



Interferenti endocrini: dalla ricerca alla valutazione del rischio

Endocrine disrupters: from research to risk assessment

Negli ambiti europei e internazionali che si occupano di tematiche attinenti al binomio ambiente-salute, quali per esempio la sicurezza alimentare, gli interferenti endocrini (IE) sono un argomento caldo (per maggiori informazioni, vedi il sito dell'Istituto superiore di sanità, <http://www.iss.it/inte>).

In Italia, di tanto in tanto vengono lanciati dal sistema sanitario e dai mezzi di comunicazione i più diversi allarmi, come quelli riguardanti il bisfenolo A nei biberon, le diossine nella carne suina, il calo della fertilità maschile. Nonostante ciò, la necessità di adottare una strategia organica per la valutazione e la sorveglianza degli interferenti endocrini fa ancora fatica a diventare un tema di sanità pubblica. Nel 2007 l'allora Comitato nazionale per la biosicurezza e le biotecnologie fece un tentativo in questo senso pubblicando il documento ufficiale italiano per la definizione delle linee generali e delle priorità per la valutazione e la gestione degli IE, dal titolo *Sorveglianza dell'esposizione a interferenti endocrini*.¹

Ma cosa si intende esattamente per IE? Gli interferenti endocrini sono un gruppo eterogeneo di sostanze che comprende contaminanti persistenti (diossine, PCB, metalli pesanti come As e Cd), composti utilizzati nella filiera agrozootecnica (per esempio, fungicidi come i triazoli e il mancozeb), composti industriali (come bisfenolo A e ftalati) e sostanze naturali come i fitoestrogeni. Tutte queste sostanze sono accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino e soprattutto con gli ormoni steroidei e la tiroide attraverso differenti meccanismi molecolari, come per esempio l'interazione con specifici recettori. Da questa definizione si evince che i bersagli biologici critici degli IE sono la salute riproduttiva e l'età evolutiva.²

L'impatto degli interferenti endocrini sulla salute

Gli IE sono inseriti da tempo fra gli argomenti prioritari nell'ambito ambiente e salute per diversi motivi:

- la difficile valutazione del rischio che essi comportano, in particolare per gli effetti a lungo termine di esposizioni precoci del sistema riproduttivo, nervoso, immunitario e per la suscettibilità ad alcuni tipi di cancro;
- l'esposizione combinata a diversi IE attraverso l'ambiente e gli alimenti;
- la correlazione fra la vulnerabilità a specifici IE e fattori quali il sesso e la fase del ciclo vitale, ma anche la dieta e gli stili di vita. Risulta quindi chiara la necessità sia di un'attenta regolamentazione delle sostanze definibili IE sulla base delle proprietà tossicologiche, come richiesto dalla nuova normativa europea REACH, sia un'adeguata strategia per la loro identificazione

e valutazione.³ Accanto a questo aspetto, rimane però aperta anche la questione dell'impatto degli IE sulle patologie umane. Secondo quanto riportato nel sopracitato documento italiano,¹ sono state raccolte una serie di evidenze che associano un aumentato rischio di patologie con l'esposizione ad alcuni IE, soprattutto quelli più comunemente indagati, sia perché più noti sia perché maggiormente persistenti (come diossine e PCB). Lo spettro delle patologie associate agli IE si va ampliando e comprende infertilità maschile, abortività, endometriosi, telarca/ginecomastia, disturbi neurocomportamentali, nonché, in misura minore, patologie endocrino-metaboliche, quali il diabete di tipo 2. Analogamente alle sostanze indagate, anche per le patologie va considerato un bias: per esempio, mentre l'interesse per l'associazione degli IE a patologie in campo andrologico è ormai di lunga data, solo di recente è cresciuto quello per il ruolo degli IE nelle patologie della riproduzione femminile.⁴ A un esame più attento, risulta però che le evidenze di associazione alle singole patologie non siano in realtà così forti né inequivocabili, verosimilmente per il concorso di diverse ragioni, tra le quali:

- il ruolo, insufficientemente considerato, di altri fattori (quali per esempio l'esposizione contemporanea ad altri IE, la suscettibilità genetica e l'alimentazione);
- la difficoltà nel valutare il ruolo di esposizioni precoci nell'insorgenza di patologie dell'età adulta, come per esempio alcuni tipi di tumori;
- l'individuazione incompleta dell'intero spettro di patologie associabili a meccanismi di tossicità degli IE (per esempio, possibili correlazioni con lo sviluppo funzionale di tessuti o sistemi a forte modulazione endocrina, quali il sistema immunitario, il tessuto epatico e quello adiposo);
- l'insufficiente disponibilità di *biomarker* di dose efficace e suscettibilità per predire i potenziali effetti di un'esposizione.^{1,2,4,5}

