

# Polveri sottili e sistema riproduttivo

Donatella Caserta

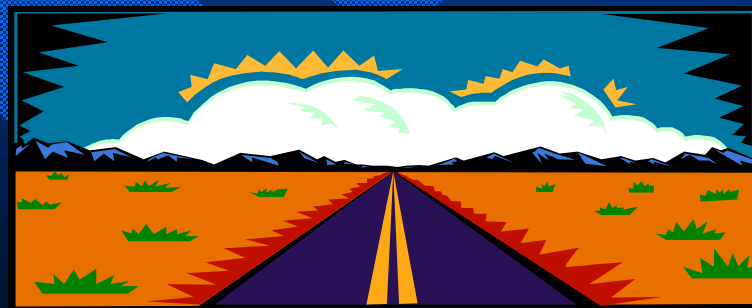
*Fisiopatologia della Riproduzione Umana*

*Università degli Studi di L'Aquila*

*Falconara 22 marzo 2005*

L'immissione nell'ambiente di numerosi inquinanti ha sconvolto gli ecosistemi, alterando l'aria, l'acqua ed il suolo e danneggiando gli organismi e le reti alimentari

Composti quali i POPs (Persistent Organic Pollutants) ed elementi non essenziali come Pb, Cd e Hg sono ormai noti per la loro tossicità nei confronti dei sistemi biologici.



Gli effetti dell'esposizione ai contaminanti possono essere reversibili o irreversibili e risultano più o meno gravi in funzione del tempo di esposizione e del grado di contaminazione

In genere gli organismi a vita lunga possono andare incontro

a fenomeni di

Bioconcentrazione

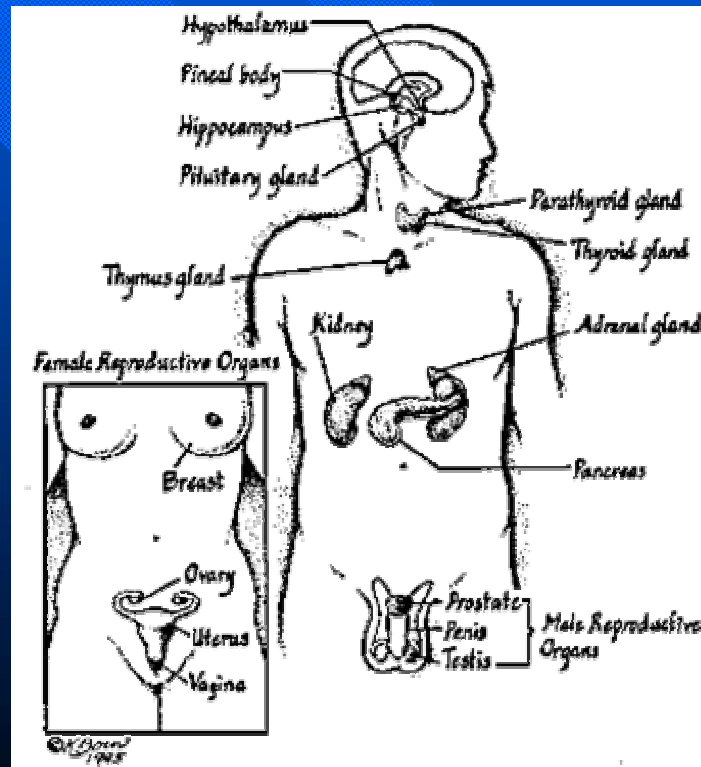
Bioaccumulo

Biomagnificazione



# Bioconcentrazione

- n Arricchimento attraverso le superfici del corpo che consentono gli scambi



# Bioaccumulo

- n Arricchimento di una sostanza negli organismi attraverso qualunque via
- n Respiratoria , ingestione (cibo), contatto



