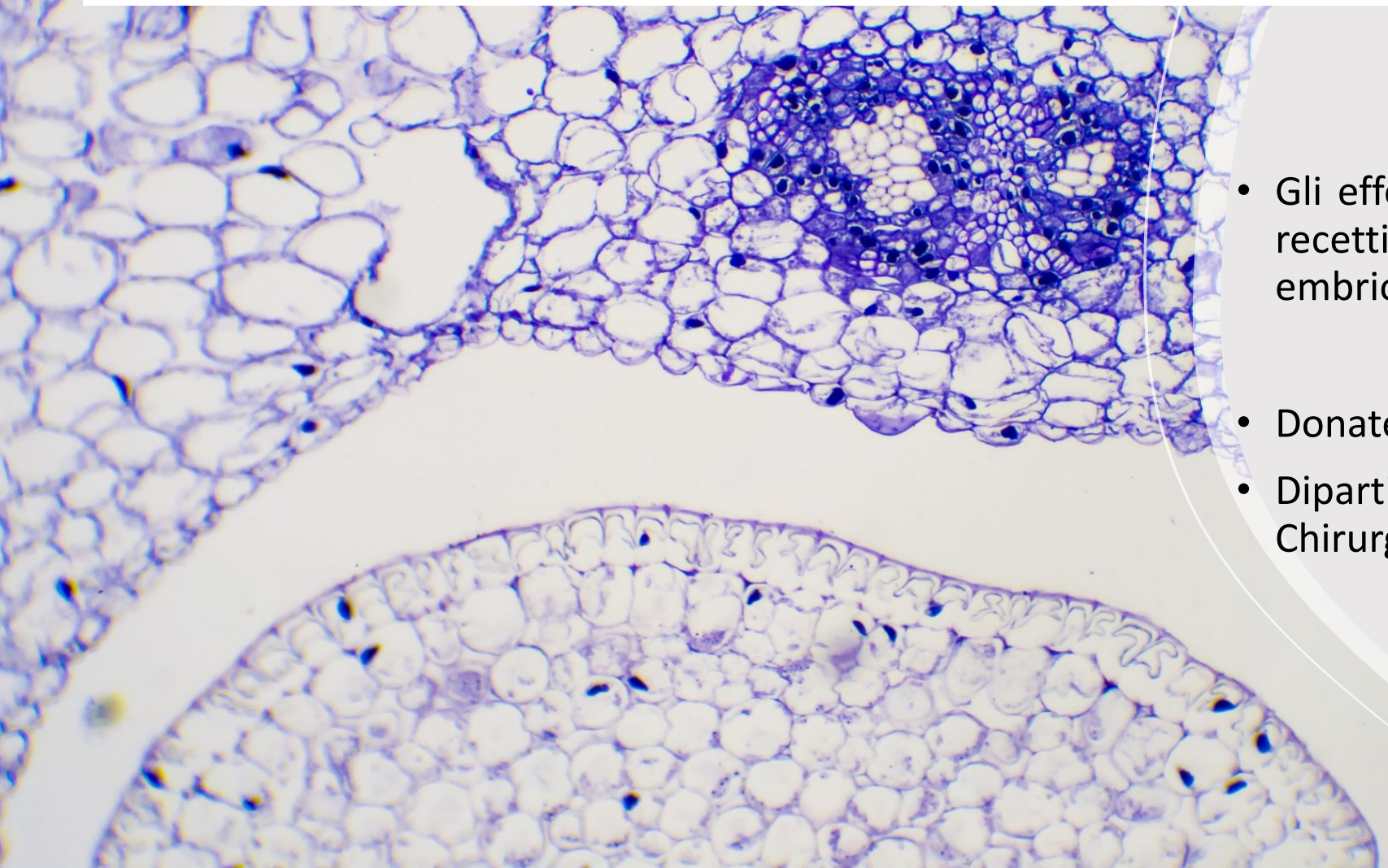
SISTEMA SANITARIO REGIONALE
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA SANT'ANDREA

REGIONE LAZIO

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA



- Gli effetti dei disregolatori endocrine sulla recettività endometriale per l'impianto embrionale

- Donatella Caserta
- Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Medicina Traslazionale

L'infertilità è riconosciuta a livello globale come un problema di salute pubblica

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'infertilità come "una malattia del sistema riproduttivo definita dal mancato raggiungimento di una gravidanza clinica dopo almeno 12 mesi di rapporti sessuali regolari non protetti"

