

# Ambiente, Ormoni e Sistema Nervoso

**Giancarlo Panzica**  
Laboratorio di Neuroendocrinologia



**NEUROPSICO**TOFEST



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO



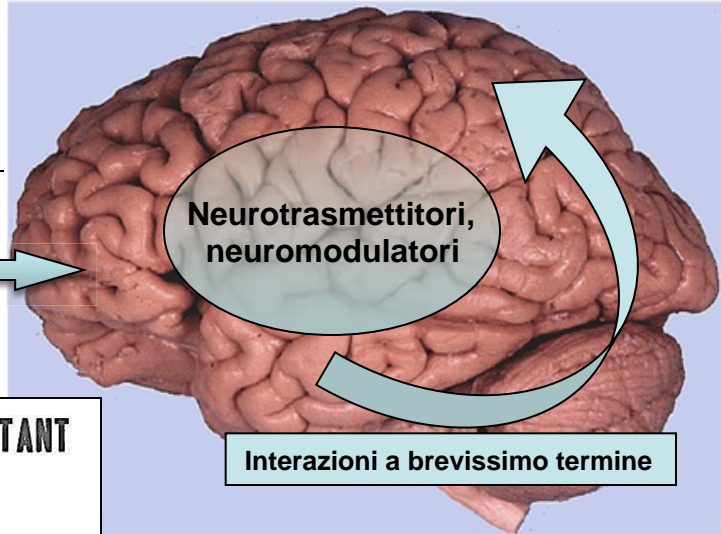
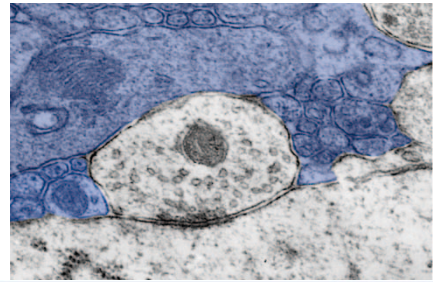
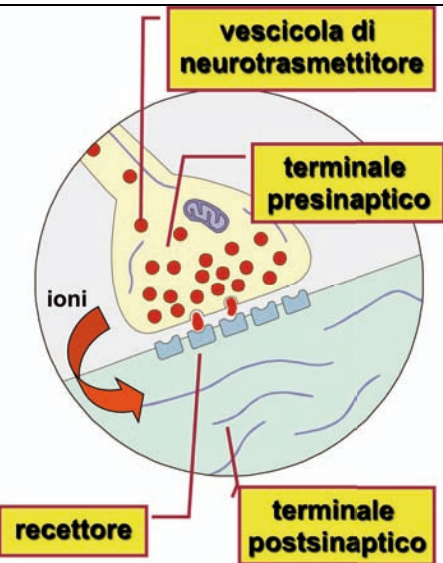
DIPARTIMENTO  
DI NEUROSCIENZE  
RITA LEVI MONTALCINI

# Sistema endocrino e Sistema nervoso

- Il **sistema endocrino** ed il **sistema nervoso** coordinano le attività dell'organismo.
- Il **sistema nervoso** svolge una funzione regolatoria a **brevissimo termine**.
- Il **sistema endocrino** ha **effetti a medio e lungo termine**.
- Il **sistema endocrino** è caratterizzato dalla capacità di produrre messaggeri chimici in grado di agire a distanza (**ormoni**)
- Il **sistema nervoso** utilizza messaggeri chimici che agiscono su brevissime distanze (**neurotrasmettitori**)

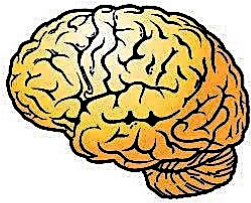


# Il sistema nervoso: La visione classica



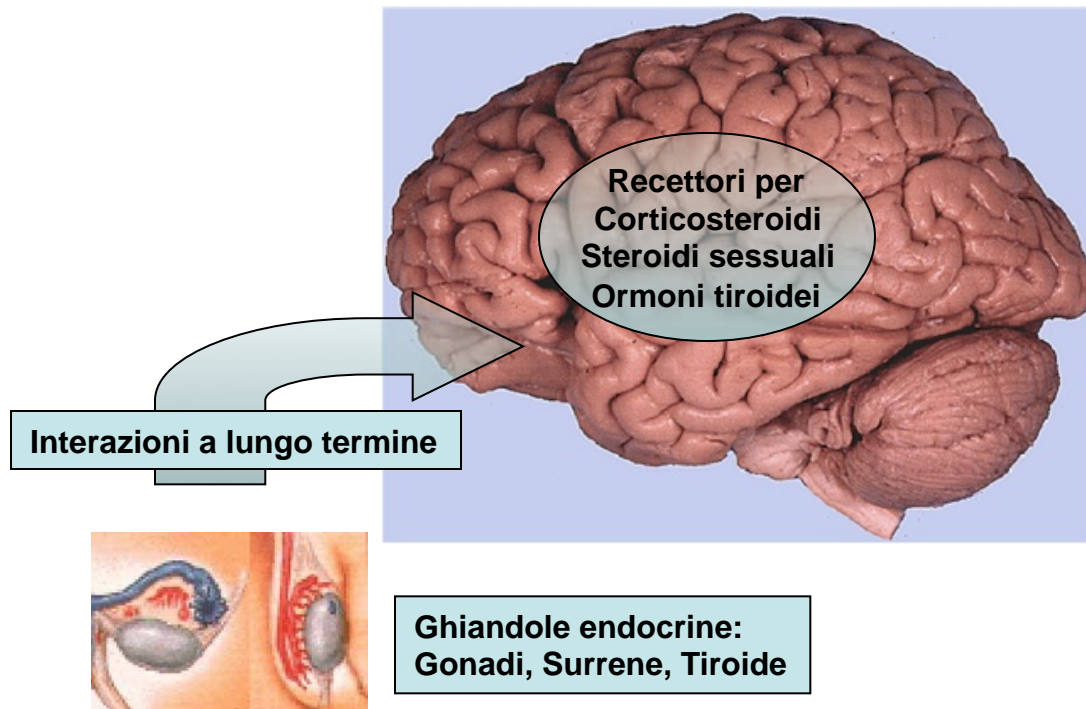
- Il centro dell'attività nervosa è la sinapsi
- L'encefalo funziona sulla base degli stimoli provenienti attraverso gli organi di senso
- Le risposte avvengono attraverso una serie di circuiti nervosi che alla fine servono a controllare le risposte motorie

**THE BRAIN IS THE MOST IMPORTANT ORGAN YOU HAVE**



**ACCORDING TO THE BRAIN.**

# Il sistema neuroendocrino: Il sistema nervoso come organo bersaglio

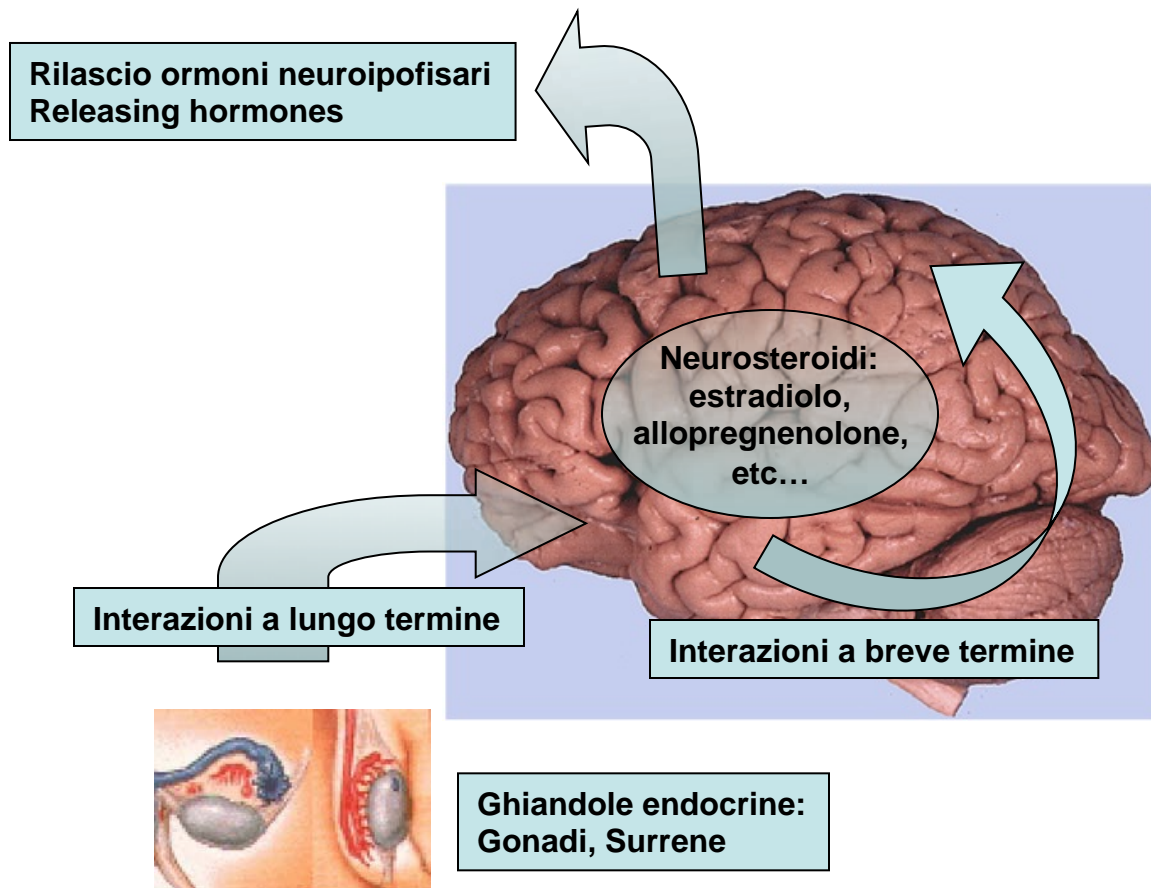


- **Neuroni e cellule di glia presentano recettori per diversi ormoni:**
- **Corticosteroidi**
- **Androgeni**
- **Estrogeni**
- **Ormoni tiroidei**
- **Altri**
- **Le ghiandole endocrine possono modulare l'attività dei circuiti nervosi (ad esempio cambiamenti comportamentali stagionali)**



