

Perchè ci preoccupano gli Interferenti Endocrini ?

Alberto Mantovani

Dir. Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria

Dip. Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare

Istituto Superiore di Sanità, Roma.

alberto.mantovani@iss.it

Sito web “Interferenti endocrini” www.iss.it/inte

Sito web PREVIENI www.iss.it/prvn

In primo luogo perché sono

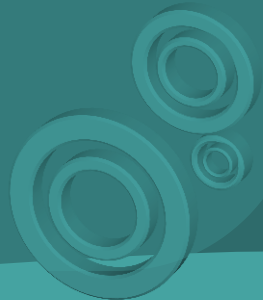
Un RISCHIO EMERGENTE

cioè un rischio NUOVO

O meglio, che si presenta con ASPETTI NUOVI

(ad es., sostanze che mostrano un'inattesa esposizione diffusa o effetti inattesi e “non convenzionali” come *accendere o spegnere* segnali ormonali

Un Rischio Emergente richiede
NUOVI APPROCCI



Evidenze consolidate (www.iss.it/inte)

Cosa sono ?

- Gli IE sono sostanze in grado *di interferire con il* corretto funzionamento del sistema endocrino alterandone il naturale *equilibrio* (la rete di segnali).

Come agiscono?

- Possono “*accendere*”, “*spegnere*” o modificare i segnali che gli ormoni portano, influenzando così le normali funzioni dei tessuti e degli organi.
- Si legano ai recettori nucleari (estrogeni, androgeno,..)
- Alterano la sintesi od il metabolismo ormonali (es., ormoni tiroidei)

I meccanismi sono importanti perché definiscono il tipo di effetti e chi è vulnerabile



BRUTTI SPORCHI E CATTIVI

BRUTTI perché difficili da valutare per gli aspetti tossicologici

- Molteplicità di bersagli del sistema endocrino
- Effetti a lungo termine sullo sviluppo

SPORCHI perché possono bioaccumulare nel corso dell'esistenza (la mia contaminazione comincia in utero e prosegue con l'allattamento..)

CATTIVI perché *insidiosi*

esposizione ripetuta/prolungata, ad es.

livelli sierici nella maggioranza dei soggetti

di **IE non persistenti** (Bisfenolo A, ftalati: vie di **esposizione multiple** attraverso l'ambiente e gli alimenti)



Fuori I nomi ! Gli IE dai campi alla casa

Il “contesto di vita” degli organismi produttori di alimenti

Contaminanti persistenti

Noti PCB, diossine, cadmio, arsenico..ed emergenti: PBDE, PFOS/PFOA bioaccumulo in organismi animali e vegetali

I trattamenti agricoli

Pesticidi, antiparassitari

(ad es. dicarbossimidi, triazoli, ETU):

molto attivi, ma anche controllati

L'ambiente indoor

additivi nei prodotti per la cura personale e nelle plastiche, sostanze ignifughe (ad es. paraben, bisfenolo A, ftalati, PBDE) esposizione diffusa, non ben controllati, numerose incertezze



Perché ci preoccupano ? *Tossicologia*

Un bersaglio, molteplicità di effetti

Ad es. Inibizione dell'attività della tiroide: feto, bambino: crescita, sviluppo SNC

donna in età fertile: infertilità, abortività

adulto: ipotiroidismo, gozzo... **a seconda di età/genere**

• Effetti a lungo termine sullo sviluppo

Sindrome da disgenesia testicolare

esposizione in utero a estrogeni/antiandrogeni: infertilità, tumore al testicolo nell'adulto

Nostri studi sperimentali (roditori): esposizione *in utero* a dosi “non tossiche” (DEHP, pesticidi) = organismo giovane/adulto: sistema riproduttivo M/F, tiroide, bilancio neuroendocrino, metabolismo epatico

(Maranghi *et al.*, 2007; Tait *et al.*, 2009; De Angelis, Tassinari *et al.*, 2009; Maranghi, Lorenzetti *et al.*, 2010)



Perché ci preoccupano ? *Esposizione*

Nuovi contaminanti che bioaccumulano: PFOS, PFOA

Non lipofilità ma legame a proteine pesce, molluschi, crostacei, fegato (PFOS soprattutto), anche polvere domestica (PFOA) (EFSA, 2008)

Biomonitoraggio: contaminazione “a chiazze” molto variabile
alti livelli di PFOS nei soggetti infertili (La Rocca et al., 2012)

Esposizione aggregata e continua da usi molteplici (ad es., BPA)

