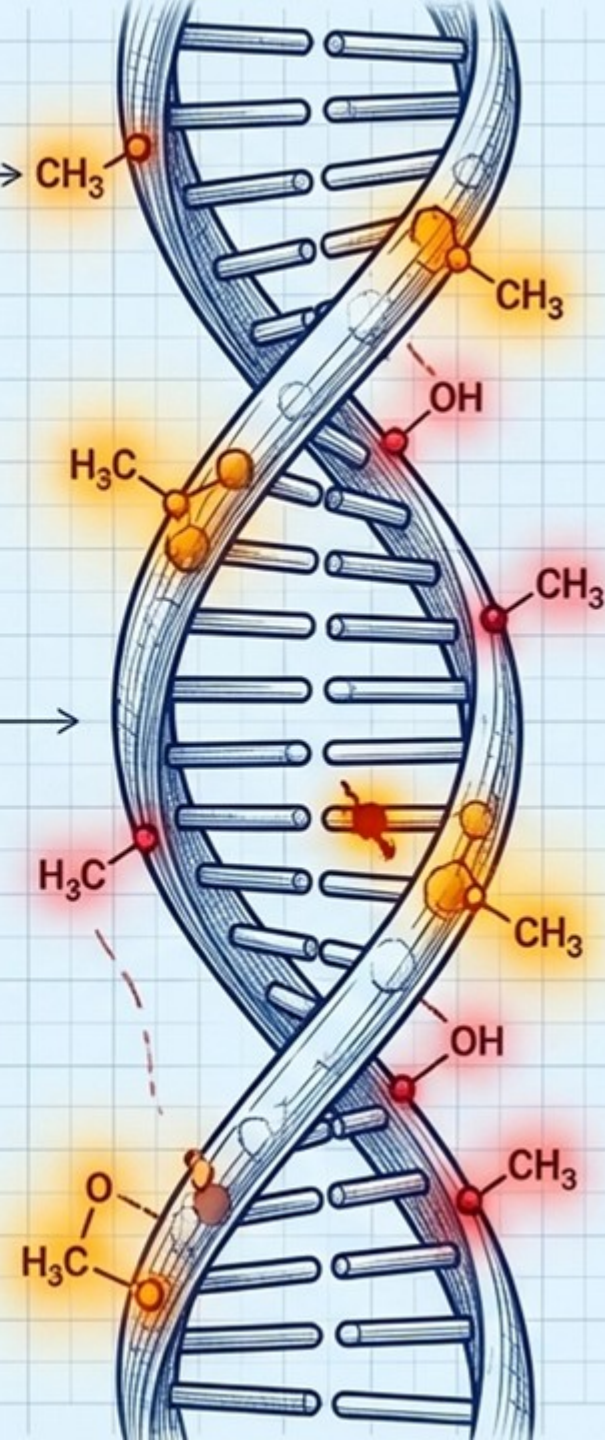




Dietilstilbestrolo (DES): eredità epigenetica, animali sentinella e One Health

Da farmaco miracoloso a modello fondamentale per l'epigenetica transgenerazionale e l'origine fetale delle malattie dell'adulto.



L'illusione del Farmaco Miracoloso (Anni '40 - '70)



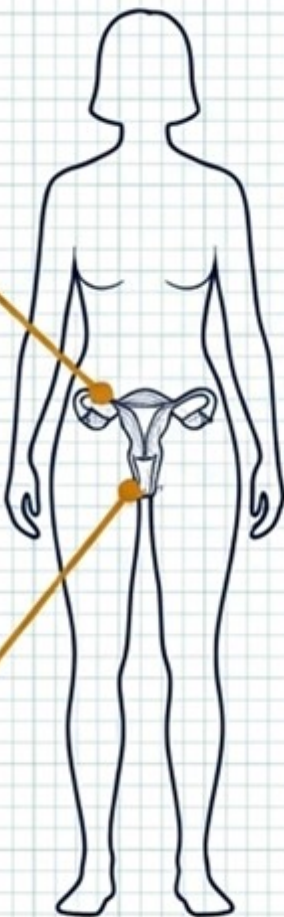


1971: USO IN GRAVIDANZA INTERROTTO.
LA SCOPERTA DEI DEVASTANTI EFFETTI COLLATERALI SUI FETI IN VIA DI SVILUPPO DISTRUGGE IL MITO DELLA PLACENTA COME BARRIERA IMPENETRABILE.

LE FIGLIE DEL DES (F1)

Esito primario: Insorgenza precoce post-puberale di Adenocarcinoma vaginale a cellule chiare (forma tumorale rarissima).

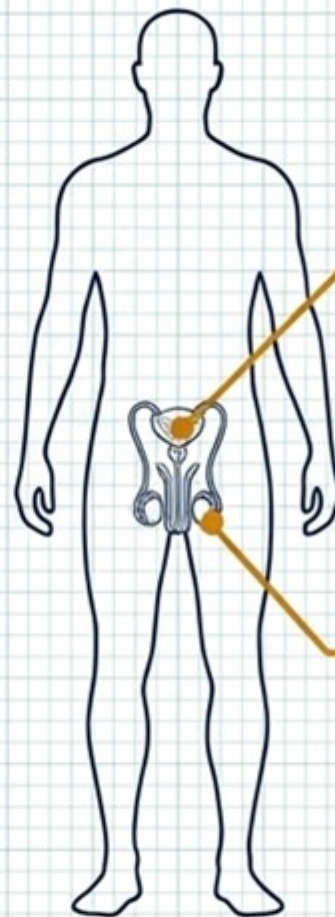
Danni strutturali: Malformazioni del tratto riproduttivo, gravi difficoltà riproduttive (sterilità, aborti spontanei, parti pre-termine).



I FIGLI DEL DES (F1)

Anomalie genitali: Elevata incidenza di Ipospadi (malformazione congenita dell'uretra) e cisti epididimali.

Danni funzionali: Ipotrofia testicolare e drastica riduzione della qualità e quantità dello sperma.