# Il sistema neuroendocrino:

## Il sistema nervoso come ghiandola endocrina

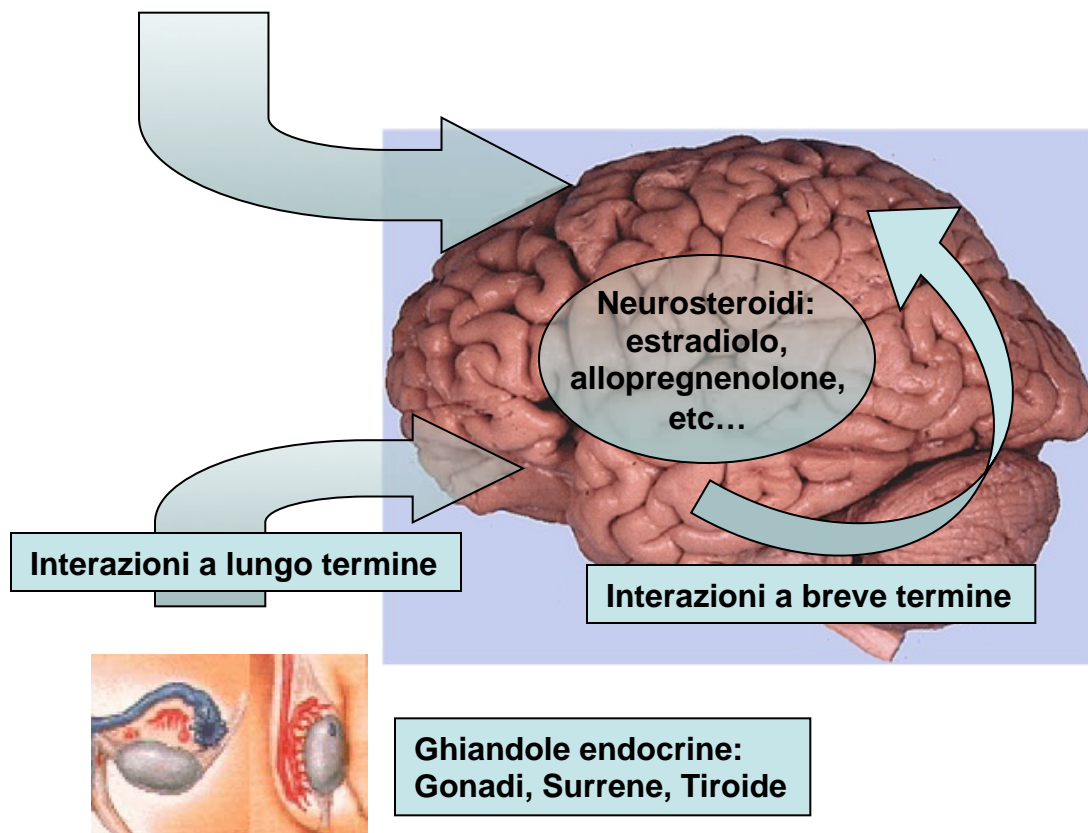


- Alcuni neuroni ipotalamici secernono ormoni (ossitocina, vasopressina, releasing hormones per l'ipofisi).
- Neuroni e cellule di glia sono in grado di produrre neurosteroidi che agiscono all'interno del sistema nervoso
- Gli steroidi endogeni ed esogeni interagiscono tra di loro, con azioni a breve e a lungo termine



# Interazioni ambiente - encefalo

## Ambiente esterno



- Stimoli provenienti dall'ambiente esterno possono indurre plasticità dei circuiti cerebrali
- Ad esempio il comportamento dei genitori può indurre modificazioni epigenetiche che si riflettono sul differenziamento di alcuni circuiti che agiscono sul comportamento dei figli.
- Molecole presenti nell'ambiente possono influenzare lo sviluppo dei circuiti nervosi



# Ormoni e sviluppo cerebrale

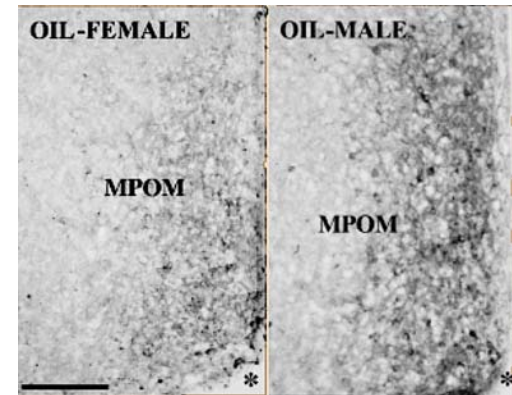
- Lo sviluppo ed il differenziamento dei circuiti nervosi è fortemente influenzato dall'**azione degli ormoni**
- In particolare dagli ormoni caratterizzati dalla presenza di recettori nucleari che agiscono come fattori di trascrizione (**ormoni steroidi, ormoni tiroidei**)
- Carenze ormonali in fasi critiche dello sviluppo pre- o post-natale possono determinare effetti a lungo termine come il cretinismo nei casi di ipotiroidismo fetale e neonatale o la riduzione delle capacità riproduttive legate ad ipogonadismo.



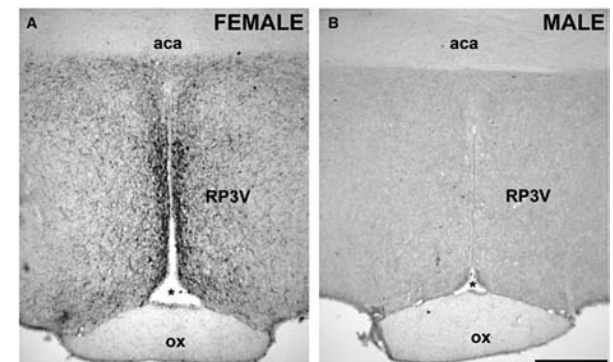
# Differenze sessuali cerebrali



Gli ormoni sessuali inducono lo sviluppo di circuiti cerebrali e comportamenti sessualmente dimorfici



Circuiti a NO ipotalamici



Circuiti a kisspeptina ipotalamici



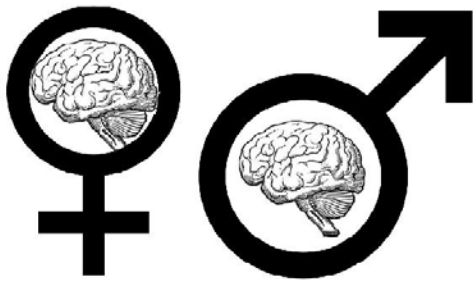
**Sesso genetico (XY=>XX)**



**Sesso gonadico (testicolo => ovaio)**



Alterazioni dell'ambiente  
ormonale possono alterare il  
normale fenotipo



**Sesso fenotipico  
(inclusi i circuiti cerebrali)**



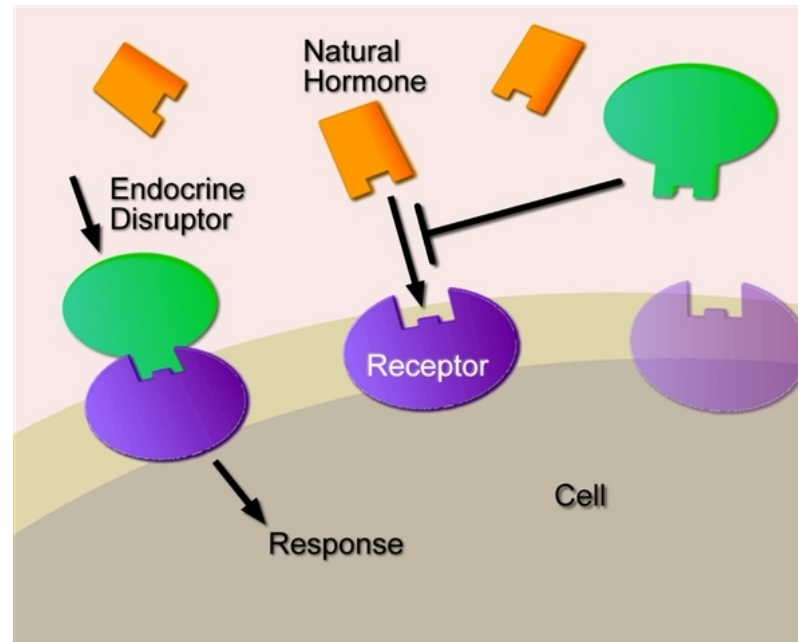
# PERIODO CRITICO O PERIODI CRITICI?

