



## PROGETTO EDESIA

### Obiettivi del progetto

- Applicare il principio di sostituzione a Interferenti Endocrini, quali ftalati, bisfenoli e parabeni, considerati nell'ambito del Programma REACH come sostanze che presentano un livello di preoccupazione equivalente alle “sostanze molto preoccupanti” (SVHC: cancerogeni/mutageni/tossici per la riproduzione) sulla base di: i) possibili rischi per la salute umana associati agli effetti endocrini, ii) alti volume di produzione, iii) uso diffuso e iv) esposizione potenziale della popolazione generale, attraverso alimenti e prodotti di consumo;
- dimostrare l'applicabilità di un'innovativa ed efficiente (in termini di costi e tempi) strategia integrata *in silico/in vitro* per la sostituzione di Interferenti Endocrini con sostanze che presentano analoghe caratteristiche tecnologiche e minori pericoli per la salute, promuovendo così le basi scientifiche del principio di sostituzione in accordo con i requisiti del REACH;
- dimostrare l'applicabilità della strategia di EDESIA anche ad altre applicazioni industriali collegate al regolamento REACH e in generale alla legislazione europea sulle sostanze chimiche.

### Programma di attività e Metodi

**Action A1.** Identificazione di sostanze chimiche già studiate come potenziali sostituti di parabeni, bisfenoli e ftalati.

**Actions B1-B4.** Applicazione di metodi *in silico* per creare una lista di nuove sostanze chimiche sostitutive degli Interferenti Endocrini di interesse e valutazione delle loro proprietà chimico-fisiche nonché di interazione con i ligandi di un pannello di recettori nucleari bersaglio di interferenti endocrini. Identificazione e sintesi di un gruppo di sostanze chimiche potenzialmente sostitutive per le sostanze di interesse (“candidate list”).

**Action B5.** Applicazione di una “integrated testing strategy” mediante uso di una serie di linee cellulari rappresentative di tessuti umani bersaglio degli Interferenti Endocrini. In tali linee cellulari di epitelio umano della prostata, di trofoblasto umano e di epatocita fetale umano (due su tre già utilizzate nel progetto europeo ReProTect (Morck et al., 2010, *Reprod. Toxicol.* 30:131; Lorenzetti et al., 2010, *Reprod. Toxicol.*, 30:25-30; Lorenzetti et al., 2011, *Ann Ist Super Sanita.* 2011;47(4):429-44) saranno valutati gli effetti tossicologici endocrini-simili sia delle sostanze da sostituire (ftalati, bisfenoli e parabeni di riferimento) che quelle potenzialmente sostitutive (candidate list) mediante i) analisi dell'espressione genica dei recettori nucleari (qPCR) e ii) test cellulari (cell-based bioassays, ELISA e DELFIA) che

caratterizzino l'effetto sulla funzionalità cellulare in modo da effettuare il cosiddetto phenotypic anchoring, ossia l'associazione tra marcatori molecolari e funzionali di uso corrente nella pratica clinica quali la secrezione della PSA per l'epitelio della prostata, la secrezione di bhCG per il trofoblasto, e la secrezione di AFP e l'accumulo di lipidi per l'epatocita).

I dati molecolari e funzionali ottenuti saranno, infine, confrontati con i dati dei test attualmente in uso secondo le linee guida OECD sulla valutazione tossicologica in vitro delle sostanze chimiche (AR-, ER- e PPAR-transactivation assays).

**Action B6.** Dimostrazione dell'applicabilità industriale delle sostanze chimiche sostitutive selezionate per l'assente/ridotta attività di interferenza endocrina sulla base dei risultati dell'Action B5. Produzione di prototipi specifici (materiali a contatto con alimenti, cosmetici, plastiche per dispositivi medici) e loro valutazione comparativa con analoghi prodotti normalmente in uso.

**Action C.** Valutazione dell'impatto della strategia di EDESIA per i) lo sviluppo delle basi scientifiche del principio di sostituzione nell'ambito del Programma REACH; e ii) la promozione della sicurezza dei consumatori.

**Action D.** Disseminazione dei risultati e degli approcci di EDESIA sviluppando interazioni e scambi di informazioni con l'ECHA, EFSA, l'Autorità nazionale competente (Min. Salute) e gli altri Ministeri coinvolti nel REACH (Min. Ambiente, MISE) e le parti sociali interessate (produttori, consumatori). L'Action D prevede 2 workshops, 2 seminari presso ECHA ed EFSA ed un portale web dedicato.

### **Risultati scientifici previsti**

- Messa a punto di un sistema integrato *in silico/in vitro* per la valutazione comparativa dell'attività di interferenza endocrina e l'identificazione di sostanze chimiche sostitutive per Interferenti Endocrini prioritari in accordo al regolamento REACH;
- identificazione di circa 15 potenziali sostanze chimiche sostitutive (da 3 a 5 per ogni classe chimica considerate) di parabeni, bisfenoli e ftalati, selezionate sulla base del sistema messo a punto da EDESIA e la valutazione del possibile impatto sulla sicurezza dei prodotti negli specifici settori considerati (materiali a contatto con gli alimenti, cosmetici, plastiche utilizzate nei dispositivi medici);
- sviluppo delle basi scientifiche del principio di sostituzione nell'ambito del REACH: i risultati di EDESIA e le attività di disseminazione permetteranno di valutare le possibili applicazioni della strategia anche ad altri ambiti.