# Biomagnificazione

- n Arricchimento esponenziale di un contaminante nella catena alimentare



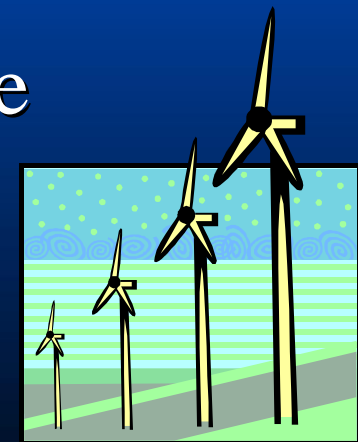
L'immissione di sostanze inquinanti non rimane limitata all'area circostante la sorgente di emissione, ma può raggiungere luoghi lontani migliaia di chilometri attraverso fenomeni di circolazione atmosferica o acquatica. LONG RANGE TRANSPORT



I pesticidi per esempio, possono essere trasportati nell'atmosfera dalle correnti o possono evaporare dalla superficie delle piante o dal suolo e ritornare nell'atmosfera per lunghi periodi oppure essere reimmessi nel terreno con le deposizioni.

# L'aria rappresenta una materia prima indispensabile per la vita

- n È necessaria
- n ai processi di produzione di energia che sono alla base della vita e della attività delle cellule
- n L'apparato respiratorio è il principale sistema di contatto con l'atmosfera



# Un individuo adulto respira

- n A riposo: 6-9 l/m
- n Attività fisica lieve: 60 l/m
- n Attività fisica intensa: 130 l/m
- n Questi volumi di aria sono filtrati da una superficie respiratoria che si sviluppa per una estensione di 130-150 m<sup>2</sup>



# Principali inquinanti atmosferici

- n Ossidi di azoto (NO/NO<sub>2</sub>)
- n Monossido di Carbonio (CO)
- n Polveri (particelle sospese/PTS come PM10µm) Pb, Cd, IPA
- n Incombusti, IPA, COV (composti organici volatili)
- n Ozono (O<sub>3</sub>)
- n Benzene

# I 16 IPA indicati dall'EPA come contaminanti di interesse prioritario

- n Naftalene
- n Acenaftene
- n Fluorene
- n Fenantrene
- n Fluorantene
- n Pirene
- n Acenaftilene
- n Benz(a)antracene
- n Crisene
- n Benzo(b)fluorantene
- n Benzo(a)pirene
- n Dibenz(a,h)antracene
- n Benzo(g,h)perilene
- n Indeno(1,2,3,c,d)pirene



(Focardi S. 2005)

# Le polveri sottili

- n Polveri inquinanti o aerosol altamente nocivi per l'uomo inglobate nel muco delle vie respiratorie, espulse con la tosse
- n Le fonti di generazione del materiale particolato sono
  - n Naturali
  - n Antropiche
- n *Sono costituiti miscele le cui caratteristiche derivano dalle sostanze chimiche che le compongono e per le quali esse fungono da elemento di trasporto come nel caso dei metalli*

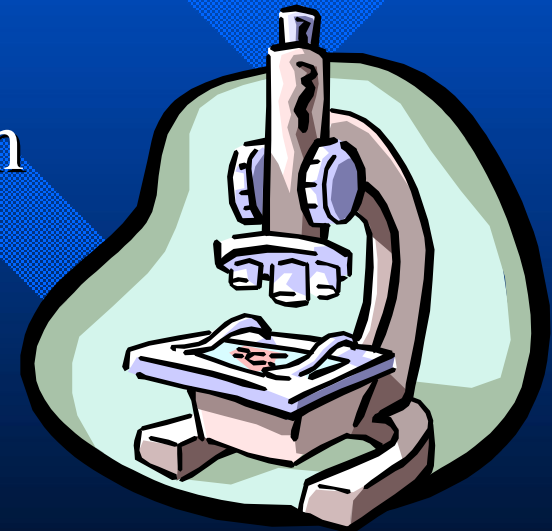
# Le polveri più fini e gli inquinanti gassosi

- n Raggiungono il polmone
- n Si depositano
- n Assorbiti attraverso la superficie alveolare
- n Entrano nella circolazione sanguigna
- n Raggiungono organi ed apparati



# Le dimensioni delle particelle

- n Le dimensioni delle particelle rappresentano il parametro principale
- n Particelle inalabili PM  $10\mu\text{m}$
- n Particelle respirabili PM  $2.5\mu\text{m}$