- Durante lo sviluppo ci sono periodi in cui si stabiliscono/stabilizzano numerosi circuiti (le cellule nervose e/o le sinapsi in eccesso vengono eliminate)
- Alterazioni ambientali che avvengano durante questi periodi possono avere influenze permanenti
- E' quindi necessario porre una particolare attenzione a quanto avviene in questi periodi
- Molto spesso coincidono con il periodo perinatale (prima e dopo la nascita), l'allattamento, ed il periodo della maturazione sessuale (pubertà)
- Purtroppo i periodi di maggiore sensibilità sono diversi a seconda delle diverse regioni del cervello ed è quindi difficile trovare delle regole comuni



# Ambiente e sistema endocrino

Molte molecole presenti nell'ambiente possono legarsi (per caratteristiche della loro struttura molecolare) a recettori ormonali



La molecola può legarsi al recettore e bloccarlo o stimolarlo, in ogni caso altera il normale funzionamento del sistema endocrino



? ?



COMMISSIONE  
EUROPEA

“Sostanze esogene che possono causare effetti dannosi in un organismo intatto o nei suoi discendenti in conseguenza dei cambiamenti delle funzioni endocrine”

(European Commission, 1996)

“Una sostanza o miscela esogena che altera la funzione o le funzioni del sistema endocrino causando di conseguenza effetti avversi sulla salute di un organismo integro o della sua progenie o delle (sotto)popolazioni”

(Organizzazione Mondiale di Sanità, 2002)



NEUROPSICOTOFEST



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO

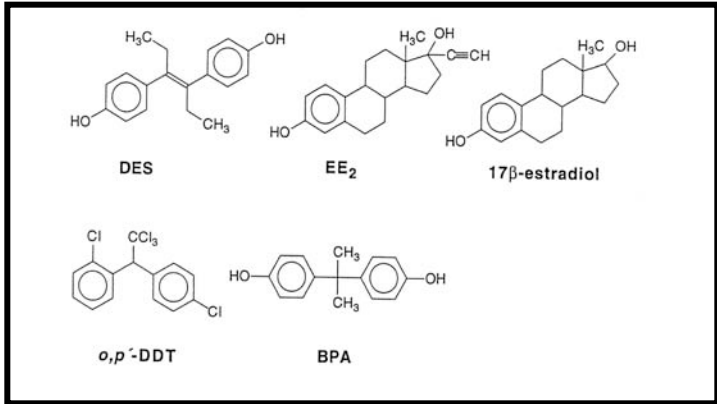


DIPARTIMENTO  
DI NEUROSCIENZE  
RITA LEVI MONTALCINI

**Plastiche**  
**(BPA e nonilfenolo)**



**Prodotti farmaceutici**  
**(etinil estradiolo, DES, cimetidina)**



**DISTRUTTORI ENDOCRINI**  
**DOVE LI TROVIAMO?**

**Prodotti di uso domestico**



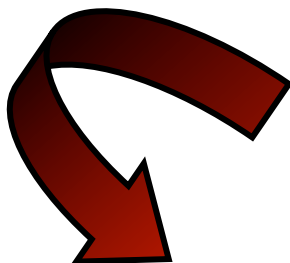
**Piante**  
**(trifoglio, soia, cereali, legumi, frutta e verdura)**  
**FITOESTROGENI**

**Composti chimici sintetici industriali**  
**(PCBs)**



**Erbicidi, Pesticidi, Insetticidi**  
**(DDT, metossicloro, kepone, toxafene, cordano)**

# Effetti dell'esposizione embrionale/fetale sui roditori e sull'uomo ...



- Accumulo nel tessuto adiposo
- Attraversamento della placenta

• Modificazioni encefaliche

• Alterazioni funzionali

• Incompleto sviluppo sessuale

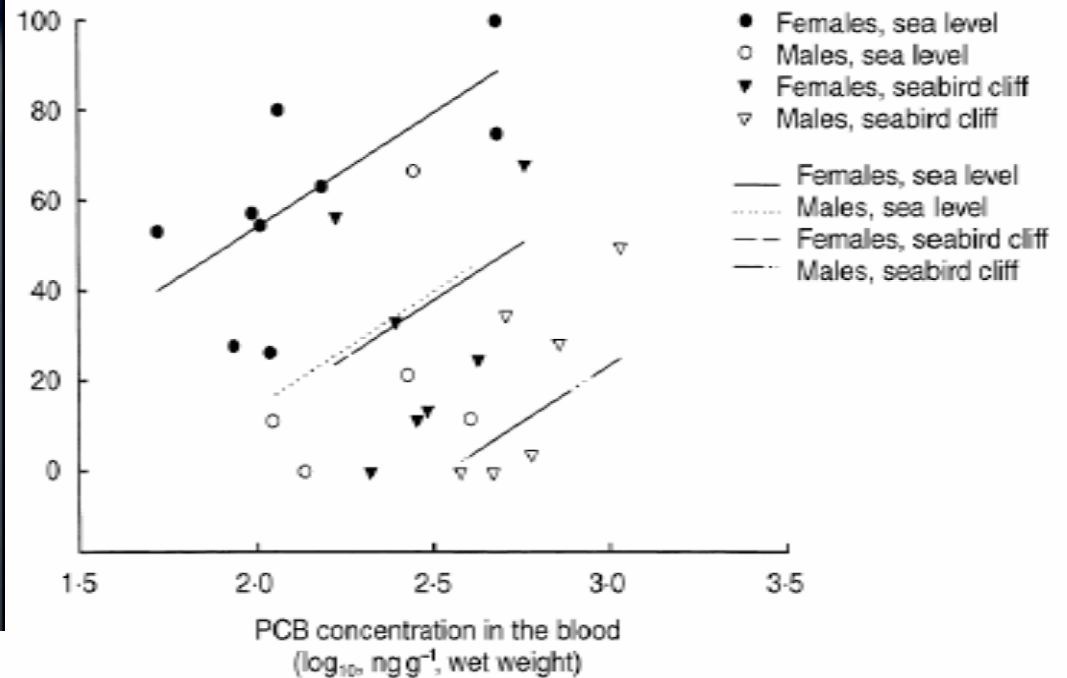
• Disturbi del sistema tiroideo

• Ridotta capacità immunitaria



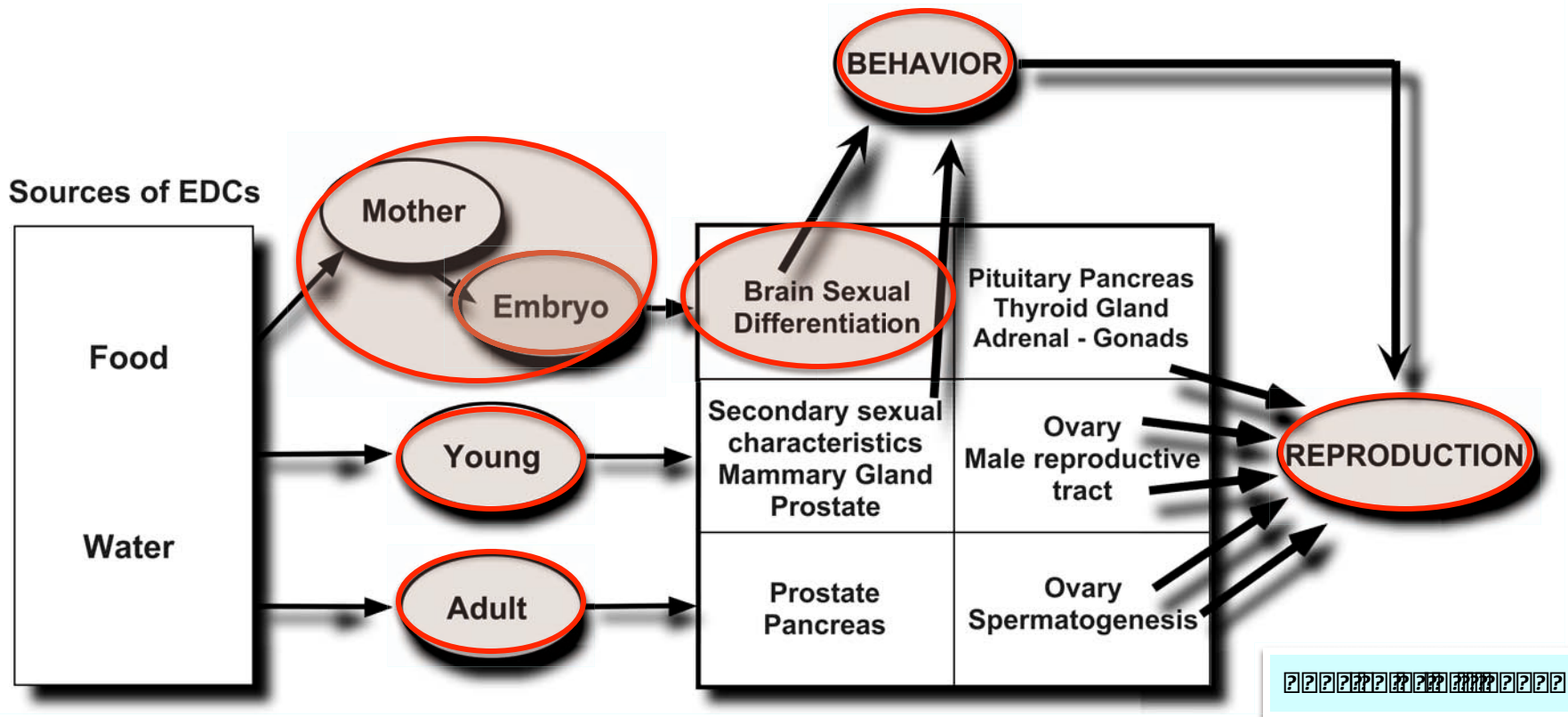
# EFFETTI SUGLI ANIMALI SELVATICI

## I Gabbiani artici e la cura del nido



**Il tempo che sia i maschi che le femmine passano distante dal nido è significativamente correlato alle concentrazioni ematiche di composti PCB**

