

Laboratorio Nazionale di Medicina e Farmacologia di Genere- Consorzio Interuniversitario INBB

IL COVID-19 VISTO CON LALENTE DELLA MEDICINA DI GENERE

La presente pandemia Covid-19 caratterizzata, in alcuni pazienti, da gravi problemi polmonari è causata da un nuovo coronavirus, il SARS-CoV-2, ed il contagio sembra avvenire attraverso il contatto interpersonale. Il virus SARS-CoV-2 è un betacoronavirus che assomiglia ai virus di due precedenti pandemie la MERS e la SARS e tutti tre derivano dai pipistrelli. Il sequenziamento del genoma ha rivelato che SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 hanno un'omologia del 79% e questa omologia riguarda l'RNA polimerasi RNA-dipendente (RdRp), le proteasi virali C3CLpro e Plpro, importanti per la duplicazione virale, e la glicoproteina S spike, essenziale per l'entrata del virus nelle cellule. La completa sintomatologia del COVID-19 non è ancora ben nota. Essa infatti può essere quasi asintomatica oppure talmente grave da risultare in un esito fatale. Le notizie disponibili al momento suggeriscono che essa sia in forma grave nel 16% dei casi. La forma grave di Covid-19 si riscontra **soprattutto negli anziani, specialmente di sesso maschile**. Infatti, l'80% delle morti avviene in persone con età maggiore ai 65 anni, con la più alta percentuale di esiti fatali in persone con più di 85 anni. In particolare, la stratificazione per sesso evidenzia un equal numero di casi negli uomini e nelle donne, mentre la mortalità e la vulnerabilità appaiono essere superiore negli uomini rispetto alle donne, almeno nella popolazione generale. Oltre l'età ed il sesso altri fattori di rischio sono rappresentati dal diabete, dalle malattie cardiovascolari, polmonari e dai fumatori. Ciò non deve sorprendere perché una situazione analoga si era evidenziata per la MERS e la SARS e, se vogliamo andare ancora più a ritroso, una situazione simile si era avuta anche durante la tristemente famosa pandemia del 1918 nota come la spagnola. Questo perché il sistema immunitario degli uomini e delle donne diverge. Infatti, alcune risposte immunitarie sono più forti nelle donne: le donne sono, ad esempio, in genere più resistenti alle malattie virali, ma si ammalano di più di malattie autoimmuni. Inoltre, gli ormoni sessuali giocano un ruolo importante nel controllo del sistema immunitario. Tuttavia non possiamo escludere questioni di genere come l'abitudine al fumo. Anche nel nostro paese il fumo prevale negli uomini rispetto alle donne anche se la forbice si è ridotta nel corso degli anni.

I Farmaci

Da dicembre 2019 agli ultimi giorni di marzo, sono stati pubblicati più di 1.700 articoli scientifici sul COVID-19. Da questi emerge che attualmente non disponiamo di vaccini e di farmaci contro SARS-CoV-2, pertanto i trattamenti non farmacologici sono la strategia più importante per ridurre l'impatto della malattia. Anche sui farmaci sono circolate numerose fake news. Ad esempio, l'uso di Vitamina C o di rimedi omeopatici nella prevenzione e nella terapia non è stata scientificamente provata.

Il virus entra nelle cellule legandosi all'enzima ACE2 con la proteina spike anche grazie alla proteasi cellulare TMPRSS211 per poi entrare nella cellula con meccanismo endocitotico. Più recentemente, si è visto che anche il CD147, un marker di infiammazione, è coinvolto nell'ingresso

del virus nella cellula; un anticorpo monoclonale anti-CD147 testato in studi clinici in Cina sta dando risultati preliminari promettenti. **Anche per quanto riguarda il CD147 sono state descritte significative differenze tra maschi e femmine** nella sua espressione nelle membrane, mentre non differiscono il contenuto totale e l'mRNA. Gli stessi autori evidenziano il coinvolgimento degli androgeni nel regolare la localizzazione di CD147 a livello delle membrane cellulari. Esso è espresso in molti tessuti, ivi compreso quello polmonare, dove sembra coinvolto nella overproduction del muco; infine esso risulta più espresso nei fumatori.