# Impatto PM10 $\mu$ m sulla salute umana per anno

- n 3.472 morti
- n 1.887 ricoveri per malattie respiratorie
- n 2.710 ricoveri per malattie cardiovascolari
- n 31.524 casi bronchite acuta nei bambini
- n 29.730 casi di aggravamento di asma nei bambini
- n 11.630 casi di asma in adulti

To, GE, FR, MI, NA, BO, FI, PA, RM ([www.pneumonet.it](http://www.pneumonet.it))

In tempi più recenti l'interesse si è spostato sull'analisi dei possibili effetti sul sistema riproduttivo

Conseguenze dell'azione tossica dei composti



Bioaccumulo



Induzione di enzimi  
farmaco-metabolizzanti



Metabolismo ed attivazione di  
Xenobiotici e di tossine endogene

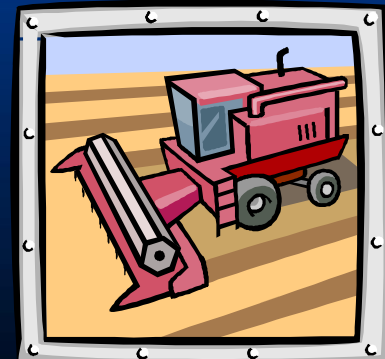
Alterazioni ormonali  
Alterazioni della riproduzione  
Teratogenesi  
Immunotossicità  
Carcinogenesi

# Meccanismo di rilascio

- n Le sostanze adese sulla superficie esterna delle particelle, PM10 $\mu$ m e PM2.5 $\mu$ m, sono a rischio di “facile” rilascio proprio per le caratteristiche intrinseche del composto
- n I principali composti trasportati dalle polveri sono:
- n Diossina, PCB, furani, metalli pesanti (piombo, zinco, cadmio, mercurio)

# Impatto negativo sulla salute

- n Queste sostanze una volta depositate a terra resistono per lungo tempo come composti di partenza o sottoprodotti
- n Più pericolosi del composto iniziale
- n Potenziale contaminazione di prodotti agricoli e coinvolgimento della catena alimentare



# Endocrine disruptors o interferenti endocrini

- n Agente esogeno che interferisce con la produzione, il rilascio, il trasporto, la metabolizzazione, l'azione o l'eliminazione di ormoni naturali nell'organismo, responsabili del mantenimento dell'omeostasi e della regolazione dei processi riproduttivi e di sviluppo
- n European Commission, 1996

L'omeostasi degli  
**steroidi sessuali e della  
tiroide** sono i principali  
bersagli degli effetti degli  
IE

La **salute riproduttiva e  
l'infanzia** sono le fasi  
biologiche più suscettibili



# UN ELENCO NON ESAUSTIVO

## Contaminanti clorurati persistenti (POPs):

(<http://www.chem.unep.ch/pops/>)

### **Policlorobifenili (PCB)**

*Effetti complessi sulla omeostasi degli steroidi e della tiroide*

### **Diossine e PCB “diossina: simili”:**

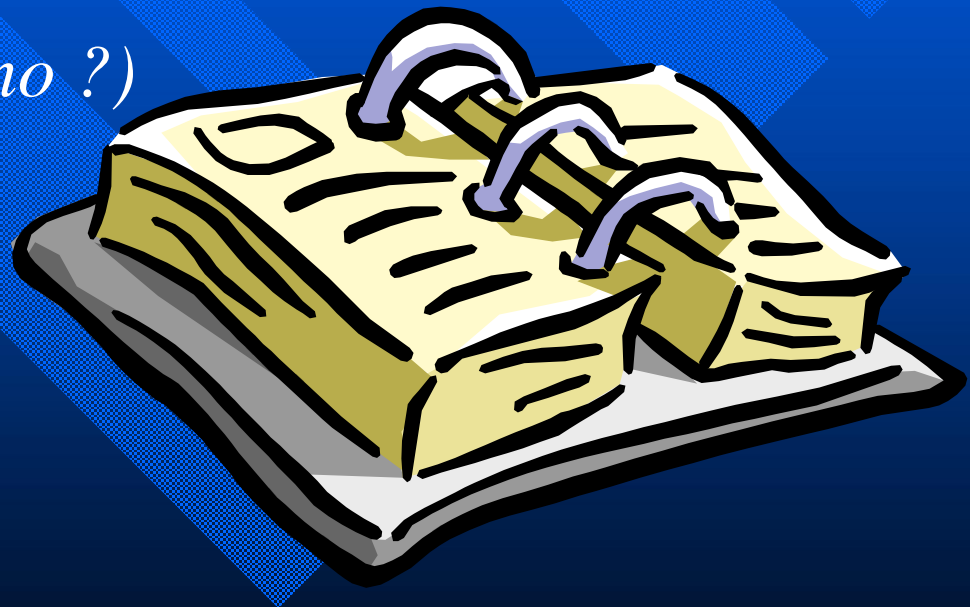
*Agonisti del recettore arilico: modulazione endocrina ed immunitaria*

