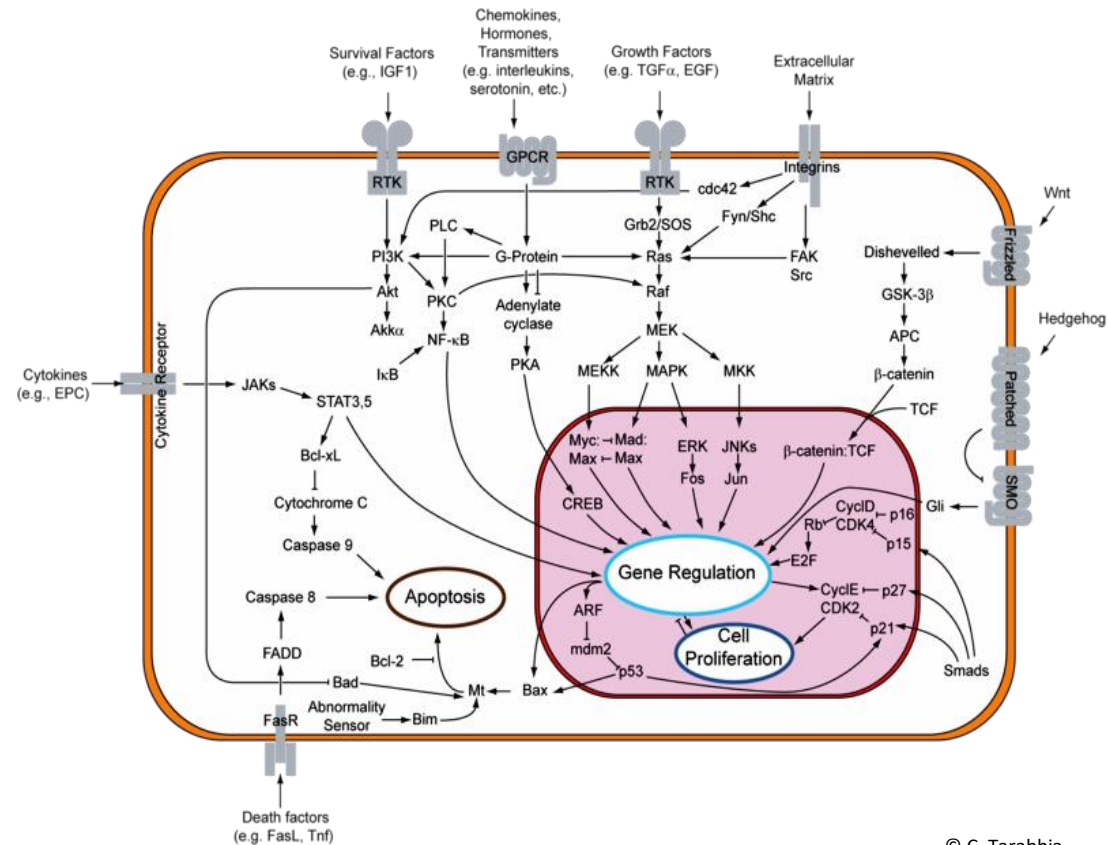
CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE

MANTENIMENTO STABILITA' GENOMICA

- Maggiore espressione p53
- Maggiori meccanismi riparativi del genoma



> AMPLIFICAZIONE SEGNALE PROLIFERATIVO



DIMORFISMO DEI PROCESSI DI INVECCHIAMENTO



**Perdita e danno dei
telomeri (>M)**

Attività telomerasica (>F)



Le donne:

- perdita volume cerebrale dai 60 anni
- nessuna predominanza emisferica
- lobi parietali ed ippocampo
- maggior declino delle abilità visuo-spaziali e visuo-concettuali

Gli uomini:

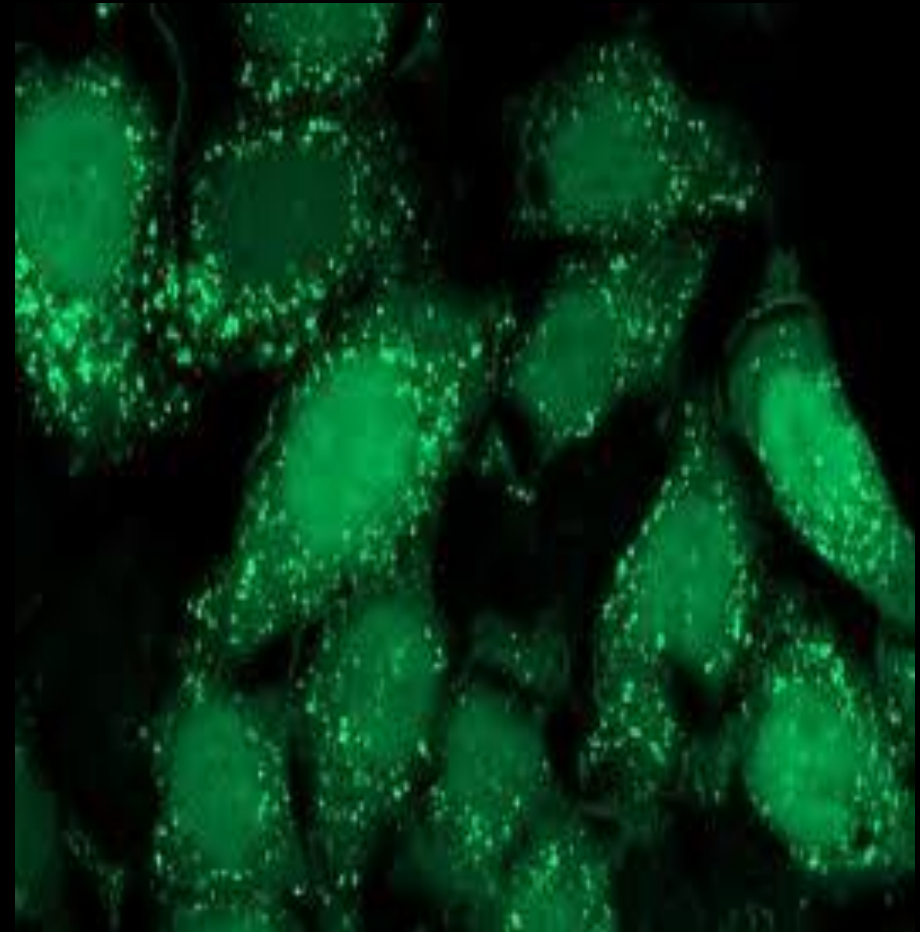
- perdita volume cerebrale dai 50 anni
- predomina nell'emisfero di sinistra
- lobi frontali e temporali
- maggior declino delle abilità verbali

SESSUALIZZAZIONE DELLA CELLULA (FEMMINILE VERSUS MASCHILE)

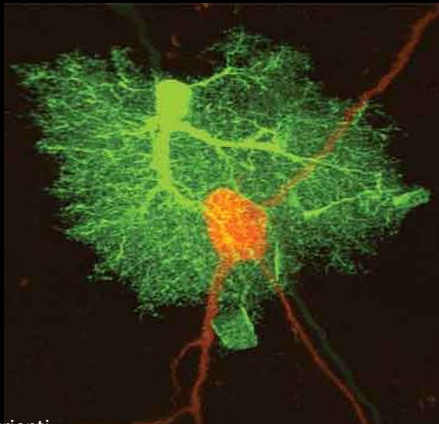
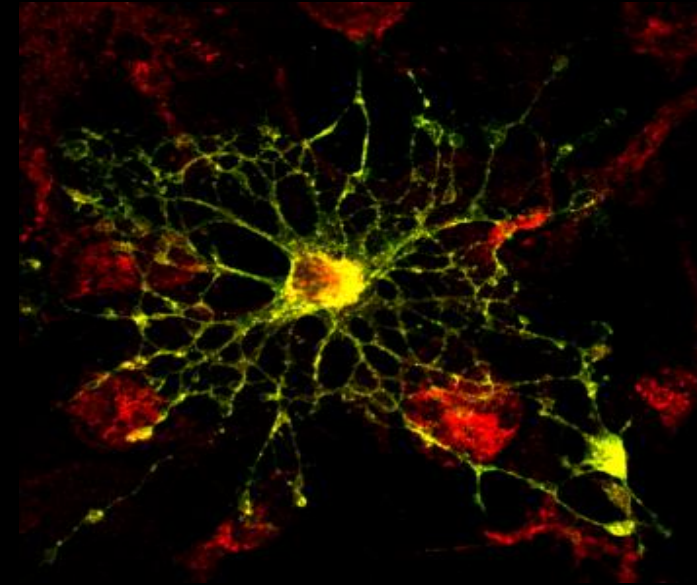
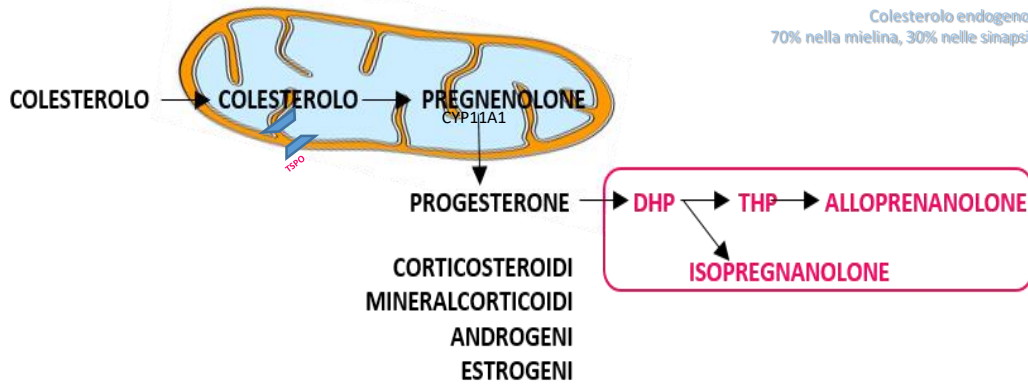
MORTE CELLULARE

Maschio: attivazione APOPTOSI

Femmina : attivazione AUTOFAGIA
successiva APOPTOSI



NEUROSTEROIDI



ASTROCITI
Trasporto dei nutrienti
Metabolismo
Sensori del glucosio
Rimodellamento di circuiti metabolici

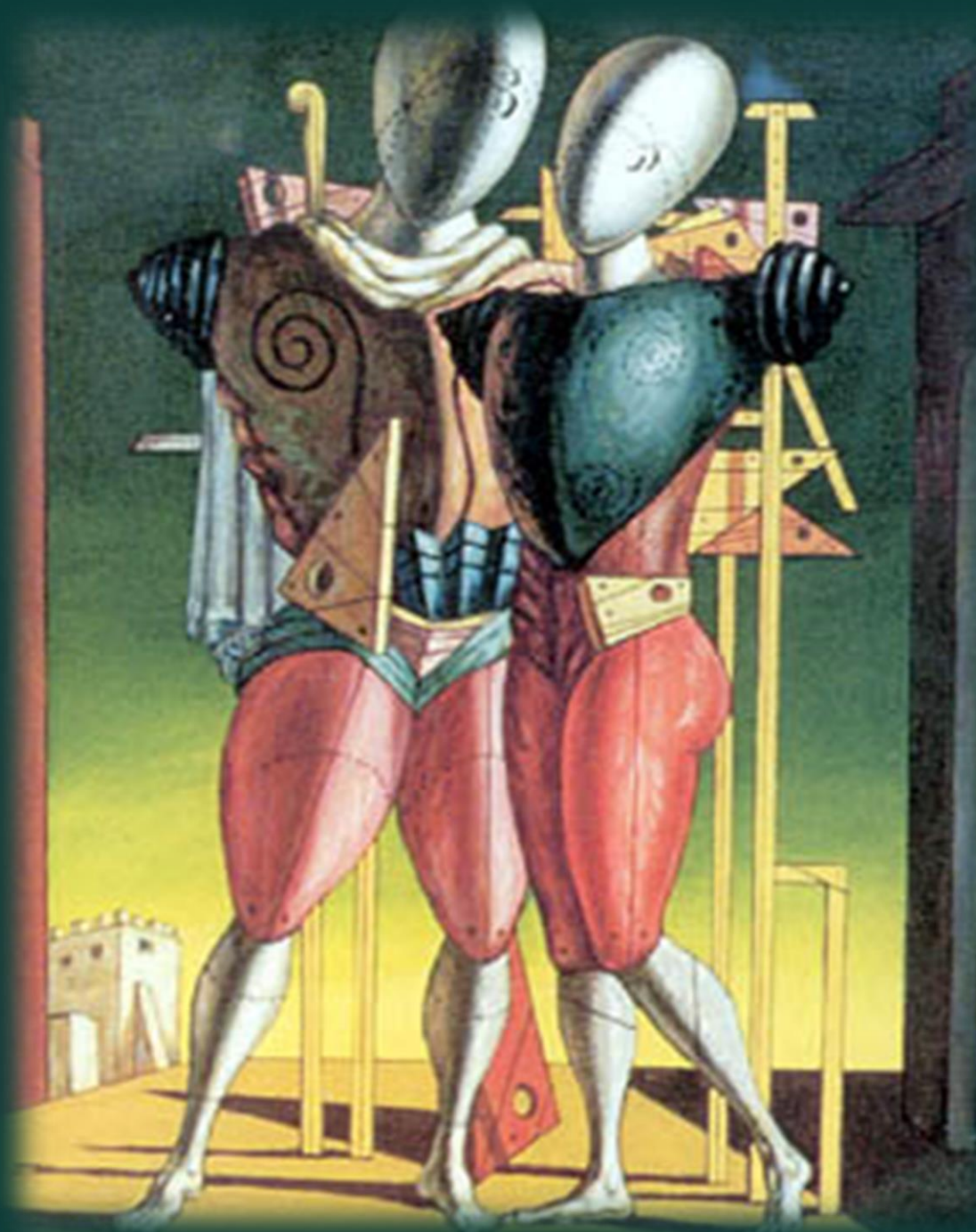
Interazione dei neurosteroidi con:

- Recettori propri (tono neurosteroidico di fondo: TONICO)
- Altri recettori (neuromodulazione adattativa: FASICA)

RECETTORI GABA-A (effetto analgesico, ansiolitico, sedativo, promotore appetito)

RECETTORI NMDA (effetto neurotrofico, trasporto assonale, mielinogenesi)

