

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
Varianti genetiche del sistema HLA svolgono un ruolo sesso-specifico nella modulazione della gravità del COVID-19

Pagina 3



FOCUS CLINICO
Melanoma e differenze di genere: cosa sappiamo e cosa stiamo cercando

Pagina 4



OCCHIO SULL'ITALIA
Policlinico Abano Terme: semaforo azzurro per la salute maschile

Pagina 5



OSSERVASALUTE
Disuguaglianza nella cronicità: divario di genere per classi di età

Pagina 6



APPROFONDIAMO
Alzheimer: Intelligenza Artificiale e diagnosi personalizzata per donne e uomini

Pagina 7



MDG E' ANCHE...
Pazienti cirrotici epatici: differenze di genere nell'assunzione dietetica, stato nutrizionale e fragilità

Pagina 8

“EPIGENETICA” SESSO-SPECIFICA

L'epigenetica svolge un ruolo cruciale nella comprensione dei processi biologici come il differenziamento sessuale e la riproduzione. Il programma epigenetico, influenzato da fattori sia genetici che esterni, varia significativamente tra i sessi. Diversi studi evidenziano che le modifiche epigenetiche, in particolare i modelli di metilazione del DNA, sono regolate in modo differenziale negli organismi maschili e femminili nei vari tessuti e nei diversi stadi di sviluppo¹. Questa divergenza ha implicazioni significative per la suscettibilità alle malattie e sugli esiti dello sviluppo, poiché i meccanismi epigenetici specifici per sesso possono influenzare il modo in cui gli organismi rispondono agli stress ambientali e ai fattori nutrizionali². Le differenze sessuali osservate nella maggior parte delle malattie non trasmissibili, come le malattie metaboliche, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, i disturbi psichiatrici e neurologici e il cancro, sono in molti casi attribuibili all'epigenetica. Nel 2013, Gabory et al. hanno rilevato che l'espressione genica differenziale sesso-specifica, osservata nella placenta durante lo sviluppo fetale, è in parte alla base delle DOHaD (origini dello sviluppo della salute e della malattia)³. Vi sono infatti prove crescenti che dimostrano relazioni specifiche per sesso tra diverse influenze ambientali sulle funzioni placentari e il rischio di malattia più avanti nella vita. Gli intricati meccanismi della regolazione epigenetica si estendono oltre i processi di sviluppo; essi svolgono anche un ruolo nelle risposte fisiologiche a lungo termine e nella suscettibilità alle malattie autoimmuni. Studi recenti hanno evidenziato il ruolo critico dell'inattivazione del cromosoma X (XCI) nel contribuire alla maggiore suscettibilità delle donne alle malattie autoimmuni. L'XCI è un processo biologico fondamentale in cui uno dei due cromosomi X nei mammiferi femmine viene silenziato a livello trascrizionale, con l'obiettivo di equalizzare il dosaggio dei geni legati all'X tra maschi (XY) e femmine (XX)⁴. Tuttavia, è stato osservato che circa il 15-25% dei geni legati all'X sfugge all'inattivazione completa, consentendo la loro espressione da entrambi i cromosomi X. Questo fenomeno è particolarmente rilevante nelle cellule immunitarie ed è stato implicato nella maggiore prevalenza di malattie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (LES) tra le femmine.

Più recentemente, è stato inoltre stabilito un collegamento tra l'RNA non codificante Xist, prodotto dal cromosoma X inattivo, e l'autoimmunità femminile. Il legame tra le molecole di RNA e le proteine attive nel processo di inattivazione, le ribonucleoproteine (RNP), include vari autoantigeni associati a condizioni autoimmuni. Nel 2024, Dou et al. lavorando con modelli murini affetti da lupus, hanno identificato 81 RNP che agiscono come autoantigeni, 21 dei quali non identificati in precedenza⁵. Il complesso Xist-RNP promuove l'autoimmunità specifica delle femmine nei topi e negli esseri umani, agendo come un innesco per l'autoimmunità. Questi risultati suggeriscono che il complesso ribonucleoproteico Xist, espresso selettivamente nelle femmine e coinvolto nella compensazione del dosaggio del cromosoma X, guida un'autoimmunità sbilanciata in base al sesso. I pazienti con malattie autoimmuni come la sclerodermia e il LES presentano una maggiore reattività contro le proteine del complesso ribonucleoproteico Xist, evidenziando il potenziale utilizzo di queste proteine come antigeni per lo screening e la diagnosi precoce delle malattie autoimmuni. Infine, il ruolo dell'epigenetica si estende alle implicazioni comportamentali. Studi dimostrano che i cambiamenti epigenetici possono modellare i

comportamenti in modo dipendente dal sesso, spesso mediati da influenze ormonali durante finestre cruciali dello sviluppo. Ad esempio, l'esposizione in utero agli interferenti endocrini potrebbe portare a cambiamenti comportamentali duraturi attraverso alterazioni epigenetiche sesso-specifiche. Questi risultati sottolineano l'importanza di considerare il sesso come una variabile fondamentale negli studi di epigenetica e malattia.

Nel complesso, l'esplorazione dell'epigenetica sesso-specifica rivela una complessa interazione di fattori genetici, ormonali e ambientali che guidano le distinte traiettorie biologiche e di salute di maschi e femmine. La comprensione di questi percorsi non solo migliora la nostra conoscenza del dimorfismo sessuale nella fisiologia e nella malattia, ma fornisce anche approfondimenti critici su potenziali obiettivi terapeutici per interventi specifici per sesso nell'assistenza sanitaria.