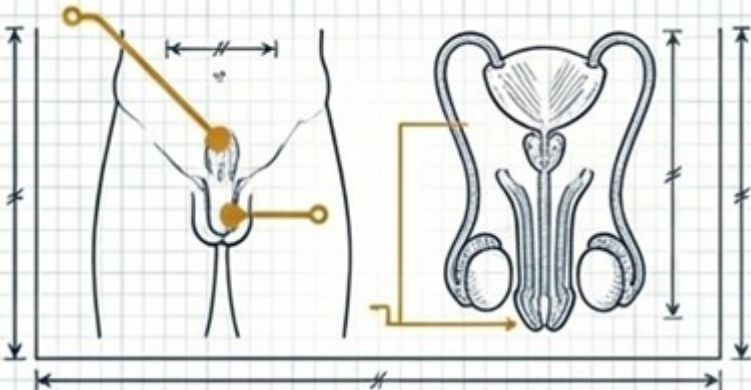
L'Eredità Transgenerazionale (Generazione F2 e successive)



La tossicità del DES proietta i propri danni oltre la generazione esposta direttamente in utero.

F2 Maschi (Evidenze Umane)

Documentato un aumento di anomalie genitali (ipospadia) nei nipoti maschi del DES. (Indagini in corso per le nipoti femmine).



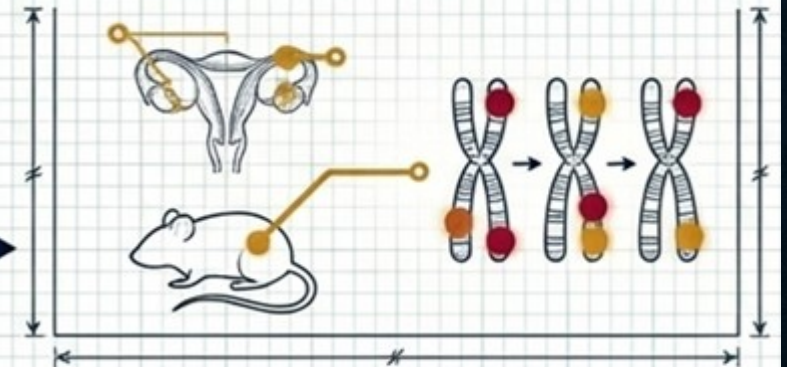
F0
(Madre)

F1
(Figli/e)

F2
(Nipoti)

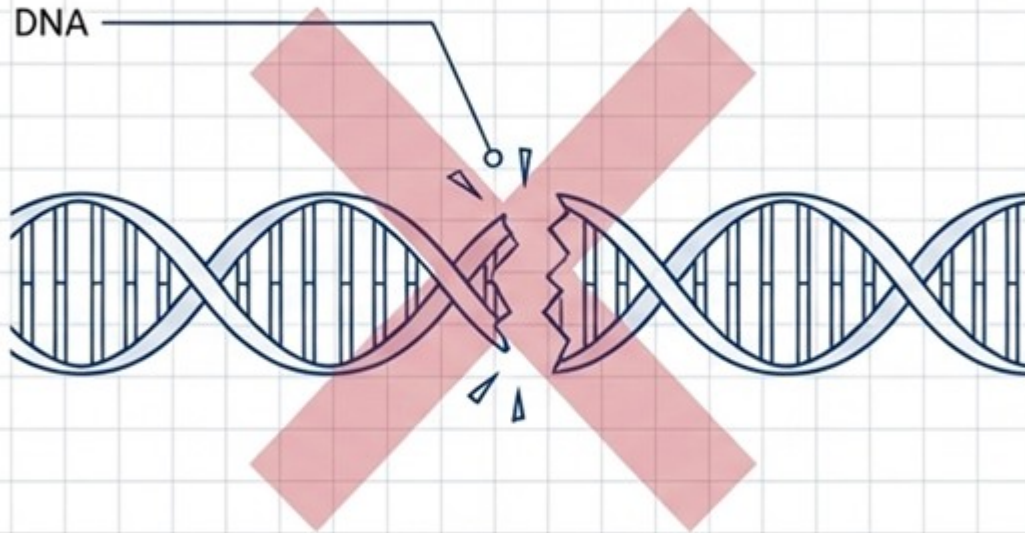
F2 Modelli Animali (La Conferma)

Solidi studi murini (topi) dimostrano inequivocabilmente gli effetti avversi dell'esposizione perinatale vengono trasmessi alle generazioni successive attraverso la linea germinale.



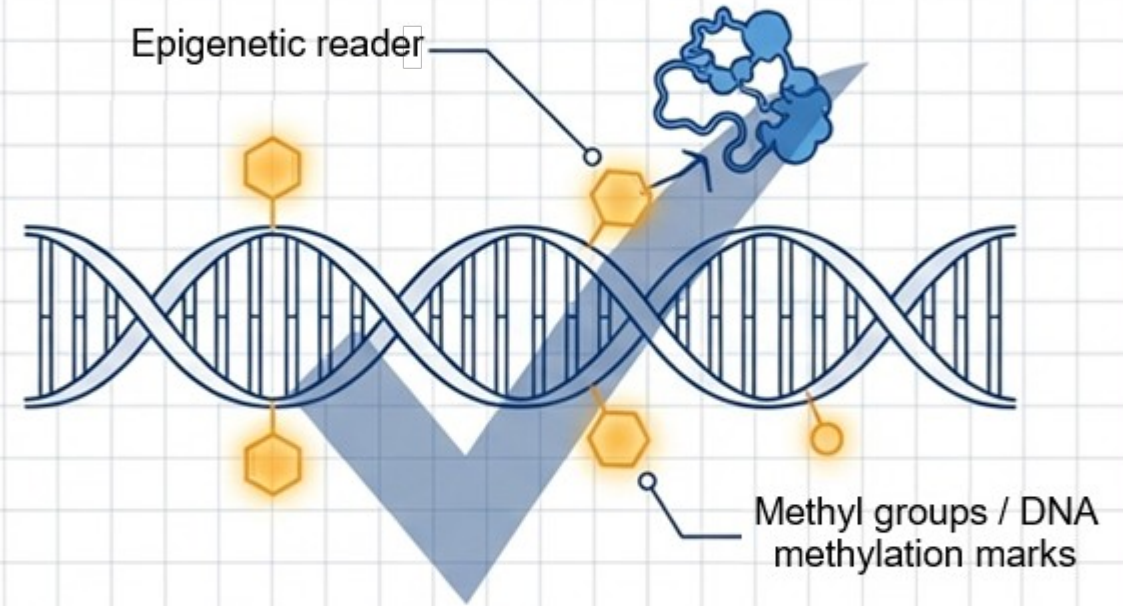
Il Meccanismo: Non Mutazione, ma Epigenetica

