

Metabolismo epatico e differenze di genere

Considerando il ruolo del metabolismo epatico in diverse patologie, una maggiore comprensione delle origini e conseguenze del dimorfismo sessuale epatico è indispensabile dal punto di vista medico e terapeutico. L'utilizzo di una chiave di interpretazione evolutiva può facilitare tali studi

Adriana Maggi - *Professore Ordinario di Farmacologia - Università degli Studi di Milano*

Le donne hanno un rischio del 50% superiore agli uomini di effetti collaterali nell'assunzione di farmaci; un fenomeno non semplicemente legato al dosaggio o al fatto che le donne negli ultimi anni di vita assumono un numero di farmaci generalmente superiore a quello dei maschi e neppure a fattori comportamentali (fumo, tipo di lavoro o altro). La spiegazione più probabile di questo fenomeno è dovuta al fatto che la gran parte dei farmaci è stata studiata e sviluppata in soggetti di sesso maschile ignorando le enormi differenze fisiologiche e di predisposizione a malattie tra i due sessi scoperte solo molto di recente.

Considerando che il fegato è il principale responsabile per il metabolismo dei farmaci, i nostri studi sono stati concentrati sulle differenze sessuali in questo organo.

Il fegato è un organo altamente differenziato in relazione al sesso: studi di trascrittomici hanno dimostrato che il 72% dei geni sono espressi in modo sesso-specifico (negli altri organi tale percentuale varia dal 14% al 68%).

Le differenze maggiori sono state osservate nell'espressione di geni per proteine importanti per il metabolismo di xenobiotici (diversi citocromi P450 o enzimi quali sulfotrasferasi e ossidoreduttasi importanti anche nel metabolismo dei farmaci), ma anche per proteine associate al trasporto e metabolismo di

acidi grassi, steroidi e aminoacidi.

Queste differenze metaboliche sono ben conservate nei mammiferi dove maschi e femmine utilizzano le fonti energetiche secondo strategie diversificate; i soggetti di sesso femminile hanno più capacità di assorbire acidi grassi e di metabolizzarli, di produrre le proteine del trasporto di lipidi e colesterolo (HDL, VLDL) e, a differenza dei maschi, le femmine sono molto parsimoniose dal punto di vista energetico: per esempio in caso di breve digiuno il fegato di animali maschi cessa la sintesi di molecole di deposito, mentre la femmina continua a sintetizzare lipidi utilizzando aminoacidi per continuare nell'accumulo di depositi di energia a lungo termine.

Queste differenze metaboliche possono spiegare risposte sesso-specifiche ai farmaci dovute a un metabolismo sessualmente diversificato, tuttavia la domanda da porsi è quale sia il significato biologico di tutto questo e perché l'evoluzione della specie abbia favorito una così profonda diversificazione funzionale del fegato di maschi e femmine.

In tutti gli organismi animali il fegato, l'organo metabolico per eccellenza, è sempre stato in una stretta relazione funzionale con gli organi riproduttivi per assicurare che la riproduzione avvenisse in relazione alla disponibilità di cibo evitando che genitori e figli si trovassero in una competizione mortale in caso di risorse energetiche li-

mitate. Negli ovipari, il fegato produce le proteine essenziali per la maturazione dell'uovo solo se stimolato da aminoacidi e estrogeni: in questo modo la fertilità è assoggettata alle disponibilità energetiche. È immaginabile che nei mammiferi di sesso femminile tale rapporto tra fegato e apparato riproduttivo si sia intensificato a causa dell'aumento di richieste energetiche necessarie per assecondare non più solo l'ovulazione, ma anche il completo sviluppo dell'embrione e l'allattamento dei neonati. È concepibile quindi che nel corso dei circa 200 milioni di anni dalla comparsa dei mammiferi sulla terra il fegato femminile abbia acquisito meccanismi di regolazione e strategie per il metabolismo dei nutrienti (e xenobiotici) progressivamente sempre più lontani da quelli maschili che, in mancanza di cambi nella strategia riproduttiva, non hanno subito particolari pressioni evolutive.

Considerando il ruolo del metabolismo epatico in patologie metaboliche, ma anche dell'apparato cardio-vascolare, del sistema nervoso centrale o del sistema immunitario, una maggiore comprensione delle origini e conseguenze del dimorfismo sessuale epatico è indispensabile dal punto di vista medico e terapeutico. L'utilizzo di una chiave di interpretazione evolutiva può facilitare tali studi.

• *Fonte: Medicina di Genere Newsletter, 2018*