

INTERFERENTI ENDOCRINI

*qualche leggenda,
un pò di fatti*

Alberto Mantovani

*Dip. Sicurezza alimentare, Nutrizione e Sanità pubblica veterinaria
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Esperto EFSA:

FEEDAP Panel (mangimi: 2003-12, 2015.18),

PPR Panel (pesticidi: 2012-15)

alberto.mantovani@iss.it

Area web iss “Interferenti endocrini”

<http://www.iss.it/inte>

Interferenti Endocrini (IE)

*Intanto bisogna cominciare a leggere
i documenti ufficiali (tutti disponibili in rete)*

WHO/UNEP (2012) “ State of the science of endocrine disrupting chemicals”

"Scientific principles for the identification of endocrine disrupting chemicals – a consensus statement (international expert meeting organized by the German Federal Institute for Risk Assessment)

Pubblicato su Archives of Toxicology, 2017

Scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties in biocides (2017)

**ECHA-EFSA (draft) Guidance for identifying endocrine disruptors
(attualmente in consultazione pubblica sino al 31/1/18)**

Senza dimenticare i documenti ufficiali italiani

(perché in Italia sugli IE si è lavorato e si lavora, anche se meno che in altri paesi Europei)

Presidenza del Consiglio - Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie (2007) La Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini

Presidenza del Consiglio - Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (2010) Proposta di Piattaforma Ambiente e Salute - Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini

Min. Ambiente – ISS (2014) “Conosci, riduci, previeni gli interferenti endocrini. Un decalogo per il cittadino.”

Leggenda 1

L'interferenza endocrina non è un effetto, è solo uno dei tanti meccanismi di tossicità

***E DI FRONTE
AD UN'AFFERMAZIONE DEL GENERE
MI ARRABBIO***

**l'interferenza endocrina è la alterazione della più complessa
e diffusa (differenti tessuti, distretti corporei)
rete di segnalazione dell'organismo**

L'alterata segnalazione endocrina si *ripercuote* su

la fertilità, la gravidanza

lo sviluppo neurocomportamentale,

il metabolismo ed il peso corporeo

la pubertà, la menopausa

**l'insorgenza di alcuni tumori (testicolo, mammella, tiroide,
prostata..), ecc. ecc.**

Quindi è un effetto, e dei più preoccupanti.

**Trattandosi di un effetto su una rete di segnali che regolano gli
altri organi e sistemi, *gran parte delle manifestazioni* di tale
effetto coinvolgono gli organi/tessuti bersaglio dei segnali
ormonali (es., infertilità maschile da antagonismo con gli
androgeni)**

Leggenda 2

L'interferenza endocrina riguarda alterazioni di livelli ormonali o legami di sostanze a recettori senza alcun chiaro legame con qualcosa di effettiva rilevanza per la salute

GIUSTO!....

....Quando lo si diceva 20 anni fa...

**Non tutti siamo chiamati a scrivere i documenti ufficiali,
Ma tutti dovremmo leggerli**

Un interferente endocrino è una sostanza esogena che causa

Effetti avversi

Mediante un'alterazione della regolazione endocrina

E non secondari ad altri effetti tossici

**(il sistema endocrino è anche un “sensore della salute
dell'organismo:**

**ad es. se una sostanza con evidente tossicità per il fegato causa,
fra gli altri effetti, anche un alterato metabolismo degli ormoni
tiroidei *non è un IE***

**Diverso sarebbe il caso di una sostanza con un effetto *primario*
sugli enzimi epatici coinvolti nel metabolismo: questi enzimi
fanno parte del sistema di regolazione endocrino,**

v. EU Workshop on Thyroid Disruption, 2017)

Leggenda 3

*Sappiamo talmente poco sugli IE
che è impossibile valutare il rischio.*

*Possiamo SOLO applicare
il principio di precauzione*

CALMA.....

**A parte il fatto che dopo oltre 20 anni di progetti
di ricerca *non è possibile negare* che ne sappiamo
molto di più,..**

Capiamoci:

E'indiscutibile che abbiamo a che fare con molte *incertezze* a livello generale (ad es. la possibilità di identificare IE che aumentano il rischio di diabete)

E specifico (ad es. la possibilità che certi IE inducano effetti in fasi vulnerabili dello sviluppo a dosi molto più basse che nell'adulto)

Ma la moderna scienza della valutazione del rischio sta costruendo *approcci per affrontare le incertezze* derivanti da lacune informative o da informazioni magari sovrabbondanti ma contraddittorie (esemplare la valutazione EFSA del bisfenolo A, 2015, un diffuso additivo delle plastiche e IE estrogenico)

Non occorre e non serve *annegare nella complessità*
(Mantovani A (2017) Editorial. Why research on endocrine disrupting chemicals is still worthwhile. Annali Ist. Super Sanita)

Inoltre,

Quando la regolamentazione (**risk management**) chiede alla parte scientifica (**risk assessment**) di *identificare* gli IE, in quanto vi è una posizione generale (**policy**) che equipara gli IE alle sostanze note come “particolarmente preoccupanti” (persistenti, cancerogeni, etc.)

