

PATOLOGIA AMBIENTALE

Biologia triennale 2010

SOSTANZE TOSSICHE UTILIZZATE NEL
SETTORE AGRO-ALIMENTARE

DDT, ROTENONE, PARAQUAT

Prof. Ciro Isidoro

Università "Amedeo Avogadro"

IL pianeta PESTICIDI:

esiste il rischio di esposizione ?
Sono dannosi ?

ESPOSIZIONE AI PESTICIDI

- L'impiego dei pesticidi nel settore agro-alimentare comporta il rischio del loro accumulo in prodotti che saranno immessi sul mercato e che giungono all'uomo attraverso gli alimenti; se essi vengono invece utilizzati nell'ambiente domestico, il rischio è quello dell'ingestione accidentale da parte di bambini
- ALIMENTI: Frutta e Verdura contaminate da un singolo o più pesticidi (un'indagine rivela che in oltre il 50% dei campioni esaminati sono presenti residui di pesticidi organofosforici)
- FARMACI: gli anti-parassitari sono 'pesticidi' (es. contro la pediculosi si utilizza il "Milice" a base di **PIRETRINE** e **Piperonil butossido**)

LEGISLAZIONE

- Restrizioni legislative introdotte a partire dai primi anni '70 hanno proibito l'uso dei composti organoclorurati nei Paesi Occidentali, tuttavia essi continuano ad essere utilizzati nelle zone malariche in Paesi in via di sviluppo.
- Esiste una normativa differente a seconda anche del Paese, e tali normative tengono conto non solo dei tipi di colture ma anche delle differenti abitudini alimentari: infatti è indispensabile tener conto della dose massima consentita dall'assunzione giornaliera.

PESTICIDI

- I pesticidi vengono impiegati sotto forma di liquidi o polveri solubili in acqua o solventi organici, per irrorazioni o nebulizzazioni per mezzo di apposite macchine. Alcuni, chiamati *fumiganti*, sono gas o vapori di liquidi a basso p.e., e sono usati per disinfettare o disinfestare il terreno agrario o i magazzini, entro cui si diffondono in modo uniforme

Esposizioni professionali

- Le fasi più rischiose nella produzione e nell'impiego dei composti è costituita dalla manipolazione, diluizione e combinazione degli stessi per ottenere miscele, dall'effettuazione di travasi e dalle operazioni di dispersione, vaporizzazione o fumigazione.
- In genere, le vie di assorbimento nell'organismo sono costituite da quella percutanea, favorita da lesioni della cute, e da quella respiratoria e digestiva.

Classificazione chimica

- **INSETTICIDI**
- inorganici, a base di arsenio o cianuro
- organofosforici, (Parathion, Malathion, ecc...)
- organoclorurati, (DDT, lindano, aldrin, dieldrin, ecc...)
- carbammati, (Carbaryl, Aldicarb, Baygon)
- oli minerali
- idrocarburi alogenati, (Bromuro di metile, Dicloroetano, ecc...)
- insetticidi di origine vegetale, (Nicotina, Piretro, Rotenone)
- altri, (Solfuro di carbonio, ecc...)

- **ERBICIDI**
- inorganici, (Arseniti, Clorato di sodio)
- derivati degli acidi carbossilici e fenossicarbossilici, (Dalapon)
- carbammati e tiocarbammati
- derivati dell'Urea, (Linuron)
- diazine, triazine e triazoli. (atrazina...)
- dipiridilici, (Diquat, Paraquat)
- nitro e cloro-fenoli, (Pentaclorofenolo...)
- derivati nitrilici, (Diclobenil)
- ammine (Trifluralin)

- **FUNGICIDI**
- inorganici, (derivati dello Zolfo e del Rame)
- composti del Mercurio
- carbammati e ditiocarbammati (Ziram...)
- clorobenzoli, (Esaclorobenzene...)
- altri (Dodina...)

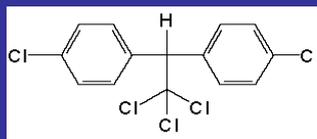
- **MOLLUSCHICIDI**
- inorganici, (Solfato di rame)
- organici, (metaldeide, pentaclorofenolo...)
- **RODENTICIDI**
- inorganici, (Solfato di Tallio, Fosforo di Zinco)
- cumarinici, (Warfarin)
- vegetali, (Solfato di stricnina, derivati della Scilla)
- **ACARICIDI**
- solfonati ed esteri solfonici
- clorurati organici

INSETTICIDI ORGANOCORURATI

- Tre gruppi di composti principali:
- i derivati fenil-alchilici (DDT, Metossicloro)
- i ciclopentadienici (Clordano, Eptacloro, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Endosulfan)
- i derivati cicloparaffinici (Esaclorocicloesano, esaclorobenzene (HCB), Lindano).
- DDT = para-diclorodifeniltricloroetano

para-diclorodifeniltricloroetano (DDT)

- Strutturalmente il DDT è un Etano sostituito, in cui i tre atomi di idrogeno, legati ad uno dei due atomi di carbonio, sono sostituiti da tre atomi di cloro; mentre due dei tre atomi di idrogeno, legati al secondo atomo di carbonio, sono sostituiti da un anello fenilico, contenente un atomo di cloro in posizione *para*.



DDT

- Il DDT si presenta come un solido cristallino bianco, privo di gusto ed odore. Alla combustione, forma fumi tossici e corrosivi comprendenti acido cloridrico. Reagisce con basi organiche e inorganiche, alluminio, ferro. La sua persistenza nell'ambiente è dovuta alla sua bassa tensione di vapore ed alla conseguente lenta evaporazione, alla sua limitata reattività nei confronti della luce e di sostanze chimiche presenti nell'ambiente ed alla sua bassissima solubilità in acqua.