## Ed inoltre:

- Metalli:

**Cadmio** (*probabile agonista estrogeno –ER alfa*);

**Arsenico** (*diabetogeno ?*)



## Perche' ci preoccupano ?

### *HAZARD IDENTIFICATION: quali effetti ?*

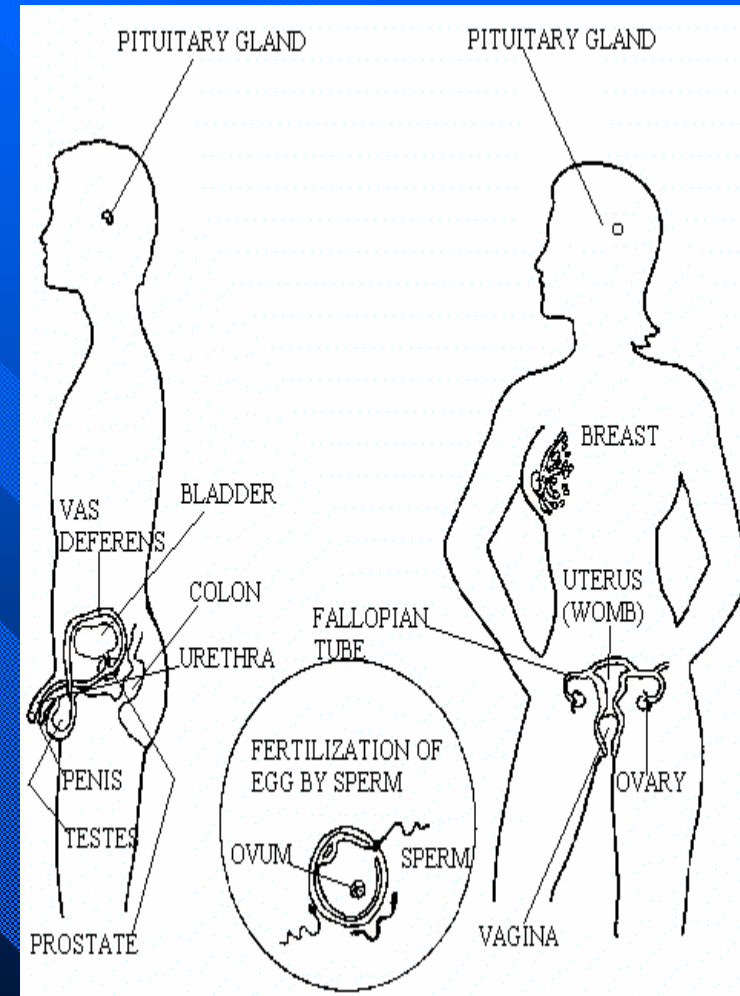
I dati (soprattutto sperimentali) indicano il rischio di **effetti ritardati** sullo sviluppo (esposizione prenatale o perinatale con effetti osservabili alla pubertà o nell'età adulta)

- **insufficienza** degli approcci tossicologici (ed epidemiologici) disponibili per una valutazione adeguata.

