

EFFETTI MULTI-GENERAZIONALI SULLA FERTILITÀ: LA LEZIONE DI SEVESO

La pubblicazione dello studio sugli effetti multi-generazionali dell'esposizione alla diossina (1) porta a riflettere sul ruolo dell'esposizione a fattori esogeni sia in età fertile sia in utero (2).

Il 10 luglio del 1976 a Meda si verificò un'esplosione in un reattore nella fabbrica ICMESA con salita della temperatura fino a 500°C (3-4). In quella sede veniva prodotto il triclorofenolo, che sopra i 156°C si trasforma in 2,3,7,8-tetracloro-dibenzodiossina (TCDD), forma di diossina particolarmente tossica. In forma di nube se ne diffusero 15-18 kg nei comuni della bassa Brianza, con forte esposizione della popolazione di Seveso. A seguito di questo evento sono stati effettuati numerosi studi sulla morbilità e mortalità post-esposizione a lungo termine. Lo studio (1) prende in esame l'effetto multi-generazionale sulla fecondabilità e sul rischio di infertilità, in un **follow-up di quasi 40 anni**.

I risultati di questo studio hanno permesso di evidenziare come **l'esposizione alla diossina sia associata a ridotta fecondabilità**, dimostrata come tempo alla gravidanza maggiore di 12 mesi, **in percentuale simile tra madri e figlie esposte in utero**.

I **punti di forza** di questo lavoro sono numerosi: a differenza di altri studi, le esposizioni non sono state autovalutate dagli individui coinvolti, ma sono state misurate in campioni raccolti subito dopo l'incidente. Tale valutazione è stata resa possibile dalla previdenza dei ricercatori italiani, che prelevarono campioni di siero anche se nel 1976 non era ancora possibile dosare la diossina nel sangue. Altro punto di forza, visto il lungo *follow-up*, è la valutazione non solo degli esposti al tempo dell'incidente, ma anche della progenie, aprendo la possibilità alla valutazione multi-generazionale dell'esposizione. Infine, i diversi livelli di esposizione alla diossina hanno permesso di valutare con maggior precisione il rapporto dose-effetto.

Limitazioni dello studio sono il mancato coinvolgimento dei figli maschi delle donne esposte, che avrebbe potuto evidenziare anche il ruolo del fattore maschile post-esposizione alla diossina; inoltre non è stato possibile distinguere tra i sottotipi di infertilità (ovulatoria, cervicale, tubarica, maschile, idiopatica). Anche la valutazione retrospettiva delle tempistiche per raggiungere il concepimento è una modalità soggetta a errori.

Il **meccanismo fisiopatologico** dei danni da diossina è principalmente mediato dall'attivazione del recettore degli idrocarburi arilici (AHR) (5-6), un recettore nucleare e fattore di trascrizione coinvolto nel metabolismo degli xenobiotici. Lo studio ha evidenziato come alcuni sottotipi genetici modificano la suscettibilità agli effetti deleteri della diossina, più evidente nelle donne con alcuni polimorfismi della via di segnale dell'AHR. Questo sottolinea ancora una volta l'importanza dell'**interazione dell'ambiente con la suscettibilità genetica**.

Qual è il messaggio più importante di questo studio? La maggior parte delle ricerche sulla fertilità prende in esame elementi nel periodo pre-concepimento, con numerosi fattori modificabili correlabili alla subfertilità, tra cui fumo di sigaretta, introito di alcool, qualità del sonno, dieta, BMI, infezioni sessualmente trasmissibili e utilizzo di contraccettivi ormonali (7). Inoltre, sono già state valutate ed evidenziate correlazioni tra la difficoltà al concepimento ed esposizione ambientale a *endocrine disruptor* e inquinamento. L'elemento più importante evidenziato da questo studio è l'effetto dei fattori precoci (sia in utero che durante l'infanzia), possibili responsabili della riduzione della fertilità in età adulta, di difficile valutazione e scarsamente presi in esame nella letteratura. Un'importante eccezione è la valutazione dell'esposizione in utero al dietilstilbestrolo, utilizzato tra il 1938 e il 1971 per prevenire complicanze ostetriche e aborti e dimostrato poi essere un *endocrine disruptor*, che provoca ridotta fertilità nella prole (8). Pochi altri studi hanno preso in esame altri fattori precoci, tra cui età gestazionale e peso alla nascita, con associazioni variabili con la fertilità (9).

In conclusione, la valutazione dell'esposizione multi-generazionale a un fattore esterno quale la diossina ha messo in evidenza come fattori in grado di modulare negativamente la fertilità futura possono intervenire non solo nel periodo pre-gestazionale, ma anche durante l'infanzia e addirittura nella vita intra-uterina. Sarà quindi necessario progettare studi che possano evidenziare i fattori di rischio in questa delicata fase della vita, in modo da poter intervenire tempestivamente e preservare la futura fertilità.

Bibliografia

1. Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, et al. The Seveso accident: a look at 40 years of health research and beyond. *Environ Int* 2018, 121: 71-84.



2. Wesselink AK. Multigenerational effects of environmental exposures. *Hum Reprod* [2021, 36: 539-42](#).
3. Istituto Superiore di Sanità. Il disastro di Seveso. [Epicentro](#).
4. Disastro di Seveso. [Wikipedia](#).
5. Okey AB, Riddick DS, Harper PA. The Ah receptor: mediator of the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) and related compounds. *Toxicol Lett* [1994, 70: 1-22](#).
6. Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [1995, 35: 307-40](#).
7. Yland JJ, Bresnick KA, Hatch EE, et al. Pregravid contraceptive use and fecundability: prospective cohort study. *BMJ* [2020, 371: m3966](#).
8. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, et al. Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* [2011, 365: 1304-14](#).
9. Jacobs MB, Boynton-Jarrett RD, Harville EW. Adverse childhood event experiences, fertility difficulties and menstrual cycle characteristics. *J Psychosom Obstet Gynaecol* [2015, 36: 46-57](#).