



Meccanismi biologici alla base delle differenze di sesso nel dolore

- **Jeffrey S. Mogil, PhD:** Alan Edwards Centre for Research on Pain, McGill University, Montreal, Canada
- **Esther M. Pogatzki-Zahn, Prof., Dr.Med.:** Dept. of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, University Hospital of Muenster, Germany
- **Michelle Roche, PhD:** Physiology, School of Medicine, Centre for Pain Research, Galway Neuroscience Centre, University of Galway, Ireland
- **Katy Vincent, PhD:** Nuffield Department of Women's & Reproductive Health, University of Oxford, UK

Esistono chiare differenze biologiche tra uomini e donne, anche nell'anatomia e nel funzionamento di molti sistemi corporei. Negli ultimi anni il modo in cui queste differenze possono interagire con i meccanismi che causano o mantengono il dolore è diventato un ambito di studio di crescente interesse.

Ormoni steroidei sessuali

Gli steroidi sessuali (estrogeni, progestinici e androgeni, compreso il testosterone) sono considerati prevalentemente nel contesto della riproduzione. Tuttavia, i recettori degli steroidi sessuali sono ampiamente distribuiti in tutto l'organismo e siamo sempre più consapevoli della varietà di processi biologici che influenzano. Sebbene abbiano un ruolo nel feto in via di sviluppo e nelle prime fasi della vita, con l'inizio della pubertà si verifica un marcato aumento dei livelli circolanti di estrogeni e androgeni, che rimangono elevati per tutta la vita riproduttiva/adulta prima di diminuire con l'età, in particolare dopo la menopausa nelle donne.

Le donne hanno livelli di estrogeni nettamente superiori agli uomini, mentre l'inverso è vero per gli androgeni. Tuttavia, entrambi gli ormoni sono presenti in

entrambi i sessi. Nell'arco di un mese (~28 giorni) i livelli ormonali fluttuano nelle donne, con bassi livelli di estrogeni e progesterone durante le mestruazioni, aumento degli estrogeni verso l'ovulazione (fase follicolare) ed elevati livelli sia di estrogeni che di progesterone dopo l'ovulazione (fase luteale). Il progesterone è presente negli uomini, ma a livelli simili alla fase follicolare. È importante ricordare che gli ormoni sono tra i farmaci più prescritti al mondo - sotto forma di contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva e trattamenti per patologie ginecologiche, endocrine, dermatologiche e patologie maligne - e spesso vengono utilizzati in modo continuativo per molti anni, alterando notevolmente i livelli ormonali circolanti.

Effetti degli ormoni sessuali steroidei sul dolore

Gli ormoni possono esercitare un'influenza sul dolore in vari modi:

- Alterando la sensibilità al dolore, influenzando le vie di elaborazione del dolore (ad esempio, modulazione discendente).
- Alterando i processi biologici associati al dolore (per esempio, l'infiammazione)

- Determinando patologie ormonodipendenti (ad esempio, l'endometriosi).
- influire sull'umore alterando l'esperienza del dolore

Le prove a sostegno di un effetto del ciclo mestruale sulla sensibilità agli stimoli nocivi nelle donne sane sono inconcludenti, con la maggior parte di studi ben disegnati che suggeriscono al massimo un piccolo effetto [1]. Poiché la relazione tra i livelli ormonali individuali e la sensibilità agli stimoli è molto più chiara, è plausibile che gli effetti di amplificazione del dolore di un ormone siano bilanciati dagli effetti di soppressione del dolore di un altro [2]. Gli estrogeni sono un modulatore chiave del dolore, con un effetto di soppressione del dolore a concentrazioni più elevate (attivando le vie inibitorie nel midollo spinale) e un effetto di amplificazione del dolore a concentrazioni più basse. È stato riscontrato che un aumento dei livelli di estrogeni protegge da condizioni di dolore come quello muscoloscheletrico [3] o il dolore cronico post-traumatico [4]. Tuttavia, quest'ultimo effetto sembra essere vero solo per le donne e potrebbe addirittura essere il contrario per i maschi con un elevato indice di massa corporea [4]. Il ruolo del progesterone sembra essere più amplificante del dolore, anche se la gravidanza (un periodo di estrogeni e progesterone molto elevati) è associata a una marcata riduzione della sensibilità al dolore ("analgesia indotta dalla gravidanza"). Il testosterone, invece, sembra ridurre il dolore sia nei maschi che nelle femmine; ciò potrebbe essere dovuto almeno in parte al suo effetto sulle vie discendenti che inibiscono il dolore [2]. Nelle donne, l'effetto del testosterone circolante sulle risposte al dolore sperimentale è indipendente dal ciclo mestruale. Negli uomini con dolore cronico e bassi livelli ormonali, il trattamento con testosterone ha ridotto l'intensità del dolore [5]. È interessante notare che gli effetti del ciclo mestruale sembrano più consistenti nelle donne con dolore cronico, suggerendo potenzialmente un'alterazione dell'equilibrio tra i meccanismi di amplificazione e di soppressione del dolore. Sebbene gli ormoni siano comunemente