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

INFERTILITA' FEMMINILE: L'ENTITA' DEL FENOMENO

Human Reproduction Update, Vol.17, No.3 pp. 418–433, 2011
Advanced Access publication on January 24, 2011 doi:10.1093/humupd/dmq061

human reproduction update

Environment and women's reproductive health

D. Caserta [1,*], A. Mantovani [2], R. Marci [1], A. Fazi [1], F. Ciardo [1], C. La Rocca [2], F. Maranghi [2], and M. Moscarini [1]

[1]Institute of Gynecology, Perinatology and Child Health, Sant'Andrea Hospital, University of Rome Sapienza, Via di Grottarossa 1035, 00189 Rome, Italy [2]Department of Food Safety and Veterinary Public Health, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

Correspondence address. Tel: +39 06 33775696; Fax: +39 06 33776660; E-mail: donatella.caserta@uniroma1.it

Submitted on June 1, 2010; resubmitted on November 9, 2010; accepted on November 29, 2010

È stimato che il 15% della popolazione nei paesi industrializzati è affetto da sterilità

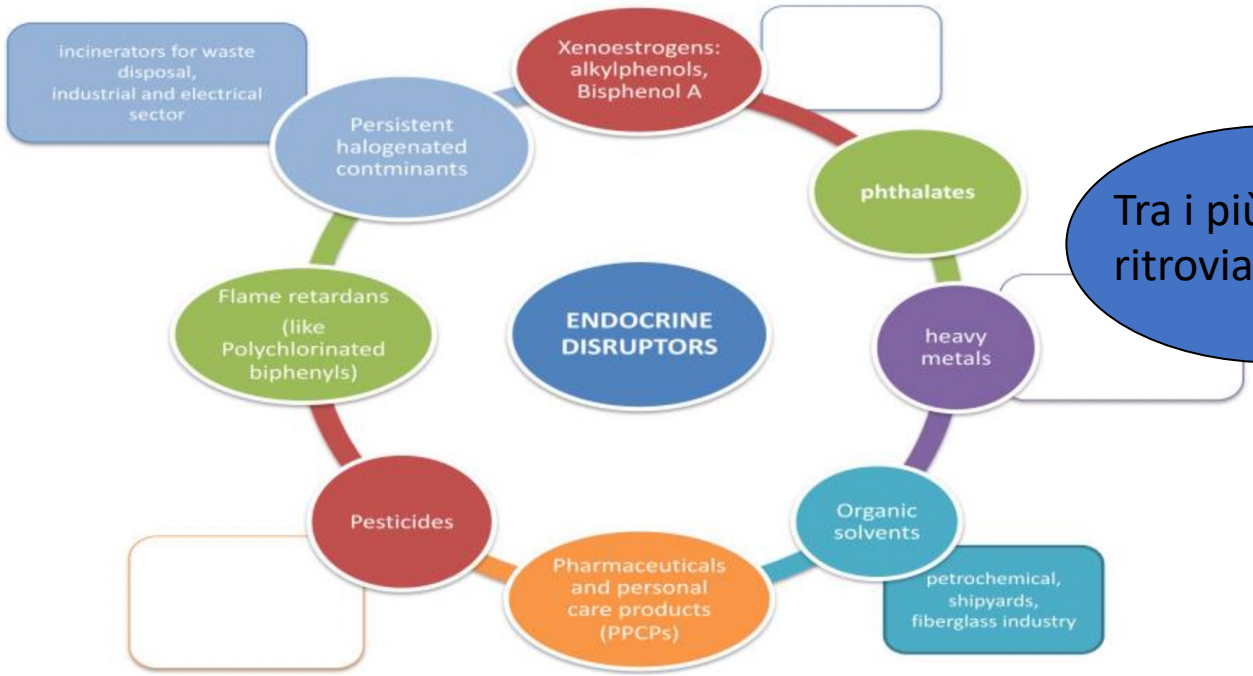
SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

Mallozzi M. ,Caserta D et al Wiley Periodicals 2016

INTERFERENTI ENDOCRINI

"Con interferenti endocrini, ci si riferisce a una vasta categoria di molecole e/o miscele di sostanze che alterano la normale funzionalità ormonale dell'apparato endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo, della sua progenie o di una popolazione o sottopopolazione dello stesso"



