

# **TOSSICOLOGIA DEL SISTEMA RIPRODUTTIVO E DELLO SVILUPPO**

**La TOSSICOLOGIA DEL SISTEMA RIPRODUTTIVO si occupa delle azioni tossiche che sostanze chimiche esplicano in tutti gli ambiti della riproduzione**

- **fertilità maschile e femminile (alterazioni)**
- **danni gonadici pre- e post-natali**
- **difetti in generazioni successive**

**La TOSSICOLOGIA DELLO SVILUPPO riguarda i danni dell'organismo in crescita da ricondursi ad esposizioni:**

- **prima del concepimento,**
  - **durante lo sviluppo pre- e post-natale (intrauterino e dopo), fino alla maturazione sessuale**
- TOSSICITA' EMBRIONALE O TERATOGENESI**

# **TOSSICOLOGIA DEL SISTEMA RIPRODUTTIVO E DELLO SVILUPPO**

- **Fertilità maschile**
- **Fertilità femminile**
- **Fecondazione**
- **Periodo pre-impianto**
- **Impianto in utero**
- **Organogenesi**
- **Periodo fetale**
- **Parto e periodo post-natale**

ESPOSIZIONE AD UN TOSSICO

CELLULE SOMATICHE

CELLULE GERMINALI  
materne/paterne

*Embrione/feto*

**teratogenesi**

malformazioni  
congenite

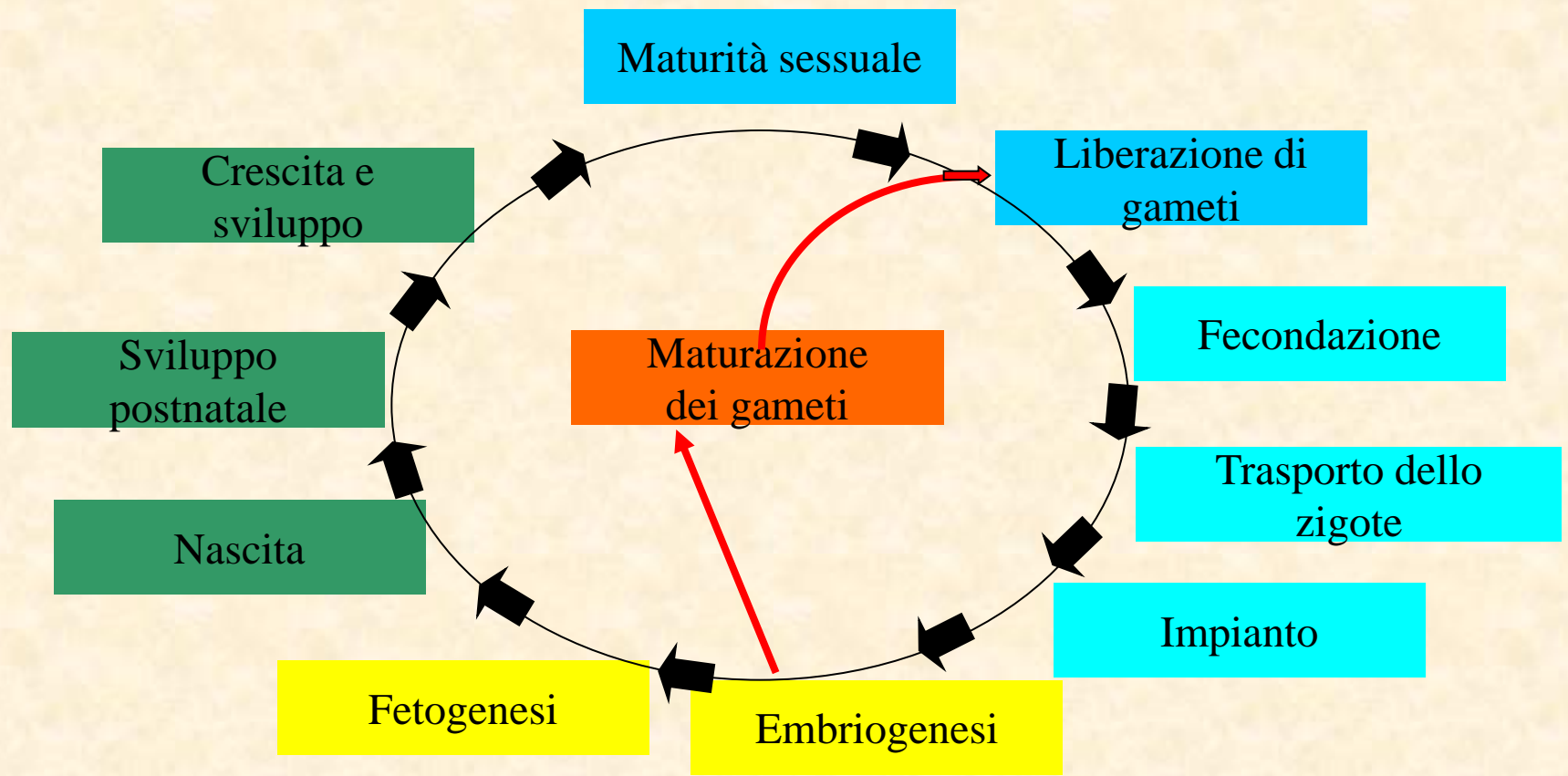
**alterazioni**

**letali**

aborto

**genetiche**

nati con anomalie  
cromosomiche o  
geniche  
malattie genetiche



Periodo di gestazione uomo=267g.

pre-impianto: 0-6° giorno (g.)

Impianto: 6°-7°

Embriogenesi : 7°-56°

Organogenesi: 21°-56°

Fetogenesi: 57°-267°

Periodo di gestazione ratto=22 g.

pre-impianto: 0-5° giorno (g.)

Impianto: 4°-5°

Embriogenesi : 7°-17°

Organogenesi: 8°-17°

Fetogenesi: 17°-22°

- **Effetti specifici sulla capacità riproduttiva degli individui possono spesso venire a concentrazioni di xenobiotico sensibilmente al di sotto della soglia di azione per sintomi tossici sugli altri organi e sistemi.**
- **Molti xenobiotici possono agire sulla capacità riproduttiva a causa dei loro effetti come ormono-mimetici o ormonoinibitori, intervenendo nelle fasi di differenziamento, maturazione e/o comportamento sessuale.**
- **Altri possono intervenire per tossicità diretta sul prodotto del concepimento, sull'embrione o sul feto durante le fasi di differenziamento e sviluppo o dopo la nascita, nel caso del mammifero, durante il periodo della lattazione.**

## Esempi di Xenobiotici embrio e feto-tossici nell'uomo

<b>Alcol</b>	Sindrome embriofetale da alcol
<b>Iodio in eccesso</b>	Disturbi nella maturazione del sistema nervoso centrale
<b>Metil-Hg</b>	Difetti del sistema nervoso centrale
<b>Pb</b>	Ritardo mentale
<b>Litio</b>	Malformazione di cuore e vasi
<b>CO</b>	Ritardo mentale
<b>Retinoidi</b>	Malformazione dello scheletro, orecchio e del sistema nervoso centrale

# Le cause di disturbi congeniti nell'uomo

Causa	Frequenza %
<b>Malattia ereditaria nota</b>	<b>÷ 20</b>
<b>Disturbi cromosomici</b>	<b>3 ÷ 5</b>
<b>Radiazioni</b>	<b>1</b>
<b>Infezioni materne:</b> AIDS, borreliosi, epatite B, Herpes simplex, listeriosi, sifilide, malaria, eritema infettivo acuto, rosolia, toxoplasmosi, varicella, malattia da Citomegalovirus	<b>2 ÷ 5</b>
<b>Malattie materne:</b> Diabete, ipotiroidismo, fenilchetonuria, tumori virilizzanti	<b>1 ÷ 2</b>
<b>Farmaci, inquinanti</b>	<b>4 ÷ 5</b>
<b>Cause sconosciute</b>	<b>60 ÷ 70</b>

# CAUSE DI DISTURBI CONGENITI DELLA CRESCITA NELL'UOMO

**Se relative a quelle riscontrabili alla nascita o al periodo immediatamente post-natale, costituiscono il 2-4% di tutti i nati vivi. Tale valore è sottostimato se si considera che molte anomalie possono manifestarsi in età più avanzata (es. anomalie cardiache, renali, ...).**

**Il 15% di tutte le gravidanze si risolvono in aborto fetale, generalmente durante lo stadio iniziale della gestazione**

Causa	Frequenza
Malattia ereditaria nota	20%
Disturbi cromosomici	3÷5%
Interazione ambientale e radiazioni ionizzanti	1%
Infezioni della madre	2÷5%
Infezione AIDS/HIV	
Borreliosi	
Epatite B	
Herpes simplex	
Listeriosi	
Sifilide	
Malaria	
Eritema infettivo acuto	
Rosolia	
Toxoplasmosi	
Varicella	
Malattia da citomegalovirus	
Malattie della madre	1÷2%
Dolori da crampi	
Diabete mellito	
Ipotiroidismo endemico	
Fenilchetonuria	
Tumori virilizzanti	
Farmaci, inquinanti industriali e alimenti	4÷5%
Cause sconosciute	60÷70%
Disturbi dello sviluppo spontanei	
Combinazione e interazioni	
Fattori esogeni ed endogeni	



**Le valutazioni del rischio per l'uomo nella tossicologia del sistema riproduttivo sono particolarmente difficili a causa della complessità e della durata del ciclo riproduttivo.**

**Gli esperimenti in laboratorio devono valutare:**

- L'unione dei gameti maschili e femminili con corredo cromosomico normale**
- Il decorso della segmentazione, l'impianto, lo sviluppo intrauterino, la nascita, la fase postnatale con l'allattamento**
- Lo sviluppo fino alla maturità riproduttiva nelle generazioni successive**

- **TOSSICITA' RIPRODUTTIVA E TOSSICITA' PERI-e POST-NATALE**
- **Scopi: valutare**
- **1] Modifiche fertilità o procreazione anormale da danni a gameti maschili e/o femminili**
- **2] Interferenza in fasi preimpianto e impianto uovo fecondato**
- **3] Modifiche fisiologia materna con conseguenti effetti su embrione e su feto**
- **4] Effetti su crescita e sviluppo utero e placenta**
- **5] Interferenza con parto**
- **6] Effetti su sviluppo postnatale e allattamento**
- **7] Effetti tardivi su discendenza**
- **Protocolli sperimentali per studi di Fertilità**
- 1] Scelta della specie:
  - -Animali di basso costo
  - -periodo di gestazione breve
  - -elevata capacità riproduttiva [topi o ratti]
- 2] Scelta delle dosi:
  - Dose bassa : tale da produrre un effetto analogo a quello terapeutico
  - Dose intermedia : media geometrica delle dosi bassa ed alta
  - Dose alta : tale da produrre tossicità
- 3] Somministrazione
  - - **Inizio con anticipo sull'accoppiamento previsto**
  - - **Inizialmente accoppiamento di maschi trattati con femmine trattate**
  - - **Successivamente se viene notato un effetto tossico il test viene ripetuto fra animali trattati e partner non trattati**
- 4] Numero di animali: 24 femmine e 24 maschi

- 5] Tipo di valutazioni:
  - a] Osservazione degli animali per
    - accrescimento corporeo
    - consumo di cibo
    - aspetto generale
    - comportamento [preparazione del nido e assistenza ai neonati]
  - b] Sacrificio di metà delle femmine qualche giorno prima del parto con:
    - valutazione corpi lutei e nodi di riassorbimento
    - Estrazione dei feti con taglio cesareo
    - Determinazione peso e sesso di ciascun feto
    - Determinazione eventuali anomalie dello scheletro e dei visceri
  - c] altra metà lasciata partorire e nutrire prole) sino svezzamento.
    - numero di animali per nidiata
    - numero di vivi
    - distribuzione del sesso
    - presenza di eventuali anomalie congenite.
    - peso dei neonati alla nascita, al 4° giorno, al 12° ed allo svezzamento.
- Prole lasciata sino a maturità per effetti tardivi (vista, udito, comportamento)
- 1 maschio ed 1 femmina di ciascuna nidiata (F1) accoppiati per avere altra nidiata (F2) allevata sino maturità

- **6] Risultati: determinati i seguenti indici riguardanti i fenomeni riproduttivi:**

- **a] Indice di fertilità o di fecondazione**

- Numero di gravidanze / numero di accoppiamenti x 100

- **b] Indice di fertilità maschile**

- Numero di maschi capaci di fecondare le femmine /
- numero di maschi esposti a femmine fertili non gravide x 100

- **c] Indice di fertilità femminile**

- Numero di femmine gravide /
- numero di femmine esposte a maschi fertili x 100

- **d] Indice di Gestazione**

- Numero di parti / Numero di gravidanze x 100

- **e] Indice dei nati vivi**

- Numero dei nati vivi / numero totale dei nati x 100

- **f] Indice di Sopravvivenza a 24 ore**

- Numero nati in vita al 1° giorno di lattazione / numero nati vivi x 100

- **g] Indice di Sopravvivenza a 4 giorni**

- Numero di nati in vita al 4° giorno di lattazione / numero nati vivi x 100

- **h] Indice di Sopravvivenza a 12 giorni**

- Numero di nati in vita al 12° giorno di lattazione /
- Numero in vita al 4° giorno di lattazione x 100

- **Protocolli sperimentali di tossicità perinatale e postnatale**
- Sono effettuati per evidenziare effetti tardivi sulla progenie.
- 1] Selezione della specie e delle dosi fatte con stessi criteri
- 2] Somministrazione:
  - Periodo di gestazione tra fine organogenesi e parto
  - tutta la durata allattamento sino svezzamento
- 3] Numero animali : 12 femmine gravide
- 4] Valutazioni:
  - **Le femmine vengono lasciate partorire ed allattare**
  - **Esame della prole dopo lo svezzamento:**
    - - **In parte prole sacrificata ed esaminata (autopsia)**
    - - **In parte la prole sino maturità per valutare capacità riproduttiva**
  - **Sulle ulteriori nuove nidiate (F2) si valutano eventuali effetti tardivi del farmaco (udito, vista comportamento)**

# LINEE GUIDA INTERNAZIONALI PER LO STUDIO DELLA TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA

**ICH:** Conferenza internazionale  
sull'armonizzazione dei requisiti  
tecnici per la registrazione dei  
**farmaci per uso umano**

STUDIO	ESPOSIZIONE	PARAMETRI DI VALUTAZIONE	COMMENTI
Segmento I Studio della fertilità e della funzione riproduttiva	Maschi: 10 settimane prima dell'accoppiamento Femmine: 2 settimane prima dell'accoppiamento	Sviluppo dei gameti, fertilità, vitalità pre- e postimpianto, parto, lattazione	Valuta le capacità riproduttive del maschio e della femmina dopo esposizione per un completo ciclo spermatogenico o per diversi cicli estrali
Segmento II Test di teratogenesi	Dall'impianto al termine dell'organogenesi	Vitalità e morfologia (esterna, viscerale e scheletrica) del prodotto del concepimento subito prima della nascita	Esposizione limitata per prevenire l'adattamento metabolico materno e consentire un elevato grado di esposizione dell'embrione durante il periodo di aumentata vulnerabilità associato alla gastrulazione e alla organogenesi
Segmento III Studio perinatale	Dall'ultimo trimestre* di gravidanza alla lattazione	Sopravvivenza postnatale, crescita e morfologia esterna	Finalizzato all'osservazione degli effetti sullo sviluppo della principale competenza funzionale dell'organo durante il periodo perinatale; in questo periodo la sensibilità a effetti avversi può essere relativamente più elevata
ICH 4.1.1 Protocollo di fertilità	Maschi: 4 settimane prima dell'accoppiamento Femmine: 2 settimane prima dell'accoppiamento	Maschi: peso ed esame istologico degli organi della riproduzione, numero e motilità degli spermatozoi Femmine: vitalità del prodotto del concepimento nel periodo centrale della gravidanza o in quello successivo	Migliore valutazione dei parametri riproduttivi del maschio; minore durata del trattamento rispetto al Segmento I
ICH 4.1.2 Effetti su sviluppo prenatale e postnatale, funzione materna	Dall'impianto al termine della lattazione	Tossicità relativa per femmina gravida versus femmina non gravida; vitalità postnatale, crescita, sviluppo e deficits funzionali (inclusi comportamento, maturazione e riproduzione)	Simile allo studio di Segmento I
ICH 4.1.3 Effetti sullo sviluppo embrio/fetale	Dall'impianto al termine dell'organogenesi	Vitalità e morfologia (esterna, viscerale e scheletrica) dei feti subito prima della nascita	Simile allo studio di Segmento II Generalmente condotto in due specie (roditore e non roditore)

\* Da intendersi come ultimo terzo della gravidanza di durata variabile in funzione della specie, i.e. ultima settimana nel ratto e nel topo [N.d.T.]

## Linee guida internazionali (Conferenza internazionale di armonizzazione: ICH) per lo studio della tossicologia del sistema riproduttivo

<b>Medicamento</b>	<b>Composto chimico industriale</b>
<b>Segmento 1</b> (fertilità, embriotossicità)	<b>Teratogenicità</b>
<b>Segmento 2</b> (teratogenicità)	<b>Studio di una generazione</b>
<b>Segmento 3</b> (studio peri- e postnatale)	<b>Studio di due generazioni</b>

**Per i farmaci, vengono valutati SEPARATAMENTE i vari stadi della riproduzione, mentre per le sostanze chimiche Industriali sono obbligatori studi su una o due generazioni**

# STUDI DI REPRO-TOX: medicinali

studio	esposizione	Parametri di valutazione	commento
Segmento I Studio della fertilità e della funzione riproduttiva	Maschi 60 giorni prima dell'accoppiamento Femmine 2 settimane prima dell'accoppiamento e fino ad allattamento	Sviluppo dei gameti, fertilità. Vitalità pre e post-impianto, parto, lattazione	Valuta la capacità riproduttiva del maschio dopo esposizione per un completo ciclo spermatogenico, nella femmina per diversi cicli estrali
Segmento II Test di teratogenesi	Dall'impianto al termine dell'organogenesi	Vitalità e morfologia (esterna, viscerale e scheletrica) del prodotto del concepimento subito prima la nascita	Esposizione limitata per prevenire l'adattamento metabolico materno e consentire un'elevata esposizione dell'embrione nel periodo di massima
Segmento III Studio perinatale	Dall'ultimo terzo della gravidanza alla lattazione	Sopravvivenza post-natale, crescita e morfologia esterna	Effetti sullo sviluppo in età perinatale



# SEGMENTO I

## Studi di Fertilità su maschio

**Somministrazioni- 60  
giorni prima  
dell'accoppiamento (10 settimane  
durata di un ciclo spermatogenico)**

- **Accoppiamento**
- **Laparotomia (GD 14  
nel ratto)**

# SEGMENTO I

## Studi di Fertilità sulla femmina

**Somministrazione- 2  
settimane prima  
dell'accoppiamento  
e fino GD 7 (2 settimane prima= durata di tre  
cicli estrali, GD7 = settimo giorno dopo la nascita)**

- **Accoppiamento**
- **Laparotomia GD 21**
- **Esame esterno della  
nidiata**

# SEGMENTO 2

## Studi di Tossicità dello sviluppo

- **Accoppiamento-Femmine trattate/ Maschi**
- **Trattamento GD6 - GD 15- (dopo accoppiamento solo femmina =periodo tra impianto e organogenesi)**
- **Laparotomia (prima del parto)**
- **Nati**
  - **Esame esterno**
  - **Esame interno**
  - **Esame dello scheletro**

# SEGMENTO 2

## Studi di Tossicità dello sviluppo

- **Esame esterno**
  - **Palato**
  - **Arti/dita**
  - **Occhi**
  - **Orecchie**
  - **Coda**
  - **Cranio**
  - **Colonna vertebrale**
  - **Dimensioni**

# SEGMENTO 2

## Studi di Tossicità dello sviluppo

- **Esame interno**
  - **Vasi ombelicali**
  - **diaframma**
  - **Cuore e valvole**
  - **Polmoni**
  - **Fegato**
  - **Organi addominali**
  - **Apparato genito-urinario**

# SEGMENTO 2

## Studi di Tossicità dello sviluppo

- **Esame dello scheletro**
  - **Cranio**
  - **Sterno**
  - **Costole**
  - **Vertebre**
  - **Ossa pelviche**
  - **Arti superiori ed inferiori**

# SEGMENTO 3

## Studi Peri/Post Natali

- **Si esamina:**
  - **Dimensioni della nidiata**
  - **Cure parentali postpartum**
  - **Mortalità postnatale**
  - **Accrescimento**
  - **Riflessi**
  - **Sviluppo morfologico**
  - **Apprendimento e memoria**
  - **Sviluppo delle funzioni riproduttive**

# SEGMENTO 3

## Studi Peri/Post Natali

- **Riflessi**
  - **Trasalimento acustico**
  - **Pupillare**
- **Apprendimento-memoria**



# SEGMENTO 3

## Studi Peri/Post Natali

- **Sviluppo delle funzioni riproduttive:**
  - **Discesa dei testicoli**
  - **Apertura della vagina**
  - **Ciclo estrale (Femmine F1)**
  - **Coabitazione/Accoppiamento**
  - **Laparotomia- GD 21**
  - **Esame dei nati F2**

# SEGMENTO I

## Studi di Fertilità

- **Scopo:**
  - Accertare la capacità riproduttiva di un animale trattato prima/durante l'accoppiamento e nella fase di impianto

- **Per valutare gli effetti su:**
  - Ciclo estrale
  - Accoppiamento
  - Fertilità
  - Dimensioni della nidiata
  - Mortalità embrio/fetale
  - Peso dell'embrione e del feto
  - Morfologia del feto e della placenta
  - Vitalità degli spermatozoi