Il Falso Mito - Genotossicità



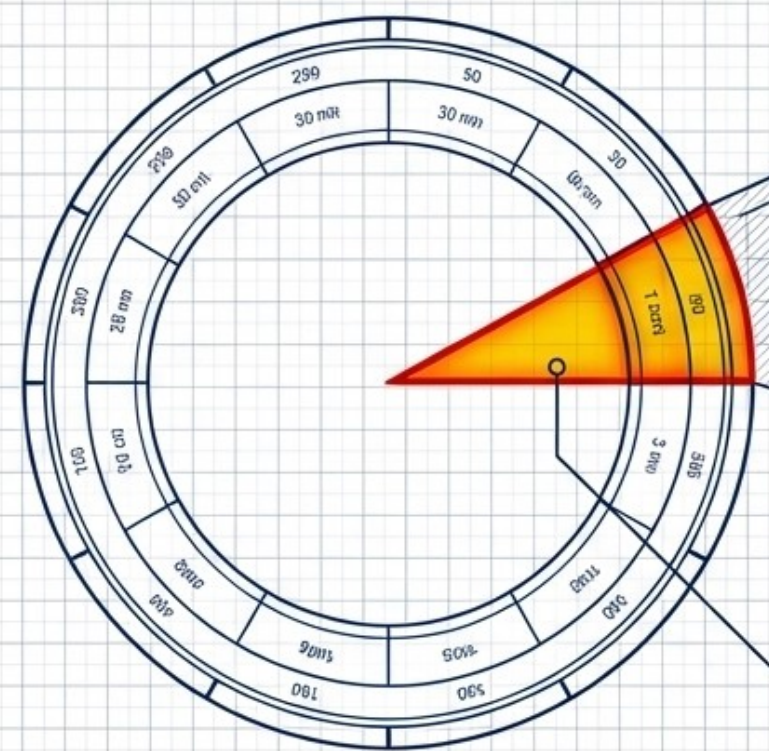
Le malformazioni NON derivano da mutazioni classiche. La sequenza del DNA (l'hardware) rimane inalterata.

La Realtà - Alterazione Epigenetica

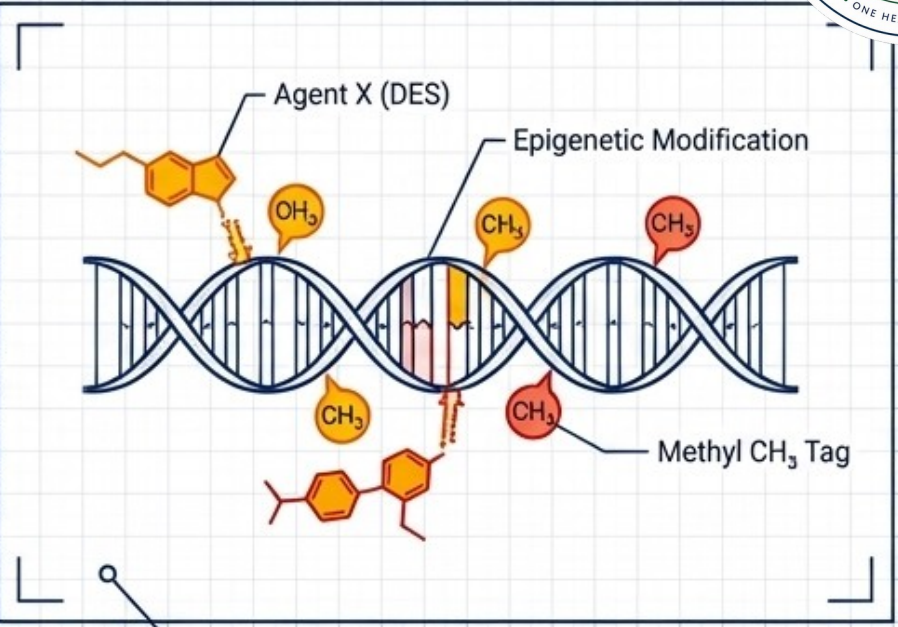


Il DES agisce come un potente interferente endocrino (xenoestrogeno). Aggiunge impronte molecolari al DNA che non alterano la sequenza, ma ne modificano radicalmente l'espressione e il fenotipo (il software). Questi tratti sono somaticamente ereditabili e persistono nel tempo.

L'Azione Molecolare e le Finestre di Vulnerabilità



Il Tempismo Critico: Fasi embrionali, fetali e perinatali. L'organismo in via di sviluppo è in uno stato di estrema vulnerabilità, guidato dagli ormoni e privo di sistemi di detossificazione maturi.