RECETTORI Steroidi (GR, MR, steroidi sessuali)

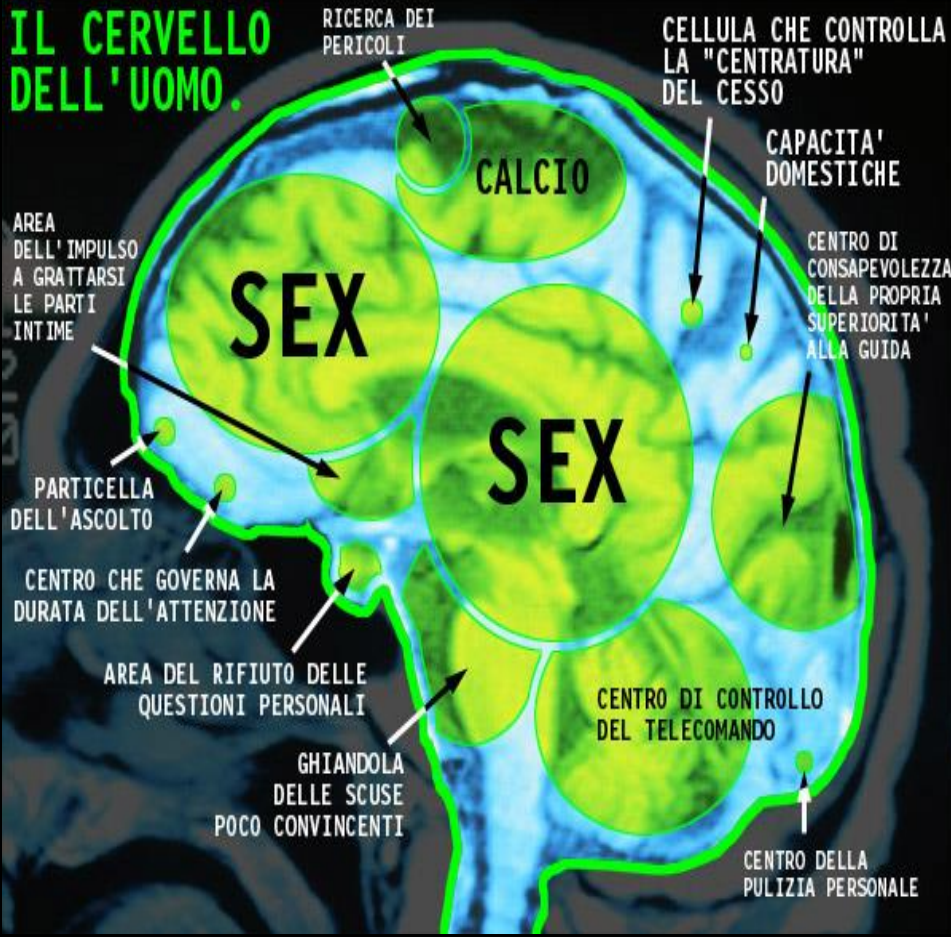


Non solo cellule.....

DIMORFISMO
FENOTIPICO
MORFOFUNZIONALE
DELL'INTERO
ORGANISMO

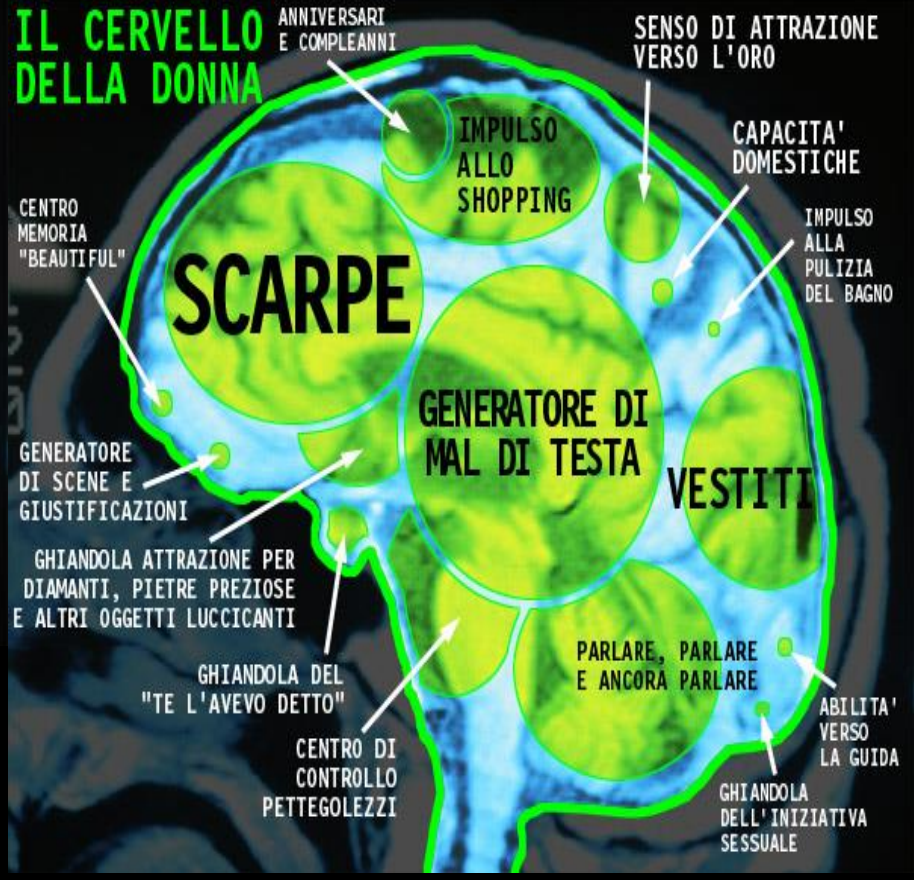
Tessuti
Organi
Apparati

IL CERVELLO DELL'UOMO.



SEX-BIAS e STEREOTIPI DI GENERE

IL CERVELLO DELLA DONNA



The No. 1 International Bestseller

WHY
MEN DON'T
LISTEN
&
WOMEN
CAN'T READ
MAPS



Allan & Barbara Pease

John Gray, Ph.D.

With a New Introduction by the Author

#1 *New York Times* Bestseller

MEN Are
from MARS,
WOMEN
Are from
VENUS



The Classic Guide to
Understanding the Opposite Sex

L'ENCEFALO E' DIMENSIONALMENTE MAGGIORE NEL SESSO MASCHILE (>10-15%)

Alla nascita :

il peso del cervello M è >12%

la circonferenza M è >2%

Nell'adulto :

il volume del cervello

M 242-358 cm³ vs F 197-331 cm³



MA: il rapporto encefalo/corpo è a favore della donna 22 gr/kg vs 20 gr/kg)
Girificazione encefalica più marcata nella donna (corteccia frontale e parietale)

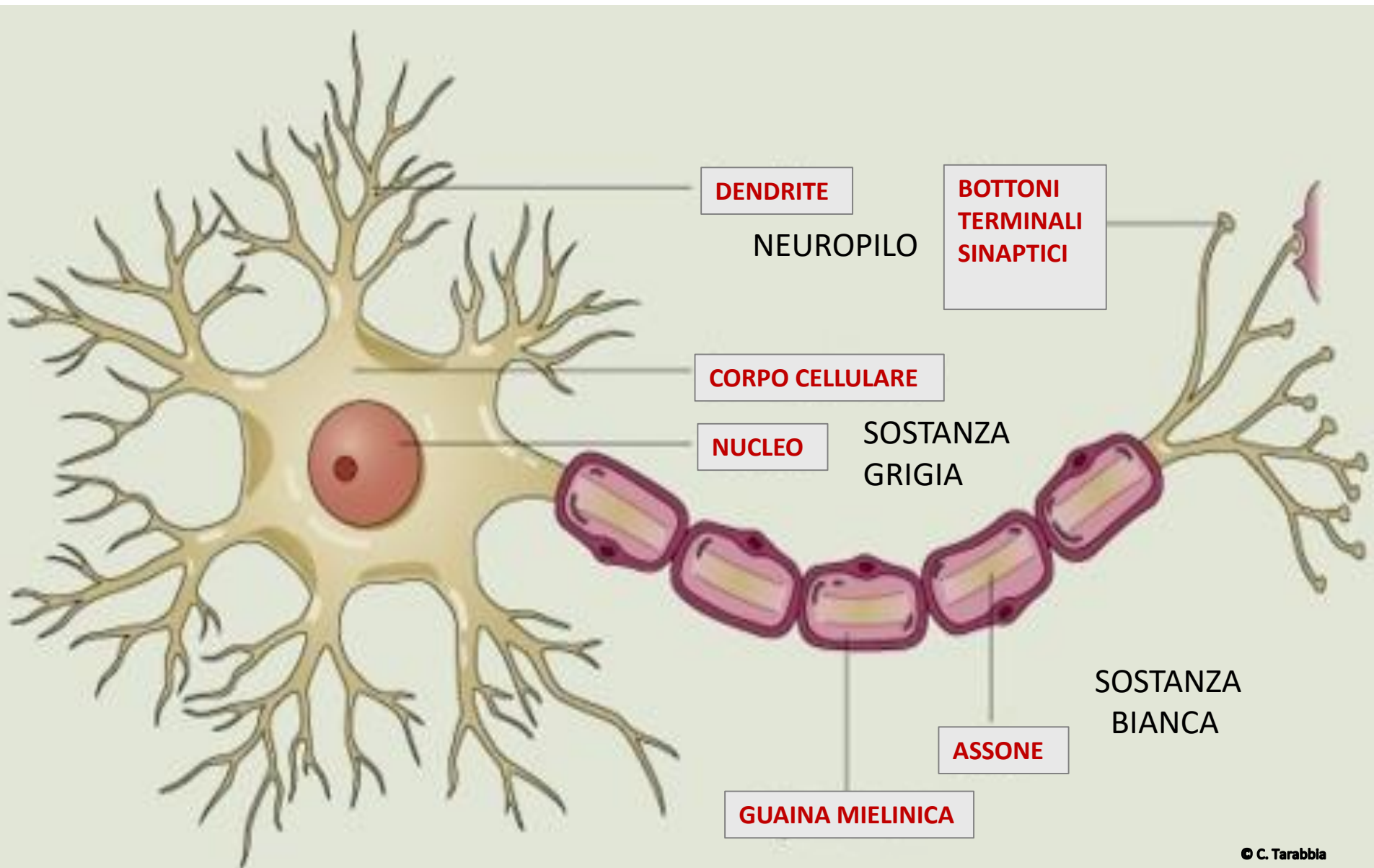
Le differenze volumetriche del cervello, in toto o nelle sue parti, non rappresentano di per sé il parametro biologico correlato alle diverse performances funzionali di genere : altri parametri vanno considerati

ORGANIZZAZIONE MORFO-FUNZIONALE

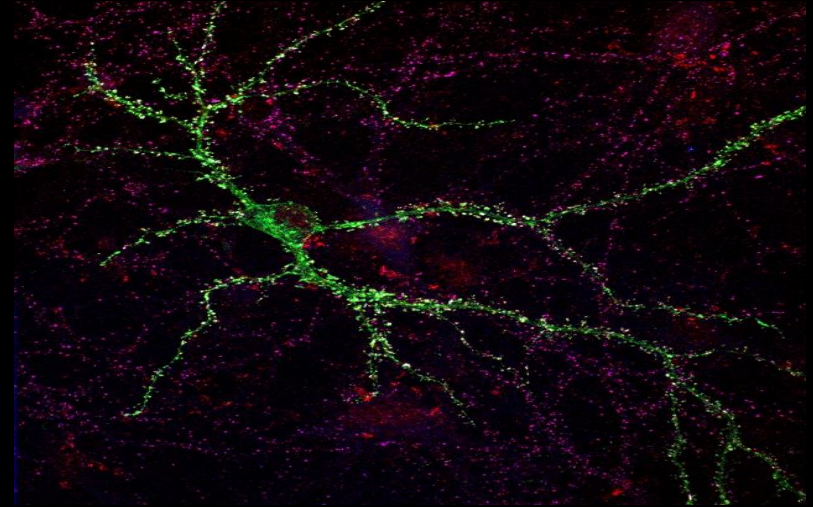
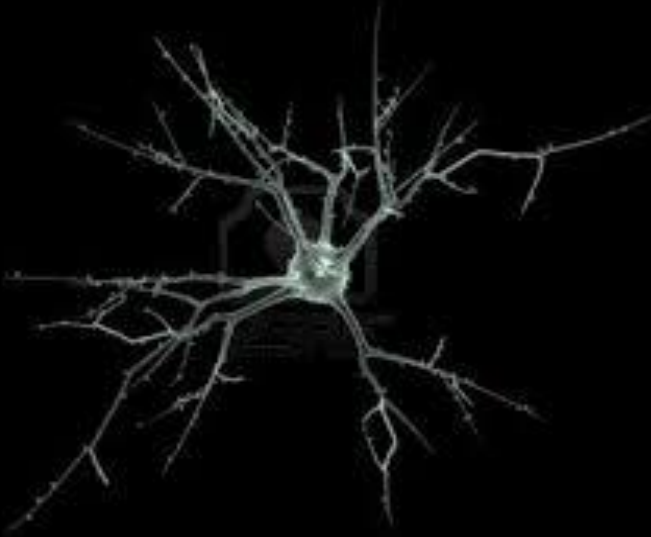
CONNETTIVITA' INTER-NEURONALE e MORPHING FUNZIONALE



ORGANIZZAZIONE MORFOFUNZIONALE: LE BASI ISTOLOGICHE



ORGANIZZAZIONE MORFO-FUNZIONALE CEREBRALE: basi istologiche



UOMO

DONNA

SOSTANZA GRIGIA
SOSTANZA BIANCA

M:F 6.5: 1
M:F 1 : 10

Spessore **(2.72 mm VS F:2.61 mm)**
Numero neuroni (miliardi. 22.8 VS 19.3)

