

PFAS e sistema endocrino: un equilibrio compromesso

Alessandra D'Arelli*, **Luca Ghelli****, **Agnese Graziosi*****,
Gloria Melzi****, **Giorgio Repossi*******, **Melania Maria Serafini*******

** Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Trieste*

*** Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna*

**** Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli studi di Milano, Milano*

***** Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano, Milano*

****** Sorbonne Université, CRNS, Inserm, Développement Adaptation et Vieillesse, Dev2A,
F-75005 Paris, France*

Tutti gli autori fanno parte del comitato di coordinamento del gruppo SITOX Giovani.

Il sistema endocrino è un complesso *network* di ghiandole e tessuti che producono e secernono ormoni, molecole indispensabili per la regolazione di numerosi processi fisiologici, come crescita, metabolismo, riproduzione e funzionamento del sistema nervoso. Gli ormoni circolano attraverso il sangue per coordinare l'attività di organi e tessuti anche distanti, garantendo il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Il controllo dell'attività ormonale avviene a livello di ipotalamo ed ipofisi che regolano la produzione ormonale periferica in risposta a stimoli interni ed esterni, trasmettendo segnali precisi alle ghiandole endocrine, attraverso un sistema di *feedback*. Quando questo delicato equilibrio viene alterato, anche lievemente, possono insorgere disfunzioni significative, con ripercussioni sulla fertilità, sullo sviluppo, sulla funzione tiroidea, sulla salute metabolica e neurologica.

Gli interferenti endocrini sono sostanze

o miscele esogene capaci di alterare le funzioni del sistema endocrino. Essi possono mimare o bloccare l'azione degli ormoni endogeni, interagendo con i loro recettori oppure esercitare un'azione sull'asse endocrino, alternandone la sintesi (steroidogenesi), la secrezione, il trasporto, il metabolismo o l'eliminazione. Tra le sostanze classificate come interferenti endocrini, i PFAS (composti per- e polifluoroalchilici) si sono affermati come una delle classi più studiate negli ultimi anni a causa della loro persistenza ambientale, della capacità di bioaccumulo e di biomagnificazione e della diffusione ormai globale in molti prodotti di uso comune, come padelle antiaderenti, imballaggi alimentari, tessuti impermeabili, cosmetici, schiume antincendio e vernici. Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione cronica a PFAS può alterare il sistema endocrino, influenzando la regolazione ormonale centrale e periferica.

I PFAS possiedono caratteristiche strutturali che facilitano l'interferenza con il sistema endocrino. Dal punto di vista molecolare, modulano recettori nucleari come PPAR α/γ (recettori attivati da proliferatori perossisomiali), ER (recettori degli estrogeni), AR (recettori degli androgeni), GR (recettori dei glucocorticoidi) e TR (recettori degli ormoni tiroidei). Inoltre, alterano vie intracellulari cruciali come MAPK, AKT ed ERK, oltre a influire sulla metilazione del DNA e sull'espressione di microRNA regolatori mostrando anche effetti epigenetici. L'azione combinata di questi meccanismi coinvolge più assi endocrini e contribuisce alla varietà e complessità degli effetti osservati.

Diversi studi hanno dimostrato che alcuni PFAS, come PFOA e PFOS, riescono a superare la barriera emato-encefalica e ad accumularsi nel cervello. Questo dipende dalle loro proprietà chimico-fisiche, in particolare dalla lipofilia e dalla capacità di interagire con le membrane cellulari.

Una volta raggiunto il sistema nervoso centrale, i PFAS possono indurre alterazioni neurotrasmettitoriali. Infatti, l'esposizione a queste sostanze è stata collegata a modulazione del sistema dopaminergico, glutammatergico e GABAergico, con ripercussioni sulla risposta allo stress, sul comportamento e sull'omeostasi energetica. Inoltre, alcuni PFAS mostrano effetti neurotossici diretti mediati da stress ossidativo, neuroinfiammazione e disfunzione mitocondriale; tali processi possono compromettere la plasticità sinaptica, la mielinizzazione, la maturazione neuronale e il controllo centrale della regolazione metabolica e riproduttiva. Complessivamente, questi meccanismi collegano strettamente la neurotossicità dei PFAS alla disfunzione endocrina, con potenziali conseguenze durature soprattutto quando l'esposizione avviene

durante fasi critiche dello sviluppo.

