



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL' AMBIENTE

Corso di laurea
SCIENZE BIOLOGICHE



L'IMPATTO DEGLI INTERFERENTI ENDOCRINI SULLA RIPRODUZIONE UMANA

THE IMPACT OF ENDOCRINE DISTURPTORS ON HUMAN REPRODUCTION

Tesi di Laurea di
Lisa Agostinelli



Docente referente
Prof.essa Oliana Carnevali



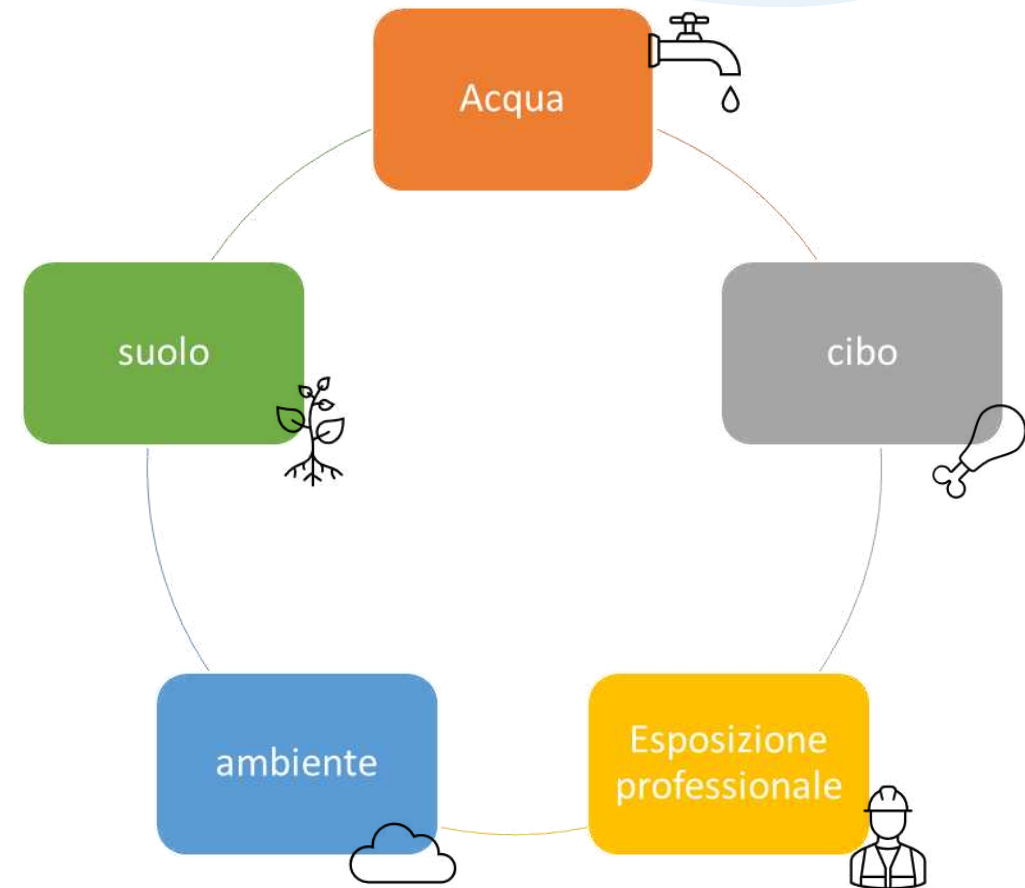
Sessione autunnale

Anno accademico 2023-2024


Introduzione EDC

“sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti negativi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o popolazioni”.