utilizzati come trattamento per il dolore ginecologico (dolore mestruale, dolore associato all'endometriosi/adenomiosi), è ben noto che possono precipitare il dolore, tra cui mal di testa, emicrania, dolori vulvari e articolari. Questi sintomi si verificano anche nelle donne trattate con queste formulazioni per condizioni non dolorose (ad esempio, contraccezione e tumori sensibili agli estrogeni). Anche la naturale riduzione dei livelli ormonali che si verifica in peri-/post-menopausa è associata a una variazione del dolore. Queste relazioni sono complesse: alcuni dolori migliorano in questo periodo, mentre altri peggiorano e alcuni iniziano in donne che in precedenza erano prive di dolore. Una migliore comprensione dei meccanismi sottostanti ci permetterà di determinare se sia utile utilizzare la terapia ormonale sostitutiva (TOS) come trattamento per questi dolori, come è già stato sperimentato in alcune condizioni [2].

Differenze qualitative tra i sessi nella biologia del dolore

La ricerca si è recentemente spostata dal documentare e fornire spiegazioni per le differenze quantitative tra i sessi nel dolore e nella sensibilità agli analgesici all'esaminare la possibilità che geni, proteine (cioè sostanze neuro- e immunochimiche e i loro recettori) e persino tipi di cellule diversi possano svolgere un ruolo nell'elaborazione del dolore nei maschi e nelle femmine. Attraverso una ricerca completa di articoli pubblicati a partire da gennaio 2024, almeno 49 geni/proteine sono stati implicati nell'elaborazione del dolore cronico nei roditori maschi, ma non nelle femmine, e 35 geni/proteine sono stati implicati nelle femmine, ma non nei maschi. Il fatto che l'elenco degli uomini sia notevolmente più lungo di quello delle donne è quasi certamente dovuto al bias dell'utilizzo di soggetti di sesso maschile nella ricerca preclinica sul dolore [6]. Questa potrebbe essere la punta dell'iceberg, dal momento che una serie di recenti studi di trascrittomica nei roditori [ad esempio, 7] e nell'uomo [ad esempio, 8] - che esaminano

l'espressione genica di tutti i geni in un tessuto che sono up- o down-regolati dal dolore - hanno rilevato un gran numero di geni espressi in modo dipendente dal sesso. Tre particolari dimorfismi sessuali sono stati studiati in dettaglio.

Cellule immunitarie

È noto che le cellule e le vie immunitarie svolgono un ruolo chiave nella trasmissione del dolore e nello sviluppo del dolore cronico. Tuttavia, sempre più evidenze indicano che queste cellule e queste vie sono diverse tra maschi e femmine (per una rassegna si veda [9-11]). In particolare, la microglia spinale, i recettori purinergici e la segnalazione del fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) sono mediatori chiave del dolore cronico neuropatico e infiammatorio nei roditori maschi, ma non nelle femmine. Al contrario, nei topi femmina il dolore cronico dipende dalle cellule T infiltranti del sistema immunitario adattativo. Il testosterone sembra essere determinante nella scelta della via della microglia rispetto a quella delle cellule T, rispettivamente nei roditori maschi e femmine [12]. Oltre al ruolo sesso-specifico delle cellule immunitarie e delle vie di segnalazione nel midollo spinale, prove crescenti suggeriscono che tali dimorfismi possono verificarsi anche in periferia [13,14] e nel cervello [15,16].

Peptide legato al gene della calcitonina

Il peptide legato al gene della calcitonina (CGRP) è da tempo implicato nella fisiopatologia dell'emicrania, un disturbo che presenta un notevole dimorfismo sessuale, con un numero di femmine 2-3 volte superiore a quello dei maschi. È interessante notare che l'applicazione del CGRP alla superficie del cervello produce ipersensibilità al dolore nei topi di sesso femminile, ma non in quelli di sesso maschile [17], e il dolore neuropatico è associato a una maggiore espressione del CGRP e del recettore del CGRP nel cervello delle femmine rispetto ai topi di sesso maschile [18]. Recentemente sono stati approvati farmaci che agiscono sul CGRP o sul suo recettore per

il trattamento dell'emicrania; l'analisi dei dati degli studi clinici suggerisce che questi farmaci sono efficaci solo nelle donne [19].

