

# GLOBALIZZAZIONE E MALATTIE CRONICHE

dall'evidenza scientifica alla cultura dell'uomo:  
un passo impossibile?

Interferenti Endocrini nei  
nostri alimenti: aspetti  
negativi della  
globalizzazione

Alberto Mantovani Stefano  
Lorenzetti

Reparto Tossicologia Alimentare e Veterinaria

Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e  
Sicurezza Alimentare

Istituto Superiore di Sanità (I.S.S.)



## ❑ COSA SONO GLI INTERFERENTI ENDOCRINI

Un **eterogeneo** gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale di interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi e bersagli (recettoriali, metabolici, ecc.)

### ENDOCRINE DISRUPTER:

*"An endocrine disrupter is an exogenous substance that causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, secondary to changes in endocrine function."*

European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife (Weybridge, UK; 1996). European Union Report EUR17459.

Alcune sostanze chimiche di origine naturale o industriale **imitano gli ormoni** e interagiscono esse stesse con i **recettori nucleari** con effetti a volte noti e desiderati, altre volte con effetti potenzialmente dannosi sia per l'uomo sia per l'ambiente.

Questa attività endocrina indesiderata viene definita come **INTERFERENZA ENDOCRINA** o **ENDOCRINE DISRUPTION**

PRINCIPALI BERSAGLI:

- omeostasi del sistema endocrino: ormoni steroidei, tiroidei e regolatori del metabolismo (PPARs, RXRs, ...)
- salute riproduttiva, sviluppo e metabolismo

FASI BIOLOGICHE PIU' SUSCETTIBILI:

- sviluppo pre- e post-natale (dall'embrione all'infante)
- programming (effetti a lungo termine sulla maturazione di sistemi bersaglio)

Secondo la EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE):

*"It is important to realise that endocrine disruption ... is a descriptor for a functional change that may lead to adverse health effects. Rather, endocrine disruption should be seen in the context of well-established endpoints, primarily reproductive toxicity and impaired development."*

La criticità degli IE riguardano però

- La incompleta conoscenza degli effetti a lungo termine sulla salute
- La diffusa esposizione di numerosi IE (effetto "cocktail" ?)
- L'aumentata vulnerabilità associata ad altri fattori (età, sesso, genetica, alimentazione, stili di vita)



## ❑ INTERFERENTI ENDOCRINI: i fitoestrogeni

" ...any plant substance or metabolite that induces biological responses in vertebrates and can mimic or modulate the actions of endogenous oestrogens usually by binding to estrogen receptors."

(COT Report 2003 on Phytoestrogens and Health - UK Food Standard Agency)

FITO-ESTROGENI. Molecole derivanti da piante che, strutturalmente e/o funzionalmente, assomigliano agli estrogeni di mammifero.

Il loro ruolo naturale è di proteggere le piante dallo stress e di agire come parte del meccanismo di difesa delle piante.

Le classi principali sono 3 (flavonoidi, lignani e coumestani) e più di 4000 sostanze vengono considerate PEs.