- Assoni
- Spine dendritiche

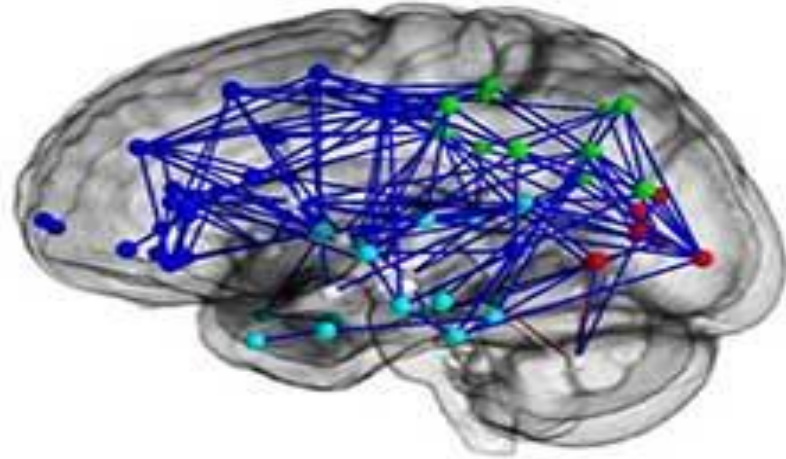
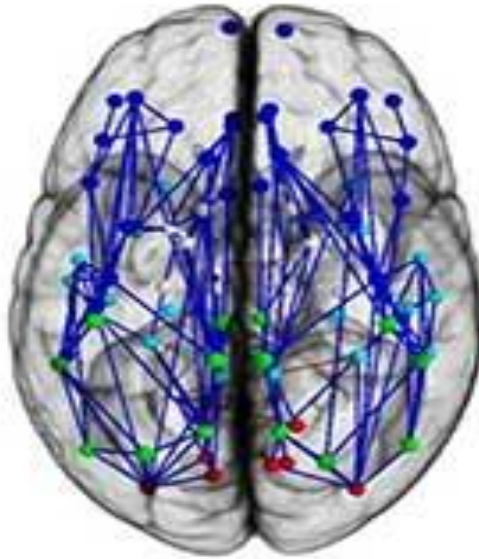
MAGGIORE ATTIVITA' NEURONALE

MAGGIORE TRASFERIMENTO DI INFORMAZIONI

CONNETTIVITA' INTER-NEURONALE: dimorfismo funzionale

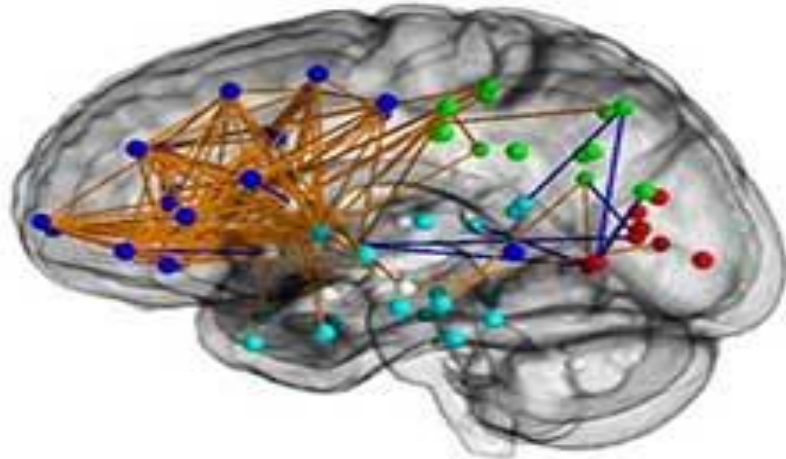
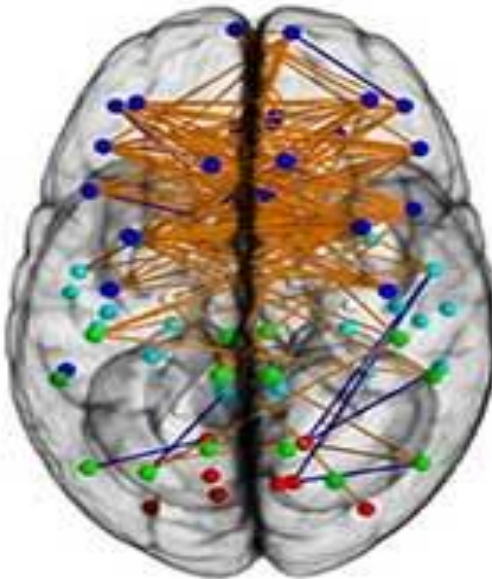
UOMO

> connettività
antero-posteriore



DONNA

> connettività
fronto-lobica



MA PERCHE' VOI
UOMINI SIETE COSI'
INCAPACI DI SEGUIRE PIU'
COSE IN CONTEMPORANEA:
CI FATE O CI SIETE?

EHI,
UNA DOMANDA
ALLA VOLTA...



PV

TEORIA DELLA LATERALIZZAZIONE ENCEFALICA

(*Norman Geschwind*)

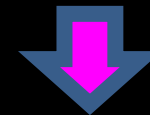


Unici dati reali relativi alla lateralizzazione :

il lobo parietale inferiore maschile ha una
dominanza sinistra

la corteccia uditiva femminile ha una dominanza
destra

IN REALTA':

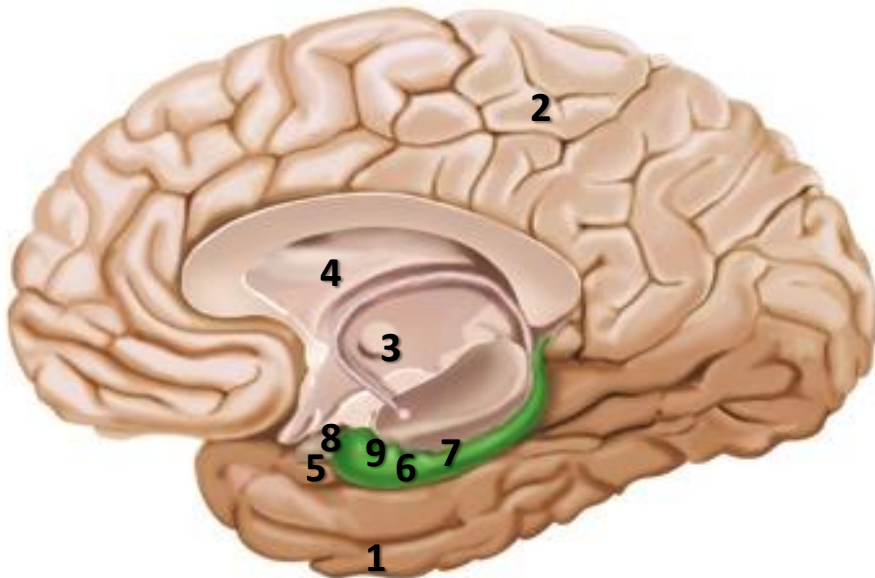


**DENSITA' NEURONALE ASIMMETRICA
NEL CERVELLO MASCHILE E FEMMINILE**

DIMORFISMO DI GENERE DELLE AREE CEREBRALI (densità neuronale, ampiezza aree)

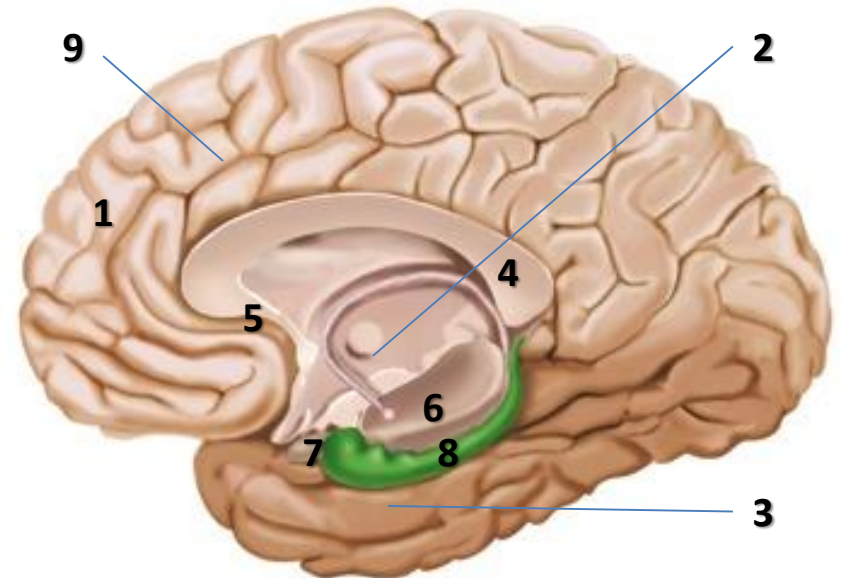
UOMO

- 1- corteccia temporo-parietale
- 2- planum parietale
- 3- globo pallido
- 4- putamen
- 5- amigdala destra
- 6- nuclei interstiziali 2 e 3 dell'ipotalamo anteriore
- 7- BNST (basal nucleus stria terminale)
- 8- nucleo preottico
- 9- nucleo pre-mammillare dorsale



DONNA

- 1- corteccia pre-frontale e frontale
- 2- corteccia uditiva
- 3- planum temporale
- 4- corpo calloso (SPLENIO!!!)
- 5- commessura anteriore
- 6- massa intermedia talamo
- 7- amigdala sinistra
- 8- ippocampo
- 9- cingolo anteriore



DIMORFISMO DI AREE CEREBRALI

-> per una stessa funzione vengono attivati diversi patterns sinaptici

In risposta allo stress psicologico:

- aree funzionali limbiche,
- corteccia pre-frontale dx.

Per orientarsi :

- corteccia parietale e pre-frontale dx
- ippocampo SN e le regioni para-ippocampali di DX

Nel ragionamento:

- aree frontali e corteccia limbica
- aree corticali vaste

Nel linguaggio (dati contrastanti):

- aree del Broca bilaterali
- area del Broca di sinistra

Di fronte al pericolo

- aree talamiche sn femminili
- insula maschile.

Memorizzazione:

- numero maggiore di aree (compresa la regione limbica) per la codifica della memoria a lungo termine (colocalizzazione di eventi emotivi e valutativi)



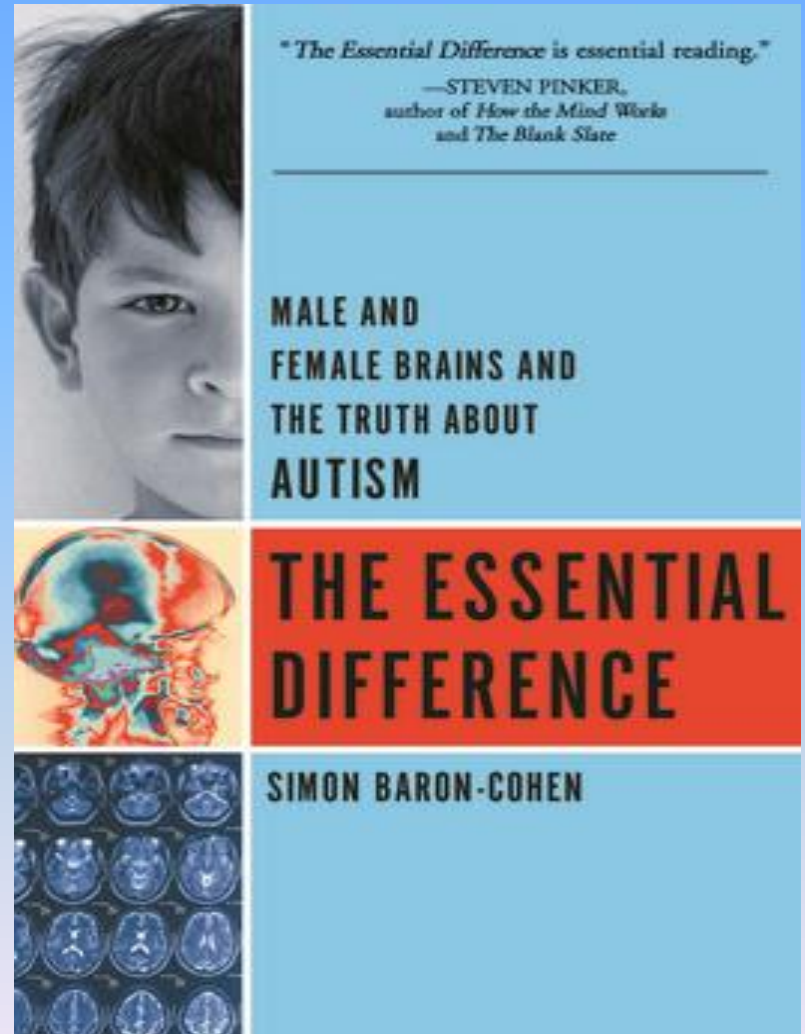
M. Chagall. "Omaggio a Apollinaire" 1912

DIMORFISMO DEL SISTEMA OPERATIVO

«..... il cervello maschile è programmato per la comprensione, l'analisi e per l'elaborazione di sistemi, mentre quello femminile per l'empatia»

(Simon Baron Cohen)

Riconduce tale differenza al reclutamento ormono-mediato dimorfico, nell'uomo e nella donna, di aree funzionali negli emisferi cerebrali.



