

Gli xenobiotici a potenziale attività endocrina (Interferenti Endocrini): un problema sanitario emergente.

Alberto Mantovani - Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale- Istituto Superiore di Sanità, Roma

Negli ultimi anni la ricerca in campo tossicologico e le agenzie preposte alla regolamentazione delle sostanze chimiche (Unione Europea, O.E.C.D., W.H.O) hanno mostrato un crescente interesse nei confronti della caratterizzazione di possibili danni a lungo termine per la riproduzione e lo sviluppo; in particolare, gli xenobiotici con potenziale attività endocrina o interferenti endocrini (IE) (Endocrine Disrupting Chemicals, Endocrine Disrupters) sono stati identificati quali possibili fattori di rischio prioritari (European Commission, 2001; Menditto e coll., 1997; Neubert, 1997). Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale di interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi (recettoriali, metabolici, ecc.). L'omeostasi degli steroidi sessuali e della tiroide sono i principali bersagli degli effetti degli IE; è inoltre riconosciuto che il bersaglio biologico più sensibile è la salute riproduttiva, considerata come un continuum che dalla produzione di gameti sani e la fecondazione attraversa lo sviluppo intrauterino e postnatale della generazione successiva (Mantovani e coll, 1999): una particolare attenzione va attribuita alla valutazione dei rischi per l'infanzia, dato il ruolo fondamentale della omeostasi del sistema endocrino nelle prime fasi della vita (Mantovani, 1999).

Tra gli IE che interferiscono con gli steroidi sessuali i principali sono contaminanti alogenati persistenti (DDT e suoi metaboliti, diossine, policlorobifenili) (Scientific Committee on Food, 2000, 2001), diversi antiparassitari, pesticidi e biocidi (ad es., clororganici, stannorganici, imidazoli, triazoli, triazine), e sostanze di uso industriale (diversi composti fenolici, e ftalati); recentemente stanno suscitando attenzione anche gli effetti endocrini di alcune sostanze (ad es., paraben) presenti in cosmetici ed altri prodotti di uso personale (Oishi, 2002) nonché di metalli, ad es. i composti di arsenico (Tseng et al., 2002). Alcuni di questi composti inibiscono l'attività e/o la sintesi di ormoni steroidi, ad es., gli effetti antiestrogeni di diossine e triazoli e quelli antiandrogeni di fungicidi quali vinclozolin e linuron, mentre le triazine interferiscono con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi; altri invece hanno un'azione simil-ormonale (c.d. xenoestrogeni, come alchilfenoli e bisfenolo A) (Scientific Committee on Food, 2002). Tuttavia, queste distinzioni non vanno prese in maniera eccessivamente rigida: recenti studi mostrano infatti come il tipo di effetti indotti da alcuni IE possano variare con il sesso e l'età dell'organismo esposto (Pryor e coll., 2000).

Infine, tra gli IE tireostatici la priorità va attribuita a pesticidi e biocidi (ad es., etilene-bisditiocarbammati) ed inoltre ad alcuni clorurati persistenti (policlorobifenili) e composti industriali (ad es., ritardanti di fiamma polibromurati, resorcinolo) (Hallgren & Darnerud, 2002).

È opportuno ricordare che possono considerarsi IE anche sostanze diverse dai tipici contaminanti ambientali e/o alimentari. Tra questi gli anabolizzanti zootecnici, vietati nella Unione Europea (European Commission, 2002); farmaci ad azione ormonale che possono essere importanti, ad es., per l'esposizione lavorativa di operatori sanitari o per il passaggio transplacentare o nel latte materno; sostanze del mondo vegetale quali tossine algali, micotossine (ad es. zearalenone) e soprattutto i fitoestrogeni. Questi ultimi (isoflavoni, lignani, ecc.) sono presenti soprattutto in alcuni alimenti, come la soia, e agiscono soprattutto come deboli agonisti del recettore estrogeno beta: mentre si ritiene che una buona assunzione alimentare di fitoestrogeni possa essere un fattore protettivo contro alcuni tumori (ad es., mammella, prostata) e patologie della menopausa (ad es., osteoporosi), sussistono perplessità riguardo all'esposizione a dosi elevate soprattutto durante la gravidanza o la prima infanzia, ad es. attraverso l'uso di integratori o latti artificiali a base di soia (Skibola & Smith, 2000; Stark & Madar, 2002).