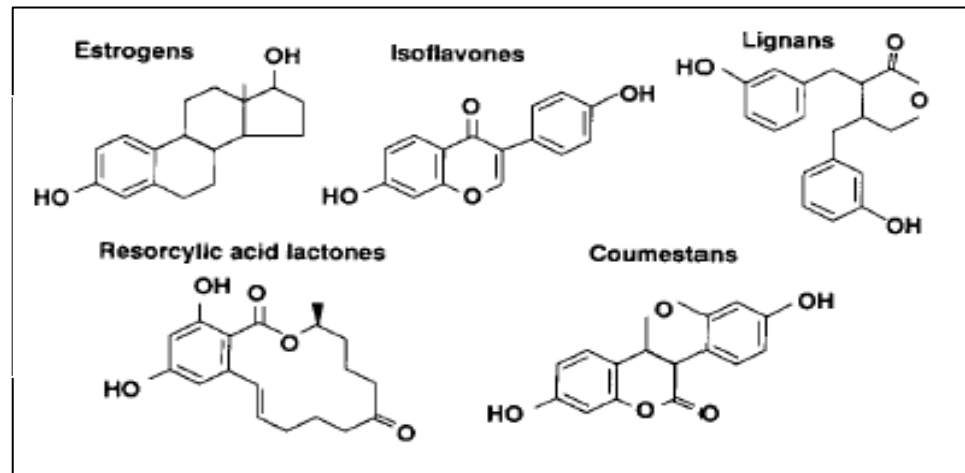
### FLAVONOIDI

Isoflavoni: Genisteina, Daidzeina

Flavonoli: Quercetina

Flavanoli: Luteolina e Apigenina

Flavanones: Naringenina



- ✓ Binding to the estrogen receptor (ER)
- ✓ Induction of specific estrogen responsive gene products
- ✓ Stimulation of ER-positive breast cancer cell growth

❑ INTERFERENTI ENDOCRINI: xeno-estrogeni

XENO-ESTROGENI. Sostanze di origine sintetica prodotte dall'industria agro-alimentare e chimica, la cui introduzione nell'ambiente sarebbe responsabile di notevoli alterazioni dei meccanismi riproduttivi delle specie viventi (nell'uomo, TDS/testicular dysgenesis syndrome).

Esempi:plasticizzanti:

insetticidi, fungicidi:

diossine:

bisfenolo A / BPA; ftalati (DBP, DEHP)

linuron, lindano, vinclozolina

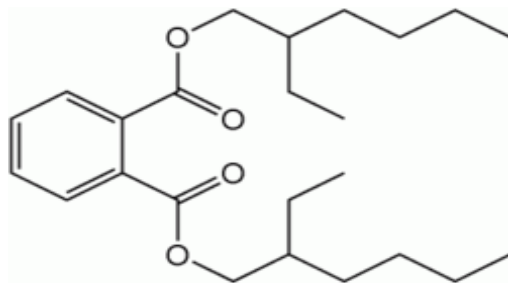
TCDD

ERs, AR; PPARs

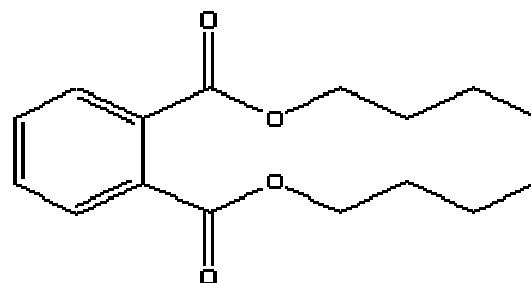
AR, ERs

AhR

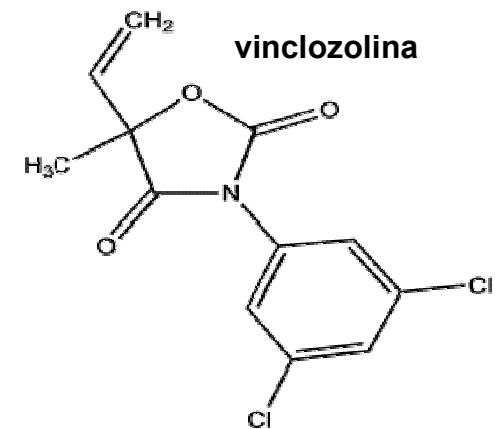
✓ La loro azione in realtà è spesso mediata da uno o più recettori nucleari (NRs), non necessariamente o non solo dai recettori per gli estrogeni !