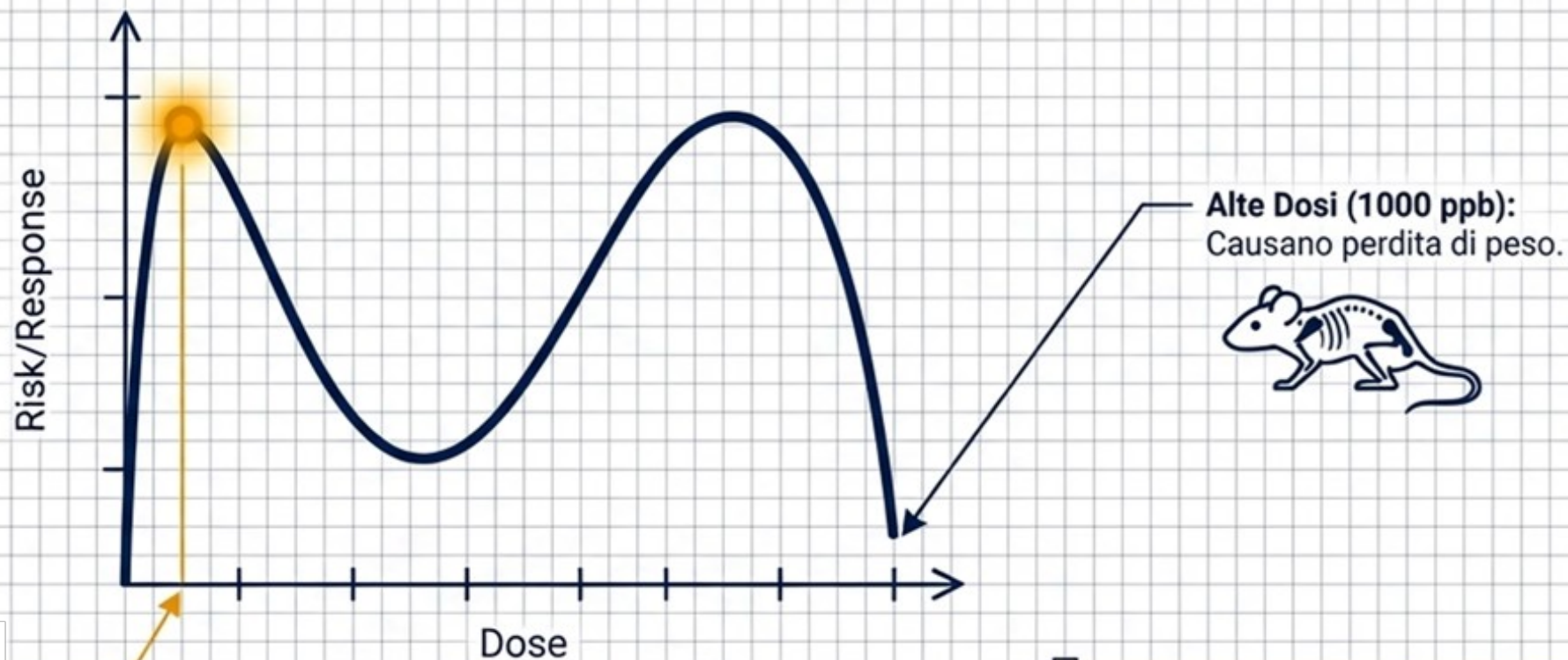
Il Danno: Il DES induce un'alterazione irreversibile della programmazione cellulare (es. alterati pattern di metilazione del DNA, iper-espressione di geni responsivi agli estrogeni).

I cambiamenti che avvengono durante lo sviluppo sono molto meno reversibili; non puoi tornare indietro e ricablare il cervello. – Theo Colborn, zoologa.

Oltre la Riproduzione: Il DES come Obesogeno



L'esposizione perinatale a basse dosi riprogramma i meccanismi di differenziazione degli adipociti (cellule adipose).



L'Effetto Paradosso:
La tossicologia del DES segue una curva non-monotonica.

Sintesi: La Nascita del Paradigma DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease)

Tossicologia Classica (Pre-1971)

La dose fa il veleno
(Relazione lineare).

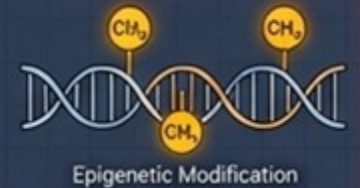
Il danno biologico permanente
richiede una mutazione genetica
(danno genotossico).

La placenta agisce come un'armatura
impenetrabile per il feto.

Il Nuovo Paradigma (Post-DES)

Curve **Non-Monotoniche**: **Dosi infinitesimali**
causano danni sistemici se assunte nelle
finestre di vulnerabilità.

Il danno è **epigenetico**:
invisibile alla nascita,
altera l'espressione
genica negli anni successivi.



Eredità Transgenerazionale:
Gli inquinanti ambientali odierni
(**Interferenti Endocrini**)
possono **riprogrammare** la salute
delle generazioni future.





L'Eredità Epigenetica del DES

Il ruolo degli animali: da strumenti di produzione
a sentinelle ambientali

Un'analisi tossicologica dell'interferenza endocrina nei bovini,
nei modelli murini e negli animali da compagnia.

I Tre Atti dell'Interferenza Endocrina



Atto I: Sfruttamento (Anni '50 - '70)

Uso intenzionale del DES come promotore della crescita nella zootecnia per aumentare i profitti.



Atto II: Sperimentazione (Anni 2000 - Oggi)

Il topo CD-1 come modello rivelatore: la scoperta dell'ipotesi obesogena e della riprogrammazione genetica (DOHaD).



Atto III: Esposizione (Oggi)

Animali domestici e fauna selvatica come vittime collaterali e sentinelle del nostro inquinamento chimico indoor e outdoor.

Il Meccanismo del Sabotaggio: Xenoestrogeni e Recettori



Normale

Il recettore si lega all'estrogeno endogeno.
Risultato: Risposta fisiologica normale.



Interferente Mimante

L'EDC (es. DES) si lega simulando l'ormone.
Risultato: Risposta anormale o amplificata.



Interferente Bloccante

L'EDC occupa il recettore senza attivarlo.
Risultato: Nessuna risposta (blocco del segnale).

Gli xenoestrogeni non si limitano ai recettori nucleari; alterano i circuiti di feedback nell'ipotalamo, nell'ipofisi e nelle gonadi.

ATTO I: Il Boom Zootecnico e l'illusione della Crescita

1947 (Università Purdue)

Prima dimostrazione della stimolazione della crescita tramite impianti sottocutanei di DES (42-48 mg) nelle giovenche.

1954 (Iowa State College)

Approvazione FDA per la somministrazione orale di DES (10 mg/giorno). Vantaggi dichiarati: aumento del peso del 15% e miglioramento della conversione alimentare del 10%.

Anni '60

Oltre l'80-95% dei bovini allevati riceve DES.

1971

Tragedia umana (adenocarcinoma a cellule chiare nelle figlie esposte in utero).