La prolattina e il suo recettore

Sebbene la prolattina sia nota soprattutto per il suo ruolo nel promuovere la lattazione, sempre più evidenze indicano che la segnalazione della prolattina nelle afferenze primarie promuove la sensibilizzazione dei nocicettori e il dolore in modo selettivo per le donne [20]. È stato proposto che l'equilibrio dell'espressione delle isoforme del recettore della prolattina possa fornire una protezione contro il dolore in condizioni fisiologiche e che un'alterazione dell'espressione delle isoforme possa essere alla base di un aumento del rischio di stati patologici dolorosi, in particolare per le donne. Pertanto, il bersaglio della prolattina e dei suoi recettori potrebbe fornire un nuovo meccanismo per il trattamento del dolore nelle donne.

Conclusioni

Numerose evidenze supportano una moltitudine di meccanismi biologici specifici per il sesso che sono alla base del dolore sia a livello fisiologico che patologico. I dati clinici stanno già dimostrando che la modulazione selettiva di tali meccanismi è più vantaggiosa per un sesso rispetto a un altro (ad esempio, i modulatori del CGRP) e la scoperta di tali meccanismi offre l'opportunità di identificare trattamenti specifici per sesso per il dolore cronico.

Bibliografia

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. Does pain vary across the menstrual cycle? A review. *Eur. J. Pain* 2015; 19: 1389-405.
2. Gulati M, Dursun E, Vincent K, Watt FE. The influence of sex hormones on musculoskeletal pain and osteoarthritis. *Lancet Rheumatol* 2023; 5: e225-e38.
3. de Kruijf M, Stolk L, Zillikens MC, et al. Lower sex hormone levels are associated with more chronic musculoskeletal pain in community-dwelling elderly women. *Pain* 2016; 157: 1425-31.
4. Linnstaedt SD, Mauck MC, Son EY, et al. Peritraumatic 17 β -estradiol levels influence chronic posttraumatic pain outcomes. *Pain* 2021; 162: 2909-16.
5. Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, Izumi K, Kadono Y, Mizokami A. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal

- men with chronic pain syndrome: a subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Andrologia* 2020; 52: e13768.
6. Mogil JS. Qualitative sex differences in pain processing: emerging evidence of a biased literature. *Nat. Rev. Neurosci.* 2020; 21: 353-65.
 7. Fiore NT, Yin Z, Guneykaya D, et al. Sex-specific transcriptome of spinal microglia in neuropathic pain due to peripheral nerve injury. *Glia* 2021; 70: 675-96.
 8. Ray PR, Shiers S, Caruso JP, et al. RNA profiling of human dorsal root ganglia reveals sex differences in mechanisms promoting neuropathic pain. *Brain* 2023; 146: 749-66.
 9. Gregus AM, Levine IS, Eddinger KA, Yaksh TL, Buczynski MW. Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain* 2021; 162: 2186-200.
 10. Rosen S, Ham B, Mogil JS. Sex differences in neuroimmunity and pain. *J Neurosci Res* 2017; 95: 500-8.
 11. Mapplebeck JCS, Beggs S, Salter MW. Sex differences in pain: a tale of two immune cells. *Pain* 2016; 157 Suppl 1: S2-s6.
 12. Sorge RE, Mapplebeck JCS, Rosen S, et al. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat. Neurosci.* 2015; 18: 1081-3.
 13. Lopes DM, Malek N, Edye M, et al. Sex differences in peripheral not central immune responses to pain-inducing injury. *Sci. Rep.* 2017; 7: 16460.
 14. Tawfik VL, Huck NA, Baca QJ, et al. Systematic immunophenotyping reveals sex-specific responses after painful injury in mice. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1652.
 15. Michailidis V, Lidhar NK, Cho C, Martin LJ. Characterizing sex differences in depressive-like behavior and glial brain cell changes following peripheral nerve injury in mice. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15: 758251.
 16. Boorman DC, Keay KA. Sex differences in morphine sensitivity are associated with differential glial expression in the brainstem of rats with neuropathic pain. *J. Neurosci. Res.* 2022; 100: 1890-907.
 17. Avona A, Burgos-Vega C, Burton MD, Akopian AN, Price TJ, Dussor G. Dural calcitonin gene-related peptide produces female-specific responses in rodent migraine models. *Journal of Neuroscience* 2019; 39: 4323-31.
 18. Presto P, Mazzitelli M, Junell R, Griffin Z, Neugebauer V. Sex differences in pain along the neuraxis. *Neuro-pharmacology* 2022; 210: 109030.
 19. Porreca F, Navratilova E, Hirman J, van den Brink AM, Lipton RB, Dodick DW. Evaluation of outcomes of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeting therapies for acute and preventive migraine treatment based on patient sex. *Cephalalgia* 2024; 44: 1-10.
 20. Chen Y, Navratilova E, Dodick DW, Porreca F. An Emerging Role for Prolactin in Female-Selective Pain. *Trends Neurosci* 2020; 43: 635-48.