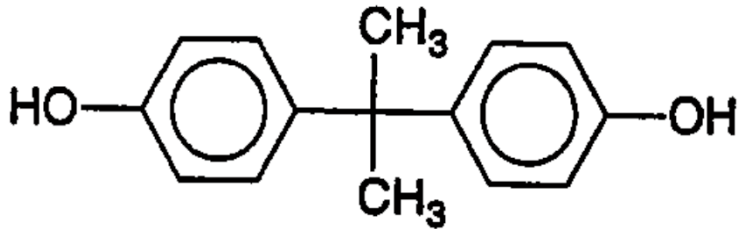
•Gli EDCs possono interferire con gli animali durante tutte le fasi della vita.



•Durante la vita embrionale o nel periodo immediatamente postnatale essi possono, in particolare, interferire con i meccanismi che portano alla differenziazione sessuale cerebrale.

•L'alterazione dei processi di differenziamento sessuale cerebrale può fortemente influenzare lo sviluppo di circuiti che controllano molti comportamenti, in particolare quelli coinvolti nel controllo dei comportamenti riproduttivi e sociali.





## **BPA**

**2,2-bis(4-idrossifenil)propano**

Composto chimico industriale per la produzione di policarbonati e la realizzazione di resine e articoli in plastica

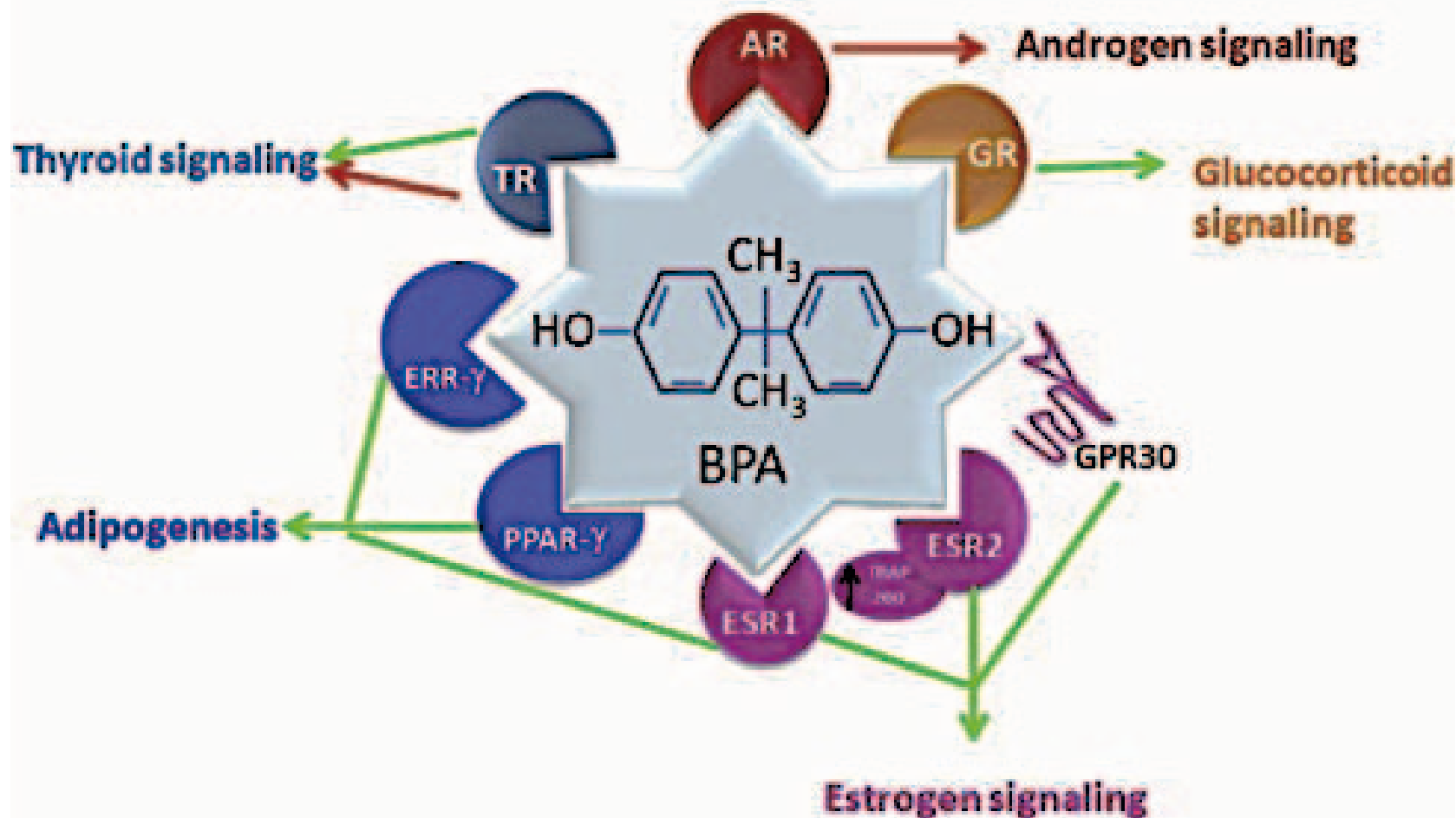
Incremento del 7% annuo  
del consumo mondiale



## Alcuni prodotti che contengono BPA



## Signaling systems affected by BPA



# Procedura sperimentale

?? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?



5-10-20 o 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$

Al momento dell'esperimento la dose massima consentita era di  $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , oggi  $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$

