

La suscettibilità del bambino

Francesca Maranghi

Dip. di Sanità Alimentare ed Animale
Istituto Superiore di Sanità

Durante le varie fasi del ciclo vitale, tutti gli organismi viventi attraversano specifiche “**finestre**” di vulnerabilità e suscettibilità che possono dipendere ad esempio da:

Età e sviluppo (bambini/adolescenti), Stati fisiologici (gravidanza), Malattie croniche (diabete), Stili di vita



LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO E' UN PROCESSO A 4 FASI

- **Identificazione degli effetti avversi**
- **Relazione dose-risposta**
- **Valutazione dell'esposizione**
- **Caratterizzazione del rischio**

- Valutazione del rischio tossicologico

NOEL = RfD

UFs ↑

Bambini – Adolescenti – Donne in gravidanza

Età e sviluppo

Durante il ciclo vitale, progressivi cambiamenti di natura sia anatomica che biochimica e fisiologica si susseguono a partire dal concepimento fino alla morte

I “**bambini**” possono essere considerati come un gruppo con SPECIFICHE e PROPRIE caratteristiche.

CHILDREN

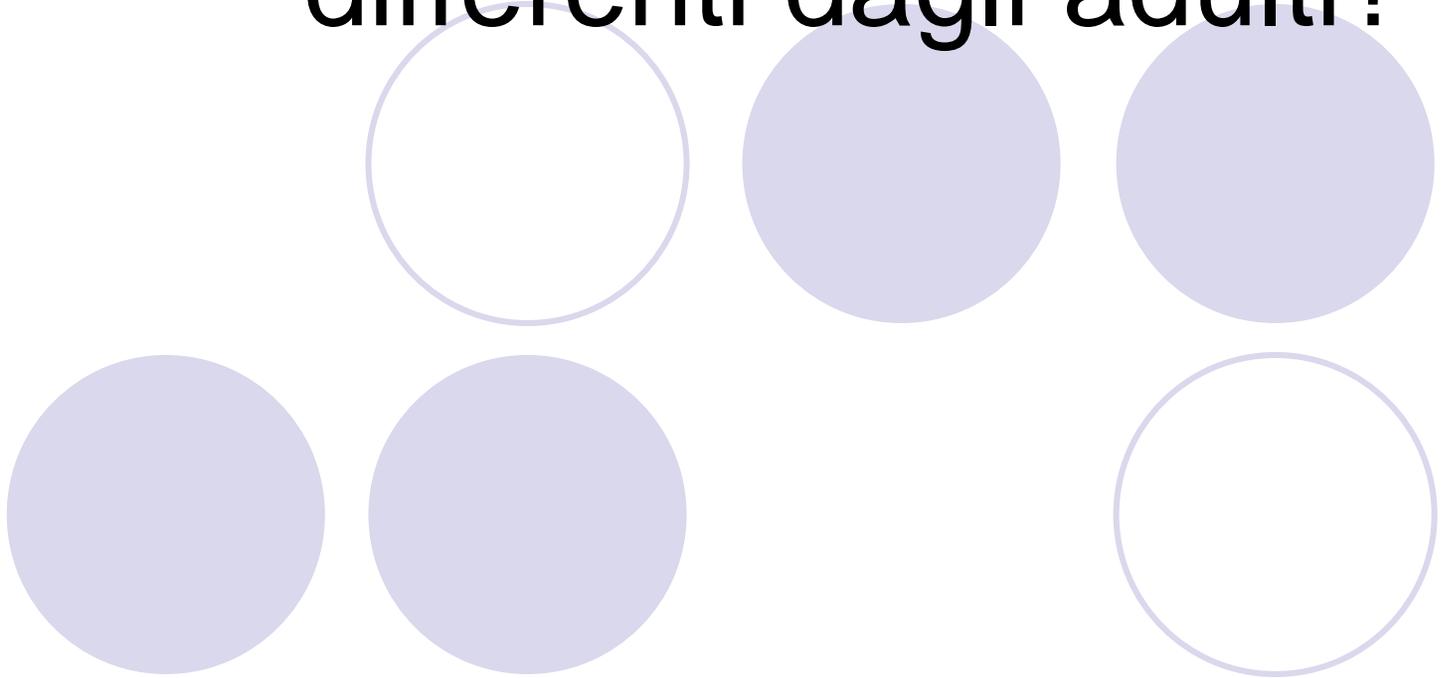
Neonati < 1 mese

Infanti 1-23 mesi

Bambini 2-12 anni

Adolescenti 13-18 anni (il termine “**pubertà**” si riferisce specificamente alla maturazione sessuale)