Dimorfismo del sistema operativo



UOMO: utilizza prevalentemente l'emisfero di sinistra per eseguire operazioni mentali in serie, con processi induttivi ed empirici

DONNA: tende ad utilizzare entrambi gli emisferi , con prevalenza destra, per eseguire operazioni mentali in parallelo, con processi empatici

“stile maschile”: l'uomo tende a concentrarsi sulla risoluzione del problema in sé e per sé (uno alla volta) attraverso l'analisi delle caratteristiche variabili del sistema, la comprensione delle regole e delle leggi interne che lo governano

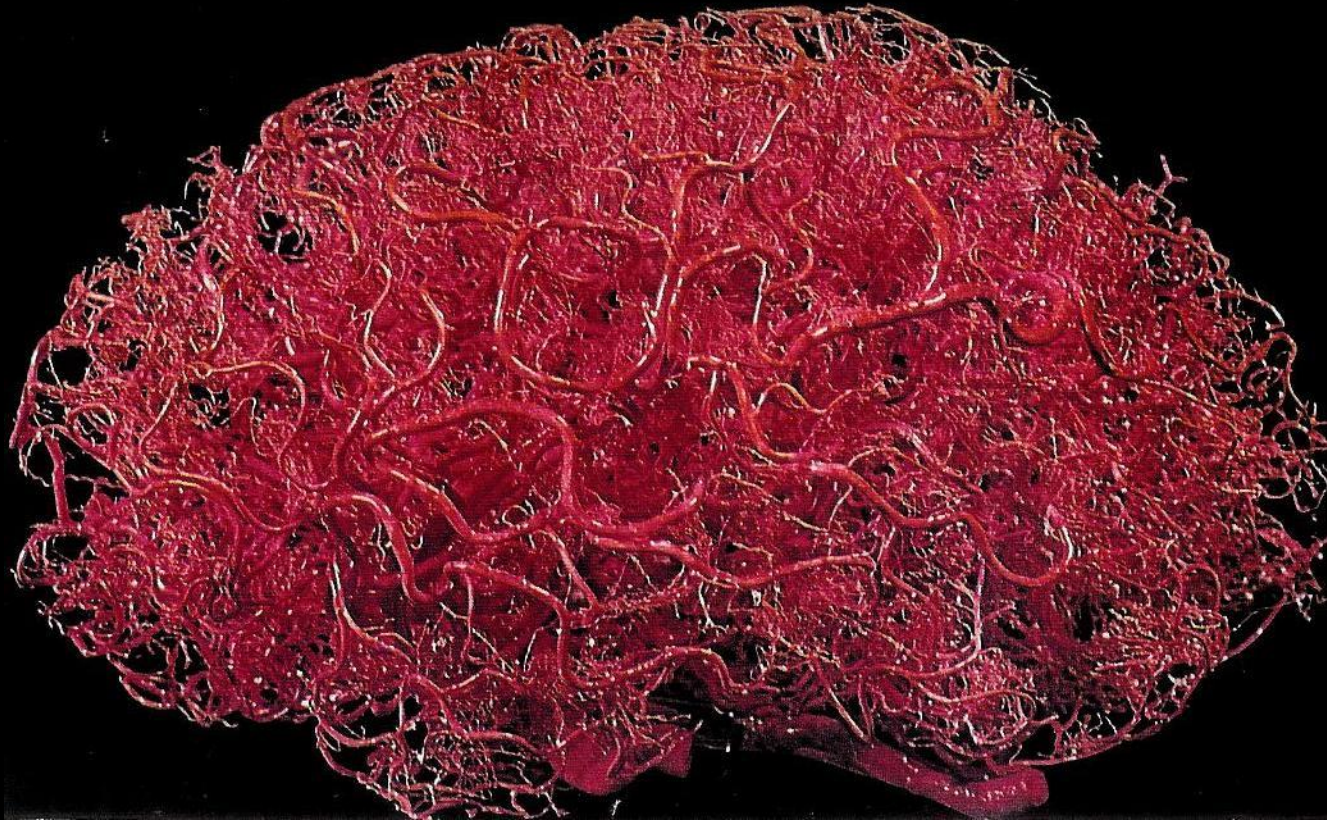
“stile femminile”: la donna tende a sintonizzarsi con il clima emotivo , a leggere le sfumature, a reagire agli stati d'animo con sentimenti adeguati, a gestire le emozioni e a ricorrere alle relazioni sociali nel raggiungimento di un obiettivo e nella risoluzione di più problemi contemporaneamente

DIMORFISMO DI CIRCUITI NEURONALI

- LA DONNA HA PIU' NEURONI SPECCHIO
il tempo di reazione dell'encefalo femminile è minore
- L'UOMO HA MAGGIORMENTE SVILUPPATO IL NUCLEO BNST
circuiti reward
- L'UOMO HA > ATTIVITA' METABOLICA NEL LOBO TEMPORALE,
LA DONNA NEL CINGOLO

DIMORFISMO DI FLUSSO CEREBRALE

Nella donna è maggiore per unità di volume
(estrogeno-dipendente)



DIMORFISMO DI NEUROTRASMETTITORI

L'uomo è maggiormente suscettibile alla stimolazione del sistema colinergico (ciclo sonno-veglia, plasticità neuronale per quanto riguarda la memoria, l'apprendimento e lo sviluppo)

DOPAMINA: > uomo

EPINEFRINA: > donna

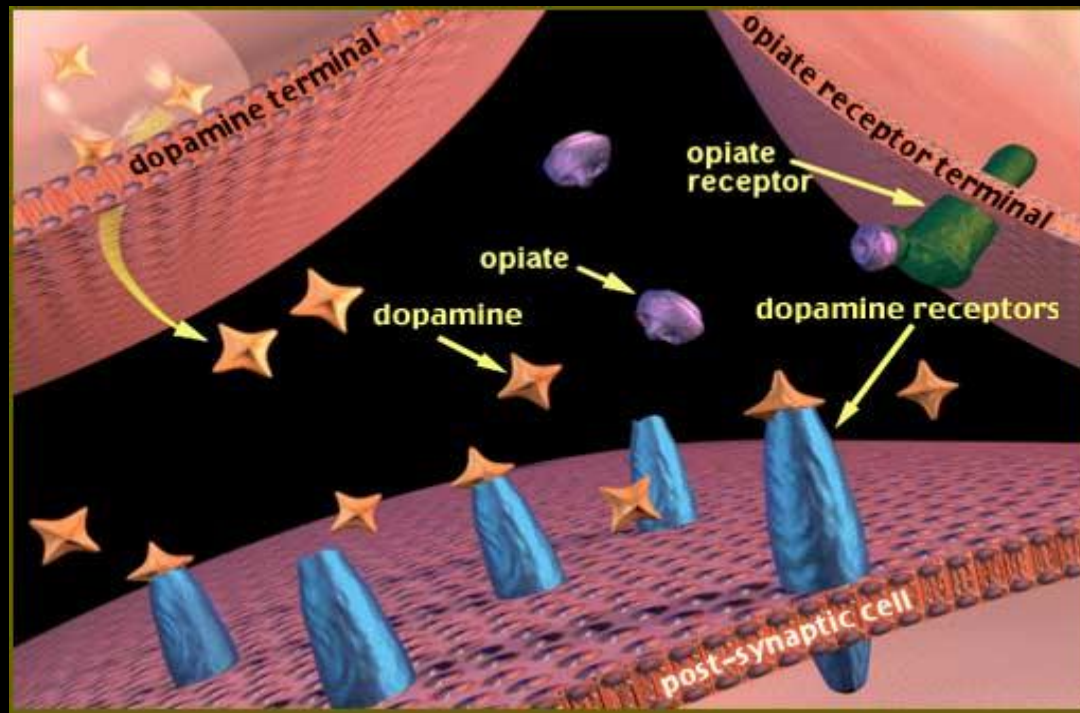
VASOPRESSINA : > uomo

SEROTONINA: > uomo (amigdala mediale, MVN ipotalamo, nucleo del rafe mediano)

< donna (amigdala laterale, ippocampo, striato, tronco encefalico)

DIMORFISMO DEI RECETTORI

espressione e distribuzione



Recettori GABA: > espressi nella donna.

Recettori μ agli oppioidi : up-regolati nella donna e >capacità legante il substrato

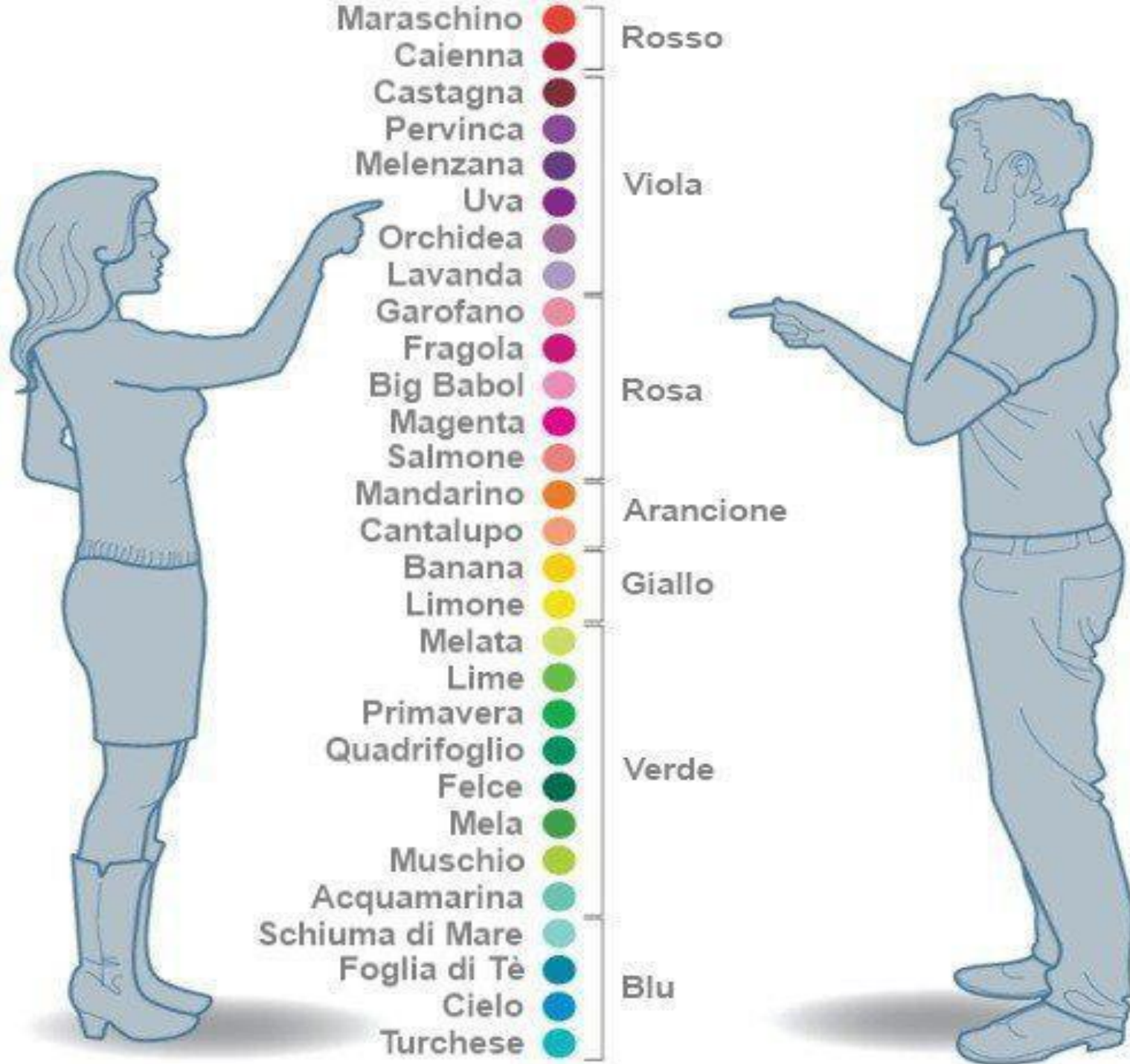
Recettori per i glucocorticoidi ed i mineralcorticoidi: addensati > nella corteccia del lobo temporale femminile e > nella corteccia del lobo frontale maschile.

DIMORFISMO COGNITIVO

- orientamento spaziale
- ragionamento matematico
- orientamento della linea
- visualizzazione
- accuratezza nel lancio



- memoria della collocazione spaziale
- velocità percettiva
- memoria verbale
- calcolo numerico
- destrezza manuale
- fluenza verbale





FENOTIPO SESSUATO /ORIENTAMENTO SESSUALE

La sessualizzazione cerebrale ha implicazioni biologiche con l'identità sessuale e l'orientamento sessuale?

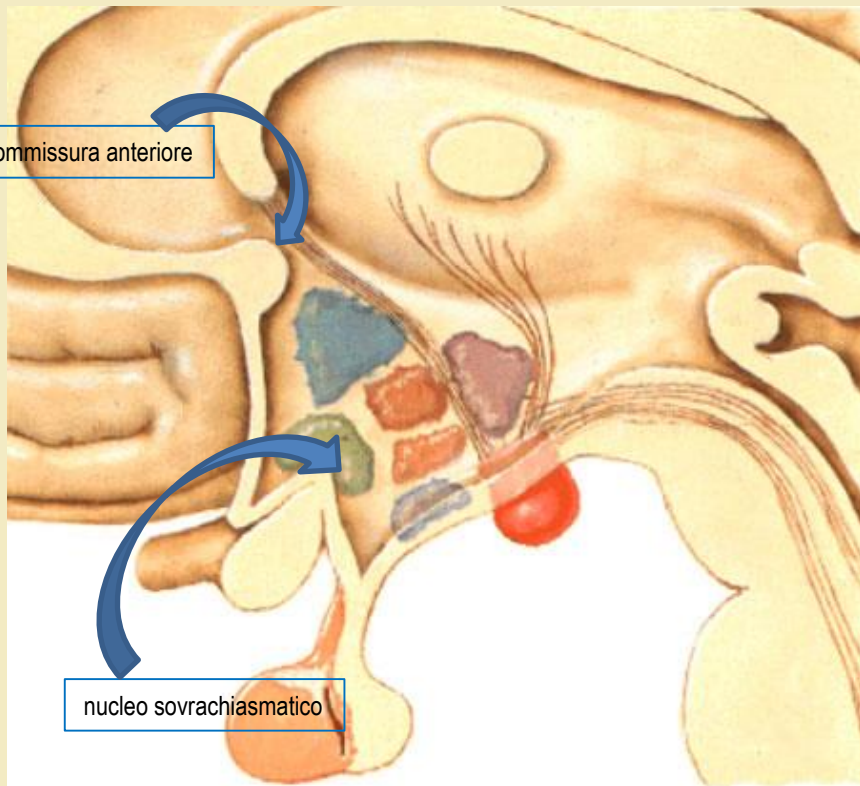
GENETICA ED ORIENTAMENTO SESSUALE

Non ci sono evidenze genetiche e molecolari significative che l'omosessualità (4-10%) sia familiare (0.27-0.76%)

«THE GAY GENE» nella regione Xq28 (D.Hamer, 1993)

(sintetizza proteina coinvolta nella neurogenesi di INAH-3)

LINKAGE con alcune regioni geniche: 7q36, 8p12, 10q26



Morphing encefalico ed orientamento sessuale

CONNETTIVITA' IPOTALAMICA
MORFOFUNZIONALE ASIMMETRICA
DELL'AREA PREOTTICA
tra individui eterosessuali ed omosessuali

SDN-POA (nuclei sessualmente dimorfi dell'area preottica)

Negli omosessuali maschi vi è una maggiore densità dei neuroni arginina-vasopressina nel **nucleo sovrachiasmatico** ed una maggiore estensione della **commissura anteriore**, rispetto alle femmine omosessuali ed alla popolazione maschile eterosessuale.

