

17° Congresso Nazionale AGEO

AMBIENTE E SALUTE DELLA DONNA

Napoli, 21 - 22 Giugno 2017

Palazzo San Teodoro

Presidenti:

Rosa Ariviello

Riccarda Triolo



**Alimentazione
inquinamento
e patologie ostetriche**

Prof. Maurizio Guida

Cattedra di Ginecologia e Ostetricia
Università di Salerno

Fattori di rischio ambientale

- Problemi di nutrizione (es. acido folico)
- Malattie e infezioni materne (es. diabete e rosolia)
- Farmaci teratogeni assunti in gravidanza (es. talidomide, acido valproico)
- Esposizione a sostanze chimiche in ambiente lavorativo o residenziale (es. solventi , pesticidi, metalli)
- Radiazioni (es. raggi X, irradiazione da esplosione atomica)



Recentemente attenzione su

- Clorazione delle acque
- Disturbatori endocrini
- Rilasci di impianti di smaltimento di rifiuti



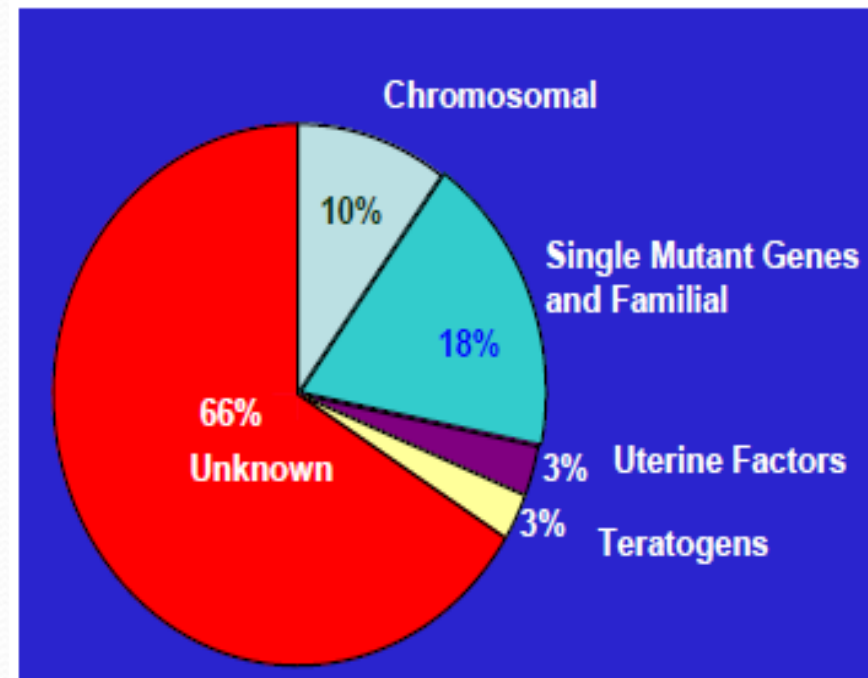
Cause di malformazioni

- alterata espressione di uno o più geni
- anomalie strutturali o numeriche dei cromosomi
- agenti ambientali (teratogeni chimici, fisici, infettivi, ecc.) capaci di agire sia sui geni che sulle proteine.

Come agisce una causa ambientale

4 meccanismi principali di azione

- azione mutagena preconcezionale (esposizione madre o padre)
- azione teratogena post-concezionale (madre)
- azione di disturbo endocrino (madre)
- azione epigenetica (alterazione del materiale genico -> alterazione funzioni cellulari, perturbazione trascrizione/traduzione di geni, indirizzo embrionali)



From Nelson and Holmes, N.E.J.M. January 5, 1989

MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Banche dati

Registri delle MC:

- **ICBDMS** (International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems)
- **EUROCAT** (European Registration of Congenital Anomalies and Twins)
- **REGISTRI ITALIANI** (per ciascuna regione ove presente)



Carbone P., Pierannunzio, D. Taruscio, D., Costituzione del coordinamento nazionale dei registri delle malformazioni congenite, Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane 2008; 206-207. <http://www.iss.it/dspace/handle/2198/-27740>

MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO

St

MODERATA

associazione

inceneritori e

In altri studi condotti in Danimarca, Inghilterra, Galles, Svezia, Alaska e Giappone NON sono state riscontrate

CORRELAZIONI SIGNIFICATIVE tra la residenza entro 3 km dalle discariche e dagli inceneritori

Ma ciò non implica l'assenza di teratogenicità o pericolo per il prodotto del concepimento, in quanto esistono molte variabili di frintendimento

- Kloppenborg Sch, Brandt UK, Gulis G, Ejstrud B: Risk of congenital anomalies in the vicinity of waste landfills in Denmark; an epidemiological study using GIS. Cent Eur J Public Health 2005,13:137-143.
- Jarup L, Morris S, Richardson S, Briggs D, Copley N, de Hoog C, Gorog K, Elliot P: Down syndrome in births near landfill sites. Prenat Diagn 2007, 27:1191-1196.
- Gilbreath S, Kaas PH: Adverse birth outcomes associated with open dumpsites in Alaska native villages. Am J Epidemiol 2006, 164:518-528.
- Jansson B, Voog L: Dioxin from Swedish municipal incinerators and the occurrence of cleft lip and palate malformations. Int J Environ Stud 1989, 34:99-104.
- Tango T, Fujita T, Tanihata T, Minowa M, Doi Y, Kato N, Kunikane S, Uchiyama I, Tanaka M, Uehata T: Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan. J Epidemiol 2004, 14:83-93.

Populations living near landfill sites. Br Med J 2001, 323:363-368.

POLLUTION – ENDOCRINE DISRUPTURE AND FETAL MALFORMATIONS

REVIEW

Open Access



Systematic literature review of reproductive outcome associated with residential proximity to polluted sites

Wahida Kihal-Talantikite^{1*}, Denis Zmirou-Navier^{2,3,4}, Cindy Padilla⁵ and Séverine Deguen^{2,6}

Abstract

This study aims to assess the evidence on adverse pregnancy outcome associated with living close to polluted industrial sites, and identify the strengths and weaknesses of published epidemiological studies. A systematic literature search has been performed on all epidemiological studies published in developed countries since 1990, on the association between residential proximity to industrial sites (hazardous waste sites, industrial facilities and landfill sites) and adverse pregnancy outcome (low birth weight, preterm birth, small for gestational age, intrauterine growth retardation, infant mortality, congenital malformation). Based on 41 papers, our review reveals an excess risk of reproductive morbidity. However, no studies show significant excess risk of mortality including fetal death, neonatal or infant mortality and stillbirth. All published studies tend to show an increased risk of congenital abnormalities, yet not all are statistically significant. All but two of these studies revealed an excess risk of low birth weight. Results for preterm birth, small for gestational age and intrauterine growth retardation show the same pattern. There is suggestive evidence from the post-1990 literature that residential proximity to polluted sites (including landfills, hazardous waste sites and industrial facilities) might contribute to adverse reproductive outcomes, especially congenital malformations and low birth weight—though not mortality. This body of evidence has limitations that impede the formulation of firm conclusions, and new, well-focused studies are called for. The review findings suggest that continued strengthening of rules governing industrial emissions as well as industrial waste management and improved land use planning are needed.

Keywords: Systematic review, Residential proximity, Polluted sites, Reproductive outcome, Geographic information systems (GIS)

POLLUTION – ENDOCRINE DISRUPTURE AND FETAL MALFORMATIONS

ASSOCIATION OF REPRODUCTIVE DISORDERS AND MALE CONGENITAL ANOMALIES WITH ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO ENDOCRINE ACTIVE PESTICIDES

Jessica García González^{a*}, María Isabel Ventura Miranda^b, Mar Requena Mullor^b,
Antonio F. Hernández Jerez^c, Tesifón Parrón Carreño^{b,d}, Raquel Alarcón Rodríguez^b

The study population included 45,050 cases and 950,620 controls matched for age and health district. Data were collected from computerized hospital records between 1998 and 2005

Prevalence rates and risk of miscarriage, low birth weight, hypospadias, cryptorchidism and micropenis were significantly greater in areas with higher use of pesticides in relation to those with lower use, thus supporting

Environmental pesticides



risk factors for developing maternal-infant disorders

ED – Human Transmission Way

Direct



- Inhalation
- Ingestion
- Dermal absorptior



Indirect



- Fetus
- Newborn



Interfere with genoma, through epigenetic mechanisms of altered transcription of the information contained in the

cancer, diabetes, infertility, respiratory diseases, allergies, obesity, neurodegenerative disorders, impaired stress response

ED AND FETAL MALFORMATION

Suggested
association
with



- u ↑ cryptorchidism and hypospadias
- u ↑ Gonadal atresia
- u ↑ Facial dysplasia

THE IMPACT OF ED ON FETUS

«The testis regulates its own descent by secretion of hormones that stimulate differentiation of the gubernaculum, and that endocrine-disrupting chemicals (EDCs) exhibit antiandrogenic and/or estrogenic activity that alters testicular function or gubernacular response to hormonal stimulation»

ED: effect on fetus

- Miscarriage
- Preterm birth.
- Low weight and length at birth
- Early reproductive tract development, pubertal development, neurodevelopment, and obesity
- Neurobehavioral development retard



Kieng Sa, 2016
Albouy-Llaty M, 2016
Birks L., 2016
Meeker JD, 2012
Divall Sa, 2011
Whitten PL, 2002

Inquinamento :PCB

- L'inquinamento : “una qualsiasi alterazione dell'ambiente, di origine antropica o naturale”
- **fonti naturali**: vulcani, incendi, ghiaioni, processi biologici.
- **fonti antropiche**:
 - traffico veicolare [emissione di anidride carbonica (CO_2), PM_{10} , idrocarburi (HC), biossido di azoto (NO_2) e biossido di zolfo (SO_2)],



Sono pericolosi soprattutto

1. I rifiuti industriali e quelli abbandonati illegalmente
2. La combustione dei rifiuti è pericolosa perché nei fumi sono rilasciate gli inquinanti organici persistenti (diossine, PCB, furani, ecc.)

Perché PCB?