Un esempio in questo senso è rappresentato dal complesso di disordini dell'apparato riproduttivo maschile, conosciuto come sindrome della disgenesia testicolare, che rappresenta storicamente la prima ipotesi di correlazione fra IE e patologie umane. L'esposizione nella vita fetale a IE ha effetti estrogenici e antiandrogeni e porterebbe a una funzionalità anormale delle cellule del Sertoli e di Leydig e a un aumentato rischio di anomalie congenite (criptorchidismo, ipospadia) e soprattutto di infertilità e di cancro testicolare nell'adulto. Gli andamenti spaziotemporali di queste patologie sostengono il forte ruolo di fattori ambientali;⁶ in particolare, l'alimentazione sembra essere un fattore di rischio importante per criptorchi-

dismo e ipospadia.⁷ Negli ultimi anni studi di monitoraggio biologico hanno suggerito un ruolo in questo senso anche per ftalati (IE usati come additivi nelle plastiche) e contaminanti persistenti^{8,9} e studi tossicologici su roditori esposti in utero hanno confermato la plausibilità biologica dell'esposizione precoce a queste sostanze.¹⁰ Per quanto riguarda il ruolo, tuttora non completamente esplorato, degli IE nelle patologie riproduttive femminili, si possono menzionare – a titolo esemplificativo e come ipotesi meritevole di attenzione – gli studi che associano abortività ricorrente e sindrome da ovaio policistico con il bisfenolo A, un IE estrogenico presente in numerosi materiali (come per esempio la plastica in policarbonato) che possono avere un'ampia diffusione ambientale.^{11,12}

Un concetto importante nella valutazione del rischio è la necessità di considerare non solo un ipotetico individuo medio, ma eventuali fasce di popolazione maggiormente vulnerabili. Da qui è scaturita l'attenzione per la diversa (e potenzialmente maggiore) vulnerabilità del bambino quale aspetto fondamentale della strategia europea ambiente e salute, che – a sua volta – considera gli IE fra gli argomenti per i quali risulta più urgente acquisire nuove conoscenze.¹³

La vulnerabilità dell'infanzia è legata ad aspetti generali (per esempio, il consumo maggiore rispetto all'adulto di alimenti e di acqua, in relazione al peso corporeo, oppure una incompleta funzionalità, sino ai 2 anni, dei sistemi per il metabolismo degli xenobiotici) e allo specifico sviluppo funzionale di organi e sistemi bersaglio degli IE (nervoso centrale, riproduttivo, immunitario) che continua dopo la nascita.¹⁴

Per le associazioni fra IE e disturbi dello sviluppo post-natale, si può citare a titolo di esempio il ruolo dell'esposizione a taluni IE nell'accelerare i segni della pubertà, e in particolare le associazioni con focolai di telarca nelle bambine e ginecomastia nei bambini.¹⁵ A Portorico negli anni Novanta si è verificato un drammatico incremento di casi di pubertà precoce nelle bambine (incidenza di 6,2 su 1.000 nelle bambine sotto i 2 anni), per il quale è stata chiamata in causa la presenza di elevati livelli ematici di ftalati.¹⁶ Anche la tendenza più generale all'accelerazione del tempo della pubertà femminile è stata messa in correlazione con l'esposizione diffusa a IE persistenti e che bioaccumulano, come i PCB ed i metaboliti del DDT.¹⁷ Fenomeni complessi e decisivi per lo sviluppo dell'individuo come la pubertà non hanno certamente bisogno di approcci riduzionisti; tuttavia, il riduzionismo è oramai proprio di un atteggiamento che ignora la componente ambientale. Questa certamente deve essere ancora indagata e caratterizzata; tuttavia, non possono più essere trascurate le indicazioni verso un coinvolgimento degli IE come cofattori che contribuiscono a influenzare alcuni eventi fra loro associati, quali l'incremento ponderale prepuberale, il tempo di pubertà e la maturazione immunitaria e neuroendocrina.^{14,15}

Infine, accanto all'età e al genere – principali determinanti della vulnerabilità a fattori che alterano l'equilibrio endocrino – occorre dare maggiore attenzione alla suscettibilità associata

all'alimentazione e agli stili di vita. Risultati consistenti mostrano, infatti, come l'apporto di specifici nutrienti e componenti alimentari (antiossidanti, elementi in traccia) possa modulare la risposta dell'organismo agli IE, e come questo non avvenga necessariamente in senso protettivo, come per esempio nel caso dei fitoestrogeni: su questo argomento l'ISS ha organizzato il nuovo database EDID (*Endocrine disrupting chemicals – Diet Interaction Database*, <http://www.iss.it/inte>).¹⁸