# SEGMENTO 2

## Studi di Tossicità dello sviluppo

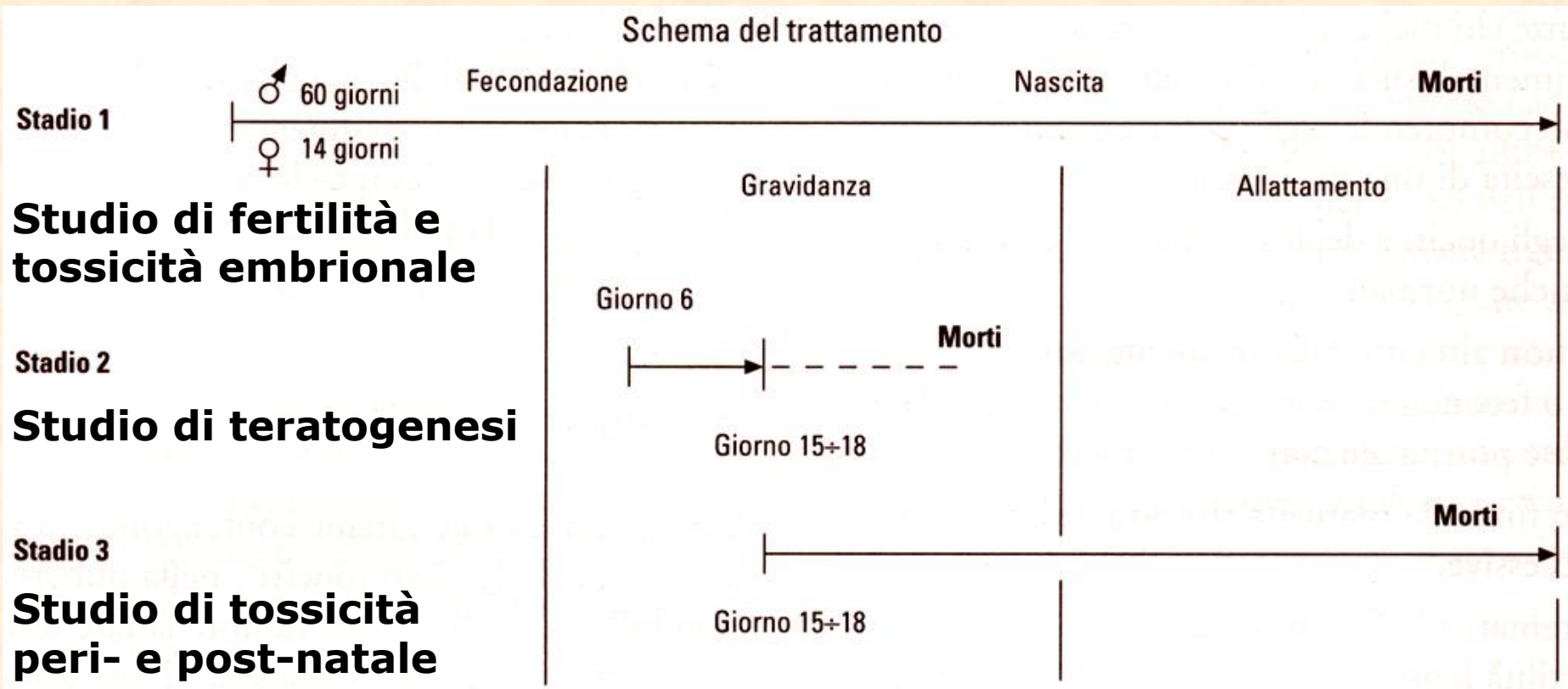
- **Scopo:**
  - **Individuare effetti tossici sulla femmina gravida e sull'embrione/feto in seguito ad esposizione nel periodo dall'impianto a tutta l'organogenesi.**

# SEGMENTO 3

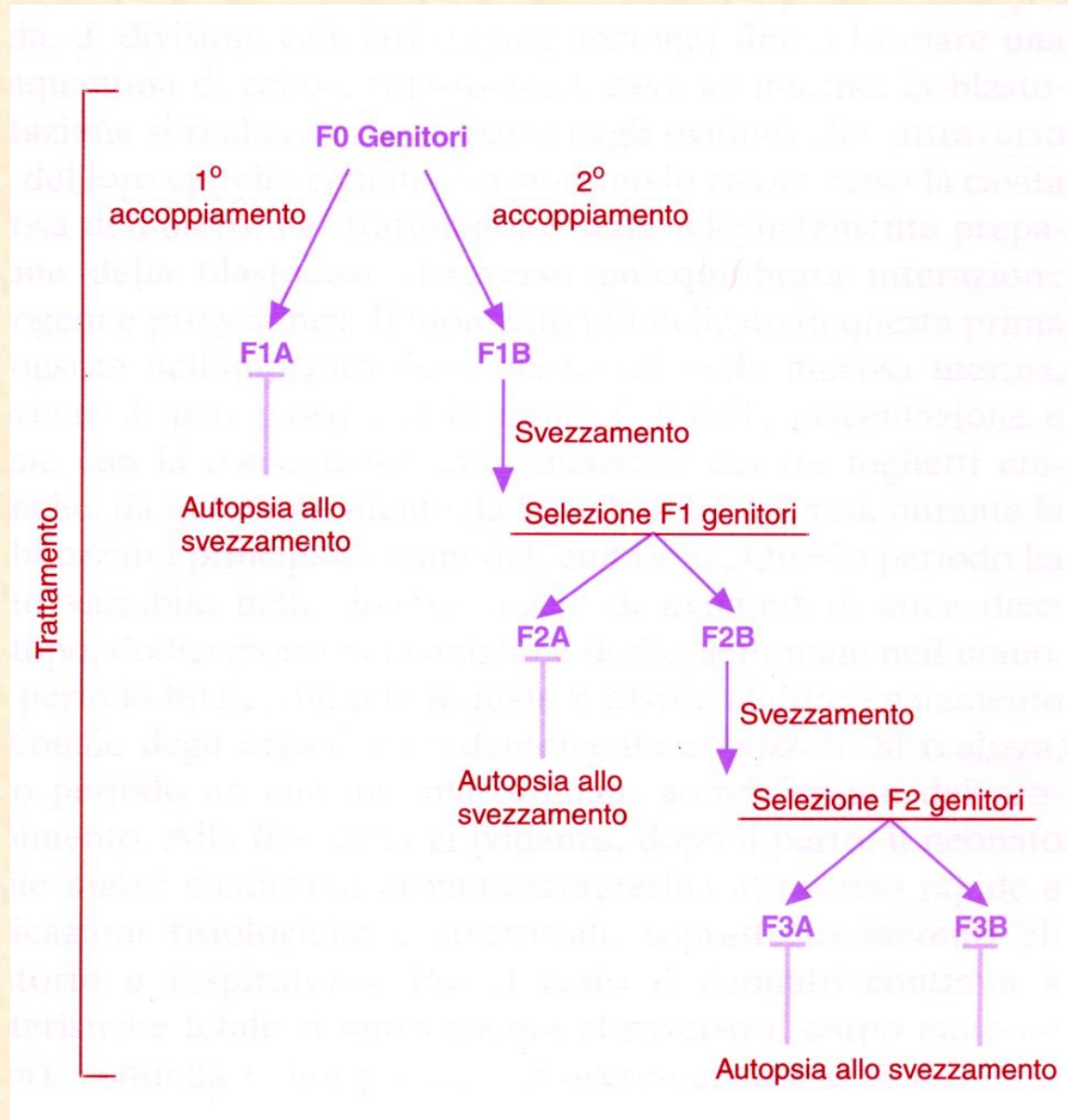
## Studi Peri/Post Natali

- **Scopo: Individuare possibili effetti tossici esercitati durante gestazione/allattamento e dopo la nascita dopo esposizione dal periodo dell'impianto-GD 6- allo svezzamento- PD 20. (trattamento femmina nell'ultimo periodo di gravidanza e per tutto l'allattamento 21 giorni)**
- **Lo sviluppo dei nati è seguito fino alla maturità sessuale.**

# STUDI DI TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA NEL RATTO



# STUDI DI TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA



1. La sensibilità dell'embrione o del feto nei confronti di agenti tossici dipende dal suo genotipo e da fattori ambientali (salute materna, ecc..)
2. La sensibilità dell'embrione o del feto nei confronti di agenti tossici dipende dallo stadio del suo sviluppo
3. Agenti embriotossici differenti agiscono con relativamente pochi meccanismi specifici che possono portare ad alterazioni dello sviluppo embrionale
4. In uno sviluppo embrionale danneggiato sono possibili i seguenti processi:
  - Riparazione e sviluppo normale**
  - Morte**
  - Inibizione della crescita**
  - Malformazioni**
  - Alterazioni delle funzioni degli organi**
  - Tumori**
5. Il modo con cui l'agente embriotossico raggiunge l'embrione dipende dalle sue caratteristiche fisico-chimiche
6. L'effetto embriotossico è dose-dipendente

# ESPOSIZIONE A TOSSICI

Età  
Patrimonio genetico  
Stato metabolico  
Stato di malattia

Stress  
Stato nutrizionale  
Altre esposizioni

Fattori di suscettibilità della madre

Tossicità placentare

**PLACENTA**

Passaggio placentare?

Effetti tossici Diretti sullo sviluppo

Anemia o tossiemia  
Squilibrio endocrino  
Deficit nutrizionale  
Squilibrio elettrolitico  
Alterazioni dell'equilibrio acido-base  
Ridotto flusso ematico uterino  
Alterata funzione d'organo  
Ridotta quantità/qualità del latte

Effetti tossici indiretti sullo sviluppo

Insufficienza placentare

- ridotta dimensione
- ridotto flusso sanguigno
- alterato metabolismo
- alterato trasporto

**SVILUPPO ANORMALE**

Potenziali effetti materni



## **Modalità d'azione di uno xenobiotico sul feto:**

- 1) somministrazione diretta;**
- 2) dopo passaggio transplacentare;**
- 3) indiretta sulla placenta;**
- 4) secondaria ad azione sull'organismo materno.**

# Meccanismi di TERATOGENESI

- Mutazioni
- Rottura di cromosomi
- Alterazioni della mitosi
- Citotossicità e morte cellulare
- Modificazioni strutturali e funzionali degli acidi nucleici
- Ridotto rifornimento di precursori o substrati
- Ridotto apporto energetico
- Alterazioni della membrana
- Squilibrio osmolare
- Inibizione enzimatica (diidrofolato reduttasi, sistema RAS)
- Alterazione del movimento cellulare
- Alterazione nell'espressione di geni che controllano lo sviluppo embrionale
- Alterazione nella trasduzione dei segnali di controllo dello Sviluppo

# TERATOGENESI

<b>Stadio di sviluppo</b>	<b>Caratteristiche</b>
<b>Periodo Preimpianto</b> (uovo fecondato; blastocisti)	<p>Dalla fecondazione fino all'impianto della blastocisti sulla mucosa uterina.</p> <p>L'embrione durante il passaggio negli ovidutti può subire effetti tossici da sostanze chimiche presenti nell'organismo materno.</p>
<b>Periodo embrionale</b>	<p>2a-7a settimana. Morfogenesi ed organogenesi. Molto sensibile agli effetti tossici.</p>
<b>Periodo fetale</b>	<p>Differenziamento istologico e funzionale, accrescimento corporeo. Possibili danni funzionali, alterazioni comportamentali</p>

## **TOSSI CITA' A CARICO DELLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA**

**Le gonadi nel loro sviluppo sono molto sensibili agli insulti chimici, con alcune popolazioni cellulari molto più sensibili delle altre alle azioni tossiche. Le gonadi possiedono una duplice funzione:**

### **1. quella endocrina rappresentata dalla secrezione di ormoni sessuali**

**Così i testicoli secernono steroidi sessuali maschili fra cui il testosterone ed il diidrotestosterone, oltre piccole quantità di estrogeni.**

**Le ovaie, a seconda della fase del ciclo mestruale, secernono differenti quantità di estrogeni (soprattutto estradiolo) e progesterone (prodotto anche poi dal corpo luteo e dalla placenta).**

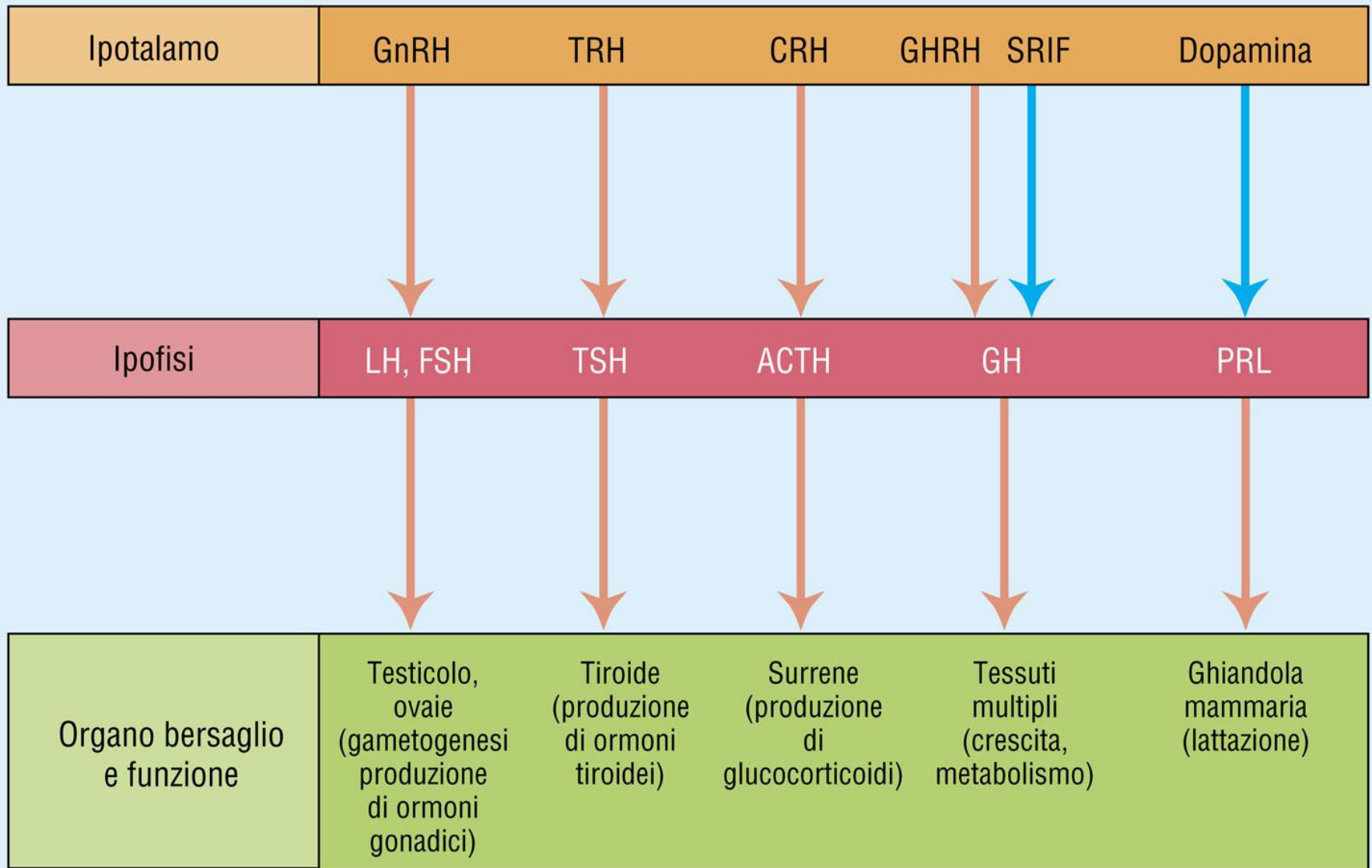
### **2. quella non endocrina rappresentata dalla gametogenesi**

**Le funzioni gametogeniche dipendono dalla secrezione di gonadotropine adenoipofisarie (ipofisi anteriore)**

**\* ORMONE FOLLICOLOSTIMOLANTE (FSH): nelle femmine stimola lo sviluppo e la maturazione del follicolo nell'ovaio e nei maschi stimola la spermatogenesi, interagendo con le Cellule del Sertoli .**

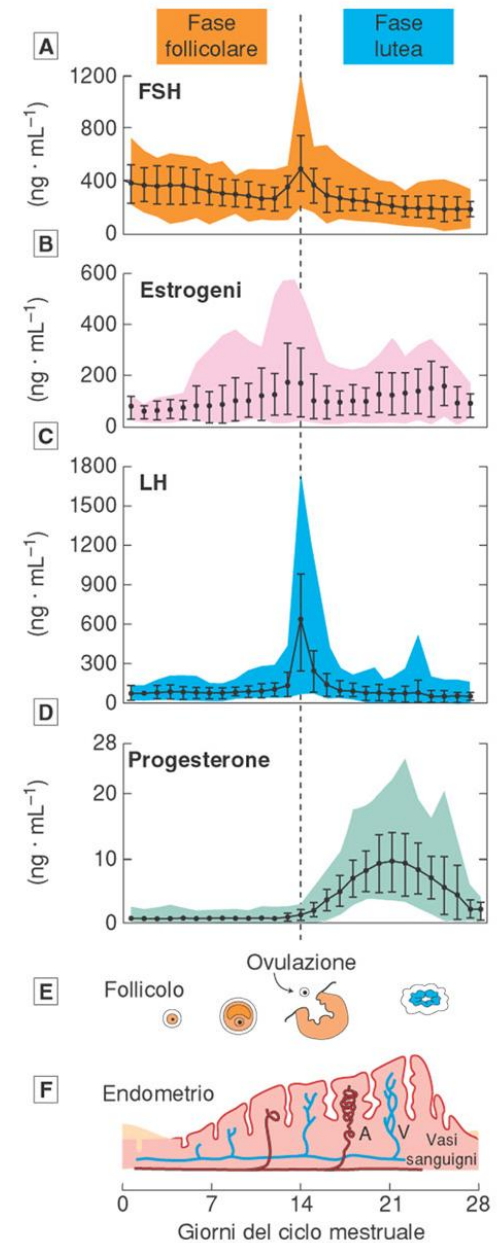
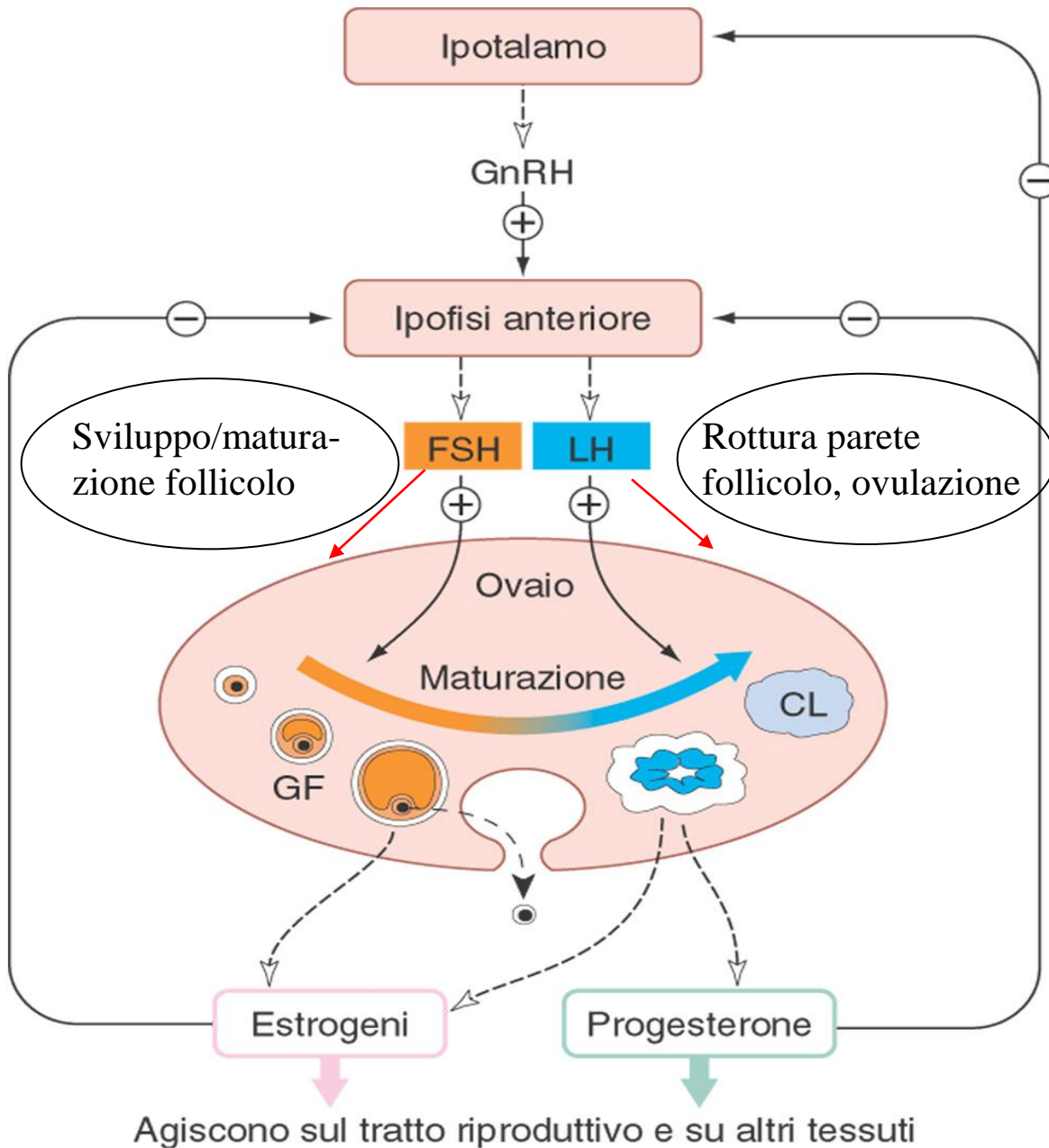
**\* ORMONE LUTEINIZZANTE (LH) (nella femmina) che determina la rottura della parete del follicolo e quindi l'ovulazione o ORMONE STIMOLANTE LE CELLULE INTERSTIZIALI (ICSH, nel maschio dove stimola la steroidogenesi, nei testicoli (cellule del Leydig).**

