



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

**Esposizione a sostanze chimiche che alterano il sistema
endocrino e implicazioni per lo sviluppo neurologico**

**Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for
neurodevelopment**

Tesi di Laurea di:
Sara Bellabarba

Docente Referente:
Prof.ssa Oliana Carnevali

Sessione di laurea estiva
Anno Accademico 2023/2024

INTERFERENTI ENDOCRINI : UN PERICOLO PER LA SALUTE



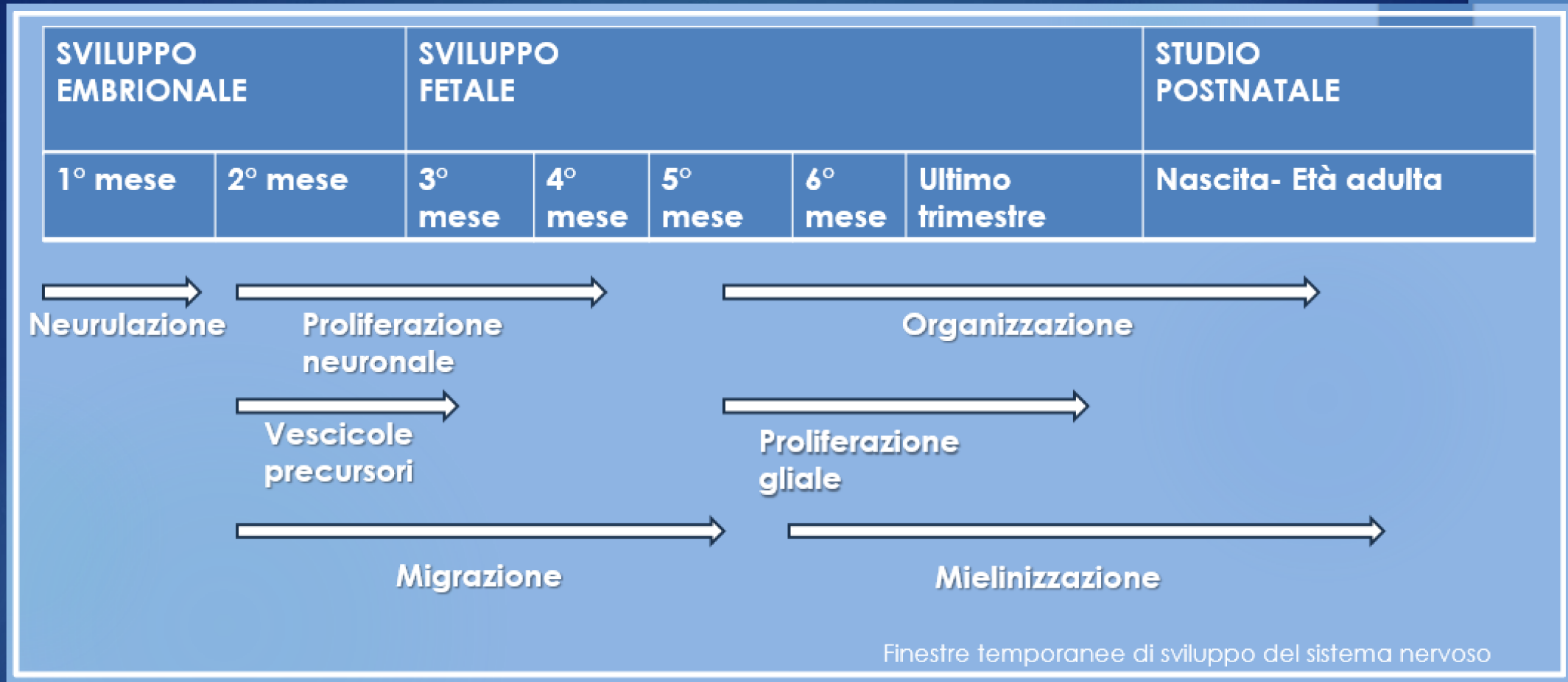
Figura 1. Esposizione prenatale agli interferenti endocrini

OBIETTIVO:

Rischi e pericolosità dell'esposizione ad alcune sostanze chimiche che interferiscono con l'attività fisiologica del sistema endocrino e conseguentemente con lo sviluppo neurologico



Figura 2. Ghiandola tiroidea



NEUROSVILUPPO:

- Differenziamento cellulare (totipotenti → pluripotenti → multipotenti → unipotenti)
- Migrazione cellulare
- Formazione delle sinapsi

1. Induzione placca neurale

(3-4 settimana di gestazione)

3 foglietti embrionali: Ectoderma, Mesoderma, Endoderma.



