

TARGET BIOLOGICI DEGLI INTERFERENTI ENDOCRINI

ELENA MENEGOLA (*)

SUNTO. – Lo studio dell’impatto biologico dell’esposizione ad interferenti endocrini è materia complessa e in continuo aggiornamento. Recenti evidenze dimostrano, infatti, come l’esposizione a dosaggi modesti di queste sostanze durante lo sviluppo embrionale sia in grado di alterare la biologia cellulare, dei tessuti e degli organi dell’individuo stesso e della sua progenie per almeno tre generazioni successive. L’enorme impatto di sostanze immesse in passato o attualmente nell’ambiente ricade sia sulla salute umana che sulle specie animali selvatiche e di allevamento. Nonostante la sintesi e il commercio di sostanze che attualmente sono note come interferenti endocrini risalga a un secolo fa, il termine *endocrine disruptor* è stato proposto solo nel 1993 ed identifica qualsiasi sostanza esogena (naturale o di sintesi) in grado di interferire con le normali funzioni ormonali, con la sintesi degli ormoni, con il loro trasporto all’interno dell’organismo o con il loro catabolismo. Le alterazioni indotte da interferenti endocrini possono avere come bersaglio generale l’individuo adulto ma risultano particolarmente preoccupanti qualora il bersaglio sia l’embrione in via di sviluppo per gli ormai noti effetti transgenerazionali. La tossicologia degli interferenti endocrini, infine, non può prescindere dalla valutazione degli effetti sulle popolazioni e, in ultima analisi, sugli ecosistemi. Nel presente contributo vengono illustrati gli effetti di alcuni noti interferenti endocrini a vari livelli, dall’azione molecolare agli effetti transgenerazionali, e viene illustrata la *endocrine disruptor hypothesis* che enuncia che gli interferenti endocrini ambientali abbiano un impatto sulla salute animale alterando l’espressione di geni chiave durante lo sviluppo embrionale.

ABSTRACT. – The study of the biological impact of exposure to endocrine disruptors is a complex and constantly updated subject. Recent evidence shows, in fact, that even exposure to low dosages of these substances during embryonic development is able to alter the biology of cells, tissues and organs of both the individual himself and his progeny for at least three successive generations. The enormous impact of substances released currently and/or in the past into the environment falls both on human health and on wild and farmed animal species. Although the synthesis and commercialization

(*) Professore Associato di Anatomia comparata presso l’Università degli Studi di Milano, Italia. E-mail: elena.menegola@unimi.it.

of substances that are currently known as endocrine disruptors dates back to a century ago, the term *endocrine disruptor* was proposed later, in 1993 and identifies any exogenous substance (natural or synthetic) capable to interfere with normal hormonal functions, with the synthesis of hormones, with their transport within the body or with their catabolism. The alterations induced by endocrine disruptors can have the adult individual as a general target but are particularly worrying if the target is the developing embryo due to the nowadays known transgenerational effects. Finally, the toxicology of endocrine disruptors cannot ignore the evaluation of the effects on populations and, ultimately, on ecosystems. The essay illustrates the effects of some known endocrine disruptors at various levels, from molecular action to transgenerational effects, and the *endocrine disruptor hypothesis* which states that environmental endocrine disruptors have an impact on animal health altering the expression of key genes during embryonic development.

Nell'ambito degli enormi cambiamenti socioeconomici del XX secolo (nuovo uso delle risorse con conseguente nuova immissione di sostanze inquinanti nell'ambiente, nuove abitudini alimentari, nuovi prodotti farmaceutici e tecnologici ecc.), a latere degli stupefacenti vantaggi in termini di possibilità di espansione economica e di miglioramento della qualità media del tenore di vita, si sono osservati eventi tossicologici drammatici per l'ambiente e per la salute umana. All'acquisizione del concetto di interferenti endocrini¹ e della ipotesi correlata per spiegare effetti stabili che si vedono sulla popolazione² si è arrivati dopo una serie di disastri ecologici e sanitari causati da sostanze di sintesi.

Il primo disastro ecologico legato a sostanze poi classificate come interferenti endocrini è stato descritto nel 1962, nella pubblicazione di Rachel Carson ove vengono descritti gli effetti del DDT sulla riproduzione degli uccelli (le uova risultano fragili a causa di un ridotto accumulo di calcio nel guscio). DDT è una molecola usata dal 1939 come antiparassitario. È una molecola persistente (emivita in ambiente di circa 15 anni, non basteranno 100 anni per abbassare la quantità di DDT ambientale sotto la soglia critica!), non metabolizzata, anzi accumulata negli animali. Bandito dagli anni '70, data la sua efficacia è permesso tuttavia per casi particolari.

Il primo disastro clinico legato a interferenti endocrini è stato

¹ Colborn *et al.* 1993.

² Krimsky 2000.

descritto nel 1971 nella popolazione esposta in utero al farmaco *diethylstilbestrolo* (DES), correlato a una altissima incidenza di tumori rari della vagina e dell'utero nelle adolescenti le cui madri assumevano DES in gravidanza³. Sintetizzato nel 1938, colmando la carenza di ormoni naturali, DES era commercializzato come farmaco miracoloso per prevenire parti prematuri e aborti spontanei e come prodotto veterinario negli animali da allevamento per potenziarne la crescita. In seguito alla correlazione a tumori e infertilità, l'uso venne bandito negli anni '70.