1. BMC Genomics. 2017; 18: 966
2. Reproduction. 2018; 155: R39-R51
3. Biol Sex Differ. 2013; 4: 5
4. Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 1114
5. Cell. 2024; 187: 733-749.e16



Prof. Giuseppe Novelli

**Università di Roma Tor Vergata e
Fondazione Lorenzini, Milano
novelli@med.uniroma2.it**



Varianti genetiche del sistema HLA svolgono un ruolo sesso-specifico nella modulazione della gravità del COVID-19

La differenza di funzionamento del sistema immunitario tra individui di sesso maschile e femminile è dato ormai consolidato, dimostrato da diversi studi e dalla differente suscettibilità a molte malattie infettive od autoimmunitarie. Tale differenza si è resa ancora più marcata nel caso dell'infezione da SARS-CoV-2, durante la fase pandemica del COVID-19: oltre alla enorme variabilità clinica interindividuale, la maggior parte degli individui affetti da forme gravi erano di sesso maschile, con un rapporto di 3:1 maschi/femmine. Buona parte della variabilità clinica dell'infezione e della gravità del COVID-19 è stata attribuita alle caratteristiche genetiche dell'ospite, molto più che non alle varianti di SARS-CoV2. In quest'ottica sono state investite grandi risorse per cercare di identificare i fattori genetici dell'ospite coinvolti nella modulazione della gravità del decorso clinico dell'infezione. Tuttavia, sono pochi gli studi (a nostra conoscenza) che avevano come obiettivo l'identificazione delle differenze genetiche tra i sessi correlabili con la diversa gravità del decorso dell'infezione.

Le proteine codificate dai geni HLA (*Human Leukocyte Antigen*) svolgono un ruolo centrale nella regolazione del sistema immunitario poiché virtualmente coinvolte in tutte le funzioni chiave, dal riconoscimento e tolleranza del self, alla determinazione del rischio di alcune malattie autoimmuni, alla risposta alle infezioni. Tuttavia, negli studi di associazione tra varianti del sistema HLA e malattie, effettuati sinora, compresi quelli sul COVID-19^{1,2}, a nostra conoscenza, i pazienti non sono stati stratificati in base al sesso biologico, impedendo ad oggi l'identificazione di varianti genetiche di rischio sesso-specifiche.

In un nostro recente studio³, effettuato presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, in collaborazione con il Policlinico Universitario IRCCS "A. Gemelli" e con le Università di Verona e Catanzaro, finanziato da Emergex Vaccines Ltd, abbiamo valutato la correlazione tra varianti dei geni HLA e gravità del COVID-19. Abbiamo condotto uno studio di associazione caso-controllo su una coorte di 679 pazienti guariti dall'infezione da SARS-CoV2, suddivisi in forme gravi (casi) e lievi (controlli). Le varianti dei geni HLA sono state identificate mediante Next Generation Sequencing (NGS). La possibile associazione dei 5578 SNP (polimorfismi di singoli nucleotidi) identificata con la gravità della malattia è stata valutata mediante analisi multivariata, con età e sesso come covariate.

Abbiamo: 1) confermato il ruolo dei geni HLA nella gravità del COVID-19 e dimostrato che l'analisi del genotipo HLA

deve tenere conto del sesso biologico nella definizione del rischio; 2) identificato alleli di classe I e di classe II associati alla gravità della malattia, in maniera sesso specifica (ad esempio B*14 e C*08 protettivo nei maschi e neutro nelle femmine, o DPA1*01 di rischio nelle femmine e neutro nei maschi); 3) l'analisi di singoli SNP consente una definizione più accurata del rischio rispetto all'uso della nomenclatura convenzionale (ad esempio, la presenza della variante HLA-C:c.270C>G riduce di 10 volte il rischio di forme gravi nella popolazione, mentre la HLA-F:c.1153G>A aumenta il rischio di circa 5 volte nelle femmine); 4) identificato aplotipi di varianti significative condivise da diversi alleli classici (indicate da noi come "super-aplotipi") che conferiscono un aumento consistente del rischio sia rispetto agli alleli classici che ai singoli SNP; 5) ipotizzato che il COVID-19 possa aver alterato le frequenze alleliche dei geni HLA nella popolazione generale, in considerazione della elevata mortalità globale: tale fenomeno potrebbe modificare l'epidemiologia di malattie immuno-mediate nei prossimi anni.

In sintesi, i nostri dati, se confermati anche in altri modelli di malattia, suggeriscono che il sistema HLA potrebbe svolgere un ruolo centrale nelle differenze immunologiche tra i sessi. Tali risultati potrebbero avere implicazioni oltre la pandemia, facilitando approcci di medicina sartoriale e la gestione delle future emergenze sanitarie globali.

1. *HLA*. 2021; 98: 14–22
2. *J Clin Lab Anal*. 2024; 38: e25005
3. *Int J Mol Sci*. 2024; 25: 13198

Prof. Francesco Danilo Tiziano

**Medicina Genomica,
Dipartimento di Scienze della
Vita e Salute Pubblica,
Università Cattolica del Sacro
Cuore, Roma**



In collaborazione con Dott.ssa Serena Spartano, Medicina Genomica, Dipartimento di Scienze della Vita e Salute Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Melanoma e differenze di genere: cosa sappiamo e cosa stiamo cercando

Il melanoma, tumore cutaneo che origina dai melanociti, è caratterizzato da elevata aggressività biologica e potenziale di metastatizzazione, rappresentando la causa di circa il 75% dei decessi per tumore della pelle. La prognosi dei pazienti affetti da melanoma in stadio avanzato è, tuttavia, radicalmente cambiata grazie all'introduzione nell'armamentario terapeutico degli anticorpi monoclonali noti come inibitori dei checkpoint immunitari (ICI). Si stima, infatti, che più del 50% dei pazienti affetti da melanoma metastatico e trattati con ICI anti-PD1+/-anti-CTLA4 possa raggiungere l'obiettivo di lungo-sopravvivenza a 10 anni, così come riportato dall'aggiornamento dello studio clinico randomizzato di fase III CHECKMATE 067. Inoltre, gli avanzamenti nel campo della biologia molecolare hanno consentito di identificare la presenza della mutazione somatica driver BRAFv600 in circa il 50% dei pazienti con melanoma, consentendo l'utilizzo anche dei farmaci a bersaglio molecolare noti come anti-BRAF e anti-MEK¹.

L'introduzione delle nuove terapie immunologiche mirate e il conseguente miglioramento della prognosi hanno aperto nuove frontiere della ricerca oncologica, che negli ultimi anni si è particolarmente focalizzata sulla identificazione di potenziali differenze di genere che esistono nella patologia del melanoma².

