



Il punto sugli impatti sanitari del Comitato nazionale per la Biosicurezza di Palazzo Chigi

Interferenti endocrini al check

Tutti i rischi legati a una settantina di contaminanti diffusi nell'ambiente

DI ANDREA LENZI*

Gli Interferenti endocrini sono sostanze ubiquitarie, ampiamente diffuse: nel suolo, nell'aria, fra oggetti, indumenti, alimenti di uso comune e con cui veniamo in contatto quotidianamente vanno a interferire con il sistema endocrino, impadronendosi di alcune funzioni fondamentali del nostro organismo, che ne farà le spese negli anni successivi all'esposizione. Sono quasi una settantina i contaminanti ambientali che alterano la funzione del sistema endocrino, e quasi 600 le sostanze dello stesso tipo sospettate di effetti avversi sulla salute, dalla difficoltà di apprendimento alla femminilizzazione del sesso maschile, androgenizzazione di quello femminile, sterilità.

Endocrinologia ambientale nuovo settore di indagine

I più noti: gli idrocarburi policiclici aromatici (reperibili in gas di scarico, fumo di sigaretta, carne alla griglia, alimenti affumicati); il benzene (gas di scarico, sigarette, fumo di incendi e residui agricoli); la diossina generata dalla combustione di rifiuti soprattutto plastici, temibile in quanto contamina anche prodotti alimentari (latte, burro, i pesci grassi), il bisfenolo A e l'iperfluorato (in fibre tessili e pellame, schiume

antincendio, cosmetici, giocattoli, bottiglie, attrezzature sportive, dispositivi medici e odontoiatrici, lenti per gli occhiali, supporti ottici, caschi di protezione e otturazioni dentarie, rivestimento di lattine per alimenti e bevande). Tracce di oclifenolo e nonifenolo sono state riscontrate in sei tipi di pesce pescato nel Mar Tirreno (pannocchia, polpo, acciuga, sgombero, sarago, mormora, triglia e tonno). E ancora i policlorobifenili (reperiti in latte, burro, uova pesce), gli alchilfenoli (in shampoo, cosmetici, saponi, detersivi, prodotti

ortofrutticoli, confezionati in plastiche e pellicole), il dietilesilftalato (nei cartoni per asporto delle pizze, prodotti plastici), l'acido perfluorotetanoico (nel teflon e nelle pentole e padelle anti-aderenti) e un mix di ftalati, formaldeide, metalli pesanti, solventi e coloranti (nei tessuti).

Per questo gli "Interferenti endocrini" (Endocrine disrupting chemicals) rappresentano un capitolo fondamentale dell'Endocrinologia 2.0, il nuovo orizzonte dell'Endocrinologia che ho proposto alla comunità endocrinologica durante la mia presidenza. L'Endocrinologia ambientale è un nuovo settore di studio, importantissimo, in quanto ancora in parte oscuro

e sconosciuto. Una nuova frontiera, su cui fare chiarezza, senza allarmismo ma con fermezza e trasparenza. L'Endocrinologo ha oggi il compito non solo di "curare" ma anche di "proteggere" il complesso colloquio fra ormoni e cellule all'interno dell'organismo. Proprio sulle innovazioni in campo degli interferenti endocrini si sono succedute le molteplici e articolate comunicazioni della giornata dedicata.

Il ventaglio di problematiche riguardanti queste sostanze è stato affrontato e sviscerato in modo organico per la prima volta presso la Presidenza del Consiglio dei ministri, nel corso del primo meeting del Club di Endocrinologia ambientale della Società italiana di Endocrinologia (Sie) promosso dal Comitato nazionale per la Biosicurezza, le biotecnologie e le scienze della vita (Cnbbsv), l'organismo di supporto della Presidenza del Consiglio dei ministri con il compito di assicurare il coordinamento, l'armonizzazione e l'integrazione di programmi, iniziative e attività dei ministeri, degli Enti e degli Organismi pubblici e privati operanti nel settore delle biotecnologie e appunto della biosicurezza.

