



OSPEDALE
SANT' ANDREA

PRIMO WORKSHOP DEL PROGETTO PREVIENI

ISTITUTO SUPERIORE DI
SANITA'

27 OTTOBRE 2009

ASPETTI CLINICI DELLO STUDIO PREVIENI

Prof.ssa Donatella Caserta
Dott.ssa Francesca Ciardo

INFERTILITA'

Impossibilità di arrivare
al concepimento dopo uno
o due anni di rapporti
liberi non protetti

(Organizzazione Mondiale della Sanità)

INFERTILITA'

Incremento dell'incidenza negli ultimi anni:

- 1965: 3,5%
- 1976: 6,4%
- 1982: 9,7%

OGGI INTERESSA IL 10-15%
DELLE COPPIE IN ETA'
FERTILE

Oggi ... le cause di sterilità

FATTORE FEMMINILE	57-54%
DIFETTO OVULATORIO	29-27%
FATTORE TUBARICO	16-22%
ENDOMETRIOSI	7-5%
FATTORE CERVICALE	2%
FATTORE UTERINO	3%
FATTORE MASCHILE	21-25%
STERILITA' IDIOPATICA	4-17%
FATTORE MASCHILE-FEMMINILE	18%

INFERTILITA'

POSSIBILE RUOLO DEGLI INTERFERENTI ENDOCRINI SULLA FERTILITA'

*(Impact of endocrine disruptors chemicals in
gynaecology. Caserta D et al. Human Reprod
Update, 2008)*

COSA SONO GLI ENDOCRINE DISRUPTORS?

- ✓ I disregolatori endocrini sono sostanze chimiche naturali o di sintesi che interferiscono con il sistema endocrino animale ed umano (*European Commission 1996*);
- ✓ Questa interferenza può causare una alterazione nello sviluppo del sistema riproduttivo



CHE TIPO DI SOSTANZE POSSONO ESSERE GLI INTERFERENTI ENDOCRINI?

- ✓ Il numero di sostanze che possono agire come ED è ampio e vario e comprende sostanze sintetiche o naturali
- ✓ Inoltre alcune sostanze anche se presenti nell'ambiente ad una concentrazione ridotta possono agire come ED



QUALI SONO?

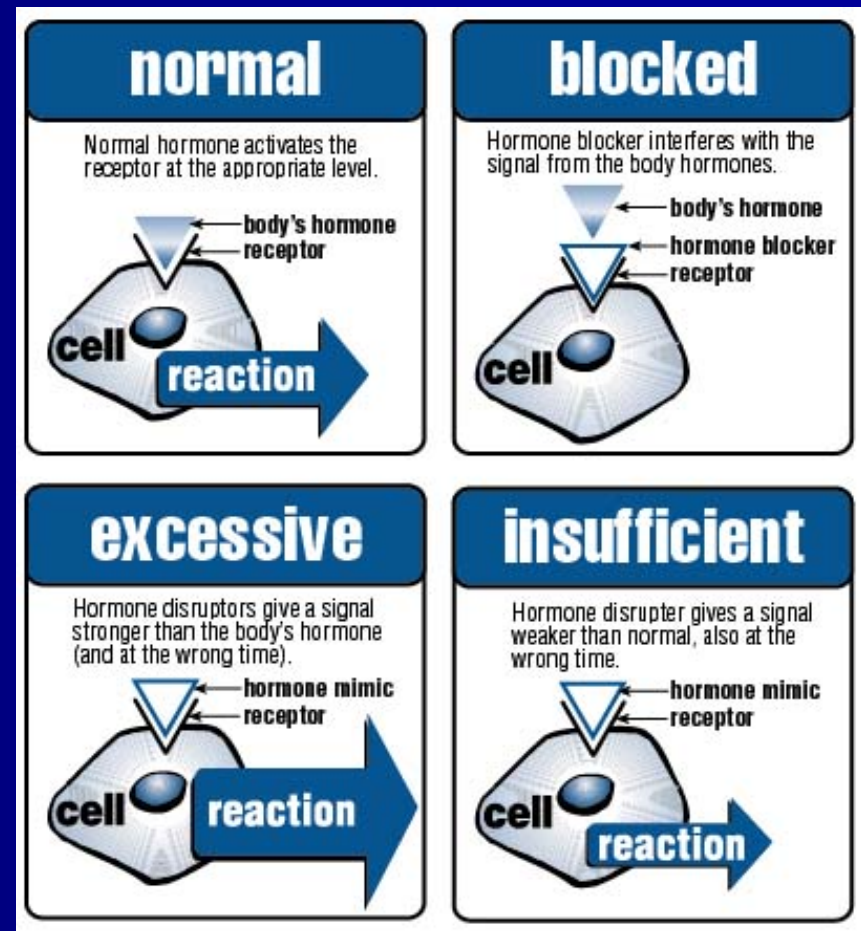
- ✓ Contaminanti persistenti (es. PCB);
- ✓ Pesticidi (es. clororganici, triazine, triazoli, etilene, bisditiocarbammati);
- ✓ Sostanze di uso industriale (es. ftalati, ritardanti di fiamma);
- ✓ Metalli (Pb, Hg, Cd);
- ✓ Anabolizzanti ormonali.

