

ABSTRACT **ENDOCRINE DISRUPTORS CHEMICALS : Interferenti Endocrini (IE)**

Gli IE sono oggetto di studio, ricerca e osservazione da parte delle massime società scientifiche internazionali per gli effetti su tutti gli organismi viventi e sull'ambiente ma anche per la complessità della materia dovuta al manifestarsi contemporaneo di aspetti multifattoriali e plurime variabilità sia a carico degli stessi IE : vasto ed eterogeneo gruppo di sostanze chimiche ma anche in relazione agli individui esposti, con differenze individuali fisio-patologiche

Gli IE sono persistenti, pervasivi ubiquitari, insidiosi, pericolosi per l'uomo e per l'ambiente OMS 2002 li definisce : "sostanze chimiche esogene naturali, prodotte da piante o di sintesi chimica, il più delle volte riuniti in miscele, che possono alterare la funzionalità del Sistema Endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, durante l'intero arco della vita, sulla sua progenie, o su intere popolazioni.

La commercializzazione delle sostanze chimiche è normata in UE dal Regolamento REACH (Registrazione, Valutazione, Autorizzazione e Restrizione) coadiuvato da ECHA, European Chemicals Agency, che periodicamente aggiorna la "Candidate List"

IE secondo l'art. 57 del REACH appartengono alla categoria delle sostanze "estremamente preoccupanti", per le quali è previsto l'obbligo dell'autorizzazione da parte della Commissione Europea.

Il Sistema Endocrino è il bersaglio degli Interferenti Endocrini : composto da una serie di organi ghiandolari e da cellule specializzate, poste in varie parti corporee, secernenti messaggeri chimici : gli ormoni, che rilasciati nel flusso sanguigno agiscono a diverse distanze su organi e tessuti bersaglio al fine di regolare le funzioni vitali per mantenere un equilibrio omeostatico.
Ogni ormone controlla diversi organi

Gli IE tendono a disturbare l'azione degli ormoni, alterando la fisiologia di un individuo, dallo sviluppo fetale all'età adulta Sono in grado di legarsi come agonisti o antagonisti ai recettori di vari ormoni : mimarne o impedirne l'azione. Possono inoltre interferire sulla sintesi, secrezione, degradazione ed eliminazione degli stessi ormoni naturali

Evidenze scientifiche sottolineano che Tiroide, asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene e Sistema Riproduttivo sono i più vulnerabili all'inquinamento da IE. Presiedono ai seguenti processi vitali :

- sviluppo e crescita
- riproduzione
- funzioni neurocomportamentali
- difesa immunitaria
- metabolismo energetico

Perché gli Interferenti endocrini preoccupano :

- 1) Sono numerosi, di vari tipi, **pervasivi**
- 2) Sono contaminanti ambientali **persistenti** a lungo negli ambienti e nel nostro organismo. La maggior parte degli IE sono **lipofili** con possibilità di accumulare nel tessuto adiposo ma anche in grado di attraversare le nostre barriere protettive biologiche
- 3) Le vie di esposizione sono multiple, **ubiquitari**
- 4) Hanno **molteplici bersagli**
- 5) Hanno **effetti ritardati**, a lungo termine, con latenza d'azione, una tossicità cronica da esposizioni prolungate anche a basse dosi. L'esposizione prima della pubertà, o durante la vita intrauterina, può ad esempio portare a significativi effetti sulla fertilità a distanza di molti anni. Il gap temporale può essere di 20-30 anni come documentato per alcune neoplasie (cancro della cervice uterina e del testicolo) e infertilità
- 6) Possono avere "**effetto cocktail**" o "effetto miscela" sostanze diverse potenziano i loro effetti tossici quando si trovano associate sullo stesso bersaglio d'azione : effetto non solo additivo ma anche sinergico con amplificazione effetti negativi
- 7) Capacità di causare danni anche a dosi infinitesime
- 8) Effetto dose-risposta non lineare

Gli **IE** di sintesi si trovano :

- prodotti di consumo e materiali da costruzione* es additivi nelle plastiche quali ftalati e bisfenolo A, sostanze perfluorurate (PFAS)
- prodotti industriali* es policlorobifenili, perfluorurati, polibromodifenileteri
- prodotti di combustione* es idrocarburi policiclici aromatici (IPA)
- materiale tessile, abiti, complementi di arredo* ritardanti di fiamma, PBDE, bromurati

-pitture e vernici, colle, adesivi, solventi : COV, PBDE, DEHP
-impianti di condizionamento, dispositivi elettronici : ftalati DEHP, bromurati
-prodotti per la casa, detergenti, creme, cosmetici ftalati, parabeni
-pesticidi, insetticidi, fungicidi es Clorpirifos CPF