Sempre a livello del sistema nervoso centrale, i PFAS producono effetti neuroendocrini e gli effetti sistemici si manifestano attraverso l'alterazione della regolazione degli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi e ipotalamo-ipofisi-tiroide. L'esposizione a PFAS può avere effetti che coinvolgono sia la funzione riproduttiva sia l'equilibrio tiroideo. Studi sperimentali indicano che l'esposizione ai PFAS può alterare l'attività di nuclei ipotalamici chiave, con modifiche nell'espressione di neuropeptidi come l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), e l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH).

Le alterazioni indotte dai PFAS sugli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi si riflettono sulla salute riproduttiva, con conseguenze che interessano sia gli uomini sia le donne. Negli uomini, si sono osservati una riduzione della produzione di testosterone, alterazioni dei parametri spermatici (numerosità, motilità e morfologia), un aumento dei danni al DNA spermatico e danni alle membrane spermatiche, possibilmente dovuti a un aumento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno. È stata anche osservata una disfunzione mitocondriale nelle cellule germinali, con conseguente riduzione della disponibilità di ATP, elemento fondamentale per la fertilizzazione e per le prime fasi dello sviluppo embrionale. Questi meccanismi forniscono una spiegazione biologica dei risultati clinici osservati, sottolineando la complessità dell'interferenza esercitata dai PFAS e, in generale, dagli interferenti endocrini sulla salute riproduttiva.

Dal punto di vista della fisiologia riproduttiva femminile, i PFAS interferiscono con la maturazione ovocitaria: livelli elevati misurati nel fluido follicolare sono stati associati a un numero

ridotto di ovociti maturi e fecondati, nonché a una qualità embrionale inferiore nelle donne sottoposte a fecondazione *in vitro*. Livelli elevati di specifici composti come PFOA, PFOS e PFHxS sono stati associati anche a un rischio maggiore di insufficienza ovarica precoce e ad un'età di menopausa anticipata. Dal punto di vista clinico ed epidemiologico, l'esposizione ai PFAS è stata associata ad alterazioni del ciclo mestruale, con cicli più lunghi o irregolari e in alcuni casi, è stato riportato anche un ritardo nell'età del menarca, indicando un possibile impatto sulle prime fasi dello sviluppo riproduttivo. Anche la steroidogenesi risulta modificata a causa dell'alterazione dell'espressione della proteina StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) con conseguente riduzione della produzione di ormoni sessuali e l'aumento dello stress ossidativo nelle cellule germinali. Infine, le modificazioni epigenetiche indotte da PFAS, incluse variazioni della metilazione del DNA e la disregolazione di microRNA ovarici, contribuiscono a effetti persistenti e potenzialmente transgenerazionali.

I PFAS possono attraversare anche la barriera placentare, esponendo potenzialmente il feto a queste sostanze. Allo stesso tempo la placenta può essere anche un bersaglio diretto. Il meccanismo di interferenza endocrina a questo livello riguarda la steroidogenesi placentare, il trasporto di ormoni e nutrienti e l'espressione di recettori cruciali per il dialogo materno-fetale. Evidenze recenti indicano che i PFAS possono compromettere la funzione placentare attraverso l'attivazione dei recettori PPAR α/γ , recettori nucleari coinvolti nella regolazione di processi come la placentazione e le risposte ossidative e infiammatorie. L'esposizione ai PFAS in utero durante la gravidanza è stata associata a un aumento dell'incidenza di diabete gestazionale e preeclampsia ed

è correlata a esiti avversi quali riduzione delle dimensioni alla nascita e alterazioni della funzione tiroidea neonatale. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono effetti sul neurosviluppo, inclusi ritardi nell'acquisizione del linguaggio, mentre studi più recenti indicano un possibile incremento del rischio di obesità infantile in seguito all'esposizione prenatale ai PFAS.

