



INTERFERENTI ENDOCRINI: DALLA RICERCA ALLA SICUREZZA DEL CONSUMATORE ENDOCRINE DISRUPTORS: FROM RESEARCH TO CONSUMERS'S SAFETY

Alberto Mantovani¹, Stefano Lorenzetti¹, Francesca Baldi¹, Emilio Benfenati², Paolo Bergamo³, Donatella Caserta⁴, Pietro Cozzini⁵, Luigi Montano⁶, Elisa Perissutti⁷

¹ Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione, Sanità pubblica veterinaria (SANS) – Istituto Superiore di Sanità;

² Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"- Milano; ³ Istituto Scienza dell'Alimentazione (ISA)-CNR, Avellino; ⁴ Università degli Studi «Sapienza» di Roma; ⁵ Università degli Studi di Parma; ⁶ Ospedale "San Francesco d'Assisi" - ASL Salerno; ⁷ Università degli Studi "Federico II" di Napoli

GLI INTERFERENTI ENDOCRINI

Gli Interferenti Endocrini (IE) sono un variegato gruppo di sostanze chimiche capaci di indurre effetti avversi sulla salute alterando, attraverso svariati bersagli e meccanismi, il funzionamento del sistema endocrino. La riproduzione, lo sviluppo prenatale e quello infantile, sino alla pubertà, rappresentano le fasi biologiche più vulnerabili agli IE: numerosi dati tossicologici ed epidemiologici associano l'esposizione a IE con l'aumentato rischio di disturbi della salute riproduttiva (maschile e femminile, sia durante lo sviluppo che nell'adulto), nonché dello sviluppo cognitivo e comportamentale, tumori di tessuti a forte regolazione endocrina (testicolo, mammella, ecc.), sindrome metabolica (obesità, diabete mellito). L'esposizione a IE può, quindi, aumentare molti fra i principali problemi sanitari delle società industrializzate.

Gli IE danno adito ad un livello di preoccupazione "equivalente" alle sostanze chimiche identificate come "estremamente preoccupanti" dal programma europeo REACH sulla regolamentazione delle sostanze chimiche.

Data la loro eterogeneità, differenti aspetti e segmenti delle filiere produttive agro-alimentari possono essere particolarmente esposti a IE:

- gli alimenti di origine animale (alcuni pesci, soprattutto se predatori, latte e latticini, ecc.) sono particolarmente vulnerabili ai contaminanti persistenti capaci di bioaccumulo: diossine, policlorobifenili (PCB), ritardanti di fiamma bromurati (PBDE), composti perfluoroalchilici (PFOS e PFOA);
- le modalità d'uso condizionano l'esposizione a pesticidi ed altri composti quali biocidi e antiparassitari usati in zootecnia, quali i etilenebisditiocarbammati (ad es., mancozeb), triazoli, dicarbosimidi;
- gli additivi utilizzati nelle plastiche, come bisfenoli (ad es., bisfenolo A - BPA) e ftalati (ad es., di-etesil ftalato - DEHP) possono contaminare gli alimenti attraverso nastri trasportatori, tubi da mungitura e materiali a contatto con gli alimenti nei contenitori; inoltre, la loro presenza diffusa nell'ambiente di vita (v. Decalogo IE) crea una esposizione aggregata;
- alcune sostanze bioattive "naturali" sono composti indesiderati *tout court* (ad es., la micotossina zearalenone nei cereali), altre (ad es., la genisteina, "fitoestrogeno" della soia) hanno una potenziale attività benefica, ma possono creare problemi per l'esposizione molto elevata attraverso il consumo di integratori alimentari o nutraceutici.

