

# Progetto di Ricerca

## Razionale Scopi e Metodi

### TITOLO

Molecular basis, metabolic features of “Neuro endocrine immune dysfunction Syndromes” related to bioaccumulation by low doses of environmental endocrine disruptors mixture and complex ultrafine particles.

Focus on Endometriosis, Fibromyalgia Syndrome , Small Fiber Neuropathy as models of effects and mechanisms of actions on neuro-behavior endocrine systems.

### GRUPPO DI LAVORO

Ricercatori E Clinici

Dott Rao Giacomo (Coordinatore Scientifico del Progetto) \*

Prof. Luigi Atzori (Laboratorio di Metabolomica) \*\*

Prof.ssa Stella Conte *Ph.D.* (Titolare e Responsabile della Privacy)\*\*\*

\* [g.rao@inail.it](mailto:g.rao@inail.it) [giacomorao@pec.it](mailto:giacomorao@pec.it) *Sovrintendenza Sanitaria Centrale Direzione Generale INAIL Roma*

\*\* [latzori@unica.it](mailto:latzori@unica.it) *Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari*

\*\*\* [stellacontecasa@gmail.com](mailto:stellacontecasa@gmail.com) *University of Cagliari Department of Education, Psychology and Philosophy*

COLLABORATORI

Universita' di Milano (adduttomica)

IFOM milano (proteomica )

Dott Rao Alessandro Biochimica Clinica Universita' Padova ( Studio MiRNA)

## RAZIONALE

### *Definizione di Neuroendocrine disruptors*

*“are defined as pollutants in the environment that are capable of acting as agonists/antagonists or altering the synthesis and/or metabolism of neuropeptides, neurotransmitters, or neurohormones, which subsequently alter diverse physiological, behavioral, or hormonal processes to affect an animal's capacity to reproduce, develop and grow, or deal with stress and other challenges”*

*(Waye and Trudeau, 2011, Rev Med Liege. 2014 disruption: a challenge in research, public health and clinical practice. Fudvoye J, Franssen D, Naveau E, Pinson A, Gerard A, Bourguignon JP, Parent AS).*

Endocrine disruptor: pesticidi organo clorurati, erbicidi, policlorobifenili-PBCs, bisfenolo A, ftalati , ritardanti di fiamma , polibromurati fenoli, stirene, toluene, acido perfluorooctanico , pentacolorofenolo, idrocarburi policiclici aromatici, arsenico, cadmio, manganese, piombo, mercurio altri metalli pesanti Particolato Ultrafine Complesso.

Gli inquinanti persistenti non conoscono confini: si diffondono attorno al globo trasportate dalle correnti dell'aria e dal mare. In corrispondenza dei poli, o delle alte regioni montagnose, il clima freddo ne favorisce i processi di condensazione e così si depositano nuovamente con le precipitazioni, raggiungendo la terra o l'acqua ed entrando nella catena alimentare..

Entrando nella catena alimentare, a seconda della loro struttura e le proprietà (ad esempio, lipofilia), possono accumularsi nei tessuti, tessuto adiposo, cervello attraverso il meccanismo della bioaccumulazione.

Organismi che sono al vertice della catena alimentare, compresi gli esseri umani, hanno i più grandi carichi corporei ( Annamalai e Namasivayam 2015 )

Negli ultimi anni è emerso che gli ECDs hanno effetti epigenetici sui sistemi neuroendocrini nei pesci, anfibi, uccelli e mammiferi.

Pesticidi organoclorurati si accumulano in aree neuroendocrine del cervello che regolano direttamente i neuroni GnRH, alterano l'espressione di geni a valle del segnale GnRH.

A livello molecolare ECDs possono interagire con recettori nucleari ormonali oltre ER, Recettore androgeni, recettore del progesterone, recettore degli ormoni tiroidei AhR, PPAR, retinoidi, pregnani X, neurotrasmettitori, trasduzione del segnale.

J Neuroendocrinol. 2013

I bifenili policlorurati hanno impatto sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico, sui sistemi neuroendocrini che regolano la tiroide, hanno effetti metabolici sull'HPA AXIS sulla risposta allo stress.