Figura 3. Induzione della neurulazione

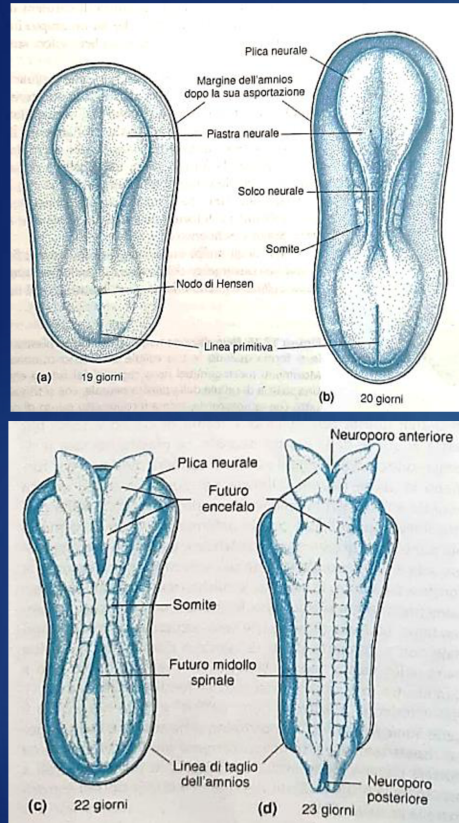


Figura 4. Neurulazione nell'uomo vista dalla regione dorsale dopo che è stato asportato l'amnios.

(a,b) la piastra neurale si forma sulla scia del nodo di Hensen che regredisce. Parte anteriore (encefalo) parte posteriore (midollo spinale). (c-d) chiusura piastra neurale e formazione tubo neurale, procede in direzione anteriore e posteriore. In seguito chiusura neuroporo anteriore e neuroporo posteriore.

2. Proliferazione neuronale

Regionalizzazione del cervello:

Vescicole primarie → Proencefalo, Mesencefalo e Romboencefalo

Vescicole secondarie e telencefaliche

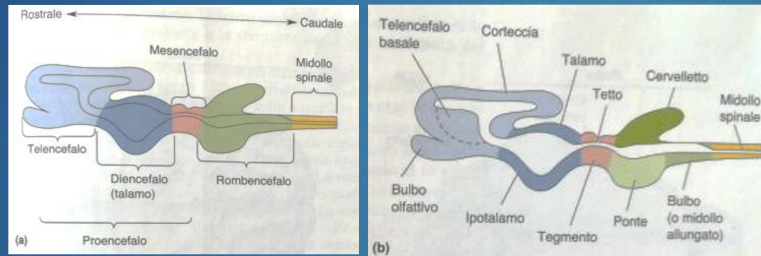


Figura 5. (a,b) Organizzazione di base del cervello di un mammifero, principali strutture di ciascuna zona del cervello

3. Migrazione e aggregazione :

(Dall'ottava settimana) Formazione dei neuroni.

Chiusura del tubo neurale e formazione delle lamine dorsale e ventrale

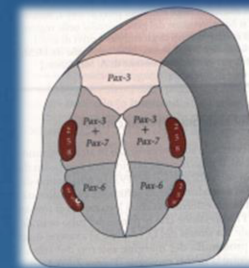


Figura 6. Differenziamento dorso-ventrale del tubo neurale: ruolo dei geni omeotici (dorsale pax3, ventrale pax6).

4. Crescita assonale e formazione sinapsi :

(dal 6° mese di gravidanza)

A 24 settimane la forma del cervello è ben definita, i solchi vanno a definire lobi e circonvoluzioni cerebrali.

A 32 settimane un solco separa l'area motoria dall'area sensoriale, nella corteccia frontale.

-Mielinizzazione e sviluppo funzionale

-Nei primi 2 anni di vita massima plasticità del cervello.

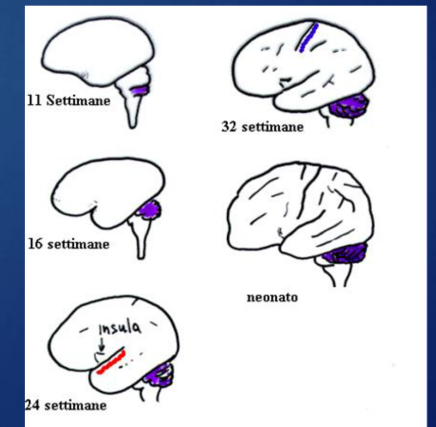


Figura 7. Sviluppo prenatale degli emisferi

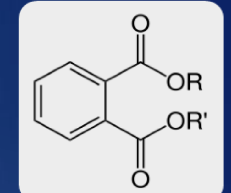
INTERFERENTI ENDOCRINI

(Endocrine disrupting compound, EDC)



Sono sostanze chimiche che provengono dall'ambiente che ci circonda e interferiscono con la normale funzione endocrina.

