

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.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: 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 ORGANIZZAZIONALI DEL BISFENOLO-A SULL'ESPRESSIONE DELLA KISSPEPTINA E DELLA NOS NELL'IPOTALAMO DI TOPI CD-1

Dèsirée Miceli (a), Mariangela Martini (a), Isabelle Franceschini (b), Paola Palanza (c), Carla Viglietti-Panzica (a), Giancarlo Panzica (a)

(a) *Laboratorio di Neuroendocrinologia, Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino*

(b) *UMR 6175 INRA/CNRS/ Tours University, Tours, Francia*

(c) *Dipartimento di Biologia Evolutiva e Funzionale, Università di Parma*

Tra i diversi distruttori endocrini (EDs), il bisfenolo-A (BPA) è stato ampiamente studiato per la sua capacità di indurre, anche a basse concentrazioni, numerosi effetti biologici negativi quale l'alterazione del normale processo di differenziazione sessuale a livello encefalico e comportamentale. In particolare, topi esposti durante il periodo perinatale al BPA presentano, da adulti, alterazioni nei comportamenti di esplorazione e nelle risposte emotive, oltre che un anticipo della pubertà (1). Recentemente, numerosi studi hanno cercato di chiarire le basi morfofunzionali delle alterazioni comportamentali indotte dall'esposizione a EDs (2). Visti gli effetti comportamentali, tra i bersagli potenziali del BPA si possono annoverare i circuiti a kisspeptina (un peptide considerato oggi la molecola chiave per l'induzione della pubertà) e quelli a monossido di azoto (NO), un neurotrasmettitore profondamente coinvolto nella regolazione di diversi comportamenti estrogeno-dipendenti. Entrambi questi sistemi, giocano poi un ruolo chiave nella regolazione centrale della fertilità in quanto regolano direttamente i neuroni produttori di GnRH.

Tre differenti concentrazioni di BPA (10, 20, 40 µg/kg/die) sono state somministrate per via orale a femmine di topo CD1 a partire dal giorno 11 di gestazione fino al giorno 8 post parto. Nella prole adulta di entrambi i sessi abbiamo analizzato, con tecniche immunoistochimiche, la distribuzione del sistema a kisspeptina e a NO-sintasi (NOS) in alcune aree chiave quali i nuclei della stria terminale (BST), arcuato (Arc), periventricolare (PeN), anteroventrale periventricolare (AVPe) e preottico mediale (POM). L'analisi quantitativa dell'espressione della kisspeptina in AVPV, PeN e Arc degli animali di controllo, dimostra in tutti i nuclei la presenza di uno spiccato dimorfismo sessuale con una maggiore immunoreattività nelle femmine sia per il numero di cellule sia per la densità di fibre. Nei maschi trattati con BPA si è osservato che, in tutti i nuclei, è presente un notevole incremento del segnale con una tendenza alla scomparsa del dimorfismo. Per quanto riguarda il sistema a NOS, effetti significativi del trattamento sono stati riscontrati solo nel POM e nella porzione ventrale del BST. Nel POM, le dosi più alte di BPA inducono una riduzione del numero di cellule nei maschi e un aumento nelle femmine. Nel BSTv, le dosi intermedie determinano, solo nei maschi, una significativa riduzione delle cellule a NOS (3).

In conclusione, i nostri dati suggeriscono un significativo effetto organizzazionale del BPA su specifici *pathways* neuronali quali i circuiti a kisspeptina e NOS, potenzialmente in grado di controllare il circuito a GnRH e lo sviluppo della pubertà.

Ringraziamenti. Questa ricerca è stata finanziata dalla Regione Piemonte (GCP, CVP).

Bibliografia

1. Gioiosa L, Fissore E, Ghirardelli G, Parmigiani S, Palanza P. Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. *Horm Behav* 2007;52:307-16.
2. Panzica GC, Viglietti-Panzica C, Mura E, Quinn MJ Jr, Palanza P, Ottinger MA. Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. *Front Neuroendocr* 2007;28(4):179-200.
3. Panzica GC, Mura E, Miceli D, Martini M, Gotti S, Viglietti-Panzica C. Behavioral and Neural action of xenoestrogens in birds and mammals. *Ann N York Acad Sci*, 2009; in press

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

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

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