

Endocrine Disruption of Brain and Behaviour

(Interferenze Endocrine Neurocomportamentali)

Rapporto tra donne e uomini soggetti a patologie neurologiche e psichiatriche

Table 1

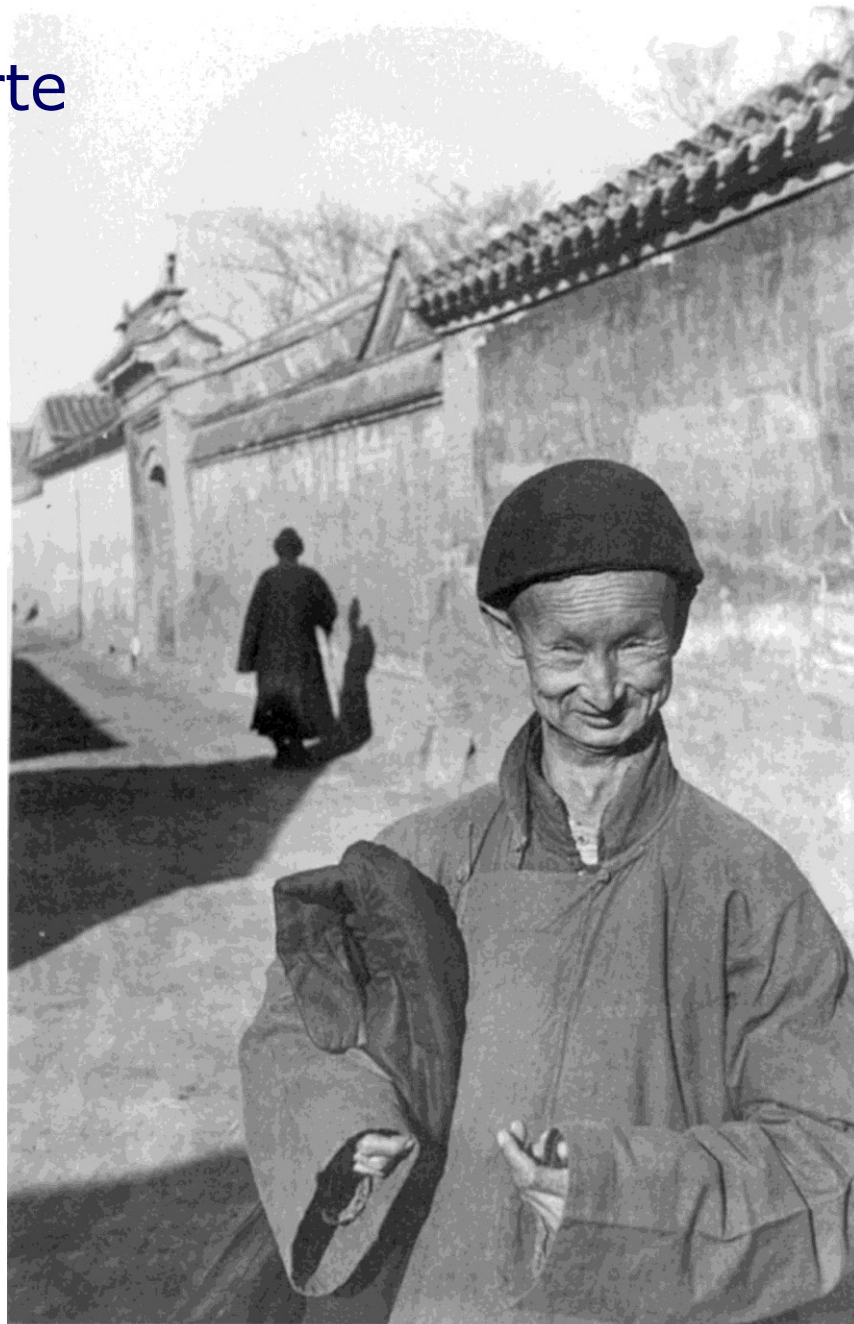
Ratios for women over men suffering from a selection of neurological and psychiatric diseases

Disease	Percent women: percent men
Rett syndrome	100:0
Postoperative hyponatremic encephalopathy with permanent damage or death	96:4
Anorexia nervosa	93:7
Lymphocytic hypophysitis	90:10
True (central) precocious puberty	90:10
Hypnic headache syndrome	84:16
Bulimia	75:25
Senile dementia of the Alzheimer type	74:26
Multiple sclerosis	67:33
Anxiety disorder	67:33
Posttraumatic stress disorders	66:34
Dementia	64:36
Unipolar depression, dysthymia	63:37
Whiplash	60:40
Severe learning disability	38:62
Substance abuse	34:66
Stuttering	29:71
Schizophrenia	27:73
REM sleep behavioral disorder	24:76
Male-to-female versus female-to-male transsexuals	28:72
Dyslexia	23:77
ADHD	20:80
Autism	20:80
Sleep apnoea	18:82
Kallmann syndrome	17:83
Rabies	13:87
Gilles de la Tourette	10:90
Kleine–Levin syndrome	0:100

For references see [98].

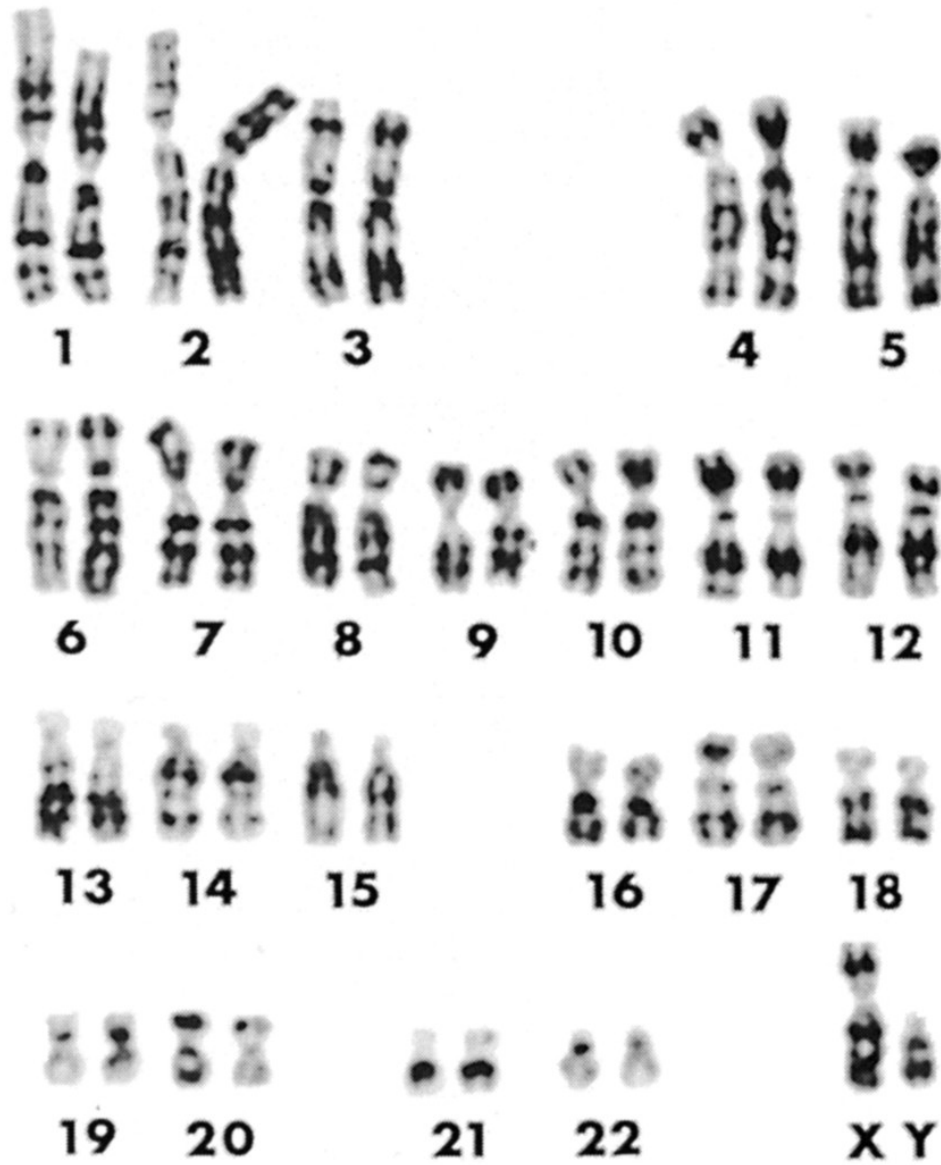
- Ormoni, sviluppo, differenziamento
- Meccanismi di azione degli ormoni steroidei
- Alterazioni ormonali: effetti comportamentali
- Dimorfismo sessuale nel sistema nervoso