Questa identificazione è possibile, e lo mostra un esercizio fatto da EFSA nel 2015

41 pesticidi (15 nuovi principi attivi e 26 rinnovi) valutati nel 2014-15 e..

<http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/867e>

Per 25 p.a., tra cui 3 microbici, le informazioni disponibili non indicano preoccupazioni, tuttavia per due di questi (Tiabendazolo e trisulfuron) si raccomandano ulteriori studi

Anche fra le sostanze “*preoccupanti*” due lo sono solo per inadeguatezza dei dati (Terpenoid blend, Flupyrsulfuron)

Restano 14 (c.a. 30%) sostanze per cui si evidenzia (quando saranno finalizzati i criteri) la possibilità di una classificazione come IE

Un livello 1 (8 p.a.): effetti nei *test tossicologici standard* per i quali non può venire esclusa una base endocrina, cioè

Tumori in tessuti endocrini o endocrino-regolati (ghiandola mammaria), tossicità riproduttiva (fertilità, crescita fetale), alterato neurosciluppo

Acibenzolar-S-methyl; Bentazone; Flumioxazin; Flupyrsulfuron; Flutianil; Iprovalicarb; Pymetrozine; Thifensulfuron-methyl

Un livello 2 (6 p.a.): effetti nei *test tossicologici standard* con una certa evidenza di meccanismi endocrini

Ipotiroidismo e tossicità dello sviluppo da inibizione tiroidea; problemi riproduttivi da effetti antiandrogeni, estrogeni, antiestrogeni o sulla regolazione ipofisaria,

Amitrole; Benzovindiflupyr; 2,4-D; Isoproturon; Lambda-cyhalothrin; Tricyclazole;

IN SINTESI
(Una carrellata riassuntiva sugli IE)

Interferenti Endocrini (IE)

cosa sono ?

- un **eterogeneo** gruppo di sostanze caratterizzate dal potenziale di indurre effetti avversi sulla salute alterando il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi e bersagli (recettoriali, metabolici, ecc.)
- l'omeostasi degli **steroidi e della tiroide** sono i principali bersagli degli effetti degli IE;
- La **salute riproduttiva e l'infanzia** sono le fasi biologiche più suscettibili

Ci preoccupano per

- Molteplicità di bersagli**
- Effetti a lungo termine sullo sviluppo**
- Esposizione diffusa**

Contaminanti persistenti (PCB, diossine, PBDE, PFAS:
bioaccumulo in organismi animali e vegetali)

Sostanze industriali/prodotti di consumo (bisfenolo A,
ftalati, alchilfenoli, parabeni: **esposizione diffusa**)

E i Pesticidi ?

**Alcuni gruppi riconosciuti (*i soliti sospetti*: molti meno
dati su molecole nuove)**

**Tireostatici (etilene bisditiocarbammati, soprattutto il
metabolita ETU; anche alcuni organofosforici, ad es
Clorpirifos)**

Antiandrogeni (dicarbossimidi, feniluree)

Inibitori della sintesi di estrogeni (triazoli)

Interferenti a livello ipofisario (triazine)

Criticità degli EFFETTI a lungo termine sullo sviluppo (erronea “programmazione dello sviluppo con effetti visibili sull'organismo adulto)

MOLTEPLICITA' DI BERSAGLI a seconda dell'età e del sesso e quindi effetti sui diversi sistemi (riproduttivo, nervoso immunitario...) regolati dal sistema endocrino nell'essere umano

Ad es., inibizione tiroidea

- feto e neonato: sviluppo neurocomportamentale, crescita
- adulto: metabolismo
- donna in età fertile: fecondità

NON SOLO ESPERIMENTI: crescono gli studi epidemiologici che indicano una correlazione fra esposizione a IE ed effetti sulla salute umana (*infertilità, abortività, endometriosi, pubertà precoce, sviluppo neurocomportamentale, sindrome metabolica..*)

Oltre agli effetti (cosa fa? E a che dosi per l'organismo più vulnerabile?) occorre sempre considerare l'esposizione (quanta ne prendo?)

***MA L'ESPOSIZIONE A PESTICIDI
(ANCHE POTENZIALMENTE IE)
NON E' BEN CONTROLLATA IN EUROPA?***

**Certamente SI
(v. i risultati dei piani sul monitoraggio dei residui
valutati annualmente da EFSA)**

Ma con due *possibili* criticità

IL CASO DEI MULTIRESIDUI DI PESTICIDI

Dati su resiui di pesticidi (EU e Italia: valutati da EFSA, ultimo documento aprile 2017) : campioni **con residui multipli** (anche se singolarmente “in regola”) **sempre nell'ordine del 20% (almeno)**

- (EFSA 2013) Necessario considerare il rischio cumulativo

Come?