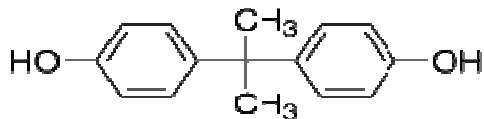
bis(2-ethylhexyl) ftalato  
DEHP



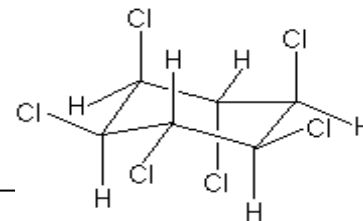
di-*n*-butyl ftalato  
DBP



vinclozolina



bisfenolo A / BPA



lindano:  $\gamma$ -esaclorocicloesano /  $\gamma$ -HCH

❑ INTERFERENTI ENDOCRINI: alcune caratteristiche di interesse

**BIOACCUMULO**

Contaminanti clorurati persistenti (POPs) (PCB, diossine...)

**ATTIVITA' ALTA**

Pesticidi, biocidi, sostanze utilizzate in zootecnia (dicarbossmidi, triazoli, ETU...)

**ESPOSIZIONE DIFFUSA**

Sostanze industriali/prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, PBDE, cadmio, arsenico...)

**COMPLESSITA' VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO**

Composti "naturali" (fitoestrogeni)

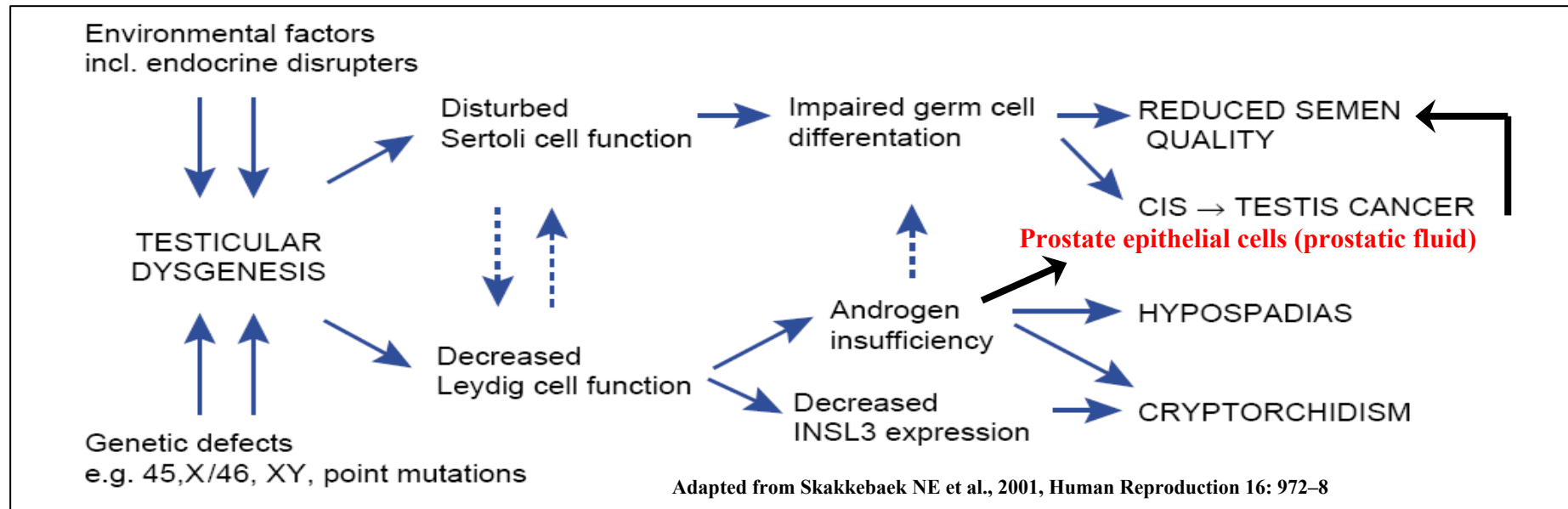
❑ INTERFERENTI ENDOCRINI: problematiche

*QUALI EFFETTI ?*

- I dati sperimentali indicano il rischio di effetti sul programming (esposizione prenatale o perinatale con effetti osservabili alla pubertà o nell'età adulta)
- Insufficiente disponibilità di approcci tossicologici (ed epidemiologici) per una valutazione adeguata.