Un eunuco della corte imperiale cinese



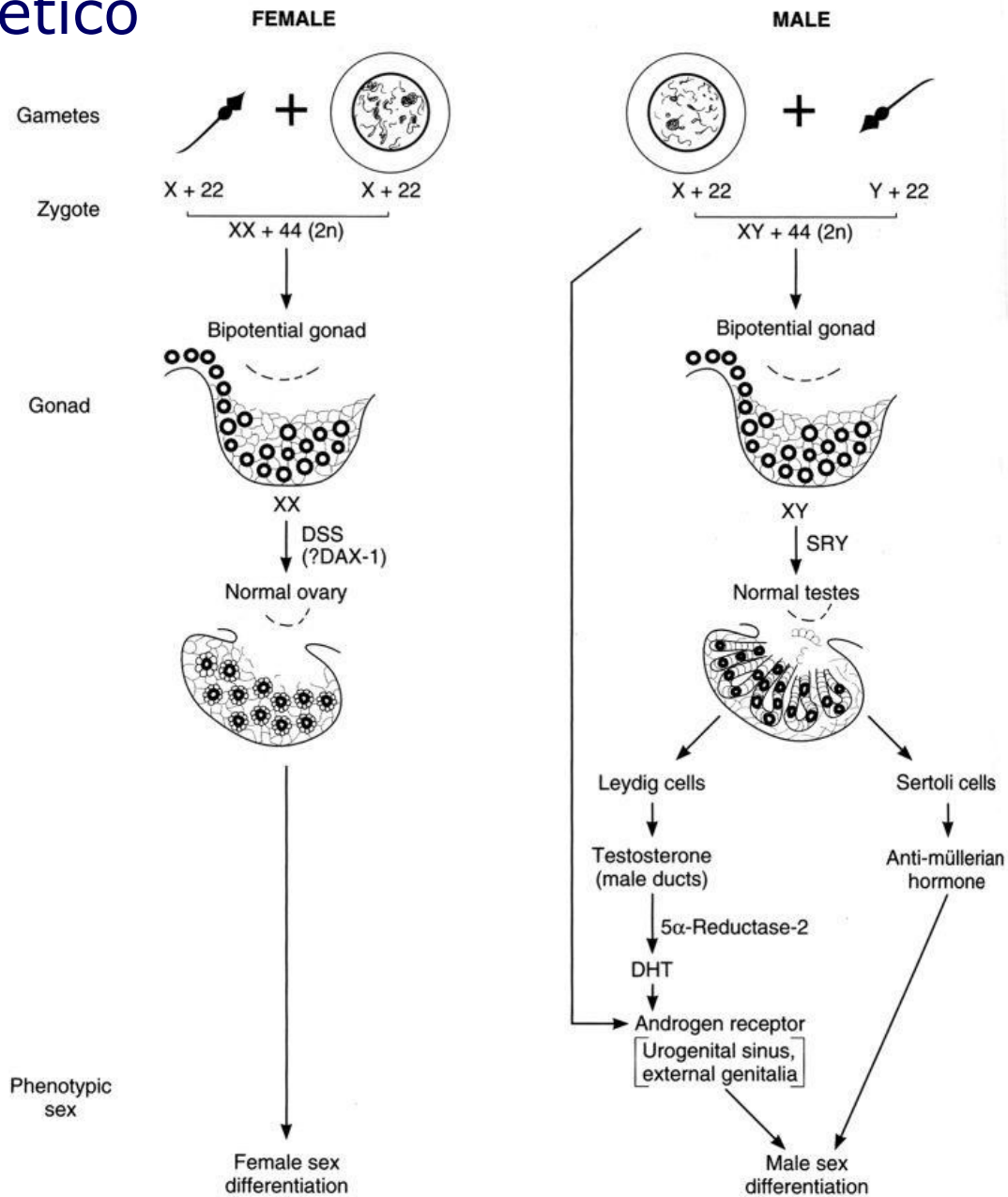
Henri Cartier-Bresson, 1949

Sesso genetico

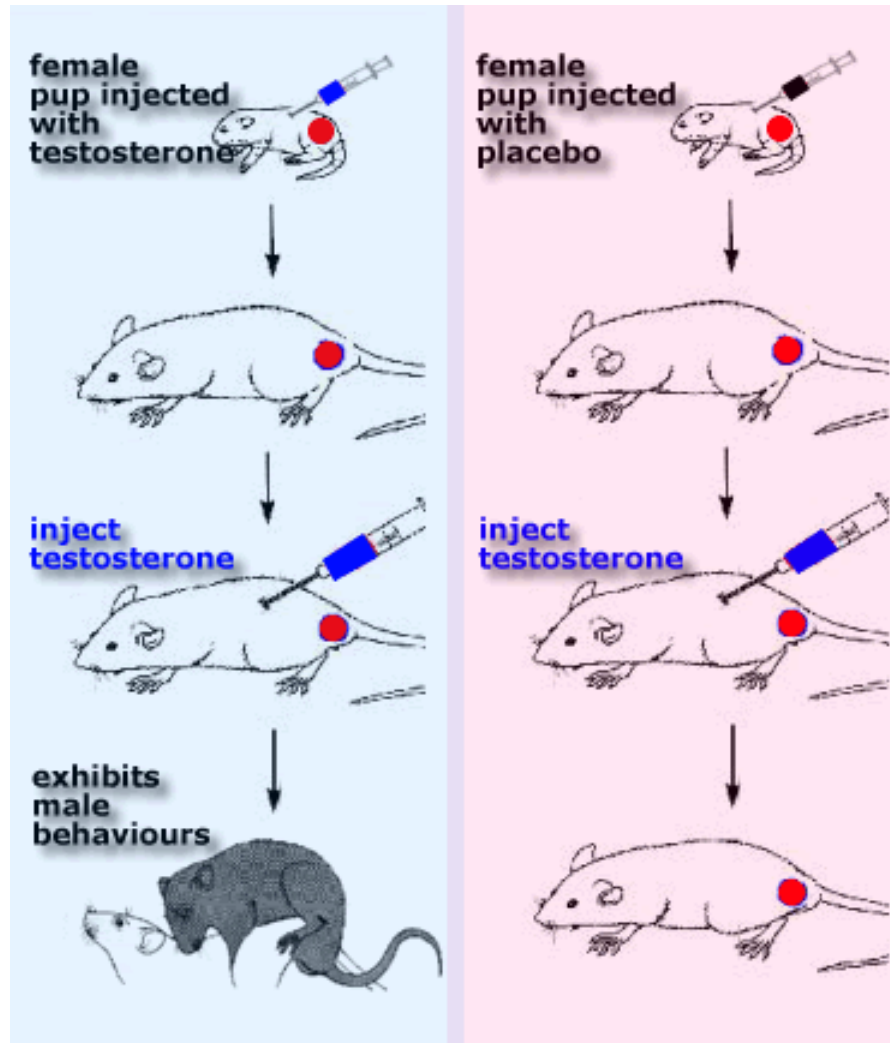


un cariotipo umano

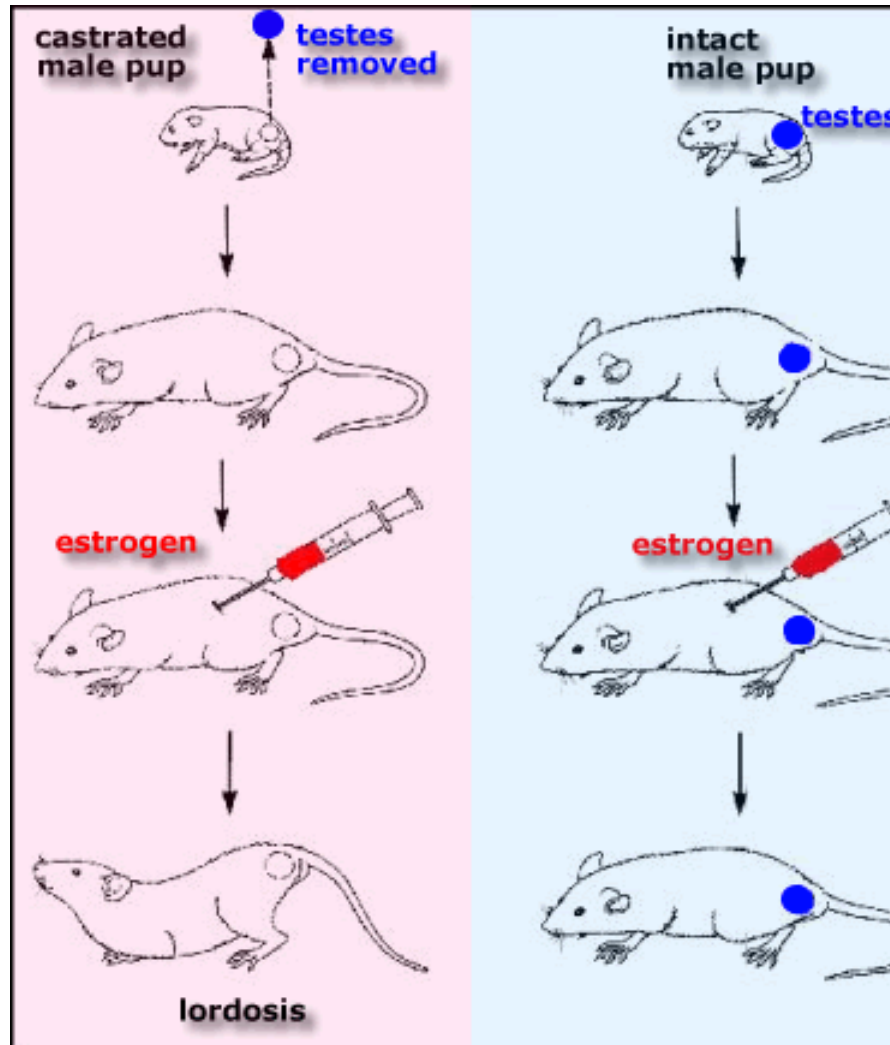