**Gli steroidi sessuali secreti dalle ovaie e dai testicoli a loro volta modulano la secrezione ipofisaria di FSH e di LH.**

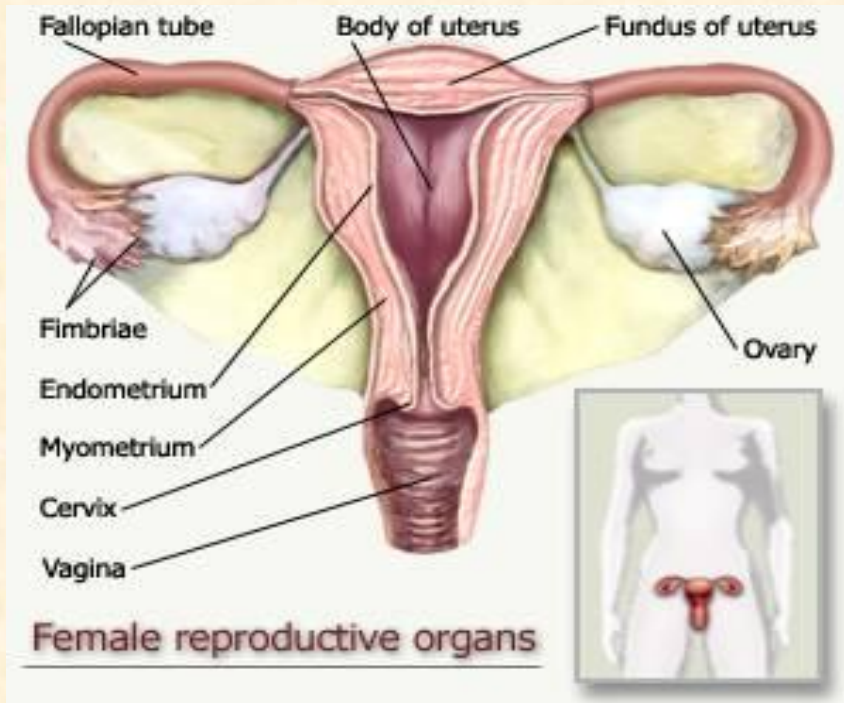


**Tabella 27.1 Ormoni secreti dall'ipotalamo e dall'ipofisi anteriore**

<b>Fattore/ormone ipotalamico</b>	<b>Ormoni controllati nell'ipofisi anteriore</b>	<b>Effetti principali degli ormoni dell'ipofisi anteriore</b>
Fattore di liberazione della corticotropina CRF	Ormone adrenocorticotropo ACTH	Stimola la secrezione degli ormoni della corteccia surrenale (principalmente glucocorticoidi). Mantiene l'integrità della corteccia del surrene
Ormone di liberazione della tireotropina TRH	Ormone di stimolazione della tiroide (TSH; tireotropina)	Stimola la sintesi e la secrezione degli ormoni tiroidei, T3 e T4. Mantiene l'integrità della ghiandola tiroidea
Fattore di liberazione dell'ormone della crescita GHRF	Ormone della crescita (GH; somatotropina)	Regola la crescita, in parte direttamente, in parte stimolando la liberazione delle somatomedine dal fegato e da altri organi. Aumenta la sintesi proteica, i livelli ematici di glucosio, stimola la lipolisi
Fattore inibitore della liberazione dell'ormone della crescita (GHRIF; somatostatina, octreotide)	Ormone della crescita	Come sopra
Ormone di liberazione della gonadotropina GnRH	Ormone stimolante i follicoli FSH  Ormone luteinizzante LH od ormone stimolante le cellule interstiziali ICSH	Stimola la crescita dell'uovo e del follicolo di Graaf nella femmina e la gametogenesi nel maschio. Con LH, stimola la secrezione di estrogeni durante il ciclo mestruale e di progesterone nella seconda metà del ciclo Stimola l'ovulazione e lo sviluppo del corpo luteo. Con FSH, stimola la secrezione di estrogeni durante il ciclo mestruale, e di progesterone nella seconda metà del ciclo. Nei maschi, regola la secrezione del testosterone
Fattore inibitore della liberazione della prolattina (PRIF; probabilmente la dopamina)	Prolattina	Insieme con altri ormoni, la prolattina promuove lo sviluppo del tessuto mammario durante la gravidanza. Stimola la produzione di latte nel periodo postpartum
Fattore di liberazione della prolattina (PRF)	Prolattina	Come sopra
Fattore di liberazione dell'ormone stimolante i melanociti (MSH-RF)	Ormoni stimolanti i melanociti $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$	Promuove la formazione di melanina che scurisce la pelle; MSH
Fattore inibitore della liberazione dell'MSH (MSH-RIF)	Ormoni stimolanti i melanociti $\alpha$ , $\beta$ e $\gamma$	Come sopra



# Il ciclo mestruale



□ Il ciclo mestruale si conta per convenzione dal primo giorno del flusso mestruale

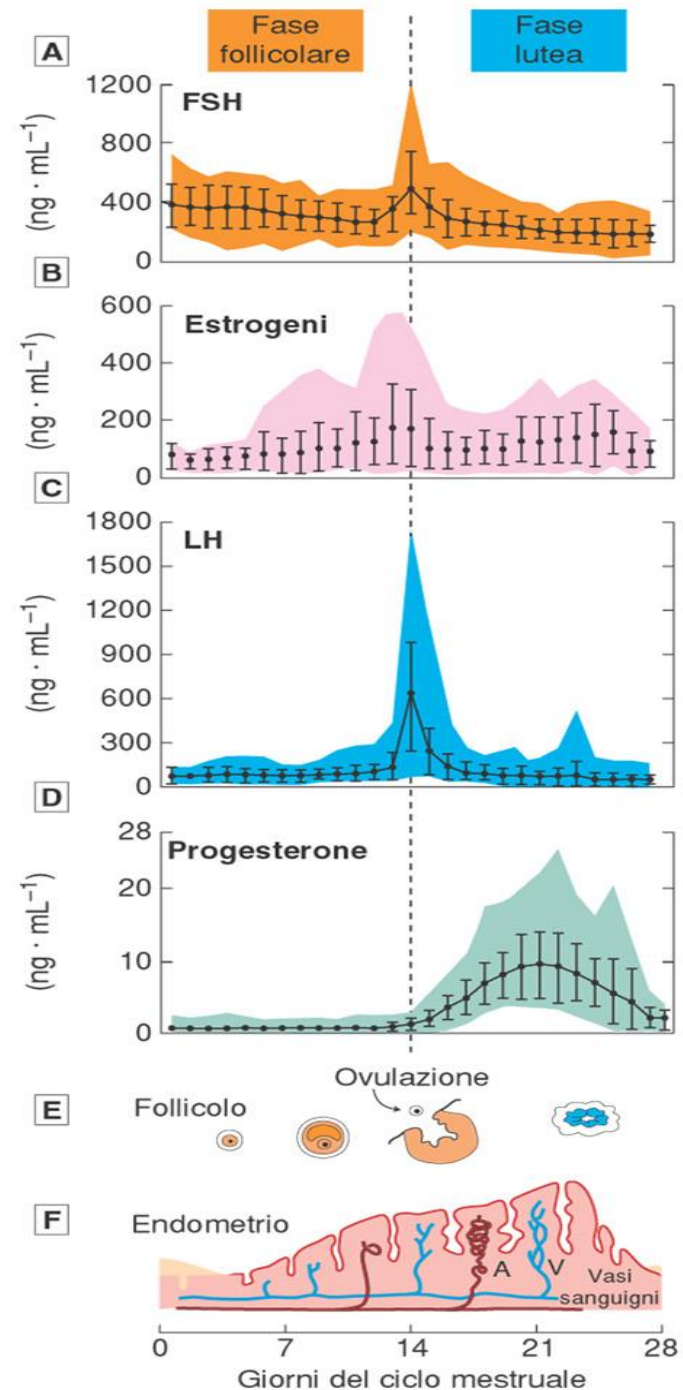
□ Le modificazioni cicliche degli organi interessati dipendono dalle modificazioni cicliche della secrezione di tutte le ghiandole endocrine interessate e dell'ipotalamo che controlla l'ipofisi tramite fattori di rilascio

□ La durata **media** è di 28 giorni; la fase soggetta a variazioni è quella pre-ovulatoria, mentre dall'ovulazione alla mestruazione trascorrono **esattamente** 14 giorni perché gli eventi ormonali si controllano strettamente a cascata.

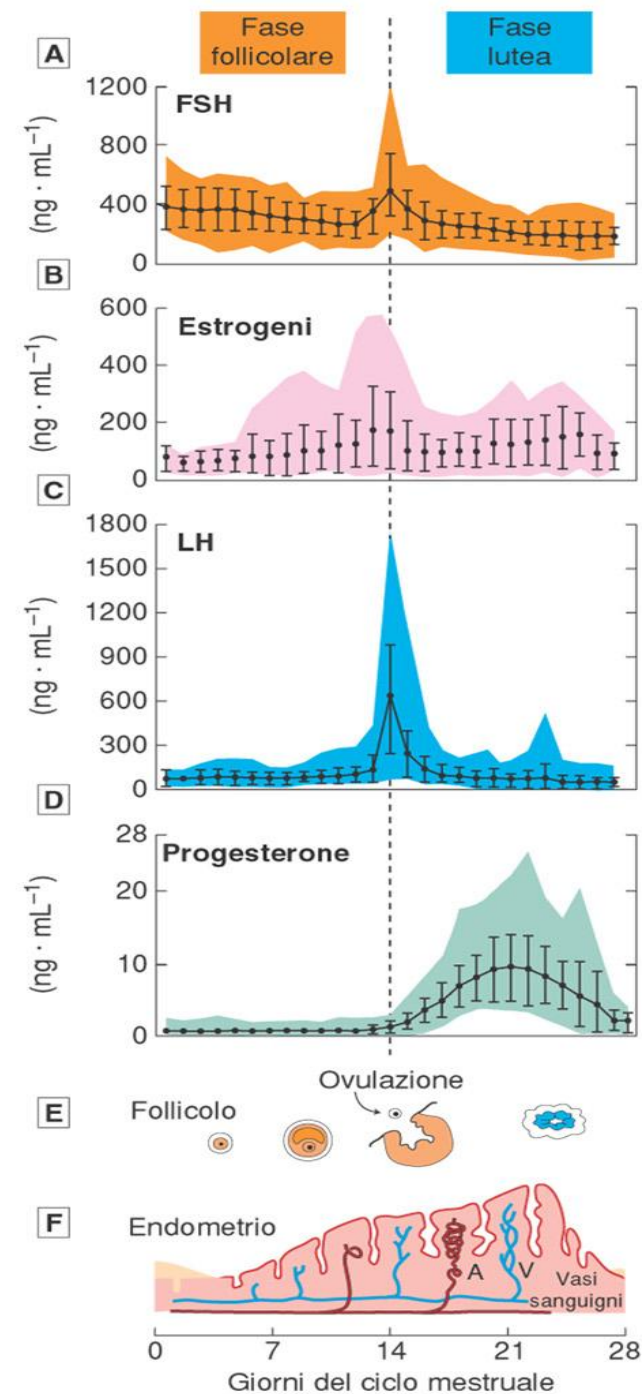
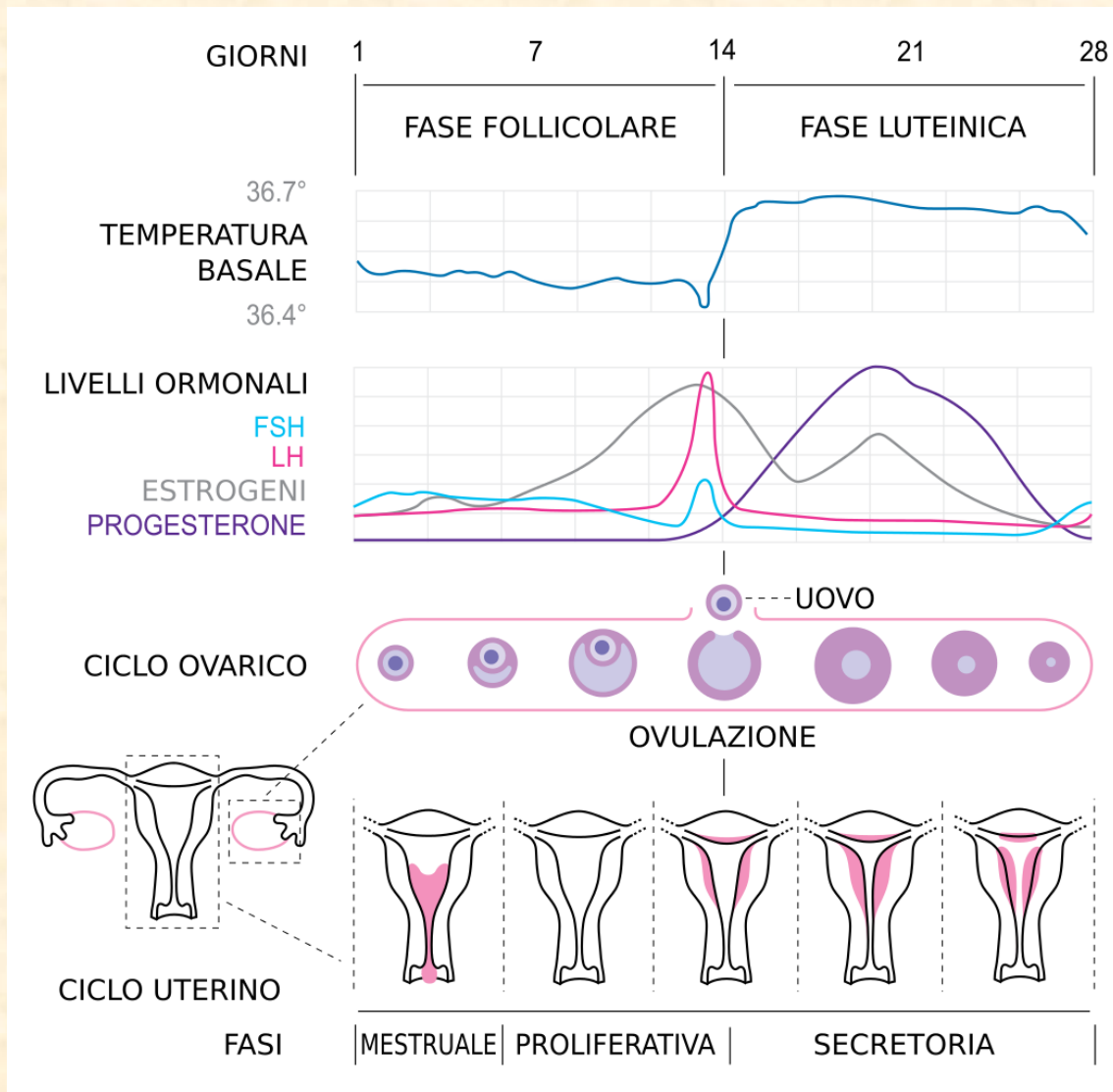


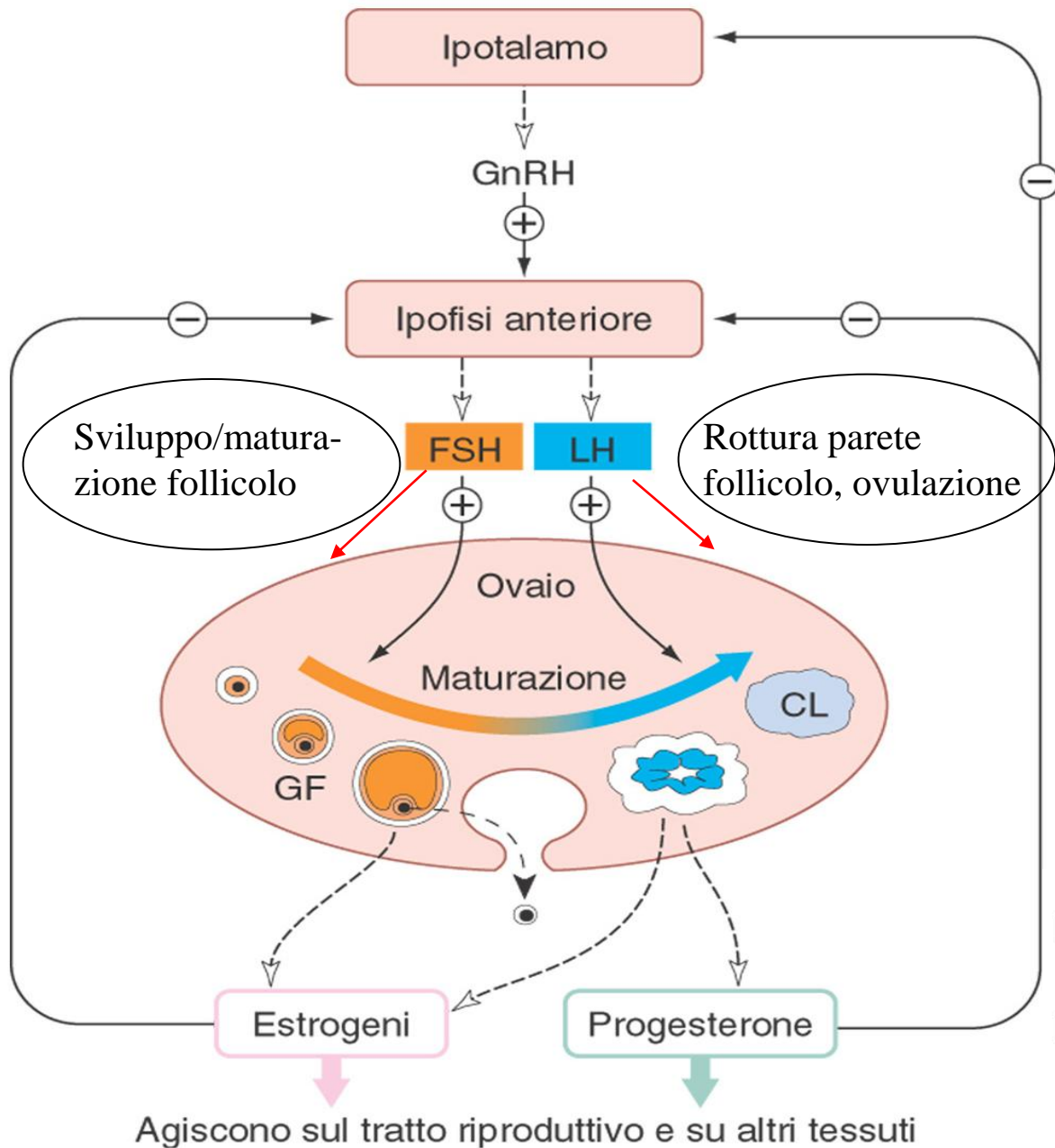
# Fasi del ciclo mestruale

- \* Fase Mestruale (primi 4 giorni del ciclo) ( $\ll$ LH,  $\ll$ Progesterone,  $<$  Estrogeni)
- \* Fase di Proliferativa o Follicolare (dal 5° al 14°) ( $\ll$ LH,  $\ll$ Progesterone,  $>$  Estrogeni)
- \* Fase Secretoria o Luteinica (dal 15° al 28°) ( $<$ LH,  $>>$  Progesterone,  $>$  Estrogeni)
- \* Ovulazione (il 14°-15°) corrisponde alla rottura del GF (picco di LH, picco di estrogeni poco prima, picco di FSH)