Breve riassunto degli IE più diffusi, più studiati, più tossici e maggiormente soggetti a stringenti restrizioni e divieti dal regolamento Reach :

BISFENOLO A BPA usato come additivo nella produzione di **plastiche in policarbonato** e nelle **resine epossidiche**

Il 19 dicembre 2024 la Commissione europea ha introdotto il divieto di usare il bisfenolo A nei prodotti a contatto con alimenti e bevande

I dati di biomonitoraggio sui livelli di bisfenolo A nelle urine umane mostrano che l'esposizione è ancora troppo elevata, nonostante le diverse misure restrittive

FTALATI : DEHP Di-etilesilftalato

Plastificante-ammorbidente usato per rendere resistenti, flessibili ed elastici materiali come il PVC Cloruro di polivinile.

Bisfenolo A e Ftalati si trovano nei contenitori per uso alimentare, bottiglie e stoviglie riutilizzabili/monouso, giocattoli, pavimenti, tappeti, rivestimenti murari, solventi, pesticidi, cosmetici, deodoranti ambientali, edilizia (coperture, rivestimenti, vernici, isolamento termico, finestre) elettronica, supporti digitali, elettrodomestici.

Presenti nei MOCA (materiali e oggetti a contatto con alimenti) possono migrare negli alimenti e bevande in essi contenuti e nell'ambiente soprattutto in presenza di materiali usurati nel tempo ed esposizione a fonti di calore

Il regolamento Reach li definisce “**tossici per la riproduzione**” (cat 1B) , con effetti diversi secondo età di esposizione

Il bisfenolo A e gli ftalati, hanno una struttura chimica molto simile a quella del 17 β -estradiolo endogeno : hanno un'**azione estrogeno-simile e anti-androgenica**

Nell'edilizia il caso del PVC: donne gravide che vivono in case con pavimenti in PVC hanno livelli urinari elevati di un metabolita del mono-benzilftalato. L' esposizione prenatale aumenta il rischio di disfunzione di sviluppo, parto prematuri e aborti.

SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE PFAS inquinanti organici persistenti POP, sostanze eterne, pervasivi e pericolosi, ubiquitari, in grado di creare una catena di contaminazione: aria, acqua, suolo, cibo, uomo. Conferiscono proprietà idro-oleorepellenti e ignifughe.

Appartengono a questo gruppo :

PFOA, acido perfluorooottanoico vietato a partire dal 2020 nell'UE. Per IARC “**sicuramente cancerogeno**”

PFOS acido perfluorooottansolfonico vietato dal 2006 nell'UE. Per IARC “**possibile cancerogeno**”

Sono usati in processi industriali e beni di consumo tra cui tessuti per arredamento, tappeti e rivestimenti in tessuto idrorepellente e antimacchia, moquette, ritardanti di fiamma contenuti nelle schiume antincendio. Gas refrigeranti pelli, abbigliamento, **tessuti tecnici il Gore-tex**, elettronica, insetticidi, vernici, detergenti, creme e cosmetici

Il **politetrafluoroetilene (PTFE)** = TEFLON per il rivestimento metallico antiaderente delle pentole da cucina (**PFOA**)

Negli esseri umani i **PFAS** sono presenti in varie matrici biologiche : sangue, placenta, latte materno, capelli, unghie, liquido seminale, ossa, encefalo, fegato, polmoni. Sono trasmessi dalla madre al nascituro durante la gravidanza attraverso il sangue placentare, al neonato con l'allattamento e ingeriti per suzione di giocattoli

Gli effetti endocrino-metabolici riguardano principalmente gli assi gonadici e la tiroide. Per i primi prevalentemente estrogenizzante-antiadrogeno, con riduzione del numero degli spermatozoi e quindi della fertilità, tumori del testicolo e rene, malformazioni congenite.

Emergenze sanitarie dei PFAS:

-inquinamento delle acque potabili in Veneto in seguito allo sversamento dei tossici da parte di un'azienda nelle acque reflue con grave compromissione della fertilità umana

-sospetta esposizione ai PFAS nelle schiume antincendio e nei DPI nel caso di alcuni decessi per glioblastoma in VVF.

Dal 12/1/26 sono diventate operative ulteriori protezioni a livello dell'UE contro le sostanze per e polifluoroalchiliche : un monitoraggio sistematico nell'acqua potabile.