# Quali sono gli effetti negativi sulla salute riproduttiva?

Alcuni effetti evidenziati sono il declino della qualità del liquido seminale, un aumento de cancro della mammella, della prostata e del testicolo, un incremento della sindrome da ipereccitabilità nell'infanzia, ed un aumento dei disordini di apprendimento

n Sharpe RM., Human Reprod 2003



# Un disregolatore endocrino può interferire con il sistema ormonale in molti modi

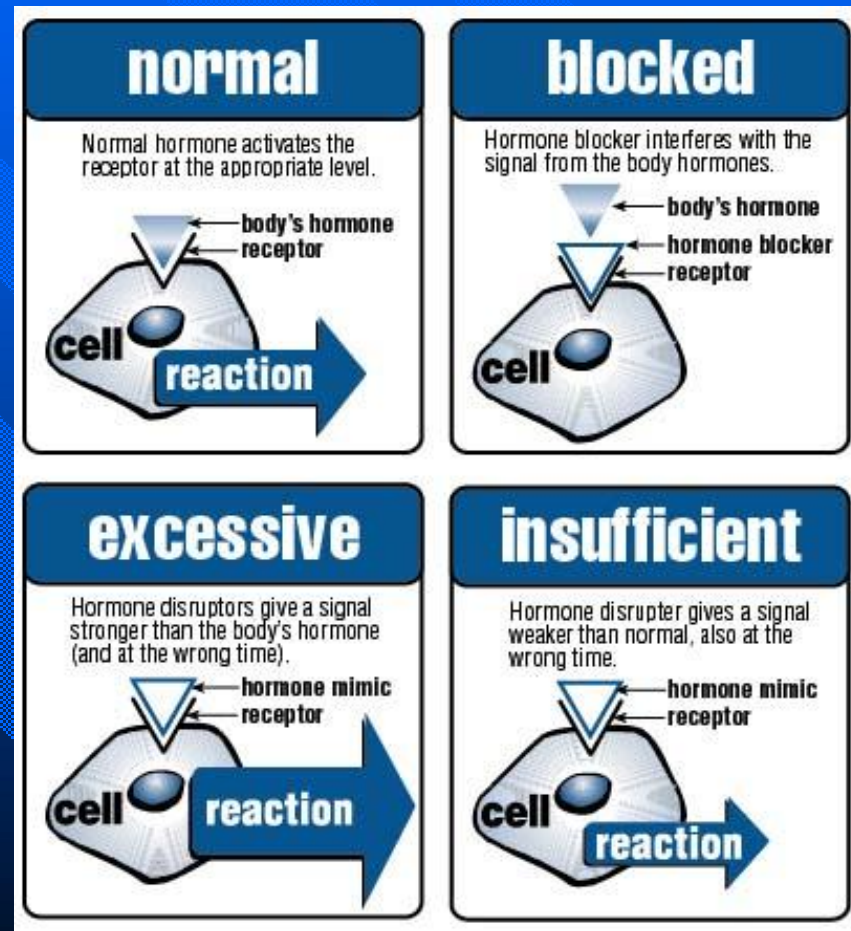
Essi possono avere una azione

n mimetica

n di blocco

n di trigger

n La risposta ormonale



I POP sono tra gli inquinanti organici, quelli più pericolosi per l'ambiente e per la salute

Infatti sono caratterizzati da:

