

Demenza e genere, quanto ne sappiamo?

(Prof. Emanuele Buratti, Capogruppo dell'ICGEB di Trieste e Presidente del Comitato Scientifico di Aimft)

A causa del costante calo nelle nascite e dell'allungamento della durata della vita media viene stimato che nel 2025 in Italia il 35% della popolazione avrà più di sessanta anni. Oltre a tenere conto delle conseguenze di questa situazione su diversi aspetti della nostra società futura ci dovremo quindi sempre di più occupare di patologie connesse all'invecchiamento ed anche del fatto che donne e uomini non sono necessariamente uguali per quello che riguarda l'incidenza e la cura di molte malattie.

Fra le tante malattie legate all'età avanzata risultano di grande importanza quelle che vengono considerate sotto il nome globale di "demenze". Fra di esse, la Demenza Frontotemporale (anche nota come FTD o FTLD) ha assunto un ruolo fondamentale nello studio di questa condizione essendo la seconda causa di demenza in assoluto dopo la malattia di Alzheimer. Negli ultimi venti anni, lo studio approfondito delle cause genetiche della FTD ha portato a grandi progressi e oramai si può dire che gran parte dei geni che sono coinvolti in questa malattia sono stati trovati (quali Tau, TDP-43, C9orf72, Progranulina, ecc.). Partendo dal ruolo svolto da questi geni nelle nostre cellule neuronali si spera di iniziare finalmente a sviluppare delle terapie efficaci che sono tutt'ora completamente assenti.

Purtroppo, anche se in questa direzione si stanno compiendo notevoli passi avanti, non si è dato ancora abbastanza peso alle diverse forme e modalità tramite cui questa malattia si può presentare negli uomini e nelle donne. Tutt'ora, gran parte delle evidenze che abbiamo raccolto in questo campo di studio derivano dall'interpretazione di risultati ottenuti con ricerche che non avevano esattamente questo obiettivo come scopo primario di indagine. Nonostante questo, i risultati preliminari analizzati fino a questo momento ci dicono chiaramente che il tipo di demenza sviluppato dai nostri pazienti è diverso negli uomini rispetto alle donne.

Giusto per citare alcuni esempi, si è notato che mutazioni nel gene C9orf72 e Progranulina sono prevalenti nelle donne piuttosto che negli uomini in un campione molto vasto di pazienti (>12.000) affetti da ALS (Sclerosi Laterale Amiotrofica) e FTD. Questo si riflette anche nel numero di donne affette da demenza nel mondo, che supera addirittura di 2 a 1 il rapporto con gli uomini. Ovviamente, buona parte di questa maggiore incidenza è spiegabile per il fatto che le donne tendono a vivere più a lungo degli uomini. Nonostante questo, per spiegare completamente un tale divario bisogna anche prendere in considerazione quali potrebbero essere i fattori addizionali (sia fisiologici che genetici) che potrebbero contribuire a questa decisamente maggiore incidenza della malattia negli appartenenti al genere femminile.

Al momento, tanti di questi fattori rimangono ancora sconosciuti. Un possibile effetto potrebbe certamente originare dalla presenza degli estrogeni che sono i principali ormoni sessuali femminili. Questi ormoni agiscono a diversi livelli (sistema cardiocircolatorio, attività epatica) tra cui nell'ambito del cervello ove diversi ricercatori pensano che gli stessi potrebbero avere un ruolo protettivo rispetto ai neuroni. Alcune indagini preliminari, infatti, suggeriscono che l'incidenza della demenza è minore fra le donne che hanno avuto una pubertà precoce, hanno avuto figli o sono entrate in menopausa in età relativamente avanzata. Un secondo elemento potrebbe essere dovuto anche al fatto che il cervello delle donne invecchia in maniera diversa dal cervello maschile, come evidenziato in numerosi studi dove si è andati a studiare l'espressione dei geni in cervelli maschili e femminili durante l'invecchiamento.

Inoltre, aldilà di ragioni prettamente biologiche che hanno la loro origine nella genetica, bisogna anche considerare che l'insorgere della demenza può essere influenzata da fattori ambientali. Purtroppo, a tale riguardo bisogna ammettere che le donne sono state a lungo svantaggiate rispetto agli uomini. Ad esempio, numerosi studi condotti in tutto il mondo sull'incidenza della FTD si sono trovati concordi nell'affermare che uno scarso livello di educazione è correlato ad un maggior rischio di sviluppare la demenza. Questo fatto ha evidentemente pesato, sempre con notevole sfavore, verso le donne se consideriamo che storicamente le

giovani ragazze/bambine venivano meno istruite rispetto ai giovani ragazzi/bambini (una condizione che purtroppo permane tuttora in diversi paesi del mondo come documentato dall'UNICEF).

Infine, dovremo tenere conto che questa differenza di genere si riscontra non soltanto a livello dello sviluppo della malattia, ma anche in tutti altri ambiti come la sua diagnosi nelle sue fasi iniziali. Ad esempio, è oramai ben accertato che le donne tendono ad avere maggiori capacità di memoria rispetto agli uomini. Questo vuol dire che nelle fasi iniziali della malattia le donne tendono ad essere sotto-diagnosticate perché gran parte dei test diagnostici si basano proprio su questa capacità e non tengono conto del genere della persona che viene esaminata.

Purtroppo, come in molti altri ambiti che riguardano la vita di tutti i giorni, scopriamo che anche per la ricerca scientifica sulle demenze la questione di genere è stata quasi sempre ritenuta secondaria. Basti pensare che fino al 1993 le sperimentazioni cliniche sulla demenza si sono prevalentemente focalizzate su pazienti di sesso maschile. Addirittura, si sta scoprendo che anche le sperimentazioni sulla demenza svolte su modelli animali sono state in gran parte eseguite su animali di sesso maschile ed i risultati provenienti da animali di sesso femminile spesso non sono stati considerati! (fonte: Dr Aoife Kiely, Research Communications Officer per Alzheimer's Society).

In futuro, ci sarà pertanto la necessità di dare sempre maggiore attenzione a questo genere di tematiche in maniera da garantire una maggiore precisione nelle ricerche su questa malattia, sia di base che cliniche, con l'obiettivo di poter fornire un'assistenza sempre più personalizzata ai pazienti afflitti da questa condizione.

Trieste, 20 maggio 2021

Ulteriori link utili:

- 1) <https://www.alzheimers.org.uk/blog/why-dementia-different-women>

- 2) Amalia Cecilia Bruni, Natalia Altomari, Valentina Laganà, Nicoletta Smirne. Gender and Dementia. *Ital J Gender-Specific Med* 2017;3(4):152-154.
- 3) Janet Maccora, Ruth Peters, Kaarin J. Anstey. What does (low) education mean in terms of dementia risk? A systematic review and meta-analysis highlighting inconsistency in measuring and operationalising education, *SSM – Population Health*, 2020, Volume 12.
- 4) <https://data.unicef.org/topic/gender/gender-disparities-in-education/>