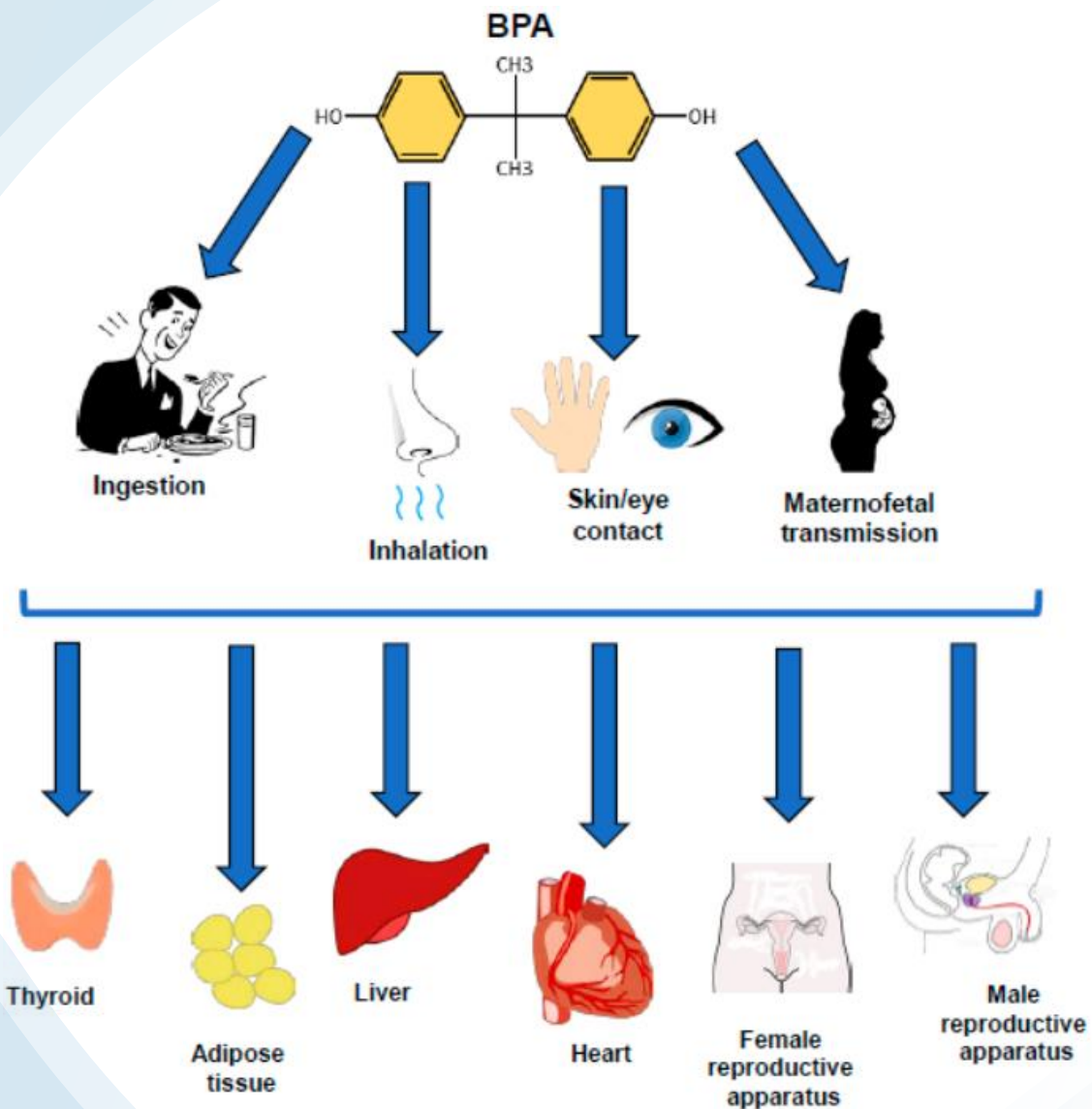
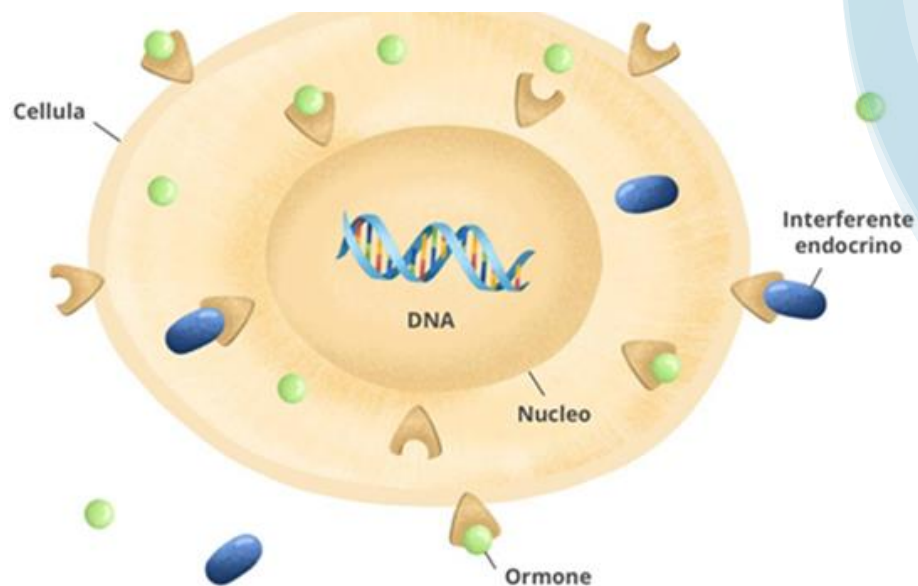
Sono sostanze esterne all'organismo che venendo in contatto con esso influenzano il funzionamento del sistema endocrino attraverso meccanismi mediati da estrogeni o androgeni.