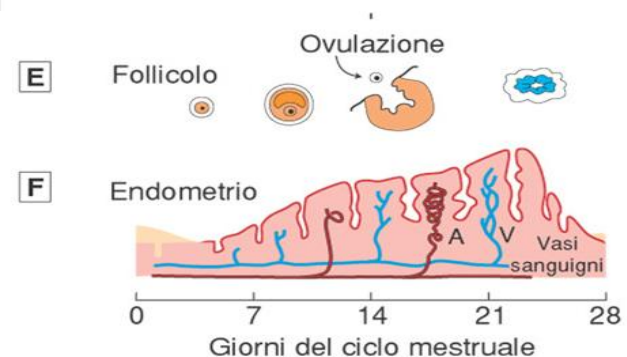


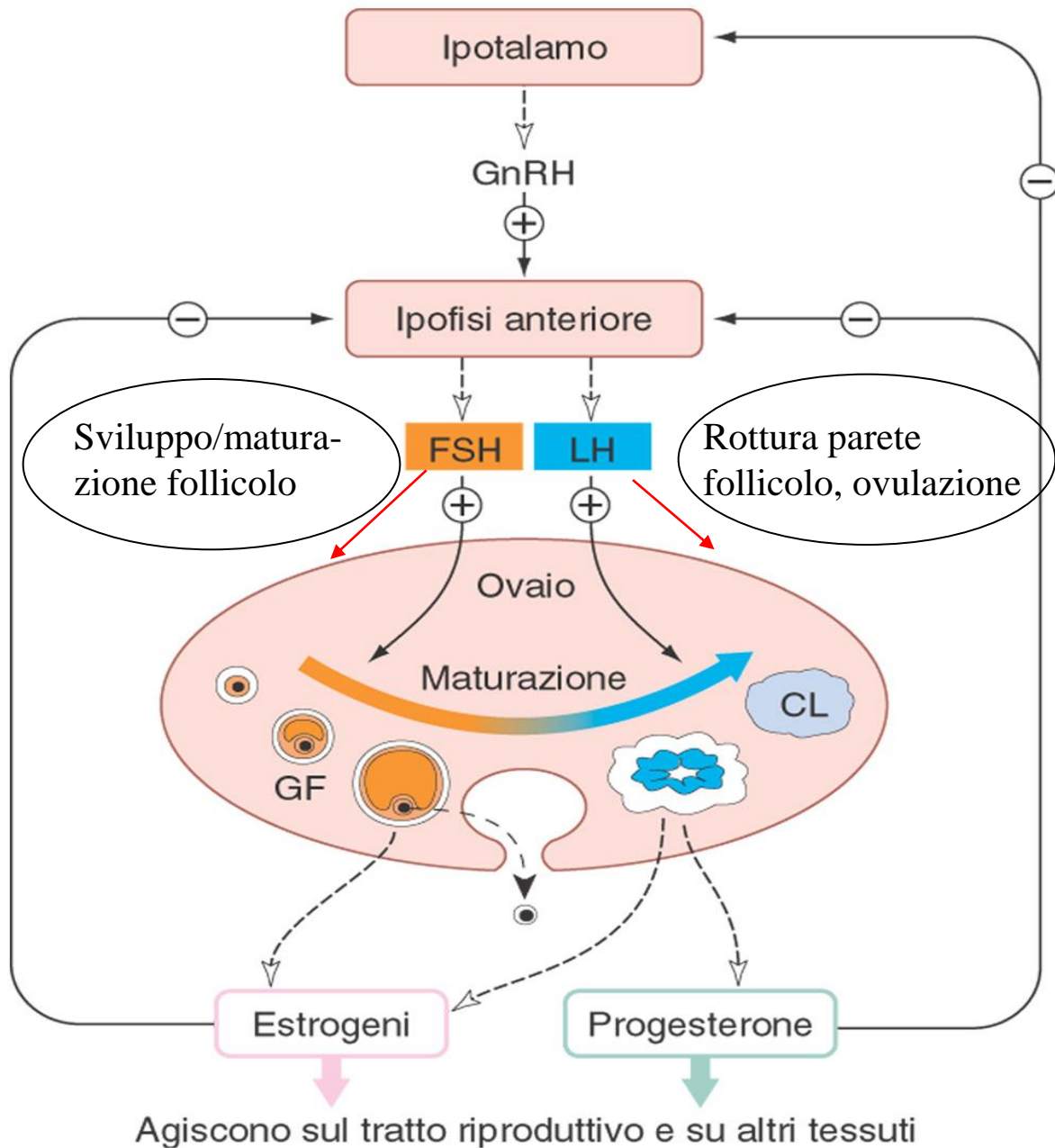
# Fasi del ciclo mestruale e ormoni





Nella fase follicolare: FSH e LH agiscono sulle ovaie e promuovono la maturazione dei follicoli. Il più veloce diventa GF (follicolo di Graaf) che matura (gli altri degenerano), produce estrogeni fino all'ovulazione, dove si rompe e libera l'uovo (ovulazione). Gli estrogeni agiscono sull'endometrio: aumenta lo spessore e vascolarizzazione della parete (f. proliferativa/rigenerativa):

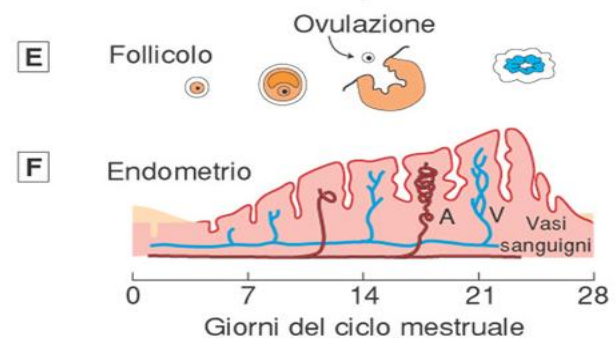




Nella fase luteinica: LH agisce sul follicolo rotto che prolifera e diventa CL (corpo luteo) che secreta Progesterone.

Questo agisce sull'endometrio rendendolo adatto all'impianto dell'uovo fecondato (fase secretoria) ed inibisce mediante feedback negativo su ipotalamo ed ipofisi, la liberazione di LH.

Se l'uovo non viene fecondato la produzione di P. finisce e c'è la mestruazione (28° g.)

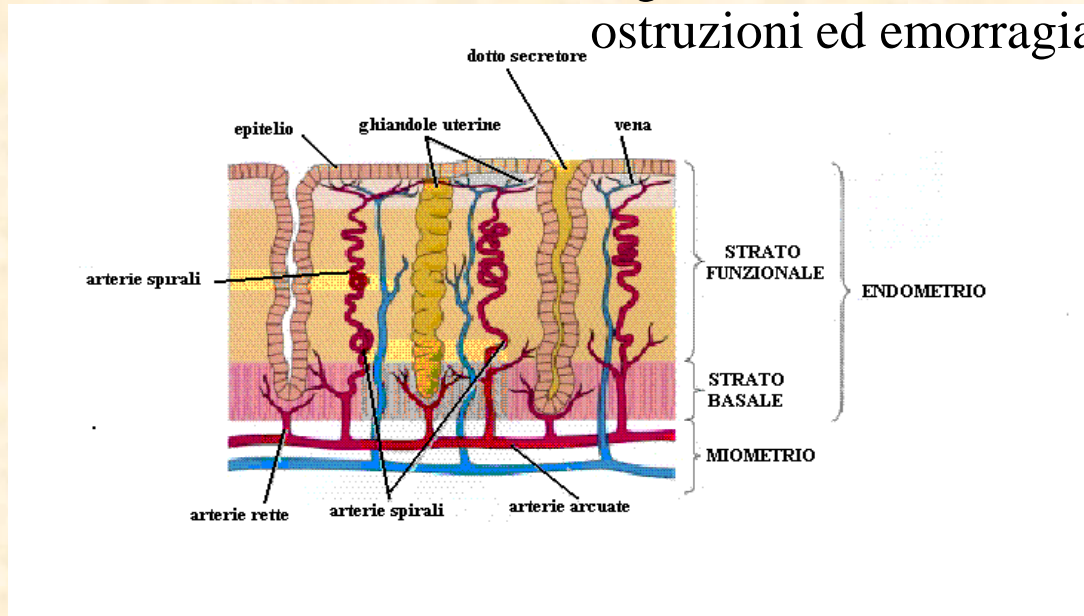


# Fase Mestruale



❖ Il primo giorno del ciclo mestruale è considerato la comparsa del flusso sanguigno uterino

❖ Le arterie spirali che irrorano l'endometrio si restringono fino ad occludersi, causando necrosi tessutale, seguita da rottura dei vasi al di sopra delle ostruzioni ed emorragia



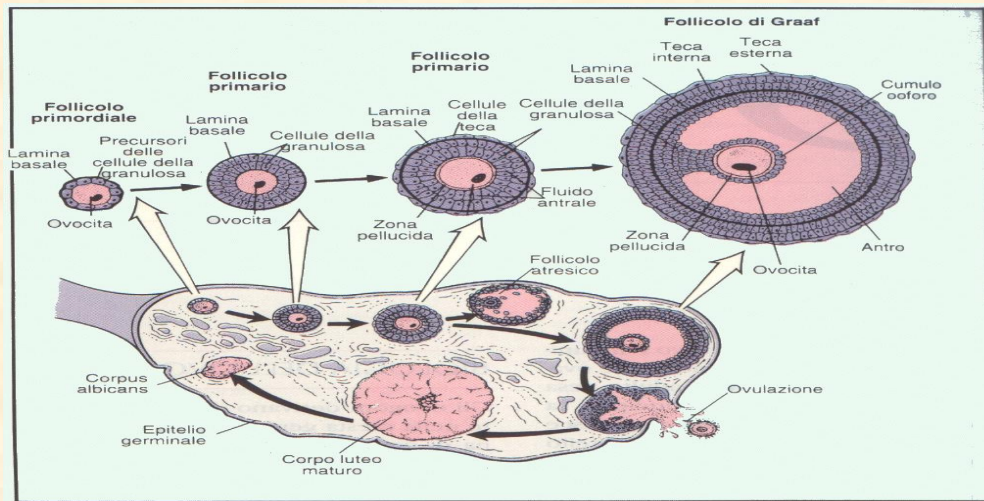
❖ L'endometrio si distacca riducendosi ad uno strato basale minimo, ma conservando le estremità delle ghiandole e i vasi che si riformeranno.

❖ La quantità di sangue perduto ad ogni mestruazione si aggira intorno ai 100-200 grammi. Una proprietà caratteristica di questo sangue è quella di non coagulare.

# Fase proliferativa



Nelle ovaie si sviluppa il follicolo ooforo che immette in circolazione l'estradiolo (estrogeno)



Gli estrogeni favoriscono processi di crescita e rigenerazione dell'endometrio: si arriva ad uno spessore di 6-8mm nel 14°giorno (strato funzionale) e favoriscono la formazione di dotti galattofori

Fase preparativa ad un ipotetico impianto dell'ovulo fecondato nell'utero

# Fase Luteinica



Il quattordicesimo giorno l'estradiolo è al massimo livello di concentrazione ed inizia l'ovulazione

Durante l'ovulazione il follicolo ormai maturo scoppia liberando l'ovulo che verrà accolto nella tuba uterina

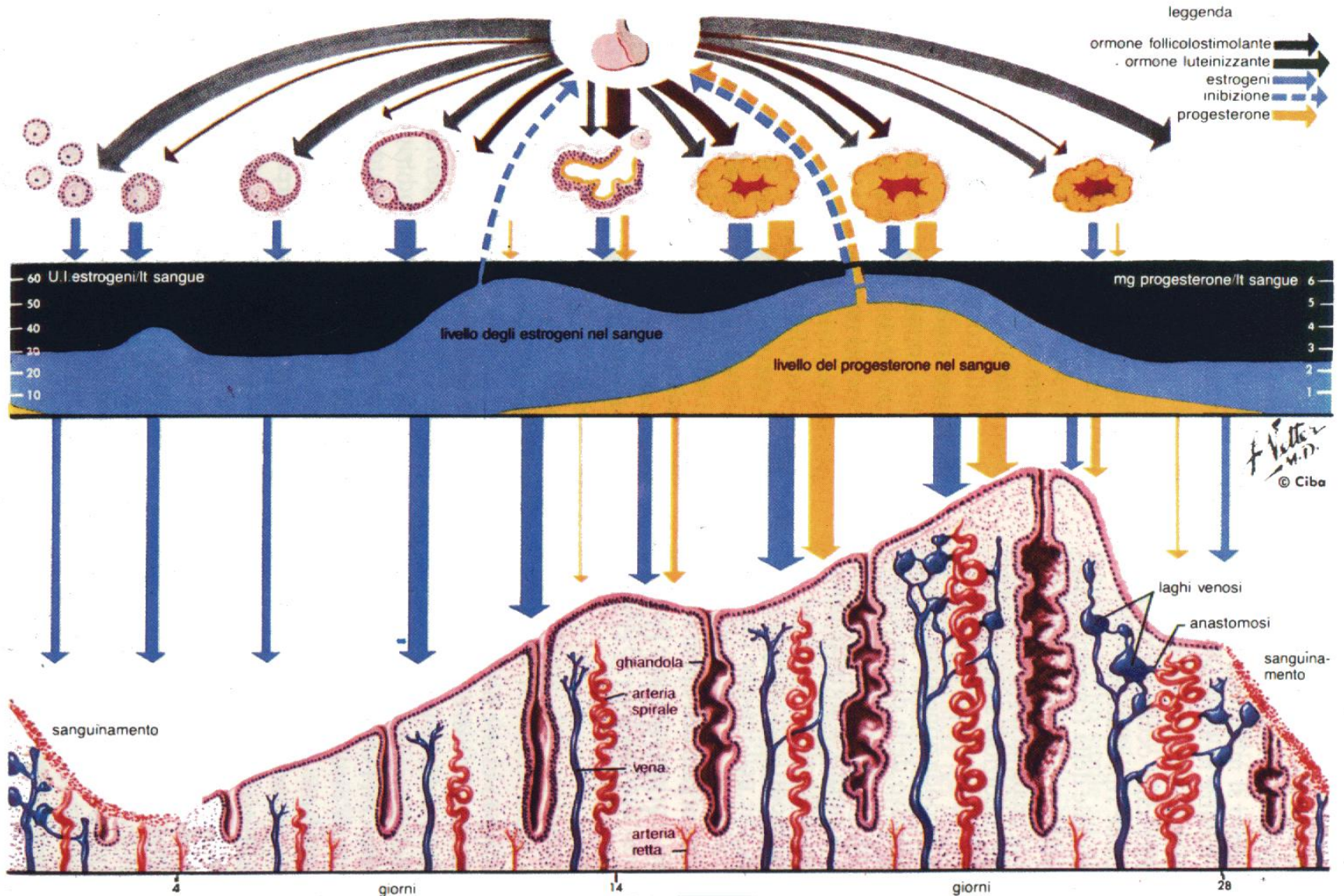
Nei giorni seguenti il follicolo scoppiato si trasforma in **CORPO LUTEO**

Il corpo luteo secerne il progesterone la cui concentrazione aumenta nella seconda metà del ciclo, mentre quella dell'estradiolo diminuisce

Il progesterone trasforma l'endometrio in una rete altamente vascolarizzata

In assenza di fecondazione il corpo luteo regredisce insieme al progesterone e agli estrogeni. Le arterie che irrorano la mucosa si restringono con minore apporto di sangue e ricomincia il ciclo

# Effetto degli steroidi sessuali sull'endometrio





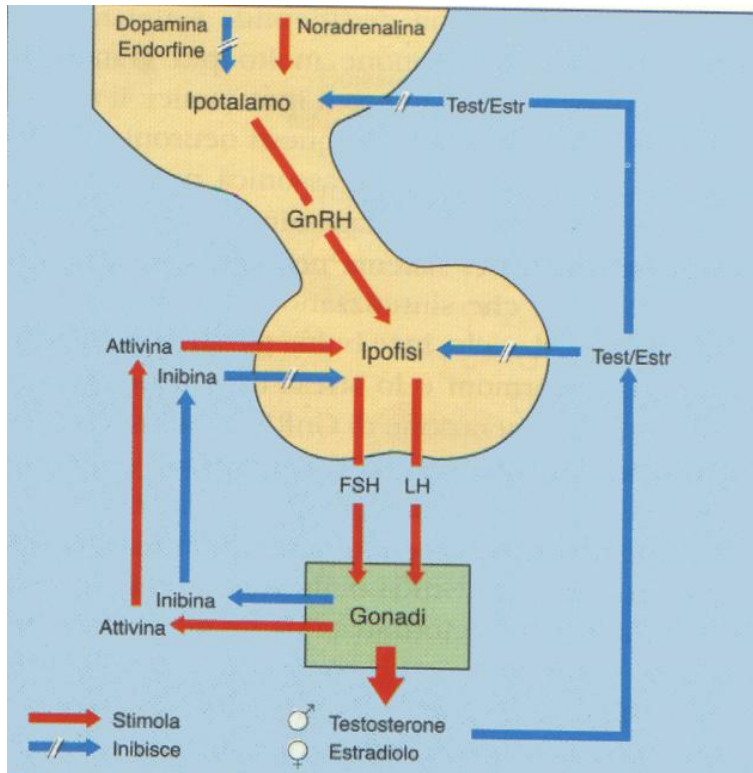
**Attuazione delle diverse fasi è regolata anche dalla produzione di**

## **ORMONI NON STEROIDEI**

- GnRH (fattore di rilascio delle gonadotropine)
- LH (ormone luteinizzante)
- FSH (ormone follicolostimolante)
- hCG (gonadotropina corionica)
- inibina
- attivina
- relaxina
- prolattina
- ossitocina

# Regolazione ormonale a retroazione- Feedback

❖ Le CELLULE NERVOSE IPOTALAMICHE liberano FATTORI DI RILASCIO (peptidici) che diffondono nella porzione anteriore della ghiandola pituitaria o adenoipofisi.



❖ L'Adenoipofisi rilascia l'ORMONE FOLLICOLO STIMOLANTE (FSH) grazie al quale il follicolo aumenta di dimensione secernendo ESTROGENI

❖ Gli ESTROGENI agiscono sull'ipotalamo per ridurre le secrezioni dei fattori di rilascio e sull'adenoipofisi direttamente per INIBIRE LA LIBERAZIONE DI FSH

## FEEDBACK NEGATIVO

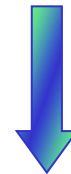
❖ La secrezione ipofisaria di FSH DIMINUISCE e viene SECRETO l'ORMONE LUTEIZZANTE o LH il quale conduce al completamento e maturazione e al rilascio dell'uovo, trasformando il follicolo in un organo endocrino secernente il PROGESTERONE, detto Corpo luteo

# Regolazione ormonale a retroazione- Feedback

Il PROGESTERONE induce un ulteriore accrescimento dell'endometrio

IN ASSENZA DI GRAVIDANZA il corpo luteo degenera, gli estrogeni ed il progesterone circolanti diminuiscono conducendo alla degenerazione dell'endometrio e all'instaurarsi della mestruazione

NEL CORSO DELLA GRAVIDANZA si ha un meccanismo a feedback positivo che mantiene elevato il livello di progesterone, mantenendo inalterata e altamente vascolarizzata la parete dell'utero



Il livello di progesterone alto è mantenuto dalla secrezione da parte dell'embrione della GONADOTROPINA CORIONICA (HCG) che si attua dalle fasi iniziali dell'impianto nell'utero

# Meccanismo azione pillola contraccettiva

- ❖ Inibisce il sistema ipotalamo-ipofisario
- ❖ Altera la composizione del muco cervicale
- ❖ Altera il normale susseguirsi delle modificazioni dell'endometrio uterino per cui l'embrione non riuscirebbe ad annidarsi nell'utero
- ❖ Modifica la motilità delle tube di Falloppio ed impedisce il passaggio degli spermatozoi

**QUESTE DUE ULTIME MODALITA' FANNO INSERIRE  
LA PILLOLA ESTROPROGESTINICA NEI  
MECCANISMI ABORTIVI**

# APPLICAZIONI

## ❑ **Controllo delle nascite**

## ❑ **Problemi endocrini e ginecologici:**

- ✓ **irregolarità mestruali,**
- ✓ **amenorrea primaria e secondaria,**
- ✓ **sindrome dell'ovaio policistico,**
- ✓ **sindrome premestruale e mestruale dolorosa**

## ATTENZIONE!

**VERIFICARE** l'efficacia nonché l'innocuità periodicamente con l'esecuzione di alcuni esami del sangue e anche strumentali:

- ✓ **funzionalità epatica**
- ✓ **prove di coagulazione,**
- ✓ **emocromo,**
- ✓ **glicemia,**
- ✓ **quadro lipidico,**
- ✓ **esame urine,**
- ✓ **controllo del peso e della pressione arteriosa**
- ✓ **controllo delle funzioni cardiocircolatorie nelle donne più mature.**

## MINIPILLOLA (pop)

Bassissimo contenuto di estrogeni

## PILLOLA COMBINATA

Concentrazione variabile di  
estrogeni e progestinici

# LA PILLOLA OGGI

## LA PILLOLA DEL GIORNO DOPO

## LA PILLOLA DEL MESE DOPO

## IL CEROTTO TRANSDERMICO

# PILLOLA COMBINATA MONOFASICA

## Yasminelle 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>30 mcg</b>																				
<b>drospirenone</b>	<b>3 mg</b>																				



. Arianna

. Alcmena

. Minesse

## 28 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>15 mcg</b>																					<b>0</b>						
<b>Gestodene</b>	<b>60 mcg</b>																					<b>0</b>						

## Yaz 28 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>30 mcg</b>																					<b>0</b>						
<b>drospirenone</b>	<b>3 mg</b>																					<b>0</b>						



# PILLOLA COMBINATA MONOFASICA

## Loette 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>20 mcg</b>																				
<b>Levo-norgestrel</b>	<b>0,1 mg</b>																				

## Belara e Lybella 21 compresse - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>30 mcg</b>																				
<b>Clormadinone</b>	<b>2 mg</b>																				

## Estinette e Miranova 21 cpr - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>Etinil-estradiolo</b>	<b>20 mcg</b>																				
<b>Levo-norgestrel</b>	<b>75 mcg</b>																				

Costituita da estrogeni e progestinici in associazione e in dosaggi fissi per 21, 22 o 24 gg con intervalli rispettivamente di 7,6 e 4 giorni fra una confezione e l'altra.

Alcune specialità per semplificare, presentano blister di 28 cpr ma le ultime 4 pillole sono placebo; ovviamente non richiedono intervalli fra una confezione e l'altra (Alcmena 28 cpr, Arianna 28 cpr, Minesse 28 cpr, Yaz 28 cpr, Yasminelle 21 cpr, Estinette 21 cpr, Diane 21 cpr, Lybella 21 cpr, Miranova 21 cpr, Harmonet 21 cpr, Loette 21 cpr).



# PILLOLA COMBINATA SEQUENZIALE

## Milvane e Triminulet - composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
<b>etinil-estradiolo</b>	<b>30 mcg</b>						<b>40 mcg</b>						<b>30 mcg</b>								
<b>gestodene</b>	<b>50 mcg</b>						<b>70 mcg</b>						<b>100 mcg</b>								

Associazione di un estrogeno (es. Etinilestradiolo) + progestinico in dosaggi che cercano di mimare le variazioni sieriche del ciclo naturale.