DDT e DDE

- Il DDT, come gli altri composti organoclorurati, è solubile nei solventi organici e quindi nei grassi animali. Alcune specie animali sono in grado di metabolizzare il DDT mediante l'eliminazione di HCl; si forma un derivato dell'Etene chiamato **diclorodifenildicloroetene (DDE)**, un metabolita del DDT.
- Il DDE interferisce con un enzima degli uccelli che regola la distribuzione di calcio, per cui, essi depongono uova con un guscio estremamente fragile e quindi impossibili da covare.
- *Gran parte del DDT accumulato nel tessuto adiposo umano e in realtà il DDE contenuto negli alimenti al momento dell'ingestione; il DDE risulta poco biodegradabile ed è molto solubile nel tessuto adiposo.*

TOSSICITA' DEL DDT

- La tossicità acuta del DDT è legata all'effetto sul Sistema Nervoso. Il DDT è in grado di interagire, a livello della cellula neuronale, con i canali del sodio, ritardandone la chiusura dopo il potenziale d'azione. Ciò comporta uno stato di ipereccitabilità che dà origine a tremori e convulsioni. Il DDT non viene considerato una sostanza di estrema tossicità per l'uomo, in quanto piccole dosi di tale composto non provocano la morte.
- La struttura tridimensionale della molecola di DDT fa sì che negli insetti, ma NON nell'Uomo, la molecola rimanga bloccata nei canali ionici presenti sulla superficie della cellula nervosa, mantenendoli aperti (ne segue morte per paralisi dei mm respiratori).

FONTI DI ESPOSIZIONE

- I pesci bioaccumulano, dal cibo ingerito, anche i composti organoclorurati, che in molti casi non vengono metabolizzati ma accumulati nel tessuto adiposo. Il bioaccumulo degli organoclorurati nel pesce ed in altri animali della catena alimentare rappresenta il rischio di esposizione maggiore per l'Uomo.
- L'esposizione si può avere mangiando alimenti contaminati, quali radici ed ortaggi freschi, carni, pesci e pollame; mangiando alimenti contaminati importati dai Paesi che ancora permettono l'uso di DDT per il controllo dei parassiti; respirando aria contaminata o attraverso contatti con luoghi e materiali e acqua contenenti livelli elevati di questi prodotti chimici.
- Un rischio per i neonati è l'alimentazione con latte materno di madri che sono state esposte. Uno studio condotto sull'uomo ha indicato che le donne che presentavano nel loro latte dosi elevate di DDE hanno avuto maggiori probabilità di avere bambini prematuri.

ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ESCREZIONE

- I composti organoclorurati possono venir assorbiti per via respiratoria, digestiva e transcutanea. Il DDT in polvere, tuttavia, è scarsamente assorbito per via percutanea.
- Dopo l'assorbimento i composti organoclorurati subiscono, nell'organismo, trasformazioni metaboliche: tali composti o i loro metaboliti tendano ad accumularsi nel tessuto adiposo e nel tessuto nervoso.
- Alcune specie animali, uomo compreso, sono capaci di metabolizzare il DDT mediante l'eliminazione di HCl; si forma un derivato dell'Etene detto diclorodifenildicloroetene (DDE).
- Una seconda via metabolica porta invece alla formazione di diclorodifenildicloroetano (DDD) ed in seguito di acido diclorodifenilacetico (DDA).
- In alcune specie, come ad esempio il ratto, la biotrasformazione in DDE appare essere la via principale del metabolismo del DDT; nell'uomo invece la quota principale di DDT è metabolizzata a DDD e DDA.
- L'emivita del DDT accumulato nel tessuto adiposo è stata calcolata in 3,7 anni. L'eliminazione del DDE è molto più lenta, mentre l'eliminazione del DDD è molto più rapida di quella del precursore.
- Nell'uomo i metaboliti del DDT sono eliminati soprattutto attraverso le urine ed in minore misura attraverso le feci.

EFFETTI ACUTI (1)

- I composti organoclorurati sono tossici soprattutto per il Sistema nervoso, in cui possono facilmente penetrare ed accumulare a causa della loro lipofilia. La DL 50 nell'animale, per via orale, varia da un composto all'altro ma in genere è inferiore a 100 mg/Kg per i ciclopentadienici e per il lindano; compresa tra 100 e 200 mg/Kg per il DDT e assai superiore per il metossicloro. I siti primari dell'azione tossica del DDT sono ritenuti essere le fibre nervose e la corteccia motoria del SNC. Inoltre è irritante per gli occhi, la cute e il tratto respiratorio. Se la sostanza viene accidentalmente ingerita, può provocare tremori, convulsioni, diarrea, vertigine, vomito, insensibilità, parestesia, ipereccitabilità.

EFFETTI ACUTI (2)

- A dosi elevate, non riscontrate abitualmente nell'esposizione professionale, il DDT e gli altri composti organoclorurati causano anche epatotossicità, provocando ingrossamento del fegato e in seguito necrosi centrolobulare.
- Anche i ciclopentadieni sono considerati stimolanti del SNC, ma, a differenza del DDT, essi tendono a produrre convulsioni prima che compaiano altri sintomi minori a carico del SNC. Le convulsioni possono comparire improvvisamente e spesso le crisi sono subentranti e quasi continue. In altri casi le crisi convulsive sono occasionali e accompagnano disturbi quali cefalea, nausea, vomito, vertigini e cloni muscolari. Le lesioni del SNC indotte da tali sostanze alterano frequentemente l'elettroencefalogramma, che si dimostra l'esame diagnostico più utile per individuare i casi subclinici di intossicazione.