01 Bisfenolo A

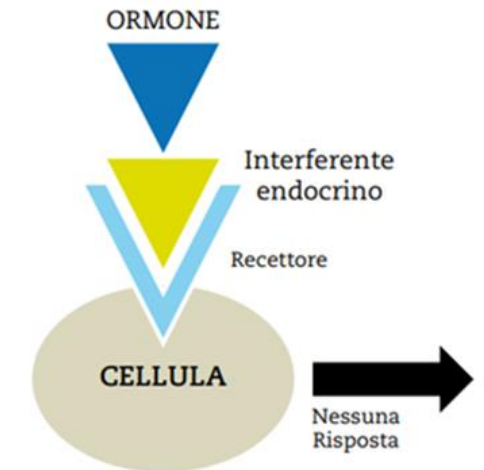
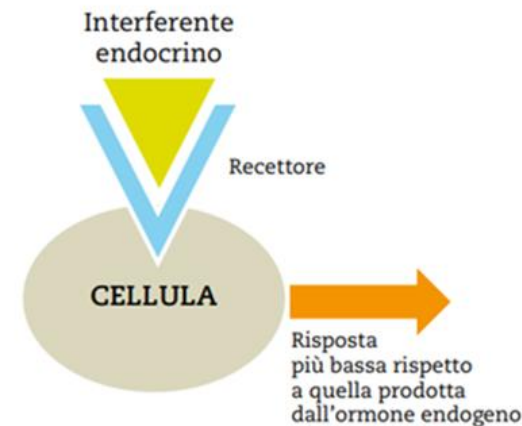
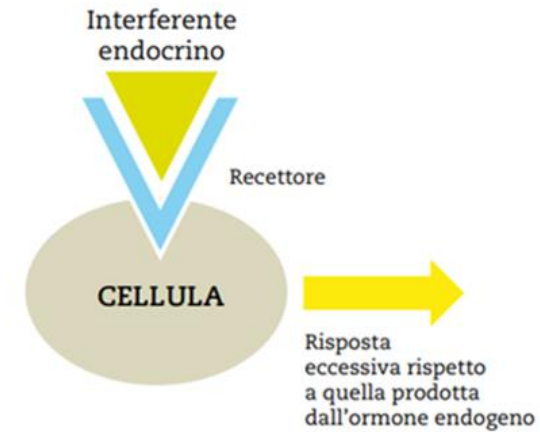
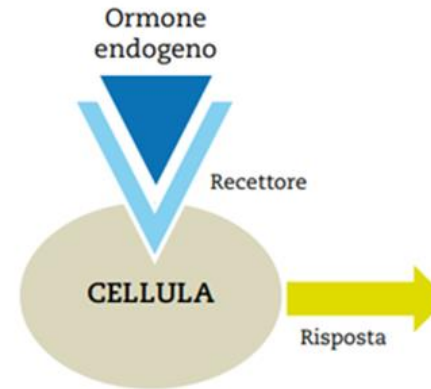
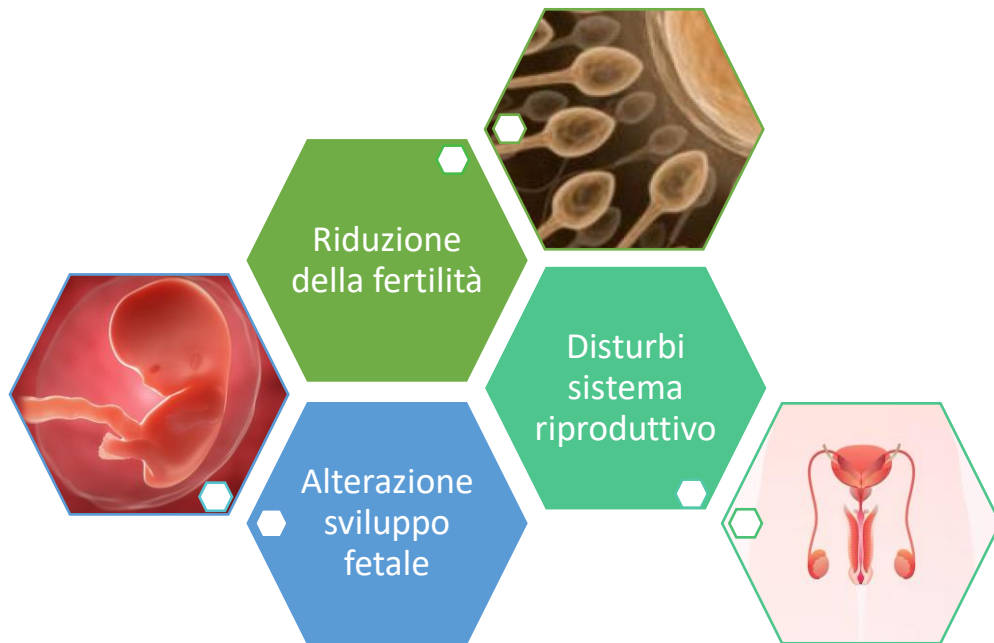
 Sostanza chimica industriale utilizzata per produrre plastica in polycarbonato.