Possono quindi modificare i normali segnali inviati dagli ormoni, in particolare quelli sessuali e quelli tiroidei.



FTALATI



FTALATI



PCB
Bifenile policlorurato



PBDE
Eteri di difenile polibromurato



PFAS
Sostanze per e poli-fluoroalchiliche



FENOLI



Bisfenolo A

MECCANISMI D'AZIONE DEGLI EDC

**EFFETTO
AGONISTA**

**EFFETTO
COCKTAIL**

**EFFETTO
ANTAGONISTA**

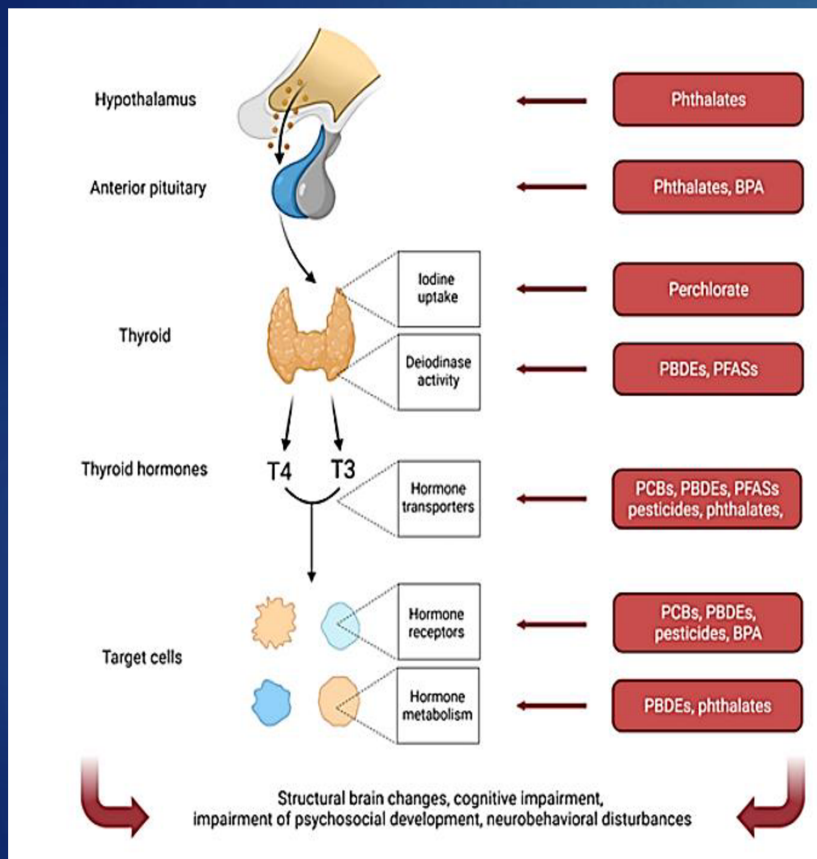


Figura 8. Effetti delle sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino sugli assi ormonali e loro conseguenze sullo sviluppo neurologico, esemplificati sulla regolazione dell'ormone tiroideo

Sviluppo del cervello umano
in parte
**COORDINATO DAL SISTEMA
ENDOCRINO.**

CERVELLO
bersaglio ideale per gli
interferenti endocrini

Esposizione agli EDC durante il
neurosviluppo può portare a
CONSEGUENZE SFAVOREVOLI.

Prodotti chimici	Principali fonti di esposizione	Associazione con i tratti umani	Evidenze sperimentali	Percorsi ormonali coinvolti
PCB	Apparecchiature e dispositivi elettrici	ASD, ADHD	Alterazioni della memoria, dell'attività locomotoria, del comportamento sociosessuale	Segnalazione dell'ormone tiroideo
PBDE	Fiamma	Cognizione, ASD	Disfunzione locomotoria, iperattività	Segnalazione dell'ormone tiroideo
PFAS	Imballaggi alimentari, beni di consumo resistenti all'acqua	ASD	Comportamento ansioso, cambiamenti nelle preferenze sociali e di coppia, risposta allo stress	Segnalazione dell'ormone tiroideo
Fenoli	Materiali contenenti plastica dura	Cognizione, ASD, ADHD, comportamento esternalizzante, disadattamento	Comportamento ansioso, cambiamenti nelle preferenze sociali e di coppia, risposta allo stress, locomozione, memoria	Segnalazione tiroidea e ormonale sessuale
Ftalati	Imballaggi alimentari, prodotti per la cura della persona, beni di consumo	Cognizione, ASD, ADHD	Cambiamenti nell'affrontare lo stress, la locomozione, l'interazione sociale	Segnalazione dell'ormone tiroideo

Figura 9. Tabella sintesi dei risultati descritti da studi epidemiologici e sperimentali

Abbreviazioni:

ADHD, disturbo da deficit di attenzione/iperattività; **ASD**, disturbo dello spettro autistico; **EDC**, sostanza chimica che altera il sistema endocrino; **BPA**, bisfenolo A; **PBDE**, etere di difenile polibromurato; **PCB**, bifenile policlorurato; **PFAS**, sostanza per- e polifluoroalchilica.