Viceversa, il **terzo nucleo interstiziale dell'ipotalamo anteriore** (INAH-3), di volume doppio nei maschi. risulta ridotto nei maschi omosessuali. (S.LeVay, 1991)



Orientamento sessuale:

TEORIE NEUROBIOLOGICHE

(ruolo epigenetico dell'ambiente uterino)

- 1) Il tempo ed il grado di esposizione del cervello in fase di sviluppo agli androgeni risulta un evento cruciale: marcatori epigenetici molto potenti (denominati «sexual preference epimark») canalizzano la preferenza sessuale nella blastula molto precocemente, prima del suo impianto. I genitali non sono affetti (Rice W.R.).

La sede dell'impianto (microambiente) è importante (Ngun, Viler)

- 2) Teoria degli anticorpi materni : 26 peptidi H-Y
(Bogaert 2011, Woodson J.C.)

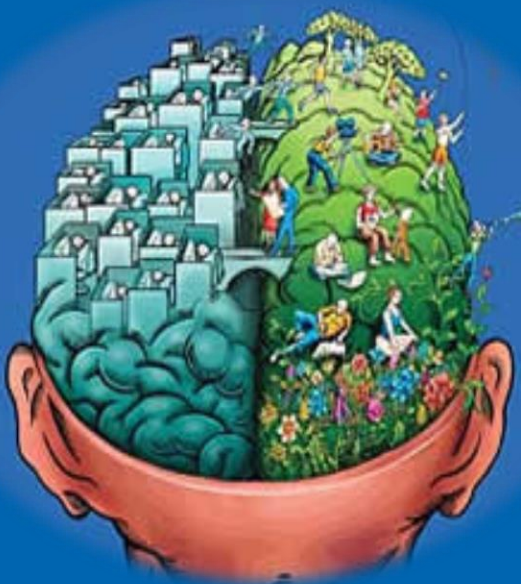


Orientamento sessuale:

TEORIE NEUROBIOLOGICHE

(ruolo epigenetico psico-socio-culturale)

THE BRAIN PLASTICITY



- 1) **Impatto delle esperienze sessuali precoci** (Pfaus JG, 2012).
- 2) La neuroplasticità modifica continuamente il terreno biologico in base all'esperienza, e le modificazioni intercettano le future esperienze con modalità diverse nello stesso individuo (Woodson J.C. 2012)

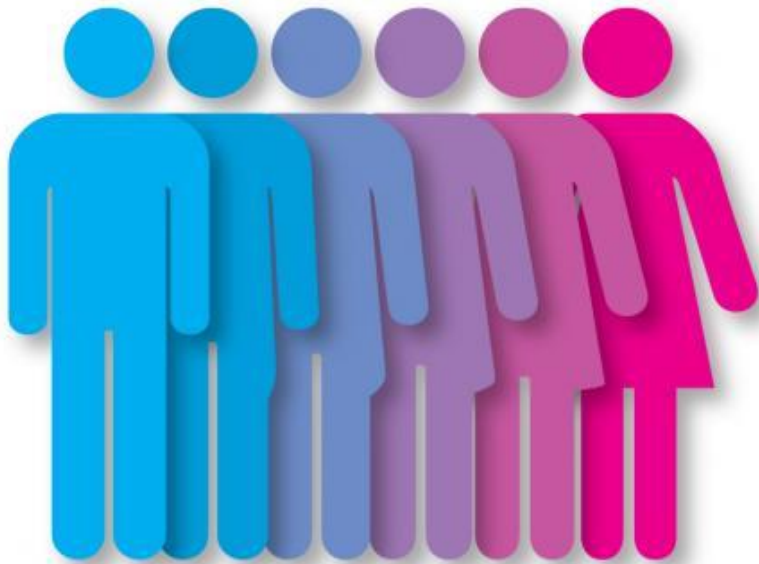


MECCANISMO GENETICO - MOLECOLARE
ATTACCABILE IN PIU' PUNTI
(complessa catena-genica. Legame ormone-recettore)

INTERSEX:

Disorders of Sexual Development

Ichicago Consensus Cconference, 2005



Discordanza tra genotipo e fenotipo
Genitali ambigui o co-rappresentati

ANEUPLOIDIE (47XXY, 47XYY, 45X0)

DISGENESIA GONADICA (sd. Sweyer)

ERMAFRODITISMO (ovotestis)

CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia)

INSENSIBILITA' AGLI ANDROGENI

Totale (Sd Morris)

Parziale (sd. Reifenstein o Lubs)

MECCANISMI BIOLOGICI → ORIENTAMENTO SESSUALE



Clinical, epidemiological and correlative studies provide, however, converging evidence **strongly suggesting, if not demonstrating**, that endocrine, genetic and epigenetic mechanisms acting during the pre- or perinatal life control human sexual orientation, i.e. homosexuality versus heterosexuality.

Whether they interact with postnatal psychosexual influences remains, however, unclear at present.

(Balthazart J., 2016)

*«If you want to know
what sex a person is, simply
ask him»*

Eric Villain MD, PhD

*Professor of Human Genetics, Pediatrics and Urology at UCLA, and the Co-Director
of the Institute for Society and Genetics. He is also Chief of Medical Genetics*

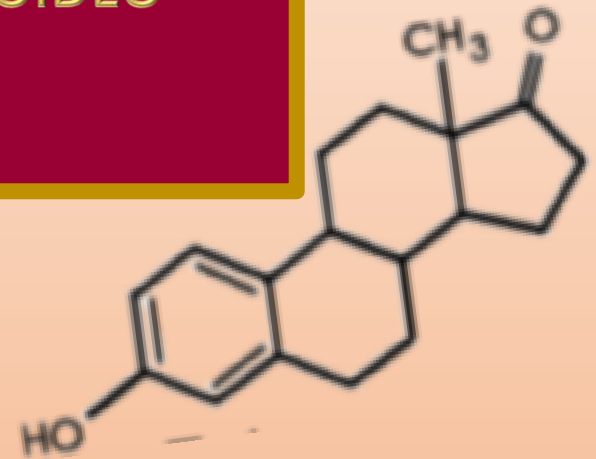


KEY POINT

**FLUIDITA DEL SISTEMA
BIOLOGICO DIMORFO**

**SIGNALLING STEROIDEO
DINAMICO**

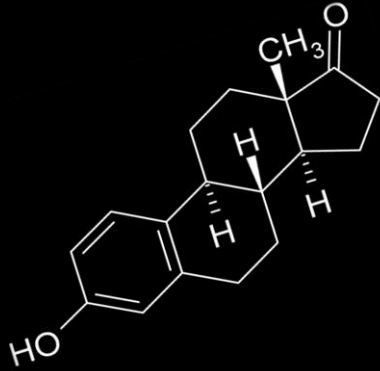
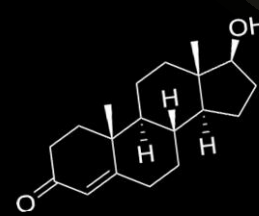
ESPRESSIONE GENICA
Epigenetica
Moduli genici
miRNA



MICROBIOMA

AGEING

SIGNALLING STEROIDEO



PROFILO ORMONALE

metabolismo dinamico tra produzione / inattivazione

Quota circolante

- età e fase endocrina
- quota androgenica
- polimorfismi
- patologie
- terapie
- ambiente

METABOLISMO CELLULARE

metabolismo dinamico tra conversione locale / neo-sintesi

FUNZIONE INTRACRINA e PARACRINA

Espressione genica intracellulare :

- enzimi steroidogenesi
- co-attivatori
- co-repressori

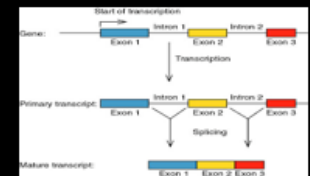
PROFILO RECETTORIALE

metabolismo dinamico tra proteine / segnale

Selettività tessuto-specifica

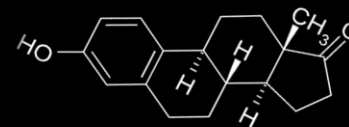
Shift dei signalling molecolari genomici/non genomici

Shift delle isoforme recettoriali
polimorfismi
patologie
terapie
splicing alternativi