1979

Divieto definitivo della FDA per l'uso del DES nella produzione di carne bovina.





Il Prezzo della Massa Artificiale

Il successo commerciale mascherava una profonda alterazione endocrina.



Area Pelvica

Conformazione "Hooky" (aspetto prematuramente maturo e alterazione scheletrica).

Area Riproduttiva

Gonfiore vulvare estremo, estro prolungato e assunzione di una postura ninfomane.

Area Mammaria

Sviluppo mammario anormale e prematuro.

Composizione Corporea

Riduzione del grado di classificazione della carcassa (carcass grade) e aumento innaturale della carne magra a discapito del grasso fisiologico.

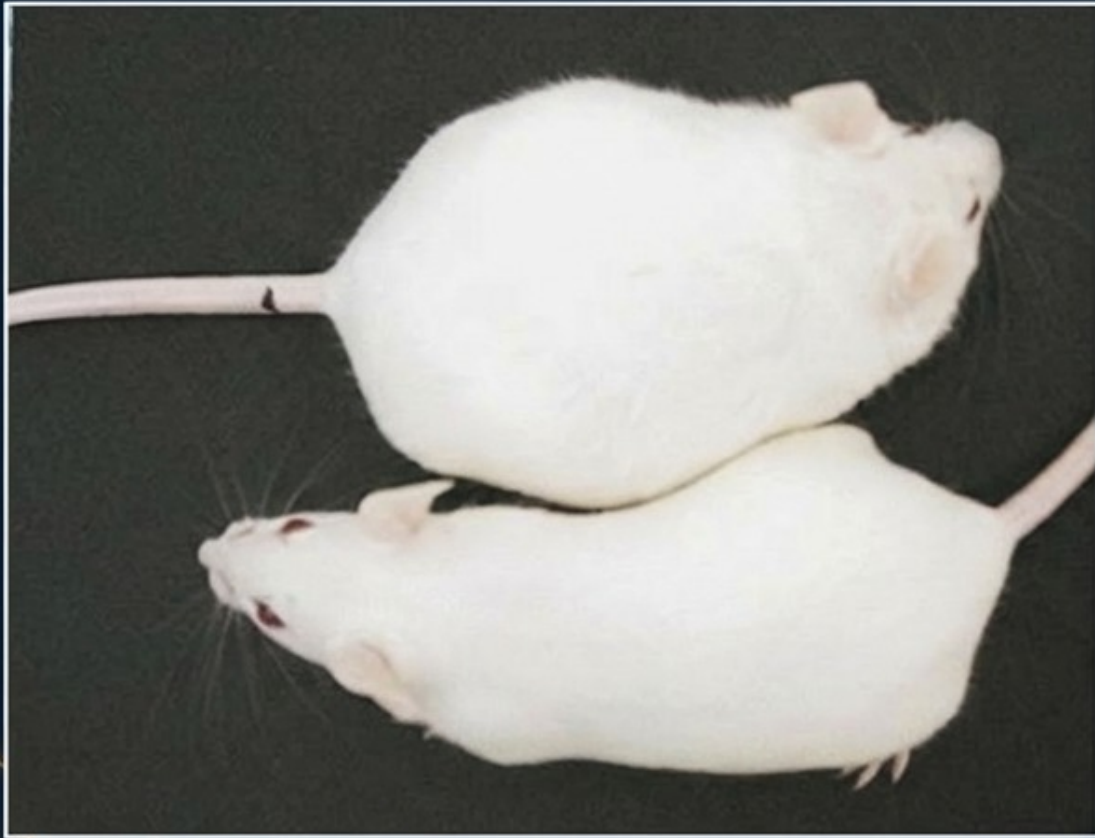
ATTO II: Il Topo CD-1 come Sentinella Epigenetica

Una volta bandito dai pascoli, il DES ha trovato un nuovo scopo nel laboratorio. Gli studi pionieristici hanno utilizzato topi CD-1 per svelare una verità inquietante: l'esposizione chimica durante le prime fasi di vita programma il corpo per malattie adulte.

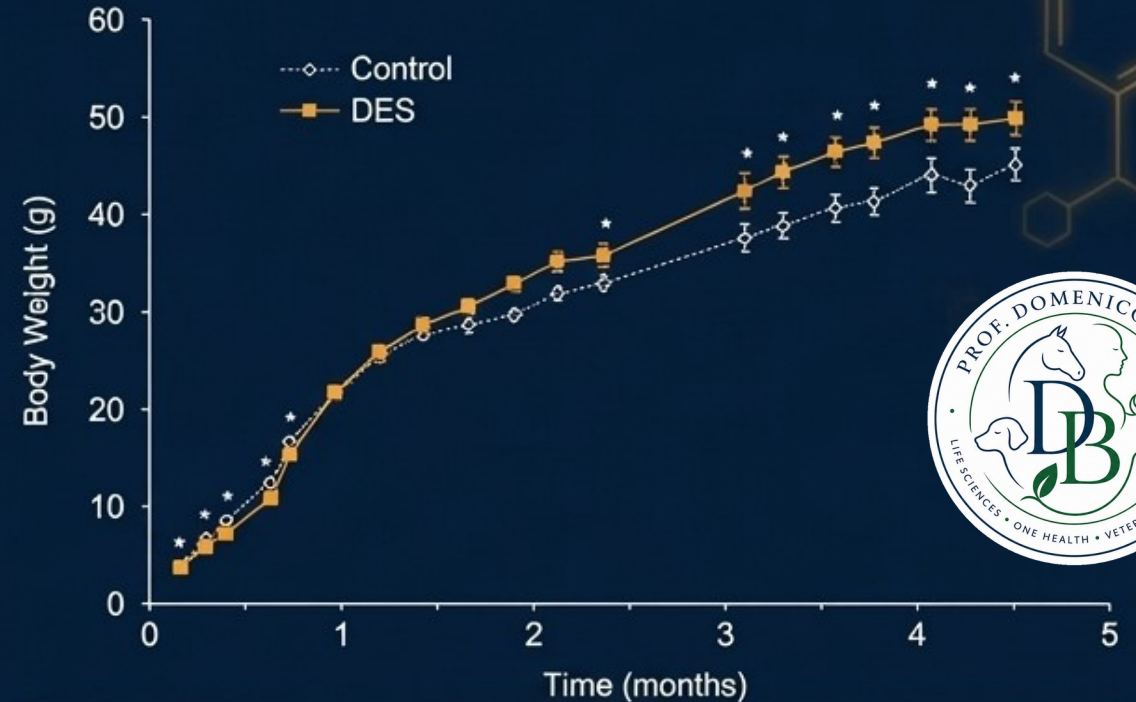
Dato Chiave: Questo modello animale ha fondato il campo della DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), dimostrando che i danni non si limitano all'apparato riproduttivo, ma alterano l'intero metabolismo.