UN DISREGOLATORE ENDOCRINO AGISCE IN DIVERSI MODI

Essi possono:

- bloccare
- mimare
- innescare

la risposta ormonale



Tra le sostanze chimiche che mimano un'azione ormonale

- ✓ Il Dietilstilbestrolo (DES) è una sostanza con una potente azione simil estrogenica;
- ✓ Prescritto a circa 5 milioni di donne per trattare la minaccia d'aborto, prima di essere bandito all'inizio degli anni 70;
- ✓ Stretta associazione con l'insorgenza del cancro a cellule chiare della vagina in donne nate da madri che avevano assunto il farmaco;
- ✓ Stretta associazione con l'insorgenza di affezioni benigne della vagina e del collo dell'utero;
- ✓ Elevata incidenza nella progenie maschile esposta durante la gestazione di cisti epididimali, ipotrofia testicolare e indurimento capsulare associati a riduzione del volume dell'ejaculato e alterazioni qualitative del liquido seminale.

Un secondo gruppo di sostanze è dato dai Blockers

- ✓ Essi legano gli stessi recettori proteici dell'ormone, ma non ne stimolano nessuna azione;
- ✓ Essi bloccano l'ormone naturale impedendo che invii il suo messaggio;
- ✓ Il DDE, un derivato del DDT, blocca l'azione del testosterone.

I triggers sono la terza categoria di interferenti endocrini

- ✓ Essi si attaccano al recettore proteico e determinano una risposta anomala:
 - crescita nel tempo sbagliato
 - alterazione del metabolismo
 - sintesi di un prodotto diverso
- ✓ La Diossina ed i Diossino-simili sono i triggers più conosciuti

ENDOCRINE DISRUPTORS E FERTILITA': PESTICIDI

Maggiore incidenza di infertilità e ridotta fecondabilità (tempo di insorgenza di una gravidanza) e outcome gravidici negativi (abortività, parto pretermine) in donne con esposizione prolungata a pesticidi

(Fuortes, 1997; de Cock, 1994; Greenlee, 2003)

ENDOCRINE DISRUPTORS E FERTILITA': FTALATI

- ✓ Attività antiandrogenica;
- ✓ Preoccupante l'esposizione per le donne in gravidanza: aumento dell'incidenza di sindromi da disgenesia testicolare, criptorchidismi, ipospadia, cancro del testicolo, alterazioni del liquido seminale;
- ✓ Esperimenti nei topi hanno dimostrato la maggiore percentuale di malformazioni dell'apparato riproduttivo nella prole maschile.

ENDOCRINE DISRUPTORS E ENDOMETRIOSI

- ✓ Presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina;
- ✓ Interessata ~ 14% delle donne in età fertile;
- ✓ Frequente causa di infertilità (~ 10%);
- ✓ Patogenesi sconosciuta;
- ✓ Ruolo importante degli estrogeni.

ENDOCRINE DISRUPTORS E ENDOMETRIOSI

- ✓ Studi epidemiologici nei primati indicano l'associazione fra l'aumentato bioaccumulo di PCB "diossina simili" e/o diossine ed un incremento del rischio di endometriosi
(Rier & Foster, *Toxicol Sci.* 2002 70: 161-70)
- ✓ Evidenziata un'associazione tra l'esposizione ad organochlorine ed endometriosi nelle scimmie e nei roditori
(*Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, 2004*)
- ✓ Evidenziata una stretta associazione tra l'esposizione a TCDD (2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-diossina) ed endometriosi
(Rier & Foster, *Toxicol Sci.* 2002 70: 161-70)

POSSIBILI AZIONI PER L'ENDOMETRIOSI

1) TEORIA ESTROGENICA

2) INTERFERENZA CON IL
SISTEMA IMMUNITARIO

LA TEORIA ESTROGENICA

- ✓ Possibili effetti estrogenici di contaminanti ambientali come PCB, diossina ed insetticidi
- ✓ Il persistente bioaccumulo di agenti chimici influenza lo sviluppo fetale agendo come estrogeni
- ✓ Grandi Laghi nord USA, alligatori sud USA, pesci GB

(Ringvord S, Rottingen JA, Tidsskr Nor Laegeforen 1997, Jan 10;117(1):66-70)

INTERFERENZA CON IL SISTEMA IMMUNITARIO

Una disfunzione del sistema dei monociti-macrofagi peritoneali potrebbe contribuire al mantenimento di uno stato infiammatorio ed al progredire del processo endometrioso

(Caserta et al, Hum Reprod Update. 2008 Jan-Feb;14(1):59-72)