Indipendentemente dal trattamento ricevuto è noto che differenze di genere si osservano sia nell'incidenza che nella prognosi. Infatti, gli uomini presentano una maggiore incidenza di melanoma rispetto alle donne, soprattutto dopo i 50 anni e le sedi più frequenti di malattia sono rappresentate dalla cute del tronco e del distretto testa/collo. Viceversa, nelle donne il melanoma tende a localizzarsi più frequentemente sulla cute degli arti inferiori, con maggiore incidenza prima dei 50 anni, rispecchiando, difatti, una differenza nell'ambito dell'adozione di comportamenti di prevenzione. Le donne sono in media più attente all'uso regolare della protezione solare e all'adesione ai controlli dermatologici periodici, che si traduce in una diagnosi più precoce rispetto a quella degli uomini e di conseguenza in una maggiore probabilità di sopravvivenza a 5 anni. Ovviamente anche fattori biologici impattano sulle differenze di genere e in particolare la diversità della risposta immunitaria tra uomini e donne alle terapie con ICI è stata oggetto di attenzione. Infatti, sebbene le donne affette da melanoma presentino generalmente tassi di sopravvivenza migliori, in diversi studi (meta-analisi comprese), gli uomini trattati con ICI sembrano beneficiare di più in termini di

sopravvivenza globale, tassi di risposta e minore incidenza di effetti collaterali immuno-mediati. Una possibile spiegazione può essere ricercata nelle differenze basali del sistema immunitario: gli uomini hanno un numero più elevato di linfociti T CD8+, un rapporto CD4+/CD8+ più basso e una maggiore quantità di linfociti T regolatori (Treg), tutte caratteristiche che renderebbero il microambiente tumorale maschile più vulnerabile all'azione dei farmaci ICI, agendo gli anti-PD1 sulla componente linfocitaria CD8+ e gli anti-CTLA4 su quella dei Treg e inducendo in tal modo una risposta immunitaria maggiore nei soggetti di sesso maschile³. In letteratura sono riportate differenze di genere anche nelle terapie a bersaglio molecolare con farmaci anti-BRAF e anti-MEK. Pur presentando tassi di risposta simili, le donne infatti sembrano avere una migliore tolleranza ai suddetti farmaci con una minore incidenza di tossicità gravi.

Comprendere le differenze di genere sia in termini di efficacia che di tollerabilità ai trattamenti oncologici disponibili è essenziale per sviluppare strategie terapeutiche personalizzate e migliorare la prognosi di entrambi i sessi. Con la finalità di caratterizzare prospetticamente dal punto di vista biologico le differenze di genere nella risposta e negli eventi avversi immuno-mediati ai farmaci ICI nei pazienti con melanoma, è attualmente in corso presso l'Istituto Nazionale dei tumori Fondazione Giovanni Pascale di Napoli uno studio di approccio multi-omico con biopsie liquide seriate per l'analisi del profilo genico, dei microRNA circolanti, della metabolomica sierica e della proteomica.

1. *Ann Oncol.* 2025; 36: 10-30

2. *Ann Oncol.* 2022; 33: 126-128

3. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18: 7945

Dott.ssa Margaret Ottaviano
MD, PhD

**S.C. Oncologia Clinica
Sperimentale Melanoma
Immunoterapia e Terapie
Innovative
Istituto Nazionale Tumori IRCCS
G. Pascale, Napoli**



Policlinico Abano Terme: semaforo azzurro per la salute maschile



L'Urologia del Policlinico di Abano Terme rappresenta una delle realtà più consolidate nell'ambito del trattamento mini-invasivo delle patologie urologiche. In particolare, la chirurgia robotica garantisce di offrire al paziente il miglior approccio mini-invasivo per il trattamento delle varie forme tumorali: per quanto riguarda il tumore della prostata e le forme infiltranti del tumore della vescica si eseguono, con l'utilizzo della piattaforma robotica da Vinci Xi, la prostatectomia radicale nerve sparing e la cistectomia radicale con confezionamento di derivazione urinaria (neovesica) direttamente in ambiente intracorporeo. Grazie all'ingrandimento dell'immagine ed alla pluriennale esperienza dell'equipe chirurgica, è possibile eseguire, quando oncologicamente indicato, il risparmio delle strutture neurovascolari deputate al controllo dell'erezione e salvaguardare l'integrità delle strutture sfinteriali e di sostegno con l'obiettivo di garantire la conservazione della continenza.

Al trattamento chirurgico fa seguito un percorso personalizzato, al fine di garantire a ciascun paziente un rapido recupero della qualità di vita globale, sessuale e funzionale.

Al momento della prima visita urologica vengono indagati lo stato della funzione erettile e della continenza urinaria preoperatorie, mediante appositi questionari internazionali validati (*International Index of Erectile Function* per il primo ambito, *International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form* per il secondo aspetto). Lo specifico caso viene poi discusso dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare, composto dalle varie figure che partecipano all'inquadramento della patologia in questione: Urologo, Oncologo, Radioterapista, Radiologo, Anatomopatologo, Infermiere Case Manager, portando per ciascun paziente all'elaborazione del percorso di trattamento più adatto ed aggiornato.

Dopo l'intervento chirurgico, inizia una fase di riabilitazione mirata sia al recupero della funzione erettile che all'ottimizzazione della continenza.

Il recupero della funzione erettile si basa in prima istanza sulla terapia farmacologica, con l'utilizzo cadenzato di compresse o farmaci iniettivi.

Il recupero precoce della continenza viene incrementato mediante esercizi di potenziamento del piano muscolare perineale guidati inizialmente dal medico urologo e fisioterapista e poi proseguiti al domicilio.

Viene inoltre fornito un programma di controlli periodici della specifica patologia, al fine di accompagnare il paziente passo passo nel follow up.

A conferma della elevata qualità del lavoro svolto, la Fondazione Onda ha recentemente conferito all'Urologia del Policlinico di Abano Terme il Bollino Blu, riconoscimento assegnato esclusivamente agli ospedali virtuosi nell'offrire servizi di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione in ambito uro-andrologico, in ottica multidisciplinare e con focus sul tumore della prostata e sulle complicanze funzionali postchirurgiche.