L'Ipotesi Obesogena: Una Bomba a Orologeria



Confronto visivo a 4 mesi di età. L'obesità non è causata da sovralimentazione, ma da una riprogrammazione chimica.



Il Protocollo: Esposizione neonatale (Giorni 1-5) a dosi di DES (1 mg/kg).

L'Effetto Paradossso (Curva di Crescita):

- Fase 1 (Trattamento): Diminuzione drastica del peso corporeo iniziale.
- Fase 2 (Pubertà): Rapido periodo di recupero (catch-up).
- Fase 3 (2+ Mesi): Superamento dei controlli e sviluppo di obesità permanente in età adulta.

Sotto la Pelle: L'Invasione Adiposa

L'esposizione al DES non si limita ad aumentare la massa, ma devia la distribuzione del grasso verso depositi patologici.



Controllo



DES

Punti Dati (A 6-8 mesi di età):

- Aumento drammatico della massa grassa stimata (40,8% nel gruppo DES vs 29,9% nei controlli).
- Accumulo specifico ed eccessivo nei cuscinetti adiposi inguinali (0,207g vs 0.108g) e retroperitoneali (0.555g vs 0.291g).

Implicazione Clinica:

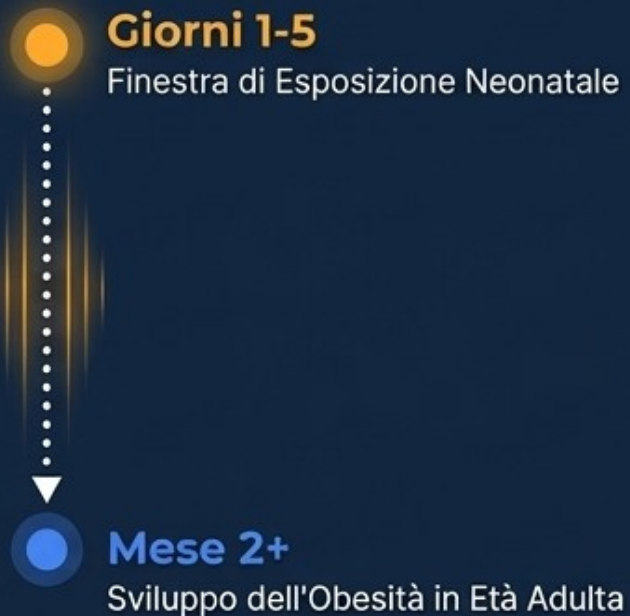
Questo schema di grasso addominale in eccesso è il fattore predisponente a disfunzioni metaboliche e cardiovascolari, in analogia con alcune dinamiche patologiche umane.

Caos Metabolico e Riprogrammazione Genetica

Gli estrogeni ambientali alterano l'espressione dei geni coinvolti nello sviluppo degli adipociti e nella distribuzione del grasso.



L'Eco Ritardato



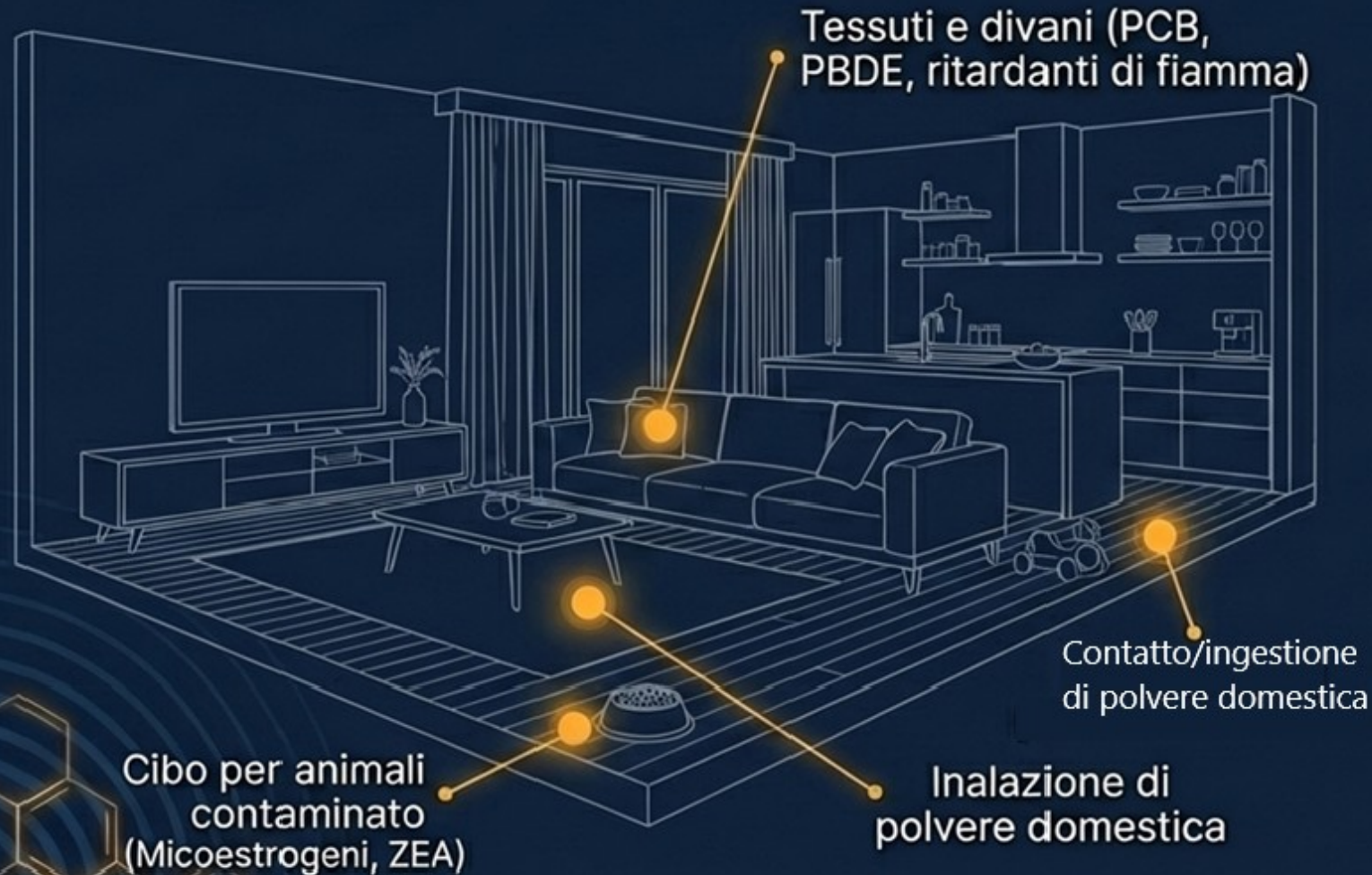
L'Impronta Genetica (Utero del topo a 19 giorni):