Il bisfenolo A, gli ftalati, i fitochemicali e fungicidi come vinclozolin possono portare a disordini neuroendocrini nell'ippocampo, amigdala e ipotalamo, con conseguenti cambiamenti comportamentali in un'ampia gamma di modelli animali

la seconda dichiarazione scientifica sugli ECD "EDC-2 Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals (*Endocr Rev.* 2015 Dec AC Gore, VA Chappell, SE Fenton, difetti JA, A. Nadal, GS Prins, J. Toppari e RT Zoeller),

Riporta forti evidenze scientifiche per

- 1) **obesità e diabete;**
- 2) **disturbi riproduttivi femminili;**
- 3) **disturbi riproduttivi maschili;**
- 4) **tumori ormono-sensibile nelle femmine;**
- 5) **effetti sulla prostata;**
- 6) **effetti sulla tiroide;**
- 7) **effetti neurologici e neuroendocrini.**

Il focus di questa ricerca caso controllo verte su

**Endometriosi** come modello degli effetti degli ECD sull' asse HPG

**Neuropatia delle piccole fibre** come modello di effetti neurologici e metabolici

**Sindrome fibromialgica** come modello degli effetti sulla neuroplasticita' nel sistema limbico, sistema AVP ossitocina, sull 'Hpa Axis.

Nel corpo, gli EDC interferiscono con complessi meccanismi:

Gli organismi in via di sviluppo, in particolare i feti, i neonati e bambini, sono particolarmente vulnerabili a esposizioni di EDC. Durante questo periodo, anche a livelli molto bassi, possono indurre alcune alterazioni irreversibili nella espressione genica epigenetiche che predispongono l'organismo alla disfunzione più tardi

Endocr Rev. 2015 Dec;

### **Effetti Epigenetici Metabolici**

Studi epidemiologici hanno fornito forti evidenze per correlazione tra ECD e sviluppo del diabete, sindrome metabolica e l'obesità

*Curr Diab Rep.* 2014 *Environmental Endocrine Disruption of Energy Metabolism and Cardiovascular Risk* Andrew G. Kirkley, B.S.<sup>1,5</sup> and Robert M. Sargis, M.D., Ph.D.<sup>2,3</sup> *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2017 Jun;

*Endocrine disruptors : Evidence from epidemiological studies necessitates a critical review of model systems].*Hoffmann M<sup>1,2</sup>, Gebauer S<sup>3,4</sup>, Nüchter M<sup>2</sup>, Baber R<sup>2</sup>, Ried J<sup>5</sup>, von Bergen M<sup>4,6,7</sup>, Kiess W<sup>8,9</sup>.

*M Gen Comp Endocrinol.* 2014 ,*Environ Toxicol Pharmacol.* 2017 Apr*Environmental epigenomics: Current approaches to assess epigenetic effects of endocrine disrupting compounds (EDC's) on human health.*Tapia-Orozco N<sup>1</sup>, Santiago-Toledo G<sup>2</sup>, Barrón V<sup>3</sup>, Espinosa-García AM<sup>4</sup>, García-García JA<sup>5</sup>, García-Arrazola R<sup>6</sup>.

*Front Neuroendocrinol.* 2017 Jan;*Epigenetic impacts of endocrine disruptors in the brain.*Walker DM<sup>1</sup>, Gore AC<sup>2</sup>.

*Fertil Steril. 2016 Endocrine disruptors, microRNAs, and primordial germ cells: a dangerous cocktail. Brieño-Enríquez MA<sup>1</sup>, Larriba E<sup>2</sup>, Del Mazo J<sup>3</sup>.*

### **Effetti Sul Sistema Riproduttivo Femminile- Endometriosi**

Evidenze scientifiche a sostegno di un'etiologia ambientale per l'endometriosi includono metalli pesanti, diossine, ftalati, e altri inquinanti organici persistenti pesticidi organoclorurati.