Diversi fattori contribuiscono alla importanza attribuita agli Interferenti Endocrini:

1. la insufficienza degli approcci tossicologici disponibili per una caratterizzazione adeguata dei rischi. Attualmente, infatti, la OECD è impegnata in un intenso sforzo per la validazione di nuovi test sperimentali e per il miglioramento di quelli esistenti, specificamente mirato alla valutazione degli effetti endocrini (Kanno e coll., 2001);
2. la possibile esposizione combinata a diverse classi di IE attraverso l'ambiente e gli alimenti, che non consente di escludere effetti additivi o sinergici;
3. la potenziale correlazione, suggerita da studi epidemiologici, fra esposizione ambientale e/o lavorativa a IE e patologie umane, tra cui infertilità maschile, abortività precoce, patologie uterine (ad es., endometriosi), malformazioni dell'apparato riproduttivo (ad es., ipospadia e criptorchidismo), aumentata

suscettibilità ai tumori del testicolo e di altri tessuti bersaglio (Amaral Mendes, 2002) e ritardi dello sviluppo infantile (Faroon et al., 2001). Per quanto riguarda i composti potenzialmente tireostatici, il workshop organizzato nel giugno 2001 dalla Commissione Europea ha sottolineato l'urgenza di un incremento di conoscenze per valutare un eventuale impatto sulla salute umana (European Commission, 2001). Inoltre, saranno di grande interesse ulteriori dati sulla possibile associazione fra specifici IE ed altre patologie su base endocrino-metabolica (Baccarelli et al., 2000)

In conclusione è necessario che i risultati di attività di ricerca multidisciplinari vengano utilizzati per selezionare le priorità delle attività di prevenzione e regolamentazione. In particolare è necessario:

- a. elaborare ed ottimizzare modelli sperimentali per lo studio degli effetti di IE e per caratterizzarne i meccanismi di azione;
- b. identificare e validare biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità per valutare le possibili correlazioni fra esposizioni a IE e patologie umane.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Amaral Mendes J.J. (2002) The endocrine disrupters: a major mediocal challenge. *Food and Chemical Toxicology* 40: 781-8.
- Baccarelli A, Pesatori AC, Bertazzi PA. (2000) Occupational and environmental agents as endocrine disruptors: experimental and human evidence. *Journal of Endocrinological Investigations* 23: 771-81
- European Commission (2001) European Workshop on Endocrine Disruptors (Aronsborg, 18-20 June 2001).
[Visualizza documento in PDF](#)
- Faroon O, Jones D, de Rosa C. (2001) Effects of polychlorinated biphenyls on the nervous system. *Toxicology and Industrial Health* 16: 305-33
- Hallgren S, Darnerud PO (2002) Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), polychlorinated biphenyls (PCBs) and chlorinated paraffins (CPs) in rats-testing interactions and mechanisms for thyroid hormone effects. *Toxicology* 177: 227-43.
- Kanno J., Onyon L., Haseman J., Fenner-Crisp P., Ashby J., Owens W.; The Organisation for Economic Co-operation and Development (2001) The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase 1. *Environmental Health Perspectives* 109: 785-94.
- Mantovani A. (1999) Definizione di limiti massimi di residui negli alimenti: criteri per assicurare una adeguata protezione nei confronti dell'infanzia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 12(9): 5-8.
- Mantovani A., Stazi A.V., Maranghi F., Macrì C., Ricciardi C. (1999). Problems in testing and risk assessment of endocrine disrupting chemicals with regard to developmental toxicology. *Chemosphere* 39: 1293-300.
- Menditto A., Caroli S., Di Domenico A., Mantovani A., Silvestroni L., Spagnolo A., Traina M.E., Alleva E. (1997) Gli "endocrine disruptors": un problema emergente nel campo della sicurezza dei composti chimici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, 10(2): 1-7.
- Neubert D.97) Vulnerability of the endocrine system to xenobiotic influence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 26: 9-29.
- Oishi S. (2002) Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food and Chemical Toxicology*, 40: 1807-13.
- Pryor J.L., Hughes C., Foster W., Hales B.F., Robaire B. (2000) Critical windows of exposure for children's health: the reproductive system in animals and humans. *Environmental Health Perspectives* 108 (Suppl.3): 491-503.
- Scientific Committee on Food (2000) Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food.
[Visualizza documento in PDF](#)
- Scientific Committee on Food (2001) Opinion on the risk assessment of dioxins and dioxin-like PCBs in food. (update based on the new scientific information available since the adoption of the SCF opinion of 22 November 2000).
[Visualizza documento in PDF](#)
- Scientific Committee on Food (2002) Opinion on Bisphenol A.
[Visualizza documento in PDF](#)

- Skibola C F & Smith MT (2000) Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine* 29: 375-83.
- Stark A, Madar Z. (2002) Phytoestrogens: a review of recent findings. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 15: 561-72.
- Tseng CH Tseng CP, Chiou HY, Hsueh YM, Chong CK, Chen CJ. (2002) Epidemiologic evidence of diabetogenic effect of arsenic. *Toxicology Letters* 133: 69-76