Le attuali conoscenze permettono di identificare gli IE e di avviare restrizioni d'uso (avvalendosi anche di un approccio precauzionale), nonché di informare correttamente i decisori, i mezzi di comunicazione e i cittadini. Tuttavia la valutazione del rischio presenta ancora notevoli incertezze e lacune conoscitive, su cui occorre concentrare gli sforzi della ricerca, in particolare per:

- la difficoltà di definire dosi "soglia" per sostanze chimiche che interagiscono con recettori nucleari, analogamente agli ormoni endogeni, e possono presentare relazioni dose-risposta non lineari;
- la necessità di modelli per valutare esposizioni multiple (ad es., contaminanti persistenti nel pesce, multi-residui di pesticidi nella frutta) e aggregata (da più fonti, alimentari e non, come per ftalati e bisfenoli);
- la diversa suscettibilità in base alla fase di sviluppo, al genere, nonché all'alimentazione (ad es., cruciale l'assimilazione dello iodio per la vulnerabilità agli IE tireostatici come il mancozeb);
- la definizione di biomarcatori predittivi per la sorveglianza e la prevenzione a livello di popolazione attraverso la indispensabile collaborazione fra medici e tossicologi.

LE ATTIVITÀ DELL'ISS: RISULTATI E PROSPETTIVE

L'ISS a partire già dal 2000 (Progetto nazionale pilota, ricerca finalizzata del Fondo sanitario nazionale "Esposizione a xenobiotici con attività endocrina: valutazione dei rischi per la riproduzione e l'età evolutiva", coordinatore Alberto Mantovani, dirigente di ricerca, Dip.to SANS) ha dato impulso alle attività di ricerca e valutazione del rischio in Italia, stimolando una rete di collaborazioni multidisciplinari. A questo si è affiancato il contributo alle attività sugli IE in ambito europeo e internazionale (OECD, FAO, US NIH), dagli interventi ad incontri organizzati dal Parlamento Europeo (2012, 2016) ai workshop per definire criteri di valutazione condivisi ai progetti Horizon2020 (EU-ToxRisk, www.eutoxrisk.eu, sullo sviluppo di strategie tossicologiche basate sulla comprensione dei meccanismi di tossicità e senza l'utilizzo di animali). Risultati importanti sono stati il contributo a definire criteri per identificare gli IE in Europa e per valutare il contributo degli IE alla sindrome metabolica. Le principali attività, appena terminate o in corso, che hanno visto il contributo determinante dell'ISS sono state:

- l'applicazione di strategie *in vitro* basate su marcatori predittivi di effetti *in vivo*, secondo l'approccio concettuale (dagli organelli subcellulari all'organismo) delle Adverse Outcome Pathways. In particolare, le strategie integrate *in silico-in vitro* sono state applicate ad un problema cruciale per la riduzione del rischio: l'identificazione, su solide basi scientifiche, di sostanze alternative a IE largamente utilizzati in prodotti di consumo, sviluppando concretamente il "principio di sostituzione" promosso dal REACH (progetto LIFE-EDESIA, finanziato dal programma europeo LIFE, www.iss.it/life);



- la diffusione di informazioni accurate ed aggiornate attraverso l'area tematica ISS in lingua italiana e inglese (www.iss.it/inte) che al suo interno include EDID, il primo database sulle interazioni fra IE e componenti della dieta (macro- e micro-nutrienti) e la comunicazione del rischio al pubblico come strumento essenziale per ridurre l'esposizione a IE attraverso scelte consapevoli: il Decalogo "Conosci Riduci Previeni" (Min. Ambiente e ISS, con il concorso di esperti universitari) rappresenta la prima iniziativa di un ente pubblico in Europa indirizzata all'empowerment del cittadino;



- il biomonitoraggio integrato (biomarcatori di effetto e di esposizione) che ha fornito i primi dati sui livelli interni complessivi di diversi IE (BPA, DEHP, PFOS/PFOA, PBDE) nella popolazione italiana (progetto PREVIENI, finanziato dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare, www.iss.it/prvn). Recentemente (Marzo 2017), è iniziato un progetto finanziato dal Ministero della Salute su IE, status nutrizionale e salute riproduttiva nei giovani adulti, in collaborazione con la rete EcoFoodFertility.