DDT: EFFETTI CRONICI

- Il DDT può avere effetti tossici sul SNC, fegato, apparato riproduttore e sull'embrione. DDT, DDE e DDD possono avere effetti cancerogeni. Nei lavoratori agricoli, frequenti sono le dermatopatie da insetticidi organoclorurati. Possibili effetti neurocomportamentali.
- DDT e il DDE possono mimare gli effetti di ormoni naturali. La pubertà è ritardata in ratti maschi esposti a dosi elevate di DDE. Nei topi, l'esposizione a DDT durante le prime settimane di vita può causare successivamente problemi neurocomportamentali.
- Studi su volontari (!) dimostrano che una singola dose di DDT da 6 – 10 mg/Kg di peso corporeo può provocare sudorazione, emicrania, nausea; mentre una dose di 16 mg/Kg può condurre alle convulsioni. Le persone che hanno assunto il DDT in queste dosi recuperano solitamente in 24 ore.
- DDT, DDE e DDD si riscontrano nei grassi, sangue, sperma, urina, latte materno.

ORGANOFOSFORATI

- classe di composti caratterizzati un atomo di fosforo pentavalente a cui sono legati: un atomo di ossigeno oppure un atomo di zolfo unito da un doppio legame all'atomo di fosforo, due gruppi metossi -OCH₃ oppure etossi -OCH₂CH₃ uniti con un legame singolo all'atomo di fosforo, un gruppo R unito con un legame singolo al fosforo mediante un atomo di ossigeno o un atomo di zolfo.
- Il **Parathion** è un insetticida estremamente tossico e, data la sua non specificità per gli insetti, può uccidere anche api, uccelli ed altri organismi.

Parathion

- **FONTI DI ESPOSIZIONE**
- Il Parathion viene immesso nell'ambiente soprattutto in quanto è spruzzato sui raccolti agricoli. Esso si trasforma rapidamente in altri residui chimici interagendo con acqua, i batteri presenti nell'acqua e la luce solare.
- L'EPA indica 0.002 mg/l d'acqua potabile per gli adulti e un massimo di 0,1-1 ppm di parathion negli alimenti. Il NIOSH suggerisce che una persona sul posto di lavoro non debba essere esposta a più di 0.2 mg per metro cubo d'aria, per un giorno lavorativo di 10 ore in una settimana lavorativa di 40 ore.
- **MECCANISMO D'AZIONE**
- I composti organofosforati agiscono sui parassiti per contatto, ingestione ed inalazione. Vengono rapidamente assorbiti dalla cuticola degli insetti, nei quali provocano paralisi del SNC e SNP tramite l'inibizione della Acetilcolinesterasi, impedendo quindi l'idrolisi dell'Acetilcolina. I composti organofosforati sono inoltre inibitori di altri enzimi, tuttavia gli effetti tossici acuti sono riconducibili quasi esclusivamente all'inibizione dell'Acetilcolinesterasi.
- Gli esteri fosforici si comportano nei confronti di tale enzima come substrati competitivi. Essi sono in grado di legarsi al sito attivo dell'enzima e formare un complesso stabile insetticida-enzima.

• ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ESCREZIONE

- Il **Parathion** viene attivato metabolicamente mediante una ossidazione microsomiale NADPH₂ - dipendente, che conduce alla formazione di **Paraoxon**
- Il maggior meccanismo di detossificazione è rappresentato dalla rimozione del radicale non alchilico, reazione in cui sono coinvolte ossidasi, fosfatasi e transferasi microsomiali, ad esempio nel caso del Parathion si forma il **Paranitrofenolo**.

ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ESCREZIONE

- Il **parathion** è assorbito prontamente nella circolazione sanguigna dalla pelle, dai polmoni o dall'intestino. La pressione del vapore di parathion è così bassa che respirare il vapore da solo non è una fonte probabile di avvelenamento. La respirazione di polveri o di aerosol contaminati può essere estremamente pericoloso.
- Il parathion è distribuito velocemente attraverso il corpo. Il fegato metabolizza il parathion nel metabolita attivo: **paraoxon**. È il paraoxon che realmente inibisce la colinesterasi.
- Il paraoxon è ulteriormente metabolizzato a residui quale il **paranitrofenolo** che è espulso prontamente nell'urina. Il parathion può essere immagazzinato nei grassi. Diversamente dai pesticidi organoclorurati (DDT), gli organofosforati (parathion) sono trasformati velocemente una volta che sono mobilitati dai depositi di grassi.

• INTOSSICAZIONE ACUTA da Parathion (1)

- L'inibizione dell' Acetilcolinesterasi provoca accumulo di Acetilcolina nel tessuto nervoso e negli organi effettori, con gli effetti conseguenti ad un'azione muscarinica, nicotinica e di stimolo del SNC.
- Gli effetti muscarinici, dovuti alle fibre post-gangliari del sistema parasimpatico, sono rilevabili a carico dell'albero bronchiale, con senso di oppressione al torace, sibili da broncoostrizione, rantoli per aumento delle secrezioni bronchiali, tosse, cianosi, edema polmonare; a carico del tubo gastro-enterico, con aumento del tono della muscolatura e della peristalsi con conseguente nausea, vomito, crampi addominali e diarrea; a carico della vescica, con stimolo frequente ed incontinenza urinaria; a carico dell'apparato cardio-circolatorio, con ipotensione arteriosa e bradicardia che può giungere sino all'arresto cardiaco; a carico degli occhi, con miosi e talvolta difficoltà alla visione; a carico delle ghiandole esocrine, con aumento di sudorazione, salivazione e lacrimazione.
- Questi sintomi si accompagnano agli effetti nicotinici, dovuti alle fibre pre-gangliari del sistema simpatico e parasimpatico ed alle fibre nervose motorie dirette alla muscolatura scheletrica: astenia muscolare, tremori involontari, crampi muscolari, pallore cutaneo, tachicardia, ipertensione arteriosa e iperglicemia.