Dalla Cina sono arrivati alcuni dati positivi sull'uso della cloroquina e dell'idrossicloroquina. Queste molecole, come il baricitinib (un inibitore orale della Janus Kinase) ed il camostat (un antagonista della proteina TMPRSS211) sembrano funzionare inibendo l'entrata del virus nella cellula. L'idrocloroquina e la cloroquina possono allungare il tratto QT dell'elettrocardiogramma. Tale allungamento può portare ad aritmie che talvolta sono fatali. **Essere donna è un fattore di rischio per lo sviluppo di questa aritmia perché dopo la pubertà il QT è fisiologicamente più lungo nella donne.** Altri fattori di rischio per questa aritmia sono le malattie cardiache, la sindrome congenita da QT lungo, disturbi elettrolitici, uso concomitante di altri farmaci che possono aumentare il QT, alterazioni epatiche e renali.

Molti altri farmaci sono in corso di studio; il registro dei trial clinici dell'OMS ha registrato 700 studi. Il sequenziamento del genoma del virus e la modellistica molecolare delle sue proteine strutturali hanno permesso la creazione di un elenco di composti potenzialmente efficaci e già disponibili (drug repurposing) e vi sono alcune decine di studi in fase 3. In Europa, le molecole o le combinazioni più studiate sono oseltamivir da solo o in combinazione con ritonavir, lopinavir-ritonavir, remdesivir, baloxavir marboxil, tocilizumab.

Il COVID-19 si associa ad una tempesta citochinica con una produzione massiva di IL-6, IL-10, TNF α o IP-10, per cui è stato ritenuto opportuno studiare alcuni anticorpi monoclonali come tocilizumab o sarilumab (anti-IL-6), adalimumab (anti-TNF α), ixekizumab (anti-IL-17), gli interferoni (IFN α 1b, IFN α 2b, IFN β 1b). Infine, sono in corso ricerche con inibitori dei checkpoint immunologici (camrelizumab, CD24Fc) e immunosoppressori (pirfenidone, fingolimod).

Ritornando all'ACE2, che è codificato da un gene situato sul cromosoma X, ed è parte integrante **del sistema renina-angiotensina-aldosterone che è diverso nell'uomo e nella donna**, dobbiamo sottolineare che l'espressione dell'ACE2 aumenta con l'uso di ACE inibitori (ACEI) e di antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB) (farmaci impiegati nell'ipertensione arteriosa, nel diabete, nelle ischemie, nello scompenso cardiaco, nelle nefropatie) perciò si è letto che potessero avere un effetto negativo nei malati di Covid-19. L'Agenzia Europea del farmaco (EMA) ha dichiarato che ciò non è supportato da nessuna evidenza clinica. D'altra parte, alcuni ricercatori sostengono che proprio gli ACEI e gli ARB possono ridurre il rischio o la gravità della polmonite da SARS-CoV-2. Anche per quanto riguarda gli anti-infiammatori non steroidei quali l'ibuprofen non esistono dati certi sul fatto che essi possono peggiorare il decorso della Covid-19. Tuttavia, a nostro avviso, nell'era della medicina personalizzata e di precisione **non vi è ancora una sufficiente attenzione alle differenze di sesso e genere**, nonostante le differenze in letalità, che anche in corso di Covid-19 potrebbe portare ad una maggiore appropriatezza clinica sia per quanto riguarda la prevenzione e la cura.

Ci viene anche da chiederci se vi sono differenze fra uomini e donne nell'aderire alle fake news visto il maggior consumo dei farmaci, dei supplementi e dei nutraceutici nelle donne. La risposta a questa domanda potrebbe essere interessante in relazione all'acquisto sul web di medicine non autorizzate.

Gravidanza ed allattamento

Fino ad ora il virus non è stato trovato nel liquido amniotico o nel latte materno e non sono ancora chiariti i rischi delle gestanti esposte al Covid-19. Al momento attuale non vi è dunque evidenza di un rischio diverso delle gestanti rispetto alla popolazione generale. Tuttavia la gravidanza modifica grandemente il corpo delle donne ed il suo sistema immunitario per cui le gestanti possono presentare infezioni polmonari più gravi indotte da altri micro-organismi. L'OMS non consiglia il parto cesareo, questo dovrebbe avvenire solo se giustificato dal punto di vista medico.

Gli effetti di questa infezione durante l'allattamento non sono ancora noti ma l'OMS sostiene che, se non ci sono complicazioni, l'allattamento può continuare. Il UN Population Fund ha raccomandato di non separare le madri infette che allattano al seno dai loro bambini.