G<sub>0</sub>

G<sub>11</sub>

P<sub>0</sub>

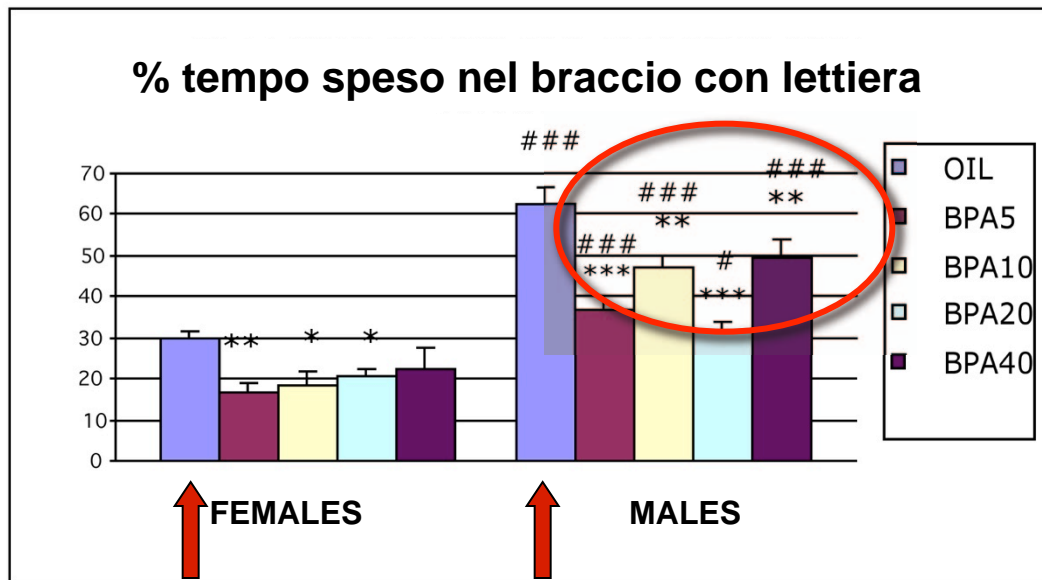
P<sub>8</sub>

P<sub>60</sub>



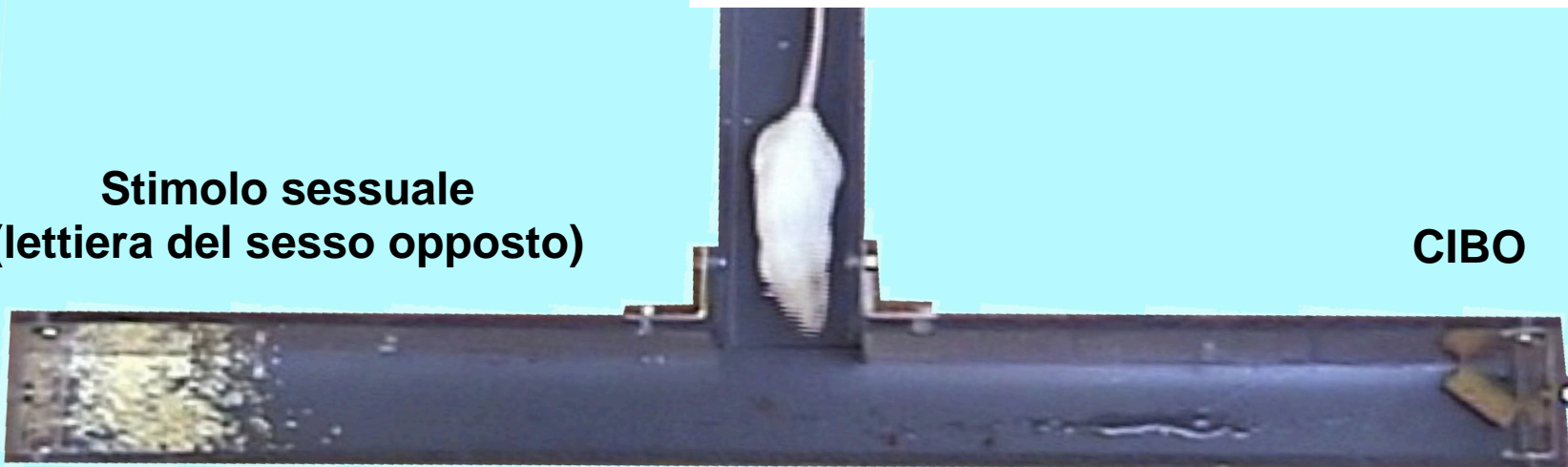
# T-Maze

**BPA diminuisce l'attrazione verso lo stimolo sessuale (più nei maschi che nelle femmine)**

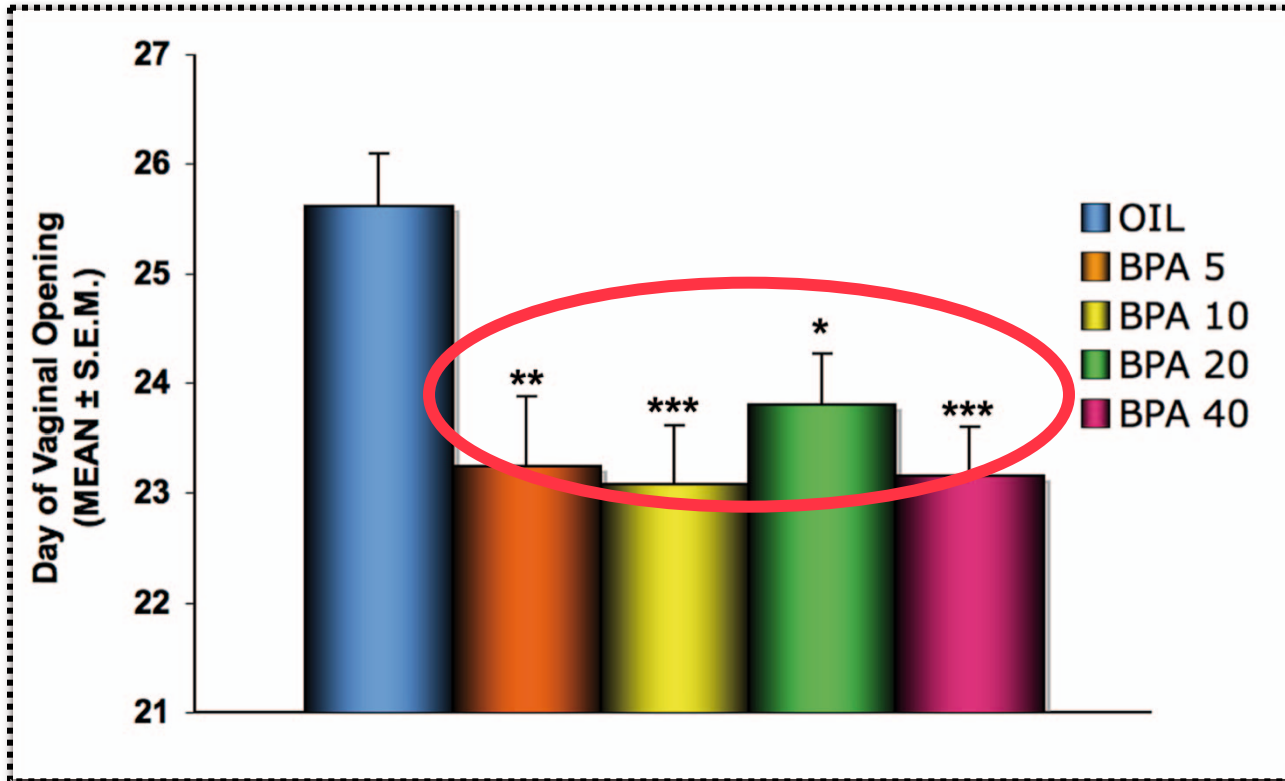


**Stimolo sessuale  
(lettiera del sesso opposto)**

**CIBO**



?? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ? ?



***L'esposizione precoce al BPA induce la anticipazione della PUBERTA'.***



**NEUROPSYCO**TOFEST



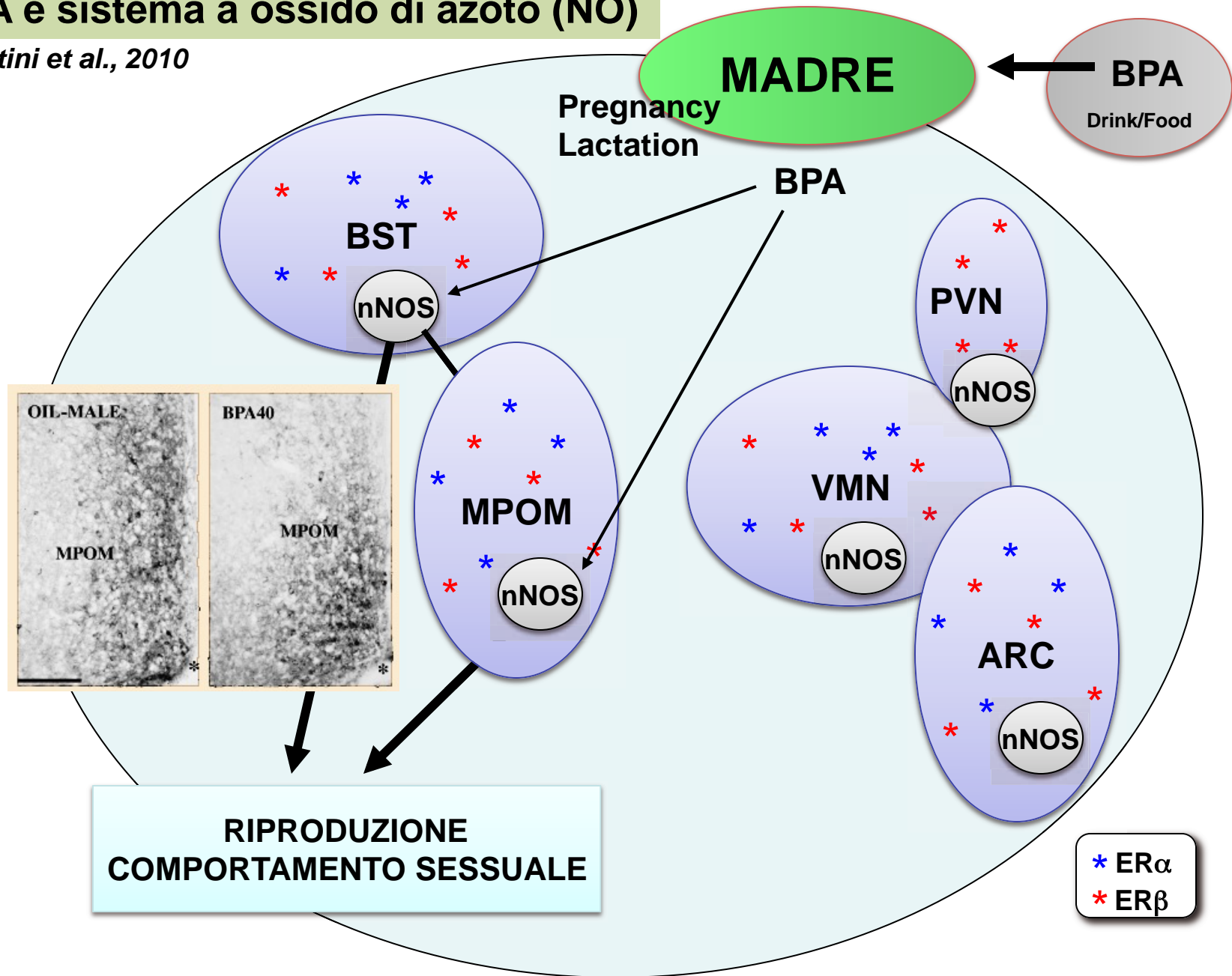
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO



DIPARTIMENTO  
DI NEUROSCIENZE  
RITA LEVI MONTALCINI

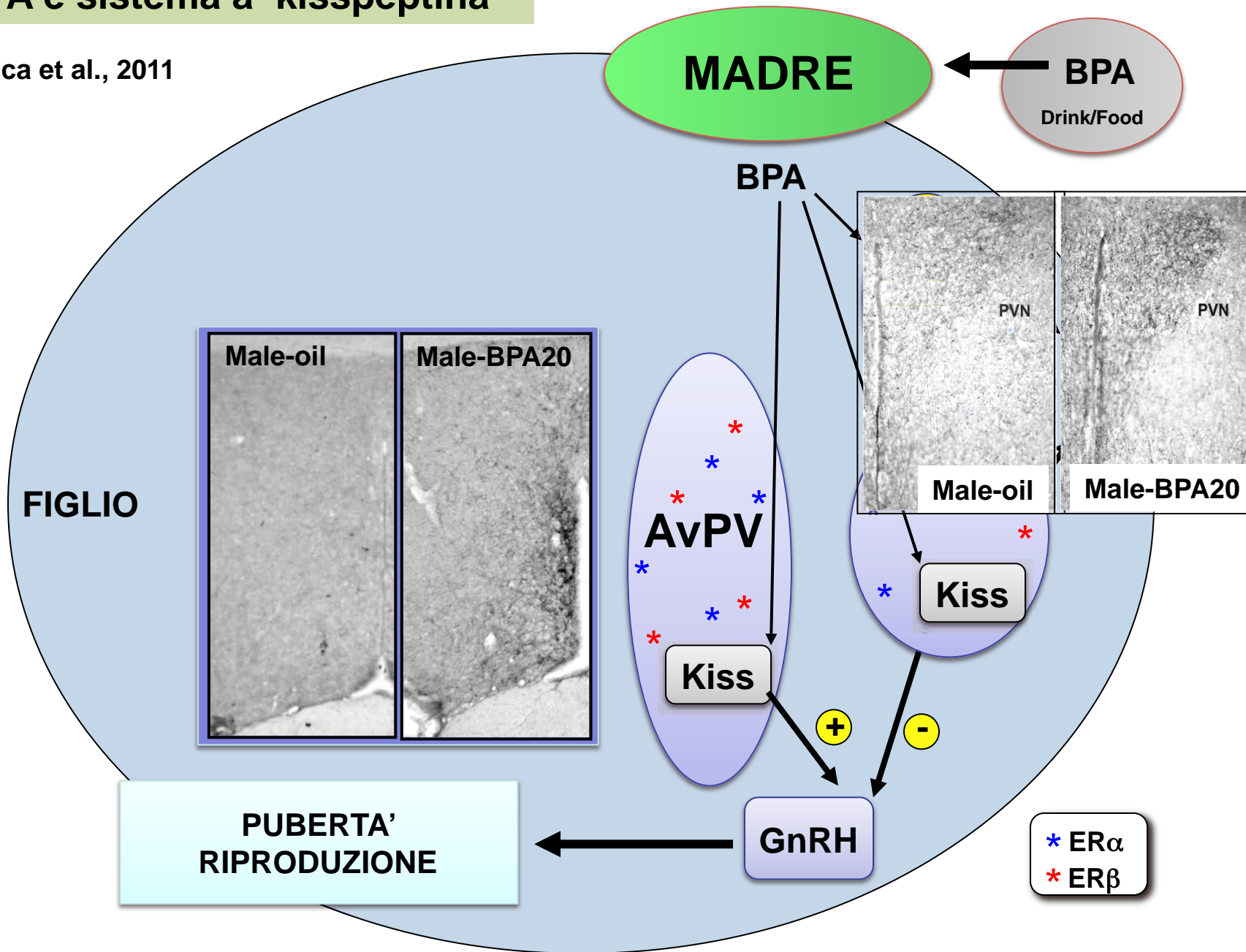
# BPA e sistema a ossido di azoto (NO)

Martini et al., 2010



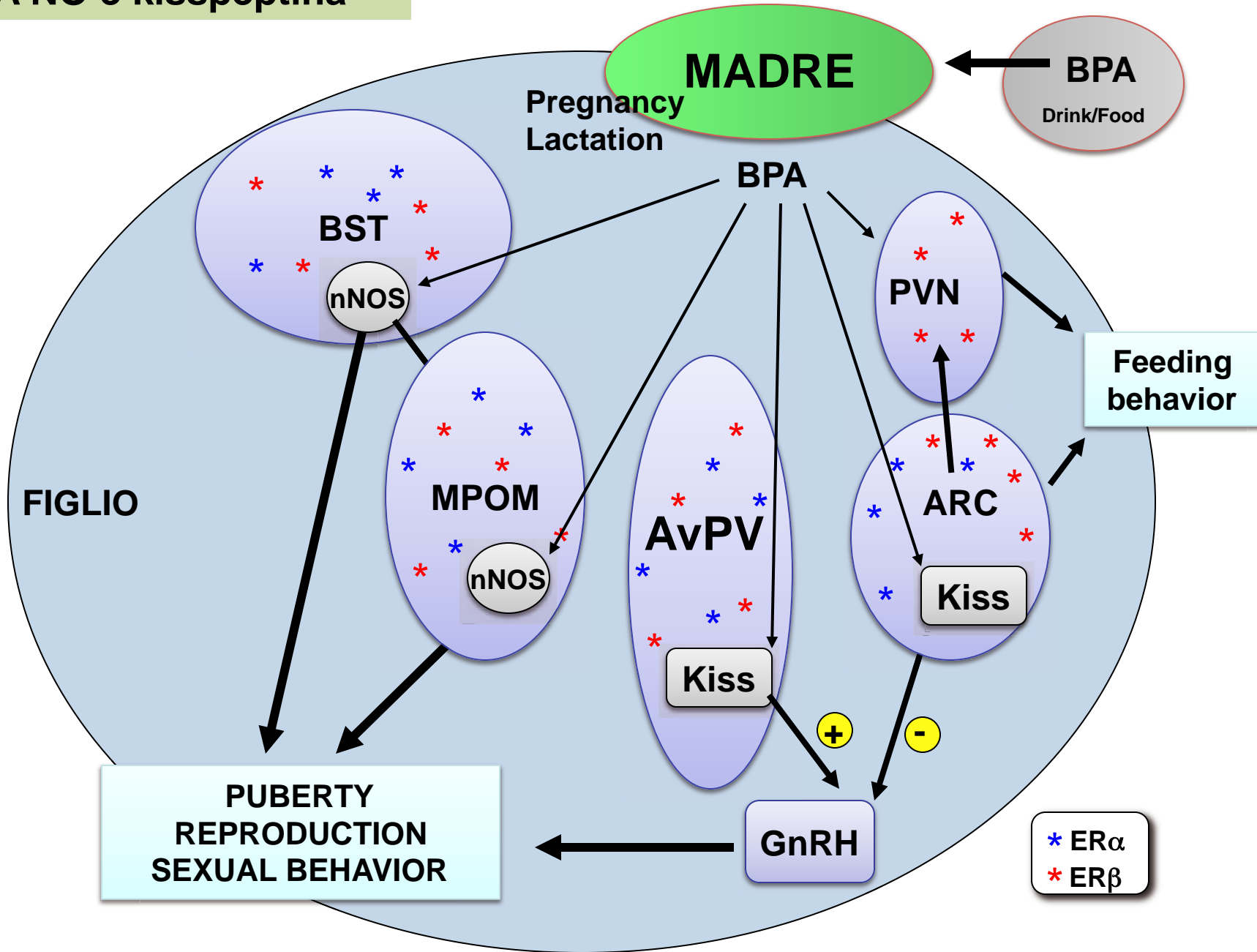
# BPA e sistema a kisspeptina

Panzica et al., 2011





# BPA NO e kisspeptina





? ?



Oltre al BPA esistono molte altre sostanze che possono agire anche a livello cerebrale:

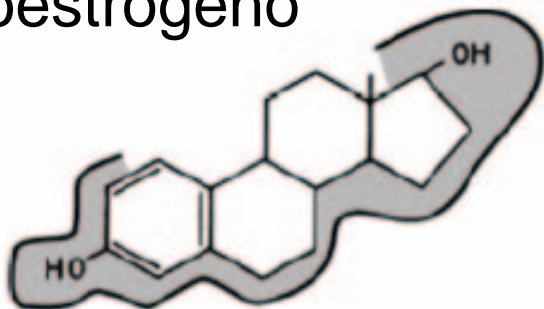
Composti organo stannici (tributiltina)

Molecole naturali (fitoestrogeni)

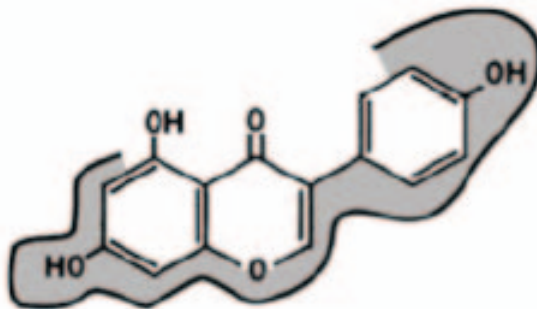


?? ? ? ? ? ? ? ? ?