Tra i più comuni ritroviamo

IE	Dove è	Effetti noti
BPA Bisfenolo A	Rivestimento interno di contenitori metallici per alimenti, carta per uso termico, contenitori di plastica per alimenti, ink.	A carico di prostata, ovaie, mammella, obesità, pubertà prematura, malattie cardiache, diabete, antibioticoresistenza
Ftalati	Contenitori plastici per alimenti, PVC , prodotti per la cura personale	Riduzione spermatozoi, difetti dell'apparato riproduttivo alla nascita, obesità, diabete e disfunzioni tiroidee.
PBDEs Ritardanti di fiamma polibromurati	Uso in gran parte proibito, ma altissima persistenza ambientale: contaminanti dei suoli, dell'acqua, degli alimenti di origine animale, polveri domestiche	Imitano gli ormoni tiroidei: disfunzione. Diminuzione del QI, tra gli altri significativi effetti.

Alcuni tra i più noti interferenti endocrini

Kabir er al Environ Toxicol Pharmacol. 2015

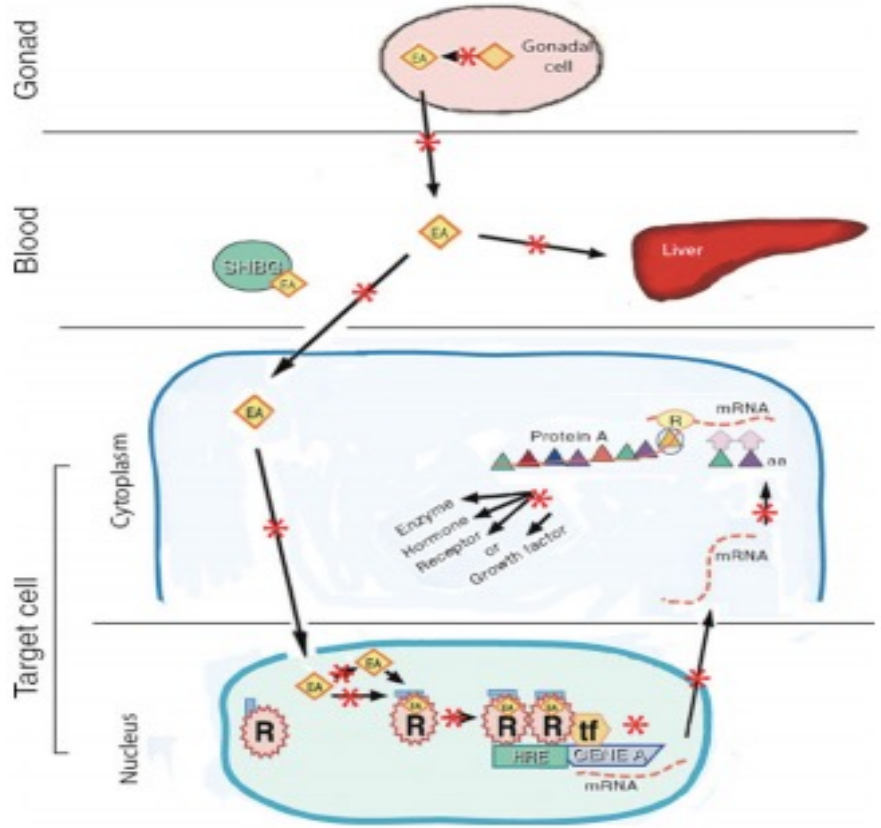
SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

INTERFERENTI ENDOCRINi: AZIONE SISTEMICA

Interferisco con l apparato riproduttivo a diversi livelli:

ovaio	aneploidia, policistosi ovarica (PCOS), alterazione del ciclo, endometriosi
utero	fibromi, disordini placetari, poliabortività, ridotta crescita fetale
mammella	cancro mammella, ridotto periodo di lattazione
Tiroide	Alterazione dell'omeostasi ormonale



SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

Caserta D, Hum Reprod Update 2009

INTERFERENTI ENDOCRINI E FERTILITA' FEMMINILE

Review
The Effect of Maternal Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals on Fetal and Neonatal Development: A Review on the Major Concerns

Maddalena Mallozzi, Giulia Bordi, Chiara Garo, and Donatella Caserta*

Study	Sample	Dose	Time of exposure	Results
Zhang et al. (2012)	Pregnant mice	– 0 mg/kg bw/day	12.5–18.5 day postcoitum	– Inhibition of meiotic progression to prophase I (only in 0.08 mg/kg bw/day treated group)
		– 0.02 mg/kg bw/day		
		– 0.04 mg/kg bw/day		– Decreased mRNA expression of specific meiotic genes
		– 0.08 mg/kg bw/day		– Inhibition of germ cell cyst breakdown
Hunt et al. (2012)	Pregnant rhesus monkey	– 400 μg/kg bw/day	– Gestational day 50–100	– Disturbances in prophase events
		– Continuous exposure via tubing implants serum levels from 2.2 to 3.3 ng/mL	– GD 100 to term	– Increase in MOFs
Susiarjo et al. (2007)	– Pregnant mice – offspring	– Pellets releasing 400ng/day	GD 11.5–17.5	– aberrant meiotic prophase – Increased aneuploidy in eggs and embryos from adult females