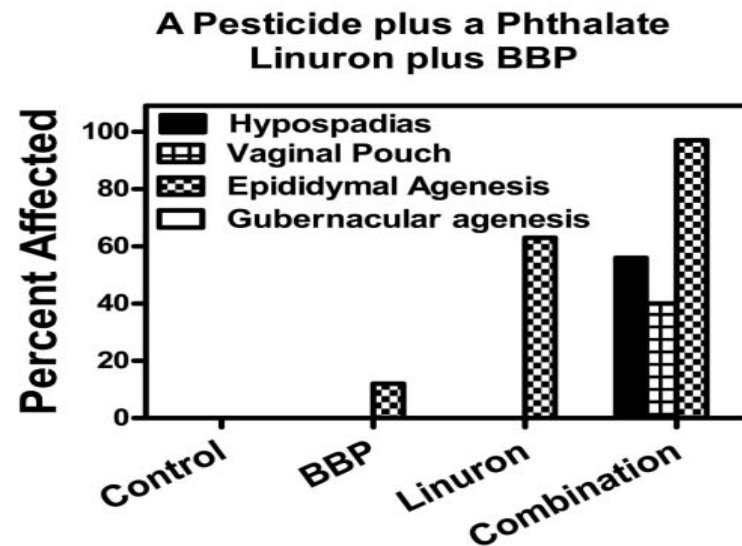
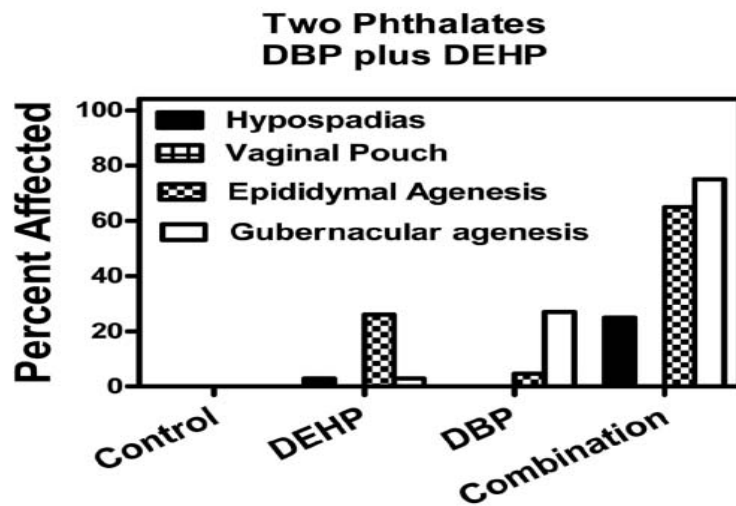
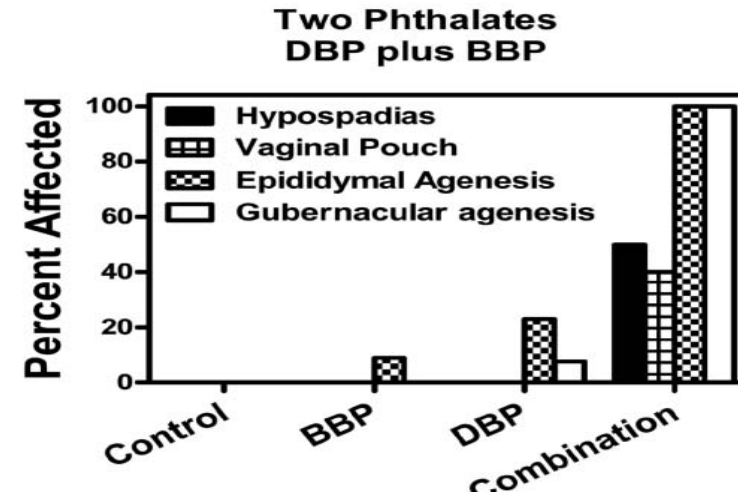
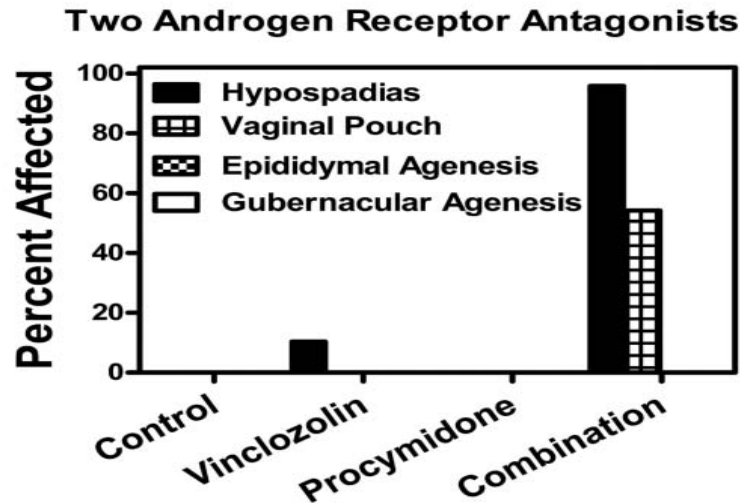
❑ **INTERFERENTI ENDOCRINI E SALUTE RIPRODUTTIVA:**  
esposizione ad anti-androgeni quali gli ftalati e alcuni pesticidi (diversi meccanismi di azione, ma stesso bersaglio)