INTOSSICAZIONE ACUTA da Parathion (2)

- L'accumulo di Acetilcolina a livello delle sinapsi colinergiche del SNC provoca altri disturbi come ad esempio: tensione nervosa, ansietà, insonnia, cefalea, apatia, confusione, depressione, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, dislalia, tremori, atassia, convulsioni ed infine coma, con depressione dei centri cardio-respiratori.
- In genere la morte si verifica per asfissia da insufficienza respiratoria acuta.
- Complicanze polmonari, talvolta sotto forma di edema polmonare acuto, possono insorgere anche a distanza di alcuni giorni.
- I composti organofosforati possono anche causare dermatiti.

• NEUROTOSSICITA' RITARDATA da PARATHION (1)

- In lavoratori dell'agricoltura e dell'industria esposti ad insetticidi organofosforati, anche in assenza di sintomi, l'esame neurofisiologico dei tronchi nervosi si dimostra spesso alterato, con diminuzione della velocità di conduzione motoria ed alterazione dei potenziali evocati all'elettromiogramma ancor prima dell'evidenza di una riduzione dell'attività dell'Acetilcolinesterasi.
- E' stata identificata infatti un'*esterasi neurotossica* sulle membrane degli assoni, a cui si legano numerosi composti fosforati, con meccanismo analogo al legame con l'Acetilcolinesterasi, inibendone l'attività.
- Si è ipotizzato che i complessi *estere fosforico-esterasi neurotossica* che si formano nel tessuto nervoso subiscano in seguito un processo di *invecchiamento* simile a quello subito dai complessi formati con l'Acetilcolinesterasi.

NEUROTOSSICITA' RITARDATA da PARATHION (2)

- Reazioni di fosforilazione e defosforilazione possono modificare reversibilmente la conformazione e l'attività enzimatica delle proteine e quindi è probabile che il residuo fosforico monosostituito, legato al sito attivo dell'*esterasi neurotossica* ne alteri l'attività biologica. Ciò viene a determinare un danno biochimico neuronale e in seguito una neuropatia degenerativa assonale.
- Da ciò deriva che i livelli di colinesterasi, utilizzati per il monitoraggio biologico dell'esposizione a composti fosforati, non può render conto di un'azione neurotossica ritardata.

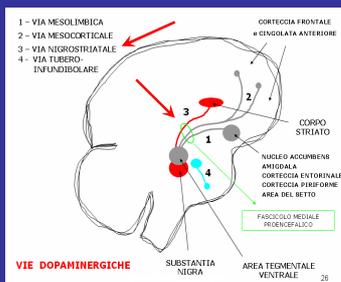
Nell' Uomo preoccupa l'associazione con il Morbo di Parkinson a seguito dell'esposizione a taluni pesticidi



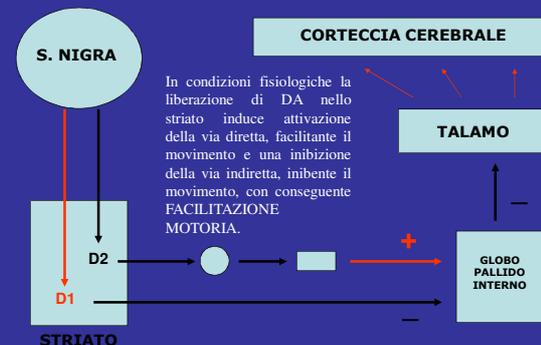
ROTENONE e PARAQUAT:
potenziali agenti eziologici ambientali

Il morbo di Parkinson

caratterizzato dalla degenerazione dei neuroni dopaminergici a livello dell'area cerebrale della *substantia nigra pars compacta* con conseguente diminuzione della stimolazione del corpo striato. I neuroni colpiti mostrano elevata presenza di corpi inclusi detti CORPI DI LEWY, (utilizzati come marker).



Il Morbo di Parkinson è caratterizzato dalla neurodegenerazione dei neuroni dopaminergici della substantia nigra, la quale manda proiezioni dopaminergiche allo striato. Lo striato segue due vie di proiezione per raggiungere la corteccia cerebrale, una via diretta ed una via indiretta.



La tossicità del Rotenone sul midollo spinale

La neurodegenerazione nei disturbi parkinsonici rotenone-indotti non è una semplice alterazione bioenergetica; sono coinvolti infatti un gran numero di meccanismi:

- ⇒ promozione e aumento di ROS;
- ⇒ induzione di apoptosi (via caspasi 3 e calpaine Ca^{2+} -dipendenti);
- ⇒ accelerazione nell'aggregazione di α -sinucleina (presente nei corpi di Lewy).

È stata valutata la tossicità dei contaminanti ambientali in zone extra nigro-striatali, come il midollo spinale, fortemente sospettato di essere coinvolto nella neurodegenerazione del Parkinson (Samantaray et al, 2007).