Assieme ad Anna Maria Colao, coordinatrice del Club Sie, abbiamo inaugurato l'evento chiarendo alcuni aspetti critici del problema.

Il Congresso sulla Endocrinologia ambientale ha poi visto alcuni interventi istituzionali dei rappresentanti del

l'Istituto superiore di Sanità, Enea e ministero dell'Ambiente che hanno illustrato le posizioni del Governo italiano sul tema della regolamentazione degli interferenti endocrini e i progetti portati avanti in questo campo presso le istituzioni nazionali ed europee. A seguire, una serie di interventi di esperti della Sie sull'impatto dell'esposizione agli Interferenti Endocrini nella varie fasi della vita a partire dall'esposizione prenatale fino alla vita adulta, su determinate patologie endocrine. È stata analizzata l'influenza degli interfe-

Studio sulla fertilità maschile e i danni causati dall'esposizione

Di estremo interesse è il fatto che l'evento ha ospitato le relazioni di giovani endocrinologi under 40, che hanno presentato i risultati di ricerche estremamente innovative. Gli argomenti hanno abbracciato una serie di tematiche attuali e altamente dibattute percorrendo i vari capitoli dell'endocrinologia.

Partendo dall'ipofisi, il centro regolatore del sistema endocrino, sono stati proposti gli

effetti di inquinanti ambientali quali gli idrocarburi sulla secrezione dell'ormone GH in cellule di adenoma ipofisario GH-secermente di ratto.

Le novità in ambito tiroideo hanno riguardato i risultati di uno screening sulle patologie tiroidee nella "Terra dei Fuochi", studio prodotto da un singolo centro ad Acerra e lo studio di alcuni possibili fattori ambientali correlati al rischio di sviluppare uno dei più tumori tiroidei aggressivi e il carcinoma midollare della tiroide.

Per quanto concerne le patologie endocrine correlate al metabolismo glicolipidico, gli studi presentati hanno analizzato molteplici aspetti:

- la concentrazione di oronoclorurati e la loro correlazione con le abitudini alimentari di una coorte di militari;
- la aumentata sensibilità al nickel in una popolazione italiana sovrappeso e obesa.

In particolare, il paziente con alterazioni del metabolismo glicolipidico, ovvero il paziente affetto da diabete mellito e/o obeso costituisce una grande fetta dei pazienti che si rivolgono all'endocrinologo. Tali soggetti presentano un aumentato rischio cardiometabolico, che è stato analizzato in correlazione con l'in-

quinamento da materiale particolato ambientale.

Sempre nella sessione presentata dai giovani, nel mirino il rapporto fra Interferenti endocrini, infertilità e rischi relativi alla fecondazione e all'esposizione materna durante la gravidanza. Oggetto di studio:

- il "cadmio", interferente endocrino capace di modificare i livelli del recettore per gli ormoni estrogeni e la sintesi di particolari sostanze ad azione "infiammatoria";
- il rapporto fra ambiente e fertilità maschile, presentato con i risultati ottenuti da uno studio osservazione sulla qualità seminale di giovani maschi della Regione Campania; l'analisi delle concentrazioni di metalli pesanti nel liquido seminale e le conseguenti ripercussioni sui parametri di fertilità maschile, confrontando nello stesso territorio siciliano un'area industriale e un'area rurale.

E ancora, sono stati presentati gli interessantissimi risultati ottenuti in un centro romano analizzando l'esposizione a Interferenti endocrini, la qualità del liquido seminale e le abitudini alimentari in un gruppo di pazienti affetti da tumore testicolare.