In generale, il XX secolo è l'epoca della rivoluzione della tossicologia dello sviluppo, con la presa di coscienza di come l'esposizione a inquinanti, farmaci, pesticidi e xenobiotici in genere porti a pericolo per lo sviluppo umano e degli animali anche in assenza di effetti tossici sulla madre. Attualmente, inquinanti, farmaci, pesticidi vengono valutati per i loro effetti biologici ma cosa dire di effetti che non trovano una plausibile spiegazione? Tra questi: diminuzione della fertilità maschile da fine 1800 e ridotta conta spermatica, sempre più frequenti casi di femminilizzazione nella fauna ittica in diverse aree del pianeta, aumento nella popolazione di casi con sindrome metabolica.

Nel 1993 viene proposto il concetto di interferenti endocrini (*endocrine disruptors*), descritti come qualsiasi sostanza chimica esogena in grado di sregolare il sistema endocrino (ormonale) dell'uomo e di animali adulti o in via di sviluppo (in questo ultimo caso diventando così *developmental disruptors*)⁴. Lo studio degli effetti di interferenti endocrini sullo sviluppo embrionale, infine, ha portato all'inizio del secolo corrente alla cosiddetta *endocrine disruptor hypothesis*⁵, secondo la quale tali sostanze sono in grado di alterare il programma dello sviluppo embrionale con effetti stabili per almeno 3 generazioni.

Gli interferenti endocrini più studiati sono quelli che alterano l'asse ormonale interconnesso degli ormoni ipofisari, sessuali e tiroidei. Cellule bersaglio rispondono a uno o più ormoni con cascate di segnali intercellulari a loro volta interconnessi con effetti sull'espressione genica e sulla attività della cellula. E' stato dimostrato che gli interferenti endocrini possono agire: 1) come agonisti di ormoni (si legano ai recettori ormonali mimandone l'effetto), un esempio è dato dall'azione del DES;

³ Herbst *et al.* 1971.

⁴ Colborn *et al.* 1993.

⁵ Krimsky 2000.

II) come antagonisti di ormoni (si legano ai recettori ormonali senza scatenare l'effetto ma occupando il sito di legame), un esempio è dato dall'azione del DDT; III) possono agire da attivatori enzimatici potenziando la sintesi degli ormoni (un esempio è l'erbicida atrazina) o inibendone la degradazione (un esempio sono i bifenili policlorurati, PCBs, usati anche come ritardanti di fiamma); IV) possono aumentare la risposta cellulare all'ormone (come i bisfenoli, additivi delle plastiche).

Visto che gli interferenti endocrini sono stati descritti come sostanze esogene, nell'immaginario comune si pensa solo a sostanze chimiche di sintesi. Al contrario, esistono numerosi composti di *origine naturale* (come per esempio varie sostanze di origine vegetale, inclusi i fitoestrogeni). Pubblicizzati a lungo per i loro effetti positivi su sintomi da disordine ormonale e menopausa, anche i fitoestrogeni hanno in seguito mostrato una doppia faccia della medaglia, con effetti avversi se assunti durante la gravidanza. Un famoso fitoestrogeno, la *genisteina*, per esempio, ha effetti gravi sullo sviluppo embrionale (esposizione in utero correla con alterazioni sull'asse tiroideo e degli ormoni sessuali e ridotta conta spermatica visibile in età adulta, ad anni dalla esposizione intrauterina). Legandosi ai recettori per gli estrogeni, infatti, i fitoestrogeni attivano nell'embrione cascate che riducono l'espressione di geni chiave nello sviluppo embrionale⁶. E' emerso un quadro molto complesso, dovuto a esposizioni multiple concomitanti a diversi composti con attività interferente provenienti da varie fonti, ambientali e non. Si ritiene che l'esposizione a diversi agenti chimici e nutrizionali o in seguito a condizioni patologiche (per esempio l'obesità materna) possano correlare alla alta incidenza di una sindrome caratteristica della nostra epoca (la *Testicular Dysgenesis Syndrome*, TDS), caratterizzata da malformazioni ai genitali esterni (ipospadia) e alterazioni del differenziamento delle gonadi con casi di gravità variabile da testicoli non discesi fino a casi di ermafroditismo⁷. In età adulta, la TDS correla con anomalie istologiche del testicolo e ridotta conta spermatica e tumori testicolari. Sono documentati effetti sulla fertilità multigenerazionale, che si trasmettono epigeneticamente per almeno tre generazioni. Oltre a esposizione a noti interferenti endocrini, sicure cause della TDS sono anche: esposizione a alcool o tabacco, obesità materna, condizioni di *Foetal Growth Restriction*, e sono possibili effetti miscela da cause multiple.

⁶ Heindel 2006.

⁷ Skakkebaek 2003.

I modelli sperimentali disponibili per lo studio di interferenti endocrini includono modelli al computer (detti *in silico*), modelli *in vitro* e modelli animali tradizionali (come i roditori) o alternativi (come pesci, anfibi e invertebrati). Il quadro ottenuto dalle ricerche mostra degli effetti tossicologici caratteristici con curve dose-risposta non-monotoniche ed effetti in tutte le fasi del ciclo vitale.

BIBLIOGRAFIA

- Carson, R. 1962 *Silent Spring*, New York, Houghton Mifflin.
- Colborn, T. – vom Saal, F.S. – Soto, A. M. 1993 *Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans*, Environ Health Persp; 101: 378-384.
- Herbst, A.L. – Ulfelder, U. – Poskanzer, D. C. 1971 *Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women*, N Engl J Med; 284(15): 878-81.
- Heindel, J. 2006 *Role of Exposure to Environmental Chemicals in the Developmental Basis of Reproductive Disease and Dysfunction*, Semin Reprod Med; 24(3): 168-177.
- Krimsky, S. 2000 *Hormonal chaos: the scientific and social origin of the environmental endocrine hypothesis*, Baltimore, Johns Hopkins University Press.
- Skakkebaek, N. E. 2003 *Testicular dysgenesis syndrome*, Horm Res; 60: 3-49.