ERBICIDI DIPIRIDILICI: paraquat e diquat

- Paraquat e Diquat sono i composti dipiridilici maggiormente utilizzati nel nostro Paese. Il Paraquat è un diserbante quaternario dell'azoto, ampiamente usato per il controllo delle erbe infestanti a foglia larga. Il Paraquat, che agisce nella fase di pregermogliazione, è un diserbante non selettivo utilizzato per la distruzione delle coltivazioni di marijuana; è inoltre usato come diserbante acquatico.
- I composti dipiridilici agiscono come sostanze *redox* che, riducendosi e ossidandosi alternativamente, interferiscono con la fotosintesi generando, come prodotto intermedio perossido di idrogeno che danneggia le parti verdi della pianta.
- L'avvelenamento da **Paraquat** è un problema sanitario in alcuni Paesi in via di sviluppo, perché è stato largamente impiegato anche per il trattamento di infestazioni di pidocchi.

ERBICIDI DIPIRIDILICI: paraquat e diquat

- **ASSORBIMENTO, METABOLISMO, ESCREZIONE**
- Paraquat e Diquat possono venir assorbiti per via transcutanea, respiratoria e digerente. Il quadro clinico dell'intossicazione da Paraquat si manifesta in modo diverso a seconda della via di penetrazione, della dose assunta e della concentrazione di composto attivo.
- Dopo l'assorbimento, il Paraquat tende a distribuirsi in tutti gli organi: il principale organo colpito è il polmone, ciò indipendentemente dalla via di somministrazione; si possono riscontrare effetti tossici anche a livello di fegato e rene.
- Il 90-100% del Paraquat assorbito è escreto nelle urine entro 48 ore. Nell'uomo il Paraquat sembra sia dosabile nelle urine per più di due settimane dopo l'assorbimento.
- Il Paraquat è altamente tossico via ingestione, con i valori orali segnalati LD50 di 150 mg/Kg nel ratto, di 50 mg/Kg nella scimmia, di 48 mg/Kg nel gatto e di 70 mg/Kg nella mucca. La LD50 cutanea nel coniglio è 325 mg/Kg.

• TOSSICITA' ACUTA del PARAQUAT (1)

- Contatto: soprattutto dermatiti, cherato-congiuntiviti e lesioni distruttive a carico del letto ungueale.
- Ingestione: provoca bruciore del cavo orale, seguito da irritazione del tratto gastro-intestinale, con conseguente dolore addominale, perdita di appetito, nausea, vomito e diarrea. Altri effetti tossici includono sete, frequenza cardiaca veloce, danni al rene, al polmone, al fegato, ipereccitabilità, cefalea e talvolta paresi.
- Inalazione: I sintomi a carico dell'apparato respiratorio invece compaiono soltanto in un secondo tempo. Gli effetti dovuti all'esposizione acuta al Paraquat possono includere la congestione del polmone che in alcuni casi conduce a convulsioni ed alla morte tramite danno respiratorio. La dose mortale valutata (via ingestione) per il Paraquat in esseri umani è 35 mg/Kg.

• TOSSICITA' ACUTA del PARAQUAT (2)

- Il Paraquat determina necrosi diffuse delle cellule alveolari polmonari, la progressione da edema polmonare a fibrosi porta a morte per insufficienza respiratoria. Inoltre esso danneggia le cellule in seguito a formazione di perossido di idrogeno e radicali liberi ossidanti.
- Nell'intossicazione acuta da Paraquat. Assorbito per via orale, si possono distinguere tre fasi: la prima caratterizzata da sintomi a carico dell'apparato digerente e del SNC; la seconda caratterizzata da disfunzione cardiaca e renale; la terza caratterizzata da insufficienza respiratoria conseguente alla fibrosi polmonare massiva.

RIEPILOGO Effetti acuti

Se il contatto è limitato possono comparire lesioni locali: dermatiti, cherato-congiuntiviti e lesioni a carico del letto ungueale.

Il Paraquat, se ingerito, provoca bruciature del cavo orale, seguito da irritazione del tratto gastro-intestinale, con conseguente dolore addominale, nausea, vomito, diarrea; possono anche comparire un aumento della frequenza cardiaca, ipereccitabilità, cefalea, danni al fegato al polmone e al rene.

Gli effetti dovuti all'esposizione acuta al Paraquat possono includere la congestione del polmone che in alcuni casi porta a convulsioni ed alla morte per danno respiratorio.

Dose mortale negli esseri umani (via ingestione)

↓
35 mg/kg

Il Paraquat provoca necrosi dei pneumociti; la progressione da edema polmonare a fibrosi porta a morte per insufficienza respiratoria.

Effetti cronici

Il Paraquat è assorbito a livello della cute, della bocca, dell' intestino, meno a livello dello stomaco per via dell' acidità gastrica.

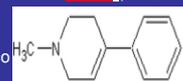
Le esposizioni ripetute possono causare irritazione cutanea, sensibilizzazione e ulcerazioni.

Per quanto riguarda i possibili effetti sugli altri organi si hanno solo dati sperimentali su animali (ratti): effetti sulla riproduzione (aborti), effetti teratogeni, effetti mutageni ma non direttamente cancerogeni.

PARAQUAT:
potenziale agente
eziologico del Morbo di
Parkinson

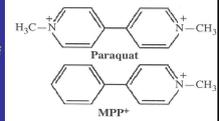
Il Paraquat ha struttura analoga alla tossina **MPTP** (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina),

inibitore del complesso enzimatico della respirazione mitocondriale, e con il suo metabolita attivo metilfenilpiridina: **MPP⁺**.



Struttura molecolare MPTP

Strutture chimiche di Paraquat e MPP⁺



Il metabolita MPP⁺ provoca a livello della substantia nigra, degenerazione dei neuroni dopaminergici simile a quella riscontrata nel Morbo di Parkinson.