A chiudere il convegno la lettura magistrale su Interferenti endocrini e Circuiti neuroendocrini di **Giancarlo Panzica**, direttore del dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino e responsabile del gruppo di ricer-

GLI SCENARI DI SALUTE PUBBLICA

Inquinamento antropico e tumori dell'ipofisi

DI SALVATORE CANNAVO*



L'acromegalia, una rara malattia causata da tumori della ghiandola ipofisi che producono eccessive quantità di ormone della crescita (GH), è significativamente più frequente in un'area della Provincia di Messina identificata dal ministero dell'Ambiente e della tutela del territorio e del mare come "Sito di bonifica di interesse nazionale" (Sin) per la presenza di inquinanti ambientali soprattutto di origine industriale. In quest'area, infatti, la prevalenza di acromegalia è più che doppia (oltre 210 casi per milione di abitanti) rispetto sia al restante territorio messinese che ad altre Nazioni europee e agli Stati Uniti d'America (60-80 casi).

È quanto dimostrato da uno studio pubblicato dal nostro gruppo di ricerca nel 2010, ma che ha trovato recenti conferme anche grazie alla collaborazione con i ricercatori di altre università italiane e del Cnr. Infatti, la percentuale di pazienti affetti da acromegalia che provengono da aree Sin di diverse Regioni italiane risulta sorprendentemente elevata e non giustificabile sulla base dei meccanismi patogenetici fino a oggi conosciuti. Inoltre, tali ricerche hanno dimostrato che l'esposizione ad alcuni inquinanti ambientali largamente diffusi nell'ambiente in cui viviamo, quali gli idrocarburi (per esempio il benzene), gli ftalati o i policlorobifenili, potrebbe favorire lo sviluppo di tumori ipofisari più aggressivi e più attivi anche dal punto di vista della secrezione ormonale, oltre che più resistenti ad alcuni farmaci frequentemente utilizzati per la loro cura.

L'evidenza forse più interessante fornita da studi recenti consiste nell'individuazione di alcune caratteristiche genetiche sufficientemente

diffuse nella popolazione, che sembrano predisporre agli effetti dannosi causati dagli inquinanti ambientali, definiti anche interferenti endocrini proprio per la loro capacità di alterare le funzioni ormonali. Tali effetti sarebbero riconducibili, almeno in parte, al ruolo patogenetico di una proteina (il recettore per gli idrocarburi arilici o Ahr), presente all'interno delle cellule di numerosi tessuti dove normalmente svolge sia funzioni antitumorali che di detossificazione di numerosissimi interferenti endocrini, ma che è risultata meno attiva in molti tumori ipofisari GH-secerenti, soprattutto se invasivi o aggressivi. In alcuni pazienti con acromegalia, infatti, l'efficienza di Ahr è compromessa in presenza di varianti del gene che codifica per questo recettore citoplasmatico o di mutazioni di un gene codificante per una proteina (Aip) che stabilizza Ahr e ne riduce la degradazione. Infatti, quando tali modificazioni genetiche determinano direttamente o indirettamente una riduzione della concentrazione intracellulare o dell'efficienza di Ahr, l'esposizione prolungata a specifici interferenti endocrini - causando un maggiore consumo o una minore emivita del recettore - potrebbe ridurre ulteriormente la disponibilità, compromettendo anche le sue proprietà antiproliferative, proapoptiche e antitumorali.

Analogue funzioni di Ahr sono state individuate in cellule sia sane che tumorali di molti organi, e sono state chiamate in causa anche nella patogenesi di altri tumori potenzialmente indotti dall'esposizione a interferenti endocrini. Tuttavia, il ruolo di Ahr appare estremamente specie-, organo- e interferente-specifico, così che la traslazione dei risultati scientifici da un



ca di Neuroendocrinologia. Panzica ha sottolineato come il sistema neuroendocrino costituisca il punto di scambio fra sistema nervoso centrale e azione ormonale, rappresentando quindi un bersaglio sensibile per gli interferenti endocrini. Lo studio presentato è stato condotto su vari modelli animali. In particolare sono stati esaminati gli effetti del bisfenolo A (BPA) - componente diffusissimo e contenuto nelle plastiche e nella maggior parte dei prodotti industriali - sul differenziamento di alcuni circuiti cerebrali coinvolti nel controllo della riproduzione, del comportamento sessuale e del controllo energetico. Sono inoltre stati presentati gli effetti della tributilina - composto organostannico a larga diffusione, presente nei Pvc e nei pesticidi - sui circuiti di controllo del comportamento di assunzione del cibo e del me-