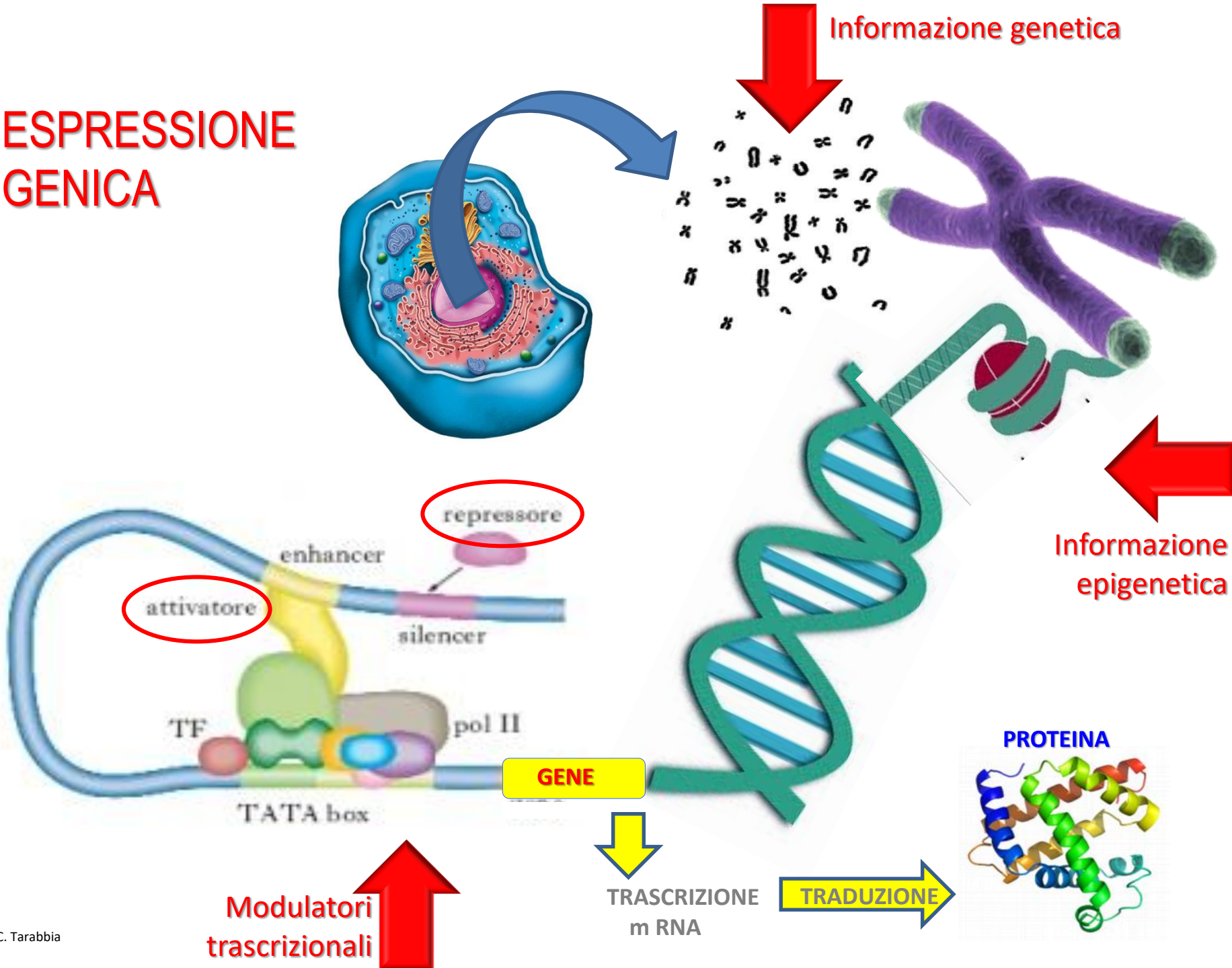


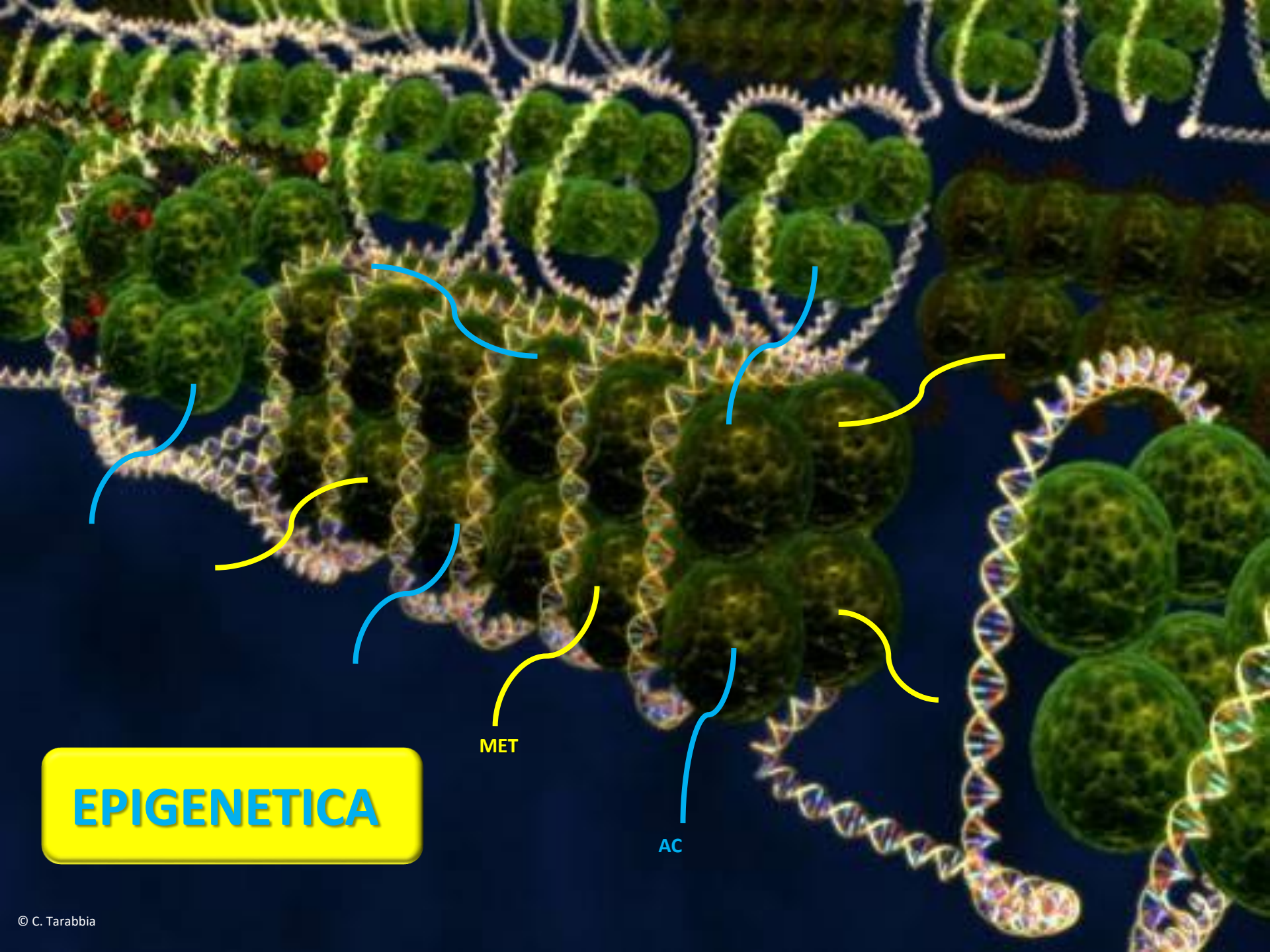
La donna è mobile
Rigoletto

Giuseppe Verdi



ESPRESSIONE GENICA





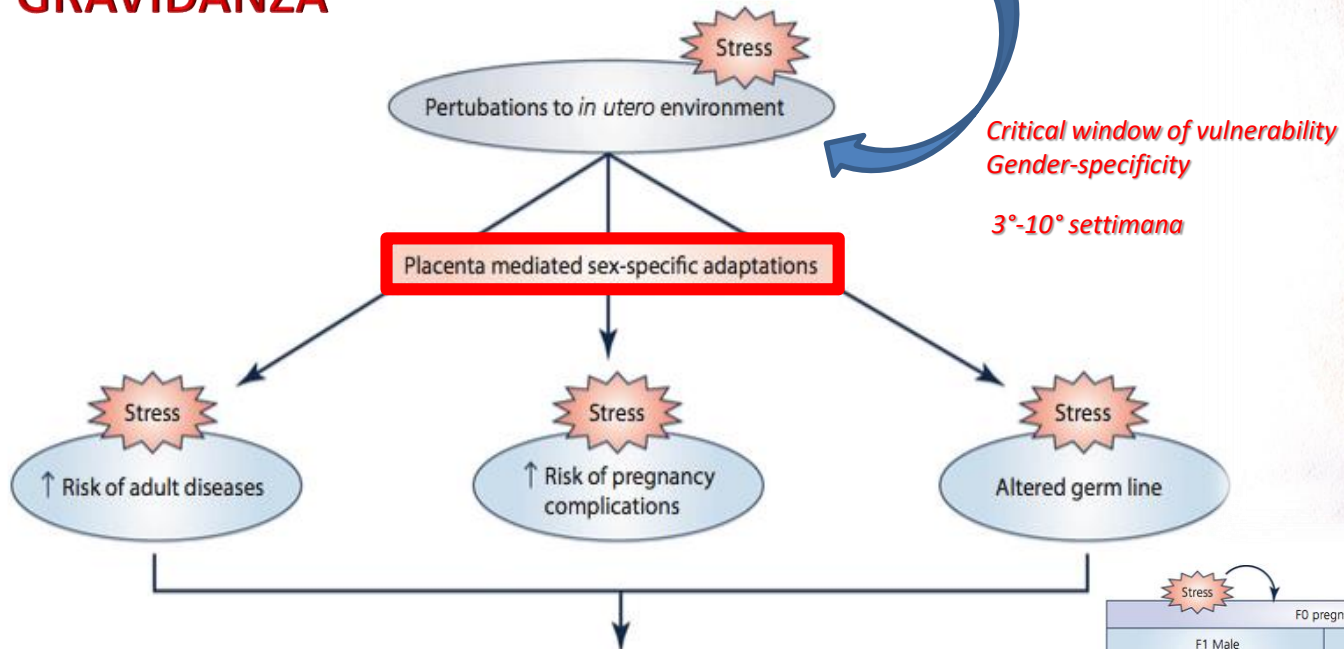
EPIGENETICA

MET

AC

MECCANISMI EPIGENETICI IN GRAVIDANZA

PRENATAL ENVIRONMENTAL ADVERSITY



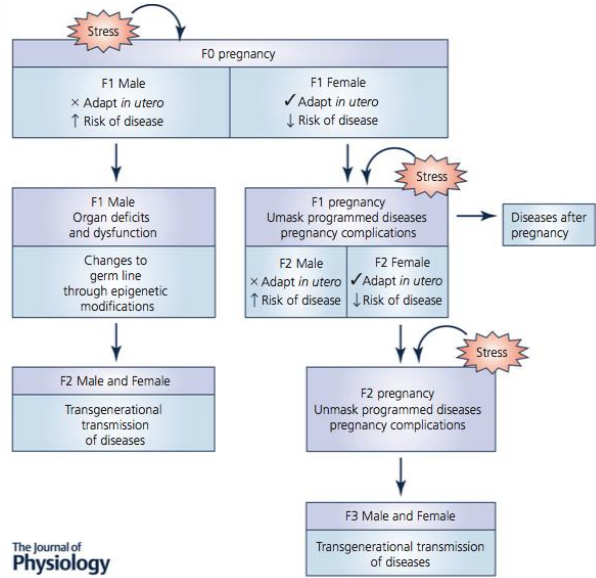
ADULT DISEASE

- sviluppo del cervello
- sviluppo dell'ipotalamo
- quoziente intellettivo
- orientamento sessuale
- cognitività
- vulnerabilità al rischio patologico
- vulnerabilità allo stress

Transmission of adverse health to future generations

PREGNANCY COMPLICATIONS

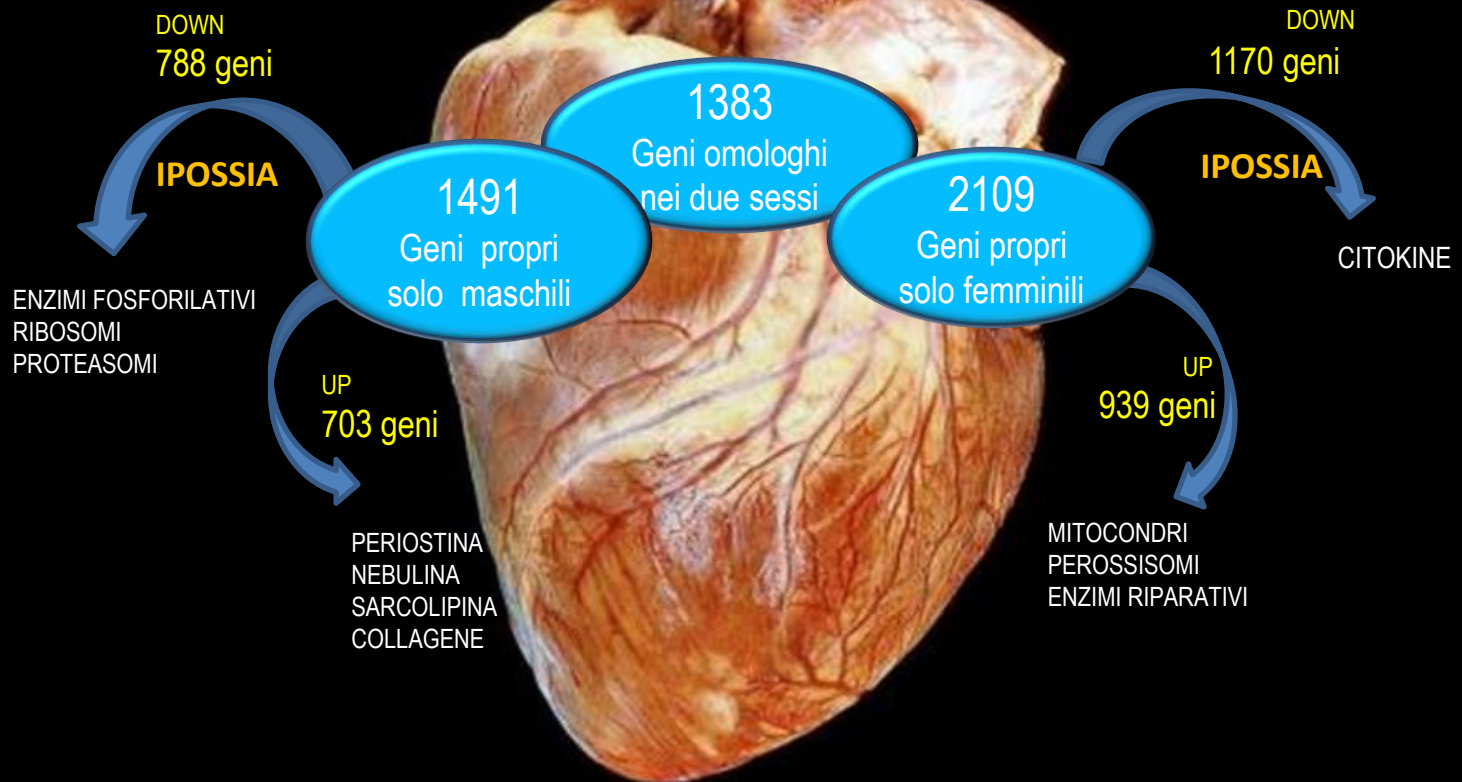
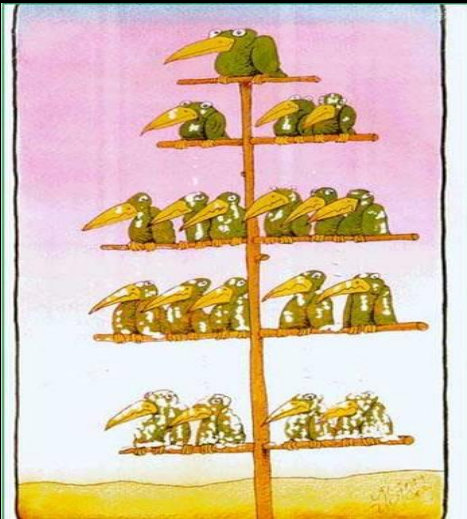
- Embrione XY
- Aborto spontaneo
 - Polidramnios
 - PROM
 - Rottura placentare
- Placenta XY
- Maggiori lesioni trofoblasto
 - Minore risposta vasodilatante
 - PEGGIORE OUTCOME GRAVIDICO



The Journal of Physiology

MODULI GENICI

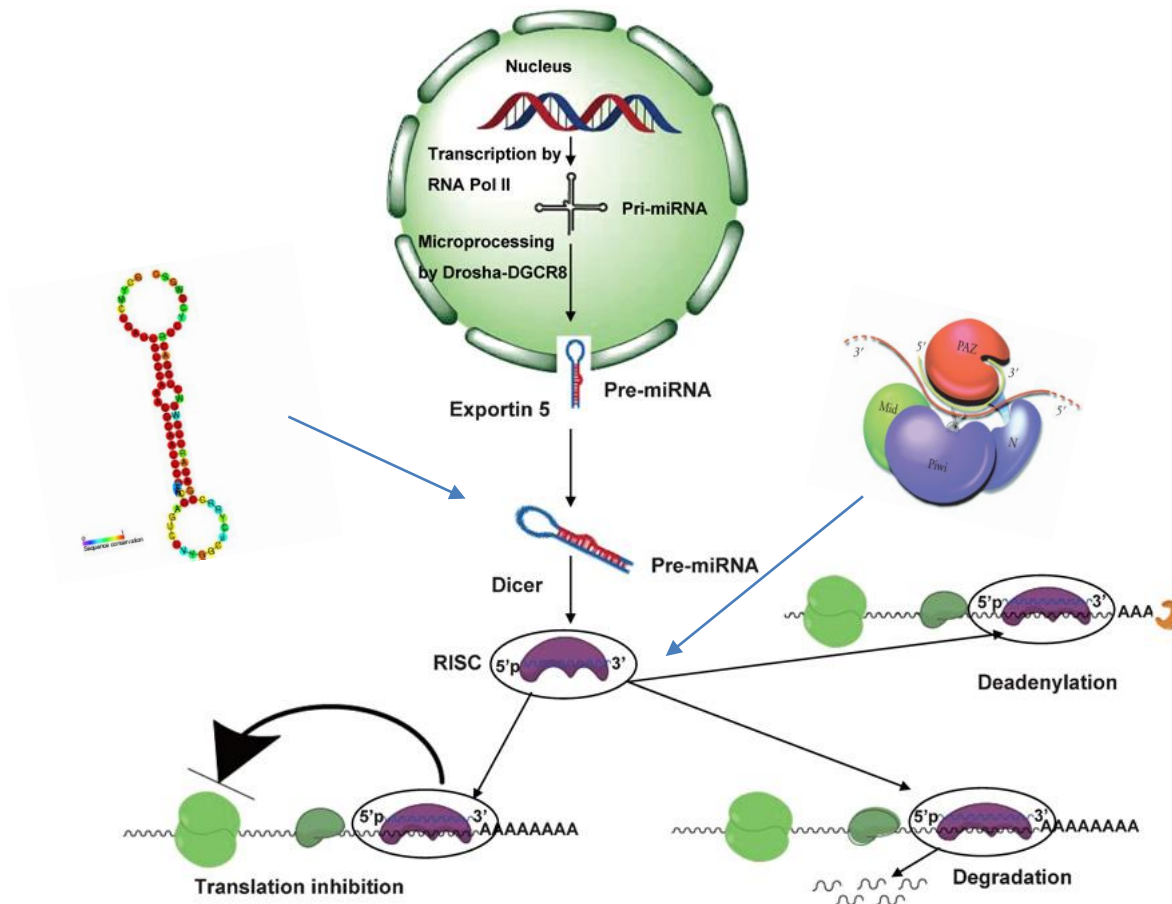
Il genoma umano “funziona” secondo una organizzazione gerarchica trascrizionale sex-gender-specifica , responsabile di una risposta cellulare sessualmente dimorfa



micro RNA (miRNA)