Iniziano a preoccupare i pesticidi con PFAS perché ancora autorizzati. Il loro principale prodotto di degradazione è il **TRIFLUOROACETATO TFA** estremamente persistente, mobile, diffuso in tutta Europa

Documentata la presenza massiccia di TFA nei cereali europei con concentrazione media più alta (1.071 volte) di quella rilevata nelle acque potabili europee

POLIBROMO DIFENIL ETERI PBDE usati principalmente come ritardanti di fiamma. **Inquinanti organici persistenti (POPs) bioaccumulano** nel grasso corporeo Impiegati nella fabbricazione di mobili, tendaggi, tappeti, nelle imbottiture in schiume di rivestimento in poliuretano, nelle apparecchiature elettroniche

IDROCARBURI POLICICLICI AROMATICI IPA si formano nel corso di processi di combustione : cottura del cibo, fumo di sigaretta, modalità di riscaldamento. Sono presenti in vecchi materiali da costruzione catramosi.. Benzo [a] pirene, deriva dalla combustione incompleta di sostanze organiche. Per IARC **sono cancerogeni certi (cl 1)** per l'uomo.

IPA produce effetti genotossici interagendo direttamente con il DNA e mutageni.

Un richiamo particolare alla **PLASTICA**, problema in rapida espansione , dall'inquinamento ambientale di rifiuti ad un problema di sanità pubblica. I suoi frammenti di polimeri entrano nel ciclo dell'aria, dell'acqua, nel suolo e nelle catene alimentari.

Ogni polimero contiene **additivi** come plasticizzanti,ritardanti di fiamma,stabilizzanti, molti di questi sono IE : es ftalati polibromurati, PBDE, i bisfenoli, PFAS, IPA

Ma presenta anche il cosiddetto effetto "**Cavallo di Troia**" agisce come vettore di contaminanti ambientali che rilascia nell'ambiente o nell'organismo : cromo, cadmio, IPA, pesticidi, gas, batteri

Microplastiche (<5 mm) e **Nanoplastiche**(< 0,1µm) possono penetrare nel corpo umano per ingestione, inalazione, assorbimento cutaneo e superare le barriere fisiologiche. Sono state ritrovate in diversi tessuti e organi umani vitali: cervello, cuore, polmoni, reni,fegato, milza, placenta, app.riproduttivo,saliva, sangue, latte materno, liquido seminale.

Studiare gli effetti degli EDC è estremamente complicato :

- 1)Tipologia dell' EDC coinvolto
- 2)Dose, durata dell'esposizione anche combinata
- 3) Età-dipendente, periodo vitale dell'esposizione, genere
- 4) Suscettibilità individuale, stato psicofisico, stili di vita, predisposizione genetica
- 5) Effetto transgenerazionale
- 6)Difficile la stima degli effetti

La vita prenatale, la prima infanzia, pubertà e accrescimento, gravidanza e allattamento sono finestre espositive particolarmente vulnerabili.

Organogenesi e Organizzazione funzionale di organi ed apparati manifestano un' altissima proliferazione cellulare, ed altissimo rimaneggiamento genetico, un momento di estrema FRAGILITA'.

Questo massimo rischio comporta effetti permanenti e a lungo termine, manifesti alla nascita ma anche in periodi della vita diversi da quelli in cui è avvenuta l'esposizione I primi 1000 giorni di vita (dal concepimento ai due anni) sono il paradigma fondamentale per la salute futura dell'individuo

L'esposizione nelle primissime fasi della vita ha effetti manifesti in epoca post-natale con :

- inibizione dello sviluppo sessuale, anomalie dell'apparato riproduttivo e sterilità
- disordini del neuro-sviluppo : linguaggio, coordinazione motoria deficit di attenzione e iperattività, deficit cognitivi, comportamentali, aumento incidenza di autismo (Bisfenolo A, Ftalati, Pfas.....)

I bambini sono più vulnerabili perché :

- elevata frequenza respiratoria
- maggior assorbimento gastrointestinale,respiratorio,cutaneo
- immaturità dei sistemi metabolici e composizione corporea
- statura ridotta, più vicini al suolo
- suzione di qualsiasi oggetto spesso preso dal terreno
- aspettativa di vita maggiore

Mentre nei giovani adulti è compromessa la salute riproduttiva. L'apparato riproduttivo è un "organo sentinella", tra i più vulnerabili ai tossici ambientali

Negli adulti può insorgere una Sindrome metabolica, un aumentato rischio oncologico in organi ormono-sensibili, immunodepressione e patologie neurodegenerative

Come possiamo affrontare gli IE ? E' necessaria un'azione basata sull'integrazione di discipline diverse, trasversale, una condivisione congiunta che coinvolga tutti gli attori, rivolta ad un unico fine : la nostra salute e quella del pianeta, cominciando dalle nostre case, nel rispetto della visione **One Health**