tabolismo energetico. La panoramica complessiva evidenzia come l'inquinamento ambientale e la diffusione di sostanze che interagiscono negativamente con il sistema ormonale abbia "disseminato" molteplici rischi con possibili conseguenti danni funzionali delle più fini regolazioni del sistema endocrino: la patologia ipofisaria, la patologia benigna e maligna tiroidea, la fertilità maschile e femminile, la sindrome metabolica, il sistema neuroendocrino diffuso. È questa una nuova frontiera degli studi endocrinologici: potremmo dire che ci trovia-

mo di fronte a un fenomeno per cui la tanto amata "madre terra", con queste numerosissime sostanze a funzione simil-ormonale, che noi stessi produciamo e immettiamo nell'ambiente, se non gestito e controllato, potrebbe lentamente modificare funzioni vitali della specie umana!

* presidente Comitato di Biosicurezza, biotecnologie e scienze della vita della Presidenza del Consiglio e presidente della fondazione Ricerca della Società italiana di Endocrinologia

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Siti di consultazione sul tema

http://presidenza.governo.it/biotecnologie/documenti/INTERFERENTI_ENDOCRINI_2016.pdf
<http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/cnt/endocrinologia-ambientale.asp>

contesto biologico a un altro appare a volte azzardato o irrealizzabile. Non meno importante, anche ai fini della oncogenesi, è il ruolo di Ahr nella regolazione della risposta immunitaria - in particolare per la sintesi di alcune citochine proinfiammatorie - indotta dall'esposizione cronica a inquinanti ambientali.

D'altra parte, almeno 50mila sostanze potenzialmente tossiche per gli organismi viventi sono attualmente riconosciute, e si stima che un migliaio di nuovi composti venga introdotto ogni anno nella produzione industriale mondiale, sebbene in molte nazioni leggi sempre più restrittive cerchino di limitarne o almeno regolarne l'impiego. L'individuazione e la misurazione di tali sostanze sia nell'atmosfera che nel suolo, così come nelle acque, rappresenta una esigenza essenziale per ottenere risultati scientifici affidabili, ma questo obiettivo appare ancora distante.

È necessario, tuttavia, ricordare che decine di sostanze potenzialmente pericolose per la nostra salute sono presenti, anche in elevate concentrazioni, nel nostro ambiente domestico a prescindere dalla vicinanza a insediamenti industriali. Si tratta, in molti casi, di sostanze che compongono oggetti di uso corrente o che sono regolarmente alla portata soprattutto dei più piccoli. A conferma di ciò, un recente studio condotto su gatti acromegali ha dimostrato elevate concentrazioni ematiche di alcuni Pcb e dei loro metaboliti rispetto a un gruppo di controllo, avvalorando l'ipotesi di un alterato meccanismo di detossificazione.

Come sottolineato anche dagli autori della ricerca, i gatti rappresentano un modello di studio traslazionale ideale per conoscere gli effetti

degli interferenti endocrini nell'uomo, in quanto vivono nel nostro stesso ambiente e hanno abitudini che li accomunano per certi versi soprattutto ai bambini.

D'altra parte, anche se l'uso di molte sostanze tossiche è stato bandito o limitato da leggi adottate ormai da molti anni, esse permangono nell'ambiente per un tempo estremamente lungo continuando a rappresentare un potenziale pericolo per la salute pubblica. Inoltre, è necessario ricordare che l'acromegalia è una malattia subdola e lentamente progressiva, e anche per questo motivo è sottostimata. Solitamente viene diagnosticata con notevole ritardo rispetto a quando compaiono i primi segni e sintomi, causati direttamente dalla crescita del tumore intracranico o indirettamente dagli effetti ormonali che si manifestano in tutto il corpo, a iniziare dall'apparato locomotore e cardiovascolare. In Italia, al contrario di molti altri Paesi europei, essa non è riconosciuta come malattia rara e a oggi non disponiamo di un registro nazionale di malattia.