Sindrome della Disgenesi Testicolare o Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS):  
nei paesi dell'Europa occidentale e negli USA, durante la vita fetale,  
fattori genetici e/o ambientali  
sono responsabili dell'infertilità maschile e di malattie / disfunzioni associate



- Molti IE ad uso limitato o vietati in EU sono tuttora ammessi ed utilizzati in Paesi terzi (spesso importazione significativa di prodotti alimentari in EU)
- Possibile esposizione in utero di bambini immigrati in EU

**INTERFERENTI ENDOCRINI E SALUTE RIPRODUTTIVA:**  
esposizione ad anti-androgeni quali gli ftalati e alcuni pesticidi



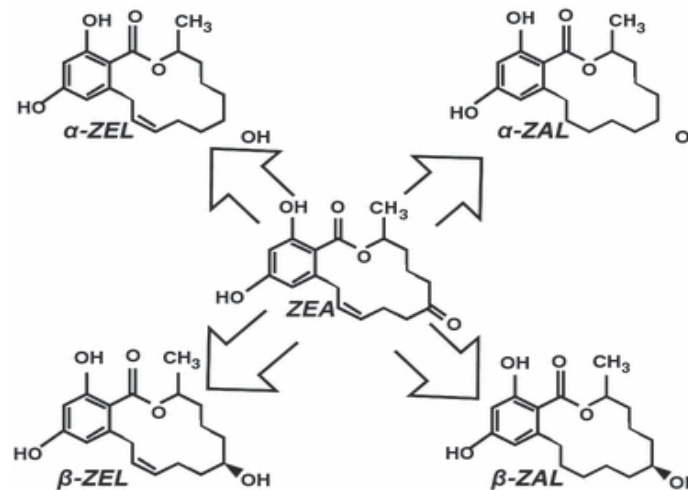
Rider et al. Toxicol.Pathol. 2009



❑ INTERFERENTI ENDOCRINI:

TELARCA E/O PUBERTA' PRECOCE IN BAMBINI ESPOSTI A MICOTOSSINE

**Chemical structure of mycotoxin zearalenone (ZEA) and its metabolites [i.e.  $\alpha$ -zearalenol ( $\alpha$ -ZEL),  $\beta$ -zearalenol ( $\beta$ -ZEL),  $\alpha$ -zearalanol ( $\alpha$ -ZAL) and  $\beta$ -zearalanol ( $\beta$ -ZAL)].**