Potenzialmente dannoso per la salute umana a causa della sua proprietà → **SIMILARITA' AGLI ORMONI**



02 Meccanismo d'azione

- Effetto AGONISTA legandosi ai recettori degli estrogeni ER α ed ER β .
- Effetto ANTAGONISTA: è in grado di competere con il DHT per il legame ai recettori degli androgeni.



03 Studio scientifico



L'esposizione al BPA influenza la maturazione degli ovociti umani in vitro?



IPOSTESI

il Bisfenolo A potrebbe avere degli effetti negativi sulla maturazione degli ovociti umani

SCOPO

dimostrare e valutare in che misura l'esposizione al BPA interferisca con la maturazione degli ovociti umani

Pazienti e ovociti

121 pazienti 

352 ovociti in stadio GV

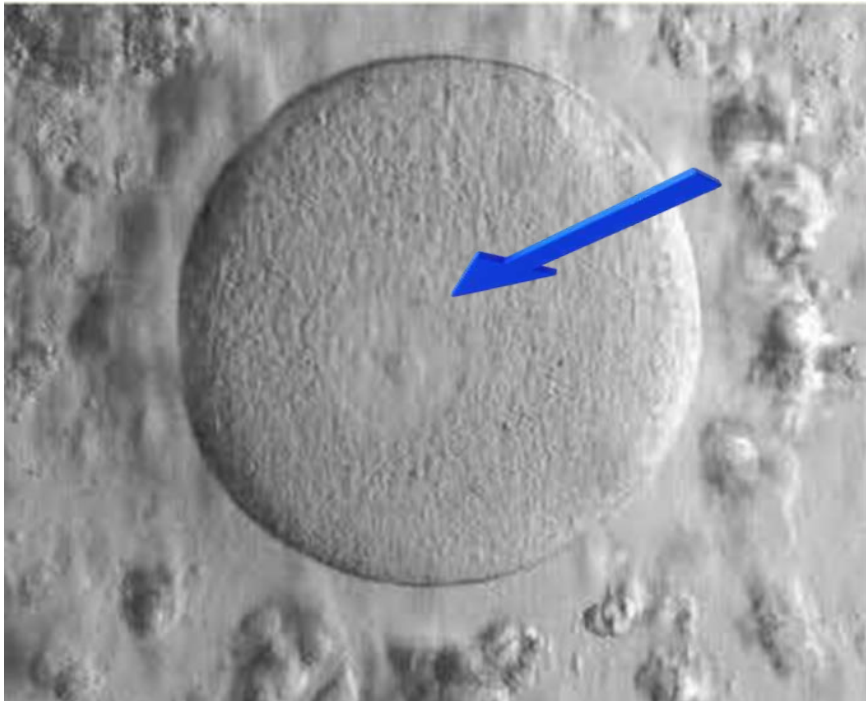
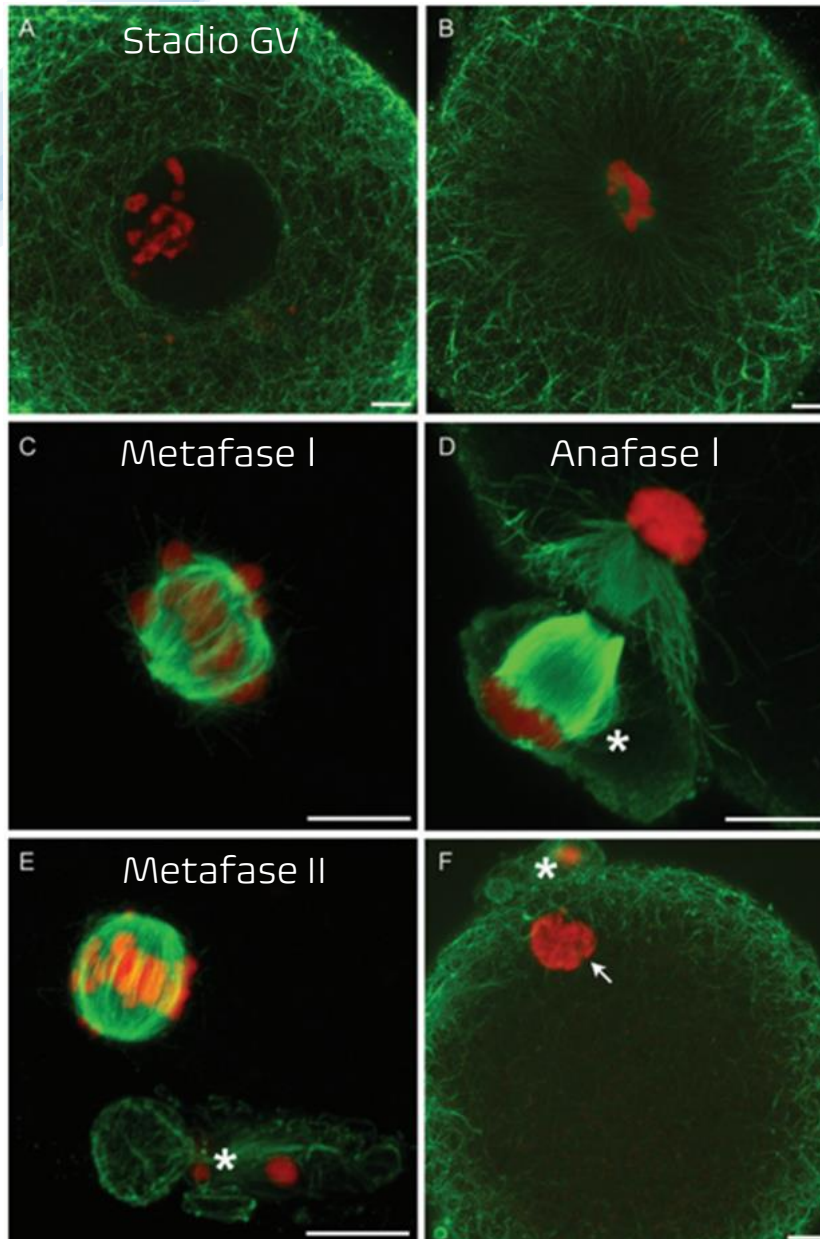


Table 1 Characteristics at start of IVF cycle of 121 patients from whom oocytes were retrieved.