Sesso gametico



Mascolinizzazione

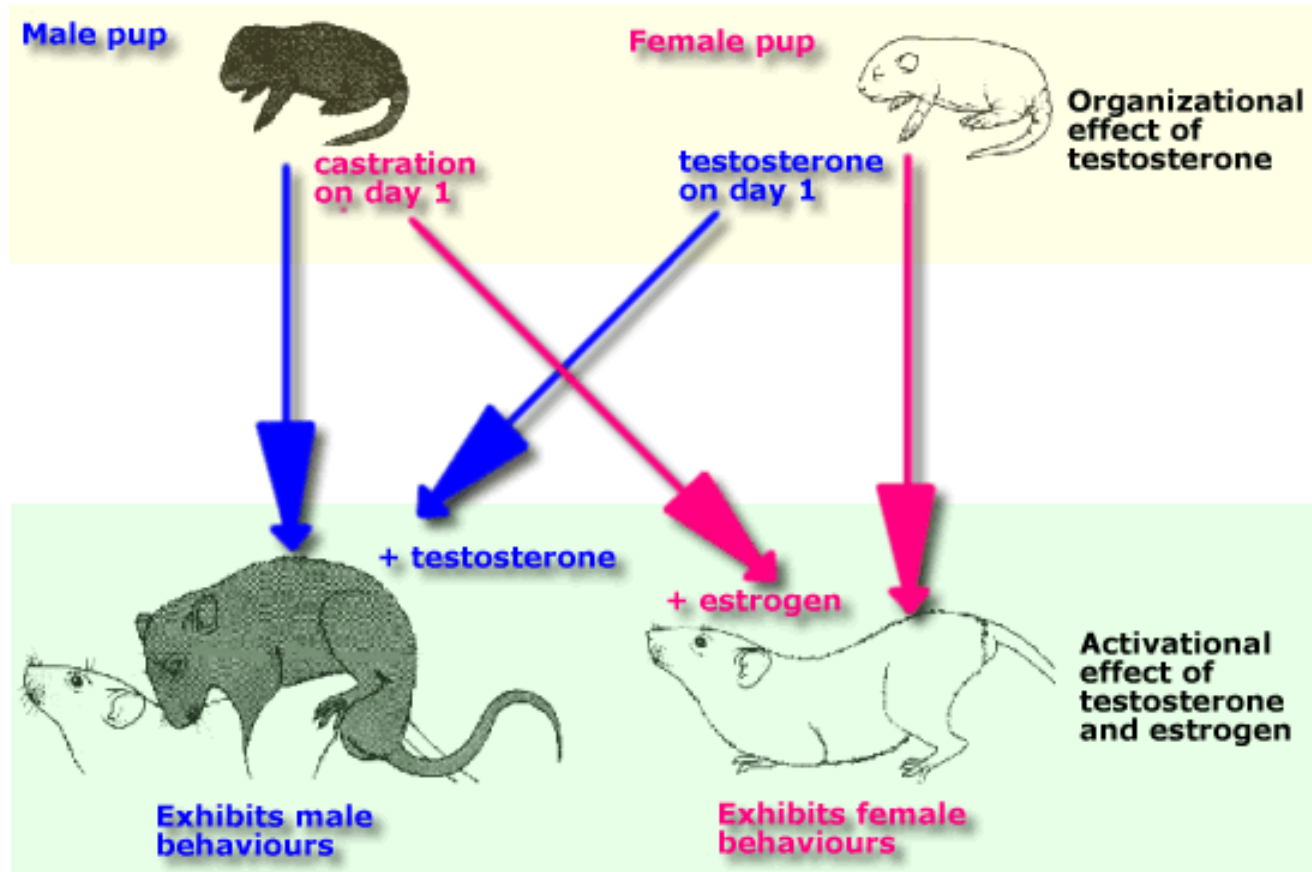


Defemminizzazione



Schema differenziamento sessuale

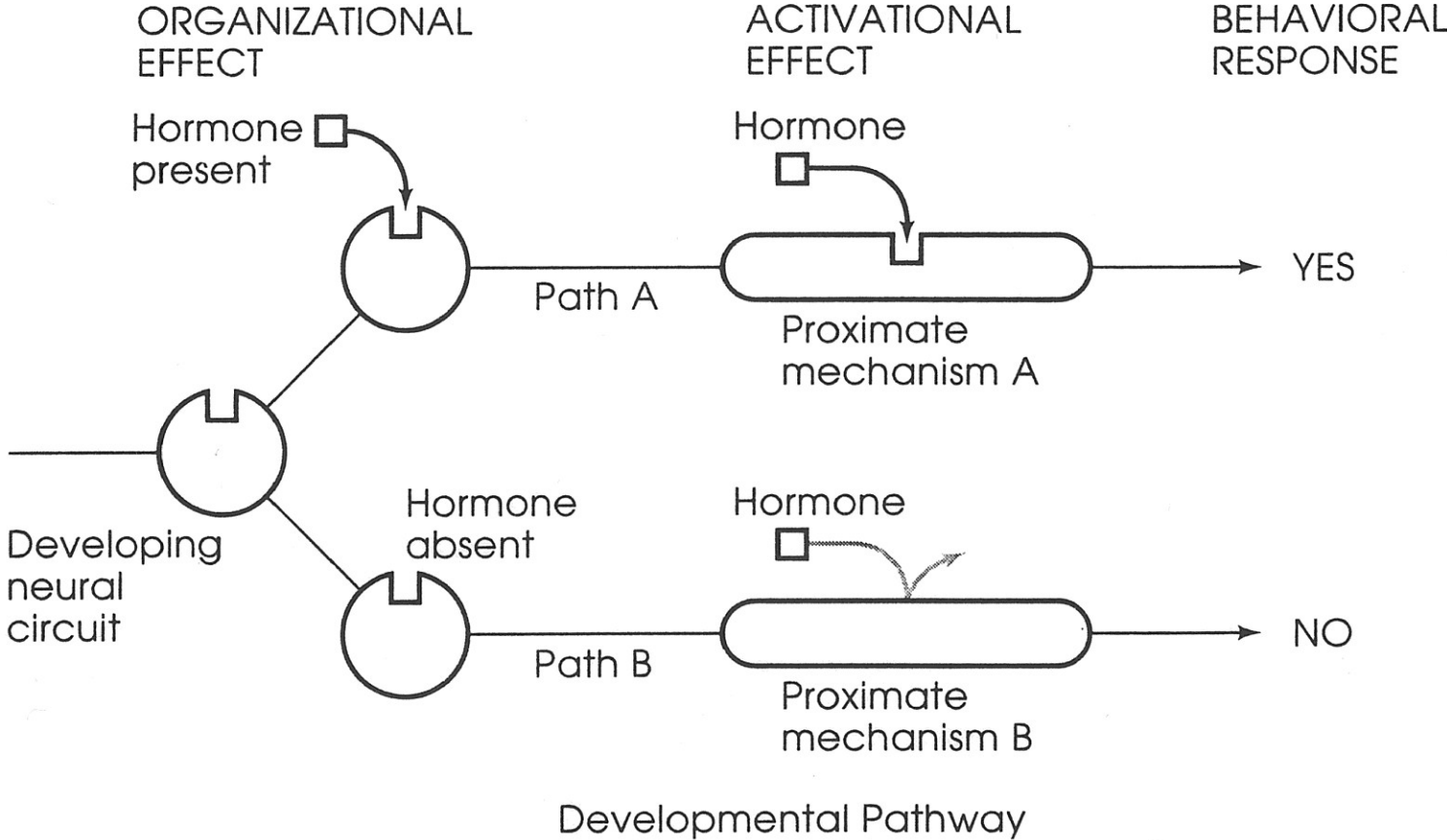
Testosterone masculinizes and defeminizes rat brain