Dott. Daniele Romagnoli

**Responsabile U.O. Urologia
Policlinico Abano Terme**



Disuguaglianza nella cronicità: divario di genere per classi di età

L'Organizzazione Mondiale della Sanità considera importante porre attenzione alle malattie croniche, patologie non trasmissibili da una persona all'altra, che sono caratterizzate da una lunga durata, lenta progressione e da un trattamento continuo durante un lungo periodo di tempo variabile da anni a decenni. In Italia, l'aumento della speranza di vita, reso possibile e garantito dall'efficacia e dall'universalità del Sistema Sanitario Nazionale, ha contribuito a rendere il nostro Paese uno dei più longevi a livello globale. È importante ricordare, però, come tali patologie, pur essendo più frequenti con l'avanzare dell'età, non rappresentino un problema esclusivo della popolazione anziana. Le malattie croniche, infatti, colpiscono anche fasce più giovani e pongono sfide rilevanti in termini di salute pubblica, equità e sostenibilità del sistema di welfare. La loro elevata prevalenza e il crescente impatto socio-economico richiedono un impiego progressivamente maggiore di risorse sanitarie, sociali ed economiche. Inoltre, l'approccio a queste patologie non può prescindere da una lettura attenta delle differenze di genere che si manifestano non solo nell'incidenza e nella prevalenza, ma anche nella sintomatologia, nella prognosi, nella risposta ai trattamenti, così come negli aspetti sociali e culturali che influenzano il percorso di salute. Integrare il concetto di "genere" nelle malattie cronicodegenerative non è, quindi, solo un dovere etico, ma una necessità strategica per migliorare l'efficacia e l'equità degli interventi sanitari. A questo scopo, il Piano Nazionale della Cronicità, aggiornato a luglio 2024, prevede la realizzazione di Percorsi Assistenziali personalizzati,

finalizzati ad inserire ogni singolo paziente in un processo di gestione integrata condivisa, basato sulle sue specifiche necessità. L'analisi dei dati (Istituto Nazionale di Statistica) relativi all'anno 2023 evidenzia variazioni significative nella prevalenza delle principali patologie croniche tra uomini e donne, distribuite per fascia di età. In generale, in tutte le classi di età in esame si evidenziano valori maggiori di casi di diabete e di malattie del cuore negli uomini rispetto alle donne. Diversamente, per quanto riguarda artrosi e artrite, osteoporosi, malattie allergiche e disturbi nervosi, per le stesse fasce di età, si evidenziano valori maggiori di casi nelle donne rispetto agli uomini. In aggiunta, i valori più alti per entrambi i generi, nelle tre classi di età considerate, si riscontrano per l'ipertensione rispetto alle altre malattie croniche esaminate. Inoltre, per quanto concerne l'osteoporosi i valori di prevalenza nel genere maschile sono nettamente inferiori rispetto al genere femminile in tutte le classi di età dell'analisi. Nello specifico, la differenza maggiore si osserva tra uomini e donne nella fascia di età 65-74 (uomini -84,2%). Infine, considerando l'insieme delle persone con almeno due malattie croniche si riscontra una prevalenza maggiore, in tutte le classi di età in esame, nelle donne rispetto agli uomini. L'analisi dei dati suggerisce una disuguaglianza nella prevalenza delle malattie croniche per genere nelle varie fasce di età, con implicazioni rilevanti per la pianificazione di strategie di prevenzione e gestione delle patologie croniche nella popolazione anziana.

Tabella - Prevalenza (valori per 100) delle principali patologie croniche per genere e classe di età - Anno 2023

Genere	Classe di età	Diabete	Ipertensione	Bronchite cronica	Artrosi, artrite	Osteoporosi	Malattie del cuore	Malattie allergiche	Disturbi nervosi	Ulcera gastrica o duodenale	Persone con almeno due malattie croniche
Femmine	60-64	6,4	27,9	7,7	26,6	15,5	3,1	15,0	6,3	3,0	32,6
	65-74	12,2	40,7	9,9	40,5	29,2	5,3	13,3	8,5	3,5	50,0
	over 75	18,5	56,7	13,6	58,5	45,4	12,4	11,0	16,5	4,8	69,7
Maschi	60-64	10,5	38,7	7,0	16,1	2,8	7,8	8,5	3,3	2,7	27,4
	65-74	19,0	46,0	10,1	25,5	4,6	13,8	8,0	6,4	3,8	43,7
	over 75	22,2	54,2	16,8	33,8	9,0	18,4	8,2	12,1	3,8	56,4

Fonte dei dati: Stato di salute. Disponibile sul sito: esploradati.istat.it. Anno 2025

Dott. Emanuele Capogna, Dott.ssa Felicia Cuoco
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



UNIVERSITÀ CATTOLICA del Sacro Cuore



Alzheimer: Intelligenza Artificiale e diagnosi personalizzata per donne e uomini

L'Alzheimer è la forma più comune di demenza, caratterizzata da un progressivo declino delle funzioni cognitive, tra cui memoria e linguaggio. Negli ultimi anni, la ricerca ha evidenziato come questa malattia si manifesti in modo diverso in donne e uomini, sia in termini di progressione che di risposta ai trattamenti. Le donne mostrano un rischio maggiore di sviluppare la malattia rispetto agli uomini, con un declino cognitivo più rapido e una maggiore compromissione della memoria episodica. Fattori biologici, tra cui gli ormoni sessuali e le differenze nella struttura cerebrale, contribuiscono a queste disparità^{1,2}. Gli approcci diagnostici e terapeutici attuali spesso non tengono conto di queste differenze. Inoltre, la diagnosi della malattia si basa soprattutto su procedure costose e invasive, come imaging cerebrale e analisi del liquido cerebrospinale.