*Organochlorine Pesticides and Risk of Endometriosis: Findings from a Population-Based Case–Control Study Environ Health Perspect. 2013*

Studi caso-controllo hanno suggerito che le concentrazioni di BPA nel siero possono essere associati con la comparsa di endometriosi , diversi studi hanno evidenziato una associazione tra ftalati e aumentato rischio di endometriosi.

In uno studio prospettico caso-controllo in Corea, su donne con stadi avanzati di endometriosi rilevava livelli plasmatici significativamente più elevati di MEHP e DEHP rispetto alle donne senza stadi avanzati di endometriosi

In altri studi caso-controllo, le donne con endometriosi avevano livelli urinari di ftalato mono-n-butil più elevati rispetto ai controlli.

Studi trasversali hanno mostrato un'associazione positiva tra MBP di ftalati urinari (NHANES) e aumentato rischio di endometriosi.

In outcomes Study, sei metaboliti di ftalati sono risultati significativamente associati con probabilità 2 volte maggiore di endometriosi.

*(Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, et al. Phthalates and risk of endometriosis. Environ Res. 2013;126:91–97 )*

Associazione tra esposizione ai pesticidi endometriosi: uno studio caso-controllo negli Stati Uniti ha mostrato che le concentrazioni sieriche di  $\beta$ -HCH e mirex sono stati positivamente associati con endometriosi

*Upson K, De Roos AJ, Thompson ML, et al. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study. Environ Health Perspect. 2013.*

Il TCDD è stato associato ad un aumentato rischio di endometriosi nei primati non umani e nelle donne.

*Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. Expert Rev Clin Immunol. 2011.*

Recenti studi hanno dimostrato che i TCDD aumentano l'espressione di chemochine timo-espressi, l'espressione di metalloproteinasi di matrice-2 e -9, che possono aver contribuito alla insorgenza e la progressione dell'endometriosi

Uno studio caso-controllo ha mostrato un'associazione positiva tra i PCB diossina-simili e un aumento del rischio di endometriosi

*Porpora MG, Medda E, Abballe A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. Environ Health Perspect. 2009*

### **Effetti Neurologici Emotional Reactivity and Stress Responses**

Risultati suggeriscono che l'esposizione cumulativa a bassi livelli di pesticidi nel corso di molti anni è associata a danni neurologici come deficit dell'attenzione selettiva, disturbi neuropsicologici, ansia depressione correlabile a alterazione della neuroplasticità deficit energetico cellulare e del sistema dei neurotrasmettitori

Ricerche negli ultimi 5 anni correlano gli EDC ad una serie di effetti comportamentali apprendimento / memoria, stato emotivo ad esempio comportamenti, depressivi o ansia-simili e interazioni sociali, deficit cognitivi, circuiti comportamentali, neurodegenerazione.

Dimostrato l'impatto degli EDC sulla funzione dell'ippocampo amigdala, asse ipotalamo-ipofisi-surrenale sulla reattività emotiva e nelle risposte allo stress.

L'esposizione gestazionale o precoce alla EDC a metalli pesanti, come il piombo o il mercurio, può portare a disordini comportamentali ADHD.

bambini esposti a PCB, piombo o mercurio mostrano disattenzione, iperattività, Nei modelli animali, l'esposizione durante lo sviluppo a EDC produce effetti simili. Topi esposti perinatalmente a BPA o metossi cloro hanno mostrato disturbi neurocomportamentali, ansia, apprendimento spaziale e la memoria, minore reattività allo stress, si sono repertati cambiamenti nella funzione dopamina nel midbrain.

Un recente studio ha rivelato che i fattori di stress precoci, come la stimolazione incrociata, possono modulare gli effetti della BPA sul comportamento sociale e sull'ansia

*Horm Behav.* 2010 Nov Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice.