La mancanza di dati epidemiologici certi e di informazioni sul reale inquinamento antropico rendono quindi più difficile l'interpretazione dei dati scientifici, ma gli evidenti effetti patogenetici e le potenziali ricadute sulle modalità di cura rappresentano una forte motivazione ad approfondire il ruolo degli interferenti endocrini nella fisiopatologia ipofisaria.

* professore associato di Endocrinologia, dipartimento di Patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", Università di Messina

© RIPRODUZIONE RISERVATA

PERICOLO STERILITÀ

Il «pollution cocktail» che colpisce le coppie

DI ALBERTO FERLIN *

La fertilità umana sembra in continuo declino, almeno nei Paesi più industrializzati, e in Italia in particolare la denatalità è in progressivo aumento. Al di là di fattori socio-economici, il significato biologico di questo fenomeno non è trascurabile. Nei Paesi occidentali, una coppia su cinque ha difficoltà a procreare in modo naturale: circa il 20% infatti delle coppie viene definita infertile dall'Organizzazione mondiale della Sanità perché dopo un anno di rapporti sessuali non protetti non ha ancora ottenuto una gravidanza. Le cause della infertilità di coppia sono equamente distribuite tra maschi e femmine: circa un terzo delle coppie risulta infertile per problemi maschili, un terzo per problemi femminili e un terzo per cause combinate. Ciò si traduce in un esercito di persone con problemi di ridotta fertilità: circa un milione e mezzo di coppie senza figli, più di 100mila coppie che ogni anno richiedono una consulenza specialistica, 70mila coppie che ogni anno eseguono procedure di procreazione medicalmente assistita. E i figli nati da fecondazione assistita sono ormai quasi il 3% dei nati in Italia.

Ma non è solo il progressivo aumento del ricorso alle tecniche di fecondazione assistita il segno di una riduzione del potenziale di fertilità nelle coppie dei Paesi occidentali. La quantità e qualità degli spermatozoi negli ultimi decenni è peggiorata e sono aumentate alcune patologie del tratto riproduttivo maschile. Queste includono il criptorchidismo, cioè la mancata discesa di uno o entrambi i testicoli nello scroto durante la gravidanza che interessa circa il 3% dei bambini, il tumore del testicolo, che rappresenta il tumore più frequente nei giovani maschi tra i 15 e i 40 anni, l'ipospadia, cioè una malformazione congenita dovuta a un alterato sviluppo dell'uretra. Anche la produzione ormonale del testicolo sembra in declino: i livelli di testosterone degli uomini di oggi sono più bassi di qualche generazione fa e una percentuale importante di uomini ha un ipogonadismo, cioè appunto ridotta produzione di testosterone che a sua volta espone a un aumentato rischio di patologie quali quelle cardiovascolari, obesità, diabete e osteoporosi.

La causa di questo aumento di infertilità maschile e di patologie collegate sono ovviamente molteplici e a volte non ancora chiarite. In questo contesto però, sempre maggiori evidenze sperimentali, cliniche ed epidemiologiche attribuiscono un ruolo importante ai fattori ambientali e agli stili di vita nocivi quali fumo, alcool, droghe e malattie sessualmente trasmesse. L'inquinamento ambientale può sicuramente contribuire alla riduzione della fertilità maschile e della spermatogenesi, così come all'aumento di criptorchidismo e tumore del testicolo. Siamo tutti immersi, mangiamo e respiriamo, in un cocktail in cui diossine, pesticidi, metalli pesanti, componenti plastici e additivi per l'agricoltura si accumulano nell'aria e nella catena alimentare. Alcuni componenti di queste sostanze hanno un chiaro effetto negativo sul sistema riproduttivo in studi sperimentali su animali, mentre le evidenze sull'uomo sono meno chiare, ma comunque presenti. Molte di queste sostanze agiscono come distruttori, o interferenti, ormonali. Agiscono cioè sul sistema endocrino perché assomigliano agli ormoni naturali che regolano lo sviluppo del testicolo e la differenziazione sessuale, così come la produzione degli spermatozoi e del testosterone. Il normale sviluppo e funzionamento del testicolo infatti richiede un fine bilanciamento tra gli

ormoni "maschili", cioè il testosterone, e quelli "femminili", cioè gli estrogeni.