Il Paraquat induce ossidazione della proteina chiamata α-sinucleina determinando un cambiamento conformazionale che porta alla formazione di aggregati insolubili. Tali aggregati sono tra i principali costituenti dei Corpi di Lewy inclusioni anomale nel citoplasma dei neuroni coinvolti nel processo patologico del Morbo di Parkinson.

PATOLOGIA AMBIENTALE

Biologia triennale

Interferenti endocrini

Prof. **Ciro Isidoro**
Università "Amedeo Avogadro"

Il sistema endocrino

Il sistema endocrino è una rete complessa di ghiandole e ormoni che regolano molte delle funzioni del corpo, tra cui la crescita, lo sviluppo e la maturazione, così come il modo di operare di vari organi.

Le ghiandole endocrine rilasciano una precisa quantità di ormoni nel sangue, i quali fungono da messaggeri chimici naturali raggiungendo le diverse parti del corpo, al fine di controllare e regolare molte funzioni vitali.

Il sistema endocrino

Fattori di rilascio e di inibizione della secrezione delle tropine ipofisarie

adenoipofisi (tropine ipofisarie) e neuroipofisi (vasopressina)

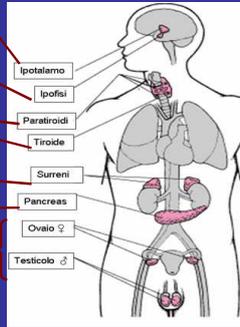
paratormone (PTH)

composti iodati derivanti dalla tirosina

catecolamine, ormoni steroidei

insulina, glucagone

Sesso genetico e genitale; anatomia funzionale dell'apparato riproduttore maschile e femminile; ciclo estrale, ciclo mestruale e gravidanza



Gli interferenti endocrini

- Un interferente endocrino è una sostanza esogena che interferisce con la produzione, il rilascio, il trasporto, il metabolismo, il legame, l'azione o l'eliminazione degli ormoni naturali dell'organismo responsabili del mantenimento dell'omeostasi e della regolazione dei processi di sviluppo.
- Questa interruzione può avvenire attraverso l'alterazione dei livelli ormonali normali, l'arresto o la stimolazione della produzione di ormoni, la modifica del modo di muoversi all'interno dell'organismo degli ormoni stessi.

La classificazione

L'enorme quantità di composti che potrebbero interferire con il sistema endocrino umano e animale non ne facilita la classificazione. In via generale è possibile raggruppare questi composti in **cinque categorie principali**:

1) Farmaci o estrogeni sintetici (come ad esempio il 17- β estradiolo o l'estrogeno sintetico dietilstilbestrolo, DES).

- Fitoestrogeni, tra cui:
 - isoflavonoidi (genistein e daidzein della soia);
 - cumestani (coumestrol);
 - lignani (secoisolariciresinolo e matairesinolo);
 - stilbeni (resveratrolo dell'uva).

2) Pesticidi, a loro volta distinguibili in:

- organofosforici;
- carbammati;
- ditiocarbammati;
- piretroidi sintetici;
- organoclorurati;
- fenossiacetici;
- erbicidi del gruppo dell'ammonio quaternario;
- topicidi derivati dalla cumarina;
- altri.

3) Plastificanti (in particolare, gli ftalati) e prodotti derivanti dalla combustione del PVC (ma anche della carta e delle sostanze putrescibili) come le diossine.

4) Sostanze di origine industriale come:

- fenoli;
- ritardanti di fiamma;
- acido perfluorooctanico e suoi sali;
- diossine;
- alcuni metalli pesanti (piombo, cadmio e mercurio).

5) Naturali
fitoestrogeni
estrogeni

Gli interferenti endocrini

Estradiol		Endogenous Estrogen
DDT		Pesticide
BPA		Plastics Component
GEN		Phytoestrogen
DBP		Phthalate
DEHP		Phthalate

- 1) I livelli di esposizione sufficienti a causare profondi e significativi effetti a livello fisiologico in esperimenti di laboratorio non sono molto elevati.
- 2) I distruttori endocrini sono un gruppo di contaminanti persistenti e bioaccumulanti che si ritrovano all'interno di numerose classi di sostanze chimiche, dei quali fino a poco tempo fa si ignoravano gli effetti sul sistema endocrino.
- 3) L'esposizione dell'uomo a queste sostanze è ubiquitaria.
- 4) Tutti i sistemi ormonali finora esaminati sono risultati sensibili alla distruzione endocrina.
- 5) L'esposizione *in utero* a un numero crescente di sostanze chimiche ha avuto un grosso impatto sullo sviluppo producendo risultati visibili precocemente alla nascita o tardivamente in età adulta.

Possibili vie di esposizione agli interferenti endocrini?

- Contatto diretto con pesticidi, insetticidi, erbicidi, fungicidi, fumiganti
- Sostanze chimiche contenute in detersivi, resine, plastificanti
- Ingestione di acqua contaminata, cibo e aria
- Plastica bruciata

Vi sono prove dirette della pericolosità di queste sostanze per l'uomo?

Nel decennio tra il 1950 e 1960, a molte donne in gravidanza è stato prescritto il dietilstilbestrolo (DES), un estrogeno sintetico, al fine di proteggerle da aborti spontanei.

Non solo il DES non è riuscito ad evitare gli aborti, ma ha causato seri danni alla salute ai bambini di queste donne. Attorno al 1971, ulteriori studi hanno dimostrato alti tassi di tumori vaginali in giovani donne le cui madri erano state curate con DES.

Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior

Heather B. Patisaul* and Heather B. Adewale
Department of Biology, North Carolina State University, Raleigh, NC, USA

Effetti tossici

- Nei ratti esposti ad interferenti endocrini nella fase neonatale sono stati osservati numerosi difetti ovarici come la mancanza di corpo luteo, degenerazione follicolare, mancanza di oociti e cisti ovariche

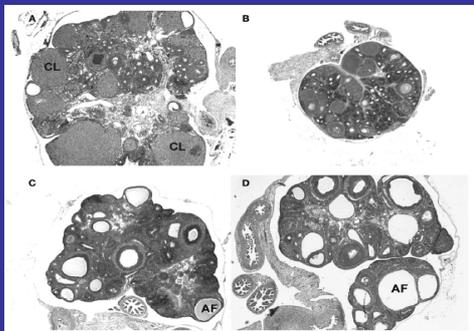


FIGURE 2 Frequently observed ovarian malformations in rats following neonatal exposure to endocrine disruptors. (A) An ovary from an unexposed adult female contains follicles at all stages of folliculogenesis and numerous corpora lutea (CLs), indicative of successful ovulation. (B) Ovaries from females neonatally treated with the synthetic estrogen estradiol benzoate (25 µg) show no signs of folliculogenesis, are undersized and lack CLs. The presence of numerous, large antral-like follicles (AF) most of which contain a degenerating or no oocyte and are frequently remnant of ovarian cysts, are commonly observed following neonatal exposure to (C) BPA (50 mg/kg bw) or (D) perflorinated (10 mg/kg bw). CLs are often absent or significantly reduced in number when numerous AFs are present. A multi-oocyte follicle (E) in a pre-pubertal ovary following neonatal treatment with estradiol benzoate (10 µg).

BIS-FENOLO A (BPA, Bis-Phenol A)

Bisfenolo A è un composto onnipresente nelle materie plastiche. Sintetizzata nel 1891, oggi la sostanza chimica è diventata una pietra miliare delle materie plastiche dal policarbonato al poliestere. Il **Bisfenolo A** si trova comunemente in bottiglie di plastica e biberon, nel rivestimento in resina epossidica di lattine di alluminio per bibite e prodotti alimentari, contenitori di plastica o sacchetti ad uso alimentare. Il **BPA** è stato trovato in piccole tracce negli alimenti (livelli di **BPA** più elevati fra zuppe e fagiolini in scatola).

BIS-FENOLO A (BPA, Bis-Phenol A)



Alcuni esempi: i pesticidi

Molti pesticidi hanno evidenziato un certo grado di cancerogenicità negli studi *in vivo* sull'animale (creosote e sulfallate ad esempio) oppure promotori del processo di cancerogenesi (DDT, clordano, lindano).

Nel caso specifico di aldrin ed esacloruro di benzene, si è osservato un aumento nei roditori degli adenomi del fegato.

I dati di letteratura che valutano la pericolosità dell'esposizione ai pesticidi sono purtroppo limitati. Gli studi epidemiologici (anche se a volte in modo contraddittorio) hanno mostrato che alcuni erbicidi aumentano la probabilità di sviluppare il sarcoma dei tessuti molli, un linfoma di tipo "non-Hodgkin", una leucemia o, anche se in misura molto minore, alcuni altri tumori (polmone e mammella ad esempio).

Alcuni esempi: Methoxychlor

Il Methoxychlor è un idrocarburo clorurato usato correntemente negli Stati Uniti come pesticida di rimpiazzo del DDT che ha mostrato deboli proprietà estrogeniche. Questo composto può essere metabolizzato nel fegato in due composti demetilati, il 2,2-bis-(p-idrossifenil)-1,1,1-tricloroetano (HPTE) e il 2,2-bis-(p-idrossifenil)-1,1,1-dicloroetano (HPDE) oltre a due composti metilati. È stato dimostrato che ognuno di questi metaboliti può legare i recettori androgenici e estrogenici.

Il metabolita estrogenico più attivo è l'HPTE, il quale stimola l'espressione del recettore estrogenico e può far diminuire la concentrazione di testosterone nonché determinare una riduzione di peso a livello seminale e della prostata quando somministrato a roditori neonati. È stato anche dimostrato come il methoxychlor possa avere degli effetti sul sistema riproduttivo femminile con conseguente ridotta efficienza di impianto dell'embrione, aumentato tasso di abortività e formazione di gonadi di ridotta dimensione con associato un elevato tasso di apoptosi a livello delle cellule germinali.

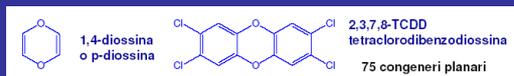
DIOSSINE: caratteristiche chimico fisiche

SOSTANZA solida inodore, di colore bianco, con punto di fusione di 307°C, termostabile fino a 800°C, liposolubile, resistente ad acidi ed alcali.

È chimicamente degradabile in pochi giorni dalla radiazione solare ultravioletta in presenza di donatori di ioni idrogeno (ad esempio a contatto con il fogliame verde delle piante): se invece viene dilavata nel terreno, si lega al materiale organico ivi presente e viene degradata molto lentamente, nell'arco di parecchi mesi o anni.

La diossina si origina nei processi di combustione ove siano presenti carbonio, ossigeno e cloro.

Non esiste una produzione industriale di diossina, ma questa viene prodotta soprattutto come impurità durante la produzione di alcuni erbicidi e germicidi o nell'incenerimento dei rifiuti urbani ed industriali.



Sottoprodotto nella sintesi di:

• 2,4,5-T acido 2,4,5-triclorofenossiacetico (erbicida)

Principali fonti di contaminazione

🔥 **Incenerimento di rifiuti urbani e di alcuni rifiuti industriali** Di gran lunga la maggior fonte di diossina ambientale, da sola supera di molto tutte le altre emissioni messe assieme. È un tipo di inquinamento in forte diminuzione grazie alle nuove tecnologie di incenerimento².