Cox KH<sup>1</sup>, Gatewood JD, Howeth C, Rissman EF. *J neuroendocrinol.* 2012 jan; *endocrine disruptors: a review of some sources, effects, and mechanisms of actions on behavior and neuroendocrine systems* c. frye,<sup>a</sup> e. bo,<sup>b,c</sup> g. calamandrei,<sup>d</sup> l. calzà,<sup>e,f</sup> f. dessì-fulgheri,<sup>g</sup> m. fernández,<sup>e</sup> l. fusani,<sup>h</sup> o. kah,<sup>i</sup> m. kajta,<sup>m</sup> y. le page,<sup>i</sup> h.b. patisaul,<sup>n</sup> a. venerosi,<sup>d</sup> a.k. wojtowicz,<sup>p</sup> and g.c. panzica<sup>b,c,q</sup>

*Environ Health Perspect.* 2012 A Research Strategy to Discover the Environmental Causes of Autism and Neurodevelopmental Disabilities Philip J. Landrigan, Luca Lambertini, and Linda S. Birnbaum

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) interessa l'1,13% (1 di 88) di bambini americani ( CDC 2012 ) e l'ADHD il 14% ( CDC 2005 ,Pastor e Reuben ( Grandjean e Landrigan 2006 ).

Questa suscettibilità ai neurotossici ambientali e' più grande durante le "finestre di vulnerabilità" nella vita embrionale e fetale ( Miodovnik 2011 ).

Studi prospettici hanno collegato comportamenti autistici con esposizioni prenatali a clorpirifos ( Eskenazi et al. 2007 ) e esposizioni prenatali a ftalati ( Miodovnik et al., 2011 ).

Si stima che 25% di tali sindromi sia causato da interazioni tra fattori ambientali e suscettibilità ereditate ( National Research Council 2000 ), Le modifiche epigenetiche dell'espressione genica che si traduce in metilazione del DNA, modificazione dell'istone o variazioni nei livelli di attività di RNA non codificanti (ncRNA) sono la base molecolare di tale interazione gene-ambiente ( Grafodatskaya et al. ).

Diverse evidenze scientifiche riportano l'associazione tra disturbo pervasivo dello sviluppo con l'esposizione prenatale e postnatale a organofosfati, pesticidi organoclorurati, policlorobifenili (PCB), piombo, mercurio e manganese. presenti negli alimenti e sui PM

La sensibilizzazione centrale (CS), semplicemente definita come una risposta amplificata del sistema nervoso centrale per ingresso dalla periferia contribuisce a spiegare aspetti della fisiopatologia di sindrome fibromialgica (FMS), sindrome dell'intestino irritabile, vulvodinia, cefalea, dolore pelvico cronico e altre condizioni sovrapposte (denominati collettivamente sindromi sensibilità centrali, o CSS)

la sensibilizzazione neuronale centrale implica formazioni di nuove connessioni neurali e aumento di LTP (long-term potentiation) dopo continue stimolazioni con possibili alterazione del processo della neurogenesi e plasticità , nell'ippocampo e delle vie cortico limbiche con conseguenze sulla funzione di minore resistenza allo stress , concentrazione , memoria a breve termine.

Grandjean P; Landrigan PJ della Harvard School of Public Health parlavano pandemia silenziosa una serie di danni neuro-psichici da interferenti endocrini (bisfenolo A, Ftalati, diossine, policlorobifenili (PCBs), idrocarburi poliaromatici (PAHs), furani, pesticidi, xenostrogeni) che si starebbero diffondendo, nell'indifferenza generale, interessando ormai almeno il 10 per cento dei bambini la un esempio di "epidemia silenziosa" si e' avuto dal 1940 al 1980, milioni di bambini

americani sono stati esposti a livelli eccessivi di piombo di vernice e benzina, con conseguente riduzione dell'intelligenza media di 2-5 punti di quoziente ( Grosse et 2002

La letteratura sperimentale animale mostra costantemente che la funzione dei sistemi neuroendocrini del cervello possa essere alterata da esposizioni a EDC, meccanismi molecolari sottostanti includono cambiamenti nella espressione di particolari geni e proteine coinvolte nei comportamenti neuroendocrini , funzioni cognitive e affettive.

Dati epidemiologici supportano L'associazioni tra esposizioni a livelli piu' elevati di EDCs e diminuzione di QI, problemi dello sviluppo neurologico, esiti neurocognitivi.