Grande attenzione deve essere posta affinché il sovraccarico dei sistemi sanitari non porti ad una diminuzione delle risorse umane, economiche e strumentali per seguire le donne in gravidanza ed in allattamento.

Interruzione gravidanza

Ci sono notizie di stampa che alcuni ospedali in Italia hanno sospeso l'interruzioni di gravidanza. La legge 194 dice che l'interruzione della gravidanza deve avvenire entro 90 giorni dal concepimento, tempo che comprende anche la cosiddetta settimana di ripensamento obbligatoria, se non in casi di emergenza. In questo periodo, le donne che vogliono interrompere la gravidanza necessitano di tempo prezioso prima di trovare consultori aperti o ospedali disponibili. Infatti, alcuni ospedali sostengono che il decreto del 9 marzo sospende di fatto l'interruzione di gravidanza sostenendo che tale procedura non rientra nell'urgenza. Sempre notizie di stampa dicono che il primo a saltare è l'aborto farmacologico, pratica poco deguita in Italia (17,8%) rispetto al 97% della Finlandia e il 67% della Francia. «**Come in tutte le situazioni dobbiamo sempre trovare il modo di far pagare alle donne il prezzo più alto**», commenta la senatrice Valeria Valente, presidente della Commissione Femminicidio.

Personale sanitario

Il 70% dei lavoratori dei settori della salute e del sociale sono donne e, evidentemente, proteggerle diventa imperativo nell'epoca del COVID-19. Dati forniti dall'ISS evidenziano che sono 10.007 gli operatori sanitari contagiati da Covid-19 con un'età media di 49 anni, molto inferiore rispetto all'età media della popolazione generale. Non meraviglia che nel settore sanitario, vista la maggiore prevalenza delle donne (70% circa), le donne siano più infettate rispetto agli uomini. Tuttavia ci chiediamo se i presidi sanitari di prevenzione siano efficienti nella stessa maniera nelle donne e negli uomini.

Conseguenze della quarantena

Violenza di genere

In Cina, la quarantena ha aumentato la violenza domestica. L'OMS riporta dati pubblicati da Axios che indicano come la violenza sulle donne sia triplicata durante la quarantena rispetto all'anno scorso. In Italia, i reati, ivi compresi quelli legati violenza di genere, si sono ridotti in maniera drastica. Le denunce per violenze sessuali sono diminuite del 69%, i femminicidi sono quasi azzerati. Forse ciò dipende dal forte controllo sociale derivato dalle restrizioni oppure, le vittime di

violenza potrebbero essere nell'assoluta impossibilità o incapacità a denunciare. Rispondere a questa domanda è un impegno etico e scientifico che tutti noi dobbiamo assumere.

Stato economico

In Italia, secondo il Gender Gap Report 2019 realizzato dall'Osservatorio JobPricing con Spring Professional, a parità di lavoro, tra uomo e donna vi è una differenza retributiva pari a 2.700 euro lordi a favore degli uomini. Se questa è la situazione le donne subiranno un maggior impatto economico aggravato dal fatto che, anche prima della quarantena, meno donne lavoravano rispetto all'uomo. Per di più le donne hanno lavori meno sicuri e spesso informali. In Italia, il tasso di disoccupazione femminile è molto alto mentre quello di occupazione femminile è minore rispetto a quello degli uomini. **E' prevedibile che milioni di lavoratori, specialmente donne, corrano il rischio di andare oltre la soglia di povertà se non vengono prese al più presto provvedimenti per contrastare questo stato di cose.**

Stress

Un lungo periodo di quarantena potrebbe portare, nel breve termine, ad un aumento dei disturbi depressivi ed ansiosi, ivi compreso il disturbo post-traumatico da stress. I ricercatori del King's College di Londra hanno studiato gli effetti tardivi della quarantena prolungata evidenziando che lo stress è scatenato dalla paura di restare contagiati, dalla scarsità di notizie adeguate, dalle perdite economiche legate all'impossibilità di lavorare (un problema rilevante soprattutto per chi ha un impiego precario e saltuario, non protetto dalle coperture finanziarie messe sul campo dai governi), la carenza di beni e servizi, la noia, la frustrazione e la stigmatizzazione. Gli stessi ricercatori evidenziano anche vi possono essere effetti tardivi. Lo stress cronico aumenta il cortisone e porta ad una variazione della risposta infiammatoria che può determinare, oltre a problemi di salute mentale, anche malattie cardiache e diabete ecc. Ci chiediamo se questo aspetto sia stato sufficientemente attenzionato.