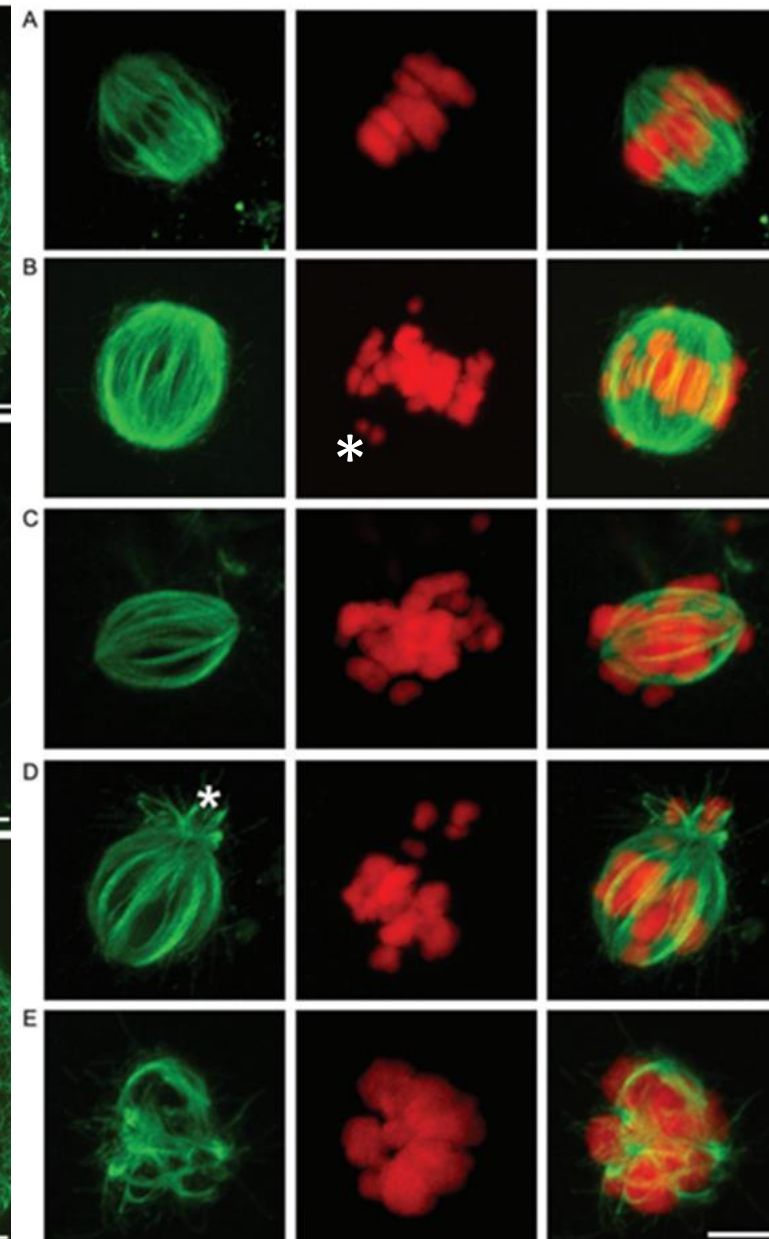
Characteristic	All patients (n = 121)
Age (years)	
Mean \pm SD	35.5 \pm 4.9
Range	23.9–43.9
BMI kg/m ²	
Mean \pm SD	25.1 \pm 5.5
Range	17.8–42.0
Infertility diagnosis	
Male factor only	61 (50.4%)
Male + female factor	53 (43.8%)
Donor oocytes	7 (5.8%)
Stimulation protocol	
LDLL	76 (62.8%)
Antagonist	19 (15.7%)
Poor responder	26 (21.5%)
Race	
White	80 (66.1%)
Asian	18 (14.9%)
Hispanic	5 (4.1%)
Black	8 (6.6%)
Other	3 (2.5%)
Not reported	7 (5.8%)

RISULTATI



Ovociti anomali

- Rottura anomala GV
- Act+PB



Fuso

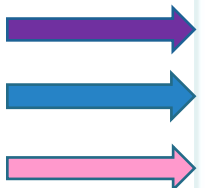
- Fusi bipolari
- Bipolari con irregolarità
- Fusi non bipolari

Cromosomi

- Allineati
- Leggermente dispersi
- Dispersi

Table II The association of BPA and the progression of human oocyte maturation among 100 sibling oocytes exposed to 20 ng/ml BPA, 50 sibling oocytes exposed to 200 ng/ml and 21 sibling pairs exposed to 20 µg/ml BPA.