I microRNA rappresentano una classe di piccoli mRNA non codificanti, che regolano l'espressione genica in molteplici processi fisiopatologici in modo **SESSO-SPECIFICO**

meccanismo: **SILENZIAMENTO POST-TRASCRIZIONALE**



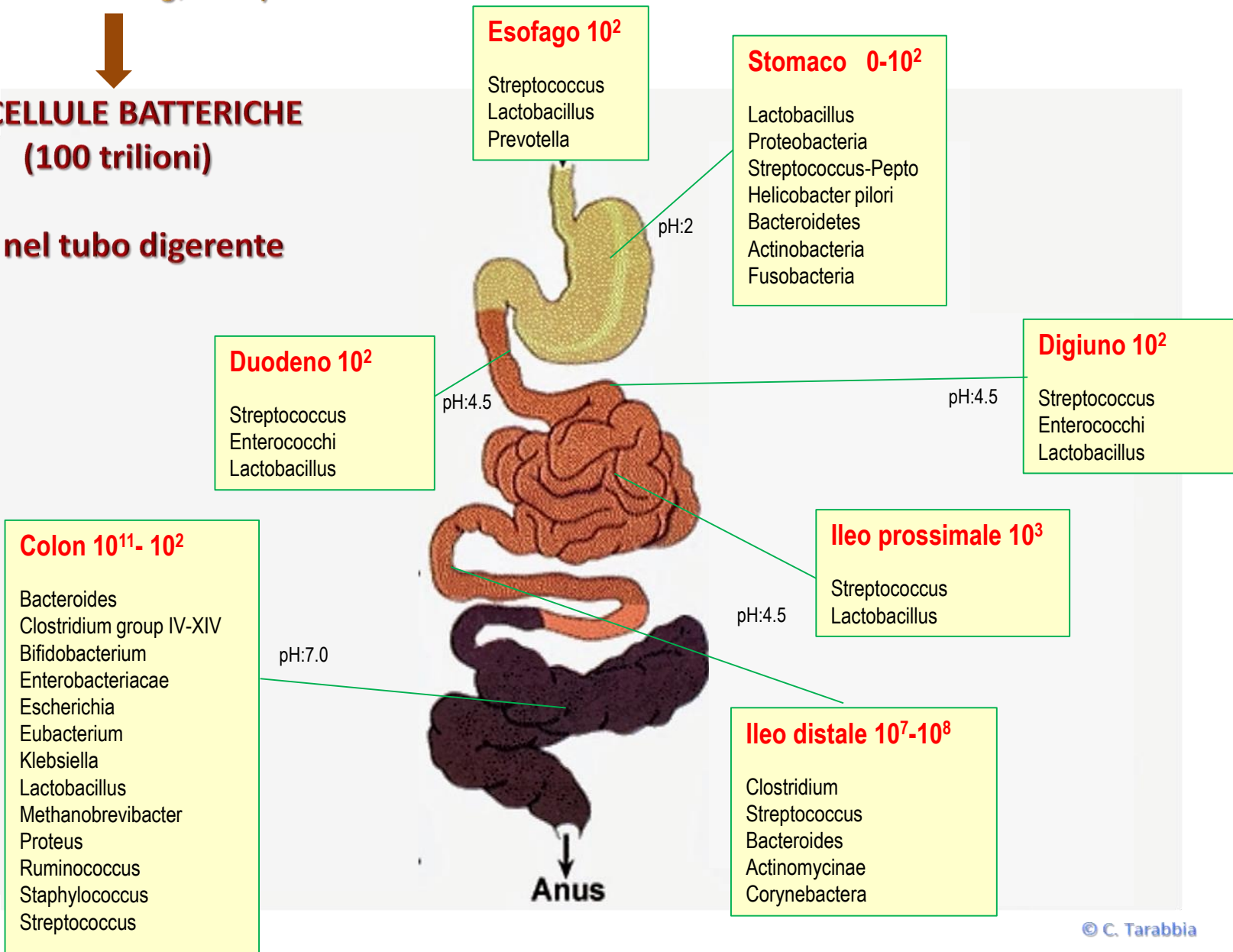
MICROBIOTA

(Joshua Lederberg, 1958)



10^{14} CELLULE BATTERICHE
(100 trilioni)

70% nel tubo digerente





MICROBIOMA

10⁶ GENI
(>300 vv i geni umani)

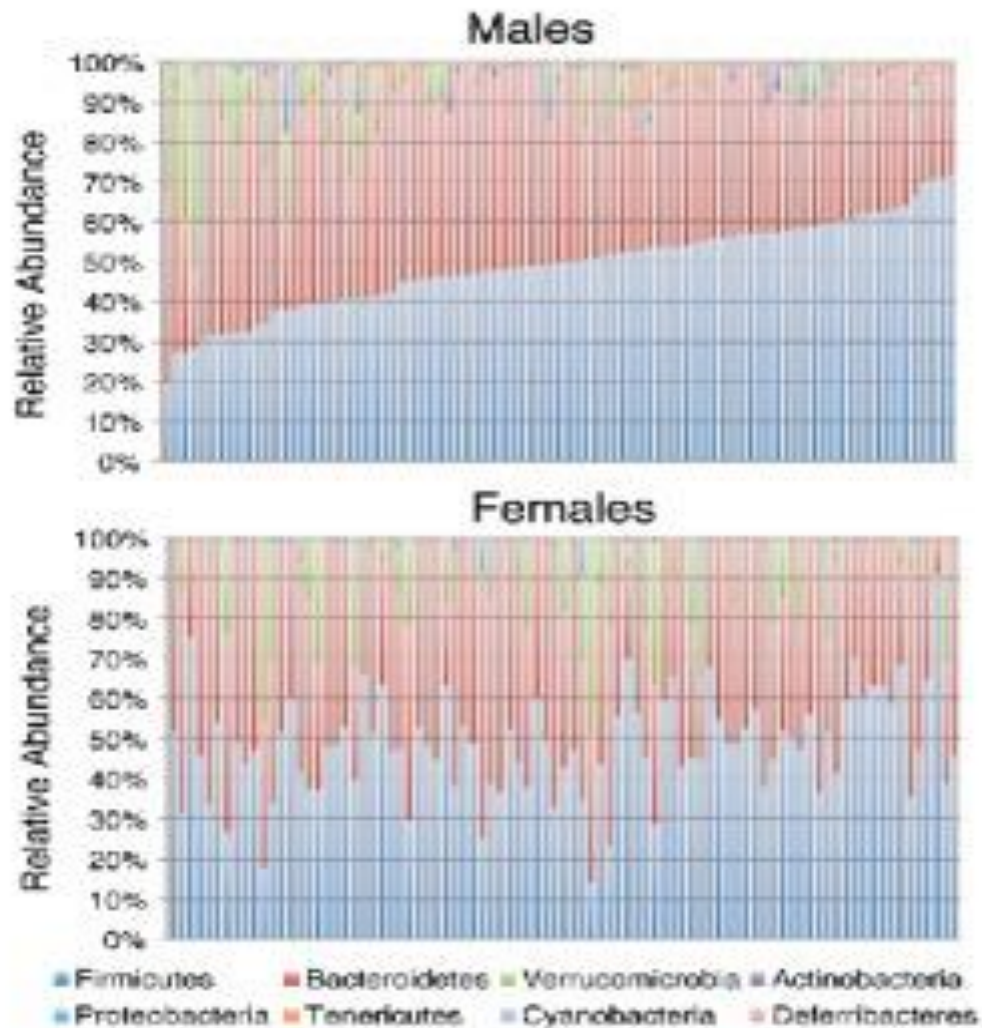
1.5-2 Kg di materiale biologico

**«THE SECOND
HUMAN GENOMA»**

(Grice 2012)

Le comunità microbiche sono sesso-specifiche, tanto che alcuni autori hanno recentemente proposto la denominazione di «MICROGENDEROMA» (Wallis A. et al Sci Rep 2016)

A



Molte specie microbiche esibiscono differenze significative in abbondanza relativa tra gruppi genetici distinti e tra maschi e femmine, a parità di dieta e senza influsso ormonale (animali gonadectomizzati)

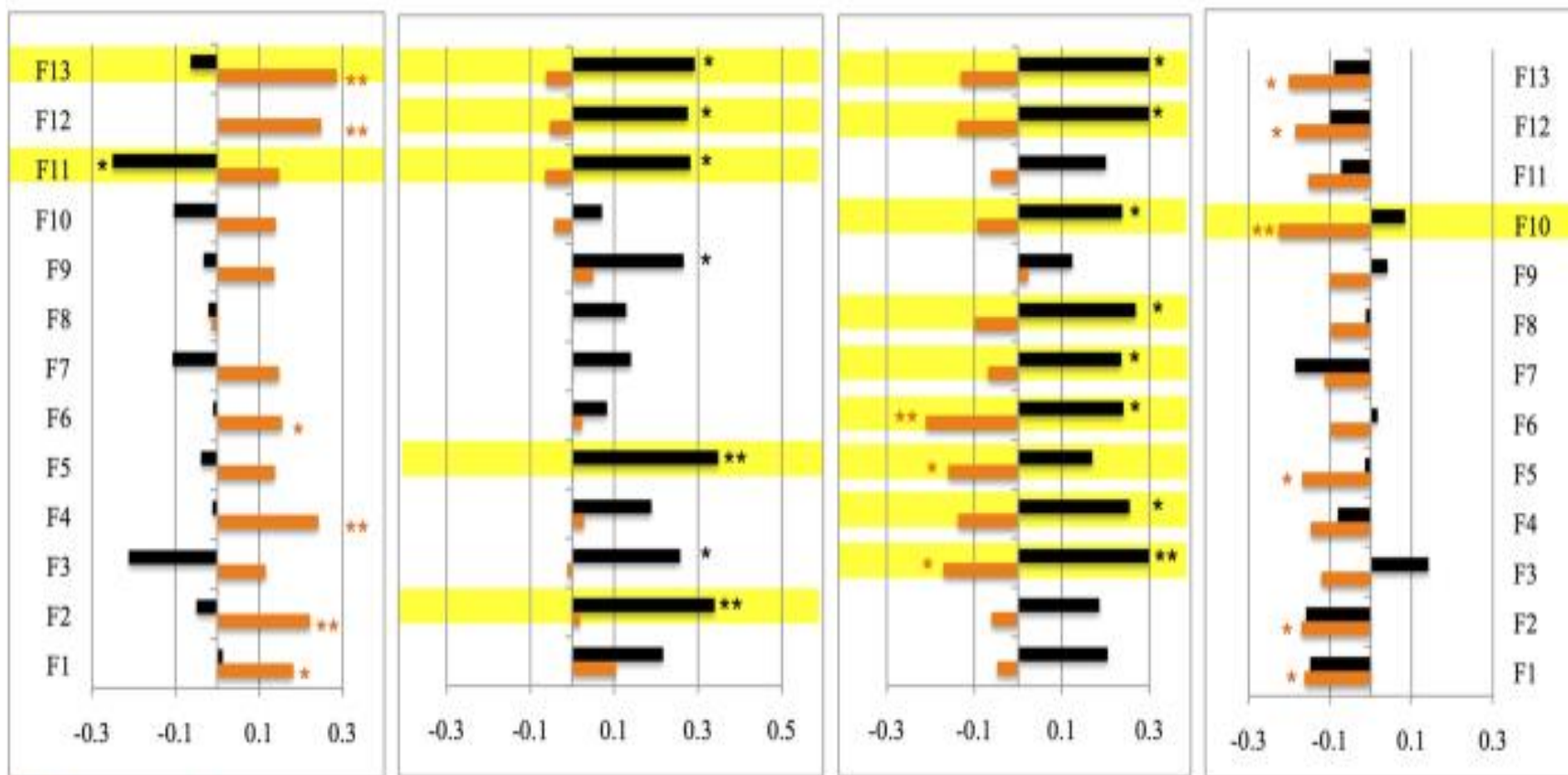
Org E et al. Sex differences and hormonal effects on gut microbiota composition in mice. Gut microbes 2016; 7:313

A. *Clostridium*

B. *Lactobacillus*

C. *Streptococcus*

D. *Bifidobacteria*



■ Females ■ Males

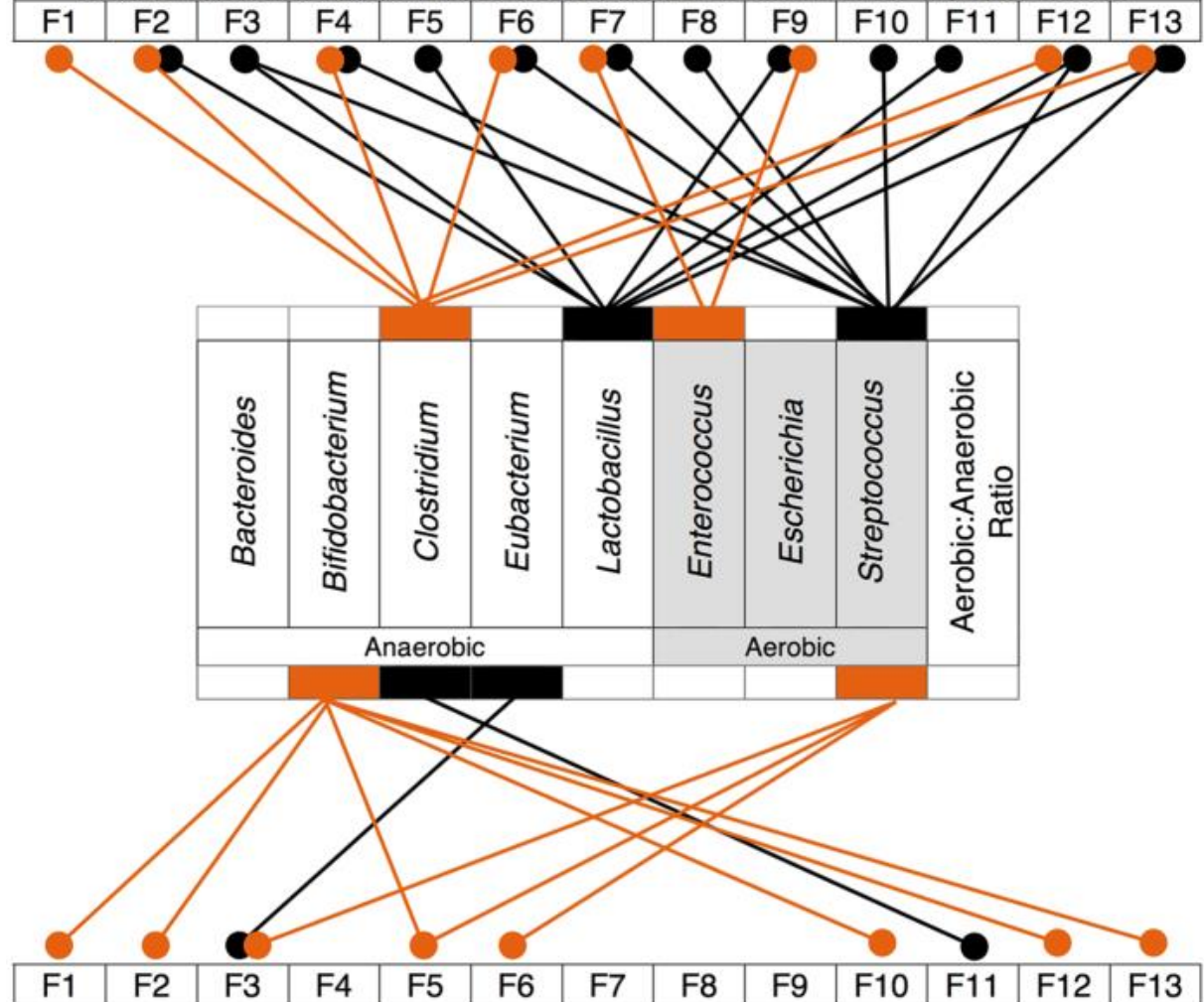
Statistically significant difference between male and female correlations