Interaction of prenatal bisphenols, maternal nutrients, and toxic metal exposures on neurodevelopment of 2-year-olds

Jiaying Liu et al. , 2021



OBIETTIVI:

Esaminare se l'esposizione materna prenatale al BPA o al BPS è associata allo sviluppo neurologico dei bambini a due anni di età, tenendo conto di variabili aggiuntive come l' **effetto sesso-specifico**, i **nutrienti materni (Selenio)** e la co-esposizione ai **metalli neurotossici (Cadmio)**.

METODI:

[BPA] e [BPS] → nell'urina materna spot del 2° trimestre;
Metalli neurotossici (Cd) e stato nutrizionale (Se) → nel sangue (globuli rossi).

Neurosviluppo infantile → Bayley Scales of Infant Development-III (Bayley-III) all'età di 2 anni (394 coppie madre-bambino)

Per indagare le associazioni → regressione lineare

Il BPA è neurotossico

Il BPS è la forma alternativa al BPA.

Un recente studio sullo ZEBRAFISH ha riportato che l'esposizione al **BPS** durante il neurosviluppo ha indotto la neurogenesi ipotalamica e in alcuni casi arriva a perturbare lo sviluppo precoce del cervello.

CAMPIONE

Donne in gravidanza reclutate nello studio tra il 2009 e il 2012 a Calgary (Canada) → n=1938

Criteri di inclusione: prima della 18° settimana di gestazione, non fumatrici o che hanno smesso di fumare, campioni di urina del 2° trimestre → n=467

Criteri di esclusione: n=7 malattie genetiche ; n=47 nessun dato sui nutrienti materni in gravidanza; n=17 informazioni demografiche mancanti; n=2 non si sono presentati per il test Bayley III.

Coppie madre-figlio → n=394

ANALISI STATISTICA

Software e Dati:

- Stata e SAS: Stata (versione 12.0) e SAS (versione 9.4).
- LOD (Limite di Rilevabilità): Le concentrazioni di BPA, BPS o metalli al di sotto del limite di rilevabilità (LOD) sono state assegnate al valore di $LOD/\sqrt{2}$.

RISULTATI

Bayley Scales of Infant Development-III (Bayley-III)

Le valutazioni dello sviluppo neuroevolutivo sono state condotte da psicometristi nell'Unità di Ricerca Comportamentale presso l'Alberta Children's Hospital.

Variabili di esposizione: BPA e BPS

Potenziati confondenti: stato nutrizionale materno (Se), metalli pesanti (Cd), sesso del bambino, reddito familiare, l'etnia della madre.

Variables	Cognitive	Language	Motor	Social emotional	Adaptive behavior
Intercepts	155 (<0.001)***	158 (<0.001)***	189 (<0.001)***	190 (<0.001)***	255 (<0.001)***
Environmental Exposures					
BPA	1.16 (0.47)	-0.303 (0.86)	0.548 (0.76)	0.116 (0.94)	1.55 (0.31)
BPS	0.908 (0.50)	0.828 (0.56)	-1.66 (0.26)	-1.13 (0.43)	0.765 (0.56)
Cd	-2.18 (0.41)	-3.23 (0.24)	-7.12 (0.016)**	0.620 (0.83)	0.609 (0.82)
Maternal Nutrients					
Se	-26.5 (0.017)**	-13.4 (0.25)	-25.6 (0.036)**	-1.42 (0.90)	-32.8 (0.002)***
Cu	4.68 (0.73)	-8.42 (0.56)	-11.1 (0.47)	-30.2 (0.035)**	-25.7 (0.056)*
Other covariates					
Child Sex ^a	4.20 (0.001)***	5.85 (<0.001)***	5.74 (<0.001)***	5.10 (<0.001)***	4.78 (<0.001)***
Family income ^b	(<0.01)***	(<0.001)***	(0.056)*	(0.001)***	(0.28)
Ethnicity ^b	(<0.001)***	(<0.001)***	(0.30)	(<0.001)***	(0.032)**

Note: concentrations of BPA, BPS, Cd, Se and Cu are log₁₀ transformed.