L'Intelligenza Artificiale (IA) si sta affermando come uno strumento promettente per superare questi limiti, offrendo modelli predittivi basati su dati non invasivi e facilmente ottenibili, come test neuropsicologici e informazioni sociodemografiche. Il nostro studio, frutto di un lavoro interdisciplinare che ha coinvolto l'Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC) e l'Area di Ricerca Milano 4 del CNR, la Fondazione Mondino, l'Università di Pavia, la Fondazione Santa Lucia, l'Università di Roma Sapienza ed AI2Life s.r.l., una start-up sviluppata in seno al CNR-ISTC, propone un algoritmo di IA, in particolare un sistema di *Machine Learning* (ML), per prevedere e differenziare la progressione dell'Alzheimer in base al sesso³. Utilizzando dati non invasivi, come punteggi di test neuropsicologici e informazioni sociodemografiche, l'algoritmo è in grado di identificare i soggetti a rischio di sviluppare la malattia in uno specifico arco temporale. Il sistema si basa sull'integrazione di due modelli di ML interagenti: il primo classifica i soggetti come sani o affetti da Alzheimer, mentre il secondo è in grado di prevedere, per i soggetti sani, l'insorgenza della malattia entro cinque anni dalla prima visita. Per realizzare il sistema sono stati usati approcci di IA spiegabile (*explainable*) in modo da rendere trasparente il processo decisionale usato dall'algoritmo, con l'obiettivo di aumentarne l'affidabilità e favorirne una futura possibile adozione in ambito medico. Grazie alla spiegabilità è stato possibile identificare le caratteristiche cliniche più rilevanti per la diagnosi e la progressione dell'Alzheimer in donne e uomini. Il

sistema di ML ha analizzato l'esito di semplici test neuropsicologici volti a stimare la probabilità di insorgenza della patologia a seconda del sesso sulla base di parametri "predittori" come la memoria, l'orientamento, l'attenzione e il linguaggio (MMSE); la memoria verbale a breve termine (AVTOT); e la memoria episodica a lungo termine (LDELTOTAL). L'algoritmo mostra come MMSE è un predittore più efficace dell'Alzheimer nelle donne, mentre negli uomini è essenziale per il monitoraggio a lungo termine. LDELTOTAL è più predittivo nelle donne per l'insorgenza della malattia, mentre AVTOT è più rilevante negli uomini. Inoltre, il livello di istruzione è risultato un fattore importante, specialmente per le donne, confermando il ruolo della riserva cognitiva nella progressione della malattia. Il nostro sistema include anche un'interfaccia web, chiamata EMA (*ExplAI in Medical Analysis*) (<https://ctnlab.it/index.php/explain-medical-analysis-ema/>), progettata in collaborazione con i clinici. L'obiettivo dell'interfaccia è quello di rendere l'algoritmo utilizzabile direttamente dal personale medico. EMA permette ai medici di inserire i dati dei pazienti e ottenere tramite l'algoritmo di IA previsioni personalizzate attraverso grafici e tabelle, supportando decisioni diagnostiche più informate e tempestive. I risultati ottenuti con questo studio dimostrano il valore dell'IA nella progettazione di diagnosi personalizzate, sottolineando l'importanza di considerare le differenze di genere. Ulteriori ricerche e validazioni cliniche del nostro sistema di IA potrebbero migliorare la qualità della vita dei pazienti e ridurre l'impatto dell'Alzheimer sulla società.

¹ Nat Rev Neurol. 2018; 14: 457-469

² Front Neuroendocrinol. 2025; 77: 101184

³ J Neurol Sci. 2025; 468: 123361

Prof. Daniele Caligiore

**Dirigente di Ricerca
Istituto di Scienze e
Tecnologie della Cognizione
Consiglio Nazionale delle
Ricerche, Roma**



Pazienti cirrotici epatici: differenze di genere nell'assunzione dietetica, stato nutrizionale e fragilità

Le malattie epatiche croniche avanzate comportano spesso sfide nutrizionali dovute ad alterazioni del metabolismo, malassorbimento, diminuzione dell'appetito associate alla patologia ma anche a indicazioni dietetiche inappropriate. La malnutrizione è una complicanza associata alla cirrosi epatica e ne condiziona la storia naturale. Tuttavia, le differenze nutrizionali basate sul genere rimangono in quest'ambito insufficientemente studiate, nonostante le crescenti evidenze che suggeriscono come lo stato nutrizionale e la composizione corporea non siano influenzati in modo uniforme tra uomini e donne.

Le linee guida della Società Europea per lo Studio del Fegato sottolineano che sia la massa grassa che quella muscolare vengono progressivamente ridotte nella cirrosi, con le donne più soggette alla perdita di massa grassa e gli uomini alla perdita di massa muscolare¹. Le evidenze provenienti da studi clinici su pazienti ospedalizzati e ambulatoriali con cirrosi hanno confermato anche questo andamento. Questa differenza potrebbe derivare dal fatto che le donne possiedono riserve di tessuto adiposo maggiori, che possono utilizzare per un periodo più lungo prima di sviluppare la sarcopenia. Queste osservazioni suggeriscono traiettorie metaboliche e nutrizionali specifiche per sesso durante la progressione della cirrosi. Sempre nei pazienti con epatopatia cronica², i pazienti fragili sono più frequentemente di sesso femminile, ma la prevalenza della sarcopenia risulta più elevata negli uomini fragili, suggerendo una differenza specifica di sesso nella relazione tra fragilità e perdita di massa muscolare. Nel nostro studio prospettico abbiamo arruolato 195 pazienti con cirrosi epatica³. I soggetti di sesso maschile erano prevalenti (69,7%) e l'alcol rappresentava l'eziologia più comune (43,6%). Le abitudini alimentari sono state analizzate tramite interviste dietetiche sulle 24 ore e un questionario sulla frequenza degli alimenti. Per la valutazione nutrizionale della sarcopenia, della funzione muscolare e della fragilità sono stati utilizzati misurazioni antropometriche, la forza di prensione manuale (HGS), il punteggio SARC-F e il *Liver Frailty Index*.

Dei pazienti inclusi nello studio, 126 (64,6%) erano ambulatoriali, mentre 69 (35,4%) erano ricoverati. I punteggi di gravità della malattia erano, come previsto, significativamente più alti nei pazienti ricoverati rispetto a quelli ambulatoriali. Allo stesso tempo, i pazienti ospedalizzati mostravano un deterioramento nutrizionale più marcato.