Perché i bambini sono
differenti dagli adulti?



1. Farmacocinetica – Farmacodinamica (INFANTI 1-23 mesi)

- Maggiore assorbimento a **livello gastrointestinale** dovuto a fenomeni di pinocitosi (la completa chiusura del tratto **GI** avviene a circa 5 settimane dalla nascita, l'allattamento al seno può rendere il processo più rapido);
 - una dieta a base di latte favorisce l'assorbimento di alcune sostanze ad es. i metalli,
 - maggiore apporto di nutrienti, pH gastrico, flusso ematico e superficie nelle zone di assorbimento del sistema GI, etc.
- Maggiore **assorbimento dermico** dovuto a maggiore permeabilità cutanea soprattutto nei neonati pretermine, ma anche influenzato da fattori comportamentali, maggiore superficie cutanea
- Maggiore quantità di sostanze (xenobiotici) assorbite per **inalazione**: minore superficie ma volume inspirato più elevato;
 - 35% in più di particolato fine depresso nei polmoni/superficie polmonare (dai 7-14 anni di età).

2. Farmacocinetica – Farmacodinamica

- **Body composition**: minore contenuto lipidico – maggiore contenuto di acqua (differente ripartizione e bioaccumulo di sostanze chimiche liposolubili)
- Maggiore peso relativo del **fegato** e flusso ematico (maggiore attività metabolica e di clearance **MA** anche maggiore capacità di attivazione di metaboliti tossici di xenobiotici presenti negli alimenti e nell'ambiente)

TENDE A CONTROBILANCIARE

- Funzionalità enzimatica ancora immatura (fase I e II), minore clearance e attivazione metabolica, **MA** anche minore capacità di detossificazione

Principalmente livelli più bassi di CYP 1A2, 2C, 2E1 e più elevati di CYP 3A7

3. Farmacocinetica – Farmacodinamica

- Maggiore peso relativo del **cervello**, maggiore flusso ematico al SNC, più alta permeabilità della BEE che comporta una maggiore esposizione del SNC a sostanze chimiche idrosolubili.
- Funzionalità **renale** ancora non completamente matura
- Limitata capacità di legame e trasporto delle **proteine** seriche

Differenze anatomiche e fisiologiche

SNC

Dopo la nascita si completano i processi di mielinizzazione della materia bianca, di maturazione a livello assonale, di diffusione dendritica e di moltiplicazione delle cellule gliali.

“Behavioural imprinting”: l'organismo cresce nel **suo stesso deficit**

Sistema Immunitario

completamente sviluppato alla nascita **MA** la produzione di linfociti T e B attivati continua dopo la nascita, anche per l'interazione con gli antigeni

Il Sistema Endocrino influenza tutti gli organi/sistemi corporei

Steroidi sessuali (**crescita, insieme di processi che portano alla pubertà, maturazione prepuberale dei sistemi riproduttivi**)

Tiroide (**cervello, crescita**)

Ormone della crescita (**tessuti muscolare ed osseo**)

Esempi specifici

Pesticida organofosforico **Chlorpyrifos**

Il suo metabolita attivo CPF oxon inibisce la colinesterasi e previene il metabolismo dell'acetilcolina