🔥 **Uso di erbicidi contenenti acidi 2,4,5-triclorofenoli (2,4,5-T)** Ora non più usato, ma anche il suo sostituto 2,4-diclorofenossiacetico, seppur meno contaminato, sembra rappresentare un pericolo non trascurabile soprattutto per i cani che vivono in giardini trattati.



Principali fonti di contaminazione

- ✦ **Produzione ed uso di 2,4,5-triclorofenolo nei conservanti per il legno** Si sono avuti numerosi episodi di intossicazioni in animali a contatto con legno impregnato con pentaclorofenolo inquinato da diossina (stalle, cucce...), ora proibito, ma di cui ne esistono ancora grande quantità.
- ✦ **Produzione ed uso di esaclorofene come germicida**
- ✦ **Impianti per la produzione di pasta di legno e carta**
- ✦ **Piccole quantità si formano durante la combustione del legno in presenza di cloro** anche il focolare domestico non è sicurissimo.
- ✦ **Esplosioni accidentali di trasformatori/condensatori con benzene clorurato e bifenili:** Seveso.
- ✦ **Scarico delle automobili con benzina al piombo**
- ✦ **Mescolatura asfalto**
- ✦ **Combustione olii residui:** clamorosi alcuni episodi in ippodromi e maneggi dove era usato olio contaminato esausto al fine di controllare il sollevarsi della polvere.

Tossicità clinica

Sistema endocrino

Le diossine fanno anche parte di un gruppo di svariate migliaia di sostanze chimiche note come distruttori endocrini (o INTERFERENTI ORMONALI, sostanze attive sui sistemi ormonali).

EFFETTI PATOLOGICI:

- sul feto e sul lattante (SNC, sistema Immunitario, organi endocrini sessuali)
- nella donna: endometriosi
- Nell'uomo: infertilità

Tossicità clinica

Nel caso di donna gravida intossicata (es. diossina progressivamente accumulata negli organi adiposi)

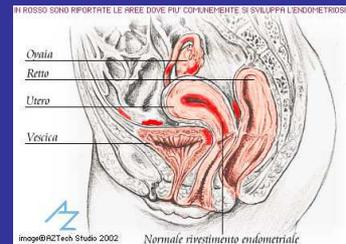
Rischio maggiore si configura per l'organismo in via di sviluppo durante la gravidanza. In questa fase della vita alcuni ormoni materni promuovono e regolano lo sviluppo e l'attività del SNC, immunitario e riproduttivo del feto.

Il nascituro è a contatto diretto con diossina e congeneri in quanto la placenta ne è permeabile; il neonato assorbe diossina successivamente con la lattazione.



Tossicità clinica

ENDOMETRIOSI



L'endometriosi si instaura quando frammenti di tessuto endometriale si impiantano fuori della cavità uterina. Gli innesti si sviluppano nel peritoneo, ma anche vicino alle ovaie, sulle tube di Falloppio, sulla cervicella, nella vagina, nella vescicella, sui legamenti uterosacrali, sull'intestino e molto raramente in regioni lontane, come i polmoni, le braccia o le cosce. L'intossicazione diossinica favorisce ed esacerba l'endometriosi.

Tossicità clinica Infertilità maschile

La diossina colpisce con effetti teratogeni in particolar modo l'apparato riproduttivo maschile. L'esposizione alla diossina riduce i livelli di Testosterone già a una dose di accumulo di soli 17 ng/Kg, valori facilmente riscontrabili anche in soggetti non esposti professionalmente. La diminuita conta spermatica è correlata all'azione simil-estrogenica della diossina, lo stesso motivo chiamato in causa nell'endometriosi femminile.

Dopo l'incidente di Seveso e a 15 anni di distanza, si registra un alterato rapporto nel sesso dei nati: 50 figli maschi su 81 femmine contro gli attesi 106 su 100 (soprattutto da padri che al tempo dell'incidente si trovavano nella fase puberale o pre-puberale). Dato il tempo trascorso, sembra che anche piccolissime quantità di diossina siano capaci di procurare questo effetto.



Ipospadias provocata da E.D.

Table 1. Environmental endocrine disruptors that cause hypospadias in laboratory animals.

Type	Chemical
Agricultural and public health	
Insecticide	p,p'-DDE (breakdown product of DDT) ^a
Fungicides	Vinclozolin ^a Procyimidon ^a
Herbicide	Linuron ^a
Industrial	
Plastic components	DBP ^a DEHP ^a
Persistent organochlorines	Dicain (TCDD) ^b PCB 169 ^b

Data from Gray et al. (17) and Hurst et al. (12).
^aReduced anogenital distance, the most sensitive end point. ^bOnly in females; in all other cases, females have not been examined to date.

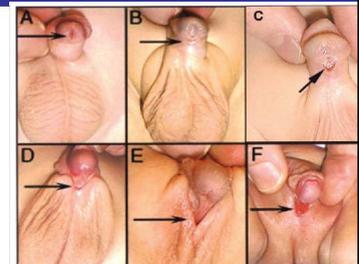


Figure 1. Classes of hypospadias by location of the meatus. (A) Anterior, on the inferior surface of the penis. (B) Coronal, at the balanopreputial furrow. (C) Distal, on the distal third of the shaft. (D) Penoscrotal, at the base of the shaft in front of the scrotum. (E) Scrotal, on the scrotum or between the genital swellings. (F) Perineal, behind the scrotum or genital swellings.