Principali effetti

-inibizione della progressione meiotica
-inibizione dell espressione di specifici mRNA meiotici
-aumento della MOF's
-diminuzione del volume ovarico

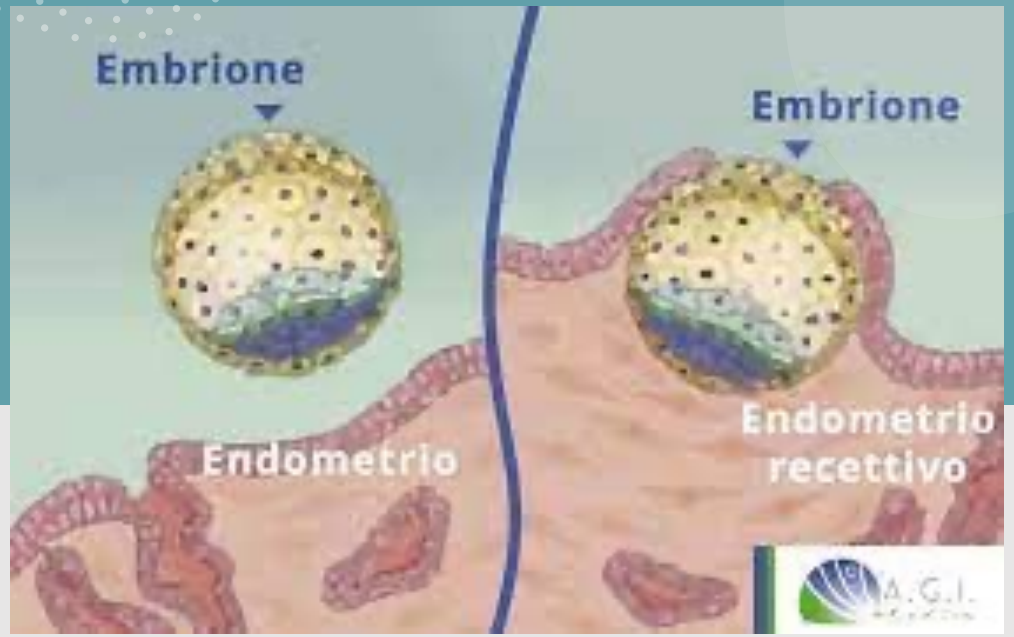
Sebbene ci siano ancora lacune nelle nostre conoscenze,
i dati attualmente disponibili supportano l'urgente necessità di salute e ambiente politiche volte a proteggere il pubblico e, in particolare,
il feto in via di sviluppo e donne in età riproduttiva.

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

Mallozzi M. ,Caserta D et al Wiley Periodicals 2016

Fallimento dell'impianto



Il fallimento dell'impianto rimane un problema irrisolto nella medicina riproduttiva ed è considerato una causa consistente di infertilità inspiegabile nelle donne sane.

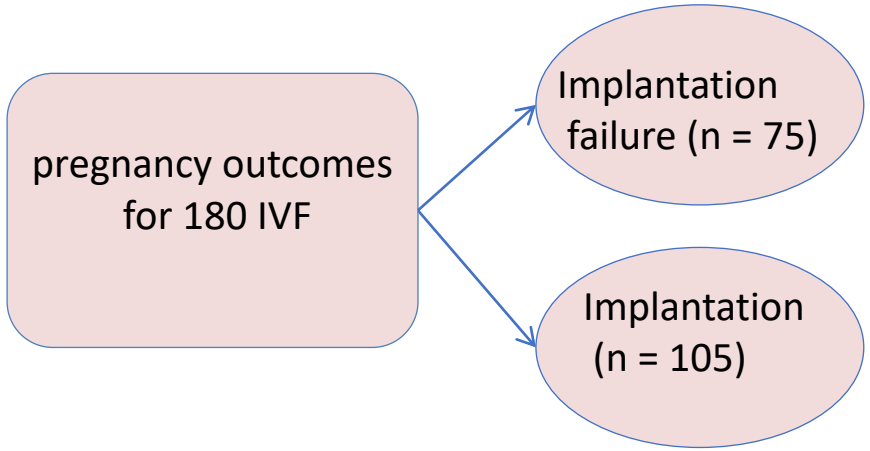
È stato stimato che il 75% delle perdite di gravidanza sono associate al fallimento dell'impianto.