Lo studio ha evidenziato significative disparità nutrizionali

specifiche per sesso sia nei pazienti ambulatoriali che in quelli ospedalizzati. L'apporto energetico medio non differiva tra maschi e femmine ($p = 0.91$). Tuttavia, i soggetti maschi presentavano più frequentemente un deficit energetico rispetto alle donne (86,8% vs. 69,5%; $p = 0.004$). Anche l'apporto proteico medio era comparabile tra i sessi, presentando entrambi valori inferiori alla assunzione raccomandata. Tuttavia, il deficit proteico era più comune negli uomini rispetto alle donne (74,3% contro 57,6%; $p = 0.021$), indicando differenze nutrizionali significative legate al sesso, che potrebbero riflettere abitudini alimentari, composizione corporea o richieste metaboliche diverse nei pazienti di sesso maschile o femminile.

Utilizzando il questionario SARC-F, è stato osservato che le pazienti donne presentavano un rischio significativamente maggiore di sarcopenia rispetto ai maschi (64,4% contro 38,2%; $p < 0.001$). Le donne mostravano inoltre punteggi di fragilità più elevati, come espresso dal *Liver Frailty Index* ($4,7 \pm 0,8$ vs. $4,4 \pm 0,9$; $p = 0.034$), e una maggiore prevalenza di bassa funzione muscolare (61% contro 43,4%; $p = 0.024$), misurata tramite la HGS.

Nel complesso, queste osservazioni sottolineano la necessità di includere il genere come variabile nella gestione nutrizionale dei pazienti con cirrosi. L'apparente disallineamento tra l'assunzione dietetica e gli esiti funzionali nei pazienti maschi e femmine suggerisce che raccomandazioni nutrizionali univoche potrebbero non essere adeguate. È necessaria l'adozione di strategie nutrizionali mirate, adattate sia al contesto clinico sia al genere del paziente, con un focus particolare su un'adeguata assunzione alimentare e su strategie per gestire sarcopenia e fragilità.

1. *J Hepatol.* 2019; 70: 172-193

2. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019; 10: e00102

3. *Nutrients.* 2025; 17: 580

Prof.ssa Manuela Merli
Professore Ordinario di Gastroenterologia
Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione
Università degli Studi di Roma Sapienza
Policlinico Universitario Umberto I

Dott.ssa Saniya Khan
Dottoranda
Università degli Studi di Roma Sapienza

- **Exploring the cognitive impacts of diabetic neuropathy: a comprehensive review**

Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2025; 1871: 167892.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40324733/>

La neuropatia diabetica (DPN) influenza vari aspetti della salute, inclusa la funzione cognitiva. Questo studio esplora come la DPN influenzi le prestazioni cognitive ed esamina l'interazione tra DPN, differenze di genere e malattia di Alzheimer (AD). I risultati indicano che i pazienti diabetici con DPN presentano compromissioni cognitive più gravi rispetto a quelli senza DPN e ai controlli sani. Le differenze di genere rivelano che le donne con DPN sperimentano una disfunzione cognitiva più pronunciata e una maggiore incidenza di neuropatia dolorosa rispetto agli uomini. Gli importanti deficit cognitivi nelle donne e il legame tra DPN e AD sottolineano la necessità di strategie terapeutiche multifattoriali e specifiche per genere.

- **The differential effects of sex hormone therapy on kidney function: insights into biological sex differences**

J Clin Invest. 2025; 135: e191907
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40309772/>

Gli autori di questo studio prospettico multicentrico e osservazionale analizzano l'effetto della terapia ormonale sulla fisiologia renale in persone transgender. Testosterone ed estrogeni mostrano effetti diversi sul flusso plasmatico renale, sulla velocità di filtrazione glomerulare, sui biomarcatori tubulari e sulle diverse proteine coinvolte nei processi infiammatori e di riparazione. Nell'insieme, i risultati dimostrano che gli estrogeni, a differenza degli androgeni, hanno un effetto protettivo sulla fisiologia renale, sebbene questi dati debbano essere confermati in coorti più ampie e diversificate.

- **Age- and sex-specific differences in myocardial sympathetic tone and left ventricular remodeling following myocardial injury**

Biol Sex Differ. 2025; 16: 2
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39819738/>

L'infarto del miocardio colpisce uomini e donne in modo diverso e le donne più giovani spesso sperimentano esiti peggiori. Gli autori studiano l'influenza degli ormoni sessuali e dell'età sul danno cardiaco e sull'attività nervosa cardiaca in topi maschi e femmine. I risultati dimostrano che gli ormoni sessuali maschili possono peggiorare il recupero precoce da un infarto aumentando lo stress sul cuore, mentre le femmine sono più resilienti, suggerendo un vantaggio biologico del sesso femminile nel recupero post-infarto. Naturalmente ulteriori studi sono necessari per confermare questi risultati nell'uomo al fine di ottimizzare la stratificazione del rischio e il trattamento dell'infarto miocardico in uomini e donne.

- **Gender differences in global antimicrobial resistance**

NPJ Biofilms Microbiomes. 2025; 11: 79
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40389466/>

La resistenza agli antibiotici è una delle principali cause di mortalità a livello globale. Tuttavia, si sa poco sulla distribuzione dei geni di resistenza agli antibiotici (ARG), collettivamente noti come resistoma. In questo lavoro gli autori hanno valutato le differenze tra uomini e donne nei resistomi in un dataset di 14.641 metagenomi intestinali umani pubblicamente disponibili. I risultati mostrano una distribuzione di ARG superiore del 9% nelle donne rispetto agli uomini nei paesi ad alto reddito e in età adulta. Complessivamente lo studio può aprire la strada per indirizzare la ricerca sulla resistenza antimicrobica con un approccio *gender-oriented*.

- **Sex differences alter primitive progenitors in the C57BL/6 Tet2 knockout mouse model**

Exp Hematol. 2025; 145: 104747.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40015506/>

L'espansione precancerosa di cellule ematopoietiche, definita emopoiesi clonale, è correlata allo sviluppo di patologie e alla mortalità per tutte le cause. Gli autori di questo studio quantificano le cellule staminali e i progenitori ematopoietici (HSPC) maschili e femminili in modelli di topi wild-type e transgenici Tet2, nel corso della loro vita. I risultati dimostrano che i topi maschi hanno un numero maggiore di cellule progenitrici multipotenti e cellule staminali ematopoietiche a lungo termine, rispetto alle femmine. Inoltre, questo studio fornisce un'analisi esaustiva delle HSPC di origine ossea in modelli murini con deficienza di Tet2 e rivela importanti considerazioni legate al sesso e all'età che devono essere prese in considerazione nell'utilizzo di topi C57BL/6 per studi transgenici.