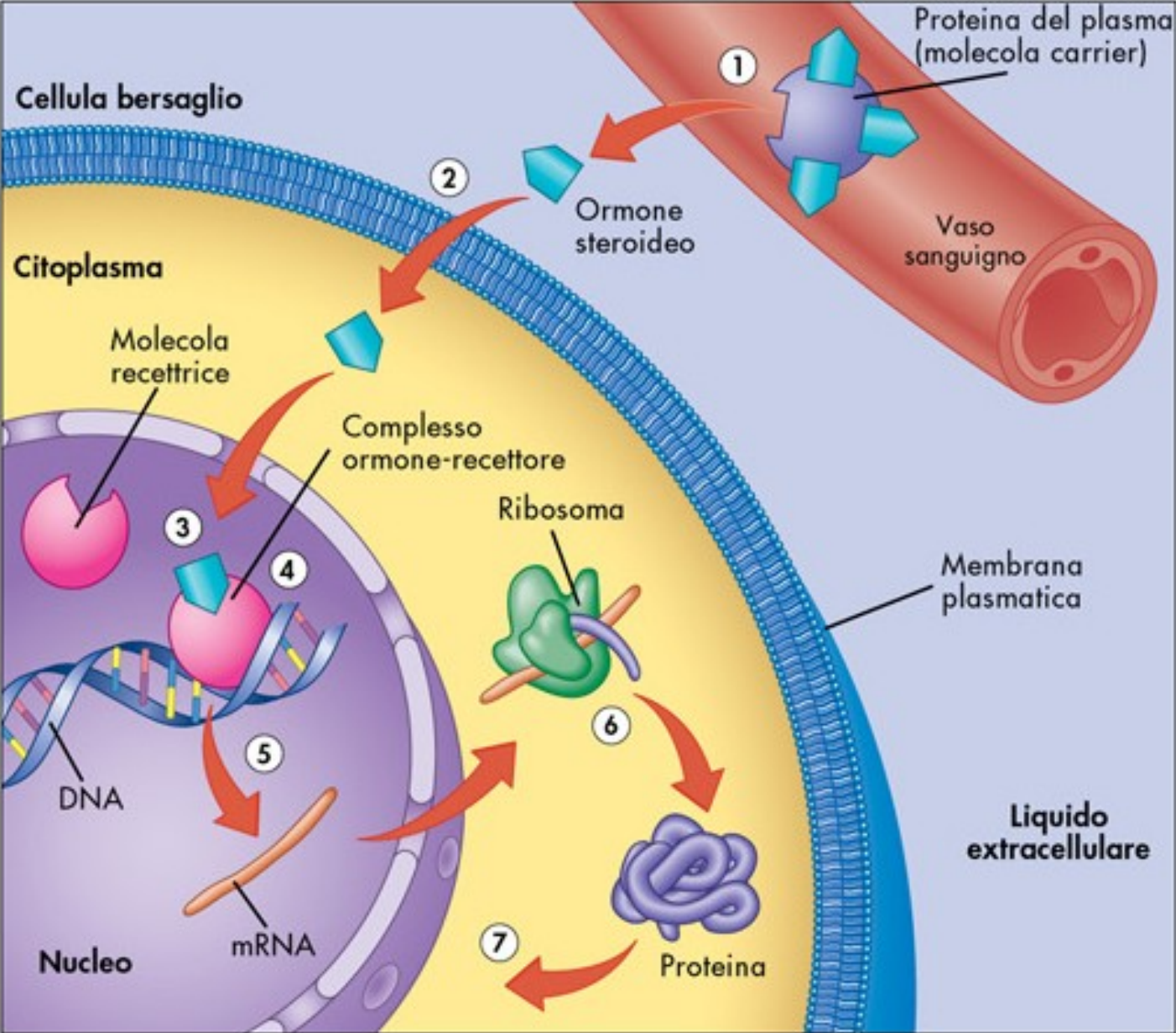
Differenziamento sessuale del comportamento (Phoenix et al., 1959)

Durante lo sviluppo, gli ormoni gonadici organizzano in modo permanente il differenziamento dei centri nervosi che controllano i comportamenti specifici di ciascun sesso (effetto *organizzativo*);
nell'adulto, gli ormoni gonadici agiscono sui centri nervosi sessualmente dimorfici per attivare i comportamenti sessualmente specifici (effetto *attivazionale*).

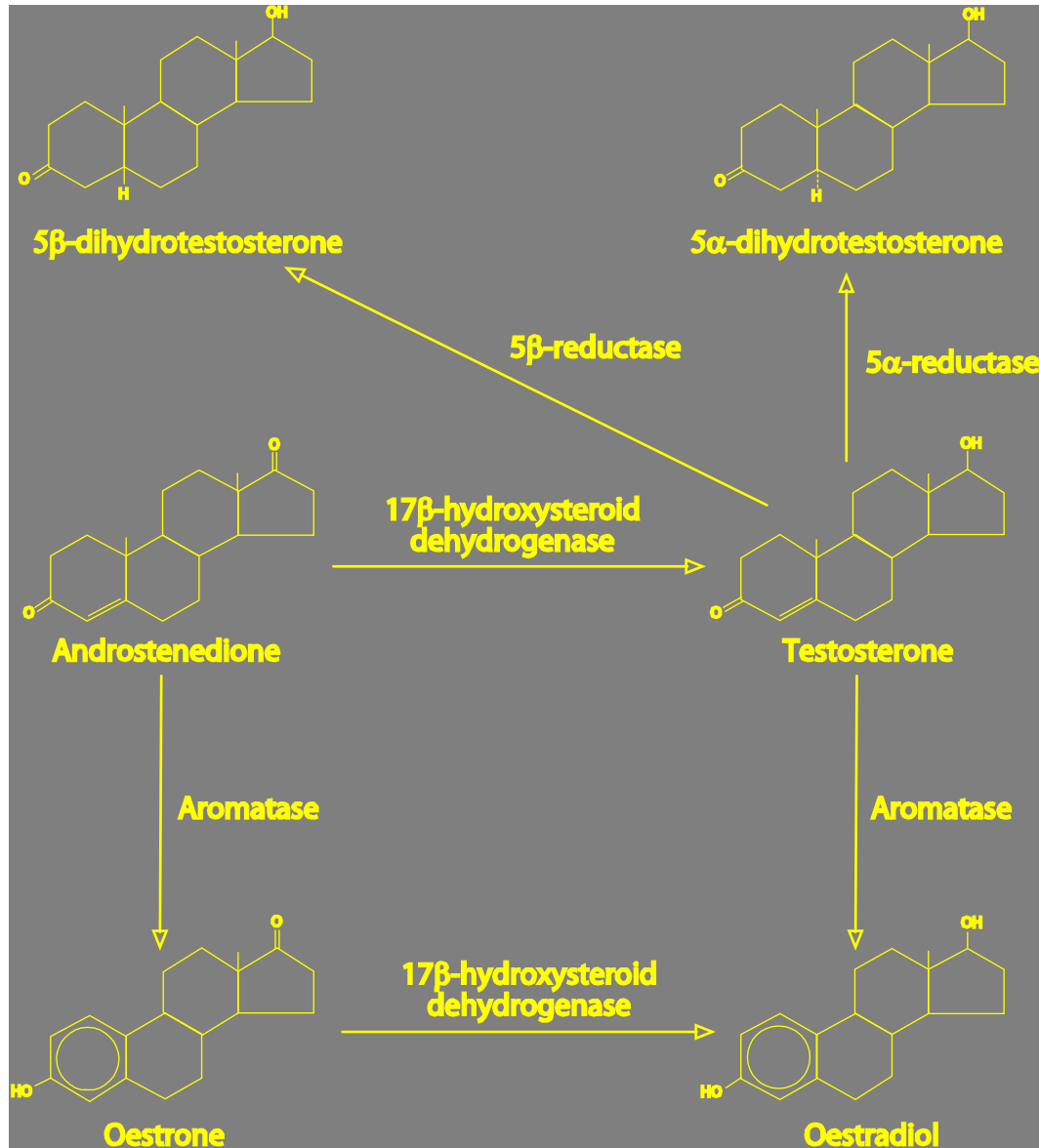
Organizzazione e attivazione: il sesso neutro



Azione degli ormoni steroidei



Formazione degli steroidi androgeni e estrogeni



Xenoestrogeni

- Classe eterogenea di interferenti endocrini che mimano l'azione degli estrogeni
- Robuste correlazioni tra contaminazione dell'ambiente e alterazioni fenotipiche nella fauna e nell'uomo
- Numerosi studi sperimentali che dimostrano effetti sulle funzioni riproduttive nella fauna acquatica

tuttavia...