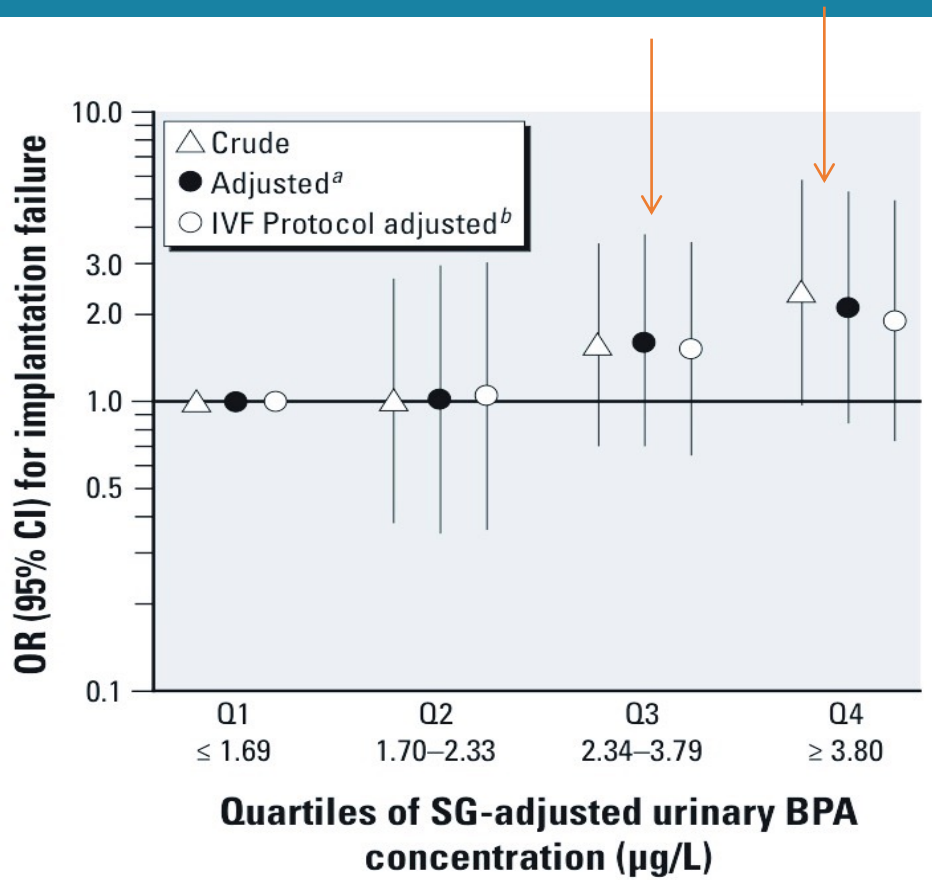
L'impianto dell'embrione dipende sia dalla blastocisti che dalla qualità endometriale e dalla sincronizzazione del loro sviluppo.

La capacità endometriale di supportare l'impianto dell'embrione è chiamata "RICETTIVITÀ ENDOMETRIALE".

Norwitz E.R. et al., ***N. Engl. J. Med. 2001***

ASSOCIAZIONE TRA LE CONCENTRAZIONI URBANE DEL BPA E IL MANCATO IMPIANTO





I risultati suggeriscono un'associazione lineare dose-risposta positiva tra le concentrazioni di BPA urinario e il fallimento di impianto tra le donne sottoposte a trattamento IVF