- **Gender and sex interactions are intrinsic components of cancer phenotypes**

Nat Rev Cancer. 2025; May 19
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40389544/>

La comprensione delle differenze di sesso nei pathways e nei meccanismi target terapeutici del cancro rappresenta la base per lo sviluppo di trattamenti oncologici più personalizzati. L'interazione sesso - genere (GSI) definisce ogni persona, di conseguenza è necessario considerare anche come la GSI influenzi la biologia del cancro e i parametri clinici, quali il tempo delle diagnosi, l'arruolamento negli studi clinici e l'efficacia e tossicità delle terapie. L'autore della review approfondisce le GSI nel cancro, per garantire importanti vantaggi di cura per tutti i malati.

11th Congress of International Society of Gender Medicine (IGM)

Magdeburg (Germania), 18-19 settembre 2025

Con grande piacere comunico che in data 18-19 settembre 2025 si svolgerà a Magdeburg, una città storica situata nella Germania centrale, sulle rive del fiume Elba, l'11° Congresso Internazionale dell'International Society for Gender Medicine (IGM).

Questo evento riunisce i principali esperti di tutto il mondo per condividere approfondimenti e innovazioni all'avanguardia in ambito di medicina sesso/genere specifica.

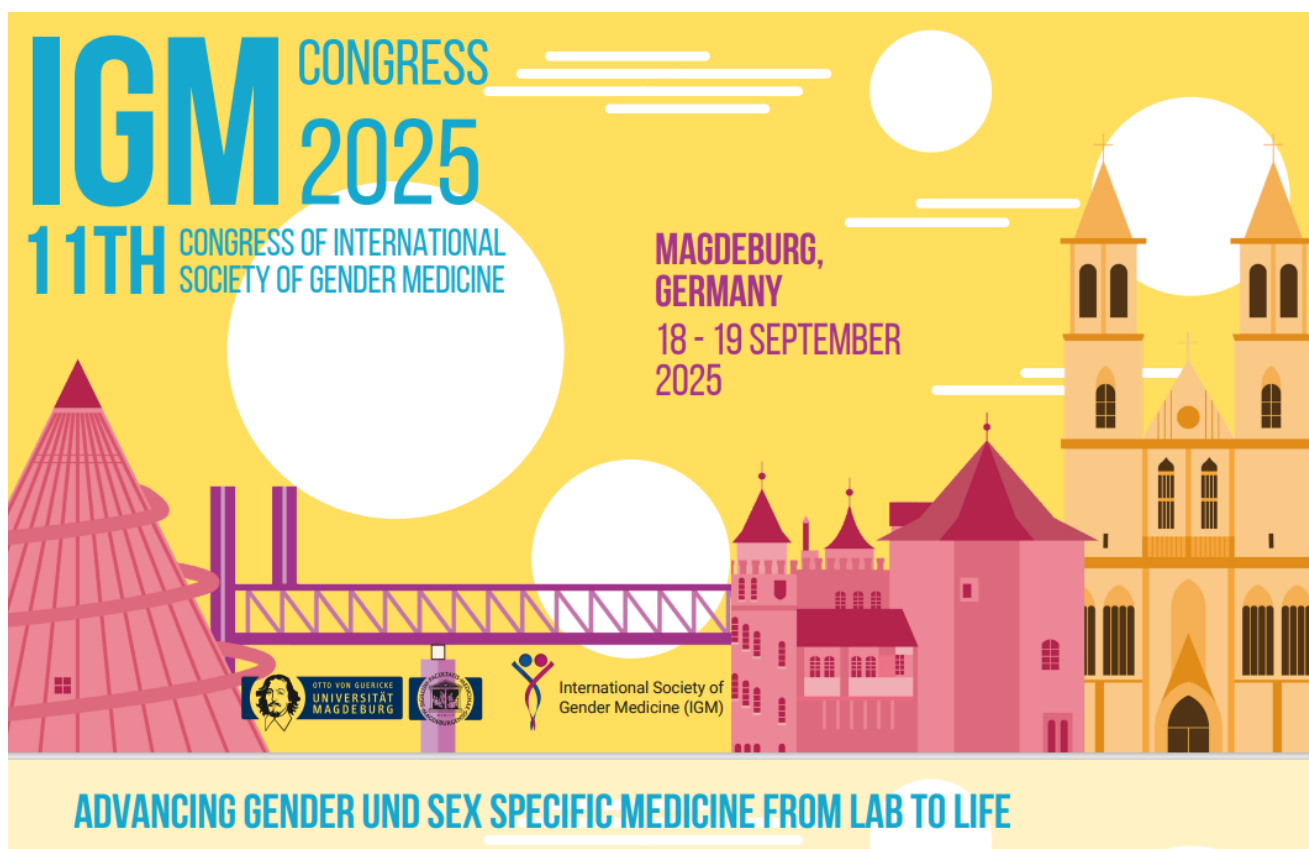
Il congresso mira a trasferire i risultati della ricerca di base e della ricerca clinica nei percorsi di cura, con particolare attenzione, sia alla prevenzione che alla promozione della salute, affrontando argomenti specifici quali le terapie innovative, l'impatto dell'ambiente sulla salute, la valutazione delle diversità e dell'inclusione, le sfide e i bisogni legati all'impiego della digitalizzazione. L'uso dell'intelligenza artificiale, la possibilità di raccogliere dati secondo specifici indicatori è fondamentale per valutare i rischi e i bisogni del cittadino, l'accesso ai percorsi di cura e gli outcome delle malattie, al fine di definire specifiche strategie per garantire un trattamento appropriato, a seconda delle differenze, sia in ambito di prevenzione che di percorso diagnostico-terapeutico.

Il congresso funge da piattaforma per promuovere un'assistenza sanitaria di alta qualità e paritaria per un futuro sostenibile e riunisce ricercatori, clinici, operatori sanitari, referenti politici, istituti di finanziamento e leader del settore.

Nell'organizzazione del congresso ogni società scientifica nazionale aderente ad IGM offrirà a soci che abbiano presentato al Congresso un abstract o un poster, due borse di studio che garantiscono iscrizione gratuita e copertura delle spese di viaggio.

