

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Interferenti endocrini:  
valutazione e prevenzione  
dei possibili rischi per la salute umana**

A cura di  
Gemma Calamandrei (a), Cinzia La Rocca (b),  
Aldina Venerosi Pesciolini (a) e Alberto Mantovani (b)  
*(a) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze*  
*(b) Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare*

ISSN 1123-3117  
**Rapporti ISTISAN**  
**09/18**

Istituto Superiore di Sanità

**Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana.**

A cura di Gemma Calamandrei, Cinzia La Rocca, Aldina Venerosi Pesciolini e Alberto Mantovani  
2009, vi, 95 p. Rapporti ISTISAN 09/18

L'Istituto Superiore di Sanità, attraverso i Dipartimenti di Biologia Cellulare e Neuroscienze e di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ha organizzato nell'ottobre 2008 un incontro nazionale per promuovere e valorizzare la ricerca multidisciplinare sui possibili rischi per la salute associati all'esposizione a interferenti endocrini (IE): l'incontro è stato centrato su due temi prioritari, la sicurezza alimentare e gli effetti sullo sviluppo neurocomportamentale. Questo Rapporto raccoglie i contributi presentati al convegno, che ha evidenziato la possibilità e l'opportunità di costruire una rete nazionale che dia un valore aggiunto alle molteplici attività sugli IE, dalla tossicologia sperimentale alla valutazione dell'esposizione all'epidemiologia. L'obiettivo è di far sì che gli avanzamenti della ricerca sugli IE si traducano in strumenti per la valutazione del rischio e la prevenzione, secondo una strategia (*from bench to risk assessment*) di "prevenzione traslazionale".

*Parole chiave:* Interferenti endocrini, Sicurezza alimentare, Sviluppo neurocomportamentale, Valutazione del rischio

Istituto Superiore di Sanità

**Endocrine disruptors: evaluation and prevention of possible risks to human health.**

Edited by Gemma Calamandrei, Cinzia La Rocca, Aldina Venerosi Pesciolini and Alberto Mantovani  
2009, vi, 95 p. Rapporti ISTISAN 09/18 (in Italian)

The Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health), through the Department of Cell Biology and Neuroscience and the Department of Veterinary Public Health and Food Safety, held a national meeting in October 2008 to promote and enhance the multidisciplinary research on possible health risks associated with exposure to endocrine disruptors (ED). The meeting targeted priority issues such as food safety and the effects on neurobehavioral development. This Report collects the contributions presented for the meeting. The possibility and opportunity of building a national network is emphasized: this will give added value to the many activities on ED, from experimental toxicology through to exposure assessment and epidemiology. Research advances on ED have to be translated into tools for risk assessment and prevention, according to a strategy (*from bench to risk assessment*) of "translational prevention".

*Key words:* Endocrine disruptors, Food safety, Neurobehavioral development, Risk assessment

Si ringrazia Manuela Zazzara per il contributo apportato nella stesura finale del rapporto.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [alberto.mantovani@iss.it](mailto:alberto.mantovani@iss.it).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it).

Citare questo documento come segue:

Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi Pesciolini A, Mantovani A (Ed.). *Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/18).

---

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*  
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2009

## EFFETTI CEREBRALI DEGLI OBESOGENI

Elisabetta Bo, Daniela Sterchele, Carla Viglietti-Panzica, Giancarlo Panzica  
 Dipartimento di Anatomia, Farmacologia, Medicina Legale, Università degli Studi di Torino

Numerose sostanze naturali o artificiali presenti nell'ambiente e negli alimenti, note come "interferenti endocrini" sono in grado di interferire con i sistemi ormonali dei vertebrati. Tra queste sostanze troviamo la tributiltina (TBT), un biocida largamente usato nelle vernici per imbarcazioni, che agirebbe come obesogeno attivando i recettori RXR e PPAR e inducendo la sintesi di geni adipogenici responsabili del differenziamento degli adipociti (1).

Scopo di questo lavoro è stato valutare se l'esposizione precoce alla TBT potesse alterare irreversibilmente i circuiti preposti al controllo dell'assunzione di cibo e quindi predisporre in maniera congenita all'obesità.

Per l'esperimento sono stati utilizzati topi del ceppo Y1R/LacZ, che hanno il promotore del recettore Y1 legato al gene reporter LacZ che esprime la beta galattoridasi, la cui attività enzimatica può essere evidenziata con una reazione istochimica, rendendo facilmente localizzabile il recettore (2). La TBT, sciolta in olio di oliva, è stata somministrata per via orale alla dose di 0,025 µg/g peso corporeo ad animali adulti per un periodo di 4 settimane e a femmine gravide dall'ottavo giorno di gestazione fino al ventunesimo giorno di svezzamento dei cuccioli (sacrificio).

Gli adulti trattati di entrambi i sessi mostrano una riduzione significativa nel consumo di cibo rispetto ai controlli, mentre non si è rilevata nessuna differenza di peso. Al contrario si è osservata una forte riduzione dei livelli di leptina ematica nei trattati rispetto ai controlli. Questo dato suggerisce un effetto obesogeno indiretto: riduzione nell'assunzione di cibo ma non del peso e crollo dei valori di leptina, spia di una possibile alterazione dei circuiti per l'assunzione di cibo. Per quanto riguarda i cuccioli, abbiamo osservato una riduzione significativa del peso alla nascita nei topi nati da madri esposte alla TBT rispetto a topi nati da madri non esposte, accompagnata da livelli di leptina elevati al momento del sacrificio (P21). Il dato è in accordo con recenti studi in cui è stato dimostrato che trattamenti neonatali con leptina in ratti maschi normali possono provocare resistenza alla leptina e incrementare il peso corporeo nella vita adulta (3). Sono state, inoltre, analizzate sezioni di encefalo tagliate al criostato e processate per l'analisi immunostochimica con l'anticorpo anti-NPY. I dati ottenuti indicano una riduzione significativa nell'espressione del peptide solo nei maschi trattati rispetto ai controlli, nei nuclei paraventricolare (PVN) e dorso mediale (DM). Questo dato è interessante se consideriamo i bassi livelli di leptina circolante, che avrebbero fatto ipotizzare una tendenza inversa.

Questi studi sono stati condotti con i finanziamenti della Regione Piemonte e dell'Università degli Studi di Torino.

### Bibliografia

1. Grun F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology* 2006;147:S50-S55.
2. Oberto A, Tolosano E, Brusa R, Altruda F, Panzica GC, Eva C. The murine Y1 receptor 5' upstream sequence directs cell-specific and developmentally regulated LacZ expression in transgenic mice CNS. *The European journal of neuroscience* 1998;10(10):3257-68.
3. Toste FP, De Moura EG, Lisboa PC, Fagundes AT, De Oliveira E, Passos MC. Neonatal leptin treatment programmes leptin hypothalamic resistance and intermediate metabolic parameters in adult rats. *Br J Nutr* 2006;95:830-7.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN  
deve essere preventivamente autorizzata.  
Le richieste possono essere inviate a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it).*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl  
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

*Roma, luglio-settembre 2009 (n. 3) 2° Suppl.*