Ehrlich S . Et al Environ Health Perspect 2012

International Journal of Environmental Research and Public Health

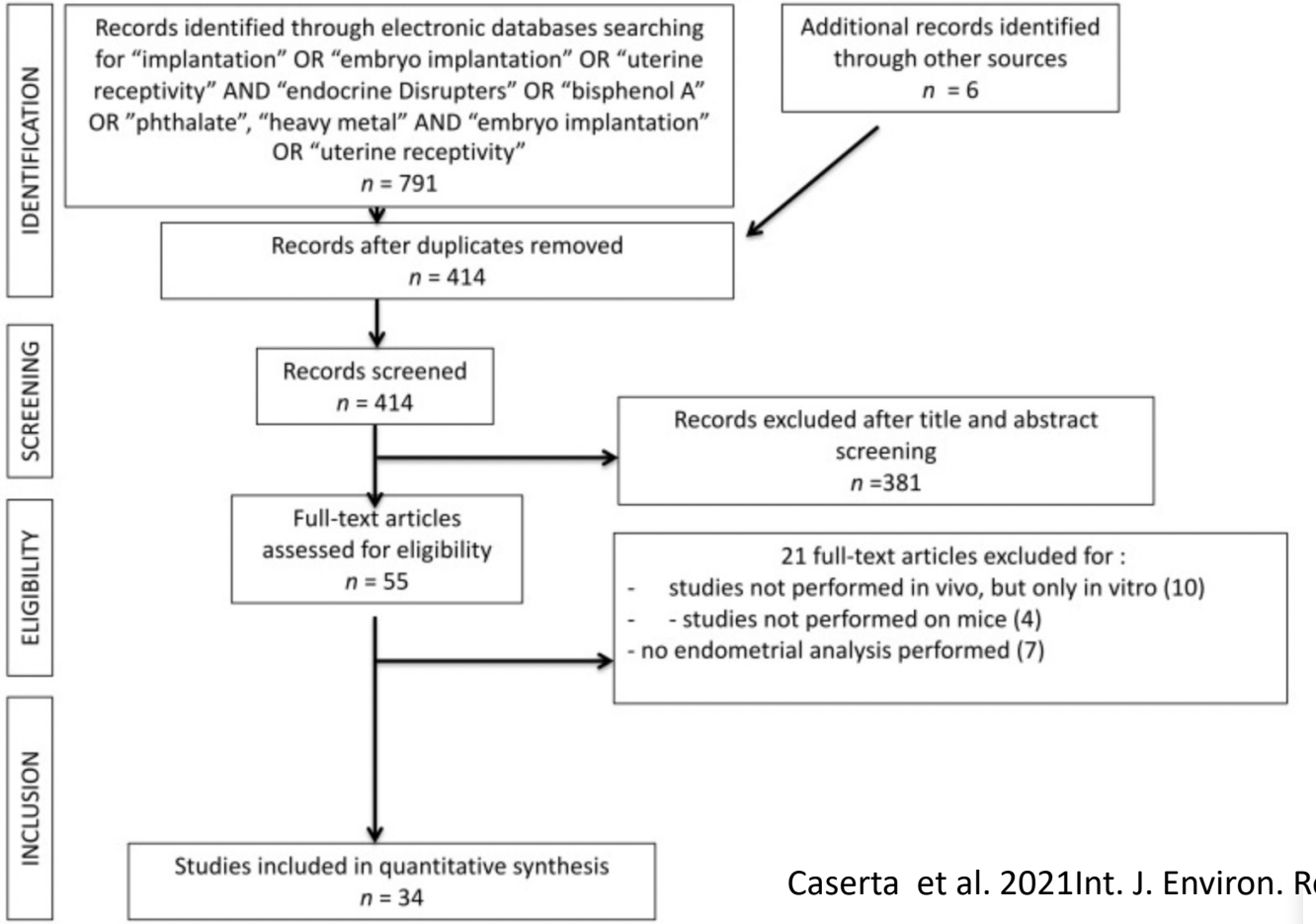
MDPI

Systematic Review

Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies

Donatella Caserta [1,*], Flavia Costanzi [1], Maria Paola De Marco [1], Luisa Di Benedetto [1,2], Eleonora Matteucci [1,2], Chiara Assorgi [1,2], Maria Clara Pacilli [1], Aris Raad Besharat [1], Filippo Bellati [1] and Ilary Ruscito [1]

34 studi analizzati su modelli murini



Caserta et al. 2021Int. J. Environ. Res. Public Health 2021

International Journal of Environmental Research and Public Health

MDPI

Systematic Review

Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies

Donatella Caserta [1,*], Flavia Costanzi [1], Maria Paola De Marco [1], Luisa Di Benedetto [1,2], Eleonora Matteucci [1,2], Chiara Assorgi [1,2], Maria Clara Pacilli [1], Aris Raad Besharat [1], Filippo Bellati [1] and Ilary Ruscito [1]