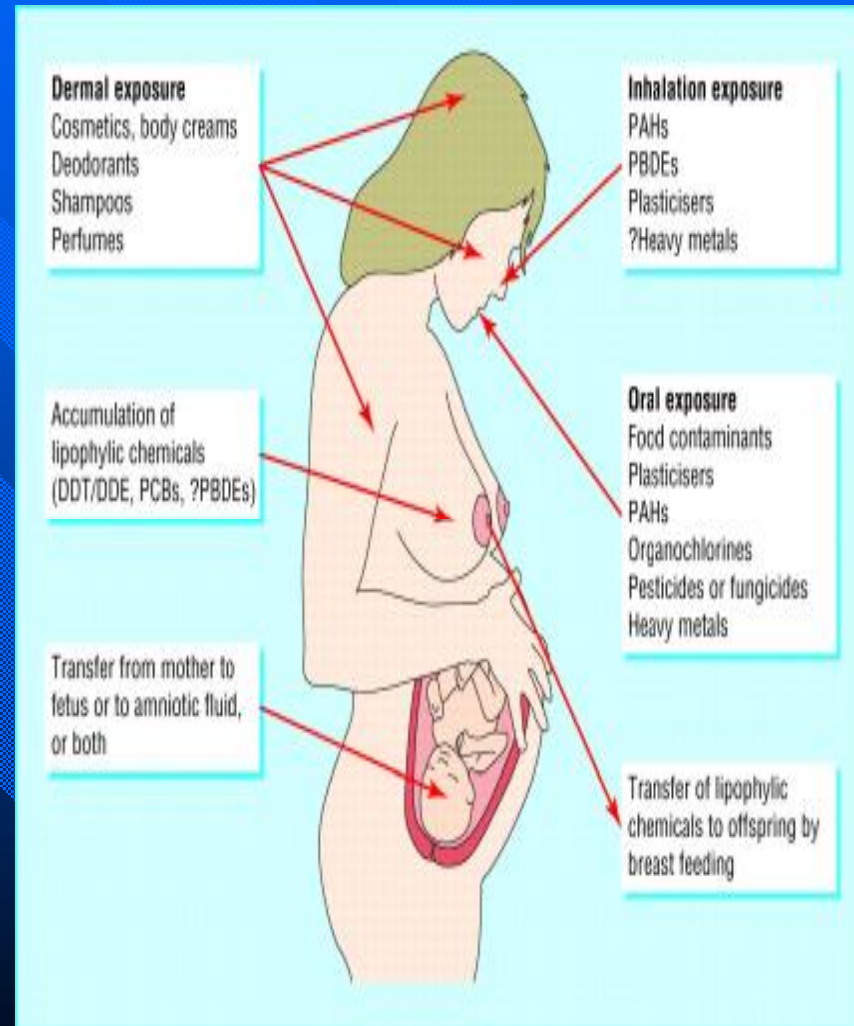
*Tossicità* sono sostanze che per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo possono provocare patologie acute o croniche fino a portare alla morte dell'organismo;

*Persistenza* essendo resistenti alla degradazione nell'ambiente naturale  
vi permangono per periodi molto lunghi

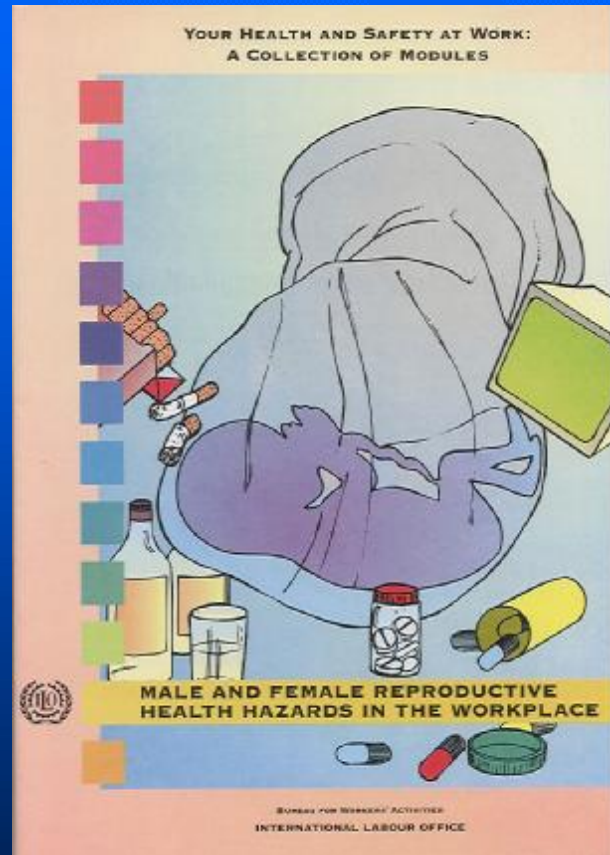
*Bioaccumulabilità* essendo liposolubili si concentrano negli organismi ed aumentano di concentrazione dai livelli più bassi della catena alimentare a quelli più alti