^a Male was the reference group.

^b Overall p-value of the relationship using LR test in STATA.

* p < 0.10; ** p < 0.05; *** p < 0.01.

SCALE DI VALUTAZIONE	Somministrazione a:
Cognitiva	Bambino
Linguistica	Bambino
Motoria	Bambino
Socio-emotiva	Genitore o caregiver
Adattiva	Genitore o caregiver

- **Partecipanti:** 467 madri non fumatrici;
- **Campione:** urina nel 2° trimestre di gravidanza;
- **Etnia:** 88% caucasica;
- **Istruzione:** 93% con istruzione superiore;
- **Età mediana:** 31 anni;
- **Reddito familiare:** 83% con reddito annuo > \$70,000 CAD;
- **Sesso dei bambini:** 51% femmine, 49% maschi;
- **Età gestazionale:** media di 39 settimane alla nascita;
- **Confronto partecipanti:** Nessuna differenza significativa in demografia, esposizione ai bisfenoli, sesso del bambino, durata della gestazione, o settimane gestazionali al campionamento delle urine tra partecipanti inclusi ed esclusi.

Figura 10: Tabella1 Modelli dell'effetto principale: Beta (valore p) per le variabili nel modello dell'effetto principale (includere solo le covariate che hanno migliorato il modello) per le associazioni tra i punteggi compositi Bayley-III e l'esposizione prenatale al bisfenolo (BPA e BPS sono stati inclusi in tutti i modelli).

Table S2. Univariate models: Beta (p-value) of association between potential covariables and Bayley-III composite scores.

Variables	Bayley-III composite areas				
	Cognitive	Language	Motor	Social emotional	Adaptive behavior
Bisphenol Exposure					
BPA	1.6 (0.33)	-0.10 (0.95)	0.39 (0.83)	-0.38 (0.82)	1.8 (0.26)
BPS	0.53 (0.70)	0.17 (0.91)	-2.3 (0.13)*	-1.6 (0.27)	0.51 (0.70)
Classic neurotoxics					
Cd ^a	-4.2 (0.12)*	-5.6(0.051)**	-8.4(0.004)***	-1.5(0.61)	-0.91(0.73)
Pb	2.0 (0.56)	-3.3 (0.36)	-1.6 (0.66)	-3.4 (0.34)	2.5 (0.45)
Hg	-0.98 (0.57)	-0.64(0.73)	-0.16 (0.93)	-1.5 (0.42)	-1.5 (0.38)
As ^a	-1.1(0.56)	-2.3 (0.27)	-0.72 (0.73)	-2.7 (0.18)*	-1.2 (0.51)
Maternal nutrients status					
Se ^a	-27(0.015)***	-17(0.17)*	-30(0.015)***	1.3(0.91)	-33(0.002)***
B12 ^a	-0.75(0.83)	6.6(0.068)**	4.8(0.20)	1.5(0.68)	3.7(0.27)
Folate ^a	7.1(0.10)*	6.2(0.18)	-0.79(0.87)	2.7(0.55)	-1.1(0.79)
Cu ^a	4.2(0.77)	-11(0.48)	-11(0.47)	-31(0.035)***	-23(0.091)**
Mn ^a	-4.2(0.39)	-6.7(0.20)	-8.2(0.13)*	-5.6(0.27)	-12(0.012)***
Hemoglobin ^a	-0.13(0.10)**	-0.053(0.54)	-0.052(0.55)	0.001(0.99)	-0.041(0.60)
Zn ^a	-15(0.18)*	-5.8(0.61)	-8.0(0.50)	4.5(0.69)	-9.8(0.35)
DHA ^a	-7.9(0.015)***	-2.6(0.45)	-2.5(0.47)	-5.9(0.086)**	-6.4(0.045)***
AA ^a	-0.60(0.096)**	0.065(0.87)	0.11(0.78)	-0.40(0.30)	-0.20(0.57)
Ferritin ^a	2.4(0.28)	0.53(0.83)	1.7(0.50)	0.91(0.70)	3.1(0.15)*
Choline ^a	1.1(0.79)	3.7(0.40)	0.88(0.85)	5.4(0.22)	8.7(0.033)***
Other covariates					
Child sex ^{a,c}	3.9(0.004)***	5.6(<0.001)***	5.4(<0.001)***	4.7(0.001)***	4.4(0.001)***
Family income ^{a,b,d}	(0.002)***	(<0.001)***	(0.012)***	(0.001)***	(0.28)
Ethnicity ^{a,b}	(<0.001)***	(<0.001)***	(0.069)**	(<0.001)***	(0.039)***
Gestational wks of urine collection ^a	-0.27(0.49)	-0.45(0.29)	-0.39(0.37)	-0.011(0.98)	-0.51(0.17)*
Gestational wks at birth ^a	0.20(0.58)	0.41(0.29)	0.77(0.055)**	0.61(0.11)*	0.58(0.094)**
Education level ^{b,d}	(0.24)	(0.19)*	(0.60)	(0.17)*	(0.43)
Maternal age ^d	-0.030(0.86)	-0.10(0.56)	-0.038(0.83)	-0.12(0.49)	-0.20(0.23)
Daily time of urine collection	0.049(0.83)	0.14(0.57)	0.02(0.93)	-0.13(0.59)	0.16(0.48)