I policlorobifenili (PCB) sono idrocarburi clorurati. Esistono 209 congeneri a differente tossicità e sono sostanze simili alla diossina perché accomunati da una serie di caratteristiche:

1. difficoltà a sciogliersi nell'acqua
2. elevata capacità di sciogliersi nei grassi
3. difficoltà a biodegradarsi
4. lunga durata nell'ambiente
5. forte tendenza ad accumularsi

Per le loro caratteristiche per valutare la concentrazione e il livello di tossicità

Bergonzi R, De Palma G, Specchia C, Dinolfo M, Tomasi
evaluation of their potential influence on
ATSDR. 1993. Toxicological Profile for Selected PCBs (Arocl
EPA. 1991. Workshop report on toxicity equivalency fac
WHO 1993. Environmental Health Criteria 140: Poly



LIMITE DI TOSSICITA'

CONGENERI	TEF	CONGENERI	TEF
PCB 77	0,0001	PCB 126	0,1
PCB 81	0,0001	PCB 156	0,0005
PCB 105	0,0001	PCB 157	0,0005
PCB 114	0,0005	PCB 167	0,00001
PCB 118	0,0001	PCB 169	0,01
PCB 123	0,0001	PCB 189	0.0001

World Health Organization , Congresso Stoccolma 15-18 giugno 2007

PCB : vie di contaminazione

Assunzione attraverso gli alimenti

Hanaoka T, et al. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Sci Total Environ* 2002;286:11

Lee SA, et al. Association of serum concentration of organochlorine pesticides with dietary intake and other lifestyle factors among urban Chinese women. *Environ Int* 2007;33:157-639-27.

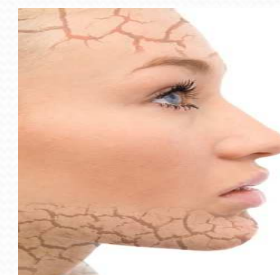


Inalazione ed esposizione cutanea

Kimbrough R.D. et al. Human exposure to polychlorinated biphenyls and health effects: a critical synopsis. *Toxicol Rev.*, June, 2003

Allsopp G. et al. Incineration and Human Health: State of Knowledge of the Impacts of Waste Incinerators on Human Health. National Research Council. January, 2000

Xing GH et al.. Exposure to PCBs, through inhalation, dermal contact and dust ingestion at Taizhou, China--a major site for recycling transformers *Chemosphere*. 2011 Apr;83(4):605-11. Epub 2011 Feb 3.



Transplacentare

Bhatnagar VK, et al.. Levels of DDT, HCH, and HCB residues in human blood in Ahmedabad, India. *Bull Environ Contam Toxicol* 2004;72:261-5.

Bergonzi R et al. Distribution of persistent organochlorine pollutants in maternal and foetal tissues: data from an Italian polluted urban area. *Chemosphere* 2009;76:747-54.

Cruz S et al. Evaluation of organochlorine pesticide residues in human serum from an urban and two rural populations in Portugal. *Sci Total Environ* 2003;317:23-35.

Greig Dj et al. Transplacental transfer of organochlorines in California sea lions (*Zalophus californianus*). *Environ Toxicol Chem*. 2007 Jan;26(1):37-44

Jaraczewska K. et al. Distribution of polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides and polybrominated diphenyl ethers in human umbilical cord serum, maternal serum and milk from Wielkopolska region, Poland. *Sci Total Environ* 2006;372:20-31

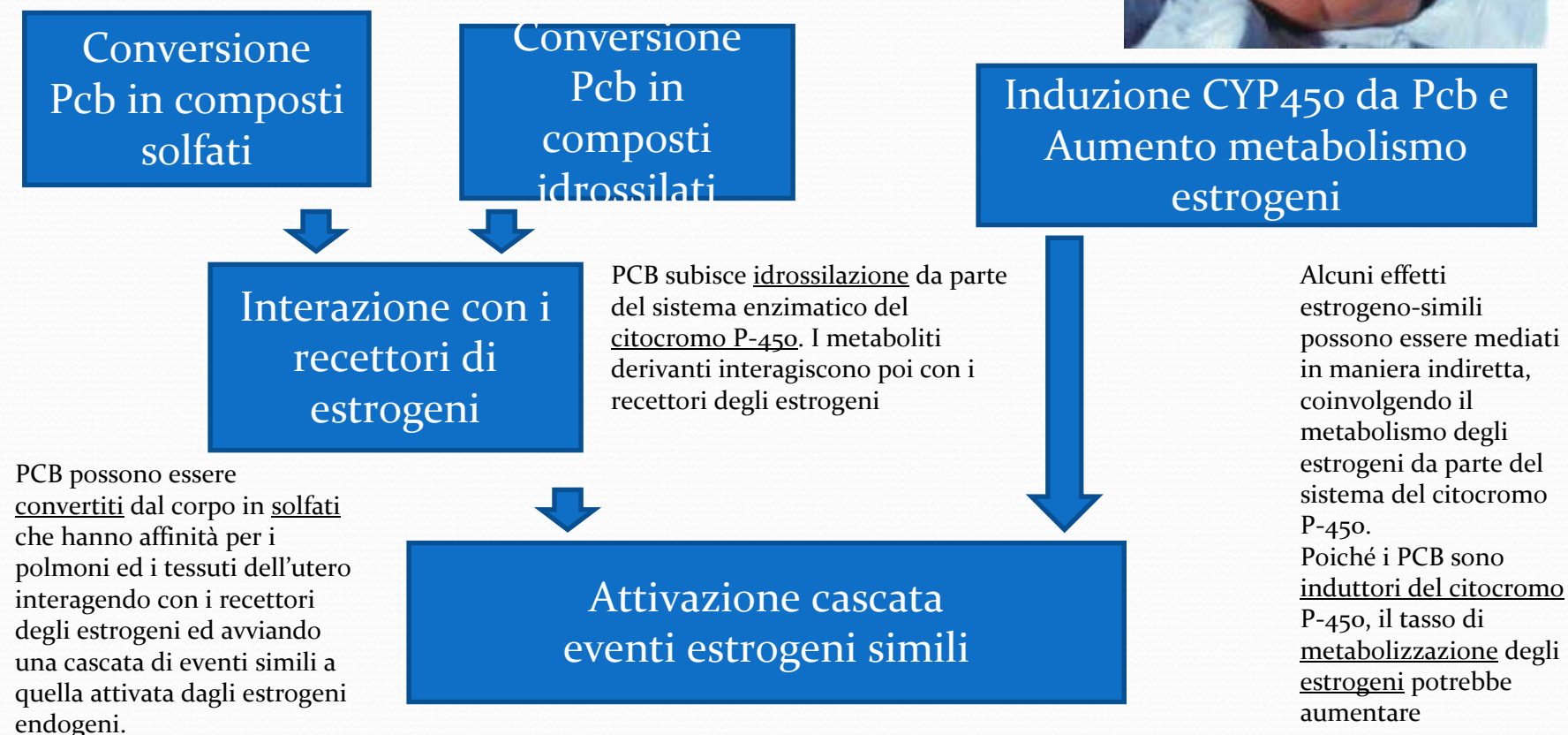
Lopez-Espinosa MJ et al. Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta* 2007;28:631-8.



Allattamento

Susan A., et al. : Measurement of PCBs, DDE, and hexachlorobenzene in cord blood from infants born in towns adjacent to a PCB-contaminated waste site; *Journal of exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 2000 10, 743-754

PCB : meccanismo d'azione-estrogeno-simile

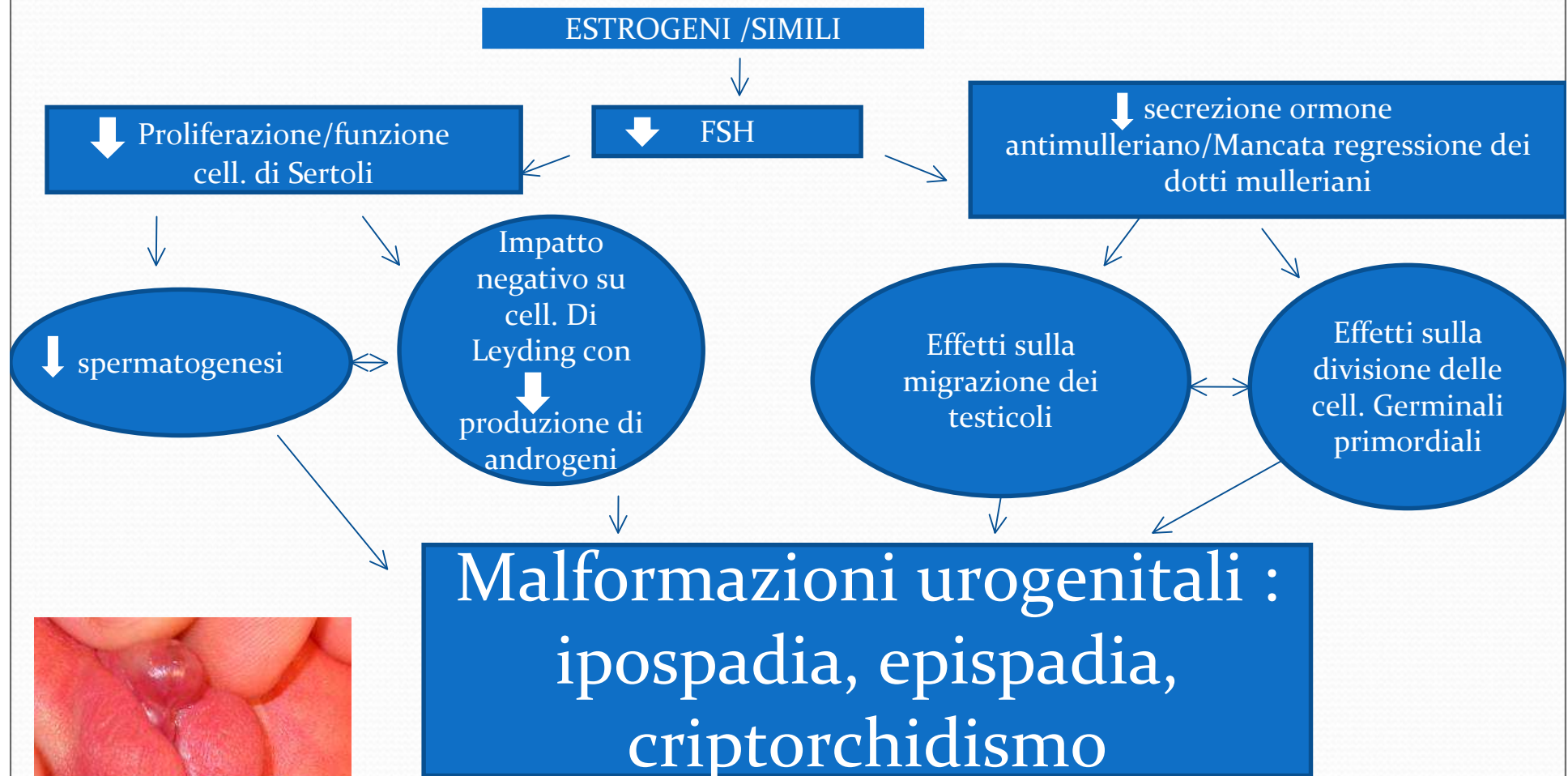


K.B: Thomas, T Colborn, *Organochlorine endocrine disruptors in human tissue. In Chemically – induced alteration in sexual and functional development: wildlife/human connection. Princeton Scientific Publishing Co. , Inc. 1992*

Brucker-Davis F et al. *Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. Hum Reprod. 2008 Aug;23(8):1708-18. Epub 2008 May 24.*

Damstra T. "Potential effects of certain persistent organic pollutants and endocrine disrupting chemicals on the health of children." (2002). *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*

PCB : meccanismo d'azione- estrogeno-simile



Brucker-Davis F., Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations; Human Reproduction Vol.23, No.8 pp. 1708-1718, 2008

PCB : meccanismo d'azione-diossina-simile

L'effetto diossina simile dei PCB è dovuto alla struttura chimica planare

Consente l'interazione con lo stesso recettore arilico per gli idrocarburi AhR, col quale interagisce la TCDD.