La ricerca deve fare un salto di qualità

In questo momento è necessario che la ricerca sugli IE, in Italia e in Europa, faccia un salto di qualità: le conoscenze sviluppate in ambito tossicologico debbono tradursi in strumenti atti alla valutazione del rischio e alla prevenzione.¹ Occorre delineare approcci che permettano di integrare le diverse fonti di dati (per esempio i dati del monitoraggio sugli alimenti con quelli ambientali), in modo da offrire uno scenario realistico dell'esposizione complessiva a determinati gruppi di inquinanti nel contesto nazionale, regionale o locale; nel contempo, occorre potenziare la raccolta epidemiologica di dati su alcune patologie critiche, quali ipospadia/criptorchidismo, telarca/ginecomastia, tumore pericolare, endometriosi. La misura della contaminazione ambientale e delle catene alimentari è il primo passo per la valutazione del rischio. Tuttavia, l'accumularsi delle misure, ancorché accurate, ha un valore solo parziale se non accompagnato da *biomarker*, intesi e utilizzati sia come indicatori di un'esposizione biologicamente attiva sia come predizione precoce di un possibile rischio per la salute.² Molto rimane da fare per la caratterizzazione e lo sviluppo di *biomarker* per gli IE, sostanze con effetti complessi, imperfettamente noti, e a lunga latenza. In questo ambito, il progetto pilota PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>), finanziato dal Ministero dell'ambiente e sostenuto dal WWF, può rappresentare un passo in avanti verso un approccio interdisciplinare alla valutazione del rischio, che lega la misura della dose interna di IE con un insieme di *biomarker* sia clinici e di medicina riproduttiva, sia associati all'azione cellulare e molecolare degli IE. In conclusione, la ricerca sugli IE potrebbe rappresentare una componente di punta in quel processo di prevenzione traslazionale che mira a tradurre gli incrementi di conoscenze in termini di definizione di priorità e strategie di intervento.

Alberto Mantovani, Cinzia La Rocca, Francesca Maranghi

Tossicologia alimentare e veterinaria, Dipartimento di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare, Istituto superiore di sanità, Roma

Corrispondenza: Alberto Mantovani, Tossicologia alimentare e veterinaria, Dipartimento di sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare, Istituto superiore di sanità, viale Regina Elena 299, 00161 Roma, tel. 06 49902815-2658; e-mail: alberto.mantovani@iss.it

Bibliografia

1. Comitato nazionale biosicurezza e biotecnologie. *Sorveglianza dell'esposizione a interferenti endocrini*. 2007. http://www.iss.it/binary/intel/cont/inferferenti_endocrini.1173087840.pdf

2. Mantovani A, Maranghi F, La Rocca C, Tiboni G, Clementi F. The role of toxicology to characterize biomarkers for agrochemicals with potential endocrine activities. *Reprod Toxicol* 2008; 26: 1-7.
3. Mantovani A. Risk assessment of endocrine disrupters. The role of toxicological studies. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1076: 239-52.
4. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disrupting chemicals in gynecology. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 59-72.
5. Mantovani A. Contaminanti negli alimenti per l'infanzia: valutazione dei possibili rischi. In Figà-Talamanca I, Mantovani A (eds). *Ambiente e infanzia in Italia*. Roma, Verduci, 2004.
6. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis' - where do we stand now? *Int J Androl* 2003; 26: 2-15.
7. Giordano F, Carbone P, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Figà-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 22: 249-60.
8. Wirth JJ, Rossano MG, Potter R. A pilot study associating urinary concentrations of phthalate metabolites and semen quality. *Syst Biol Reprod Med* 2008; 54: 143-54.
9. Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I et al. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008; 23: 1708-18.
10. Foster PM. Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Androl* 2006; 29: 140-47.
11. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20: 2325-29.
12. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 2004; 51: 165-69.
13. Calamandrei G, Mantovani A. SCALE: un'iniziativa europea per la prevenzione dei rischi per la salute dei bambini. Il Contributo dell'ISS. *Notiziario ISS* 2004; 17(11): 3-7.
14. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A. *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. 2005, Rapporto Istituzionale 05/35.
15. Buck Louis GM, Gray LE Jr, Marcus M, et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics* 2008; 121 (Suppl 3): S192-207.
16. Colón I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 895-900.
17. Vasiliu O, Muttineni J, Karmaus W. In utero exposure to organochlorines and age at menarche. *Hum Reprod* 2004; 19: 1506-12.
18. Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals -Diet Interaction Database). *Annali dell'Istituto superiore di Sanità* 2008; 44: 57-63.