INTERFERENZA CON IL SISTEMA IMMUNITARIO

Presenza di alterazioni del sistema immunitario nei topi esposti a TCDD con l'endometriosi, in particolare un'anomala secrezione di TNF- α da parte dei monociti circolanti

(Rier et al. Toxicol Sci; 2001;60:327-337)

INTERFERENZA CON IL SISTEMA IMMUNITARIO

- ✓ L'azione del TCDD è mediata dai recettori dell'Ah (Aryl Hydrocarbon Receptor);
- ✓ Una volta determinato il legame la trascrizione avviene tramite l'AhR Nuclear Translocator (ARNT), che si lega al DNA;
- ✓ Attivazione della trascrizione;
- ✓ Coinvolgimento del Citocromo P-450;
- ✓ Crescita, differenziazione, infiammazione

(Whitlock JP, 1990, Annu Rev Pharmacol 30)

PROGETTO PREVIENI

Studio in aree pilota sui riflessi ambientali e sanitari di alcuni contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini): ambiente di vita, esiti riproduttivi e ripercussioni nell'età evolutiva.

PREVIENI:FINALITA'

ISS; Università di Roma "Sapienza", Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Puericultura; Università di Siena; WWF. '

- 1) Studio sull'infertilità;
- 2) Studio *satellite* sull'esposizione transgenerazionale (trasferimento madre-neonato) a interferenti endocrini;
- 3) Studio *su popolazioni animali sentinella* in oasi del WWF.

PREVIENI

Lo studio sull'infertilità, basato sull'approccio *caso-controllo*, si articola su 3 aree pilota esemplificative di differenti scenari di esposizione umana, oltre che su un'area utilizzata a fini di controllo:

- 1) MASSA: area industriale a rischio,
- 2) LITORALE PONTINO: area ad elevato consumo di prodotti ittici,
- 3) ROMA: area ad elevato inquinamento urbano,
- 4) SIENA: area considerata a rischio medio-basso, utilizzata ai fini di controllo.

PREVIENI MATERIALI E METODI

CRITERI DI INCLUSIONE:

- ✓ coppie di età compresa tra 18 e 40 anni con diagnosi di sterilità primitiva, secondaria, endometriosi, oligoastenoteratospermia da causa non genetica;

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- ✓ coppie con gravidanza in atto.

PREVIENI: risultati ad oggi del I gruppo (Roma)

✓ 53 coppie:

- residenti a Roma
- afferenti al centro di PMA dell'Ospedale Sant'Andrea di Roma, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Dipartimento di Ginecologia, Perinatologia e Puericoltura;

✓ Periodo campionamento: giugno 2008 - febbraio 2009;

✓ Età media donne: 35.8 aa

✓ Età media uomini: 37.2 aa

PREVIENI: risultati ad oggi del I gruppo (Roma)

Sterilità primitiva: 79.24% (n. 42 coppie);
Sterilità secondaria 20.75% (n. 11 coppie);
Tempo medio di ricerca della gravidanza: 38.75 mesi.

Sterilità da fattore femminile: 49.05% (n.26):

- endometriosi ovarica e/o pelvica: 26.92% (n.7);
- occlusione tubarica: 26.92% (n.7), monolaterale in 6 casi (85.71%) e bilaterale in 1 (14.28%);
- autoimmunità (tiroiditi autoimmuni con livelli ematici elevati di aTPO e aTG): 26,92% (n.7);
- anovulazione da iperprolattinemia: 3.77% (n.2).

PREVIENI: risultati ad oggi del I gruppo (Roma)

- ✓ Sterilità da fattore maschile:
 - oligoastenozoospermia di grado lieve-moderato: 9.43% (n.5);
- ✓ Sterilità da fattore femminile e maschile associato: 9.43 % (n. 5);
- ✓ Sterilità idiopatica: 32.07% (n.17)

PREVIENI:PROTOCOLLO

- firma consenso informato
- compilazione cartella clinica con:
 - a) anamnesi di entrambi i partner;
 - b) l'esame obiettivo generale;
 - c) esame ginecologico;
 - d) l'ecografia pelvica;
 - e) i dosaggi ormonali (3° giornata del ciclo),
 - f) autoanticorpi femminili;
 - g) dosaggi ormonali e assetto tiroideo maschile.

PREVIENI: PROTOCOLLO

- ✓ Sono stati raccolti:
 - un campione di sangue venoso (ad entrambi);
 - un campione di liquido seminale (partner maschile)
- ✓ I campioni sono stati preparati e conservati in congelatore a -80° fino al momento delle analisi.

PREVIENI: in proceeding

- Raccolta campioni per studio *satellite* sull'esposizione transgenerazionale;
- Completamento raccolta campioni aree Massa, Litorale Pontino, Siena;
- Elaborazione ed analisi integrata definitiva dei dati con particolare riferimento alle diverse patologie maschili e femminili prese in esame.



G
R
A
N
Z
I
E