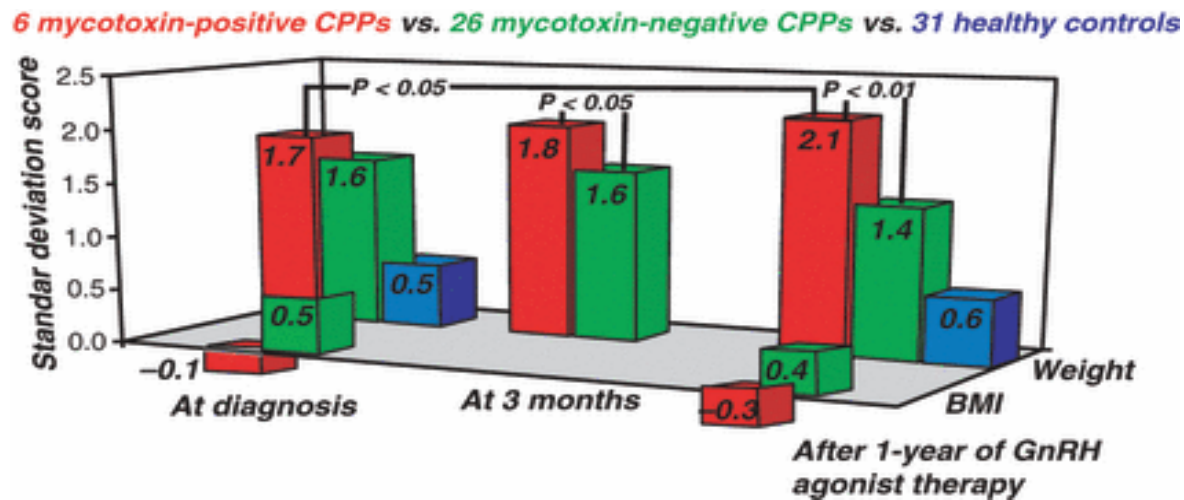
**Massart & Saggese, 2010, Int. J. Androl., Epub ahead of print**

Presente in granella di mais e di altri cereali: Importanza crescente per

- Cambiamenti climatici
- Crescente dipendenza alimentare da importazioni da Paesi terzi (spesso a clima tropicale)

□ INTERFERENTI ENDOCRINI:

TELARCA E/O PUBERTA' PRECOCE IN BAMBINI ESPOSTI A MICOTOSSINE



In ZEA mycotoxin-positive girls, significant correlation between height and weight ( $r = 0.986$ ,  $p < 0.001$ ), such as unchanged body mass index (BMI) during GnRH agonist treatment ( $p > 0.05$ ), suggested an anabolic increase of linear growth

(Massart & Saggese, 2010, *Int. J. Androl.*, Epub ahead of print; data modified from Massart *et al.*, 2008).

Conseguenze a lungo termine sulla salute ??

## Interferenti Endocrini nei nostri alimenti: aspetti negativi della globalizzazione

□ EPIDEMIA OBESITA': Un problema ANCHE PER I PVS.

□ INTERFERENTI ENDOCRINI COME AGENTI OBESOGENI

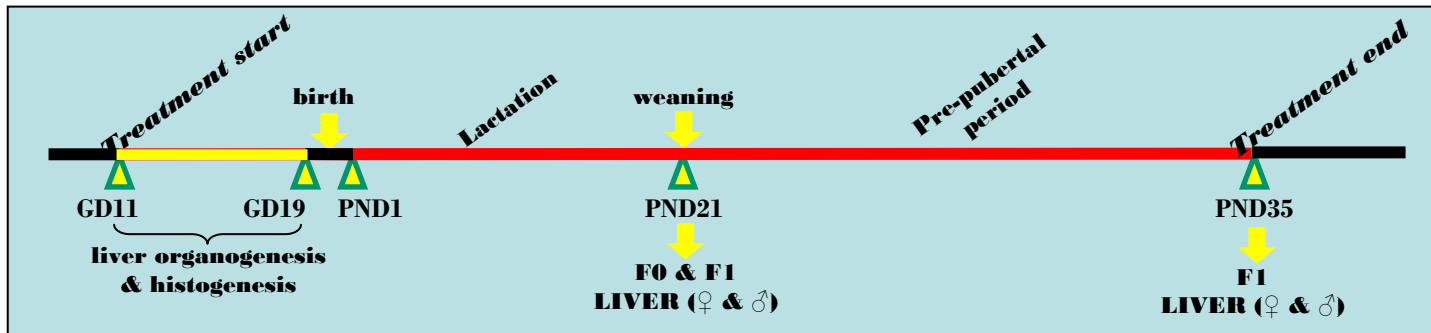
Adapted from: Grün F, Blumberg B. 2009. Endocrine disrupters as obesogens. *Mol Cell Endocrinol.* 304:19-29