La sequenziale in genere ha dosaggi più bassi rispetto alla monofasica ma l'efficacia e gli effetti collaterali sono più o meno simili.

POCO USATA come anticoncezionale vero e proprio in quanto non inibisce l'ovulazione regolarmente e determina a carico dell'endometrio fasi successive assai vicine a quelle fisiologiche. Ha un impiego nella terapia climaterica e nella regolazione di flussi mestruali come terapia sostitutiva.

## Dueva cpr e Gracial 22 compresse – composizione

giorni	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
<b>etinil-estradiolo</b>	<b>40 mcg</b>															<b>30 mcg</b>						
<b>desogestrel</b>	<b>25 mcg</b>															<b>125 mcg</b>						



# CONTROINDICAZIONI PILLOLA

**La Pillola è controindicata per donne con una storia personale o familiare di:**

- Angina pectoris
- Coaguli di sangue
- Noduli al seno o malattie fibrocistiche dei seno
- Cancro, riconosciuto o sospettato, del seno o degli organi di riproduzione
- Fumo
- Depressione
- Diabete
- Epilessia
- Tumori fibrosi dell'utero
- Malattie alla vescica o calcoli biliari
- Malattie al cuore o ai reni
- Pressione sanguigna alta
- Colesterolo o trigliceridi alti
- Tumori al fegato
- Eemicranie o mal di testa ricorrenti
- Sclerosi multipla
- Obesità
- Malattie pericolose in gravidanza, come ittero, herpes,
- Gravidanza riconosciuta o sospetta
- Epatite ricorrente o attiva
- Perdite vaginali inconsuete
- Vene varicose (grandi, gonfie o molli)
- Cicli mestruali molto irregolari
- Donne che stanno allattando



# CONTROINDICAZIONI PILLOLA

## Effetti Collaterali Gravi della Pillola:

- ✓ Disturbi del metabolismo sangue-zucchero (diabete o l'ipoglicemia)
- ✓ Possibilità di ictus (aumenta con l'età e la durata dell'uso della pillola)
- ✓ Ipertensione
- ✓ Maggior rischio di coaguli di sangue
- ✓ Maggior rischio di calcoli alle vie urinarie
- ✓ Maggior rischio di tumori al fegato (con l'aumento della durata dell'uso della pillola)
- ✓ Osteoporosi
- ✓ Cancro dell'endometrio, utero, ovaie, fegato e polmoni
- ✓ Aumento gravidanze extrauterine
- ✓ Forti probabilità di un più rapido sviluppo di tumori preesistenti e progressione verso il cancro di cellule anomale
- ✓ Aumento da tre a sei volte di rischio di infarto (a seconda dell'età).
- ✓ Melanomi



# CONTROINDICAZIONI PILLOLA

## Effetti collaterali considerati “lievi”

- ✓ Emorragie improvvise
- ✓ Diminuita funzionalità del sistema immunitario
- ✓ Disturbi del fegato
- ✓ Problemi agli occhi, vista doppia, infiammazione
- ✓ Crescita di peli in faccia e sul corpo
- ✓ Ritenzione di liquidi e gonfiore
- ✓ Perdita di capelli
- ✓ Febbre da fieno, asma, prurito
- ✓ Perdita della libido
- ✓ Eemicranie
- ✓ Nausea
- ✓ Disordini psicologici ed emotivi, depressione, cambiamento di umore
- ✓ Secrezioni dal seno
- ✓ Aumento di peso
- ✓ Infezione sistematica da Candida
- ✓ Infezione dell'apparato urinario
- ✓ Perdite vaginali, compresa una maggiore tendenza alle infiammazioni
- ✓ Vene varicose

# Rischi ed effetti indesiderati?

- Sono stati descritti effetti indesiderati dei COC (come aumento di peso e ritenzione di liquidi, nausea, dolenzia mammaria, mal di testa ecc.). Gli studi sulla reale incidenza di questi effetti indesiderati sono limitati, soprattutto nelle donne che assumono contraccettivi di moderna concezione. Per quanto attiene il peso corporeo, recenti revisioni scientifiche non hanno evidenziato un significativo aumento con l'uso di contraccettivi ormonali.
- Gli studi sul rapporto fra utilizzo di COC e rischio di tumori hanno evidenziato **sia incrementi di rischio sia effetti protettivi**. Potrebbe esserci un aumento del rischio di cancro della cervice uterina (che aumenterebbe con la durata d'uso oltre i 10 anni) ed è pertanto raccomandata l'esecuzione del PAP test dopo l'inizio dei rapporti sessuali, dai 25 anni in poi con le cadenze previste dagli screening regionali.
- I risultati degli studi sul COC e carcinoma della mammella sono più controversi: l'eventuale incremento di rischio è verosimilmente molto piccolo e si annulla dopo 10 anni dall'interruzione. L'uso di COC ha un **dimostrato effetto protettivo** nei confronti del rischio di cancro dell'endometrio e dell'ovaio, che risulta quasi dimezzato con il loro uso e la cui riduzione permane per molti anni dopo l'interruzione della contraccezione.

I tassi di incidenza e di mortalità per tutte le malattie cardiocerebrovascolari - ictus, infarto del miocardio (IMA), tromboembolismo (TromboEmbolia Venosa-TEV o Trombosi Venosa Profonda-TVP) - in donne di età riproduttiva sono molto bassi. Qualsiasi incidenza o mortalità aggiuntiva per malattia cardiovascolare, attribuibile a contraccettivi orali, è molto piccola se le utilizzatrici non fumano e non hanno altri fattori di rischio cardiovascolare. L'aumento del rischio d'infarto del miocardio acuto (IMA) con l'uso di contraccettivi ormonali è verosimilmente modesto nelle non fumatrici, mentre aumenta nelle donne che fumano. Anche l'aumento del rischio assoluto di ictus associato all'uso di COC è probabilmente molto basso; i COC sono considerati fra i fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus, ma che al momento non appaiono completamente documentati. L'assunzione di contraccettivi ormonali si associa ad un aumento del rischio di **trombosi venosa profonda**, che nelle donne in età fertile (15-44 anni) che non li assumono è di 5 episodi su 100.000 donne/anno, mentre per le donne che assumono contraccettivi ormonali di 2° e 3° generazione è rispettivamente di 15 episodi su 100.000 donne/anno e di 25 episodi su 100.000 donne/anno. Il rischio è aumentato nelle donne con predisposizione alla ipercoagulabilità del sangue (diatesi trombofilica).

2.02.2016: Uno studio legale di Treviso ha querelato la Bayer, produttrice di Yasmin, Yaz e Yasminelle, sostenendo che queste pillole, tutte tre contenenti il drospirenone, avrebbero causato diversi casi di tromboembolia venosa nelle donne che le usavano.

18.01.2016: 100 donne iscritte all'associazione Salute e Diritto che hanno denunciato presso la Procura di Torino l'azienda farmaceutica Bayer per lo stesso motivo.

**L'accusa:** Queste pillole anticoncezionali sono cosiddette combinate perché all'azione dell'ormone estrogeno, l'etinilestradiolo, associano quello di un ormone progestinico. Ed è proprio il **drospirenone**, utilizzato per esempio in Yasmin e Yaz, a trovarsi sul banco degli imputati.

Negli Stati Uniti la Bayer ha già transato 651 cause avviate da donne vittime di episodi tromboembolici arrivando a pagare in tutto circa 142 milioni di dollari in rimborsi.

- **Il caso della Francia.** In effetti l'accusa non è nuova. La prima a sollevare l'allarme su questi anticoncezionali era stata quasi tre anni fa l'Agenzia nazionale per la sicurezza dei medicinali francese chiedendo l'intervento dell'EMA.

- **Il parere dell'EMA.** Intervenuta su sollecitazione della Francia, l'EMA nel parere dell'ottobre 2013 ha confermato il rapporto positivo benefici/rischi (il prerequisito per tenere in commercio un farmaco) di queste pillole: **in pratica per l'agenzia europea i benefici dei contraccettivi orali superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne.** Nello stesso tempo, però, l'EMA ha **riconosciuto una maggiore probabilità**, quasi il doppio (si passa da 2 a 4 casi ogni 10.000 pazienti), di restare vittima **di tromboembolia** nelle donne che assumono le **pillole di terza e quarta generazione** rispetto a quelle che utilizzano le pillole a base di levonorgestrel.



**Gestodene, desogestrel, drospirenone, dienogest, chlormadinone** – sono ormoni progestinici più potenti con minor azione androgenica e minori effetti sul metabolismo delle lipoproteine che, in combinazione con l'elemento estrogeno, caratterizzano le pillole di **terza e quarta generazione** e sono stati sottoposti ad indagine della Commissione di farmacovigilanza dell'Agencia europea del farmaco (PRAC) insieme ad altri ormoni progestinici che compongono cerotti (norelgestromin) e anello vaginale (etonogestrel).

### **ESITO:**

Il messaggio è chiaro: “Il rischio di trombosi venosa associato ai contraccettivi può essere ridotto con la scelta di una pillola che contenga la dose di estrogeni più bassa possibile e un progestinico come il levonorgestrel”.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE  
CONCORDATA CON  
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Gennaio 2014

**Contraccettivi ormonali combinati: per essere consapevoli della differenza di rischio di tromboembolia tra i medicinali, dell'importanza dei fattori di rischio individuali e per vigilare sull'insorgenza dei segni e dei sintomi**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

la presente nota desidera informarLa sui risultati di una rivalutazione a livello europeo e sulle ultime evidenze relative al rischio di tromboembolia in associazione con alcuni contraccettivi ormonali combinati<sup>1</sup> (COC). Questa comunicazione è destinata a tutti i medici prescrittori di contraccettivi ed a tutti gli operatori sanitari che si possono trovare in presenza di una possibile tromboembolia dovuta all'utilizzo di COC ed è stata concordata con l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA), con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e con l'AIFA.

**Riassunto**

- Questa rivalutazione ha confermato le precedenti evidenze sul basso rischio di tromboembolia venosa (TEV) con tutti i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg).
- Esiste un buon livello di evidenza sulle differenze tra i diversi COC nel loro rischio di tromboembolia venosa (TEV), a seconda del tipo di progestinico che contengono. I dati attualmente disponibili indicano che, tra i contraccettivi ormonali combinati, quelli contenenti i progestinici levonorgestrel, noretisterone o norgestimato hanno il più basso rischio di TEV tra i contraccettivi ormonali combinati (vedere la tabella 1 di seguito riportata).
- Quando si prescrivono i COC, si devono valutare con attenzione gli attuali fattori di rischio individuali delle utilizzatrici, in particolare quelli relativi alla TEV, ed il diverso rischio di TEV tra i diversi medicinali.
- Una donna che stia usando un contraccettivo combinato senza alcun problema non è necessario che smetta di usarlo.
- Non vi è alcuna evidenza di differenze tra i COC a basso dosaggio (etinilestradiolo < 50 µg) per quanto riguarda il rischio di tromboembolia arteriosa (TEA).
- I benefici associati all'utilizzo di un COC superano di gran lunga il rischio di effetti indesiderati gravi nella maggior parte delle donne. Ad oggi ci si focalizza sull'importanza dei fattori di rischio individuali delle utilizzatrici e sulla necessità di rivalutarli con regolarità, e nel sensibilizzare sui segni e sui sintomi di TEV e TEA, che devono essere descritti alle donne al momento della prescrizione di un COC.
- Considerare sempre la possibilità di una tromboembolia associata all'utilizzo di COC quando si presenta in una donna che ha dei sintomi.

<sup>1</sup> I contraccettivi ormonali combinati contenenti etinilestradiolo o estradiolo associato con clomadinone, desogestrel, dienogest, drospironone, etonogestrel, gestodene, nomegestrolo, norelgestromina o norgestimato.

## CONTROINDICATI (ASSOLUTO)

- allattamento al seno meno 6 di settimane dopo il parto
- fumo più di 15 sigarette più di 35 anni di età
- obesità: BMI1 maggiore o uguale a 40
- cardiopatia ischemica
- ictus cerebrale
- valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, fibrillazione atriale, pregressa endocardite batterica subacuta)
- pa (pressione arteriosa)  $\geq$  160/95 mm hg
- ipertensione con danno vascolare
- trombosi venosa profonda / embolia polmonare pregressa o in atto
- interventi di chirurgia maggiore con immobilizzazione prolungata
- emicrania con sintomi neurologici focali
- diabete con complicazioni vascolari o di durata > 20 anni
- carcinoma mammario in atto
- cirrosi scompensata
- epatiti virali in atto
- tumori epatici benigni e maligni



## **PILLOLA E STERILITA'**

Si ha il blocco del ciclo riproduttivo femminile

In realtà non si hanno mestruazioni, ma **PERDITE DA PRIVAZIONE** perché gli ormoni non vengono presi per sette giorni del ciclo

### **Conseguenza**

Danneggiamento ovaie

Può arrivare segnalazione al cervello di cancellare l'ovulazione: si consiglia l'interruzione ciclica della pillola

## **PILLOLA E MALATTIE SESSUALMENTE TRASMESSE**

La pillola non è in grado di fare effetto barriera e proteggere da alcune malattie

# INTERAZIONE PILLOLA CONTRACCETTIVA CON ALCUNI FARMACI

## **Antidepressivi triciclici**

Possibile tossicità dell'antidepressivo.

## **Fans (analgesici, antinfiammatori)**

Non è descritta interferenza.

## **Caffeina**

Possibile tossicità per ridotto metabolismo (in caso di alte dosi e uso prolungato).

## **Benzodiazepine (ansiolitici)**

Possibile tossicità per ridotto metabolismo, non riduzione dell'effetto contraccettivo.

## **Tetracicline (antibiotici)**

Ridotto effetto contraccettivo, usare un metodo di barriera.

## **penicilline (antibiotici)**

Ridotto effetto contraccettivo, usare un metodo di barriera.

## **Lassativi**

Possibile ridotto assorbimento, considerare l'uso di un metodo di barriera.

## **Metildopa (antipertensivo)**

Ridotto effetto antipertensivo

## **Narcotici (morfino-simili)**

Possibile ridotto effetto della morfina

## **Teofillina (broncodilatatore)**

Ridotto metabolismo della Teofillina

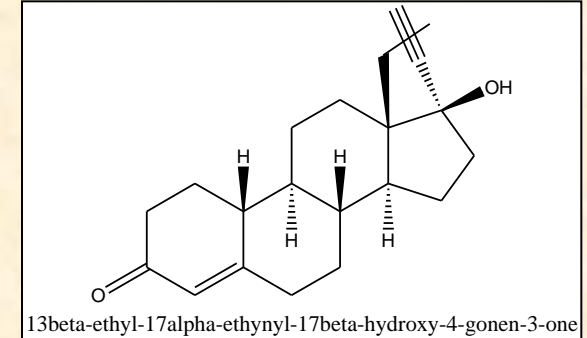
## **Retinoidi (antiacne)**

Segnalate gravidanze indesiderate. Usare metodo di barriera. Farmaci dannosi in gravidanza.

## **Vitamina C**

Aumenta l'effetto contraccettivo, possibile tossicità assumendo 1 grammo al giorno.

# PILLOLA DEL GIORNO DOPO



Levonorgestrel: progestinico

## Meccanismo d'azione

Ha 2 meccanismi d'azione, in base al momento del ciclo in cui viene assunta (ideale prima dell'ovulazione, perché se il rapporto ha avuto luogo ad ovulazione già avvenuta la pillola non funziona perché non può impedire l'impianto dell'ovulo fecondato)

Meccanismo principale è l'alterazione della parete interna dell'utero (endometrio), che diventa così incapace di ospitare un eventuale embrione.

Si tratta quindi di un **aborto di tipo chimico**, in uno stadio molto precoce.

Meccanismo secondario è il blocco dell'ovulazione, ma solo se l'assunzione del farmaco è avvenuta nei giorni precedenti l'ovulazione.

# RU-486 o PILLOLA DEL MESE DOPO

**(mifepristone)**

Causa un aborto di tipo chimico ed è efficace nelle prime settimane della gravidanza, non nei primi giorni come la pillola del giorno dopo.

## Meccanismo d'azione

- Antagonista del progesterone SI LEGA AI SUOI RECETTORI
- Produce distacco dell'embrione e cessazione di produzione di hCG
- Il corpo luteo cessa la sua produzione di progesterone.
- Le contrazioni uterine non sono più inibite e l'embrione viene espulso

**NON E' IN VENDITA IN ITALIA**

# CEROTTO TRANSDERMICO

I principi attivi presenti nella formulazione sono ormoni, un estrogeno (*etinilestradiolo*) e un progestinico (*norelgestromin*)

Queste sostanze sono liberate dalla matrice del cerotto e passano attraverso la pelle fino a raggiungere il sangue.

## Meccanismo d'azione

Medesimo dei contraccettivi orali tradizionali:

il blocco dell'ovulazione e la contemporanea alterazione dell'ambiente vaginale e uterino che viene reso inadatto alla fecondazione

### VANTAGGI

- ✓ Efficaci quanto la pillola
- ✓ Applicazione settimanale
- ✓ Efficace anche in episodi di malassorbimento
- ✓ Servizio "Ricorda"

**NON PUO' ESSERE  
APPLICATO A CHI NON  
PUO' USARE LA PILLOLA**

### SVANTAGGI

- ✓ Efficacia ridotta in donne con peso corporeo superiore ai 90 kg
- ✓ Efficacia ridotta se applicato su zone ricche di adipe
- ✓ Facile distacco
- ✓ Visibilità specie d'estate
- ✓ Irritazioni
- ✓ Smaltimento in appositi contenitori

# DISPOSITIVO CONTRACCETTIVO

Anello vaginale: dispositivo a lento rilascio ormonale per la prevenzione di gravidanze indesiderate. Contiene : 11.7 mg di etonogestrel (ormone progestinico) e 2.7 mg di etinilestradiolo (ormone estrogenico)

## Meccanismo d'azione

Medesimo dei contraccettivi orali tradizionali:

il blocco dell'ovulazione e la contemporanea alterazione dell'ambiente vaginale e uterino che viene reso inadatto alla fecondazione.

L'anello rilascia, giornalmente, 0.015 mg di etinilestradiolo e 0.12 mg di etonogestrel: assicura un effetto anticoncezionale straordinario, con pochi effetti collaterali

### VANTAGGI

- ✓ Efficace quanto la pillola
- ✓ Applicazione in vagina mensile (3 week poi togliere)
- ✓ Efficace anche in episodi di malassorbimento
- ✓ E' impercettibile