Questi geni, denominati DRE (Dioxin Responsive Elements), situati a monte del gene CYP1A1 che regola le sintesi del citocromo microsomiale P-450A1A (un sistema genico inducibile deputato alla biotrasformazione ed eliminazione dei componenti tossici ambientali), sono implicati nei **meccanismi di differenziazione e divisione cellulare**, nel metabolismo di alcuni ormoni come quelli tiroidei e di alcuni fattori di crescita.

Dolwick G. et al. Cloning and exp

Withlock B. et al. 2,3,7,8-Tetrach

Guida M, Guida M, De Felice B, San
damage by RAPD in Paracentrot

Interazione AhR e Pcb



Rilascio Hsp90 e migrazione nel nucleo



Interazione complesso AhR/TCDD(PCB) e ARNT



Trascrizione geni specifici DRE



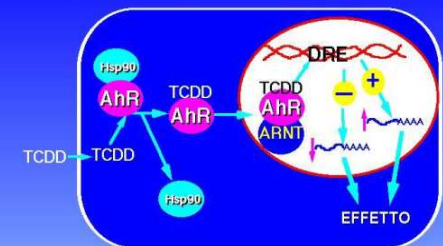
Implicazione meccanismi di differenziazione e divisione cellulare



Effetti teratogeni e cancerogeni

Il legame TCDD-AhR provoca il rilascio da AhR della proteina regolatrice inibitoria Hsp90, una heat shock protein, (oltre ad un polipeptide simil chaperon detto p23), e la migrazione del complesso nel nucleo dove, legato il fattore ARNT(Ah Receptor Nuclear Traslocator), induce la trascrizione di geni specifici.

MECCANISMO D'AZIONE DELLA TCDD



n L. et al. Cloning of a factor required for the Ah (dioxin) receptor. Science, Sept, 1991
ating transcription of the corresponding gene. Adv Enzyme Regul., May, 1990
Bifulco G, Nappi C. Assessment of DNA damage by RAPD in Paracentrot
2010;2010. pii: 251767. Epub 2010 Jul 11

PCB : effetti sul feto

○ Ridotto peso alla nascita

Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, Keller JA, Willman E, Teplin S. In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. Govarts E, Nieuwenhuijsen M, Schoeters G, Ballester F, Bloemen K, de Boer M, Chevrier C, Eggesbø M, Guxens M, Krämer U, Legler J, Martinez D, Palkovičová L, Patelarou E, Ranft U, Rautio A, Petersen MS, Slama R, Stigum H, Toft G, Trnovec T, Vandentorren S, Weihe P, Kuperus NW, Wilhelm M, Wittsiepe J, Bonde JP; OBELIX/ENRIECO.

Prenatal Exposure to Polychlorinated Biphenyls (PCB) and Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and Birth Weight: A Meta-analysis within 12 European Birth Cohorts.

Environ Health Perspect. 2011 Oct 13. [Epub ahead of print]

○ Ridotta circonferenza cranica

Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, Keller JA, Willman E, Teplin S. In utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth.

○ Ritardato sviluppo neurologico: Ipotonia alla nascita, ritardato sviluppo psico-motorio tra i 6 e 12 mesi, minor cognizione visiva a 7 mesi di vita



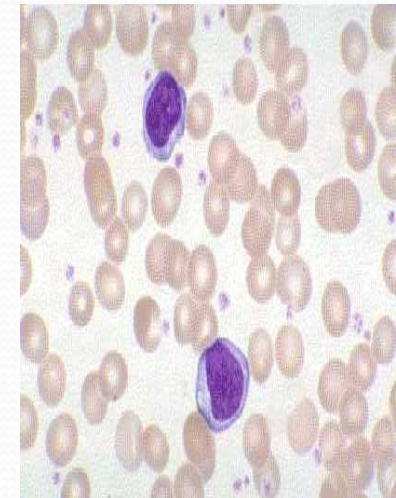
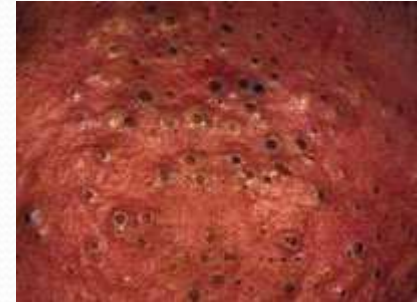
Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, et al. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 2006;118:233-41

Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;335:783-9.

Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001;358:1602-7

PCB : altri effetti sull'uomo

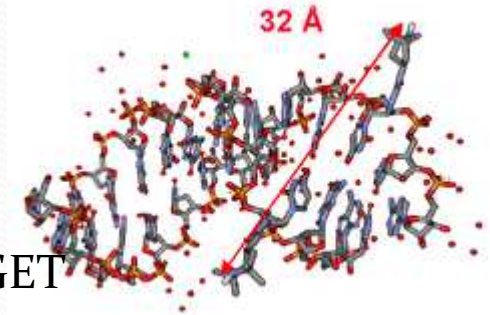
- **Effetti sulla cute:** cloracne ed esantemi
- **Effetti sul sistema riproduttivo:** alterazioni del ciclo mestruale, endometriosi (nella donna), riduzione dei livelli di testosterone e diminuita conta spermatica (nell'uomo).
- **Effetti sul sistema endocrino:** alterazione dei livelli dell'ormone tiroideo. Aumento glucuronazione dell'ormone tiroideo e incremento eliminazione Legame di transtiretina e spiazzamento ormone
- **Effetti sul sistema immunitario:** atrofia del timo, riduzione risposta dei linfociti T "helper" e T "suppressor", calo delle difese dell'organismo con conseguente aumento delle probabilità di contrarre altre malattie (virus e tumori).
- **Alterazioni neurocomportamentali:** anomalie dei riflessi, alterazioni sistema motorio, deficit di memoria e di apprendimento, riduzione QI.
- **Insorgenza di tumori:** tumore del fegato, pancreas, rene, linfoma non Hodgkin, sarcoma dei tessuti molli, polmone, pleura



MicroRNAs ED INQUINAMENTO

MicroRNAs :

piccole sequenze di RNA non codificanti proteine
interagiscono con le loro sequenze complementari su GENI TARGET
regolano negativamente la loro espressione (silenziando l'mRNA)



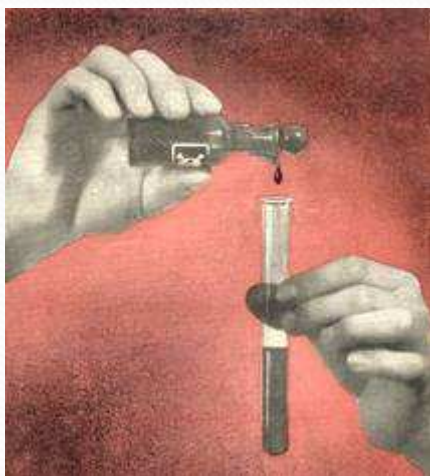
- Un gran numero di microRNAs sono stati identificati nelle cellule dei vari tessuti umani
- Per ciascun microRNA esistono più di 200 differenti geni bersaglio :
fattori di trascrizione, proteine secrete, recettori e regolatori di via intracellulare
- MicroRNAs possono essere coinvolti in quasi tutti:
 - processi fisiologici della cellula: progressione del ciclo cellulare, differenziamento, apoptosi, risposta infiammatoria, immunitaria e angiogenesi
 - processi fisiopatologici: Cancro , stress ossidativo, risposta all'inquinamento...

Mutat Res. 2011 Dec 1;717(1-2):46-53. Epub 2011 Feb 15. MicroRNAs in inflammation and response to injuries induced by environmental pollution. Sonkoly E, Pivarcsi A

Kumarswamy R, Volkmann I, Thum T. Regulation and function of miRNA-21 in health and disease. RNA Biol. 2011 Sep 1;8(5).

MicroRNAs ED INQUINAMENTO

Tossine e contaminanti ambientali
causano modificazioni
nell'espressione di alcuni miRNAs
rilevabili nel sangue periferico
degli individui esposti



V.Bollati, B.Marinelli, P.Apostoli, M.Bonzini, F.Nordio, M.Hoxha, V.Pego- 906 raro, V.Motta, L.Tarantini, L.Cantone, J.Schwartz, P.A.Bertazzi, A.Baccarelli, 907
Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate microRNAs in peripheral blood leukocytes,
Environ.Health Perspect. 118, 909 763–768.