Gene Thbd		Sotto-regolato (Spento)
Gene Nr2f1		Sotto-regolato (Spento)
Gene Sfrp2		Sovra-regolato (Acceso)

Allarme Glicemico: Alterazione del metabolismo del glucosio riscontrata già a 2 mesi di età, prima dell'effettivo sviluppo del peso in eccesso. L'obesità è una conseguenza scritta nei geni, non una scelta dietetica.

ATTO III: Gli Animali Domestici e l'Eco Moderno

Condividendo i nostri spazi indoor e outdoor, cani e gatti sono le sentinelle contemporanee dell'inquinamento chimico.



I Nuovi Colpevoli

Il DES è scomparso, ma è stato sostituito da una vasta gamma di Xenoestrogeni (XE): BPA, Ftalati, PCB, PBDE (ritardanti di fiamma) e Micoestrogeni come lo ZEA.

Via di Trasmissione Primaria:

In aggiunta all'ambiente, permane il passaggio transplacentare e attraverso l'allattamento.

La Sindrome da Disgenesia Testicolare (TDS) nel Cane

In analogia con quanto osservato nell'uomo, l'esposizione in utero a interferenti endocrini (es. ftalati, DEHP, PCB 153) interferisce con la secrezione fisiologica di testosterone da parte delle cellule di Leydig fetali.



Esposizione In Utero

Manifestazioni Cliniche della TDS

Alla Nascita



Criptorchidismo (aumento dell'incidenza legato ai PCB) e ipospadia.

In Età Giovane/Adulta



Scarsa qualità dello sperma e diminuzione dell'attività proliferativa delle cellule germinali.

Rischio Oncologico



Lesioni precancerose (carcinoma in situ) e seminomi.

Tossicità Riproduttiva Femminile: Il Caso dello Zearalenone (ZEA)

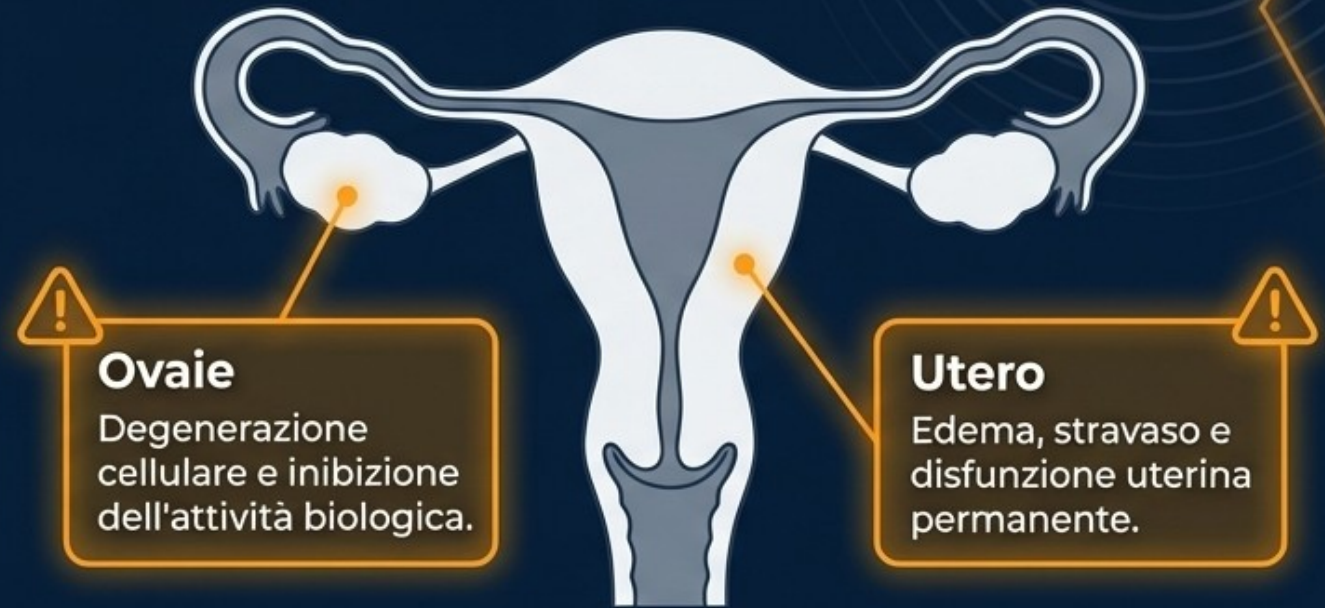


Vulnerabilità Unica

Le femmine di cane (monoestrali) sono altamente sensibili a causa di lunghi cicli di progesterone e prolattina.