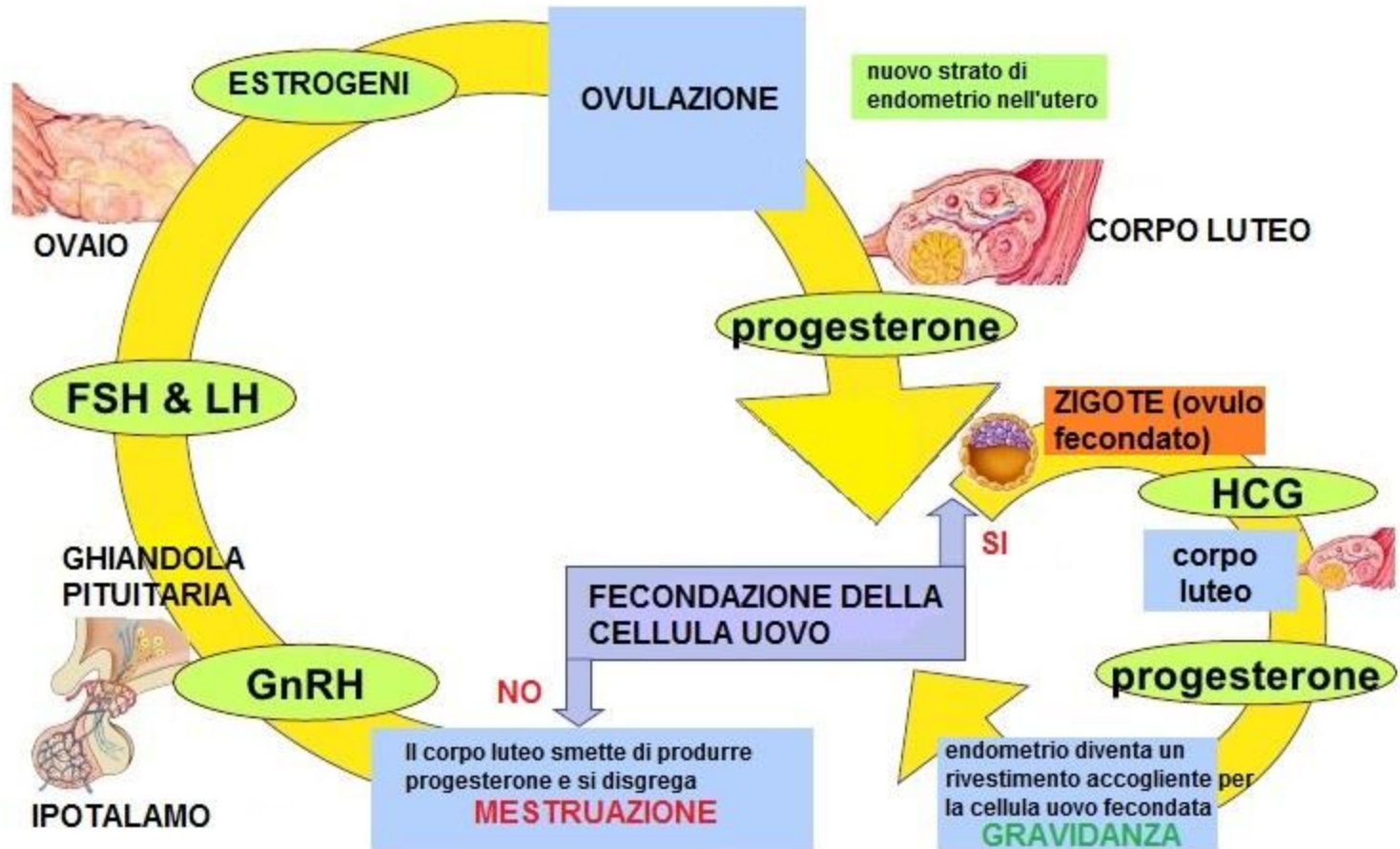
**NON PUO' ESSERE  
APPLICATO A CHI NON  
PUO' USARE LA PILLOLA**

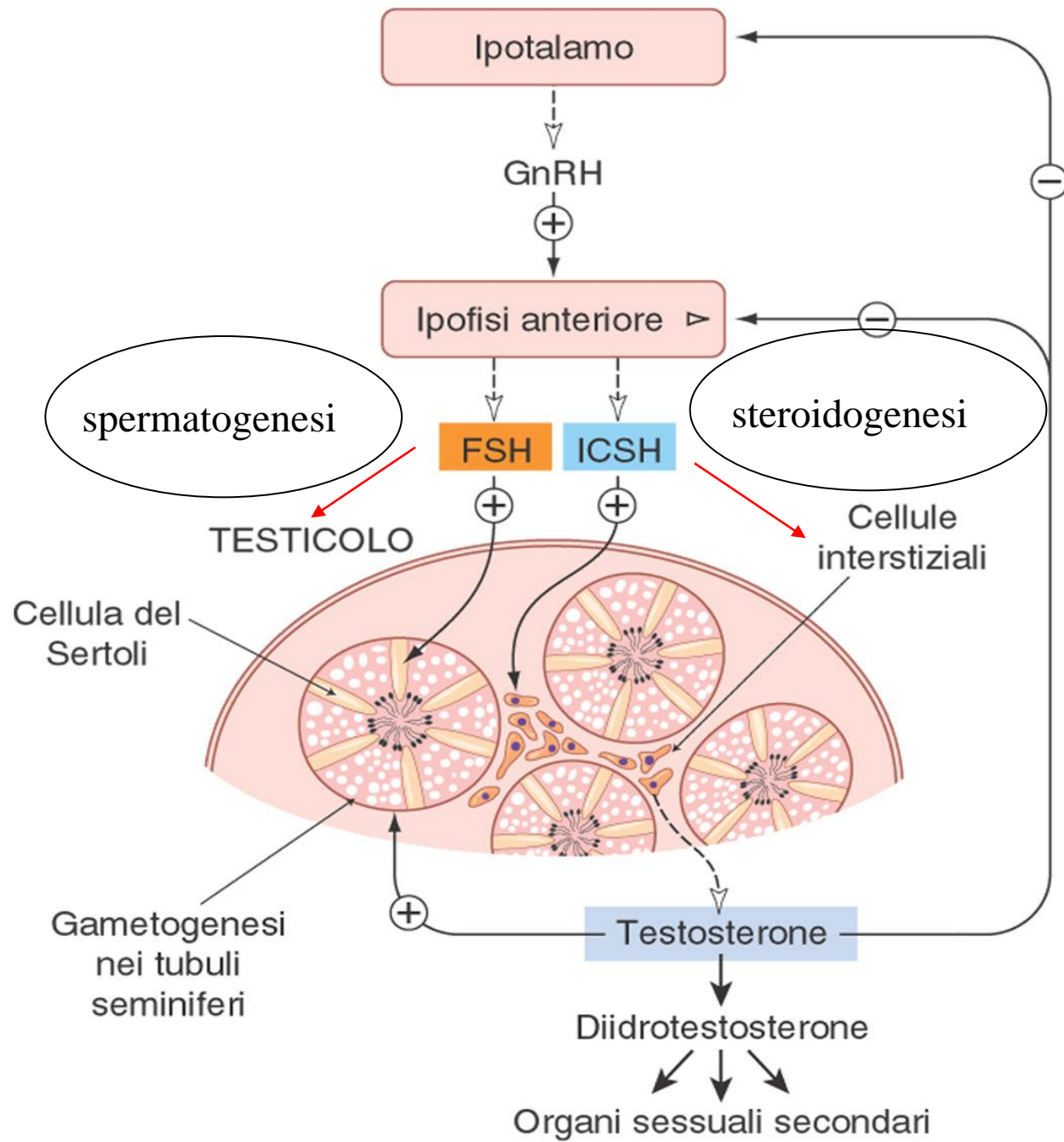
### SVANTAGGI

- ✓ il dispositivo potrebbe uscire spontaneamente
- ✓ possibilità d'infezioni batteriche
- ✓ prurito genitale, ansia, sensazione di vertigine, diarrea, vomito, astenia, dolore alla schiena
- ✓ dispareunia, lesioni vaginali, vaginiti e cisti
- ✓ acne, modulazione dell'umore, irritabilità, diminuzione del desiderio sessuale, dolore addominale, tensione mammaria, leucorrea, dismenorrea



# GLI ORMONI FEMMINILI





L'inizio della pubertà determina nella femmina la secrezione ciclica di gonadotropine ipofisarie che stabilisce il normale ciclo mestruale, mentre nei maschi la pubertà è evidenziata dalla secrezione continua, non ciclica di gonadotropine .

## 1. F U N Z I O N I T E S T I C O L A R I

La spermatogenesi, inizia alla pubertà e continua per quasi tutta la vita. Gli SPERMATOGONI sono le cellule germinali primitive maschili e sono localizzate presso la membrana basale dei tubuli seminiferi. Dopo la nascita gli spermatogoni sono dominanti sino alla pubertà quando inizia l'attività: proliferativa .

Vi sono due tipi di spermatogoni, il tipo A che darà origine ad altri spermatogoni ed il tipo B da cui deriveranno gli spermatozoi.

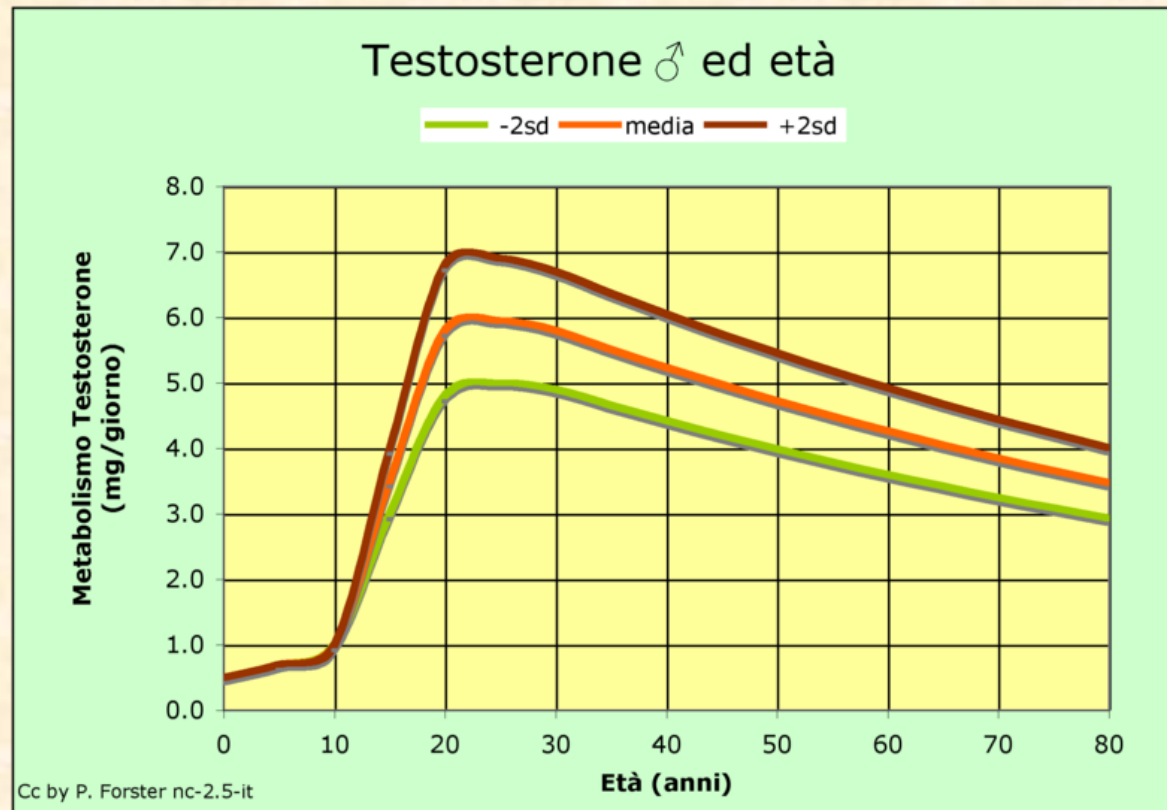
Il tipo B si sviluppa in SPERMATOCITA PRIMARIO che va incontro a divisione meiotica per diventare SPERMATOCITA SECONDARIO. **La meiosi può essere lo stadio maggiormente sensibile agli insulti chimici.**

Gli spermatociti secondari danno origine agli SPERMATIDI che completano il loro sviluppo andando incontro ad un periodo di trasformazione (SPERMIOGENESI) che comporta una estesa riorganizzazione nucleare e citoplasmatica e dando origine agli SPERMATOZOI.

Il processo di formazione degli spermatozoi richiede circa **60 giorni**. Le CELLULE DEL SERTOLI le cui giunzioni formano la barriera ematotesticolare, producono estradiolo ed estrone in risposta alla stimolazione dell'FSH e sono essenziali per una normale spermatogenesi.

**Molti prodotti chimici (dibromocloropropano), (tetraidrocannabinolo che, agisce su molti siti fra cui le cellule del Sertoli) influenzano la spermatogenesi agendo indirettamente su queste cellule, piuttosto che direttamente su quelle germinali. .**

**Le CELLULE INTERSTIZIALI o CELLULE DEL LEYDIG** sono il sito primario della sintesi del **testosterone** che viene stimolata dall'ormone ICSH. Gli androgeni sono essenziali alla spermatogenesi ed alla maturazione dello spermatozoo nel suo attraversamento epididimale oltre alla crescita degli organi sessuali accessori, alla mascolinizzazione somatica, al comportamento maschile ed ai vari processi metabolici.



**2. FUNZIONE OVARICA :** Alla nascita in ogni ovaio umano sono presenti tra 300.000 e 400.000 follicoli. Dopo la nascita molti di questi degenerano in maniera naturale; **ovviamente dei prodotti che danneggiano gli oociti accelereranno questo processo di svuotamento e possono portare a ridotta fecondità nella donna.** Alla pubertà rimane circa la metà degli oociti presenti alla nascita. Al 30° anno di età gli oociti sono ridotti a circa 25.000. **Durante il periodo di vita riproduttiva circa 400 follicoli primari diventeranno una cellula uovo matura.**

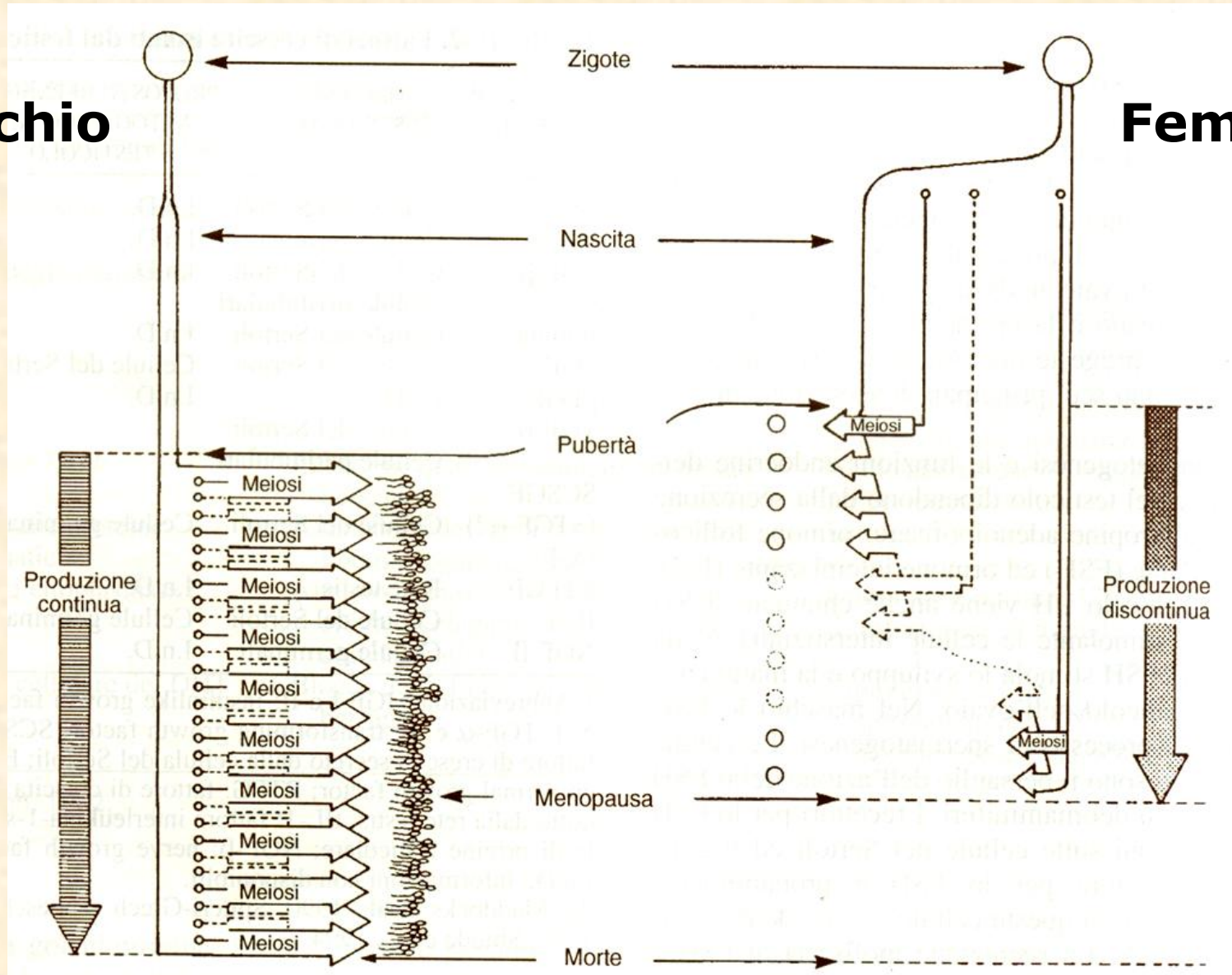
Gli oociti primari vanno incontro a due divisioni che danno luogo a 4 cellule contenenti la metà del numero dei cromosomi. La prima divisione meiotica avviene subito prima dell'ovulazione.

Le fecondazione richiede non solo una adeguata funzionalità della cellula uovo e dello spermatozoo, ma anche una efficace emissione di sperma.

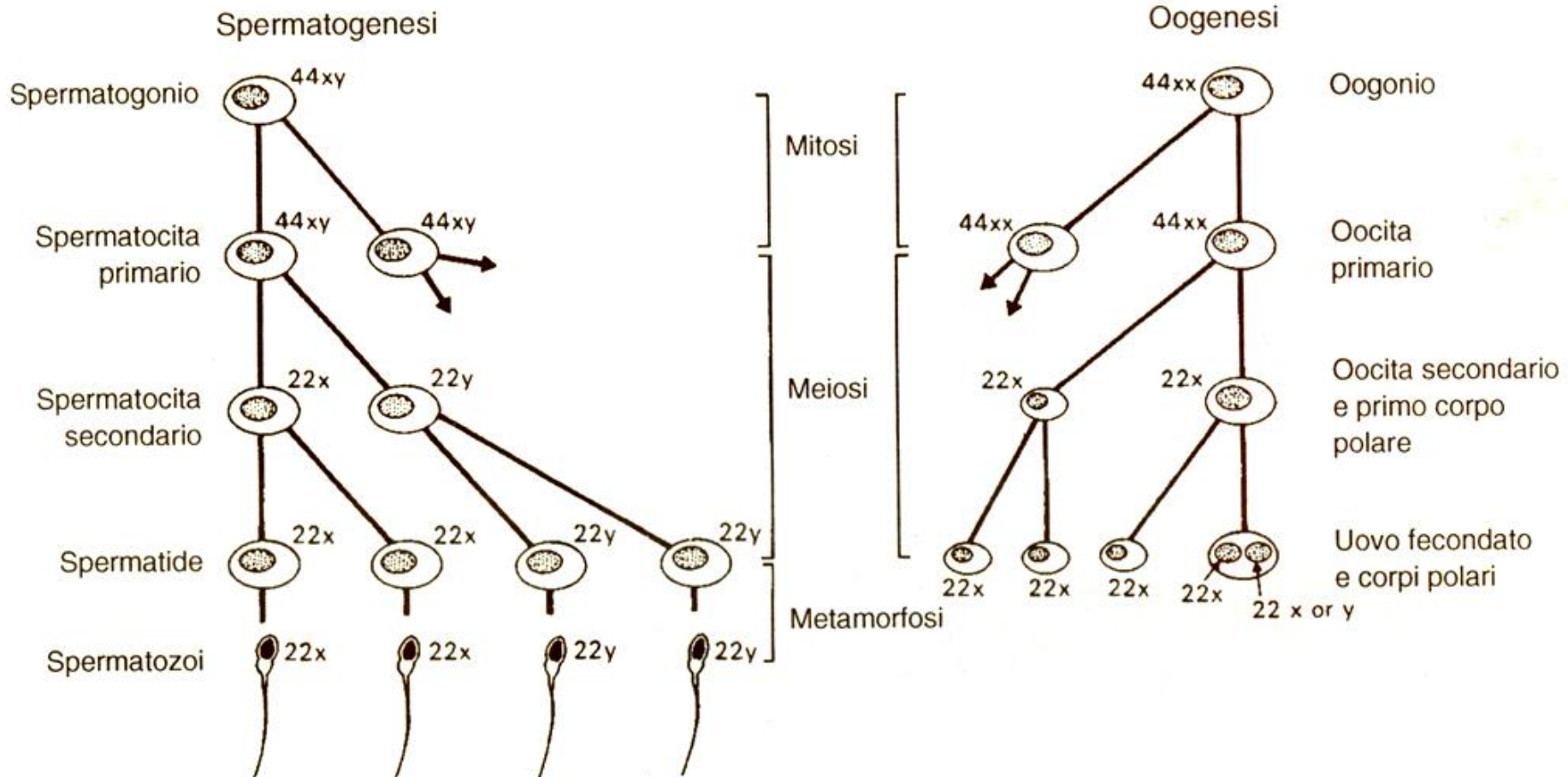
# CRONOLOGIA DELLA GAMETOGENESI

**Maschio**

**Femmina**



# MODALITA' DELLA GAMETOGENESI



# TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA MASCHILE

**II SISTEMA RIPRODUTTIVO maschile è vulnerabile**

- **durante lo sviluppo fetale delle gonadi**
- **durante il periodo prepubere**
- **durante il periodo spermatogenetico (fino alla vecchiaia)**

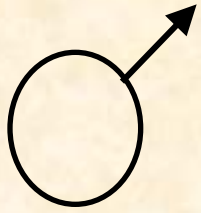
**I MECCANISMI di tossicità possono riguardare:**

- **Alterazioni geniche e/o cromosomiche delle cellule germinali**
- **Azioni citotossiche sulla spermatogenesi**
- **Effetti sul comportamento sessuale**

**BERSAGLI di tossicità possono essere:**

- **Cellule germinali (spermatozoi e/o precursori)**
- **Cellule del Leydig o del Sertoli**
- **Il sistema neuro/endocrino**
- **Combinazioni dei precedenti**





## Alterazioni della fertilità maschile

- I farmaci possono indurre i seguenti danni al sistema riproduttivo maschile:
  1. Impedimento alla formazione degli spermatozoi (etanolo, metalli pesanti, agenti citotossici)
  2. Danno alla loro capacità fertilizzante (antiandrogeni, sulfasalazina, agenti citotossici)
  3. Anomalie nella discendenza (agenti citotossici)

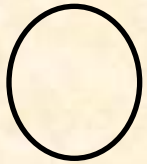
# TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA FEMMINILE

**II SISTEMA RIPRODUTTIVO femminile è vulnerabile**

- **durante lo sviluppo del follicolo**
- **durante l'ovulazione**
- **durante la fecondazione, il trasporto e l'impianto**
- **durante lo sviluppo embrio-fetale**
- **durante il parto**

**Come nel maschio, i MECCANISMI di tossicità possono riguardare:**

- **Alterazioni geniche e/o cromosomiche delle cellule germinali**
- **Azioni citotossiche sulla ovogenesi**
- **Effetti sul comportamento sessuale**



+

## Alterazioni della fertilità femminile

- Nella donna, dalla pubertà alla menopausa, maturano circa 400 oociti. Durante il ciclo ovarico mensile nell'ovaia matura una sola cellula uovo in ogni follicolo primario.
  - ✓ Durante la maturazione dell'oocita, poco prima dell'ovulazione avviene il dimezzamento del corredo cromosomico.
    - ✓ Agenti genotossici possono danneggiare il DNA degli oociti durante la meiosi e alterare la fertilità.
      - ✓ Danni di questo tipo portano a morte dell'embrione nella prima fase della gravidanza.