MicroRNAs ED INQUINAMENTO:

microRNA regolati dagli inquinanti ambientali 1/2

Environmental agent	MicroRNA	Regulation	Cell/tissue type	Species
Cigarette smoke	let-7c	Down	Lung	Rat
	miR-34c	Down	Lung	Rat
	miR-222	Down	Lung	Rat
	let-7f	Down	Lung	Mouse
	miR-218	Down	Bronchial epithelial cells	Human
	miR-128b	Down	Bronchial epithelial cells	Human
	miR181d	Up	Bronchial epithelial cells	Human
	miR-500	Down	Bronchial epithelial cells	Human
BaP	miR-494	Up	Bronchial epithelial cells	Mouse
	miR-320	Up	Bronchial epithelial cells	Mouse
Anti-BPDE	miR-494	Up	Transformed bronchial epithelial cell line	Human
	miR-10a	Down	Transformed bronchial epithelial cell line	Human
	miR-320	Up	Transformed bronchial epithelial cell line	Human
Diesel exhaust	miR-513	Up	Bronchial epithelial cells	Human
	miR-923	Up	Bronchial epithelial cells	Human
	miR-494	Up	Bronchial epithelial cells	Human
	miR-96	Down	Bronchial epithelial cells	Human
Particulate matter	miR-222	Up	Leukocytes	Human
	miR-21	Up	Leukocytes	Human

Mutat Res. 2011 Dec 1;717(1-2):46-53. Epub 2011 Feb 15.
 MicroRNAs in inflammation and response to injuries induced by environmental pollution.
 Sonkoly E, Pivarcsi A

MicroRNAs ED INQUINAMENTO:

microRNA regolati dagli inquinanti ambientali 2/2

Environmental chemicals and microRNAs.

Environmental chemicals	MiRNAs	Target genes or pathways	Function	Species or cell types
Sodium arsenite	↑miR-222, ↓miR-210	SAM, methyl-group donor	DNA methylation	TK6 cell line
Arsenic trioxide	↓miR-19a	143 genes, such as TMEM16A, PTEN, SNX17, and ATG16L1	Cell growth arrest and apoptosis	T24 cell line
Cadmium	↓miR-146a	BCL XL, CXCR4, EGFR, NF-κB, STAT, and TLR	Negative regulation of inflammation	Human
Aluminum-sulfate	↑miR-146a	CFH	Inflammatory responses	HN cells
Aluminum-sulfate	↑miR-9, -128, -125b	CSDA, PRDM6, DNAJC10, C1orf83, PAIP2, BAZ2B, CSNK2A1, FAM169B, and ZNF543	Neurotoxicity	HN cells
Air pollution metal-rich PM	↑miR-222	MAPK and NGF	Increases leukocyte proliferation and induces inflammation	Human
Air pollution metal-rich PM	↑miR-21	PTEN, TGFβ, FAK, MAPK, P13K, and TP53	Limit injuries from ROS	Human
Cigarette smoke	↑miR-294	Transcriptional repressor genes	Altered gene expression	Rat
Cigarette smoke	↑miR-218	Transcription factor and MAFG	Expression of MAFG	Human
Cigarette smoke	↓let-7c, miR-34c, -222	Genes involved in stress response and cell proliferation	Carcinogenesis	Rat
NNK	↓miR-126	Cytochrome P450 (CYP) 2A3	Tumorigenesis	Rat
NNK	↓miR-34	P53	Damage response and apoptosis	Rat
RDX	↑let-7, miR-15, -16, -26, -181; ↓miR-10b	Cell cycle regulators	Regulation of tumor pathogenesis	Mouse
RDX	↑miR-206, -30, -195	BDNFs	Neurotoxicity	Mouse
Carbon tetrachloride	↓miR-298, -370	Thioredoxin reductase 3	Hepatotoxicity	Rat
Dioxin	↑miR191	MAPK	Apoptosis and proliferation	Rat
BPA	↑miR-146a	DNA damage response	Cell proliferation and DNA damage	3A placental cells

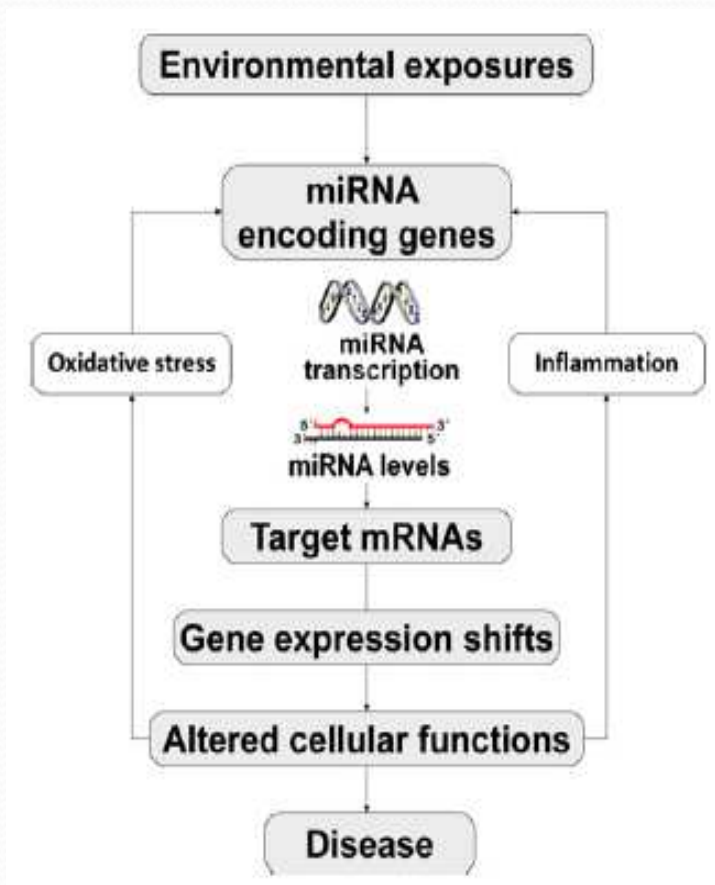
Hou L, Wang D, Baccarelli A.

Environmental chemicals and microRNAs. Mutat Res. 2011 Sep 1;714(1-2):105-12. Epub 2011

May 14.

MicroRNAs ED INQUINAMENTO:

Meccanismo d'azione ipotizzato



Gli stressor inquinanti incrementerebbero lo stress ossidativo cellulare e la risposta infiammatoria

upregolando o downregolando specifici miRNAs.

La disregolazione genica che ne deriverebbe altera le funzioni cellulari alterando lo stato di salute. Questa ipotesi sembra essere avvalorata da recenti studi nei quali sono risultati alterati l'espressione di

due miRNAs legati all'infiammazione mir-21 e mir-222

Hou L, Wang D, Baccarelli A.
Environmental chemicals and microRNAs. Mutat Res. 2011 Sep 1;714(1-2):105-12. Epub 2011 May 14

MicroRNAs ED INQUINAMENTO: Prospettive future

Si può espandere la ricerca
e investigare una correlazione
tra profili alterati di microRNAs
(nel siero e nel plasma)

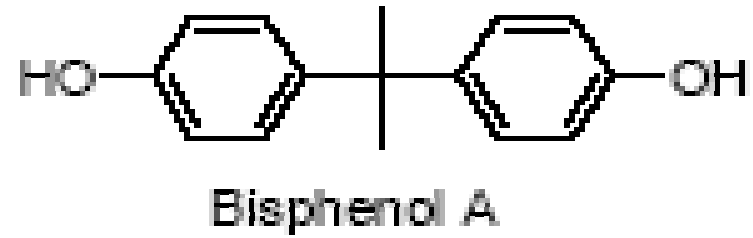
ed

esposizione a tossine inquinanti ambientali (PCB)
procurando così
una nuova classe di utili biomarkes



BISPHENOL A

Bind to oestrogen receptor



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania

Tre decenni di pratiche illegali su:

- gestione impropria dei rifiuti
- discariche abusive
- traffico illegale dei rifiuti
- abuso sull'ambiente



Hanno reso la Regione Campania

un caso unico nel contesto

“waste related health outcomes”

**ESITI AVVERSI SULLA SALUTE A
CAUSA DEI RIFIUTI**

*Barba M, Mazza A, Guerriero C, Di Maio M, Romeo F, Maranta P, Marino IR, Paggi MG, Giordano A.
Wasting lives: the effects of toxic waste exposure on health. The case of Campania, Southern Italy
Cancer Biol Ther. 2011 Jul 15;12(2):106-11. Epub 2011 Jul 15.*

Italian "Triangle of death" linked to waste crisis

Kathryn Senior and Alfredo Mazza



The environmental waste problem in southern Italy is now reaching epic proportions and the problem has been linked to increasing rates of cancer. At the end of June, 2004, protestors blocked the rail links between northern and southern Italy, complaining about the re-opening of a previously condemned rubbish dump. The dump was brought back into service after household waste built up in the streets of the Campania region, causing schools to close because of the public-health risks. The region around Salerno and Naples produces more rubbish than the landfills and incinerators in the region can cope with, and organised crime in Italy has been taking advantage and turning illegal waste dumping into a lucrative business for years. Kathryn Senior and Alfredo Mazza explore the possible effect on cancer mortality in the region around the town of Nola.

Over the past few years, the processing of industrial and urban waste has become an environmental and political issue for Italy. Recycling and disposal of waste in a safe, cost-effective way has become almost impossible. The constant increase in the amount of waste, both organic and toxic, places a great burden on ageing waste-processing plants. Many minor processing facilities designed to handle waste from small urban communities have been overwhelmed by the surplus waste they receive from other regions even less able to cope. "Even modern plants can be a health risk because they have become parking lots for huge amounts of unclassified garbage", explains Alfredo Mazza (Clinical Physiology Unit, National Research Council, Pisa, Italy). The need to dispose of waste has, for at least the past 20 years, given organised crime in the area the opportunity to take advantage and to dump waste illegally for profit.

Many landfills today are working at full potential and cannot process the waste they receive according to environmental regulations. Because of this emergency, local and regional administrations have allocated financial resources for recycling programmes and for construction of new, technologically advanced waste-processing facilities. These funds, however, have also given criminal organisations new opportunities for fraud and illegal exploitation. "Today, the difference between lawful management of waste and illegal manipulation with regard to their compliance with health regulations is very narrow, and the health risks are rising", comments Mazza.

The situation has come to the attention of the European Commission, which, in July this year, sent out

warning letters to Italy about 28 cases of breaches of the European Union's environmental laws. The 5000 illegal or uncontrolled landfill sites in Italy drew particular criticism; Italy has already been warned twice for flouting the Hazardous Waste Directive and the Landfill Directive, and the EU has now referred Italy to the European Court of Justice for further action.

