

# 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

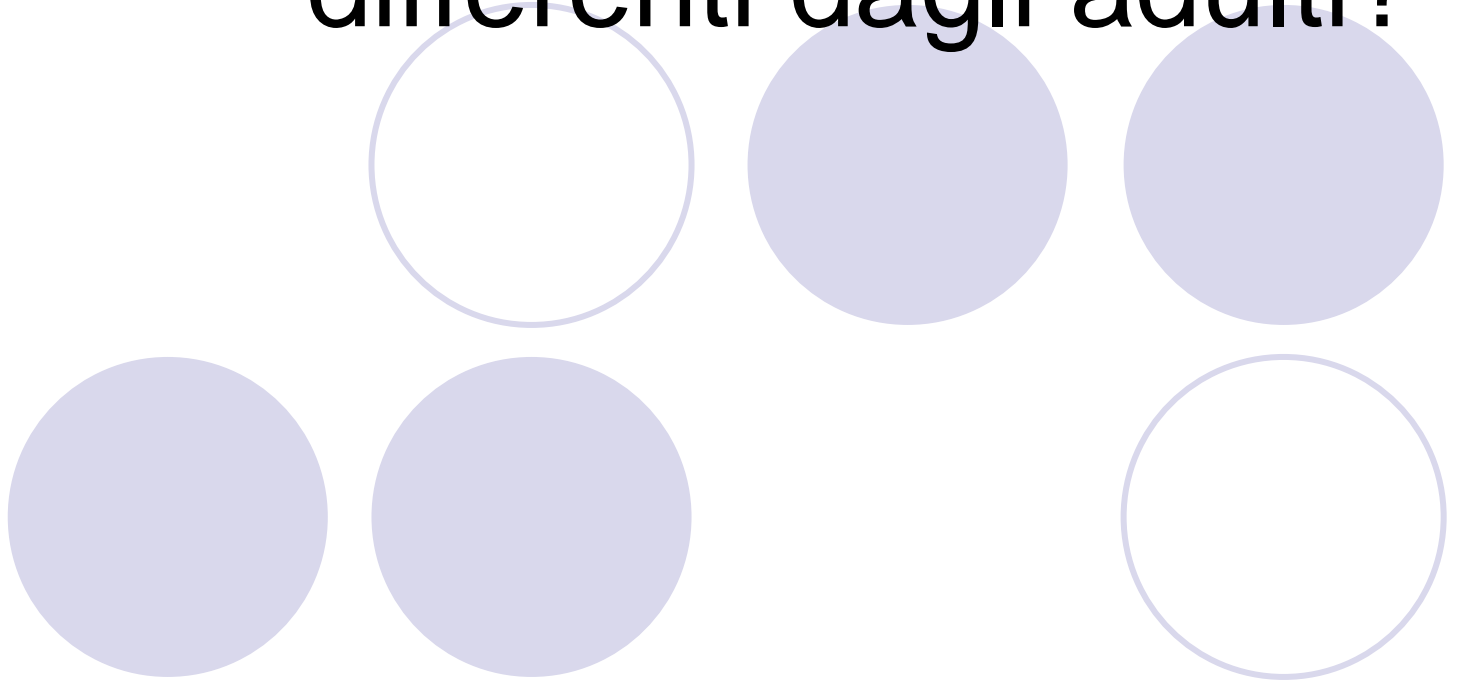
Neonati < 1 mese

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)



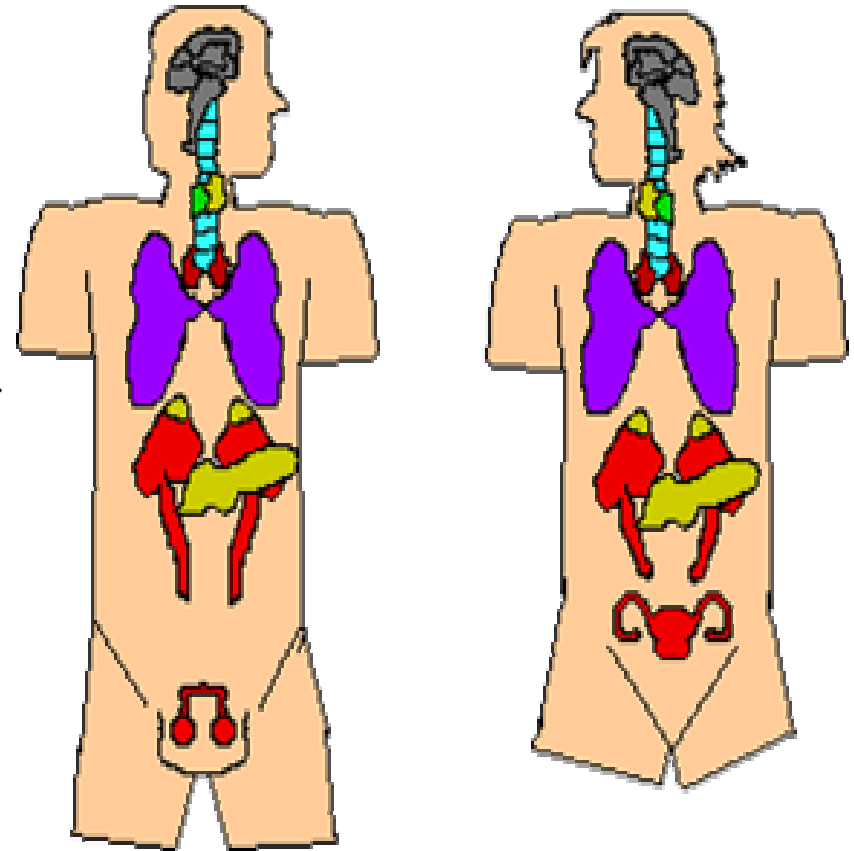
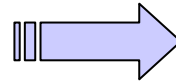
# Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino - peripubertal rat assay

- 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.)



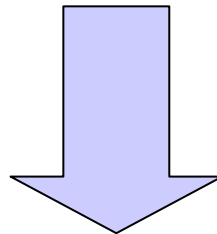
# Modelli animali per l'identificazione del rischio nel bambino

## 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)

<b>Mouse</b>	1 month	6 months	13 months	24 months
<b>Human</b>	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](mailto: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)