Se durante la gravidanza, quando gli organi genitali si stanno sviluppando, questo rapporto tra gli ormoni si sbilancia, il testicolo e tutto l'apparato riproduttivo maschile può non formarsi in modo corretto. E ciò si traduce appunto in problemi alla nascita (criptorchidismo, ipospadia) o in età adulta (infertilità, tumore del testicolo, ipogonadismo). Dobbiamo sempre tenere presente infatti che molte delle patologie che vediamo nell'uomo adulto possono avere origine molti anni prima, anche appunto durante la gravidanza.

Gli interferenti endocrini possono però giocare un ruolo negativo su questo fine sistema riproduttivo anche in epoca post-natale, soprattutto durante la pubertà, periodo in cui il sistema ormonale si completa e inizia la produzione degli spermatozoi. Gli interferenti endocrini di origine ambientale, per quanto riguarda le patologie maschili, non fanno altro che alterare la bilancia androgeni/estrogeni agendo in modo simile agli estrogeni o bloccando l'azione del testosterone. Ricordiamo che in questo contesto la definizione di "ambiente" che me-

glio si addice è quella dell'«insieme delle condizioni e delle influenze sotto le quali ogni persona o essere vivente vive e si sviluppa».

I dati sperimentali sugli animali da laboratorio sono abbastanza chiari: l'esposizione durante la gravidanza a interferenti endocrini è in grado di provocare proprio quelle patologie che anche nell'uomo sono in aumento. Si tratta soprattutto di ftalati e bisfenolo utilizzate nei plasticizzanti, diossine, insetticidi. Anche negli animali che vivono in zone particolarmente in-



quinata si sta osservando un aumento di patologie del tratto riproduttivo. Ne sono un esempio gli alligatori che vivono nel lago Apopka in Florida dove si è verificato un inquinamento elevato da parte di Ddt (che agisce come anti-androgeno), che hanno un pene più piccolo e livelli di testosterone più bassi. Anche alcuni pesci ne stanno risentendo e sono sempre più frequenti i casi di femminilizzazione e alterato sviluppo delle gonadi in alcune specie che vivono in acque contaminate da scarichi industriali. Gli orsi polari hanno anch'essi sempre più malformazioni genitali.

Gli studi sperimentali quindi, gli esempi in natura e i dati epidemiologici sull'uomo sembrano indicare un impatto negativo sulla fertilità maschile e sulla salute in generale dell'apparato riproduttivo maschile. Non possiamo però trasferire sic et simpliciter gli esperimenti in laboratorio all'uomo. Nel primo caso infatti si utilizzano dosi molto elevate di singoli composti chimici, mentre noi siamo esposti in un cosiddetto "pollution cocktail" formato da centinaia, migliaia di sostanze ognuna delle quali a livelli estremamente inferiori a quelli utilizzati in laboratorio. E risulta difficile riconoscere il ruolo di ognuna di queste. Certo è che alcuni studi fatti su persone emigrate da un Paese a bassa incidenza di patologie del tratto riproduttivo verso Paesi in cui questa incidenza è molto alta, acquisiscono l'incidenza del Paese nuovo alla seconda o terza generazione. Ciò suggerisce che i fattori ambientali prevalgano su quelli genetici.

* Università di Padova, dipartimento di Medicina - presidente Società italiana di Andrologia e medicina della sessualità (Siams)

© RIPRODUZIONE RISERVATA