- Poche dimostrazioni sperimentali di effetti nei mammiferi *alle concentrazioni ambientali*

Critiche sugli effetti sperimentali degli xenoestrogeni

I composti hanno ulteriori effetti non estrogenici

Effetti tossici multipli e difficoltà di generalizzare gli effetti degli xenoestrogeni.

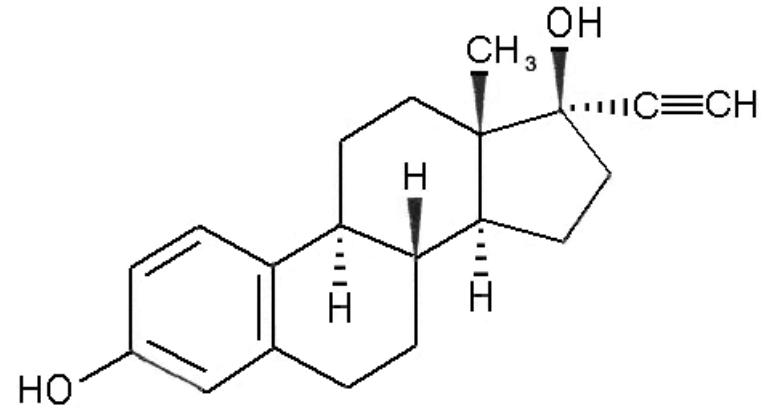
Trattamenti che non riproducono un'esposizione ambientale

Le modalità di somministrazione, il periodo, la durata, e le dosi del trattamento differiscono da una esposizione dovuta a contaminazione ambientale.

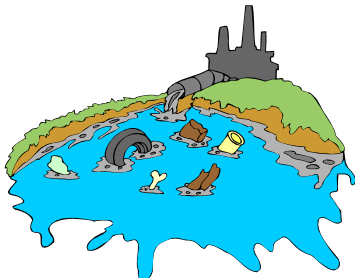
Cosa succede quando gli animali assumono oralmente concentrazioni molto basse di estrogeni esogeni durante l'intero periodo dello sviluppo?

1: Xenoestrogeno 'puro'

Etinilestradiolo (EE2)



Pillola anticoncezionale



Comune contaminante delle acque superficiali

2: Trattamento 'simil-ambientale'

Ratto Sprague-Dawley



VIA DI ENTRATA

orale



alla madre

diretta

PERIODO

concepimento

nascita

svezzamento

puberta'

Clinica

= 400 ng/kg/d (EE400)

DOSE

Ambientale

= 4 ng/kg/d (EE4)

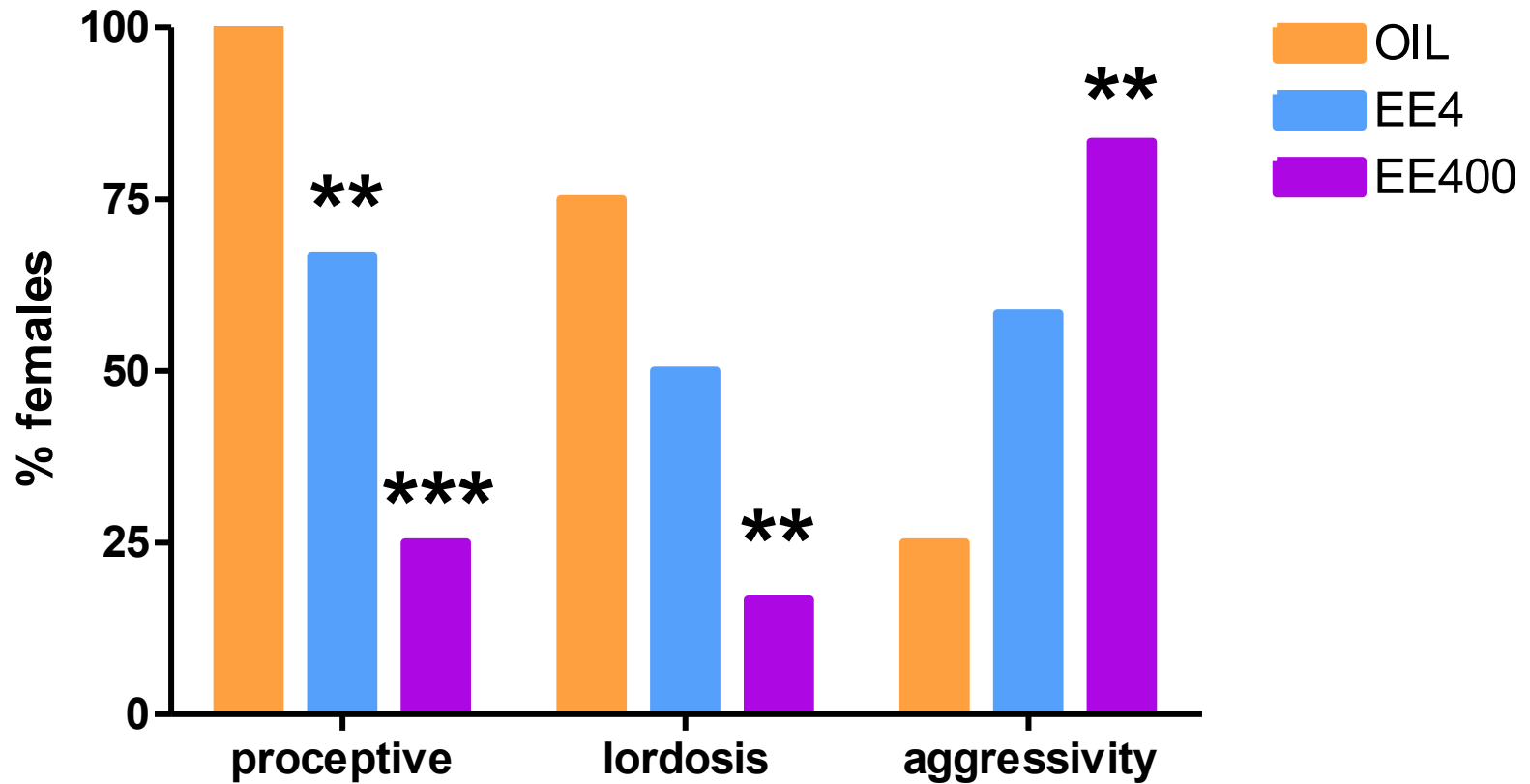
Controllo

= veicolo (OIL)