Variabili	Cognitivo	Linguistica	Motoria	Socio-Emotivo	Adattativa
Esposizione al bisfenolo					
BPA				*	
BPS			*		
Metalli pesanti					
Cd (Cadmio)		**	***		
Stato nutrienti materni					
Se (Selenio)	***	*	***		***
Altre covariate					
Sesso del bambino	***	***	***	***	***
Reddito	***	***	***	***	
Etnia	***	***	**	***	***

Figura 11. Tabella 2. Modelli univariati: Beta (valore p) di associazione tra potenziali covariabili e punteggi composti Bayley-III.

Note: *p<0.20; **p<0.10; ***p<0.05.

EFFETTI SESSO-SPECIFICI DEI BISFENOLI

Sesso del bambino	Associazione esposizione prenatale al BPA	Intervallo medio punteggi emotivo sociali
Maschio	Significativa	90-109 medio
Femmina	Non significativa	110-119 medio alta

- MASCHI → diminuzione significativa dei punteggi socio-emotivi.
- FEMMINE → l'esposizione prenatale al BPA non mostra una relazione significativa con i punteggi socio-emotivi.

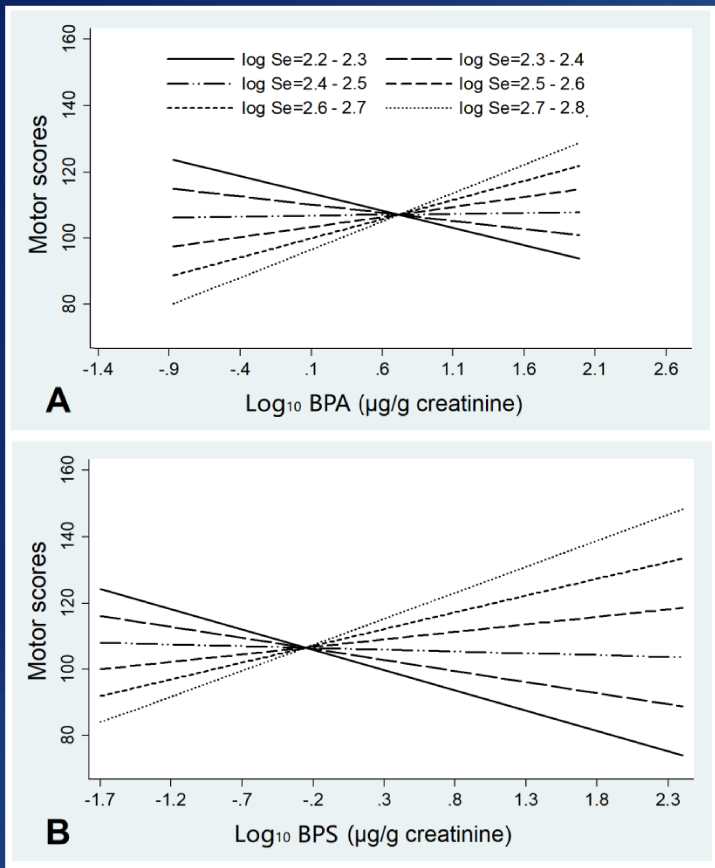


Figura 12. I grafici mostrano le associazioni tra l'esposizione materna al bisfenolo e i punteggi motori dopo aver raggruppato i bambini in base ai livelli di selenio materno da basso (linea continua) ad alto (linea tratteggiata). Punteggi motori più alti indicano prestazioni migliori.

La modifica dell'effetto dei livelli di selenio materno era marginalmente significativa per l'associazione tra BPA materno e punteggi motori del bambino ($p=0,059$, A) ed era significativo per l'associazione tra BPS materna e punteggi motori del bambino ($p=0,026$, B). Tutte le associazioni sono corrette per tenere conto delle variabili confondenti. I valori delle scale degli assi sono coerenti nella parte A e nella parte B al fine di confrontare le pendenze delle associazioni tra queste due parti.