Il Ruolo dello ZEA

Un micoestrogeno (interferente endocrino fungino) frequentemente riscontrato nel cibo commerciale per animali.



Ovaie

Degenerazione cellulare e inibizione dell'attività biologica.

Utero

Edema, stravaso e disfunzione uterina permanente.

Esito clinico: Possibile predisposizione al complesso endometrite-piometra in condizioni di esposizione continua a basse dosi.





L'Eredità Materna: Trasmissione e Bioaccumulo



Dato Ecologico (Cani da Slitta Artici): Le cucciolate di madri alimentate con grasso di foca (altamente contaminato da inquinanti ambientali) hanno mostrato un rapporto tra i sessi alterato, con una forte deviazione a favore delle femmine.

Sonne et al. (2008). *Greenland sledge dogs (Canis familiaris) develop liver lesions when exposed to a chronic dietary low dose of an environmental organohalogen cocktail.* *Environmental Research*, 106(1), 72–80. DOI: 10.1016/j.envres.2007.08.010

Matrice di Sintesi: L'Impatto Interspecifico degli EDC

	 Bovini (Produzione)	 Topi CD-1 (Modello)	 Cani/Gatti (Domestici)
Origine dell'Esposizione	Intenzionale (Mangime/Impianti per profitto)	Sperimentale (Iniezioni neonatali controllate)	Accidentale (Ambiente domestico/Dieta)
Composti Principali	DES (Farmaceutico)	DES, BPA, Genisteina	PCB, PBDE, Ftalati, ZEA (Micoestrogeni)
Eredità Fenotipica	Crescita accelerata, alterazioni pelviche, estro anomalo	Riprogrammazione epigenetica, DOHaD, obesità adulta	Sindrome da Disgenesia Testicolare (TDS), piometra, alterazione del rapporto tra sessi

Lo Specchio Chimico



Gli animali non sono solo modelli sperimentali per le malattie umane. Dal boom agricolo degli anni '50 ai nostri salotti moderni, sono stati le prime cavie e rimangono le nostre sentinelle più sensibili.

Comprendere l'eredità epigenetica dell'interferenza endocrina negli animali è l'unico modo per calcolare il vero costo biologico del nostro ambiente chimico condiviso. Quello che accade a loro, riecheggia in noi.

Bibliografia

- Herbst, A. L., Ulfelder, H., & Poskanzer, D. C. (1971). Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New England Journal of Medicine*, 284, 878–881. doi: 10.1056/NEJM197104222841604
- Hoover, R. N., Hyer, M., Pfeiffer, R. M., et al. (2011). Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *New England Journal of Medicine*, 365, 1304–1314. doi: 10.1056/NEJMoa1013961
- Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Jefferson, W. N., & Heindel, J. J. (2006). Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*, 147, S11–S17. doi: 10.1210/en.2005-1164
- Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Snyder, R. J., Phillips, T. M., & Jefferson, W. N. (2007). Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. *Reproductive Toxicology*, 23, 290–296. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.12.010
- Newbold, R. R., Padilla-Banks, E., Snyder, R. J., & Jefferson, W. N. (2007). Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51, 912–917. doi: 10.1002/mnfr.200600259
- Bromer, J. G., Wu, J., Zhou, Y., & Taylor, H. S. (2009). Hypermethylation of Homeobox A10 by in utero diethylstilbestrol exposure: An epigenetic mechanism for altered developmental programming. *Endocrinology*, 150, 3376–3382. doi: 10.1210/en.2009-0071
- Doherty, L. F., Bromer, J. G., Zhou, Y., Aldad, T. S., & Taylor, H. S. (2010). In utero exposure to diethylstilbestrol or bisphenol A increases EZH2 expression in the mammary gland: An epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. *Hormones and Cancer*, 1, 146–155. doi: 10.1007/s12672-010-0015-9
- Reed, C. E., Fenton, S. E., & McLachlan, J. A. (2013). Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today*, 99, 134–146. doi: 10.1002/bdrc.21035
- Jefferson, W. N., Chevalier, D. M., Phelps, J. Y., et al. (2013). Persistently altered epigenetic marks in the mouse uterus after neonatal estrogen exposure. *Molecular Endocrinology*, 27, 1666–1677. doi: 10.1210/me.2013-1100
- Vandenberg, L. N., Colborn, T., Hayes, T. B., Heindel, J. J., Jacobs, D. R. Jr., Lee, D. H., Shioda, T., Soto, A. M., vom Saal, F. S., Welshons, W. V., Zoeller, R. T., & Myers, J. P. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews*, 33, 378–455. doi: 10.1210/er.2011-1050
- Heindel, J. J., & Vandenberg, L. N. (2015). Developmental origins of health and disease: A paradigm for understanding disease cause and prevention. *Current Opinion in Pediatrics*, 27, 248–253. doi: 10.1097/MOP.0000000000000191
- Heindel, J. J., Blumberg, B., Cave, M., Machtinger, R., Mantovani, A., Mendez, M. A., Nadal, A., Palanza, P., Panzica, G., Sargis, R., Vandenberg, L. N., & Vom Saal, F. (2017). Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive Toxicology*, 68, 3–33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001
- Rogers, R. E., Chai, S., Pask, A. J., & Mattiske, D. M. (2023). Prenatal exposure to diethylstilbestrol has long-lasting, transgenerational impacts on fertility and reproductive development. *Toxicological Sciences*, 195, 53–64. doi: 10.1093/toxsci/kfad067
- Lea, R. G., Byers, A. S., Sumner, R. N., Rhind, S. M., Zhang, Z., Freeman, S. L., Moxon, R., Richardson, H. M., Green, M., Craigon, J., & England, G. C. W. (2016). Environmental chemicals impact dog semen quality in vitro and may be associated with a temporal decline in sperm motility and increased cryptorchidism. *Scientific Reports*, 6, 31281. doi: 10.1038/srep31281
- Sumner, R. N., Harris, I. T., Van der Mescht, M., Byers, A., England, G. C. W., & Lea, R. G. (2020). The dog as a sentinel species for environmental effects on human fertility. *Reproduction*, 159, R265–R276. doi: 10.1530/REP-20-0042