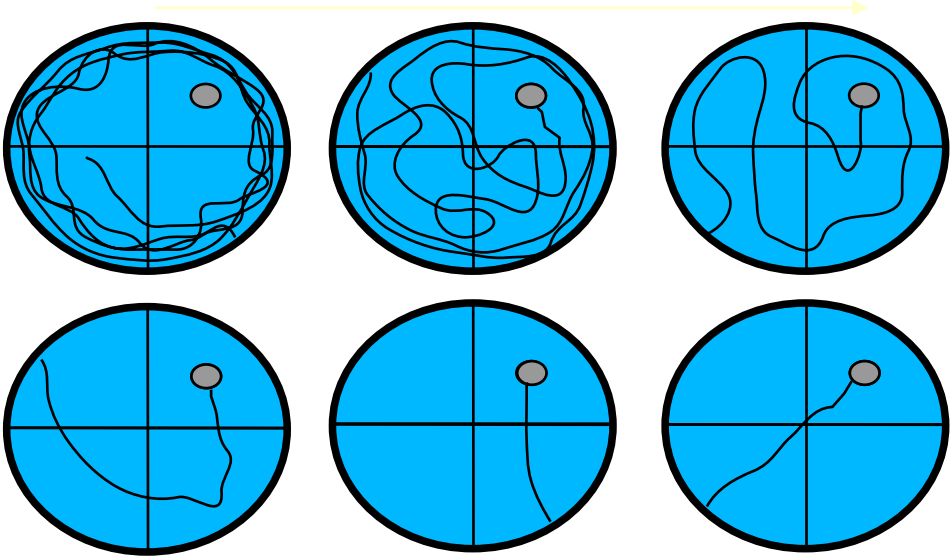
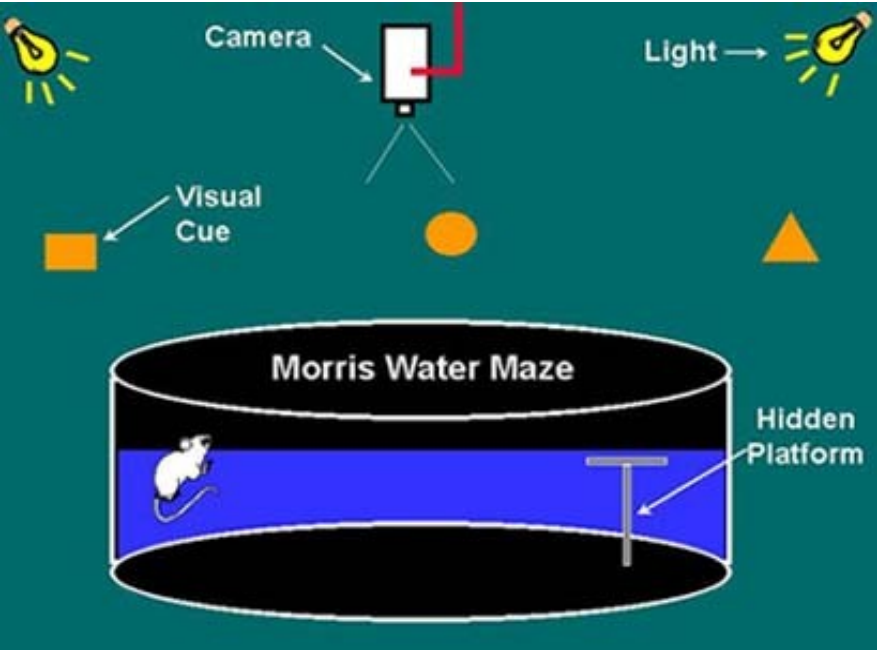
Effetti dell'esposizione a xenoestrogeni su:

- Sviluppo
- Comportamento sessuale femminile
- Fertilità e fecondità delle coppie
- Apprendimento spaziale nei maschi