Il presidente e il consiglio direttivo dell'IGM vi danno il benvenuto a Magdeburg. Tutte le informazioni sono disponibili su: <https://www.ovgu.gmbh/intgsm2025>

Prof.ssa Anna Maria Moretti, Presidente IGM - GIGeG



Eventi e corsi in Italia

- **Congresso**
La Cardiologia sotto la lente della Medicina Genere-Specifica
Pillole di novità
Rimini, 20 settembre, 2025
Per tutte le informazioni:
<https://www.rivieracongressi.com/event/>
- **Convegno**
Prendersi cura di chi cura: prospettive future per promuovere la salute dei caregiver familiari
Roma, 24 settembre 2025
Tutte le informazioni saranno presenti su:
<https://www.iss.it/convegni>
- Commissione Medicina genere-specifica - Ordine dei Medici di Brescia
Convegno
Sonno, disturbi del sonno e sogni. Anche una questione di genere?
24 settembre 2025 residenziale e da remoto
Per le iscrizioni: www.ordinemedici.brescia.it
Per tutte le informazioni: formazione@ordinemedici.brescia.it
- **IX Congresso nazionale Fondazione Onda ETS**
Inquinamento e cambiamenti climatici: impatto sulla salute in ottica di genere
24-25 settembre
Tutte le informazioni nella prossima pagina della NL.
- **Save the date**
Congresso nazionale GSeG organizzato in collaborazione con LILT
La prevenzione in ottica di genere: stato dell'arte e nuove sfide per il futuro
Roma, 14-15 ottobre 2025
- Commissione Medicina genere-specifica - Ordine dei Medici di Brescia
Convegno
Prevenzione, diagnosi e cure dell'infertilità
18 ottobre 2025, residenziale e da remoto
Per le iscrizioni: www.ordinemedici.brescia.it
Per tutte le informazioni: formazione@ordinemedici.brescia.it
- **Save the date**
Centro di Formazione Medicina di Genere Omceo Rimini
Genere e ambiente
Rimini 18 ottobre
- **Save the date**
Convegno Nazionale AIDM
Medicina genere-specifica nelle malattie oncologiche: dalle cure appropriate alla lungo-sopravvivenza
Napoli, 27-29 novembre

Eventi internazionali

- **The 11th International Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM)**
Settembre 18–19, 2025, Magdeburg (Germania)
Per tutte le informazioni:
<https://www.intgsm.org/post/the-11th-international-congress-of-the-international-society-for-gender-medicine>

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/>

Corsi FAD

- **Sarà attivo il Corso ECM FAD da 16 crediti "Differenze di Genere nei Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione"** per Medici Chirurghi, Psicologi, Tecnici della Riabilitazione Psichiatrica, Biologi Nutrizionisti, e Dietisti.
Disponibile dal 21 luglio al 15 dicembre 2025.
Organizzato dall' Istituto Superiore di Sanità - Centro di Riferimento per la Medicina di Genere.
Responsabile scientifica: dott.ssa Angela Ruocco.
Tutte le informazioni saranno disponibili su:
www.eduiss.it
- **Sarà attivo il Corso ECM FAD da 16 crediti "Oncologia e Medicina di Genere"** per Medici Chirurghi e Psicologi.
Disponibile dal 21 luglio al 15 dicembre 2025.
Organizzato dall' Istituto Superiore di Sanità - Centro di Riferimento per la Medicina di Genere.
Responsabile scientifica: dott.ssa Paola Matarrese.
Tutte le informazioni saranno disponibili su:
www.eduiss.it

IX Congresso nazionale Fondazione Onda ETS

24-25 settembre 2025

“Inquinamento e cambiamenti climatici: impatto sulla salute in ottica di genere”

Il Congresso nazionale di Fondazione Onda ETS, che quest'anno festeggia i suoi vent'anni di attività e impegno per la salute di genere, giunge alla nona edizione. Mantenendo la sua caratteristica connotazione multidisciplinare, sarà dedicato all'impatto dell'inquinamento e dei cambiamenti climatici sulla salute in relazione a fattori biologici, comportamentali, sociali ed economici.

Dopo la sessione di apertura, in cui saranno discusse le strategie di prevenzione ambientale e sanitaria secondo la prospettiva di diversi stakeholder, seguiranno nella prima giornata sessioni di approfondimento sugli effetti sulla salute dell'inquinamento atmosferico, idrico, da microplastiche, luminoso e acustico, declinati in relazione a specifiche patologie.

La seconda giornata sarà avviata con una sessione dedicata alla salute mentale, comprendendo tra le varie tematiche i disturbi d'ansia, del neurosviluppo e del sonno. Il tema sarà poi focalizzato sulla salute riproduttiva e materno infantile, attraverso l'analisi delle conseguenze sulla fertilità nonché dei rischi associati all'esposizione prenatale e nella popolazione pediatrica. Saranno poi esplorati gli effetti dell'inquinamento sulla salute della popolazione generale, abbracciando diversi ambiti specialistici, dall'infettivologia alla dermatologia, dalla diabetologia alla reumatologia e neurologia. L'ultima parte sarà dedicata agli effetti dell'inquinamento sui processi di invecchiamento e di inflamm-aging, approfondendo alcune patologie specifiche come ictus cerebrale e Malattia di Alzheimer.

Come da tradizione, il Congresso si chiuderà con la premiazione del poster vincitore. Gli argomenti del poster dovranno essere attinenti alle tematiche congressuali e dovrà essere compilato il relativo format scaricabile dal sito della Segreteria organizzativa <https://www.ideacongress.it/onda2025/poster/> da inviare entro il 29 agosto 2025.

Il Congresso, che si svolgerà in live streaming, ha ottenuto presso la Commissione Nazionale per la Formazione Continua in Medicina (E.C.M.) l'attribuzione di 24 crediti formativi. L'iscrizione, da effettuarsi entro il 22 settembre 2025, è gratuita. Per consultare il programma e iscriversi: <https://fad-ideagroupinternational.eu/course/90-congresso-nazionale-fondazione-onda>



Dott.ssa Francesca Merzagora, Presidente Fondazione Onda ETS

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.