= pesticidi che **inducono lo stesso tipo di effetto fenotipico nello stesso organo/tessuto** anche se hanno struttura chimica e **meccanismi molecolari diversi**

ad es. tiroide -bersaglio importante di oltre 100 principi attivi: interferenza con lo iodio, aumento del catabolismo degli ormoni tiroidei, alterata funzionalità dei tireociti

= diversi meccanismi **confluiscono** nell'ipofunzionalità tiroidea

= effetto additivo condizionato da potenza e quantità

EFSA (valutazione dei residui in UE, 2017): il problema persiste ma la Commissione EU non ha ancora preso decisioni legislative

ESPOSIZIONE RESIDENZIALE: *NonSoloResidui*

IL PROBLEMA: Tra gli utilizzatori e i consumatori c'è **chi vive nelle zone agricole** = assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders (EFSA 2010, 2014)

Lavoratore = chi entra in contatto, per lavoro, con vegetali e/o aree trattate

Residente = *chi vive, ha il posto di lavoro o va a scuola in prossimità di aree trattate e non ha la possibilità di limitare l'esposizione*

Passante = chi passa vicino ai trattamenti, possibile esposizione acuta e intensa (*il pianista nel saloon*: sono importanti le sostanze che possono avere effetti anche a breve termine, ad es. in gravidanza)

Caratteristiche dei soggetti esposti = adulto/bambino (peso, volume respiratorio, superficie corporea)

Caratteristiche del pesticida = volatilità, capacità di diffusione (spray) per e persistenza ambientale/suolo, assorbimento cutaneo

Utilizzo del pesticida = volume d'uso (quantità/area/durata)

Ulteriori dati servono su: esposizione acuta per lavoratori/residenti, esposizione a polveri (concia dei semi), aree con specifiche caratteristiche

E all' ESPOSIZIONE RESIDENZIALE si possono riallacciare le correlazioni fra esposizione a “pesticidi” (*quali??*) e gravi patologie umane: morbo di Parkinson, leucemie infantili (accettate da EFSA *Investigation into experimental toxicological properties of plant protection products having a potential link to Parkinson's disease and childhood leukaemia*, 2017)

E insomma che fare?

In primis le indicazioni da

Un progetto pilota dell'ISS (descritto nel *Cesalpino*, Aprile 2016) in collaborazione con la provincia di Trento ed il Consorzio Vini del Trentino

realità agricole intensive e specializzate, con **forte valore economico e con disciplinari dettagliati, che vanno sostenute con trattamenti, spesso con p.a. (insetticidi, fungicidi) con caratteristiche preoccupanti (pure IE)**

USARE LE SOSTANZE IN MODO CORRETTO E RAZIONALE

Educazione professionale di tutti i soggetti coinvolti

- conoscere e rispettare le normative vigenti in materia, riguardanti i principi attivi ammessi e le modalità di trattamento (quantità, tempi, etc.) nonché i pericoli per la salute che potrebbero insorgere per un uso scorretto.

- Con l'ausilio della informazione tossicologica, strategie agronomiche che a parità di efficacia riducano l'uso di molecole il cui uso scorretto (tempi e modi) potrebbe provocare seri rischi

**Ad es., fra 2012 e 2013 è stato ridotto l'uso di potenziali IE quali Mancozeb e altri ditiocarbammati (Metiram, Propineb, etc.)
Iprovalicarb e Miclobutanil**

Senza impatto negativo sulla produzione

A livello strategico, occorre sostenere in modo concreto (indispensabile l'interazione pubblico-privato)

II PRINCIPIO di SOSTITUZIONE

(pilastro del REACH il regolamento EU sulle sostanze chimiche)

- sostanze che hanno caratteristiche molto preoccupanti **vanno sostituite**
- ma queste sostanze hanno anche una **riconosciuta utilità**
- Quindi la sostituzione deve avvenire sulla base di

Caratteristiche meno preoccupanti dal punto di vista tossicologico e ambientale

Determinate in **modo efficiente (tempi, costi) ma scientificamente solido** (ad es. batterie di test in vitro)

Non “*sembrare meno tossici*” perché le informazioni sono minori rispetto agli *studiatissimi soliti sospetti*

- **valutazione dell'utilità: Caratteristiche tecnologiche almeno comparabili**

Teoria? Non solo: ad es., per la sostituzione di IE presenti nelle plastiche v. il progetto LIFE EDESIA <http://www.iss.it/life>

Riconoscere i possibili rischi

Usare bene

E sostituire

Grazie per avere ascoltato la mia chiacchierata!

:)