Effetti specifici sul cervello in via di sviluppo

recettori colinergici, causando desensibilizzazione dei recettori nicotinici

azione muscarinica

pathway dell'adenilico ciclasasi

sintesi dell'RNA, DNA, legame di fattori di trascrizione

disturbo a livello dei sistemi dei neurotrasmettitori

A livelli di dose ben al di sotto della soglia per la tossicità sistemica

Effetti non ravvisati nell'adulto

Durante il periodo critico dello sviluppo

I BAMBINI RISULTANO PIU' SUSCETTIBILI AGLI EFFETTI NEUROTOSSICI

Esempi

Isoflavoni nel latte artificiale a base di soia – Elevati livelli di daidzeina e genisteina - Selective Estrogen Receptor Modulators – Attività di tipo ormonale ma anche non-ormonale (ad es. antiossidante)

Concentrazione plasmatica nei bambini nutriti con latte artificiale a base di soia - 13000-22000 maggiore della concentrazione plasmatica dell'E2 nelle prime fasi di vita.

Una concentrazione urinaria molto variabile suggerisce una clearance renale e/o un assorbimento intestinale meno efficiente nei bambini rispetto all'adulto

I livelli plasmatici suggeriscono invece un **assorbimento efficiente**

L'imaturità dei sistemi enzimatici batterici deputati alla biotrasformazione suggerisce una maggiore biodisponibilità per l'assorbimento

Dati controversi sulla sicurezza per i bambini

I bambini non sono “piccoli adulti”

VULNERABILITA'

- Mangiano, bevono, respirano in misura maggiore rispetto agli adulti (considerando il peso corporeo)
- Consumano cibi specifici (alimenti per l'infanzia)
- Seguono diete differenti (consumano alcuni alimenti di preferenza)

I bambini non sono “piccoli adulti”

- Hanno **abitudini e comportamenti** (maggiore e più protratto nel tempo contatto con il suolo, abitudine a portare tutto alla bocca, maggiore permanenza in ambienti chiusi, gattonare) che li rendono più vulnerabili ed esposti agli xenobiotici.

VIE DI ESPOSIZIONE

- **Alimenti**
- **Ambienti chiusi (aria, polvere domestica)**

Gli effetti possono manifestarsi dopo lunga latenza – alla pubertà e/o in età adulta

Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino

Di solito studi su roditori

I test a più generazioni per la verifica della tossicità dei contaminanti: coprono l'intero periodo che va da prima dell'accoppiamento, il concepimento, la gravidanza, l'allattamento e lo sviluppo della progenie dopo lo svezzamento fino alla maturità sessuale.

Verificano la sopravvivenza delle nidiatae, la crescita, lo sviluppo, la performance riproduttiva.

(a seguito di indicazioni derivanti da studi a breve termine, possono comprendere anche test sugli effetti comportamentali e/o sul sistema immunitario)