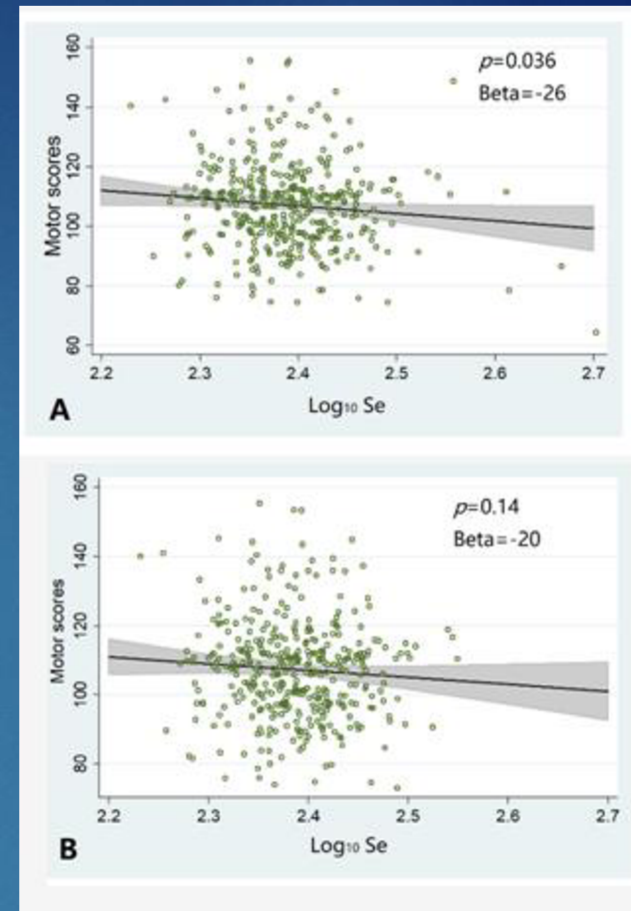


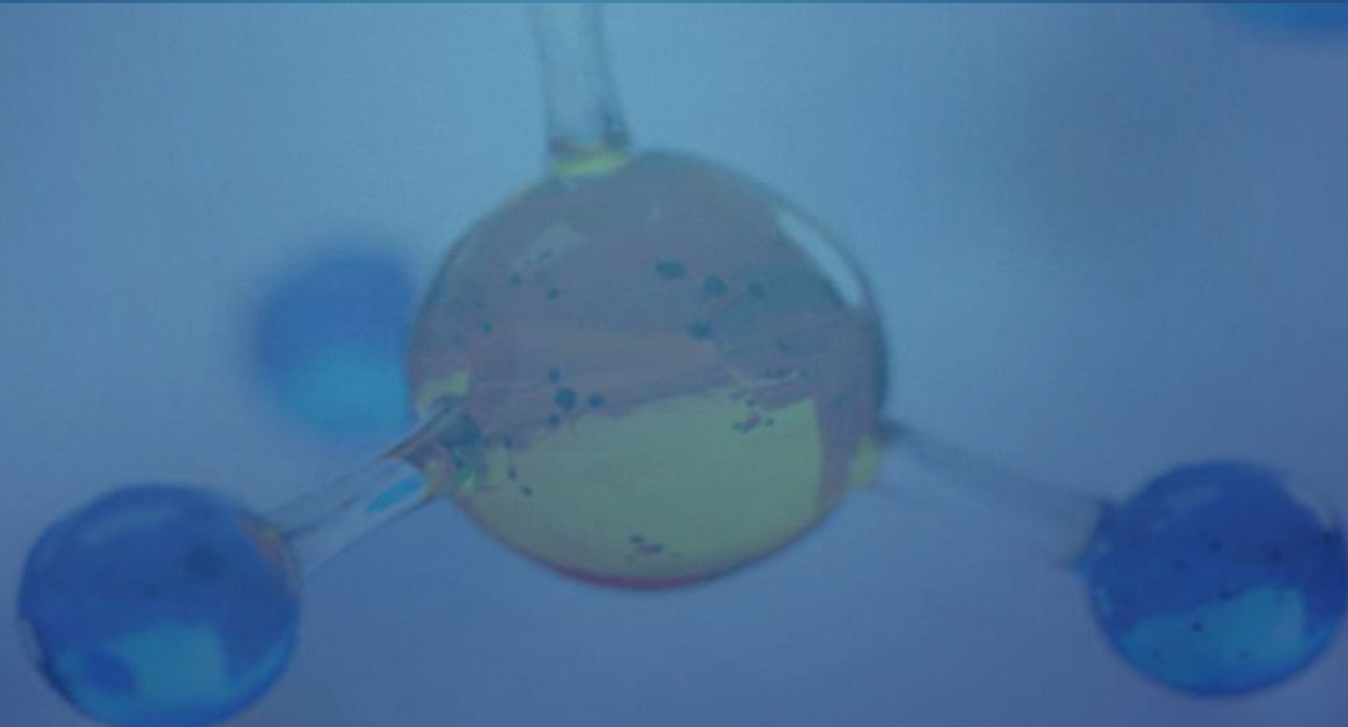
Figura 13. Grafici a dispersione per i livelli di selenio materno (log trasformato) e i punteggi motori per tutti i soggetti (A, n = 394) e dopo aver eliminato 5 soggetti con il livello Se materno più alto (B, n = 389). Le linee predittive aggiustate (con IC al 95%) delle associazioni tra i livelli di selenio materno e i punteggi motori tengono conto del rame, BPA, BPS, cadmio, sesso infantile, reddito familiare ed etnia materni.