Da ricerche sono emersi effetti sul sistema centrale arginina vasopressina e ossitocina. Questi neuropeptidi sono sintetizzati in neuroni magnocellulari nel PVN e nucleo supraottico vengono rilasciate nella circolazione generale tramite gli assoni nella ghiandola pituitaria posteriore, hanno funzioni comportamentali quali comportamenti sociali .

Gli effetti EDC sulla neuroanatomia e neurochimica dei sistemi di ossitocina e / o vasopressina si sovrappone alla letteratura sugli effetti degli EDC sui comportamenti sociali.

## OBIETTIVI ELEMENTI INNOVATIVI DEL PROGETTO

Lo studio si propone di fornire un contributo conoscitivo sui meccanismi bio-molecolari dell'impatto di esposizioni ripetute a basse dosi di interferenti endocrini, pesticidi e nanoparticelle sul sistema neuro-endocrino-immune

Sulla base degli effetti epigenetici si propone un cambiamento di paradigma nella valutazione tossicologica dei EDC

Scopo della ricerca è di valutare l'impatto di esposizioni croniche a basse dosi di interferenti endocrini, pesticidi e nanoparticelle sul sistema neuro-endocrino-immune

ipotesi di studio verificare:

✓ comuni meccanismi patofisiogenetici di base per sindrome fibromialgica, reazioni di ipersensibilità al farmaco, endometriosi, Sindromi ADHD, Disabilità dello sviluppo neurologico, deficit di attenzione e iperattività nei bambini .

✓ Effetti sulla neuroplasticità del sistema limbico, sui sistemi amigdala-ippocampo, sul sistema dopaminergico sull'HPA axis come risposta adattativa a basse dosi ripetute a stress /sostanze chimiche

ipotesi di studio : L' amigdala è coinvolta in meccanismi di protezione relativi a minacce chimiche , immunologiche oltre che psicologiche .

✓ Diversi studi riportano una associazione tra endometriosi e fibromialgia :

✓ In Pazienti con endometriosi spesso coesiste dolore cronico, aumentata percezione del dolore, minore resistenza allo stress, condizioni autoimmuni. (J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013):ipotiroidismo, , sindrome da fatica cronica, malattie

autoimmuni, allergie e asma sono significativamente più comuni nelle donne con endometriosi rispetto alle popolazione di donne USA . Hum Reprod. 2002

Occorre verificare l'ipotesi se l' input nocicettivo persistente dai tessuti endometriosici porta a sensibilizzazione centrale oppure verificare se le due sindromi abbiano una comune patogenesi (disequilibrio neuroendocrino-immunologico)

✓ Definire Biomarkers di biaccumulo di EDC

Un settore importante che richiede una ricerca ampia e attenta è quella di valutare biomarkers di accumulo e di effetto delle miscele di EDC.

Gli EDC sono un problema globale per tutti gli esseri umani. Gli EDC Si diffondono con le correnti d'aria con l'acqua, attraverso il consumo di specie migratorie che trascorrono parte della loro vita nelle regioni contaminate, attraverso il consumo di alimenti.

Dato che gli esseri umani sono in cima alla catena alimentare, si potrebbe spiegare l'aumento dei casi di endometriosi, obesità, diabete e tumori

## **MATERIALI E METODI**

### **DESCRIZIONE ANALITICA DEL PROGETTO**

Arruolamento pazienti. Saranno inclusi nello studio, su base consecutiva, n. 200 soggetti adulti

Lo studio si propone di analizzare diverse categorie di marcatori biologici , in un gruppo di 200 pazienti selezionati nella popolazione italiana indirizzati dai Servizi o da specialisti di Medicina Ambientale sul territorio nazionale

I pazienti dovranno tutti essere forniti di diagnosi clinica di fibromialgia endometriosi definita secondo criteri attualmente condivisi dalla letteratura medica endometriosi

La raccolta dei dati anamnestici, malattie e terapie pregresse, abitudini e stile di vita, esposizione ad inquinanti, ecc., sarà eseguito a cura del personale clinico responsabile.