Per saperne di più

<https://scienze.fanpage.it/sintomi-da-stress-post-traumatico-rabbia-e-confusione-gli-effetti-psicologici-della-quarantena/https://scienze.fanpage.it/>

[https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html&deliveryName=USCDC_277-DM23347)

[updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html&deliveryName=USCDC_277-DM23347](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/summary.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fsummary.html&deliveryName=USCDC_277-DM23347)

The Cardiotoxicity of Antimalarials." *World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting*. 22 Mar, 2017, www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf.

https://www.hrw.org/news/2020/03/19/human-rights-dimensions-covid-19-response#_Toc35446584

Simpson TS et al, <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid><https://www.univadis.it/viewarticle/covid-19-la-ricerca-clinica-sta-avanzando-a-una-velocita-mai-vista-per-fronteggiare-l-emergenza-716874>

China CDC Weekly 2020; 2: 113–22; <https://www.thelancet.com/journals/lanres/onlineFirst> ;

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>;

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID>

<https://www.interno.gov.it/it/notizie/emergenza-coronavirus-ridotti-spostamenti-netto-calo-i-reati>

The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *China CDC Weekly* 2020; 2: 113–22; <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

Eurostat. Women Use Medicine More Often Than Men European Commission. Available online: <https://www.eurostat.ec.europa.eu/it/view/main?geo=EU&lang=it&code=sdg-3-6>

<https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20170505-1?inheritRedirect=true> (accessed on 15 April 2014)

<https://www.nature.com/articles/d41587-020-00003-1>

<https://www.biopharmadive.com/news/coronavirus-remdesivir-gilead-antiviral-drug-covid-19/573261/>

Brooks SK et al The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence 395,,P912, 2020

Campesi I et al Sex Differences in Estrogen Receptor α and β Levels and Activation Status in LPS-Stimulated Human Macrophages. *J Cell Physiol.* 2017 Feb;232(2):340-345

Campesi I et al Ageing/Menopausal Status in Healthy Women and Ageing in Healthy Men Differently Affect Cardiometabolic Parameters *Int J Med Sci*, 13 (2), 124-32 2016

Campesi I, et al F.The Sex-Gender Effects in the Road to Tailored Botanicals. *Nutrients.* 2019 Jul 17;11(7):1637

Cao J et al J Sex Hormones Regulate Rat Hepatic Monocarboxylate Transporter Expression and Membrane Trafficking *Pharm Pharm Sci* , 20 (1), 435-444 2017

Chang, Aihua Liu, Chunyi Fu, Jing Gao, Jing Li, Sex differences in clinical findings among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe condition, *medRxiv*, Feb 29 2020.

Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck P.P, Meyerholz D.K, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to SARS-CoV infection. *J Immunol.* 2017 May 15; 198(10): 4046–4053.

EMA Says Stay on Angiotensin Drugs During COVID-19 Pandemic - *Medscape* - Mar 27, 2020

Favalli EG *Lancet Infect Dis* 2020 Published Online April 3, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30262-0)

Franconi F, Campesi I Sex Impact on Biomarkers, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Curr Med Chem.* 2017;24(24):2561-2575

Franconi F, Campesi I Sex and gender influences on pharmacological response: An overview *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:469-85

Gao J, et al Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020 Mar 16;14(1):72-73

Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *N Engl J Med.*, Feb 28 2020.

Gurwitz D, Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;1–4

Jian-Min Jin, Peng Bai, Wei He, Fei Wu, Xiao-Fang, Liu, De-Min Han, Shi Liu and Jin-Kui Yang, Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality, *medRxiv*, Mar 5 2020.

Liu S, et al. Prevalence and patterns of tobacco smoking among Chinese adult men and women: findings of the 2010 national smoking survey. *J Epidemiol Community Health* 2017; 71: 154

Wang K et al *bioRxiv* March 14, 2020.

Wenham C, Smith J, Morgan R. Gender and COVID-19 Working Group. COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):846-848.

Roved Jacob, Helena Westerdahl, Dennis Hasselquist, Sex differences in immune responses: Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences, *Horm Behav.* 88:95-105, Feb 2 2017.