Effects of EE2 on female sexual behaviour



Morris Water Maze

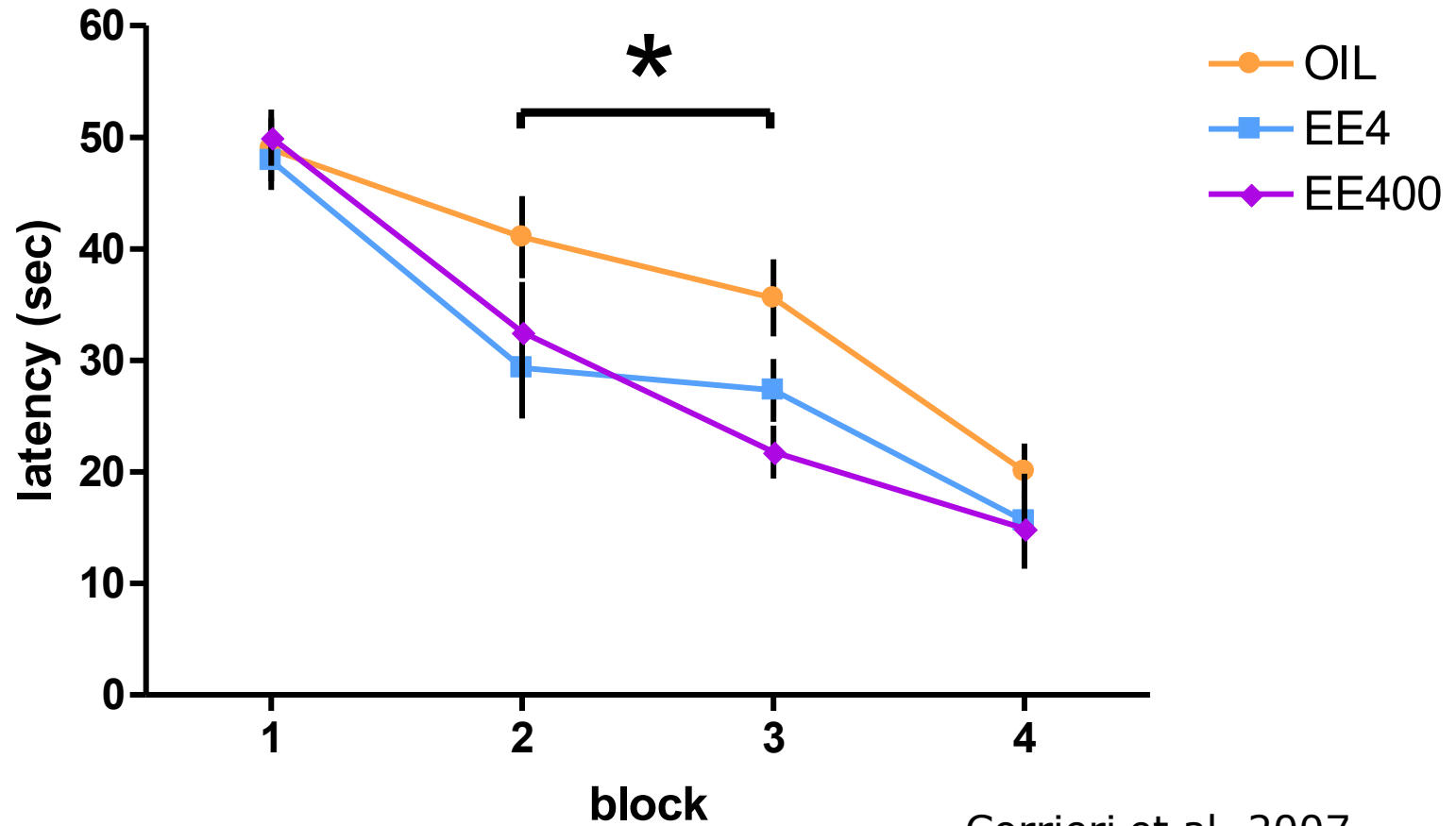


Water Maze Protocol – test spaziale

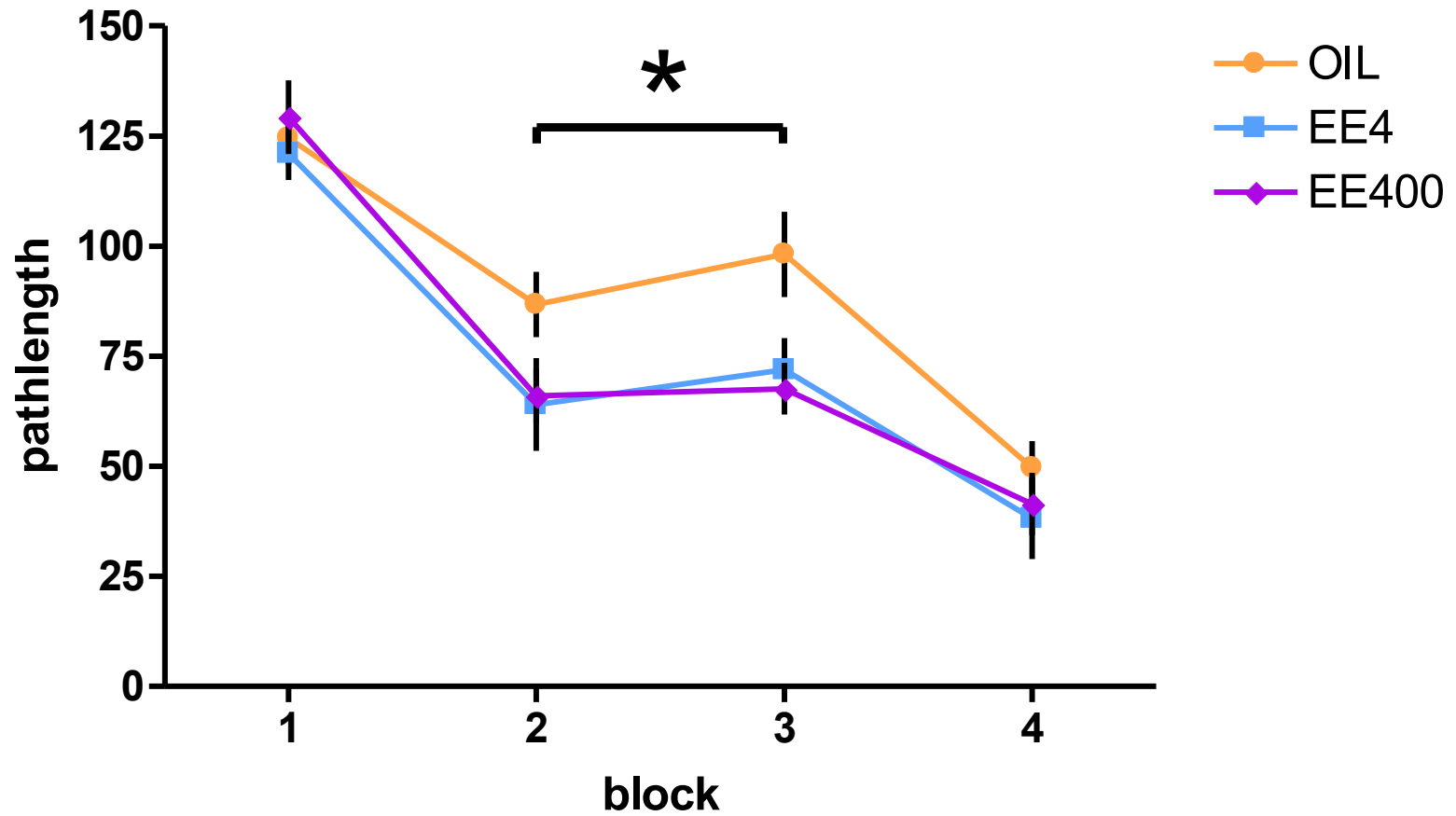
(addestramento con la piattaforma sommersa)



