

## Curve non monotoniche nella caratterizzazione del pericolo

E. Testai

Istituto Superiore di Sanità, Department of Environment and Primary Prevention Mechanisms of Toxicity Unit, Rome, Italy

Il paradigma della tossicologia e della valutazione del rischio è che la risposta di un organismo a una sostanza chimica aumenta/diminuisce proporzionalmente alla dose di esposizione. Questo determina una relazione dose-risposta monotonica, nella quale l'effetto aumenta (o diminuisce) nell'intervallo di dosi possibili senza cambiare direzione. Per le sostanze chimiche senza potenziale genotossico esiste una dose soglia al di sotto della quale non ci sono effetti avversi. Tuttavia esiste la possibilità che si ottengano curve dose risposta non monotoniche (NMDR). Una relazione dose-risposta è non-monotonica quando la pendenza della curva cambia segno nel range di dosi esaminato. Il caso degli elementi essenziali con curve dose risposta ad U è ben noto: gli effetti dovuti alla loro carenza possono essere anche più severi di quelli dovuti ad un eccesso. Altri casi di non linearità sono comuni in tossicologia: il comportamento tossicocinetico può essere causa di NMDR se il meccanismo di azione è dipendente dalla concentrazione al bersaglio. NMDR possono essere osservate in studi nei quali le dosi più alte alterano il modello sperimentale (cellula, organo o animale), diminuendo la risposta del sistema. Questo avviene quando dosi citotossiche sono testate in studi *in vitro* o *in vivo*, quando si usano dosi eccessivamente tossiche per gli animali. Lo stesso può accadere per la formazione di aggregati, colloidali o micelle della sostanza da testare o per mancanza di solubilità ad alte concentrazioni: si riduce la biodisponibilità, diminuendo la tossicità visibile alle dosi più basse. Questi fenomeni possono contribuire e generare NMDR solo apparenti. La discussione sulle NMDR è particolarmente accesa relativamente al problema dei cosiddetti interferenti endocrini (ED). Molte sostanze chimiche possono interferire con uno o più stadi che regolano il funzionamento del complesso network endocrino: alcune interazioni producono una risposta 'omeostatica' (risposte adattative, azioni compensatorie) e perciò possono essere considerate fisiologiche e non avverse finché non abbiano superato quella che viene identificata come '*threshold of adversity*', quando il controllo omeostatico è saturato. Le sostanze che producono interferenze non avverse sono dette *Endocrine active substances*.

Un ED può interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso vari meccanismi: mimando l'azione di un ormone naturale e perciò attivando reazioni simili nell'organismo; alterando la sintesi, il trasporto il metabolismo o l'escrezione degli ormoni, alterandone la concentrazione circolante. Indipendentemente dal meccanismo, perché una sostanza chimica possa essere definita come ED, la sua attività biologica deve avere come esito un effetto avverso (e non una alterazione che rientra nel normale intervallo delle variazioni fisiologiche) legato da una relazione di causa-effetto ad meccanismo di azione riconducibile a '*endocrine disruption*' (plausibilità biologica). La potenza è un fattore che deve essere tenuto in considerazione per capire la rilevanza dell'azione di un ED per l'uomo: infatti le sostanze chimiche esogene per interferire 'efficacemente' con il sistema endocrino devono agire contrastando l'azione dei livelli circolanti di ormoni endogeni, che sono generalmente molto più potenti di ED esogeni. L'esistenza di una NMDR deve essere valutata attentamente considerando che i) la presenza di risposta ad una singola dose non è sufficiente a dimostrare una relazione causale e una NMDR per confronto; ii) per dimostrare una NMDR è necessario testare un intervallo di dosi ampio e dosi ragionevolmente spaziate; iii) i dati dovrebbero essere riproducibili da altri gruppi. Inoltre deve essere valutata quale sia la rilevanza dell'effetto alle basse dosi osservato negli animali per l'uomo.