I RISULTATI NELLE PUBBLICAZIONI INTERNAZIONALI

Strategie *in vitro* e comprensione dei meccanismi

- Marcocchia D, Pellegrini M, Fiocchetti M, Lorenzetti S, Marino M (2017). Food components and contaminants as (anti)androgenic molecules. *Genes Nutr.* 16;12:6.
- Roncaglioni A, Benfenati E, Mantovani A, Fiorino F, Perissutti E, Lorenzetti S (2015). The role of *in silico* tools in supporting the application of the substitution principle. *ALTEX* 32:151-3.
- Stojkovic R, Ivankovic S, Ivankovic D, Attias L, Mantovani A, Fucic A (2015). Testosterone-induced micronuclei and increased nuclear division rate in L929 cell line expressing the androgen receptor. *Toxicol in Vitro* 29:1021-5.
- Marcocchia D, Georgiev MI, Alipieva KI, Lorenzetti S (2014). Inhibition of the DHT-induced PSA secretion by *Verbascum xanthophoeniceum* and *Serenoa repens* extracts in human LNCaP prostate epithelial cells. *J Ethnopharmacol.* 155:616-25.
- Smeriglio A, Trombetta D, Marcocchia D, Mantovani A, Lorenzetti S (2014). Intracellular distribution and biological effects of plant bioactives in a sex steroid-sensitive model of human prostate adenocarcinoma. *Anticancer Agents Med Chem.* 14:1386-96.

Sviluppo e utilizzo di biomarcatori di esposizione e di effetto

- Medda E, Santini F, De Angelis S, Franzellin F, Fiumalbi C, Perico A, Gilardi E, Mechi MT, Marsili A, Citroni A, Leandri A, Mantovani A, Vitti P, Olivieri A (2017). Iodine nutritional status and thyroid effects of exposure to ethylenebisdithiocarbamates. *Environ Res.* 154:152-9.
- Bergamo P, Volpe MG, Lorenzetti S, Mantovani A, Notari T, Cocca E, Cerullo S, Di Stasio M, Cerino P, Montano L (2016). Human semen as an early, sensitive biomarker of highly polluted living environment in healthy men: A pilot biomonitoring study on trace elements in blood and semen and their relationship with sperm quality and RedOx status. *Reprod Toxicol.* 66:1-9.
- Deodati A, Sallemia A, Maranghi F, Germani D, Puglianiello A, Baldari F, Busani L, Mancini FR, Tassinari R, Mantovani A, Cianfarani S (2016). Serum Levels of Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) in Girls with Premature Thelarche. *Horm Res Paediatr.* 86:233-9.
- Lorenzetti S, Marcocchia D, Mantovani A (2015). Biomarkers of effect in endocrine disruption: how to link a functional assay to an adverse outcome pathway. *Ann Ist Super Sanita.* 51:167-71.
- La Rocca C, Tait S, Guerranti C, ... Mantovani A (2015). Exposure to endocrine disruptors and nuclear receptors gene expression in infertile and fertile men from Italian areas with different environmental features. *Int J Environ Res Public Health.* 12:12425-45.

Criteri per la valutazione del rischio

- Del Pup L, Mantovani A, Cavaliere C, Facchini G, Luce A, Sperlongano P, Caraglia M, Berretta M (2016). Carcinogenic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers. *Oncol Rep.* 36:603-12.
- Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtiger R, Mantovani A, Mendez MA, Nadal A, Palanza P, Panzica G, Sargis R, Vandenberg LN, Vom Saal F (2016). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol.* doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001. [Epub ahead of print].
- Mantovani A (2016). Endocrine Disruptors and the safety of food chains. *Horm Res Paediatr.* 86:279-88.
- Solecki R, Bergman Å, Boobis A, Chahoud I, Degen G, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Hu T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Kortenkamp A (2016). Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals - a consensus statement. *Arch Toxicol.* 91:1001-6.
- Fucic A., Mantovani A (2014). Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: possible modes of action. *Reprod Toxicol.* 44C:15-22.