Chemicals	Acronym	Exposure	Actions	Authors
BISPHENOL A	**BPA**	Plasticizer in food chain (plastics in contact with food), dental sealant, plastic additive	Influence on estrous cycle, affects oocyte maturation, lower serum Estradiol, affect the hypothalamic system, affects morphology and function of oviduct, affect the oocyte and granulosa cells, lower ovarian weight	Tran et al. 2018; Yuang et al. 2019; Muller et al. 2018; Berger et al. 2010; Xiao et al. 2011; Xiaoyan pan et al. 2015; Borman et al. 2015; Crawford et al. 2012; Berger et al. 2008; Jong-Choon et al. 201
DIBUTYL-PHTALATE	**DMP**	Plasticizer in polyvinyl, resin solvent, printing inks, paper coating, adhesives, safety glass, cosmetics	decrease in body weight, increase in kidney and liver weight, reduced Hb, RBC and PLT, reduction in T3 and T4 levels, agonists of PXR, effects on steroid hormone biosynthesis	Ema et al. 2000

EDC e disturbi riproduttivi

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

Caserta et al. 2021Int. J. Environ. Res. Public Health 2021

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Systematic Review

Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies

Donatella Caserta [1,*], Flavia Costanzi [1], Maria Paola De Marco [1], Luisa Di Benedetto [1,2], Eleonora Matteucci [1,2], Chiara Assorgi [1,2], Maria Clara Pacilli [1], Aris Raad Besharat [1], Filippo Bellati [1] and Ilary Ruscito [1]

Chemicals	Acronym	Exposure	Actions	Authors
MONOBUTYL-PHTALATE	**MBP**	Plasticizer for nitrocellulose, polyvinyl chloride, lubricant for aerosol valves, skin emollient, hair spray	decrease in body weight, increase in kidney and liver weight, reduced Hb, RBC and PLT, reduction in T3 and T4 levels, agonists of PXR, effects on steroid hormone biosynthesis	Ema et al. 2001
BIS (2-ETHYLHEXYL)PHTALATE	**DEHP**	Plasticizer in food chain (plastics in contact with food), deodorants, adhesives, hair spray	decrease in body weight, increase in kidney and liver weight, reduced Hb, RBC and PLT, reduction in T3 and T4 levels, agonists of PXR, effects on steroid hormone biosynthesis	Li et al. 2012
OP (4-TERT-OCTYLPHENOL)	**OP**	Detergents, Sanitizers, Defoaming Agents, Agrochemical Emulsifiers, Adhesive, Plastic Industry, Cosmetic and Pharmaceuticals	anemia, leukocytosis, increase in serum cortisol an plasma glucose, uterine calcium transient transport channel antagonist, PR agonist	Tran et al. 2018; Qu et al. 2017