L'aumento del rischio di obesità infantile collegato all'esposizione prenatale ai PFAS suggerisce un impatto anche sul metabolismo. Diversi studi mostrano che queste sostanze possono contribuire all'insorgenza di disturbi metabolici, interferendo con i meccanismi endocrini che regolano insulina, metabolismo lipidico e bilancio energetico. L'esposizione a PFAS è stata associata a ridotta sensibilità insulinica, alterazioni dei lipidi circolanti e maggiore predisposizione all'obesità, soprattutto quando avviene nelle prime fasi della vita. La modulazione anomala dei recettori PPAR α/γ , già citati in precedenza, in aggiunta a quella delle adipochine (adiponectina, leptina) contribuisce alla disfunzione del controllo energetico e del metabolismo glucidico.

Infine, l'interferenza con il recettore dei glucocorticoidi e con la sintesi dei mineralcorticoidi indica un coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con alterazioni nella risposta allo stress e nel bilancio idro-elettrolitico. Oltre alla sfera neurologica, riproduttiva e metabolica, la disregolazione degli assi neuroendocrini coinvolge anche la funzione tiroidea. Questo introduce un ulteriore livello di complessità, poiché gli ormoni tiroidei sono a loro volta fondamentali per il metabolismo, lo sviluppo neuro-cognitivo e la salute materno-fetale. Gli studi tossicologici hanno individuato due meccanismi primari: l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e la competizione dei PFAS con la tiroxina (T4) per il legame alla transtiretina (TTR), una delle principali

proteine umane deputate al trasporto degli ormoni tiroidei. L'interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide porta ad una diminuzione dei livelli sierici ormonali, mentre la riduzione del legame di T4 alla TTR comporta una diminuzione della quota disponibile per i tessuti. La tabella seguente riassume le principali associazioni PFAS-ormoni tiroidei suddivise per gruppi di popolazione.

Sottopopolazione	Ormone	PFAS
Donne in gravidanza	TSH	PFDA, PFUA, PFHpA
	FT4	PFOS, PFBS
	FT3	PFOS, PFHxS, PFHpS
	T4	PFOS, PFOA, PFHxS, PFHpS, PFDoA
Adulti	TSH	PFUA, PFTrDA
	FT3	PFOS, PFHpS
	T3	PFOS
	T4	PFDoA
Bambini (età prescolare)	TSH	PFAS vari
	FT4	PFAS vari
	T3	PFAS vari
Adolescenti (maschi)	TSH	PFAS vari

È importante sottolineare che gli interferenti endocrini, come i PFAS, non rispettano necessariamente una classica curva dose-risposta monotona: anche esposizioni a dosi molto basse possono indurre effetti significativi, talvolta diversi da quelli osservati a dosi più elevate. Inoltre, considerando il contesto dell'esposoma, ovvero l'esposizione continua e prolungata della popolazione a una macromiscela ambientale di sostanze a basse concentrazioni, tra cui i PFAS, ma anche altri interferenti endocrini, l'impatto complessivo che le singole sostanze esercitano potrebbe essere amplificato da effetti additivi o sinergici.

In conclusione, l'esposizione ai PFAS, soprattutto durante fasi critiche dello sviluppo come gravidanza, allattamento, infanzia e adolescenza, può compromettere l'omeostasi ormonale. Diversi meccanismi,

anche in combinazione, possono disturbare il delicato equilibrio del sistema endocrino, con possibili conseguenze a livello riproduttivo, metabolico e cerebrale sia durante lo sviluppo che nella vita adulta.

Bibliografia:

- Berntsen HF, Bjørklund CG, Strandabø R, Haug TM, Moldes-Anaya A, Fuentes-Lazaro J, Verhaegen S, Paulsen RE, Tasker RA, Ropstad E. PFOS-induced excitotoxicity is dependent on Ca²⁺ influx via NMDA receptors in rat cerebellar granule neurons. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Oct 15; 357:19-32. doi:10.1016/j.taap.2018.08.015. Epub 2018 Aug 23.
- Butruille L, Jubin P, Martin E, Aigrot MS, Lhomme M, Fini JB, Demeneix B, Stankoff B, Lubetzki C, Zalc B, Remaud S. Deleterious functional consequences of perfluoroalkyl substances accumulation into the myelin sheath. *Environ Int*. 2023 Oct; 180:108211. doi: 10.1016/j.envint.2023.108211. Epub 2023 Sep 20.
- Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 19; 11:612320. doi: 10.3389/fendo.2020.612320. PMID: 33542707.
- Coperchini F, Teliti M, Greco A, Croce L, Rotondi M. Per-polyfluoroalkyl substances (PFAS) as thyroid disruptors: is there evidence for