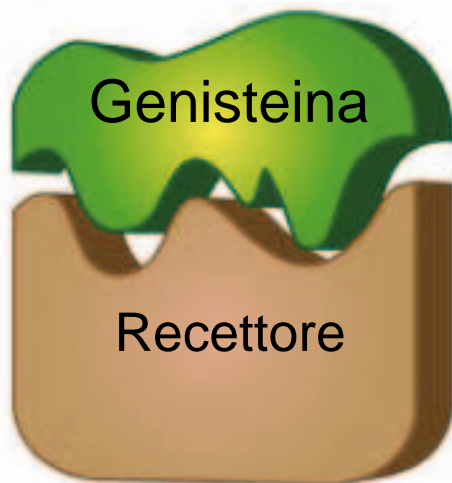
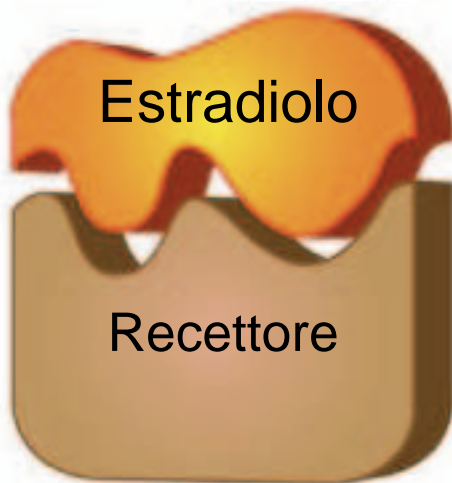
# Fitoestrogeno



Estradiolo



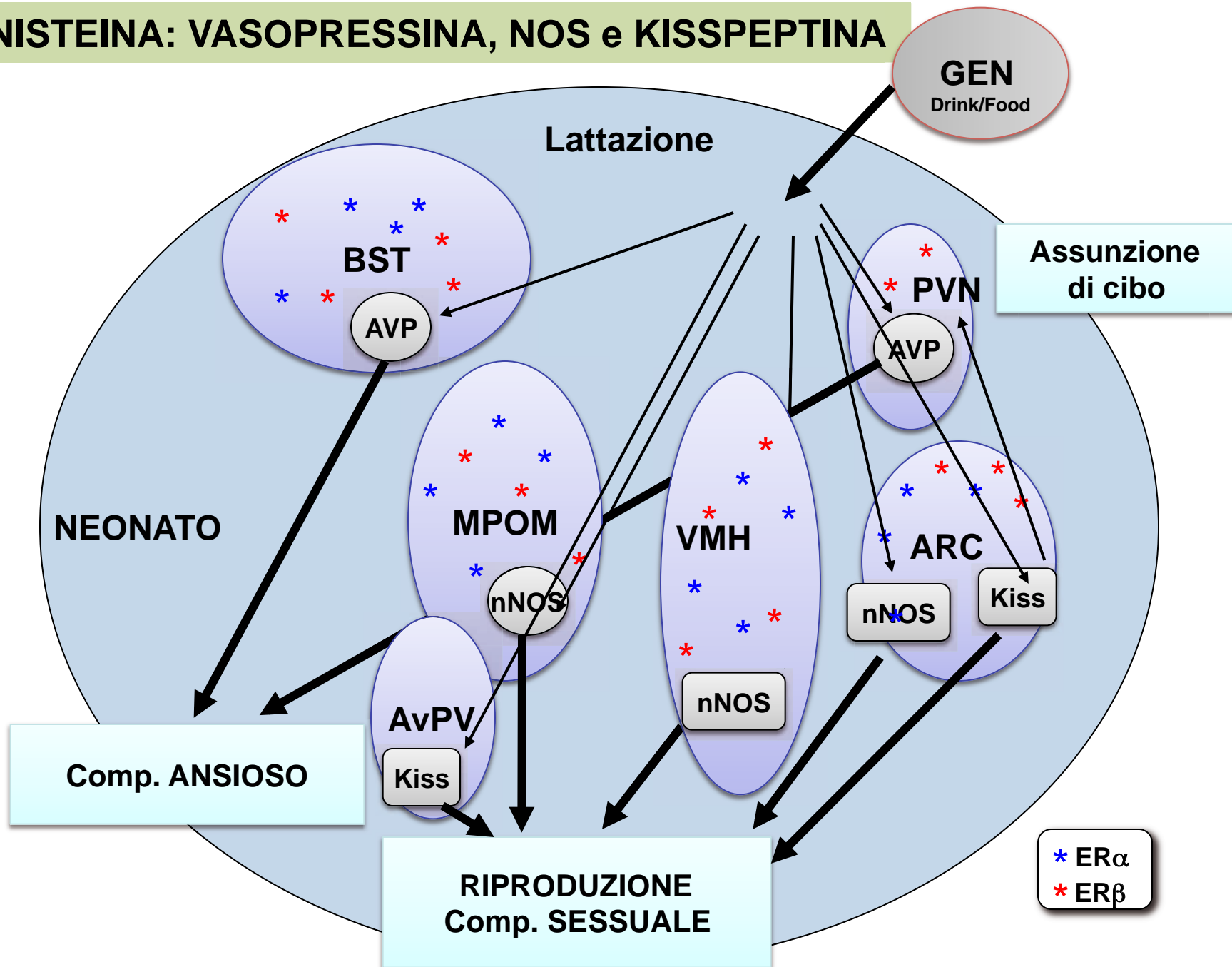
Genisteina



**Ogni giorno più di 4 milioni di bambini in età pediatrica assumono latte di soia**



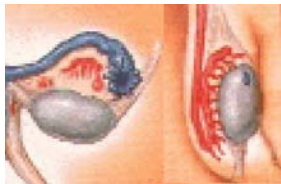
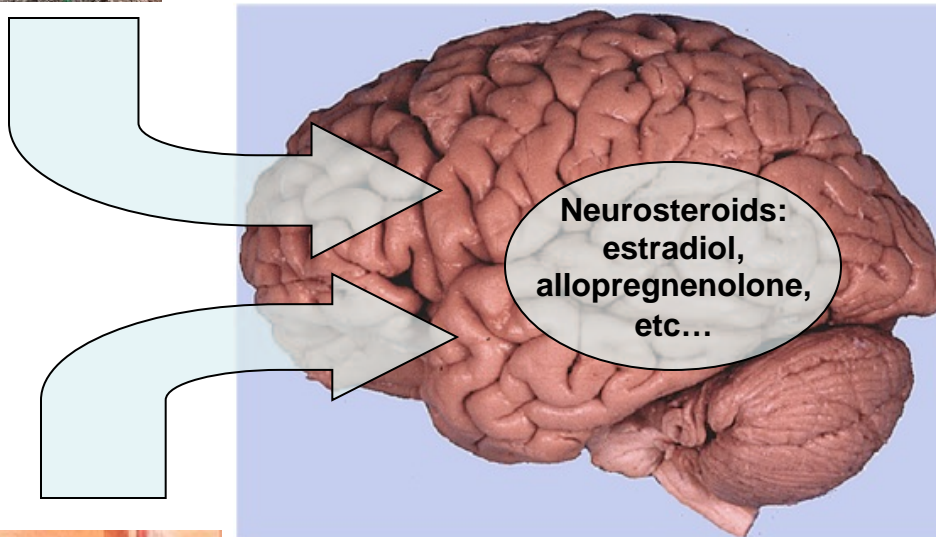
# GENISTEINA: VASOPRESSINA, NOS e KISSPEPTINA