Recognising the extent of the waste problem and trying to enforce legislation and curb the activities of the ecomafia in a bid to protect inhabitants of affected areas is only part of the story. Few studies have been done on the effect of waste treatment on human health, and assessing the health effect generally and the effect on cancer incidence and mortality is likely to be a difficult task. In the 1990s, Goldberg and colleagues (Montreal, Canada) suggested that men living near a municipal solid-waste landfill site in Montreal were at a higher risk of developing cancer of the liver, kidney, pancreas, and non-Hodgkin's lymphoma.^{1,2} More recently, studies have shown that living close to a waste-incineration plant is associated with an increase in cancer incidence. Comba and colleagues³ reported that residence within a 2-km radius of an industrial waste incinerator in Mantua, Italy, was associated with a significant increase in risk of soft-tissue sarcomas. The evidence suggested a causal role for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin.⁴

Stefano Parodi (Epidemiology and Biostatistics Section, Scientific Directorate, G Gaslini Children's Hospital, Genoa, Italy) and colleagues looked at lung cancer mortality in two regions of northern Italy exposed to environmental pollution emitted by a coal-fired power

Tale studio definisce l'area compresa tra Acerra, Marigliano e Nola,

station and other industrial sources, including a waste incinerator. In women, the results suggested a pollution-related risk, but in men, the results were confounded by occupational exposure and a greater tendency to smoke.⁵ "Nevertheless, the pollution-related risk observed in females is an important clue that deserves further epidemiologic attention", says Parodi.

Paolo Vineis, an environmental epidemiologist in the Department of Epidemiology and Public Health, Imperial College, London, UK, has coordinated a study on air pollution and cancer in Europe. This was nested within the large European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)—a study of more than 500 000 people in ten European countries—designed to investigate the relation between diet, metabolic and genetic factors, and cancer. "We are analysing the data now, but what is clear is that Italy has a particularly high level of exposure to traffic-related pollution", he explains.

liver cancer, leukaemia, and lymphoma in ASL NA4 compared with rates seen in Campania and in Italy as a



Illegal dumping in Italy's "Triangle of death", east of Naples in southern Italy, is a potential health risk for many people in the Campania region.

526

THE LANCET Oncology Vol 5 September 2004 <http://oncology.thelancet.com>

Eccessi di mortalità oncologica (fegato, stomaco, vescica, leucemie e linfomi)



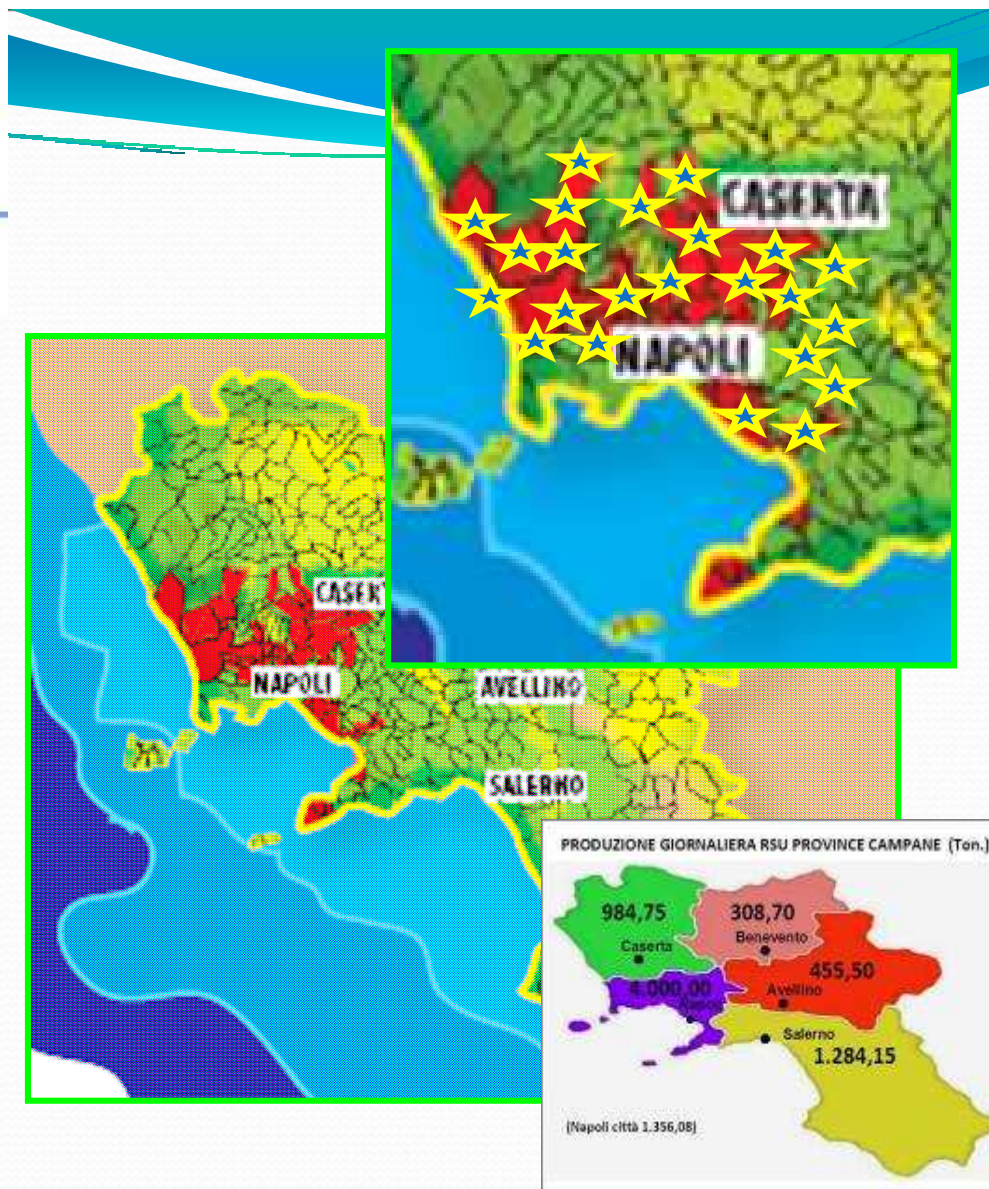


Volume 18 - Numero 6
Giugno 2005
ISSN 0394-9803

Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

- **Area sud Provincia Caserta:**
eccessi malformazioni urogenitali
- **Area nord-est Provincia Napoli:**
incrementi malformazioni
cardiovascolari e urogenitali
- **Area ASL Napoli 5:**
eccessi malformazioni cardiovascolari
- **Area di Salerno :**
Documentato aumento della produzione
di rifiuti

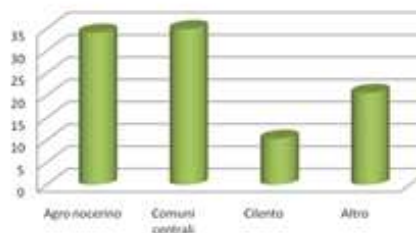


★ Discariche e siti di abbandono
incontrollato dei rifiuti

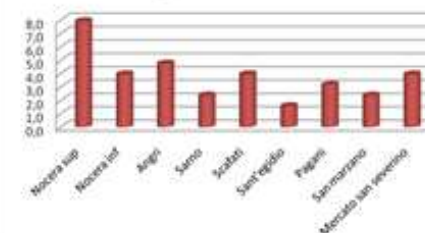


Fig 3: Trapezio della morte

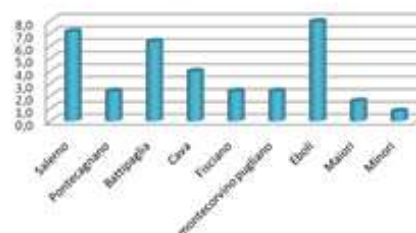
Distribuzione delle malformazioni nel Salernitano



Distribuzione delle malformazioni nell'agronocerino sarnese



Distribuzione delle malformazioni Comuni centrali di Salerno



Distribuzione delle malformazioni nel Cilento

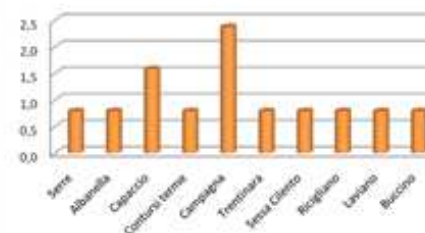


Fig 4: Distribuzione delle malformazioni nel salernitano e nei comuni del "TRAPEZIO DELLA MORTE"

La situazione nella regione Campania

Author/Year	Study design	Data sources	Outcome/s	Summary of findings
Comba et al, 2006	Studio geografico	ISTAT, Osservatorio Regionale epidemiologico della Regione Campania, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania	Tutte le cause di mortalità, mortalità tumorale e anomalie congenite	Aumento significativo di tutte le cause di mortalità, mortalità tumorale e <u>anomalie congenite nella regione sud est di Caserta e nord est di Napoli</u>
Fazzo et al, 2008	Studio geografico	ISTAT, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania, Censimento 1991	mortalità tumorale e anomalie congenite	Significativo raggruppamento della mortalità per specifiche neoplasie (polmone, fegato, stomaco, rene e vescica) e <u>prevalenza per specifiche malformazioni (arti, cardiovascolari, urogenitali) nella regione sud est di Caserta e nord est di Napoli</u>
Martuzzi et al., 2009	Studio geografico	ISTAT, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania, Censimento 1991, ARPA	Tutte le cause di mortalità, mortalità tumorale e anomalie congenite	Significativo ERR per tutte le cause di mortalità negli uomini e nelle donne; rischi aumentati per entrambi i generi, di mortalità tumorale al fegato, significativo aumento di rischio per cancro allo stomaco e al polmone solo negli uomini. <u>Significativo ERR riscontrato anche per malformazioni urogenitali e del sistema nervoso centrale</u>
Musmeci et al., 2010	Studio geografico	Censimento 2001, ARPA	SWRI (Synthetical Hazard Index) (<u>indice di pericolo</u>)	Stima esposizione comuni situati tra le province di Caserta e Napoli e costa tirrenica, in relazione alle diverse tipologie di siti di

MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Studi condotti 1/3

Obbiettivo:

Tutte le cause di mortalità, mortalità tumorale e anomalie congenite

Risultati:

- **Aumento** significativo del rischio di mortalità tumorale (fegato, trachea, polmone, pleura e vescica) e
- **Aumento** anomalie congenite (malformazioni cardiovascolari)

Comba et al, 2006 - ISTAT, Osservatorio Regionale epidemiologico della Regione Campania, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania

Obbiettivo:

mortalità tumorale e anomalie congenite

Risultati:

- Identificazione di clusters di mortalità specifiche neoplasie (polmone, fegato, stomaco, rene, vescica)
- Significativa prevalenza per specifiche malformazioni (arti, cardiovascolari, urogenitali)
- Utilizzo indice di deprivazione.
- Conferma studio di Comba.