Esposizione combinata a sostanze con analogo bersaglio

Imponente lavoro EFSA in corso sulla presenza di multiresidui di pesticidi

Compresenza di contaminanti che bioaccumulano: ad es., i PCB possono dividersi in tre gruppi con analoghi meccanismi (Tait et al., 2012)



Perché ci preoccupano ? *La vulnerabilità del nostro organismo*

Molti IE sono stati collegati con effetti negativi riguardanti **Sviluppo e salute riproduttivi maschili** (ipospadia, criptorchidismo, infertilità maschile) **e femminili** (abortività, endometriosi) (Caserta et al., 2008, 2011)

Disturbi pediatrici (sviluppo neurocomportamentale, pubertà precoce) (Maranghi e Mantovani, 2012)

Maggiore incidenza e/o progressione di patologie endocrino-metaboliche (disturbi tiroidei, diabete di tipo 2, e alcuni tipi di cancro; testicolo, mammella..)

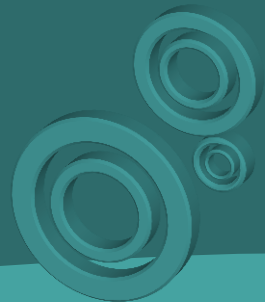
Nuovi studi = bersagli sinora trascurati: prostata (Lorenzetti et al. 2010); metabolismo energetico (sindrome metabolica?) (Maranghi, Lorenzetti et al., 2010)

Importanza della finestra di suscettibilità e della protezione della generazione futura (Frazzoli et al., 2009)

Interferenti Endocrini (IE):

DEFINIZIONE UFFICIALE EUROPEA DEL 1996

E DOPO 16 ANNI
SONO ANCORA EMERGENTI?



Deve EMERGERE il passaggio

Dalla Conoscenza
all'Analisi del Rischio

In primo luogo

Un approccio per

Identificare gli IE

non ancora noti e **definire** le

sostanze prioritarie (Lorenzetti et al., 2012),

e poi ancora



Possibili passi avanti

Integrare nuovi aspetti nella valutazione del rischio

- La soglia mirata al gruppo di popolazione più vulnerabile (la/e “finestra/e di suscettibilità”)
- Nuovi effetti e meccanismi nei test tossicologici per identificazione/caratterizzazione del pericolo
- Effetti additivi (pesticidi, contaminanti persistenti..)

Il biomonitoraggio ecosistemi/animali/uomo

- Integrare dati di esposizione e di effetto (*non sprecare risorse su misure e basta*) (Mantovani et al., 2008)
- Sistemi innovativi di allerta precoce (Frazzoli et al., brevetto ISS BEST)
- Valorizzare i dati negativi! (non tutto è prioritario, non tutto fa male)



Possibili passi avanti

Il principio di sostituzione (REACH)

- Sostanze oramai sul banco degli accusati, ma utili (additivi nelle plastiche!)
- Una strategia per l'identificazione comparativa di sostanze con caratteristiche tecnologiche accettabili e minore tossicità: serve una batteria di test!

Il controllo e l'innovazione

- Aggiornare i controlli sulla base della valutazione del rischio
- Aggiornare, *non moltiplicare* i controlli e soprattutto nuovi processi produttivi *più sicuri*

Un esempio è lo sviluppo di mangimi vegetali che riducono il bioaccumulo di IE (PCB, PBDE..) nel pesce (progetto AQUAMAX, www.aquamaxip.eu)



2008-9 ISS-INBB censimento della ricerca sugli IE

2009 Workshop Nazionale (Focus su sicurezza alimentare e effetti comportamentali) (v. Rapp. IstiSan 2010)

2011 Workshop nazionale progetto PREVIENI (premio ai giovani ricercatori U35)

Il sito ISS mantiene aggiornato un database pubblico sulla ricerca italiana sugli IE

Il ventaglio di competenze (ed eccellenze) è disponibile

Valutazione del rischio/biomonitoraggio/ aggiornamento dei controlli/innovazione nonché *comunicazione/capacitazione*

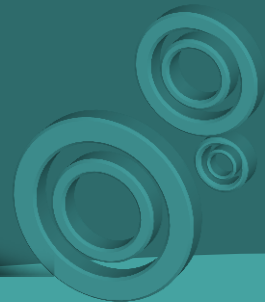
Come raccomandano i due documenti sugli IE del CNBB-SV (2007, 2010)



Concludendo

Creare una rete nazionale scientifica a sostegno della gestione e riduzione dei rischi da IE ed altri contaminanti emergenti

Si può fare



**Fatti non foste a viver come bruti,
ma per seguir virtute e canoscenza**