EDC e disturbi riproduttivi

SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

D.Caserta

Caserta et al. 2021Int. J. Environ. Res. Public Health 2021

International Journal of
Environmental Research and Public Health

MDPI

Systematic Review

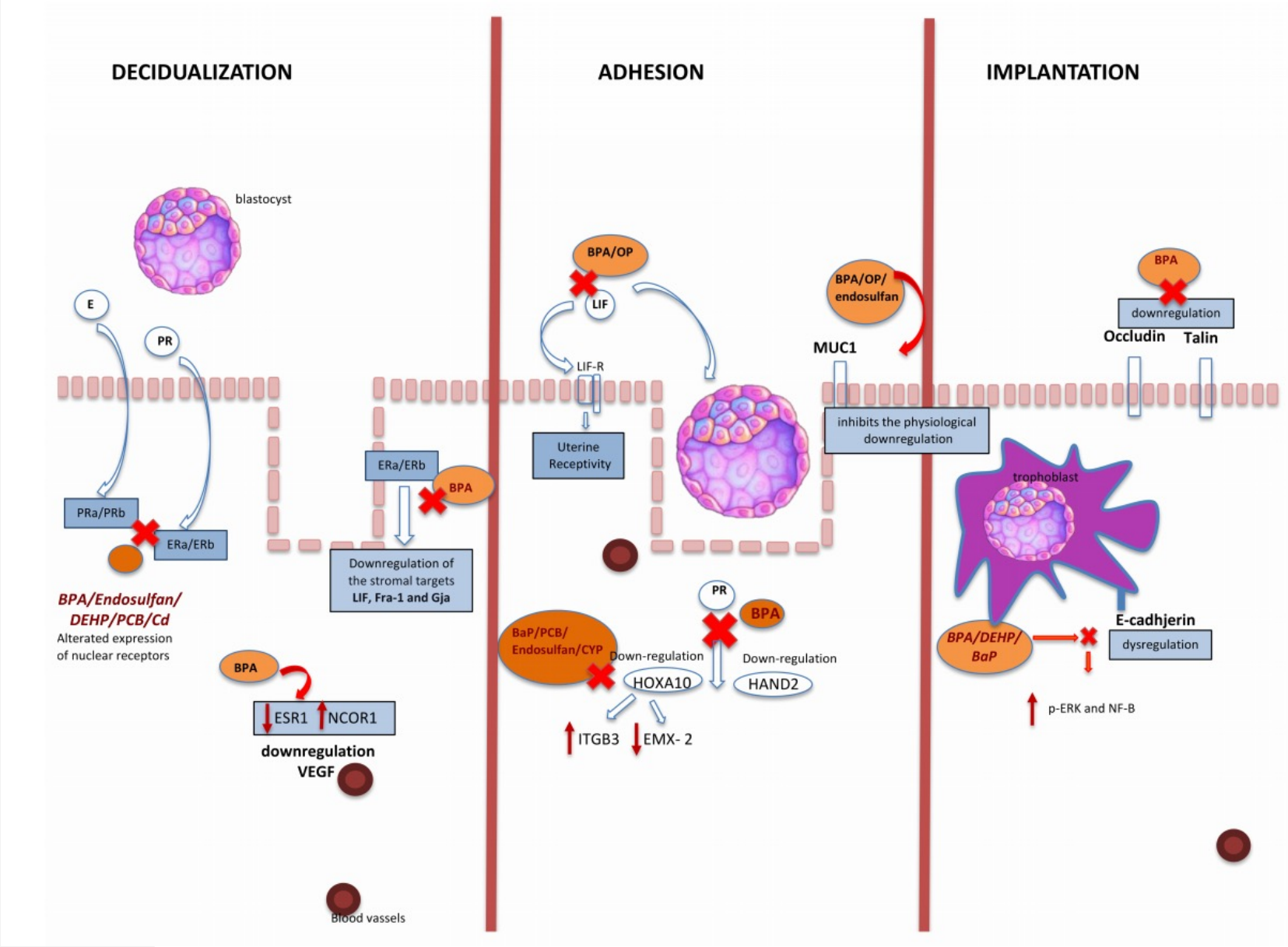
Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on Endometrial Receptivity and Embryo Implantation: A Systematic Review of 34 Mouse Model Studies

Donatella Caserta [1,*], Flavia Costanzi [1], Maria Paola De Marco [1], Luisa Di Benedetto [1,2], Eleonora Matteucci [1,2], Chiara Assorgi [1,2], Maria Clara Pacilli [1], Aris Raad Besharat [1], Filippo Bellati [1] and Ilary Ruscito [1]

Chemicals	Acronym	Exposure	Actions	Authors
PENTACHLOROBIPHENYL	**PCB 118**	flame retardants, coolants, heat transfer agent	stillbirth, abortion, pregnancy complications, gynecological disease, effects on the development of pinopodes	Qu et al. 2017
ENDOSULFAN	**/**	food chain, pesticides	deregulation of ERα, PR, α-SMA, tonic-clonic convulsions, headache, dizziness, ataxia, metabolic disturbances	Milesi et al. 2015; Milesi et al. 2017; Pawar et al. 2015
MANCOZEB	**/**	agricultural fungicide, (field crops, fruits, nuts, vegetables, and ornamentals)	contact dermatitis, thyroid hyperplasia, neurotoxicity, suppresion of PGES uterine expression	Aktjar et al. 2020
CYPERMETHRIN	**CYP**	insecticide	decrease leveld of estradiol, progesteron, LH, FSH, inhibits expression of PRA in the glandular epithelial cells	Zhou et al. 2017
TRICLOCARBAN	**TCC**	antimicrobial agent in soap bars, body washes, plastics, cosmetics	estrogen agonist-Erα, decrease level of FSHR/LH receptors	Costa et al. 2019
BENZO-A-PYRENE	**BaP**	cigarette smoke, petroleum products, cahrbroiled foods, contaminated water	estrogen agonist-ERα	Zhao et al. 2014

RISULTATI:

- significativa riduzione dei siti di impianto e del tasso di impianto
- interferenza con i meccanismi di espressione dei recettori ormonali ER e PR e con le loro vie di attivazione.
- alterata di marcatori di ricettività endometriale, tra cui HOXA 10, LIF, E-caderina.



D.Caserta

Caserta et al. 2021 Int. J. Environ. Res. Public Health 2021

Grazie