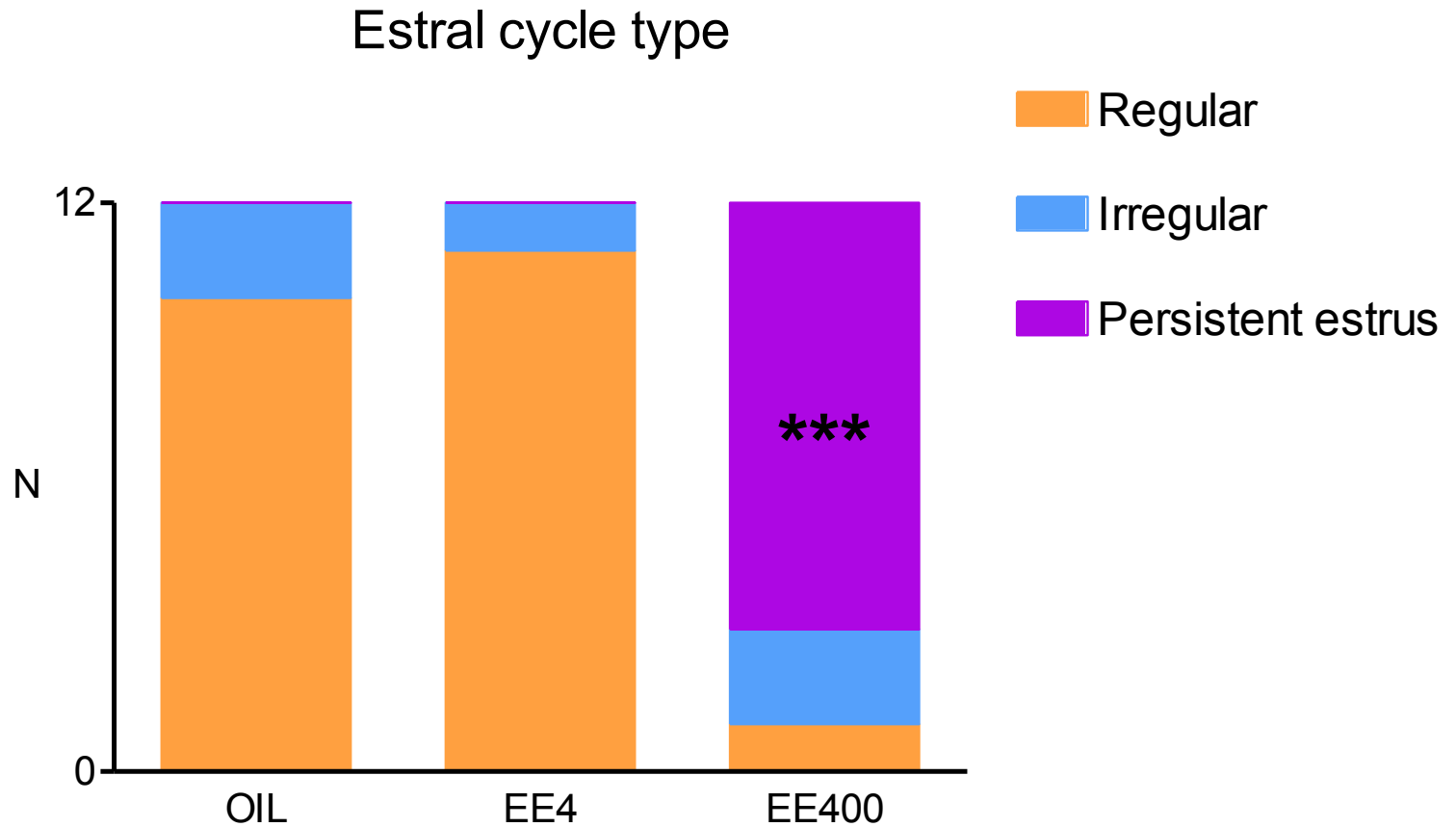
Escape latency in EE2 treated males



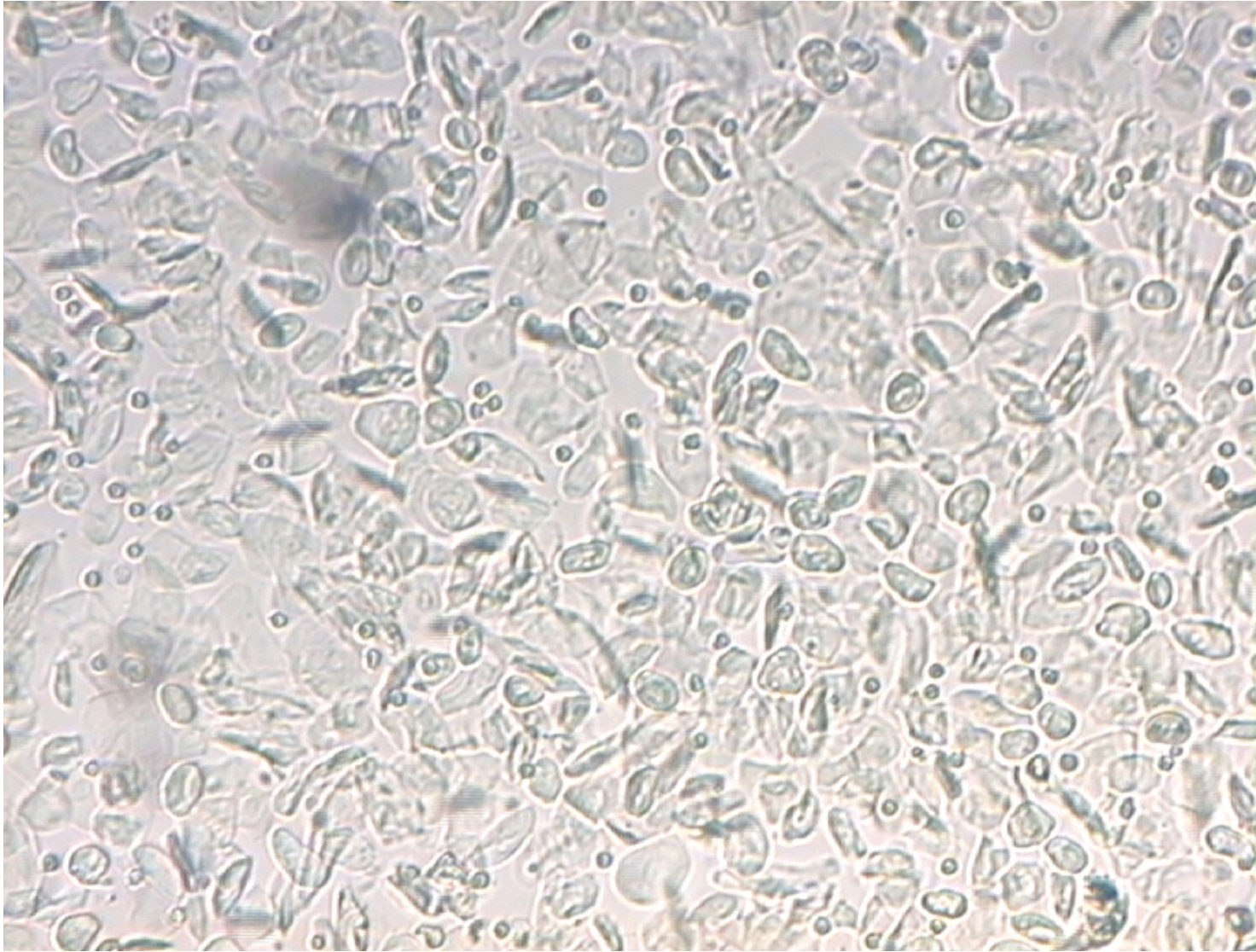
Escape pathlength in EE2 treated males



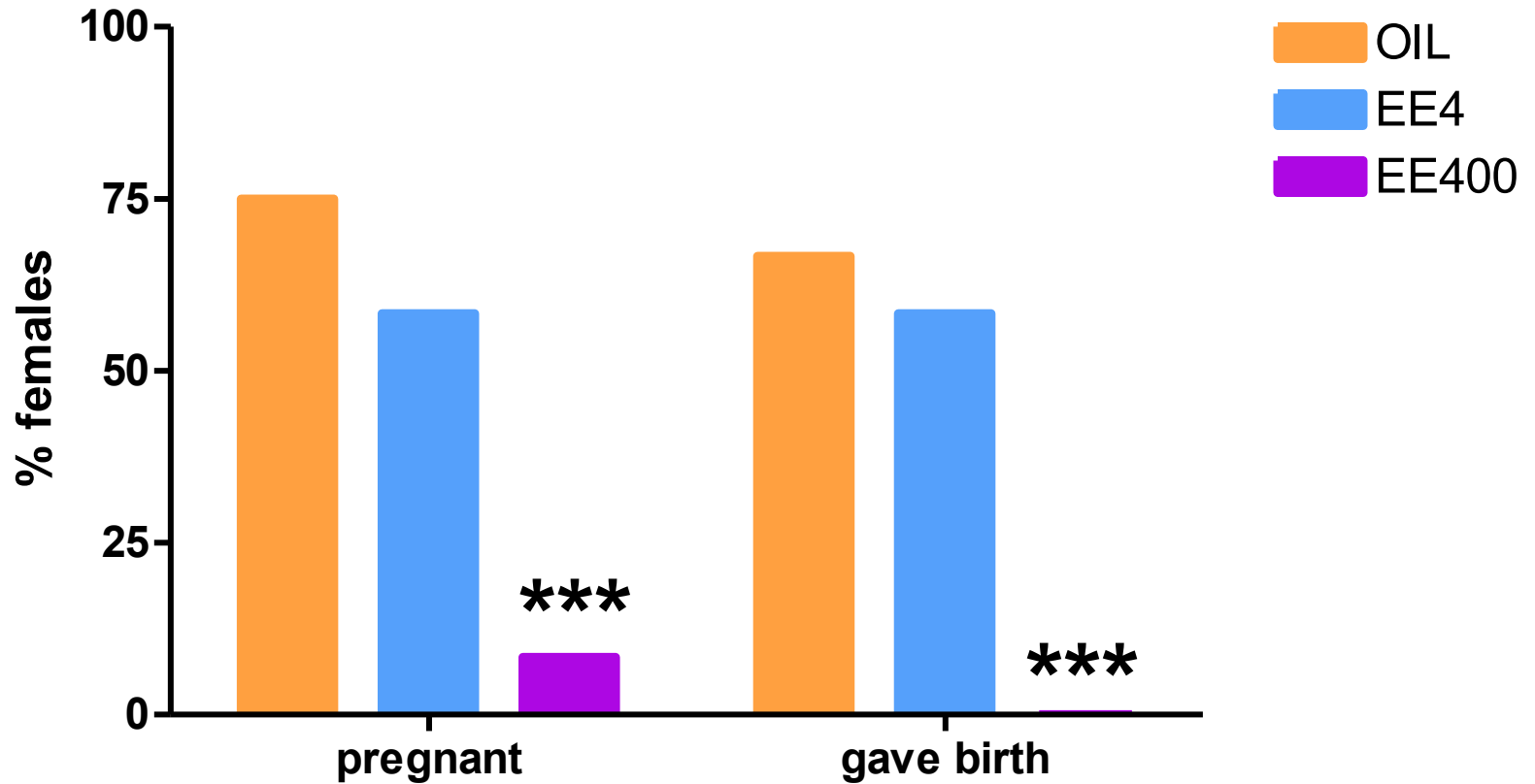
Effects of EE2 on the estral cycle



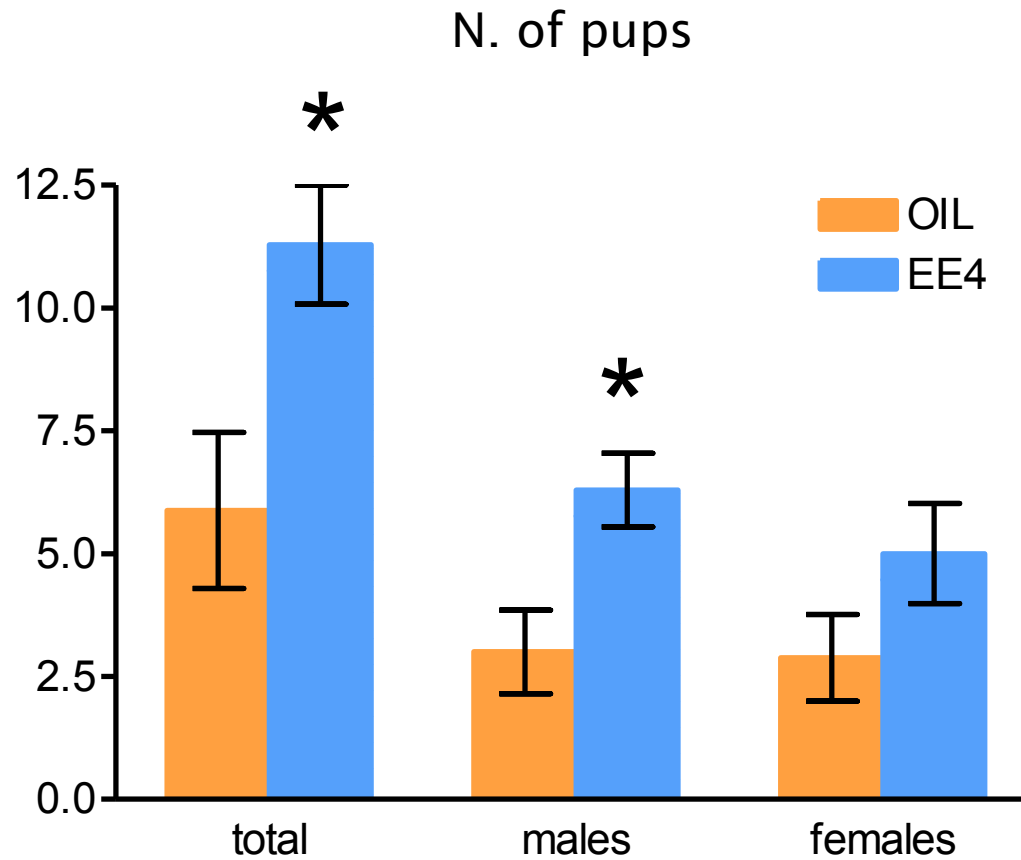
Effects of EE2 on the estral cycle



Effects of EE2 on reproduction of treated pairs



Effects of EE2 on F2 at PND2



Effetti dell'esposizione a xenoestrogeni

- Sviluppo apparentemente normale
- Comportamento sessuale femminile severamente alterato
- Apprendimento spaziale alterato nei maschi
- Sterilità completa (EE400) o fecondità alterata (EE4)