- multi-transgenerational effects? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Jul;19(4):307-315. doi: 10.1080/17446651.2024.2351885. Epub 2024 May 19. PMID: 38764236.
5. Di Nisio A., Corsini C., Foresta C. Environmental Impact on the Hypothalamus-Pituitary-Testis Axis. In: Pivonello R., Diamanti-Kandarakis E., editors. *Environmental Endocrinology and Endocrine Disruptors*. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2022. pp. 1-32.
 6. Di Nisio A, Pannella M, Vogiatzis S, Sut S, Dall'Acqua S, Rocca MS, Antonini A, Porzionato A, De Caro R, Bortolozzi M, Toni L, Foresta C. Impairment of human dopaminergic neurons at different developmental stages by perfluorooctanoic acid (PFOA) and differential human brain areas accumulation of perfluoroalkyl chemicals. *Environ Int.* 2022 Jan; 158:106982. doi: 10.1016/j.envint.2021.106982. Epub 2021 Nov 12.
 7. Ding N, Harlow SD, Randolph JF Jr, Loch-Caruso R, Park SK. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Hum Reprod Update.* 2020 Sep 1;26(5):724-752. doi: 10.1093/humupd/dmaa018. PMID: 32476019; PMCID: PMC7456353.
 8. Du G, Hu J, Huang Z, Yu M, Lu C, Wang X, Wu D. Neonatal and juvenile exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS): Advance puberty onset and kisspeptin system disturbance in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019 Jan 15; 167:412-421. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.025. Epub 2018 Oct 24.
 9. La Merrill, M.A., Vandenberg, L.N., Smith, M.T. et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020, 16: 45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.
 10. Mora AM, Oken E, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Gillman MW, Calafat AM, Ye X, Sagiv SK. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Adiposity in Early and Mid-Childhood. *Environ Health Perspect.* 2017 Mar;125(3):467-473. doi: 10.1289/EHP246.
 11. Salgado R, López-Doval S, Pereiro N, Lafuente A. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions. *Toxicol Lett.* 2016 Jan 5; 240(1):226-35. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.10.023. Epub 2015 Oct 31.
 12. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci.* 2007 Jan;95(1):108-17. doi: 10.1093/toxsci/kfl135. Epub 2006 Oct 17.
 13. Tzouma Z, Dourou P, Diamanti A, Harizopoulou V, Papalexis P, Karampas G, Liepinaitienė A, Dédelé A, Sarantaki A. Associations Between Endocrine-Disrupting Chemical Exposure and Fertility Outcomes: A Decade of Human Epidemiological Evidence. *Life (Basel).* 2025 Jun 21;15(7):993. doi: 10.3390/life15070993. PMID: 40724496; PMCID: PMC12299029.
 14. Wikström S, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG. Early pregnancy serum levels of perfluoroalkyl substances and risk of preeclampsia in Swedish women. *Sci Rep.* 2019 Jun 24;9(1):9179. doi: 10.1038/s41598-019-45483-7.
 15. World Health Organization. State of the science of endocrine disrupting chemicals. 2012.
 16. Zamkowska D, Karwacka A, Jurewicz J, Radwan M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health.* 2018 Jul 4; 31(4):377-414. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01195. Epub 2018 May 11.
 17. Zhang Q, Liu W, Zhao H, Zhang Z, Qin H, Luo F, Niu Q. Developmental perfluorooctane sulfonate exposure inhibits long-term potentiation by affecting AMPA receptor trafficking. *Toxicology.* 2019 Jan 15; 412:55-62. doi: 10.1016/j.tox.2018.11.015. Epub 2018 Nov 30.
 18. Xiushuai Du, Yitian Wu, Gonghua Tao, Jun Xu, Zhiyuan Du, Minjuan Wu, Tianmin Gu, Jiasheng Xiong, Shuo Xiao, Xiao Wei, Yuanyuan Ruan, Ping Xiao, Ling Zhang, Weiwei Zheng. Association between PFAS exposure and thyroid health: A systematic review and meta-analysis for adolescents, pregnant women, adults and toxicological evidence. *Science of The Total Environment.* Volume 953. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175958>.