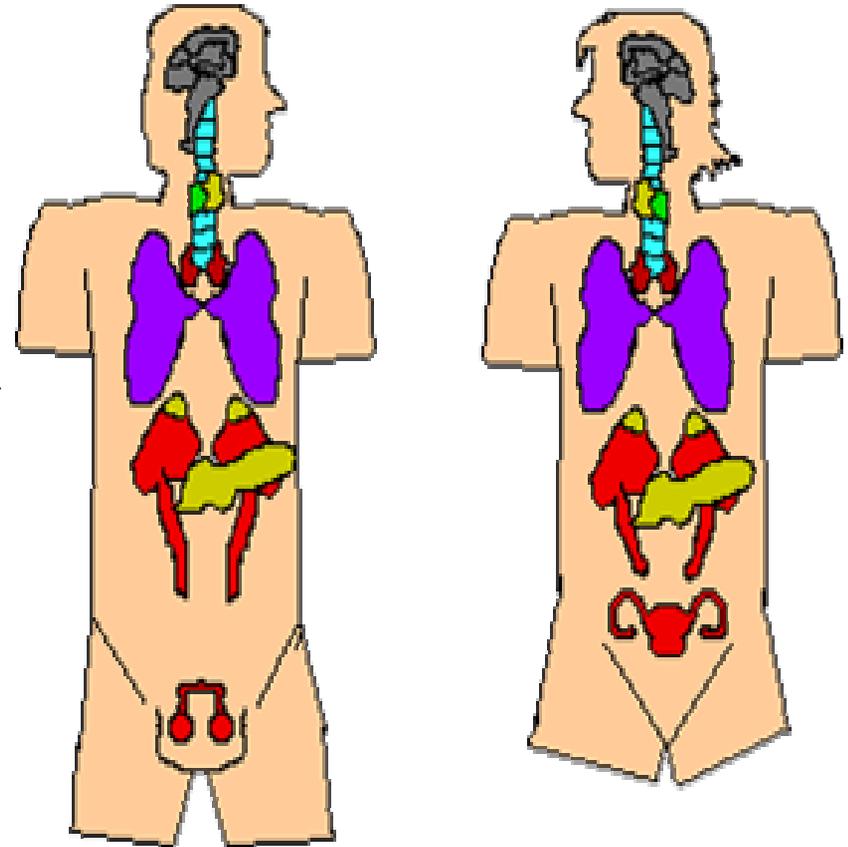


Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino - peripubertal rat assay

- Animali trattati immediatamente dopo lo **svezzamento** per un periodo di circa **20 giorni** - studio di sostanze sospettate di interferire con il **sistema endocrino**
- controllo del peso, consumo di mangime, etc. MA ANCHE parametri chiave quali il **distacco del prepuzio** e l'**apertura della vagina** – indispensabili per stabilire l'interferenza con l'omeostasi ormonale
- al momento del sacrificio: pesi degli organi con particolare riferimenti alle **ghiandole endocrine** (timo, tiroide, surreni) ed agli organi riproduttivi sia maschili che femminili
- il prelievo del sangue consente di misurare possibili alterazioni dei livelli serici di **ormoni** quali il testosterone, gli ormoni tiroidei, la prolattina

INTERFERENTI ENDOCRINI

A *heterogeneous* group of substances which can interfere with the function(s) of the **endocrine system** through diverse mechanisms (receptor-mediated, enzyme inhibition, hormone transportation, etc.)



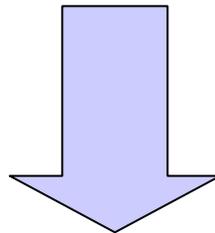
Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino

Periodi critici per lo sviluppo

Chiaramente definiti nell'uomo

Periodi paragonabili nelle specie animali utilizzate come modello non facilmente identificabili e spesso dipendenti dal singolo organo e/o sistema

Gli eventi chiave dello sviluppo non avvengono alla stessa "età cronologica" nelle varie specie viventi.



Age equivalencies between mice and humans

(from K. Flurkey, J.M. Curren BEST Practice & Research vol. 18, n. 3 pp 407-21 2004)

Mouse	1 month	6 months	13 months	24 months
Human	12 years	30 years	45 years	70 years

Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino

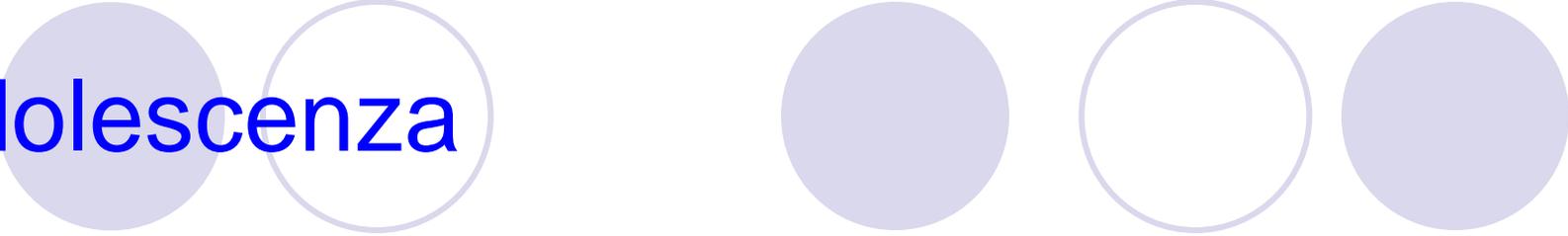
Problemi

L'organo/funzione bersaglio nel modello animale prescelto **DEVONO** trovarsi nello stesso periodo di sviluppo rispetto a quella ravvisata come “a rischio” per l'uomo