L'attività laboratoristica sarà eseguita presso il Dipartimento di Luigi Atzori

Documentazione di garanzia (consenso informato). I soggetti arruolati saranno istruiti dal clinico responsabile Dott Conte delle motivazioni dello studio, e firmeranno un consenso informato, dopo lettura della nota informativa al paziente, effettuata con l'assistenza del clinico responsabile. Compileranno poi una scheda informativa anamnestica, sempre assistiti dal clinico di riferimento.

L'Istituto di sarà il detentore dei dati personali, e l'unico responsabile dell'associazione dei campioni con i nominativi.

Lo studio, della durata prevista di 12 mesi, prevede la raccolta di un solo prelievo di sangue venoso in condizioni basali.

I campioni saranno conservati opportunamente, per un massimo di anni 2.

## METODI

Il primo step della ricerca consiste in uno studio caso-controllo di metabolomica

Questa tecnologia consiste di due fasi sequenziali:

- una tecnica sperimentale, basata su spettrometria di massa o spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR)
- l'analisi multivariata dei dati.

Con l'approccio di metabolomica intendiamo proseguire il lavoro già INIZIATO *Nei precedenti studi presso Department of Biomedical Sciences, University of Cagliari* [\*int j rheum dis.\*](#) 2015 nov 20. *plasma phospholipase,  $\gamma$ -cehc and antioxidant capacity in fibromyalgia.*

[\*plos one.\*](#) 2014 sep 19 *metabolomics analysis and modeling suggest a lysophosphocholines-paf receptor interaction in fibromyalgia.* [\*caboni p<sup>1</sup>, liori b<sup>1</sup>, kumar a<sup>2</sup>, santoru ml<sup>3</sup>, asthana s<sup>3</sup>, pieroni e<sup>4</sup>, fais a<sup>1</sup>, era b<sup>1</sup>, cacace e<sup>5</sup>, ruqqiero v<sup>5</sup>, atzori l<sup>3</sup>.\*](#)

*Su una trentina di ammalati di FMS, si era concluso per un aumento di lysoPCs isofosfocoline PC(14:0/0:0) e PC(16:0/0:0) , elevati Livelli di sPLA fosfolipasi , nei casi gravi di FMS si è rilevato una diminuzione dei livelli di fattore di attivazione piastrinica Acetil Hydrolase (PAF-AH) e diminuzione della capacità totale antiossidante [TAOC]*

*nella FMS si ha una perossidazione lipidica che produce diversi tipi di prodotti ossidativi, come lysophosphocolines (lysoPCs). (La lecitina colesterolo acil transferasi (LCAT) e fosfolipasi A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>s) sono coinvolti nella produzione di lysoPC nel plasma)*

*La affinità del LysoPC verso PAFr (Attraverso la modellazione, molecolare si è dimostrato che le lysophosphocolines hanno una struttura simile al PAF), supportano l'ipotesi che questi leganti sono in grado di indurre lo stato di attivazione del recettore PAF Platelet Activating Factor e quindi avviare la cascata di trasduzione del segnale attraverso l'accoppiamento con proteine G-Pafr.*

*lyso PC (14:00 / 00:00) e PC (16:00 / 00:00), possono avere una funzione PAF-like, attivando PAFr, il sistema paf / pafr gioca un ruolo nel modulare la segnalazione del dolore e allodinia*

*Questo approccio metabolomica, suggerirebbe un possibile ruolo lysoPCs lisofosfoline nella patogenesi della sindrome fibromialgica.*

*Ovviamente i dati necessitano di essere ulteriormente convalida.*

Dopo questo primo step alla luce dei risultati seguirà l'integrazione dei dati di diverse biotecnologie Omics: Whole exome sequencing NGS-based, Abductomics , Studio delle dinamiche mitocondriali , Proteomica funzionale-interattomica, micro RNA extracellulari circolanti.