Fazzo et al, 2008 - ISTAT, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania, Censimento 1991

MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Studi condotti 2/3

Obbiettivo:

Tutte le cause di mortalità, mortalità tumorale e anomalie congenite

Risultati:

- Significativo ERR per tutte le cause di mortalità negli uomini e nelle donne;
- Rischi aumentati per entrambi i generi ,di mortalità tumorale al fegato,
- Significativo aumento di rischio per cancro allo stomaco e al polmone solo negli uomini.
- Significativo ERR riscontrato anche per malformazioni urogenitali e del sistema nervoso centrale

Martuzzi et al., 2009 - ISTAT, registro dei Difetti Congeniti della Regione Campania, Censimento 1991, ARPA

Obbiettivo:

SWRI (Synthetical Hazard Index) (indice di pericolo)

Risultati:

- Stima esposizione in relazione alle diverse tipologie di siti di smaltimento e rischio per la salute rifiuti-correlato (tumori e anomalie congenite)

Musmeci et al., 2010 - Censimento 2001, ARPA



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Studi condotti 3/3

Risultati:

- **Aumento** della mortalità per cancro nelle zone campane
- **Incremento** di malformazioni in alcune zone campane ad alto rischio ambientale

Limiti:

- Impossibilità di riconoscimento di un nesso causale
- Lungo periodo di latenza di molte delle patologie in esame
- Eziologia multifattoriale di molte patologie e presenza di fattori di fraintendimento sul territorio
- Incompletezza di dati legati alle nascite.
- Complessità delle miscele di sostanze chimiche presenti nelle varie tipologie di rifiuti e variabilità tra situazioni diverse



Cluster analysis of mortality and malformations in the Provinces of Naples and Caserta (Campania Region)

Lucia Fazzo^(a), Stefano Belli^(a), Fabrizio Minichilli^(b), Francesco Mitis^(c), Michele Santoro^(d), Lucia Martina^(d), Renato Pizzuti^(d), Pietro Comba^(a), Marco Martuzzi^(c), Fabrizio Bianchi^(b) and the Working Group^(*)

IN THE SUB-AREA WHERE MOST OF THE ILLEGAL PRACTICE OF DUMPING TOXIC WASTE HAS TAKEN



↑MORTALITY
↑MALFORMATION

HEALTH EFFECTS AND WASTE DUMP IN CAMPANIA

Wasting lives: The effects of toxic waste exposure on health

The case of Campania, Southern Italy

Maddalena Barba,^{1,2} Alfredo Mazza,^{3,4} Carla Guerriero,⁵ Massimo Di Maio,^{2,6} Frank Romeo,^{1,2} Pasquale Maranta,² Ignazio R. Marino,⁷ Marco G. Paggi⁸ and Antonio Giordano,^{2,9,*}

Region, Southern Italy, a unique case in the context of waste-related health outcomes. Scientific evidence is mounting in support of a significant increase in cancer mortality and malformation occurrence in specific areas of the Campania

Region, where improper waste management and illegal waste trafficking have been repeatedly documented. However, the currently available evidence suffers from limitations mainly

due to study design, lack of consideration of confounding factors, and lack of exposure data. The adoption of different study designs, use of biomarkers and a molecular approach might greatly improve the quality of the upcoming studies. In recent years, the use of a multidisciplinary approach integrating epidemiologic and economic expertises has produced impressive results. The net monetary benefits deriving from the reclamation of hazardous sites present in Campania would be



A General Model of Dioxin Contamination in Breast Milk: Results from a Study on 94 Women from the Caserta and Naples Areas in Italy

endogenous variables and age, waste fires, risk area and smoking as exogenous variables.

Results: All milk samples were contaminated by PCDDs-PCDFs (8.6 pg WHO-TEQ/98g fat $\pm$ 2.7; range 3.8–19) and dl-PCBs (8.0 pg WHO-TEQ/98g fat $\pm$ 3.7; range 2.5–24), with their concentrations being associated with age and exposure to waste fires ($p < 0.01$). Exposure to fires resulted in larger increases of dioxins concentrations in people living in low risk areas than those from high risk areas ($p < 0.01$). *Conclusions:* A diffuse human exposure

to persistent organic pollutants was observed in the Caserta and Naples areas. Dioxins concentration in women living in areas classified at low environmental pressure in 2007 WHO report was significantly influenced by exposure to burns.

Keywords: dioxins; dioxin-like polychlorobiphenyls; persistent organic pollutant

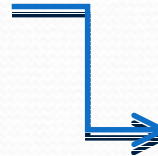
WASTE DUMP AND AGING IN CAMPANIA

Telomere shortening in women resident close to waste landfill sites

De Felice B, Nappi C, Zizolfi B, Guida M, Di Spiezio Srdo A, Bifulco G, Guida M

POPULATION OF PREGNANT WOMEN IN CAMPANIA

subjected to therapeutic abortion in the second trimester of pregnancy



↑ **OXIDATIVE STRESS**
↓ **TELOMERE LENGTH**
↓ **TELOMERASE ACTIVITY**

CELL SENESCENCE AND AGING-RELATED MEIOTIC DYSFUNCTION

These findings may have implications for understanding how, at the cellular level, environmental stress may promote earlier onset of age-related diseases.

ENVIRONMENTAL POLLUTION EFFECTSON REPRODUCTIVE HEALTH – CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL STUDY IN SOUTHERN ITALY

Marra M.L.¹, Zullo F.¹, De Felice B.², Nappi L.³, Guida M.⁴, Trifuoggi M.⁵, Nappi C.⁶, Di Spiezio
Sardo A..⁶, Zizolfi B.⁶, Capece G.⁷, Visconti F.¹, Troisi J.⁸, Ciccone C.⁹, Guida M.¹

pilot study

in Campania

FOUR GROUPS OF

SUBJECTS

Serum samples

30 pregnant
women living in
Salerno
with **fetal
malformation**

20 pregnant women
living in highly
polluted areas
with **fetal
malformation**

10 controls, pregnant
women and
residents out of the
Campania Region,
considered in
unpolluted areas
(Foggia) with
healthy fetuses

10 controls, pregnant
women and
residents in the
Salerno area with
healthy fetuses

POLLUTION – ENDOCRINE DISRUPTURE AND FETAL MALFORMATIONS



International Journal of
Environmental Research
and Public Health



Article

Congenital Anomalies in Contaminated Sites: A Multisite Study in Italy

Michele Santoro ^{1,*}, Fabrizio Minichilli ¹, Anna Pierini ¹, Gianni Astolfi ², Lucia Bisceglia ³,
Pietro Carbone ⁴, Susanna Conti ⁵, Gabriella Dardanoni ⁶, Ivano Iavarone ⁷, Paolo Ricci ⁸,
Gioacchino Scarano ⁹, Fabrizio Bianchi ¹ and RiscRipro_Sentieri Working Group

Contaminated Site	Source of Contamination	Region	Health Outcomes	Period	Population
Fidenza	C, L	Emilia Romagna region	LB + FD + TOPFA		
Sassuolo-Scandiano	C	Emilia Romagna region	LB + FD + TOPFA		
Livorno	P&R, H	Tuscany region	LB + FD + TOPFA		
Massa Carrara	C, P&R, S, H, L, A, I	Tuscany region	LB + FD + TOPFA		
Piombino	C, S, E, H, L	Tuscany region	LB + FD + TOPFA	1992–2011	4660
Area Litorale Vesuviano	A, L	Campania region	LB + FD + TOPFA	2004–2010	34,452
Litorale Domizio Flegreo e Agro Aversano	L	Campania region	LB + FD + TOPFA	2004–2010	117,364
Gela	C, P&R, L	Sicily region	LB	2006–2010	4279
Priolo	C, P&R, H, L, A	Sicily region	LB	2006–2010	8592
Brindisi	C, P&R, E, H, L	Apulia region	LB	2001–2012	9925
Manfredonia	C, L	Apulia region	LB	2001–2012	8364
Taranto	P&R, S, H, L	Apulia region	LB	2001–2012	22,274

C = production of chemical substance/s; P&R = petrochemical plant and/or refinery; S = steel industry; E = electric power plant; H = harbor area; A = asbestos/other mineral fibres; L = landfill; I = incinerator; LB = live births; FD = fetal deaths; TOPFA = termination of pregnancy for fetal anomaly.

For Contaminated Sites (CSs) including petrochemical and landfills, the pooled risk estimates were 1.10 (90% CI 1.01–1.19) and 1.07 (90% CI 1.02–1.13), respectively. The results are useful in identifying priority areas for analytical investigations and in supporting the promotion of policies for the primary prevention of CAs. The use of short-latency effect indicators is recommended for the health surveillance of the populations residing in CSs.

BISPHENOL A AND CONGENITAL ANOMALIES



Contents lists available at ScienceDirect

Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/molmut

Community address: www.elsevier.com/locate/mutres



Bisphenol A and congenital developmental defects in humans



Maurizio Guida^a, Jacopo Troisi^{a,*}, Carla Ciccone^b, Giovanni Granozio^a, Cosimo Cosimato^a, Attilio Di Spiezio Sardo^c, Cinzia Ferrara^c, Marco Guida^d, Carmine Nappi^c, Fulvio Zullo^a, Costantino Di Carlo^c

^a Department of Medicine, University of Salerno, Italy

^b "G. Moscati" Hospital Avellino, Italy

^c Department of Medicine, "Federico II", University of Naples, Italy

^d Department of Biology, "Federico II", University of Naples, Italy

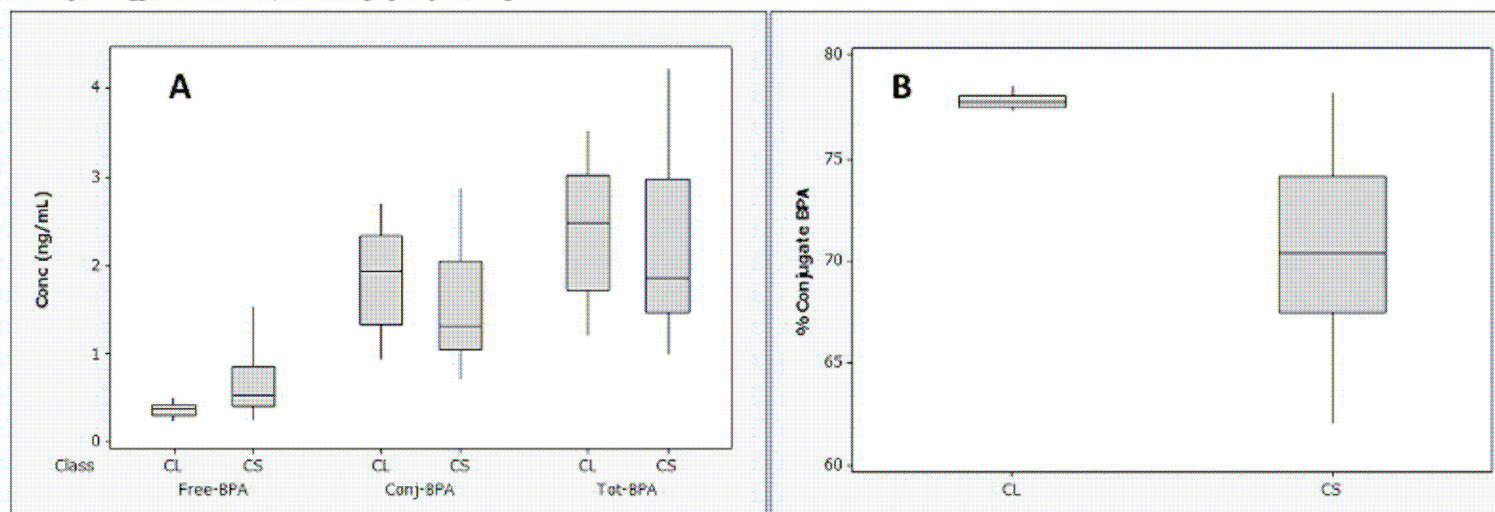


Fig. 1. Comparison of the distribution of the total, free and conjugated BPA concentration in the 2 groups.