Spearman's correlation coefficient (r_s)

Significant positive correlation

i.e., increased microbial abundance associated with increased ME/CFS symptom scores

- F1: exertion and fatigue
- F2: Neurocognitive symptoms
- F3: Pain symptoms
- F4: Sleep symptoms
- F5: Neurosensory symptoms
- F6: Immunity impairment
- F7: Gastrointestinal symptoms
- F8: Genitourinary symptoms
- F9: Sensitivities
- F10: Energy production
- F11: Mood
- F12: ICC symptoms score
- F13: Total symptoms score



Significant negative correlation

i.e., decreased microbial abundance associated with increased ME/CFS symptom scores

■ Females ■ Males

AGEING

STRESS OSSIDATIVO CELLULARE CRONICO

DISFUNZIONE CELLULARE CRONICA

**FLOGOSI
CRONICA
(inflammaging)**

FAMILIARITA' GENETICA

FATTORI DI RISCHIO

Comorbidità
Stili di vita
Ambiente psico-sociale
Interferenti endocrini
Microbioma

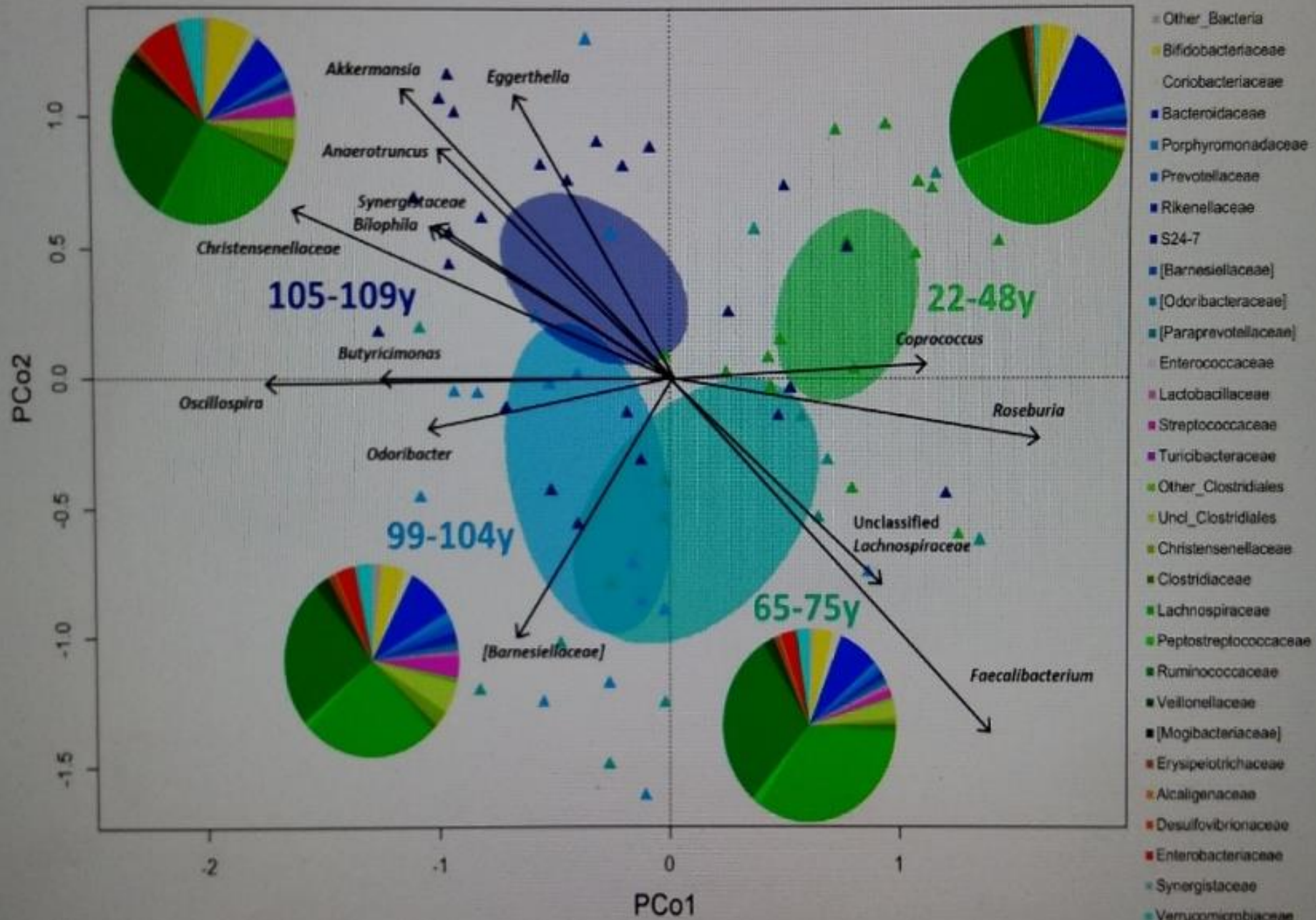
Ambiente endouterino
Storia ostetrico-ginecologica

Sistema nervoso:
**NEUROINFLAMMAGING
METABOLIC AGING**

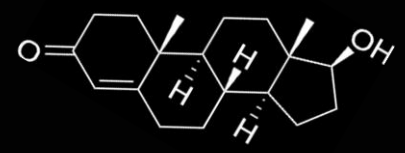
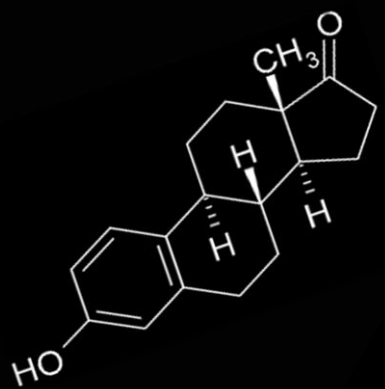
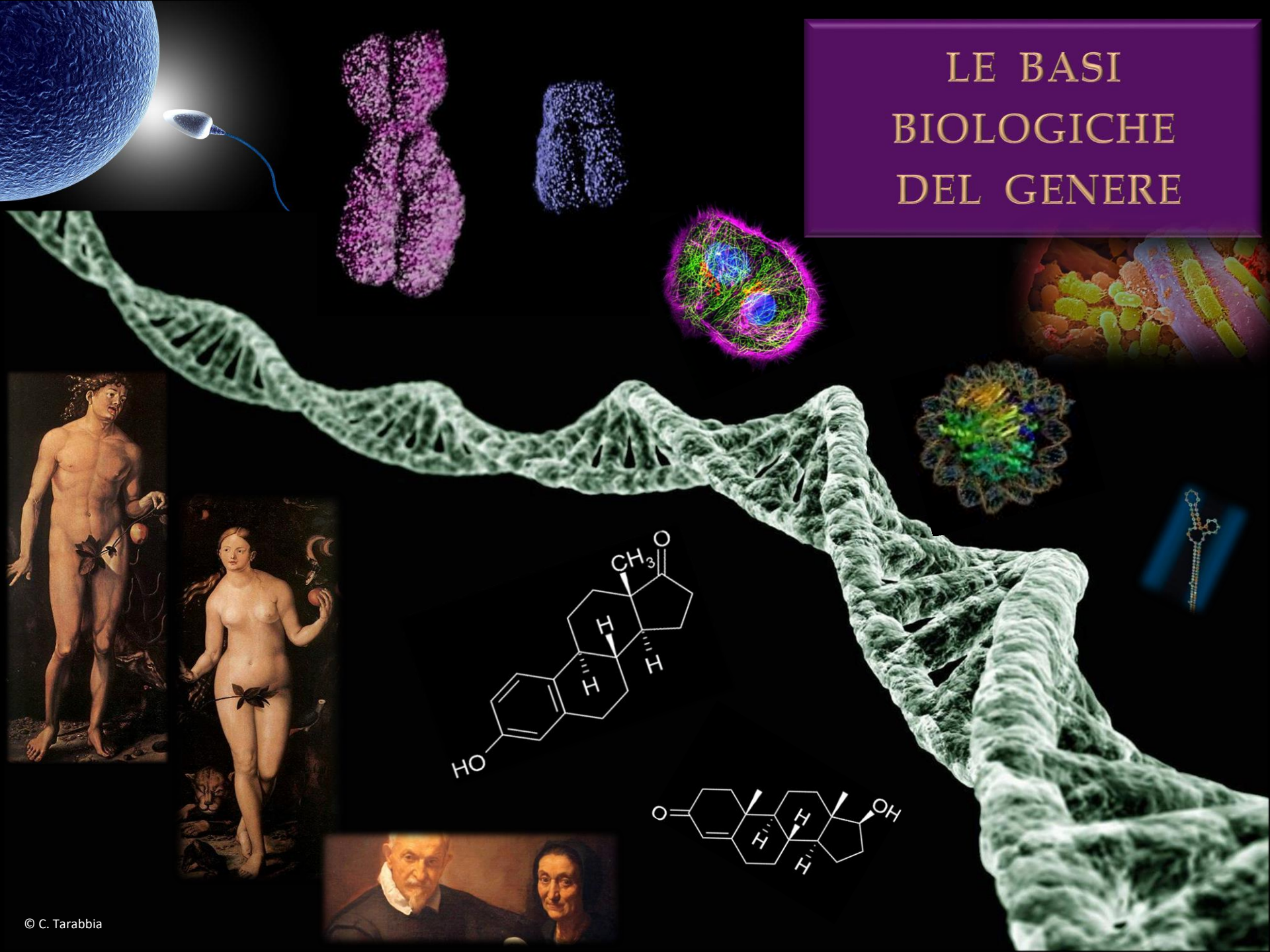
DANNO D'ORGANO
degenerazione cronica
reazione autoimmune
shift eteroplastico

INEFFICIENZA VARIABILE
DELLA RISPOSTA ADATTATIVA
ALLO STIMOLO PERSISTENTE:

CONDIZIONE GLOBALE DI
SBILANCIAMENTO
IMMUNITARIO



LE BASI BIOLOGICHE DEL GENERE





THE YENTL SYNDROME

1991

New England Journal of Medicine

SEX-GENDER MEDICINE

IV Conferenza mondiale sulle donne, Pechino 1995

RICONOSCE E VALORIZZA LE DIFFERENZE TRA UOMINI E DONNE
IN TUTTI GLI ASPETTI (BIOLOGICI E PSICO-SOCIO-CULTURALI)
ED IN TUTTE LE FASI DELLA VITA

PER RISPONDERE EFFICACEMENTE ALLA DOMANDA DI APPROPRIATEZZA ED EQUITA' DELLE CURE
GARANTIRE L'UGUAGLIANZA DEL DIRITTO ALLA SALUTE
APPLICARE IL PRINCIPIO ETICO DI GIUSTIZIA

OMS

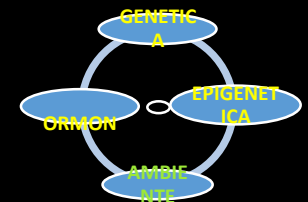
(2000) INTRODUCE LA MEDICINA DI GENERE NELL' EQUITY ACT

(2006) ASSUME IL GENERE COME «DETERMINANTE DELLA SALUTE»

IL PROFILO DI SALUTE E' PECULIARE PER GENERE



Epidemiologia
Impatto dei fattori ambientali
Impatto degli stili di vita
Influenza del contesto sociale
Fattori di rischio
Localizzazione della lesione
Tipo istologico
Gravità dei sintomi e sintomi "atipici"
Forme cliniche particolari
Complicanze
Comorbidità
Decorso post-operatorio
Dolore



FARMACI e GENERE

J.S.Nicholas e D.H.Barron, Yale University, 1932

GLI STUDI FARMACOLOGICI HANNO ESCLUSO LE DONNE
DALL'ARRUOLAMENTO NEI TRIALS CLINICI dal 1977 al 1993:
solo il 26-36% di donne attualmente arruolate



NON SOLO GENDER BLINDNESS

VARIABILITA' FEMMINILE

MOTIVI ETICI



NELL' ANALISI STATISTICA DEI DATI
IL GENERE NON È MAI STATO
CONSIDERATO
UN CRITERIO DI CATEGORIZZAZIONE DEL



LA RICERCA PRE-CLINICA E' SEMPRE
STATA CONDOTTA SU ANIMALI
MASCHI



«Sex differences in drug disposition» Review 2011

Soldin O.P, Chung S.H, Mattison D.R, J.Biomed Biotechnol 2011 (Washington DC)

Rapporto nazionale OSMED 2012 (Osservatorio Nazionale Impiego Medicinali)

utilizzo

64.6% F (fase fertile) vs 57.5% M
diversità nelle categorie

aderenza alla terapia

60.3% M vs 54.4% F

reazioni avverse

(F > 1.5-1.7 vv)
(F: 59% dei ricoveri)

prescrizioni multiple

farmacocinetica: «Women overdosed»

farmacodinamica : «Women more sensitive»