# Lo sviluppo intrauterino è il momento di maggior rischio

- n Embrioni in fase di sviluppo e bambini nella prima infanzia sono considerati i più vulnerabili perché
- n L'attività ormonale guida e controlla la crescita, lo sviluppo dei sistemi nervoso, immunitario ed ormonale
- n Abibi JJ., Environ Health Perspect 2003



# Nell'utero



- n L'attività ormonale programma gli organi ed i tessuti del bambino così fegato, sangue, reni e muscoli potranno funzionare correttamente
  - n Gli organismi in evoluzione non hanno adeguate difese e le sostanze nocive hanno effetti tossici sul loro sviluppo
- n Kimberly P. Toxicol and Applied Pharmacol, 2004

## PCB E SALUTE RIPRODUTTIVA FEMMINILE

Studi epidemiologici indicano una possibile associazione fra l'aumentato bioaccumulo di PCB (alcuni congeneri) ed un incremento del rischio di parti prematuri

Studi sperimentali: Aumentata contrattilità uterina; attivazione della fosfolipasi A2 e/o aumentata risposta all'ossitocina

(Mantovani A, 2004)

# ENDOMETRIOSI

Studi epidemiologici indicano l'associazione fra l'aumentato bioaccumulo di PCB “diossina simili” e/o diossine ed un incremento del rischio di endometriosi (per una rassegna: Rier & Foster, *Toxicol Sci.* 2002 70: 161-70)

## Possibili Meccanismi

- n associazione con alterazioni **immunitarie** croniche (differenziazione linfocitaria, sistema delle citochine)
- n Interazioni a livello recettoriale (**AhR** nel tessuto uterino)

## IE E CANCRO MAMMARIO

In genere nessuna correlazione, **ma**

- **Cancro mammario e livelli di PCB:**  
associazione solo in donne con specifico  
polimorfismo CYP1A1

(Laden et al., 2002 Cancer Epidemiol  
Biomarkers Prev. 11:1560-5)

associazione fra livelli di PCB (tessuto adiposo)  
e **ricorrenza** del cancro

(Muscat et al., 2003, Cancer Epidemiol  
Biomarkers Prev. 12:1474-8)

# Tumori nell'uomo

- n Sostanze bandite a causa del bioaccumulo esercitano la loro azione
- n Alto livello di PCB nelle madri di uomini con CA testicolare ( Hardell L., Envirom Health Perspect 2003)
- n Statistica su pazienti nati in Svezia negli anni 70 con alterazioni liquido seminale in precedenza e aumento di ipospadia

# CA testicolare è a livelli del 2.2%

- n Poiché si ritiene che inizi nel feto e poiché sappiamo che le madri trasferiscono gli inquinanti persistenti organici, POPs, alla prole, la gravidanza e l'allattamento sono da considerare momenti critici
- n Nel gruppo preso in considerazione il livello di concentrazione era significativamente più alto

## Abortività precoce e clorurati persistenti

- Studi sperimentali mostrano effetti sull'impianto e le prime fasi embrionali

-(Scascitelli & Pacchierotti 2003 *Reprod Toxicol* 17:299-303)

-Livelli di clorurati diversi (PCB, DDT..) aumentati in donne con abortività, in particolare ricorrente

-(Gerhard et al, *Environ Health Perspect* 1998 106:675-81

-*Environmental Research* 1999 80:299-310)

-Livelli di DDT nel sangue: + TTP nelle figlie

- “ DDE “ “: - TTP nelle figlie

-(DDE è antiandrogeno ??)

Cohn et al, *Lancet* 2003 361:2205-6

## ESEMPIO: PCB E SVILUPPO NEUROLOGICO

n L'esposizione prenatale a PCB

n è correlata a deficit dello sviluppo neurologico

n di modesta entità (memoria, comprensione verbale, lettura..) ma potenzialmente con alta incidenza e persistenza

n (Jacobson & Jacobson, 2002)

n Le evidenze sono **minori** per l'esposizione neonatale **nonostante** il consistente passaggio di PCB nel latte materno

n Neonato più esposto ma meno suscettibile

n rispetto al feto

# CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

## Chi è più esposto ?

IE sono ETEROGENEI =

usi e vie di esposizione multiple

*possibile esposizione combinata a IE diversi attraverso l'ambiente e gli alimenti*

- non si possono escludere effetti additivi o sinergici (stessi bersagli e/o meccanismi di azione)
- come valutarli ?