ACQUISIZIONE DEL PARERE DEL COMITATO DI BIOETICA

## **RISULTATI ATTESI IMPATTI PREVISTI E RICADUTE APPLICATIVE**

Dai risultati dello studio sono attesi contributi conoscitivi utili per l'intero settore della medicina ambientale in particolare in relazione alla identificazione di biomacatori specifici ed affidabili di danno ossidativo, del bilancio energetico cellulare, disfunzione mitocondriale secondaria alterazioni epigenetiche come meccanismo centrale di malattie neuro endocrine ambientali

L'individuazione di marcatori molecolari a bassi livelli di esposizione a interferenti endocrini, biomarkers di disfunzione mitocondriale secondaria potrà offrire uno strumento prezioso per la prevenzione ed il trattamento di tali patologie

L'analisi dei risultati , la correlazione tra dati clinici e i dati di biologia molecolare darà un contributo alla prevenzione da rischio chimico-tossicologico e cancerogenesi

Le indagini di Epidemiologia tradizionale non consentono di indagare all'interno della "scatola nera", non permettono cioè di caratterizzare le popolazioni in base alle variazioni interindividuali di suscettibilità. Il presente progetto di epidemiologia molecolare, associando al disegno dello studio epidemiologico il contributo del laboratorio, darà un contributo conoscitivo nel:

- Definire biomarcatori precoci di esposizione (biomarkers di dose di bioaccumulo )
- Identificare gruppi ad alto rischio (biomarkers di suscettibilità)
- Individuare indicatori precoci di malattia (biomarkers di effetto)
- Studiare le basi biochimiche molecolari delle sindromi in oggetto ,

La metabolomica puo' contribuire integrando i dati con altre omics (biologia dei sistemi, genomica, proteomica adductomica)

All' obiettivo della cosiddetta medicina di precisione personalizzata;

alla caratterizzazione delle alterazioni metaboliche che sono alla base della Sindromi in oggetto;

alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici;

alla scoperta di biomarcatori per la diagnosi e monitoraggio delle terapie;

La analisi metabolomica sui controlli sani ( non affetti da malattie croniche e che seguono stile di vita e alimentare biologico vegetariano) potrebbe essere un modello per la nutrieigenomica cioe' lo studio di alimenti e nutrienti e dei loro effetti sulla salute umana attraverso modifiche epigenetiche

La Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals (2015) nelle conclusioni sottolinea l'urgenza di approfondire gli studi sugli EDC perche gli EDC sono un problema globale e tutti gli esseri umani sono esposti.

*There is a common misperception that the problem of EDCs is limited to developed countries. The spread of environmental chemicals by air and water currents, through consumption of migratory species that spend parts of their lives in contaminated regions, and through consumption of imported processed foods means that EDCs are a global problem and that all humans are exposed.*

*A new international guide published in collaboration between the Endocrine Society and IPEN (<http://www.endocrine.org/edcguide>) addresses the impact of EDCs in developing countries. The World Health Organization's recent report also tackles this topic*

*. Given that humans are at the top of the food chain, consuming a chemical-laden diet, this could potentially explain the increases in obesity, diabetes, and cancers, which are rising at rates inconsistent with genetic drift. Thus, EDCs are a global problem that requires regulation based on precaution and solid science.*

*We suggest that emphasis should be placed on training new researchers in the field and enhancing career development opportunities for early-stage investigators.*

In sintesi il consenso scientifico conclude che e' necessario . essendo gli EDC un problema globale sostenere la ricerca per comprendere appieno l'impatto degli EDC come emergenza sulla salute della popolazione, tali studi potrebbero chiarire l'aumento di molte patologia come endometriosi , Adhd, obesità, diabete e tumori.

***DOTT .GIACOMO RAO***

***Specialista in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare***

***Specialista In Medicina Legale e delle Assicurazione***

***Dirigente Medico Sovrintendenza Sanitaria Centrale***

***Settore Prevenzione Ricerca***

***Direzione Generale INAIL***

***Ple Pastore 6 00144 Roma***

***tel. 06 54873735 E- Mail [g.rao@inail.it](mailto:g.rao@inail.it)***

***339 8790609 3296723074***

***PEC: [giacomorao@pec.it](mailto:giacomorao@pec.it)***