OBESOGEN CLASS	TARGET			
	Metabolic sensor	Sex steroid dysregulation	Central integration of energy balance	Metabolic set point
<b>Environmental pollutants</b>				
TBT, tributyltin	PPAR $\gamma$ , RXRs, TR?	CYP19	PH, HPA?, EC?	GR signaling (11 $\beta$ -HSD)
TPT, triphenyltin	PPAR $\gamma$ , RXRs, TR?	CYP19	PH, HPA?, EC?	GR signaling (11 $\beta$ -HSD)
Phthalates	PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$	ER	PH?	
BPA, bisphenol A	PPAR $\gamma$ ?, others?	ER? others?	PH?	
PFCs perfluoroalkyl compounds	PPAR $\gamma$ ?			
PBDEs polybrominated diphenyl ethers				HPT
Dithiocarbamates				GR signaling (11 $\beta$ -HSD)
Alkylphenols		ERs?	NE?	
<b>Nutritional components</b>				
Phytoestrogens		ERs, AR, other?	PH??	
Glycyrrhetic acid				GR signaling (11 $\beta$ -HSD)
<b>Pharmaceuticals</b>				
DES diethylstilbestrol		ER		
SSRI selective serotonin reuptake inhibitor			NE??	
Tricyclic antidepressants			NE??	
Atypical antipsychotics	PPAR $\gamma$		NE? EC?	
TZDs thiazolidinediones			NE, neuroendocrine effects,	

PH, peptidergic hormones,  
EC, endocannabinoid,  
HPT, hypothalamus-pituitary-thyroid,  
HPA, hypothalamus-pituitary-adrenal.

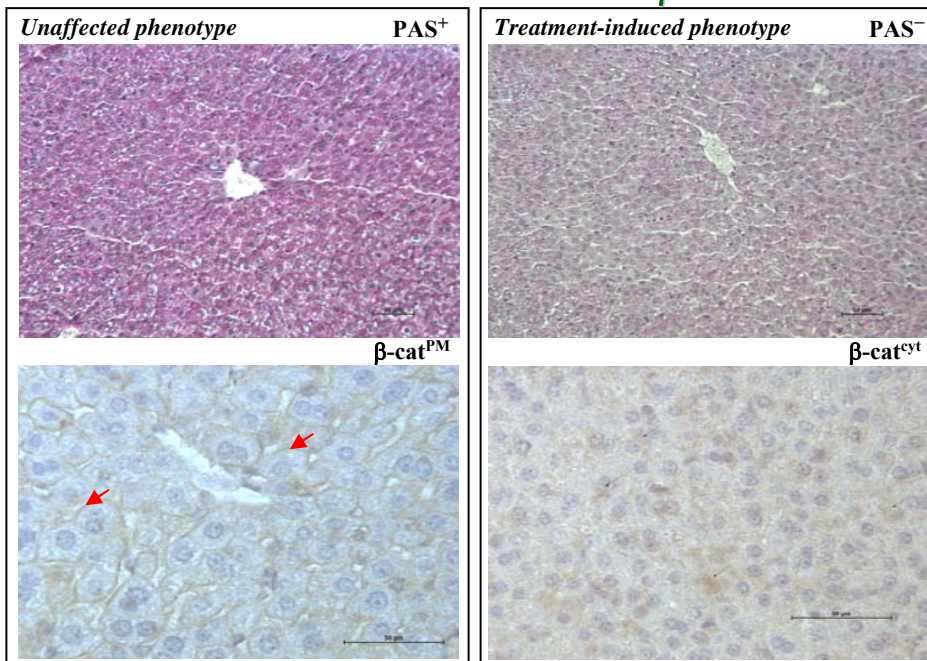


# INTERFERENTI ENDOCRINI e PROGRAMMING METABOLICO: lo ftalato DEHP



**Treatment-induced phenotype:  
reduced glycogen storage (PAS staining)  
& different intracellular localization of  $\beta$ -catenin**