# LA SUSCETTIBILITA' DELL'INFANZIA

## Vulnerabilità generale:

maggiore consumo di alimenti/acqua, ritmo respiratorio, contatto col suolo, immaturità dei sistemi metabolici, minore cognizione dei rischi

## Suscettibilità specifica

Maturazione di organi e sistemi:

nervoso, immunitario, endocrino, riproduttivo

(Pryor et al., 2000, *Environ. Health Perspect.* 108, 491-503)

# SUSCETTIBILITA' INDIVIDUALE

## Su base genetica

Valutare il ruolo di polimorfismi

Soprattutto del complesso CYP, es. aromatasi

(Gonnelli & Brandi 2001, *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 2263-9)

## Su base metabolica (?)

- Alterazioni metaboliche (anche subcliniche) con ricadute sul sistema endocrino (malattia celiaca, diabete, obesità..)

# LE PRIORITA' PER LA RICERCA

- Interazioni studi sperimentali/clinici per sviluppare **biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità**
- **Effetti di miscela**, compreso lo sviluppo di sensori per evidenziare attività biologiche in matrici biologiche ed ambientali
- **Studi di coorte “madre-bambino”** con follow-up a lungo termine utilizzando indicatori di esposizione e di effetto
- Interazioni fra **stili di vita e contaminanti**



**DETOX**  
C A M P A I G N



PRESENZA DI INQUINANTI AMBIENTALI IN CAMPIONI DI  
SANGUE UMANO DI INDIVIDUI NON ESPOSTI  
PROFESSIONALMENTE

Università degli Studi di Siena  
Dipartimento di Scienze Ambientali

# DETOX

- n Nel novembre 2004 sono stati effettuati prelievi di sangue su 18 volontari non esposti per motivi occupazionali
- n 12 uomini
- n 6 donne
- n I donatori hanno fornito informazioni riguardo alla loro età, stili di vita, abitudini alimentari
- n Per le donne numero di figli ed eventuali allattamenti e per quanto tempo

Per ogni volontario 50 ml di sangue, 15ml  
eparinizzati e congelati e conservati per saggiare la  
presenza dei metalli pesanti

- n Le analisi sono state eseguite presso il  
Dipartimento di Scienze Ambientali di  
Siena, Prof. S. Focardi
- n Siero: PCB,IPA, PCDD,PCDF,PBDE e  
pesticidi clorurati
- n Sangue intero per Hg,PB,Cd

## Contaminante      % sogg.contamin

n Metalli pesanti	n 100%
n PCB	n 94.4
n pp'DDE	n 94.4
n HCB	n 88.9
n Fenantrene	n 72.2

# Considerazioni

- n Le analisi preliminari effettuate hanno confermato che nell'uomo è possibile ritrovare un gran numero di inquinanti considerati molto tossici
- n Si è rilevata una differenza tra uomini e donne che è stata riportata al contributo dato dall'allattamento e dalla gravidanza
- n Questi due processi liberano l'organismo di una notevole parte degli inquinanti accumulati cedendoli al feto ed al neonato

Particolare attenzione nei confronti di questi  
due processi  
per valutare e o impedire il trasferimento di  
contaminati tossici  
attraverso il cordone ombelicale ed il latte  
materno, in fasi  
estremamente delicate della vita biologica  
quali l'embriogenesi e lo  
sviluppo di organi e apparati.

## Tre raccomandazioni per i medici

- 1) Non dimenticare di controllare dove i pazienti ed i loro figli vivono e cosa mangiano
- 2) Non scordare che i bambini sono i più esposti agli effetti degli inquinanti ambientali
- 3) Non scordare il dovere di prevenire perché un bambino sano sarà un adulto sano



Grazie per l'attenzione