- **Natura e sede degli effetti tossici**
- Interferenza di sostanze tossiche:
  - indirettamente con meccanismi endocrini o nervosi
    - ↗ a livello di gonadi
    - ↗ a livello ipotalamo-ipofisario
  - direttamente sul sistema riproduttivo per azione
    - ↗ sulle gonadi
    - ↗ sulle cellule germinali

- **Azioni su sistema nervoso centrale e vegetativo**

- Farmaci capaci di modificare contenuto o azioni di monoamine cerebrali interferenza con rilascio ormonale

- **Neurolettici**

- agiscono su ormoni regolatori ipotalamici
- ⇒ azione stimolante della **clorpromazina** su secrezione di prolattina
- ⇒ inibizione produzione ormone accrescimento
- ⇒ **inibizione produzione gonadotropine**
- [in animali: blocco ovulazione, blocco ciclo estrale ⇒ infertilità  
diminuzione peso testicoli ⇒ inibizione eiaculazione
- Azioni presenti anche in neurolettici recenti

- **Benzodiazepine:**

- irregolarità ciclo mestruale sino ad anovulazione

- **Oppiacei**

- Azione su ipotalamo:
- inibizione ormone liberatore gonadotropina (GnRH); inibizione ormone liberatore corticotropina [CRH]
- ⇒ riduzione concentrazioni circolanti di LH, di FSH e di ACTH
- ⇒ minori concentrazioni plasmatiche di testosterone e cortisolo.

- **Antiipertensivi**

- Bloccanti Adrenergici ⇒ impotenza (per interferenza a carico del SNC e SNV):
- Es: alfa-metildopa ⇒ alfa-metilnoradrenalina dà riduzione libido e iperprolattinemia
- Diuretici Tiazidi ⇒ impotenza (meccanismo non noto, sembra imputabile a deplezione di zinco e fluidi)

- **Antidepressivi**

- (triciclici, anti-MAO e SSRI) ⇒ impotenza

- **Compromissione capacità replicativa su base ormonale**
- **§ Androgeni**
- nelle donne [carcinoma mammario]
  - virilizzazione
  - soppressione produzione gonadotropine ed irregolarità mestruali.
- nell'uomo normale
  - infertilità per inibizione secrezione gonadotropina
  - infertilità per conversione androgeni in estrogeni.
- (nb: 25mg/die di testosterone propionato per 6 week → diminuzione spermatogenesi, per blocco ipofisario; idem per steroidi anabolizzanti) → → → → →
- conseguenti fenomeni di femminilizzazione (ginecomastia) per maggior conversione nei tessuti periferici (muscolo e adipe) ad estrogeni (aromatizzazione)..
- **§ Antiandrogeni** (ciproterone acetato, Diane o Androcur, cancro prostata)
- nell'uomo diminuzione della libido, ginecomastia, infertilità
- nelle donne blocco secrezione gonadotropine

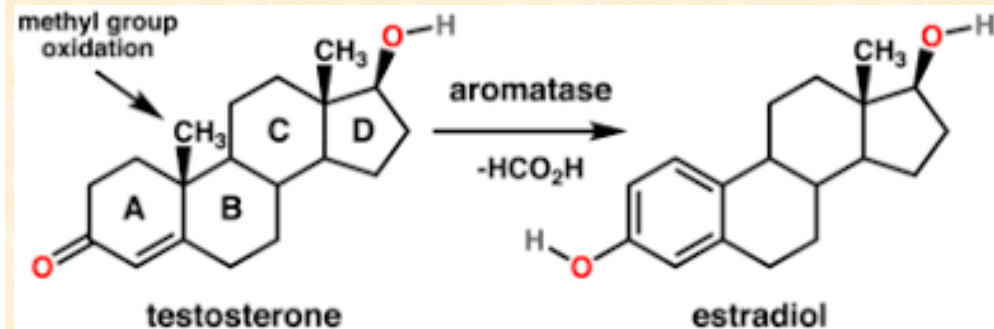
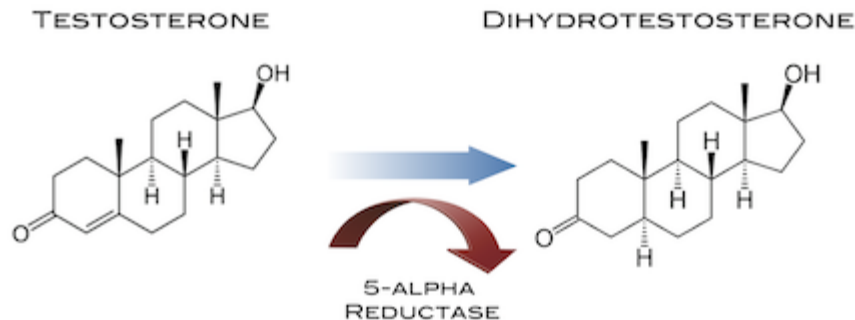
# AROMATASI e Testosterone

- Nell'uomo una piccolissima parte di testosterone viene convertita in estrogeni, gli ormoni sessuali femminili per eccellenza. Tale conversione avviene ad opera di un enzima chiamato **aromatasi** localizzato principalmente nel tessuto adiposo ma presente anche in gonadi, fegato, muscoli e a livello del sistema nervoso centrale.
- Nel caso vi sia un eccesso di testosterone libero il corpo ha la capacità di neutralizzarlo trasformandolo in estradiolo (ormone tipicamente femminile) tramite una reazione di aromatizzazione che avviene soprattutto a livello del tessuto adiposo e del sistema nervoso centrale.
- L'estradiolo funziona a sua volta da inibitore della produzione di testosterone (come fa anche quest'ultimo) riducendo la secrezione ipotalamica di GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine, LH e FSH). Tale ormone riduce la quota di LH prodotto e di conseguenza anche la sintesi di testosterone nei testicoli.



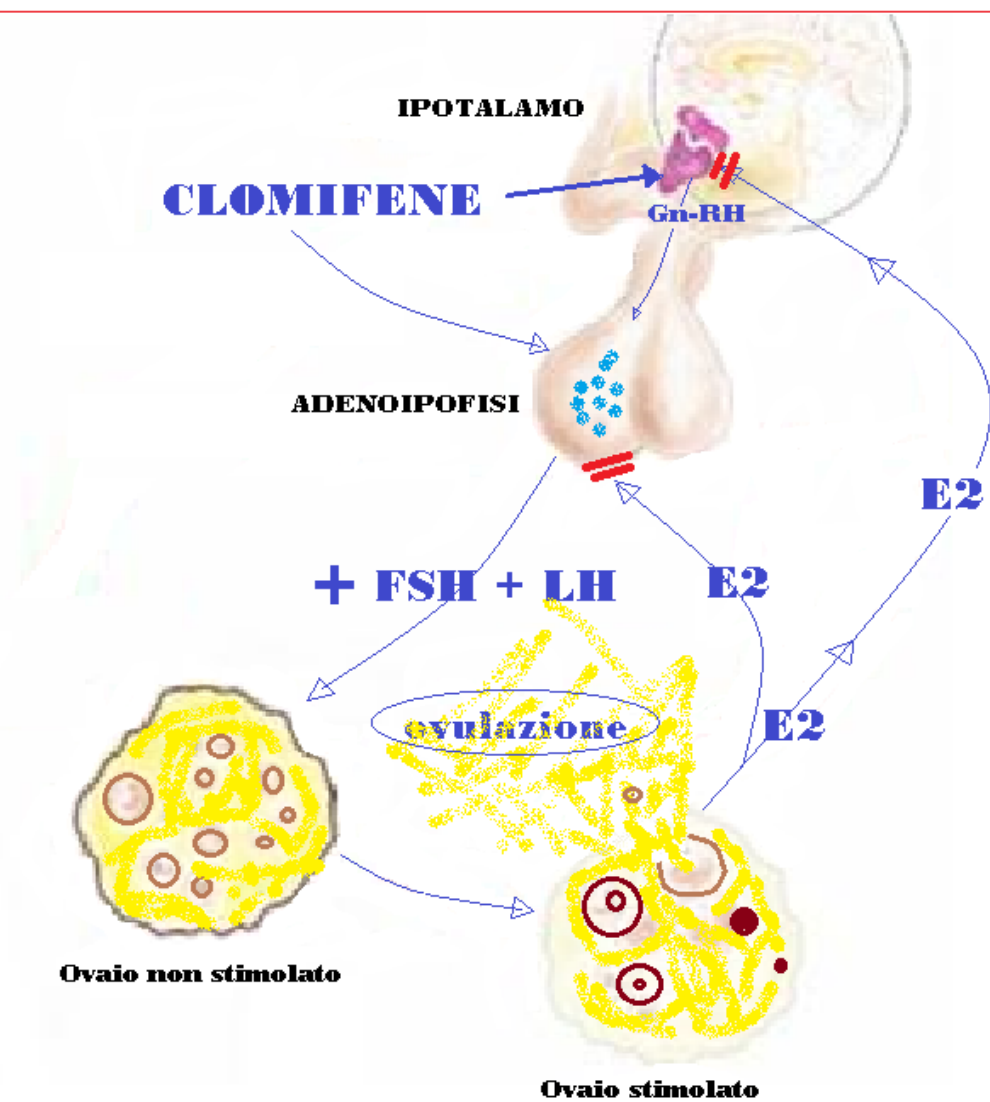
# Il testosterone

- E' prodotto, a partire dall'**acetato** attraverso il **colesterolo**, dalle **cellule di Leydig** (che costituiscono il 20% della massa testicolare dell'adulto)
- Queste cell. sono abbondanti nell'adulto e nel neonato (dove sono stimulate dalle gonadotropine corioniche) mentre sono scarse nel bambino.
- La sintesi è uguale a quella che avviene nel surrene e nell'ovaio
- Nei tessuti bersaglio il testosterone viene **convertito in diidrotestosterone, più attivo**



- § **Antiestrogeni**

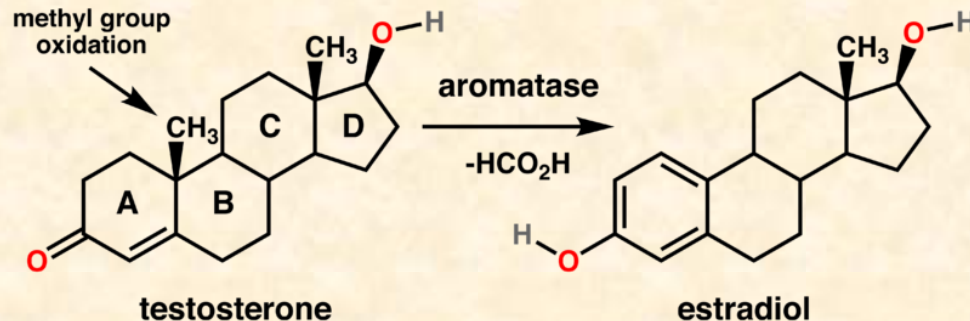
- Antagonisti competitivi di recettori per estrogeni:
  - Tamoxifene (a livello periferico),
  - Clomifene (a livello ipofisi → aumento di secrezioni gonadotropine x blocco controllo a feedback negativo: → stimolazione di gametogenesi e steroidogenesi: aumento ovulazione e possibile cisti ovariche)
- Inibitori sintesi di estrogeni
- (inibitori dell'aromatasi: Aminoglutetimide, in donne in post-menopausa per carcinoma mammario: qui si ha surrenectomia farmacologica: viene inibita la conversione di estrogeni dai precursori ) → mascolinizzazione



**Meccanismo d'azione del clomifene:  
 competizione recettoriale per gli estrogeni  
 a livello ipotalamico e ipofisario**

# Aminoglutetimide

- La produzione di estrogeni nelle donne in postmenopausa è da ascrivere quasi completamente all'azione delle aromatasi periferiche (cioè non ovariche).



- Un ruolo determinante è svolto in questo senso dalle aromatasi del grasso sottocutaneo: esiste infatti una relazione diretta tra body-mass index e livelli ematici di estrogeni in donne in postmenopausa.
- La maggior parte dei carcinomi mammari esprimono un'attività aromatasi intratumorale. Tale attività condiziona fortemente i livelli intratumorali di estrogeni (giustificando una concentrazione di estradiolo, all'interno del tessuto tumorale, superiore talora di 10 volte ai valori plasmatici).
- Gli inibitori dell'aromatasi inibiscono o inattivano l'enzima aromatasi, **determinando conseguentemente una soppressione totale della sintesi di estrogeni**, in particolare nelle donne in postmenopausa.

- **Agenti ad effetti opposti ad estrogeni (progestinici ed androgeni)**
- - **Spiroinolattone** (ginecomastia, riduzione libido e disfunzione erettile, usi: diuretico risparmiatore di K, **contro calvizie**)
- - **Cimetidina (attività anti-androgenica)** (usi: antagonista degli H<sub>2</sub>, per ulcera, inibisce il legame del testosterone con suo recettore → perdita libido, aumento prolattina (ginecomastia) x inibizione dell' idrossilazione dell'estradiolo, inibitore del CP450)
- - **Tabacco – Nicotina** (diminuizione libido: disfunzione erettile: 2-3 volte che non fumatori. **Per effetti sull'endotelio vasale e sui nervi periferici**)
- **§ Alcool etilico**
- Ingestione cronica di alcool: impotenza, sterilità atrofia testicolare e ginecomastia **x induzione enzimatica (aumento della velocità di inattivazione del testosterone)**

- **TOSSICITA' A CARICO DELLE GONADI**
  - Necessario raggiungimento concentrazione sufficiente a livello organi bersaglio:
  - Tossicità influenzata dalla barriera emato-testicolare
  - **Gonadi contengono sistemi enzimatici di attivazione e di detossificazione**
  - **Efficace sistema di riparazione del DNA in spermatogoni premeiotici**
  - **1. Presenza di barriere**
    - Non sembra esserci barriera ovarica specializzata
    - Presenza di barriera emato-testicolare
    - Penetrazione di sostanze in tubuli seminiferi legata a:
      - peso molecolare
      - grado ionizzazione - quindi liposolubilità
- Molti composti danneggiano spermatogenesi atrofia testicolare:
- - coloranti (yellow AB e OB)
  - - pesticidi (carbammati - esteri fosforici - dibromo-cloro-propano)
  - - metalli pesanti (piombo e cadmio)
  - - molti solventi organici

- **2. Capacita' metabolica**
- Nelle gonadi sono presenti:
  - ossidasi a funzione mista (CYP450), vie metaboliche per steroidogenesi (inibite da aminoglutetimide, ketoconazolo)
- Gonadi maschili capaci di metabolizzare sostanze chimiche →
  - colpite sia dalla sostanza sia dal metabolita →
  - interferenza con spermatogenesi e con steroidogenesi
- Ovaio possiede capacità metabolica di trasformare sostanze esogene
- Poco note le modalità di interferenza con il metabolismo ovarico
- **Ketoconazolo: inibisce la steroidogenesi per inibizione citocromo P450** (surrene e testicoli) → 10% delle donne indica disturbi nel ciclo, uomini lamentano ginecomastia, diminuzione libido e della potenza sessuale.
- **Metilcellsolve** (2-metossi-etanolo) → solvente chimico industriale tox. Per gonadi maschili e femminili, colpisce tutti gli stadi dello sviluppo dello spermatozoo

# TESTOSTERONE

5-alfa reduttasi

CYP19 (aromatasi)

**Diidrotestosterone**

**Estradiolo**

Recettore androgeni  
(NR3A)

Recettore androgeni  
(NR3A)

Recettore  
estrogeni

**Genitali esterni**

Differenziamento nella gestazione  
Maturazione durante la pubertà  
Patologie prostatiche

**Follicoli piliferi**

Incrementata crescita  
durante la pubertà

**Genitali interni**

Sviluppo durante la gestazione

**Muscolo scheletrico**

Aumento massa e forza  
durante la pubertà

**Eritropoiesi**

? Osso

**Osso**

Chiusura epifisi,  
aumentata densità

? **Libido**



- **3. Processi di riparazione del DNA**
- Cellule spermatogeniche pre-meiotiche:
  - capacità riparare danno DNA da tossici ambientali, raggi X e da UV
  - **meccanismo assente in spermatidi e spermatozoi**
- Oociti:
  - attività riparatrice del DNA
  - **attività mantenuta anche da oociti maturi**
  - **diminuisce al momento della maturazione meiotica.**
- **4. Possibili bersagli a livello di gonadi**
- differente soglia di sensibilità a sostanze tossiche
- Cellule germinali più sensibili a sostanze chimiche (spermatogenesi)
- Cellule del Sertoli sensibilità intermedia
- Cellule di Leydig alquanto resistenti ai tossici ambientali.

# SOSTANZE CHE CAUSANO IPERPLASIA/ NEOPLASIA DELLE CELLULE DI LEYDIG

AGENTI/SOSTANZE CHIMICHE/FARMACO	CLASSE DI AGENTI O ATTIVITÀ BIOLOGICA
Cadmio	Metallo pesante
Estrogeno	Ormone
Linuron	Erbicida
SOZ-200-110, Isradine	Bloccante del canale del calcio
Flutamide	Anti-androgeno
Gemfibrozil	Farmaco ipolipidemizzante
Finasteride	Inibitore della 5 $\alpha$ -reduttasi
Cimetidina	Bloccante il recettore H2 dell'istamina
Idralazina	Farmaco antiipertensivo
Carbamazepina	Anticonvulsivante/analgesico
Vidarabina	Farmaco antivirale
Mesulegine	Agonista-antagonista della dopamina (D2)
Clomifene	Trattamento dell'infertilità
Perfluorotanoato	Ingrediente industriale (sostanza plasticizzante, lubrificante, umidificante)
Dimetilformide	Uso industriale (colorante per concia, articoli di pelletteria e metalli)
Dietilstilbestrolo	Ormone sintetico
Nitrosamina	Usi industriali
Metossicloro	Pesticida con proprietà estrogeniche
Acido ossolinico	Sostanza antimicrobica
Reserpina	Antiipertensivo
Metronidazolo	Antiprotozario
Ciclofosfamida	Antineoplastico
Metilcolantrene	Carcinogeno sperimentale

# SOSTANZE CHE ALTERANO LA FUNZIONE ENDOCRINA

Meccanismo	Agenti	Effetto
Alterazioni della secrezione gonadotropinica mediata da LHRH	Estrogeni, progestinici Anticorpi anti LH e FSH	Ginecomastia maschile
Inibizione della sintesi di androgeni o alterazioni della <i>clearance</i>	Analoghi degli steroidi, triazine, idrazine, DDT, PCB	Femminilizzazione del feto maschio
Soppressione della secrezione di ormoni gonadotropinici	Contraccettivi orali	Ginecomastia maschile
Interazione con i recettori per gli androgeni (agonismo, antagonismo)	Analoghi degli steroidi, vinclozolin, cimetidina, DDT, PCB, esaclorofene	Diminuzione conta spermatica, peso prostata e vescicole seminali, ginecomastia
Deplezione recettori	Radiazioni ionizzanti	

# SOSTANZE CHE ALTERANO IL COMPORTAMENTO SESSUALE

Classe	Effetto
Antiipertensivi (metildopa, clonidina, reserpina)	Disturbi della funzione erettile ed eiaculazione
Psicotropi (antidepressivi triciclici, MAO inibitori)	Blocco dei gangli periferici
Sedativi e tranquillanti (benzodiazepine, fenotiazine)	Diminuzione della libido, inibizione della trasmissione autonoma nervosa a livello periferico
Narcotici (eroina, morfina, marijuana, alcool, amfetamine, LSD)	Disturbi della libido
Steroidi anabolizzanti	Diminuzione della libido e tossicità spermatica

# PARAMETRI DI CARATTERIZZAZIONE DEL SEME

Patologia	Caratteristiche
Normozoospermia	Eiaculato normale: 2 ml circa, 20 milioni spermatozoi/ml, almeno 50% vitali con mobilità progressiva e morfologia normale
Oligozoospermia	Concentrazioni minori di 20 milioni/ml
Astenozoospermia	Meno del 50% di spermatozoi con mobilità progressiva
Teratozoospermia	Meno del 50% di spermatozoi con morfologia normale
Azoospermia	Assenza di spermatozoi nell'eiaculato
Ipospermia	Volume di eiaculato inferiore ai 2 ml
Aspermia	Assenza di eiaculato

# TOSSICOLOGIA RIPRODUTTIVA

Prednisone	Busulfano
Vincristina	Metotrexato
Vinblastina	Citosinarabioside
6-Mercaptopurina	L-asparaginasi
Mostarde azotate	5-Fluorouracile
Ciclofosfamide	Adriamicina
Clorambucile	

**Chemioterapici e  
disfunzione ovarica**

- **Attività estrogenica recettoriale del DDT**
- **(perturbatore endocrino)**

**Oltre agli effetti sulla gametogenesi, composti tossici possono interferire con la:**

- **fase fecondazione a livello tubarico  
(motilità degli spermatozoi, reaz. acrosomiale, ...)**
- **durante il periodo pre-impianto (6-7 giorni dalla fecondazione, allo stato di circa 200 cellule)  
→ **Sostanze miorilassanti, ritardano la discesa dell'embrione****

# ESPOSIZIONE A TOSSICI

Età  
Patrimonio genetico  
Stato metabolico  
Stato di malattia

Stress  
Stato nutrizionale  
Altre esposizioni

Fattori di suscettibilità della madre

Tossicità placentare

**PLACENTA**

Insufficienza placentare

- ridotta dimensione
- ridotto flusso sanguigno
- alterato metabolismo
- alterato trasporto

Passaggio placentare?