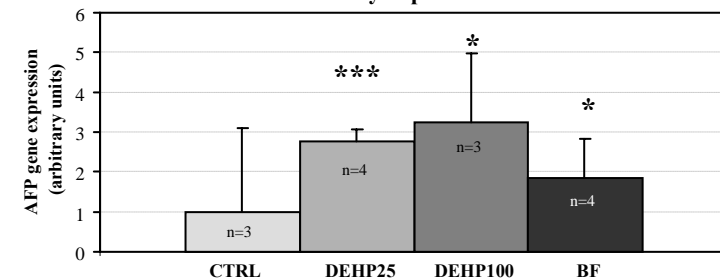
16x



40x

**AFP gene expression analysis by qPCR  
male & female CD1 mice at weaning (PND21)**

AFP has been used as a marker of delayed post-natal differentiation of hepatocytes



DEHP-treated CD1 mice showed signs of delayed post-natal differentiation of hepatocytes as evidenced by an altered metabolic programming (delayed post-natal hepatic switch from AFP-to-glycogen energy storage)

Sex	CTRL	DEHP25	DEHP100	P-VALUE FOR THE MANTEL-HAENSZEL $\chi^2$ TEST	BF
♂	0/4 (0%)	0/7 (0%)	5/5** (100%)	0.0034	2/6 (33%)
♀	0/7 (0%)	3/5 (60%)	4/7 (58%)	0.0591	4/8 (50%)

P-VALUE FOR 2-TAILED Fisher's Exact Test: \*\*P≤0.01

Maranghi, Lorenzetti et al., 2010, Repr. Toxicol. in press

## TAKE HOME MESSAGE

IE: problema globale per la tutela della sicurezza alimentare.

- legame fra qualità degli alimenti e qualità dell'ambiente ove crescono gli organismi viventi che producono alimenti;
- capacità di bioaccumulo di molti IE: possibile ricaduta a largo raggio di una sorgente localizzata di contaminazione;
- possibile utilizzo di composti non più autorizzati in Europa da parte di Paesi forti produttori di materie prime.

## Attività dell'ISS

- SITO DEDICATO AGLI IE (<http://www.iss.it/inte/>)
- CORSI VALUTAZIONE RISCHIO-BENEFICIO IN SICUREZZA ALIMENTARE  
(FOCUS SU ALIMENTI RICCHI DI NUTRIENTI, MA VULNERABILI AL BIOACCUMULO  
DI CONTAMINANTI: PESCE, LATTICINI..)  
Atti dalla homepage <http://www.iss.it/inte>
- EDID EDC Diet Interactions Database  
Base di dati sulle interazioni fra interferenti endocrini e componenti della dieta.  
(Baldi & Mantovani, Ann. Ist. Super. Sanità, 2008)
- Partecipazione ai documenti sugli IE elaborati dal Comitato Nazionale  
Biosicurezza Biotecnologie e Scienze della Vita (Presidenza del Consiglio)  
(accessibili da <http://www.governo.it/biotecnologie/documenti.html>)

*Grazie*  
per la vostra attenzione

**Alberto MANTOVANI e Stefano LORENZETTI**

**[alberto.mantovani@iss.it](mailto:alberto.mantovani@iss.it)**

**[stefano.lorenzetti@iss.it](mailto:stefano.lorenzetti@iss.it)**

**Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare  
Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria**

**Istituto Superiore di Sanità (ISS), Roma**