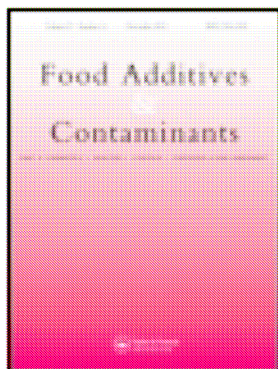
POLLUTION IN THE LAND OF FIRES ENVIRONMENTAL AND FOOD CONTAMINATION

In the early 2000s in relation to supposed abnormal levels of dangerous contaminants known as "dioxins" (p-dioxins (PCDDs) and polychlorinated dibenzofurans (PCDF)) in sheep and goats, cattle and buffal milk in some farms situated in the territories of the Local Health Authority (ASL) Naples 2 e 4 and Caserta 2

PCDD and PCDF;
polychlorinated biphenyls (PCBs);
polybromodiphenyl ethers (PBDEs, optional);
heavy metals arsenic (As), cadmium (Cd),
mercury (Hg) and lead (Pb)



SERUM AND BREAST MILK



Food Additives & Contaminants: Part A

ISSN: 1944-0049 (Print) 1944-0057 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/tfac20>

Occurrence of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) in eggs from free-range hens in Campania (southern Italy) and risk evaluation

The estimated weekly intake (EWI) calculated for consumers of eggs home produced in Campania is lower than the tolerable weekly intake (TWI) established by the European Union Scientific Committee

on Food (SCF)

Geochemical survey of an illegal waste disposal site under a waste emergency scenario (Northwest Naples, Italy).

Ferrara L, Iannace M, Patelli AM, Arienzo AM

HEAVY METALS AND ORGANIC CONTAMINANTS



water

soil

sediment



ARSENIC-MERCURY-
LEAD-ZINC-CADMIUM
CHROMIUM-exceeding
the intervention legal

limits

POLYCYCLIC AROMATIC
HYDROCARBON load was
extremely high, 35 vs
mg kg⁻¹ of the threshold

The aquifer was also very
heavily polluted by
CADMIUM-CHROMIUM-
COPPER -IRON- LEAD-

ZINC

Results indicated that the site needs an urgent intervention of recovery to avoid compromising the surrounding areas and aquifers of the Campania plain

MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Sviluppi futuri

Prospettive

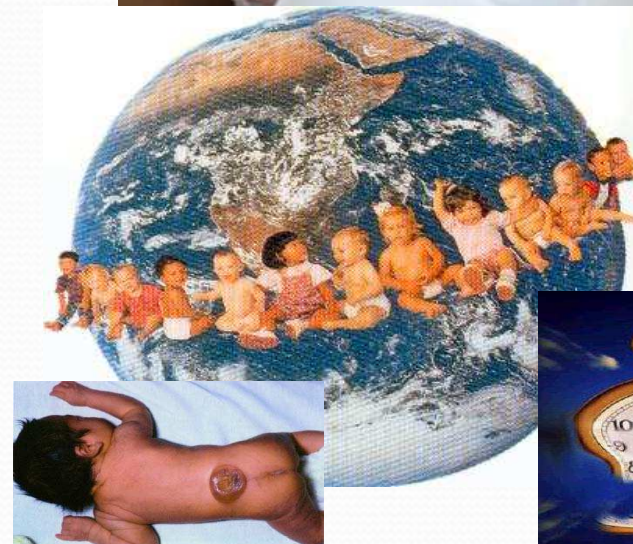
- Adozione di indici standardizzati
- Utilizzo di biomarker e approccio molecolare,
- Approccio multidisciplinare integrando esperienze economiche ed epidemiologiche
- Valutazione zone campane non ancora indagate



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Problematiche di analisi

- la frequenza delle M.C. varia *da luogo a luogo* (fattori razziali, socio-economici, geografici, etnici, ecc.);
- condotte *sui nati in ospedale* (con risultati perciò parziali);
- la frequenza delle M.C. *varia nel tempo* (fattori carenziali, epidemici, bellici, ecc.);
- la frequenza delle M.C. varia per *i diversi organi* del corpo;
- l'*età di rilevamento* delle M.C. che può essere alla nascita, nel primo mese, nel primo anno, acc.;



CONCLUSIONI e SVILUPPI FUTURI

- C'è differenza statisticamente significativa tra le % di ogni PCB rilevato nel gruppo dei residenti nella zona a rischio e quelli della zona non a rischio - così da ricavare dei valori di riferimento come limite di tossicità?
- C'è associazione tra i livelli di PCB totali riscontrati nel siero e i dati provenienti dall'anamnesi delle pazienti (relazione con malformazioni , dieta, età , fumo, vicinanza con discariche , siti industriali, alimentazione)
- I congeneri maggiormente rilevati possono essere utilizzati come fattori prognostici di soggetti maggiormente a rischio di anomalie fetali?
- Sono stati identificati profili di espressione di microRNAs alterati correlati con l'inquinamento da PCB?



Spunti di approfondimenti

- Disporre a livello provinciale , regionale e nazionale congrui registri di malformazioni che devono registrare ognuna e tutte le sindromi riscontrate a carico dei nati vivi, nati morti e feti di gravidanze interrotte
- Approfondire la concomitante interferenza sulle malformazioni operate da costituzione genetica, stile di vita, ambiente lavorativo, ambiente di residenza.
- Incremento del numero dei casi studiati sia nelle zone a rischio sia al di fuori di esse
- Precisa attribuzione dei diversi profili microRNAs e singoli quadri di malformazione fetale



Spunti di approfondimenti

Aspetti socio-politici

- riconoscere i punti deboli della pianificazione socio-sanitarie nella gestione delle problematiche relative all'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute umana
- Precisa localizzazione dei territori effettivamente esposti ad inquinanti ambientali
- Elaborazione di rilevatori epidemiologici relativi allo stato di salute dei cittadini ivi residenti
- Rigoroso monitoraggio degli effetti addebitabili all'esposizione inquinante, sia a carico dei nati, sia a carico dei non nati
- Rigoroso controllo nosografico delle malformazioni riscontrabili sui feti e sugli embrioni, sia nati sia non nati.



Inquinamento e malformazioni

Il nesso tra ambiente malato e difetti di riproduzione umana

Maurizio Guida

Professore Aggiunto di Ginecologia e Ostetricia
Università di Salerno

L'influenza dell'inquinamento ambientale sulla salute umana sta richiamando ormai la sua giusta attenzione anche nelle sedi più precipuamente sanitarie, ma probabilmente si concentra ancora su un ambito limitato, che riguarda la possibile relazione con l'insorgenza e lo sviluppo delle neoplasie. Invece, nell'ambito delle sue ripercussioni, non vanno invece trascurati altri fattori importanti per la tutela della salute, in particolare a carico del processo riproduttivo: qualità dei gameti, andamento della gravidanza, incidenza di malformazioni fetali.

Anche in questo settore, purtroppo, non esistono ancora dati certi, e sarebbe necessario un maggiore coinvolgimento degli enti di ricerca e delle autorità pubbliche: per ora, invece, le ricadute dell'inquinamento si possono dedurre da alcuni specifici marcatori, ma restano tuttora sospese in un limbo che allo stato attuale non consente distinzioni certe con gli effetti della costituzione personale e degli stili di vita.

Tuttavia, già da alcuni anni, si registrano studi scientifici interessanti che affrontano direttamente la verifica del circolo vizioso tra inquinamento ambientale e difetti della riproduzione umana, e anche le Università della Campania si stanno impegnando a disegnare linee di ricerca in questo senso, coinvolgendo molteplici strutture (tra cui: Scienze e Farmacia di Federico II, Genetica della SUN e gli Ospedali di Avellino e di Salerno). In particolare, sono stati esaminati i territori regionali notoriamente più interessati dall'inquinamento (sia da rifiuti solidi urbani, sia da rifiuti tossici più o meno lealmente smaltiti), pubblicando risultati preliminari interessanti, anche di natura traslazionale.

L'equipe della Federico II, guidata dal prof. Carmine Nappi, sta studiando il fumigero "Triangolo della morte" (tra i comuni di Acerra, Marigliano e Nola) mentre l'equipe della Università di Salerno dei professori Fulvio Zullo e Maurizio Guida approccia il decorso dei fiumi Sarno e Irno, intorno ai quali si vanno delineando "poligoni" territoriali altrettanto pericolosi. Gli studi partono dall'analisi del feto, per verificare il tipo di malformazione di cui è affetto, e vanno quindi a verificare l'accumulo nel sangue materno di sostanze



dei telomeri e dei microRNA materni che, se alterati dall'inquinamento, non permettono un normale funzionamento delle cellule. Altro tipo di analisi che si sta conducendo è quella del capello, per verificarne la presenza e l'accumulo di metalli: l'analisi del capello traccia infatti una storia più lunga dell'inquinamento nella donna. Infine, si sta procedendo all'analisi sulla placenta di Bpa, ossia quella stessa sostanza un tempo usata per lattarelle e biberon, poi vietata, ma tuttora presente in molti prodotti di uso quotidiano (lattine, stoviglie etc.).