# Interazioni Encefalo-steroidi



Cibo: fitoestrogeni da vegetali



Ghiandole endocrine:  
Gonadi, surrene

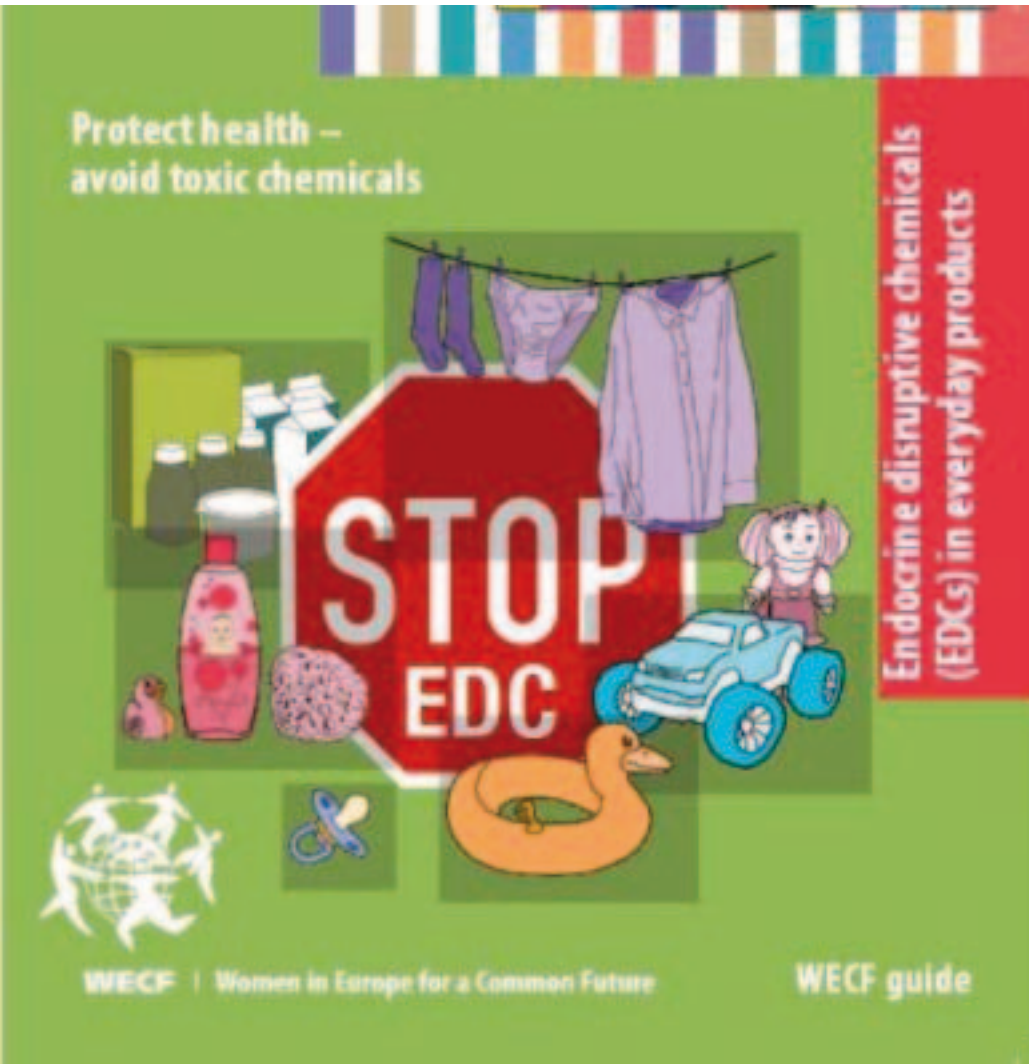
- Le molecole sintetiche possono essere regolamentate, ma le molecole naturali come i fitoestrogeni possono essere difficilmente regolamentate
- Sono quindi da considerare come un terzo giocatore nel controllo delle attività cerebrali regolate dagli estrogeni
- La loro presenza nel cibo può aver indotto alcuni adattamenti ecologico-evolutivi



# Punti di attenzione

- Quando gli animali sono esposti agli EDCs durante il periodo critico possiamo avere delle profonde alterazioni del normale sviluppo neuroendocrino.
- Gli EDCs possono agire a livelli più bassi di quanto siano i limiti di legge.
- La loro azione è sesso specifica e nucleo specifica
- Gli EDCs di origine naturale, come i fitoestrogeni sono soggetti a poche regolamentazioni
- Alcuni EDCs possono agire a livello del SNC alterando profondamente il funzionamento dei circuiti che controllano il metabolismo (distruttori metabolici)





?  
 ?  
 ?  
 ?  
 ?  
 ?

# “Non basta lo stop alle molecole EDC”

ENDOCRINOLOGIA/2

DANIELE BANFI

**E**DCs: la sigla indica sostanze dal forte impatto. Sono gli «interferenti endocrini» in grado di alterare il funzionamento del sistema endocrino. Dopo tre anni d'attesa, polemiche e un pressing anche da parte del Parlamento europeo, la Commissione Ue ha finalmente fissato i criteri per l'identificazione di queste molecole.

Presenti in pesticidi come il Ddt, oltre che in saponi, cosmetici e plastiche, gli EDCs, a seconda del

za di consenso scientifico».

Una situazione di impasse che la Commissione Ue ha sbloccato solo ora, in fretta e furia, lasciando però diversi dubbi tra gli addetti ai lavori. In un editoriale pubblicato su «The Lancet: Diabetology and Endocrinology» da nove scienziati - tra cui Panzica - gli autori propongono per gli EDCs l'approccio utilizzato per l'identificazione di altre sostanze a rischio, come gli agenti cancerogeni o le sostanze tossiche per la riproduzione. La logica si basa su una classificazione con 3 livelli, basati sul pericolo di esposizione:

**Giancarlo Panzica**  
Neuroscienziato

**RUOLO:** È DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO («NICO»)

ne: distruttori endocrini, sospetti distruttori endocrini e sostanze attive a livello endocrino (vale a dire sostanze che alterano il

studies with 4-4 million participants. *Lancet* 2016; 387: 1513-30.

via food will continue to occur. This outcome is of concern because some pesticides can produce irreversible endocrine-disrupting effects. An example is the organophosphate chlorpyrifos, which can affect thyroid hormone concentrations,<sup>2</sup> which in pregnant women can significantly affect children's IQ and brain structure.<sup>3</sup> Similarly, some widely used pesticides can antagonise the androgen receptor and suppress prostaglandin synthesis, with potentially irreversible consequences for male sexual development in fetal life.<sup>4</sup>

Previously, the EC had listed four options to define regulatory criteria

# Azioni legislative?

A Section 508-compliant HTML version of this article is available at <http://dx.doi.org/10.1289/EHP217>.

Commentary

## Scientific Issues Relevant to Setting Regulatory Criteria to Identify Endocrine-Disrupting Substances in the European Union

Rémy Slama,<sup>1</sup> Jean-Pierre Bourguignon,<sup>2</sup> Barbara Demeneix,<sup>3</sup> Richard Ivel,<sup>4,5</sup> Giancarlo Panzica,<sup>6,7</sup> Andreas Kortenkamp,<sup>8</sup> and R. Thomas Zoeller<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Team of Environmental Epidemiology, IAB (Institute of Advanced Biosciences), Inserm, CNRS, University Grenoble-Alpes, IAB joint research center, Grenoble (La Tronche), France; <sup>2</sup>Pediatric Endocrinology, CHU Liège and Neuroendocrinology Unit, GIGA Neurosciences, University of Liège, Belgium; <sup>3</sup>Department RDDM, Muséum National d'Histoire Naturelle, UMR CNRS/MNH 7221, Paris, France; <sup>4</sup>School of Biosciences, and <sup>5</sup>School of Veterinary Medicine and Science, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom; <sup>6</sup>Department of Neuroscience, University of Torino, Turin, Italy; <sup>7</sup>Neuroscience Institute Cavalieri Ottolenghi (NICO), Orbassano, Italy; <sup>8</sup>Institute of Environment, Health and Societies, Brunel University London, Uxbridge, United Kingdom; <sup>9</sup>Department of Biology, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts, USA

**BACKGROUND:** Endocrine disruptors (EDs) are defined by the World Health Organization (WHO) as exogenous compounds or mixtures that alter function(s) of the endocrine system and consequently cause adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations. European regulations on pesticides, biocides, cosmetics, and industrial chemicals require the European

laws are not based on risk assessment for EDs present in biocides and pesticides, but only require hazard identification if exposure is not negligible. This corresponds to so-called “hazard-based cut-off criteria” (see Figure 1

Comment

THELANCETDE-D-16-00385

S2213-8587(16)30121-8

Embargo: June 13, 2016—23:30 (BST)

Unlinked

LR

## Science-based regulation of endocrine disrupting chemicals in Europe: which approach?

Endocrine disruptors are defined by WHO as “exogenous compounds or mixtures that alter function(s) of the endocrine system and consequently cause adverse effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”.<sup>1</sup> European Union (EU) laws on pesticides (plant protection products regulation [PPPR]) and biocide products regulation (BPR), enacted in 2009 and 2012, respectively, place restrictions on the use of active substances with severe forms of toxicity,

a resolution adopted by the European Parliament on June 8, 2016. This resolution stresses that the criteria can only be carried out on the basis of scientific data related to the endocrine system, independently of any other consideration, particularly economic ones. Also, it calls on the Commission to immediately adopt hazard-based scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties.

At the time of publication, the EC has not released

*Lancet Diabetes Endocrinol* 2016

Published Online  
June 13, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30121-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30121-8)

Published Online  
July 1, 2016  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30151-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30151-6)  
See Comment page 643

## EU regulation of endocrine disruptors: a missed opportunity

The European Commission (EC) has missed a unique opportunity to develop a regulatory system that sets new standards in the protection against endocrine-disrupting chemicals. The proposed amendments to the European Union (EU) pesticide law and the criteria for the identification of endocrine



**NEUROPSICOTOFEST**



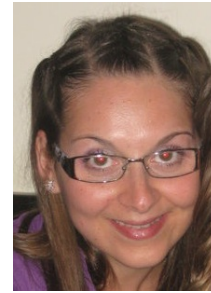
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO



DIPARTIMENTO  
DI NEUROSCIENZE  
RITA LEVI MONTALCINI



# Un grazie a tutte le mie collaboratrici/collaboratori



**Elena Mura**

**Mariangela Martini**

**Daniela Grassi**

**Desiree Miceli**



**Alicia Rodriguez Gomez**

**Alice Farinetti**

**Giovanna Ponti**

**Marilena Marraudino**



**Elisabetta Bo**

**Stefano Gotti**



**NEUROPSICO**TOfEST



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TORINO



DIPARTIMENTO  
DI NEUROSCIENZE  
RITA LEVI MONTALCINI