

## A cura di Silvia De Francia

*Ricercatrice in Farmacologia del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell'Università di Torino, giornalista*

La sindrome respiratoria severa acuta (SARS) da Covid-19 colpisce maggiormente gli uomini. Dati alla mano si evidenzia come il 65% dei pazienti colpiti, infatti, sia di sesso maschile. Gli uomini, inoltre, mostrano una sintomatologia peggiore, con un maggiore aggravamento delle condizioni generali di salute. Anche la mortalità, fra chi si ammala, è decisamente superiore nel campione maschile. Il Covid-19 colpisce più gli uomini delle donne per svariati motivi. Il virus, intanto, entra nelle cellule sfruttando un enzima coinvolto nella regolazione della pressione arteriosa, ACE2, l'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II. Questo enzima è molto più espresso nella popolazione maschile rispetto a quella femminile. Ed il testosterone, l'ormone maschile, sembra attivare il sistema ACE2, spalancando quindi le porte all'ingresso del virus; gli estrogeni bloccano, invece, tale sistema enzimatico, attività che riprende poi in menopausa proprio quando nella donna si ha un calo della componente estrogenica. La componente ormonale va, inoltre, a giocare un ruolo molto importante nel controllo del sistema immunitario: il testosterone è un ormone immunosoppressore, mentre gli estrogeni sono immunostimolanti. Le donne del resto hanno un sistema molto più forte e reattivo sin dall'infanzia. Rispondono meglio ai vaccini sviluppando rispetto agli uomini un maggior titolo anticorpale, ma, per contro, sviluppano patologie di tipo autoimmunitario in percentuale superiore rispetto agli uomini, dalle tiroiditi al lupus eritematoso all'artrite reumatoide. Infine, i geni correlati alle risposte del sistema immunitario risiedono sul cromosoma X, presente in doppia copia nelle donne, consentendo loro di sviluppare risposte immunitarie decisamente più forti.

Tutte differenze, quelle appena esposte, che vanno assolutamente tenute in considerazione anche in riferimento alle opzioni terapeutiche oggi in atto nel trattamento dell'infezione da Covid-19. Diverse le terapie, infatti, in attuale sperimentazione clinica, sebbene, di fatto, ancora, non esista una cura specifica. Dal Remdesivir, un medicinale anti-Ebola, alla combinazione di Lopinavir-Ritonavir, due farmaci antiretrovirali impiegati nel trattamento dell'HIV, dalla Cloroquina ed Idrossicloroquina, due antimalarici in uso anche per il trattamento di alcune malattie autoimmuni, agli interferoni, in particolare il IFN- $\beta$ , agli anticorpi monoclonali. E ancora, Tocilizumab, farmaco per il trattamento dell'artrite reumatoide ed Avigan, antinfluenzale di recente interesse mediatico, per i quali le sperimentazioni cliniche, già avallate dall'AIFA, sono in partenza. Molti di questi farmaci, nati per contrastare patologie importanti quali, ad esempio, malaria, artrite reumatoide o sclerosi multipla, comportano notevoli effetti collaterali, incluso il possibile risvolto teratogeno. L'inserimento del parametro di genere, dunque, negli studi di sperimentazione clinica volti a garantire nuova indicazione a tali farmaci, è assolutamente necessario per studiarne profilo di efficacia e sicurezza nel modo più adeguato possibile. Per far sì, cioè, che tali farmaci possano essere impiegati in modo corretto a seconda del sesso della persona a cui sono finalizzate le cure. Come è noto la maggior parte dei farmaci ad oggi in uso è stata immessa nel commercio dopo studi di sperimentazione preclinica e clinica che hanno arruolato animali e persone per lo più di sesso maschile. Impiegare, infatti, come modello di studio il maschio, semplifica i risultati, minimizzando i fattori interferenti. Dobbiamo aspettarci dunque molti più eventi avversi per le donne a seguito della somministrazione di tali farmaci nella loro nuova indicazione, ossia, nel trattamento del Covid-19. La legge 3 del 2018, per la diffusione della Medicina di genere nei reparti ospedalieri, per altro, ha garantito l'inserimento del parametro di genere negli studi di sperimentazione clinica dei farmaci. Si spera, dunque, che anche per tali farmaci, di vecchia conoscenza ma con un abito nuovo, si pensi a studi clinici in cui i generi siano equamente rappresentati.

Oltre all'impiego dei farmaci in attuale sperimentazione clinica, inoltre, la terapia di trattamento del Covid-19 si basa sulla somministrazione di antibiotici, utili per curare eventuali sovrainfezioni e su farmaci steroidei che aiutano a migliorare la respirazione. Le donne mostrano spesso reazioni allergiche agli antibiotici ed effetti collaterali molto marcati a seguito della somministrazione di farmaci di derivazione ormonale. Ogni farmaco, inoltre, si muove diversamente all'interno del corpo della donna e dell'uomo: uomo e donna sono fisiologicamente e costitutivamente differenti e, in base a tali differenze, ciascun farmaco può presentare, perciò, una diversa cinetica. E tali diverse caratteristiche possono far sì che gli stessi farmaci possano avere minore efficacia o più tossicità in pazienti appartenenti a generi diversi. Quantomeno, dunque, il ricalcolo delle dosi da somministrare, tenendo in considerazione parametri quali la superficie corporea, ad esempio, o la differente espressione enzimatica alla base di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci: parametri assolutamente diversi per genere. A conclusione, infine, due ultime considerazioni. L'uomo e la donna hanno un sistema immunitario diverso: quello della donna è molto più forte. E gli ormoni, dall'uomo alla donna mutano profondamente. Farmaci che interagiscono a livello ormonale dovranno avere dunque pesi differenti. E come non tenere in conto le basi dell'immunità, come già citato, così diverse fra i generi, nella risposta agli agenti patogeni, e quindi, potenzialmente, alle terapie.