Nei modelli animali sovente lo sviluppo di un organo/sistema è temporalmente “**compresso**” rispetto alla specie umana (ad esempio il sistema riproduttivo)

Durante lo sviluppo alcuni eventi possono accadere in epoca **post-natale** nel modello animale (ad esempio nei roditori) mentre nella specie umana in ancora nel periodo **pre-natale** (ad esempio, la maturazione della barriera ematoencefalica)

Adolescenza



The period from the appearance of secondary sex characteristics to the attainment of adult height (11-19 years)

- **Modificazioni fisiologiche**, ad es. crescita corporea, peso degli organi, metabolismo epatico (colesterolo ed ormoni steroidi), funzionalità polmonare, nutrizione, etc.
- Completa maturazione dei sistemi **immunitario**, **scheletrico e riproduttivo**, **SNC** e **comportamento**.

Adolescenza – problemi legati all'esposizione

Esposizione differente a xenobiotici potenzialmente presenti negli alimenti e nell'ambiente dovuta a diversi ed “età-specifici” comportamenti e stili di vita rispetto all'adulto

- Diverso apporto di cibo, acqua, aria
- Uso di droghe, alcool, tabacco
- Contraccettivi orali, steroidi anabolizzanti
- Inquinamento in ambiente chiuso (aria, polvere domestica, rumore)

Studi recenti hanno ravvisato un trend verso un più precoce sviluppo puberale ed un maggiore tempo necessario al raggiungimento della maturazione sessuale

PRIORITA' DI RICERCA

- Selezionare modelli di studio sia *in vivo* che *in vitro* per l'identificazione del rischio **SPECIFICI** per i bambini e per la fase adolescenziale.
- Identificare finestre di **esposizione** mirate nelle specie animali modello
- Prevedere studi epidemiologici che combinino l'esposizione a **IE** con la verifica dell'epoca di raggiungimento della **pubertà**

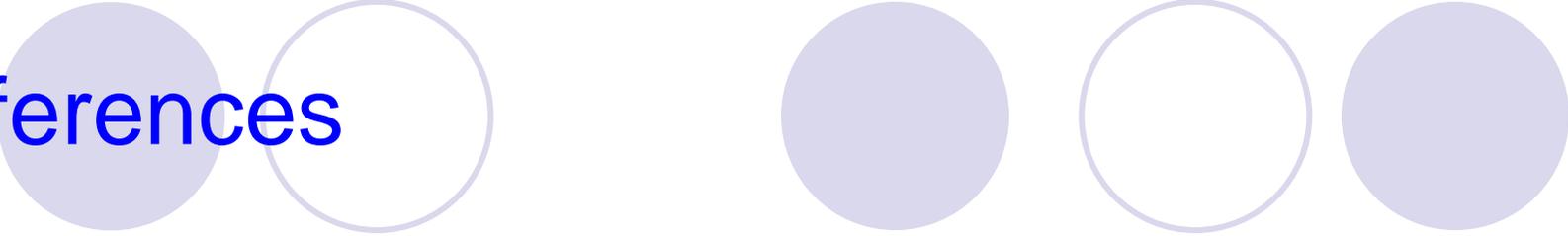
Dr. Francesca Maranghi
Dpt. Food Safety and Veterinary Public
Health

Istituto Superiore di Sanità – Roma Italy

Tel. +39 0649902529 E-mail

maranghi@iss.it





References

Toxicological Sciences 76, 3-20 (2003)

Regulatory Toxicology and Pharmacology 35, 429-447
(2002)

Lancet 350, 23-27 (1997)

Phytotherapy Research 17, 845-869 (2003)

Best Practice & Research Clinical Endocrinology and
Metabolism 16;1 105-121 (2002)

Environmental Health Perspectives 108;4 355-62 (2000)