Meiotic stage	20 ng/ml BPA (n = 100 sibling pairs) ^a		200 ng/ml BPA (n = 50 sibling pairs)		20 µg/ml BPA (n = 21 sibling pairs)	
	Control	BPA	Control	BPA	Control	BPA
GV	13 (13.0)	10 (10.0)	6 (12.0)	3 (6.0)	1 (4.8)	6 (28.6)
GVBD/Act – PB/MI	16 (16.0)	12 (12.0)	9 (18.0)	8 (16.0)	0 (0)	4 (19.1)
AI/TI/PMII	8 (8.0)	5 (5.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	3 (14.3)	0 (0)
MII	55 (55.0)	52 (52.0)	29 (58.0)	21 (42.0)	<u>16 (76.2)</u>	<u>4 (19.1)^b</u>
Act + PB	5 (5.0)	12 (12.0)	<u>2 (4.0)</u>	<u>10 (20.0)^c</u>	1 (4.8)	4 (19.1)
Degenerated	3 (3.0)	9 (9.0)	1 ^d (2.0)	5 (10.0)	0 (0)	3 (14.3)



Dose-risposta?

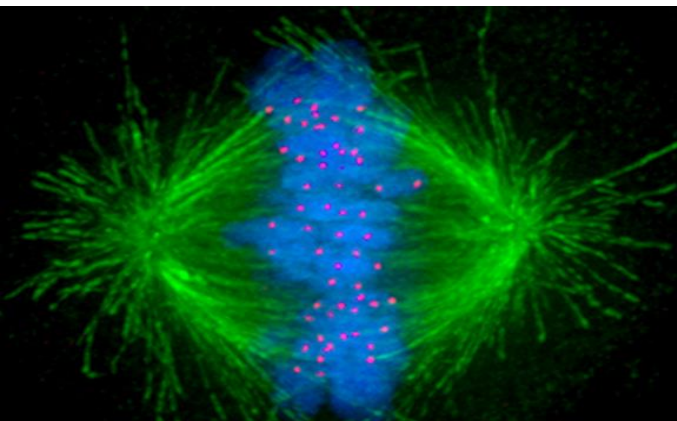


Table III Prevalence of Bipolar Spindles in MII oocytes according to BPA exposure.

BPA group	No. oocytes	No. oocytes with a BP (%)	OR (95% CI) ^a	P-value ^a
Control	80	57 (71.3%)	1.00 (reference)	Reference
BPA, 20 ng/ml	63	22 (34.9%)	0.22 (0.11–0.44)	<0.0001
BPA, 200 ng/ml	27	15 (55.6%)	0.50 (0.20–1.27)	0.15
<u>BPA, 20 µg/ml</u>	<u>5</u>	0 (0.0%)	– ^b	–
Test for trend ^c				<0.0001

Dose-risposta ? ?

Risposta NON lineare alle dosi del BPA



Dose-risposta
NEGATIVA !

Ovociti non presi in considerazione nelle analisi a causa della piccola dimensione del campione

Table IV Chromosome alignment according to BPA exposure in MII oocytes.

BPA group	No. oocytes	No. oocytes with aligned chromosomes (%)	OR (95% CI) ^a	P-value ^a
Control	80	41 (51.3%)	1.00 (reference)	Reference
BPA, 20 ng/ml	63	22 (34.9%)	0.51 (0.28–0.94)	0.03
BPA, 200 ng/ml	27	12 (44.4%)	0.76 (0.32–1.79)	0.53
BPA, 20 μg/ml	5	0 (0.0%)	– ^b	–
Test for trend ^c				0.02

04 Conclusione

La ricerca intrapresa nei confronti degli EDC si è ampliata negli ultimi due decenni a causa della presa di coscienza dei potenziali danni che possono causare al corpo umano.

L'Unione Europea attraverso il regolamento REACH, ha promosso un programma di regolamentazione, valutazione, autorizzazione e restrizione di queste sostanze presenti sul mercato.



QUADRO UE:

- ✓ Gennaio 2011 vietato uso del BPA per la produzione di biberon;
- ✓ Settembre 2018 vietato l'uso del BPA nelle bottiglie e contenitori alimentari per bambini sotto i 3 anni;
- ✓ Gennaio 2020 vietato uso di BPA negli scontrini di carta termica;

A fine 2024 scatterà il **divieto** per tutti i **materiali a contatto con gli alimenti** (borracce, lattine, utensili da cucina etc.).

GRAZIE PER L'ATTENZIONE !