CONCLUSIONI

La popolazione mondiale è costantemente esposta ad un gran numero di interferenti endocrini durante la vita quotidiana.

I risultati di diversi studi epidemiologici e sperimentali hanno messo in evidenza le conseguenze dell'esposizione agli EDC nel neurosviluppo.

Tuttavia ci sono ancora delle limitazioni e incongruenze nei risultati epidemiologici e un passo importante per superarle potrebbe essere una maggiore attenzione in futuro alle diverse miscele chimiche che possono interagire e ancor più nuocere la nostra salute.



BIBLIOGRAFIA

Özel, F., & Rüegg, J. (2023a). *Exposure to endocrine-disrupting chemicals and implications for neurodevelopment. Developmental Medicine & Child Neurology, 65(8), 1005–1011.*

Andreuccetti P., Carnevali O., Dini L., Falugi C., Filosa S., Kalthoff K., Viscuso R., *Biologia dello sviluppo*, McGraw-Hill 2010.

Liu, J., Martin, L. J., Dinu, I., Field, C. J., Dewey, D., & Martin, J. W. (2021). *Interaction of prenatal bisphenols, maternal nutrients, and toxic metal exposures on neurodevelopment of 2-year-olds in the apron cohort. Environment International, 155, 106601.*

SITOGRAFIA

Foto 1. <https://www.apotecanatura.it/wp-content/uploads/2020/09/Immagine-1-Copertina-1-1024x684.jpg>

Foto 2. https://www.endocrinologiaoggi.it/wp-content/uploads/2011/06/tiroide_centro_endocrinologiaoggi_roma.jpg

Foto 7. <http://www.oliverio.it/ao/didattica/Cervello.htm/Sviluppo%20mente/Sviluppo%20cervello.gif>

ABSTRACT

Lo sviluppo del cervello umano è un processo molto complesso, inizia a partire dalla terza settimana di gestazione e continua fino all'inizio dell'età adulta. Qualsiasi interferenza con il sistema endocrino potrebbe influenzare questo processo e provocare risultati deleteri. Gli interferenti endocrini sono sostanze chimiche che minano la nostra salute, alterando la segnalazione degli ormoni tiroidei e sessuali. In merito a ciò sono stati condotti numerosi studi epidemiologici e sperimentali che hanno verificato l'impatto degli interferenti endocrini sullo sviluppo neurologico. Per questo studio di coorte longitudinale sono state reclutate 1938 donne in gravidanza, le partecipanti hanno compilato questionari sui dati sociodemografici, tra cui l'età materna, l'etnia, il livello di istruzione e il reddito familiare. Le donne hanno fornito campioni di urina del secondo trimestre per misurare le concentrazioni del Bisfenolo A (BPA) e al Bisfenolo S (BPS) e campioni di sangue per valutare lo stato nutrizionale materno (selenio) e la co-esposizione ai metalli pesanti (cadmio) durante la gravidanza. Il neurosviluppo infantile invece è stato valutato con le Bayley Scales of Infant Development-III (Bayley-III) all'età di 2 anni.

Tra i nutrienti e i metalli neurotossici, il selenio (Se) e il cadmio (Cd) sono stati i predittori più significativi dei punteggi della scala Bayley-III. Anche il sesso del bambino, l'etnia e il reddito familiare erano significativamente associati ai punteggi Bayley-III.

Gli interferenti endocrini costituiscono un rischio significativo per lo sviluppo neurologico, modulato da variabili come il sesso del bambino e lo stato nutrizionale materno.

L'esposizione al cadmio risulta essere un importante fattore di rischio. Questi risultati sottolineano la necessità di politiche di riduzione dell'esposizione agli interferenti endocrini e di ulteriori studi per comprendere meglio i meccanismi biologici sottostanti.

GRAZIE PER L'ATTENZIONE