Le prime conclusioni sono stimolanti: da un lato si sono riscontrate anomalie degli spermatozoi in ricci di mare alimentati con liquido amniotico di gravidanze con malformazioni, dall'altro lato si sono registrate anomalie dei telomeri e dei microRNA delle stesse donne gravide. Infatti, l'inquinamento, come stress ambientale, ha un impatto sulla salute modulando il tasso di invecchiamento cellulare in donne sane in gravidanza. Una delle ricerche (De Felice et al., *Telomere shortening in women resident close to waste landfill sites*, *Gene*. 2012 May 25;500(1):101-6) ha esaminato gli effetti che l'inquinamento ha su una popolazione di donne in gravidanza nei pressi di siti inquinati dalle discariche abusive, ottenendo la prova che l'inquinamento in queste sedi è significativamente associato con una maggiore

1) *Sea urchin bioassays in evaluating developmental toxicity.*

Guida M., Nappi C., Guida M., Pagano G.

CURRENT TOPICS IN TOXICOLOGY. Vol. 5. 2008 Pag.1-10

ISSN:0972-8228

2) *Assessment of DNA damage by RAPD in Paracentrotus lividus embryos exposed to amniotic fluid from residents living close to waste landfill sites.*

Guida M., Guida M., De Felice B., Santafede D., D'Alessandro R., Di Spiezio Sardo A., Scognamiglio M., Ferrara C., Bifulco G., Nappi C.

J Biomed Biotechnol. 2010;2010. pii: 251767. doi:

10.1155/2010/251767. Epub 2010 Jul 11.

3) *Telomere shortening in women resident close to waste landfill sites.*

De Felice B., Nappi C., Zizolfi B., Guida M., Di Spiezio Sardo A., Bifulco G., Guida M.

Gene. 2012 May 25;500(1):101-6. doi:

10.1016/j.gene.2012.03.040. Epub 2012 Mar 20.

4) *Environmental pollution effects on reproductive health - clinical-epidemiological study in southern Italy.*

Marra ML, Zullo F, De Felice B, Nappi C, Guida M, Trifuoggi M, Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Zizolfi B, Capece G, Visconti F, Troisi J, Ciccone C, Guida M.

TRANSLATIONAL MEDICINE @ UNISA. Vol. 4.2012 Pag.39-56
ISSN:2239-9747

5) *Association between exposure to dioxin-like polychlorinated biphenyls and miR-191 expression in human peripheral blood mononuclear cells.*

Guida M., Marra ML, Zullo F, Guida M, Trifuoggi M, Bifulco E, Borra M, De Mieri G., D'Alessandro R., De Felice B.

Mutat Res. 2013 Apr 30;753(1):36-41. doi: 10.1016/j.mrgen-tox.2012.12.018. Epub 2013 Mar 7

6) *Placental concentrations of bisphenol A and birth weight from births in the Southeastern U.S.*

J. Troisi, C. Mikelson, S. Richards, S. Symes, D. Adair, F. Zullo, M. Guida



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Sviluppi futuri

Prospettive

- Adozione di indici standardizzati
- Utilizzo di biomarker e approccio molecolare,
- Approccio multidisciplinare integrando esperienze economiche ed epidemiologiche
- Valutazione zone campane non ancora indagate



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Sviluppi futuri

Prospettive

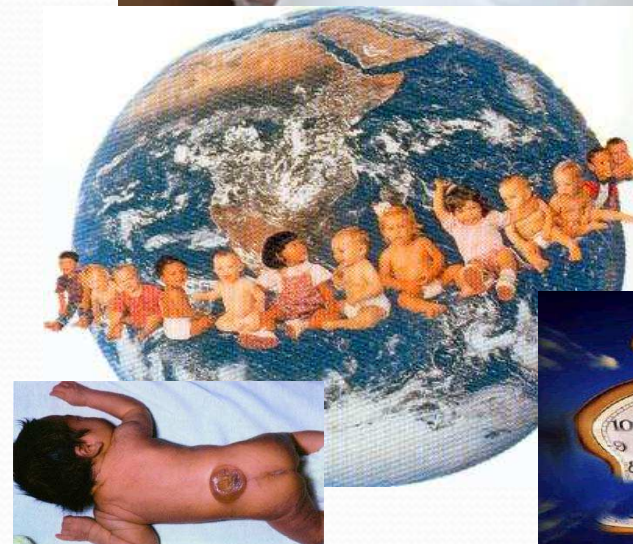
- Adozione di indici standardizzati
- Utilizzo di biomarker e approccio molecolare,
- Approccio multidisciplinare integrando esperienze economiche ed epidemiologiche
- Valutazione zone campane non ancora indagate



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Problematiche di analisi

- la frequenza delle M.C. varia *da luogo a luogo* (fattori razziali, socio-economici, geografici, etnici, ecc.);
- condotte *sui nati in ospedale* (con risultati perciò parziali);
- la frequenza delle M.C. *varia nel tempo* (fattori carenziali, epidemici, bellici, ecc.);
- la frequenza delle M.C. varia per *i diversi organi* del corpo;
- l'*età di rilevamento* delle M.C. che può essere alla nascita, nel primo mese, nel primo anno, acc.;



CONCLUSIONI e SVILUPPI FUTURI

- C'è una differenza statisticamente significativa tra le percentuali di ogni PCB rilevato nel gruppo dei residenti nella zona a rischio e quelli della zona non a rischio così da ricavare dei valori di riferimento come limite di tossicità?
- C'è associazione tra i livelli di PCB totali riscontrati nel siero e i dati provenienti dall'anamnesi delle pazienti (relazione con malformazioni , dieta, età , fumo, vicinanza con discariche , siti industriali, alimentazione)?
- I congeneri maggiormente rilevati possono essere utilizzati come fattori prognostici di soggetti maggiormente a rischio di anomalie fetali?
- Sono stati identificati profili di espressione di microRNAs alterati correlati con l'inquinamento da PCB?



5) Discussione e conclusioni

Spunti di approfondimenti

Aspetti socio-politici

- riconoscere i punti deboli della pianificazione socio-sanitarie nella gestione delle problematiche relative all'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute umana
- Precisa localizzazione dei territori effettivamente esposti ad inquinanti ambientali
- Elaborazione di rilevatori epidemiologici relativi allo stato di salute dei cittadini ivi residenti
- Rigoroso monitoraggio degli effetti addebitabili all'esposizione inquinante, sia a carico dei nati, sia a carico dei non nati
- Rigoroso controllo nosografico delle malformazioni riscontrabili sui feti e sugli embrioni, sia nati sia non nati.



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Situazione in Campania – Sviluppi futuri

Prospettive

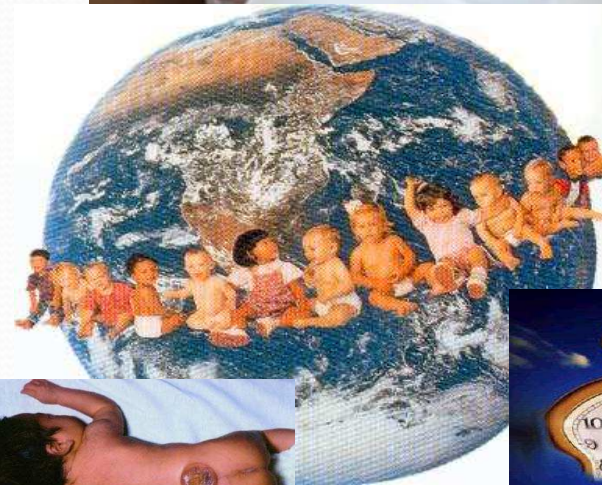
- Adozione di indici standardizzati
- Utilizzo di biomarker e approccio molecolare,
- Approccio multidisciplinare integrando esperienze economiche ed epidemiologiche
- Valutazione zone campane non ancora indagate



MALFORMAZIONI ED INQUINAMENTO:

Problematiche di analisi

- la frequenza delle M.C. varia *da luogo a luogo* (fattori razziali, socio-economici, geografici, etnici, ecc.);
- condotte *sui nati in ospedale* (con risultati perciò parziali);
- la frequenza delle M.C. *varia nel tempo* (fattori carenziali, epidemici, bellici, ecc.);
- la frequenza delle M.C. varia per *i diversi organi* del corpo;
- l'*età di rilevamento* delle M.C. che può essere alla nascita, nel primo mese, nel primo anno, acc.;



CONCLUSIONI e SVILUPPI FUTURI

- C'è una differenza statisticamente significativa tra le percentuali di ogni PCB rilevato nel gruppo dei residenti nella zona a rischio e quelli della zona non a rischio così da ricavare dei valori di riferimento come limite di tossicità?
- C'è associazione tra i livelli di PCB totali riscontrati nel siero e i dati provenienti dall'anamnesi delle pazienti (relazione con malformazioni , dieta, età , fumo, vicinanza con discariche , siti industriali, alimentazione)?
- I congeneri maggiormente rilevati possono essere utilizzati come fattori prognostici di soggetti maggiormente a rischio di anomalie fetali?
- Sono stati identificati profili di espressione di microRNAs alterati correlati con l'inquinamento da PCB?



Spunti di approfondimenti

- Disporre a livello provinciale , regionale e nazionale congrui registri di malformazioni che devono registrare ognuna e tutte le sindromi riscontrate a carico dei nati vivi, nati morti e feti di gravidanze interrotte
- Approfondire la concomitante interferenza sulle malformazioni operate da costituzione genetica, stile di vita, ambiente lavorativo, ambiente di residenza.
- Incremento del numero dei casi studiati sia nelle zone a rischio sia al di fuori di esse
- Precisa attribuzione dei diversi profili microRNAs e singoli quadri di malformazione fetale



Spunti di approfondimenti

Aspetti socio-politici

- riconoscere i punti deboli della pianificazione socio-sanitarie nella gestione delle problematiche relative all'impatto dell'inquinamento ambientale sulla salute umana
- Precisa localizzazione dei territori effettivamente esposti ad inquinanti ambientali
- Elaborazione di rilevatori epidemiologici relativi allo stato di salute dei cittadini ivi residenti
- Rigoroso monitoraggio degli effetti addebitabili all'esposizione inquinante, sia a carico dei nati, sia a carico dei non nati
- Rigoroso controllo nosografico delle malformazioni riscontrabili sui feti e sugli embrioni, sia nati sia non nati.