Bibliografia:

<https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1162015>

<https://www.besport.org/sportmedicina/per-quanto-tempo-usare-gli-antibiotici.htm>

<https://www.cambialaterra.it/2020/09/pesticidi-senza-regole-la-forestale-multa-22-aziende-nelle-marche/>

<https://doi.org/10.3390/ijms21165761>

<https://www.auxologico.it/interferenti-endocrini>

<https://yuka.io/it/interferenti-endocrini-salute/>

[https://www.iss.it/documents/20126/0/Decalogo_MODIFICATO_13032014_finale.pdf/58f2b176-e9d2-cf58-7aef-d114097c489d?t=1576476393071#:~:text=Gli%20interferenti%20endocrini%20\(IE\)%20sono,proprio%20perch%C3%A9%20insidiosi%20e%20subdoli](https://www.iss.it/documents/20126/0/Decalogo_MODIFICATO_13032014_finale.pdf/58f2b176-e9d2-cf58-7aef-d114097c489d?t=1576476393071#:~:text=Gli%20interferenti%20endocrini%20(IE)%20sono,proprio%20perch%C3%A9%20insidiosi%20e%20subdoli)

<https://doi.org/10.1093/humrep/det312>

<http://www.cercounbimbo.net/index.php?pid=11>

<https://informa.airicerca.org/it/2015/07/17/scoperta-una-nuova-struttura-subcellulare/>

<https://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/bisphenol#:~:text=Dal%20settembre%202018%20%C3%A8%20vietato,et%C3%A0%20inferiore%20a%20tre%20anni>

<https://ilfattoalimentare.it/bisfenolo-a-proposta-divieto-ue.html>

<https://www.ibfanitalia.org/presenza-di-bpa-e-altre-sostanze-chimiche-nei-biberon-siamo-lungi-dallessere-tranquilli/>

<https://www.csqa.it/it-it/press/bisfenolo-a,-divieto-ue-da-fine->

[2024#:~:text=17%2F06%2F2024&text=Il%20divieto%20del%20BpA%20si,per%20la%20distribuzione%20dell'acqua](https://www.csqa.it/it-it/press/bisfenolo-a,-divieto-ue-da-fine-2024#:~:text=17%2F06%2F2024&text=Il%20divieto%20del%20BpA%20si,per%20la%20distribuzione%20dell'acqua)

<https://ilfattoalimentare.it/bisfenolo-scontrino-fiscale-carta-termica.html>

Riassunto esteso

La mia tesi di laurea è incentrata su una problematica che negli ultimi anni è stata riconosciuta come tale per la popolazione umana; si tratta dei cosiddetti 'interferenti endocrini', sostanze chimiche in grado di alterare il normale funzionamento di alcuni ormoni nel nostro corpo, portando a conseguenze spiacevoli alla salute umana.

In particolare, mi sono soffermata su una sostanza, il Bisfenolo A.

Questo interferente endocrino è ad oggi molto utilizzato per la produzione di plastiche in polycarbonato a causa delle sue ottime proprietà: trasparenza, resistenza termica e meccanica.

Grazie a studi scientifici che hanno dimostrato la potenziale tossicità del BPA per l'uomo, la commissione europea ha vietato il suo utilizzo in alcuni prodotti e sta cercando di vietarne in altri.

A sostegno della mia tesi, ho voluto riportare una raccolta di dati scientifici ottenuti da uno studio svolto nel 2013 che ha avuto come scopo valutare in che misura l'esposizione al BPA potesse interferire con la maturazione degli ovociti umani in vitro.

Grazie all'utilizzo del microscopio confocale a scansione laser e di analisi statistiche, è stato possibile analizzare i vari stadi meiotici degli ovociti e alcune morfologie, come l'organizzazione del fuso e l'allineamento cromosomico.

Dai dati scientifici è emerso un chiaro effetto negativo sulla maturazione degli ovociti in presenza del BPA. Nella prima analisi è risultata esserci una significativa relazione dose-dipendente; nell'analisi morfologica, sicuramente è stato riscontrato un effetto negativo del BPA ma non sono emersi dei chiarissimi risultati significativi sulla presenza o meno dell'effetto dose-risposta a causa del numero di campioni troppo limitato; perciò servirebbero ulteriori indagini.

Per concludere, a causa degli effetti dannosi emersi, gli Stati membri hanno ratificato la proposta della commissione UE sul divieto di utilizzo del BPA nei materiali a contatto con gli alimenti a giugno del 2024.