Effetti tossici Diretti sullo sviluppo

Anemia o tossiemia  
Squilibrio endocrino  
Deficit nutrizionale  
Squilibrio elettrolitico  
Alterazioni dell'equilibrio acido-base  
Ridotto flusso ematico uterino  
Alterata funzione d'organo  
Ridotta quantità/qualità del latte

Effetti tossici indiretti sullo sviluppo

**SVILUPPO ANORMALE**

Potenziali effetti materni

# BARRIERA PLACENTARE

**Il sangue fetale è separato da quello materno dal sincizio placentare, dall'interstizio villare e dalle cellule endoteliali dei capillari villari.**

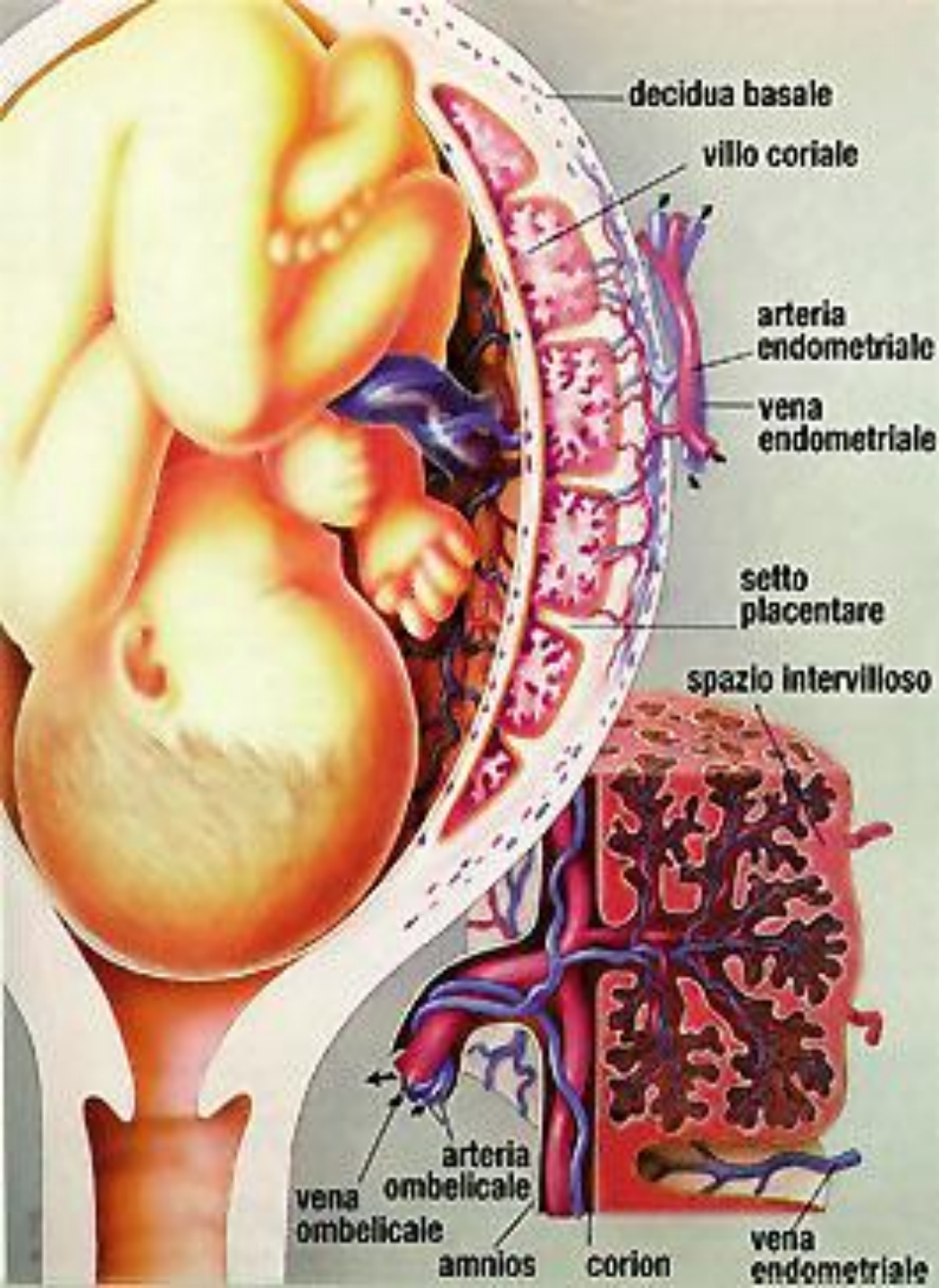
**La barriera placentare è formata dalle cellule epiteliali che tappezzano i villi coriali e dalle cellule endoteliali dei vasi che contengono il sangue destinato al feto.**

**Le sostanze che attraversano la membrana dei villi raggiungono il feto mediante le vene placentari fetali che convergono nella vena ombelicale.**

**La placenta rappresenta un'efficace barriera solo per singole somministrazioni di farmaci idrosolubili. Per somministrazioni ripetute è possibile che il farmaco raggiunga gradualmente una concentrazione apprezzabile anche nel sangue fetale.**







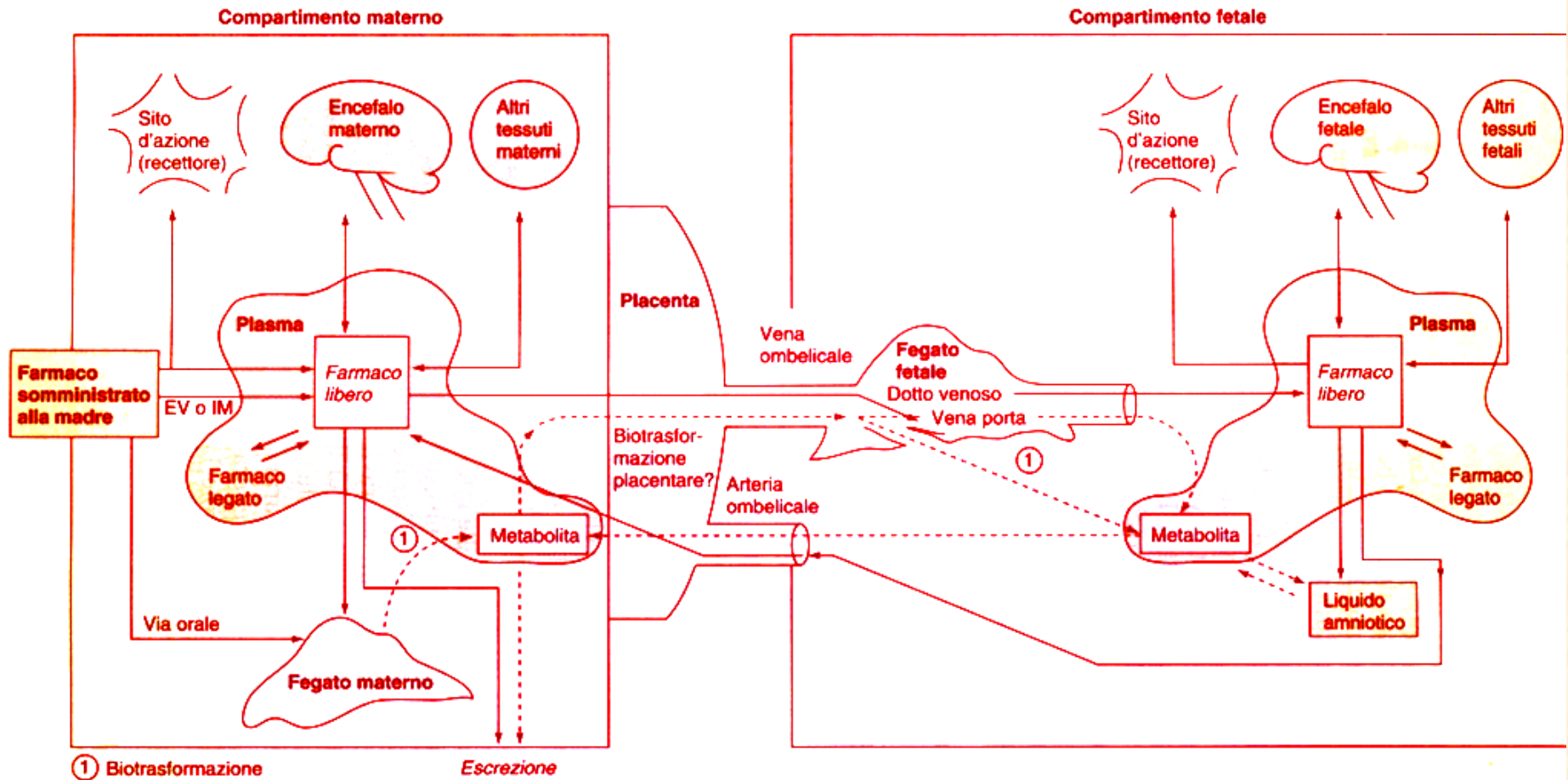
# **TRASFERIMENTO PLACENTARE DEI FARMACI**

- **La maggior parte dei farmaci attraversano la placenta in direzione verso il feto. Questo fenomeno dipende da:**
  - **Caratteristiche chimico-fisiche della molecola**
    - Dimensioni e peso molecolare**
    - Liposolubilità**
    - pH (acidosi materna o fetale)**
  - **Caratteristiche anatomo-fisiologiche della placenta (spessore, maturazione ed attività metabolica)**
  - **Emodinamica del circolo materno-fetale (il 10% della gittata cardiaca raggiunge la placenta!)**
  - **Modificazioni f.cinetiche materne (ad es. riduzione delle proteine plasmatiche, aumento del Vd) e fetali**

**Questi tre parametri variano con il progredire della gravidanza e durante il travaglio**

**Esiste anche un passaggio di farmaci nel liquido amniotico attraverso le membrane amnio-coriali**

# MODELLO DI UNITA' MATERNO-FETALE



# **DISTRIBUZIONE FETALE DEI FARMACI**

**La distribuzione dei farmaci nel feto è influenzata anche dalle sue peculiari caratteristiche anatomiche e biochimiche:**

- Apparato cardiocircolatorio (il 20-40% del sangue può entrare nella circolazione fetale bypassando il filtro epatico)**
- Composizione dell'organismo (scarso tessuto adiposo, alto contenuto idrico)**
- Incompletezza della barriera ematoencefalica**
- Basso legame farmaco-proteico fetale per**
  - Bassi livelli di proteine plasmatiche totali**
  - Bassa affinità di legame**
  - Basse concentrazioni di immunoglobuline**
  - Legame competitivo di sostanze endogene e composti materni**

# DIFFERENZE NEL LEGAME FARMACO-PROTEICO MATERNO-FETALE CONDIZIONANO LA DISTRIBUZIONE FETALE DEI FARMACI

**Plasma materno (AAG 0,60 g/L)**

90% (45 µg/L) legato + 10% (5 µg/L) libero = 100% (50 µg/L) totale

**Placenta**

77% (17 µg/L) legato + 23% (5 µg/L) libero = 100% (22 µg/L) totale

**Plasma fetale (AAG 0,21 g/L)**

$F/M = (22 \mu\text{g/L}) / (50 \mu\text{g/L}) = 0,44$

AAG=α-acid glycoprotein

# **METABOLISMO ED ESCREZIONE FETALE DEI FARMACI**

**Sebbene la concentrazione totale di enzimi di Fase I sia simile tra feto ed adulto, esistono importanti differenze sulla distribuzione di specifici isoenzimi  
Es. CYP3A4 manca, sostituito dal CYP3A7 (minore attività)**

**La glucuroconiugazione fetale è bassissima, sostituita dalla sulfoconiugazione (es. tossicità da paracetamolo)**

**Escrezione renale (nel liquido amniotico) è attiva fin dalla 12<sup>a</sup> settimana di gestazione (fortemente ipotonica); anche la cute (sottile) contribuisce all'escrezione**

# **CARATTERISTICHE DEI TERATOGENI**

**Un teratogeno può essere:**

- **Specie specifico**
- **Organo specifico (stadio dello sviluppo embrionale)**
- **Dose specifico (dose soglia e dose dipendenza)**

- **STUDI TERATOLOGICI**

- Esposizione a xenobiotici responsabile da 1 sino a 5% di difetti congeniti
- Il risultato di uno screening farmacologico dipende da molteplici fattori:
  - 1] natura dell'agente preso in esame
  - 2] stadio di sviluppo embrionale al momento del contatto con sostanza
  - 3] dosaggio impiegato e durata del suo impiego
  - 4] accessibilità o meno all'embrione o al feto
  - 5] costituzione genetica dell'embrione
  - 6] condizioni fisiologiche o patologiche della madre
- **1] Stadio di sviluppo al momento dell'esposizione**
  - a] Gametogenesi   b] Blastogenesi   c] Embriogenesi   d] Fetogenesi
  - Embriogenesi durante la quale si verifica l'organogenesi:
    - -tra la 3° ed 8° settimana nella donna
    - -tra il 7° e 16° giorno nei roditori.
  - Tipo di malformazioni prodotte da un agente teratogeno:
    - - **variabili a seconda periodo dell'organogenesi.**
    - - **dopo 9° settimana embrione diventa un feto [colpiti organi a lenta istogenesi]**



## • 2] **Costituzione genetica**

- In base alla specie animale considerata:
- -cortisone potente teratogeno per il topo
- -**talidomide (teratogena per il coniglio) appare sicura per il ratto.**
- Tipo di malformazioni da uno specifico agente differenti nelle varie specie:
- carbutamide nel ratto e nel topo : malformazioni oculari
- nel coniglio : malformazioni facciali e viscerali.

## • 3] **Condizioni materne**

- **umentato rischio di teratogenesi da:**
- **Malattie metaboliche (diabete, obesità) e ipertensione**

## • 4] **Rapporto dose-risposta**

- Somministrazione di un teratogeno durante organogenesi
- - morte embrione - malformazioni
- Embrioletalità può aumentare con l'incremento della dose
- Malformazioni non seguono questo andamento [solo in un intervallo di dose molto ristretto]
- Tipicamente le curve dose-risposta hanno una pendenza elevata.
- Rapporti dose-risposta sono complicati da altri parametri:
- a] La specificità di fase:
- b] Specificità di farmaco:
- c] La specificità di dose:

- ***Metodi per saggiare il potenziale teratogeno di un farmaco***

- 1] Specie animale:

- a] R a t t o b] T o p o c] C o n i g l i o d] C a v i a

- 2] Via e durata della somministrazione

- somministrazione parenterale, a volte orale se questa è l'unica via prevista per l'impiego umano.

- Il trattamento va protratto per tutto il periodo della organogenesi:

- - nel ratto e nel topo dal 6° al 16° giorno dalla fecondazione

- - nel coniglio dal 7° al 19° giorno dalla fecondazione

- 3] **Dosaggio: necessità di studio pilota.**

- 4] Controlli tecnici

- Comportamento, l'andamento ponderale e lo stato fisico della madre.

- Subito prima del parto la madre viene sacrificata.

- Corna uterine esterorizzate

- Prelevate le ovaie.

- Conta dei corpi lutei

- Conta dei siti di impianto, dei riassorbimenti, dei feti vivi e morti.

- Feti sono esaminati per sesso e grosse malformazioni esterne

- Feti pesati, misurati e successivamente fissati per ulteriori esami

- Metà animali di una nidiata viene destinata ad un tipo di esame e metà all'altro tipo.

- a) Fissaggio dei feti ed analisi dei tessuti molli:
  - - fissaggio in liquido di Bouin
  - - sezioni in sequenza con spessori di 1 mm
- b) Fissaggio dei feti ed analisi scheletrica:
  - Disidratazione dei feti con:
    - - etanolo 95% per 4 giorni
    - - etanolo assoluto per ulteriori 4 giorni.
  - Eliminazione dei visceri.
  - Immersione di feti in KOH al 2% per 24-35 ore
  - Colorazione con rosso alizarina
  - Nel caso dei feti di conigli si ricorre all'esame radiologico in posizione dorso-ventrale e posizione laterale.
- 5] Controlli ed eventualmente controlli positivi
-

## • **TERATOGENESI IN VITRO**

- Effetto tossico:
  - a] agendo su specifici tipi di cellule [difficile da valutare]
  - b] colpendo ogni cellula con cui viene a contatto [teratogeno aspecifico]
- Fondamentale importanza selezionare tessuto bersaglio:
  - -Situazione molto complessa nel test riproduttivo
  - -Bersaglio possibile in continua variazione
  - -Difficile selezionare bersaglio rappresentativo capace di rispondere in maniera riproducibile ad un insulto a tutti i livelli
- Molteplicità di **sistemi culturali** (qualunque sistema biologico consistente in cellule, tessuti, organi embrionali e fetali o stadi isolati di sviluppo di embrioni interi)
- Condizioni necessarie:
  - - capaci di sopravvivere per vari giorni
  - - preferenzialmente capaci di dividersi
  - - soprattutto capaci di differenziazione
- Possibile mimare solo certe caratteristiche dello sviluppo prenatale

- 1] COLTURE DI CELLULE EMBRIONALI O FETALI:
- A] LINEE CELLULARI STABILIZZATE
- B] COLTURE PRIMARIE DI CELLULE EMBRIONALI
- Utili se possibile raggiungere un certo grado di differenziazione.
- Differenziazione solo a livello cellulare
- C] SPOT CULTURE
- Cellule embrionali polmonari
- Sospensione ad altissima densità (aspetto di polmone embrionale)
- 2] COLTURE DI ORGANI (ABBOZZI EMBRIONALI):
- Organo intero o parte significativa di esso
- - Impiegati abbozzi embrionali di varia origine
- - Grado differenziazione legato a stadio di sviluppo iniziale
- - Rischio: non cogliere effetti che si verificano a stadi molto precoci
- - Vantaggio è possibile esaminare anche effetti dovuti a metaboliti
- 3] COLTURE DI EMBRIONI IN TOTO
- Rari esempi nel topo di coltivazione *in vitro* da preimpianto sino al 12° giorno di gravidanza
- A] COLTURE DI EMBRIONI IN FASE DI PREIMPIANTO

- a] **Colture di embrioni in fase di preimpianto**
- Dallo stadio di 1-2 cellule sino alla blastocisti con cellule di topo, di ratto, coniglio e uomo.
- b] **Colture di embrioni in stadi di post-impianto**
- Da embrioni di 8,5-10,5 giorni [48-72 ore di incubazione]
- Mantenuti in membrane embrionali intatte e proprio liquido amniotico → Possibile studiare conseguenze di una attivazione metabolica
- Valutazione analoga a quella su feti in vivo.
- **-Periodo massimo di coltura è di 48-72 ore**
- -Troppo esiguo rispetto durata di tutta l'organogenesi
- -Sensibile ad interferenze di origine ignota
- -Possibile coprire vari periodi della gravidanza con differenti sistemi
- **Problemi di attivazione metabolica dei farmaci in vitro**
- **Teratogenicità dovuta a attivazione metabolica**
- **Tale conversione metabolica può:**
- **- avvenire in organismo materno → quindi il prodotto di reazione può raggiungere embrione e feto → avvenire direttamente a livello embrionale e fetale**
- **Problema se metaboliti sono composti a tempo di semivita molto breve**
- **Enzimi capaci di metabolizzare gli xenobiotici**
- **- scarsi od assenti nei tessuti embrionali dei roditori**
- **- sono presenti sin dai più precoci stati dello sviluppo embrionale nel fegato e forse in altri tessuti dei primati compreso l'uomo**
- **- roditori non modello ottimale per composti che richiedono attivazione metabolica dando composti a breve o brevissima semivita.**

# • **EFFETTI DEI FARMACI SUL FETO**

## • **TIPI DI COMPOSTI TERATOGENI ED EMBRIOTOSSICI**

### • **1] Risposta di tipo A: Teratogeni ad azione specifica**

#### • **Possibili malformazioni dell'intera nidiata senza embrioletalità**

• **I feti malformati mostrano ritardo nella crescita**

• **Agenti con elevato potere teratogeno.**

### • **2] Risposta di tipo B: Agenti citotossici**

#### • **Presenti embrioletalità, malformazioni e ritardo della crescita**

• **Quadro tipico con alchilanti e vari altri antitumorali**

• **Conseguenza dell'elevato tasso di moltiplicazione cellulare**

### • **3] Risposta di tipo C: Agenti embriotossici**

#### • **Ritardo della crescita e quindi embrioletalità senza malformazioni**

• **Curva dose-risposta di embrioletalità è molto ripida**

• **Esistenza di una dose critica per la sopravvivenza dell'embrione.**

• **Embriotossici ma non teratogeni.**

- **TOSSICITA' MEDIATA DA SQUILIBRI OMEOSTASI MATERNA**
- Effetti di tipo indiretto
- **a] Carenze nutrizionali** → ritardo non recuperabile crescita corporea  
ritardo sviluppo SNC
- Critiche le carenze da: - Sali minerali [Fe – Ca – P – I]  
– Vitamine [A – C – B – D – E – B12 – ac.folico]
- - Antifolici
- Conseguenza frequente → aborto nel primo trimestre
- **b] Diabete** → malformazioni - mortalità neonatale - aborti
- **c] Ipertensione e uso farmaci vasoattivi** → ritardo crescita corporea
- **d] Rosolia** → cecità – sordità – alterazioni cardiache
- dalla 4° sino alla 8° settimana → cristallino
- dalla 4° sino alla 12° settimana → apparato uditivo interno
- dalla 5° sino alla 7° settimana → suddivisione delle cavità cardiache
- **incidenza delle malformazioni:**
- sino alla 3° settimana → incidenza del 50%, dalla 3° alla 6° settimana →  
incidenza del 33%, dalla 7° alla 10° settimana → incidenza 15%
- Necessità vaccinazione
- **e] Altre infezioni virali** (morbillo - varicella – vaiolo)
- **f] Fattori genetici**
- **g] Età della madre**



# AGENTI TOSSICI PER LO SVILUPPO DELLA SPECIE UMANA

## Radiazioni

- Terapeutiche
- Iodio radioattivo
- Armi atomiche

## Infezioni

- Virus della rosolia
- Cytomegalovirus
- Herpes virus hominis
- Toxoplasmosi
- Virus dell'encefalite equina venezuelana
- Sifilide
- Parvovirus B-19

## Squilibri metabolici materni

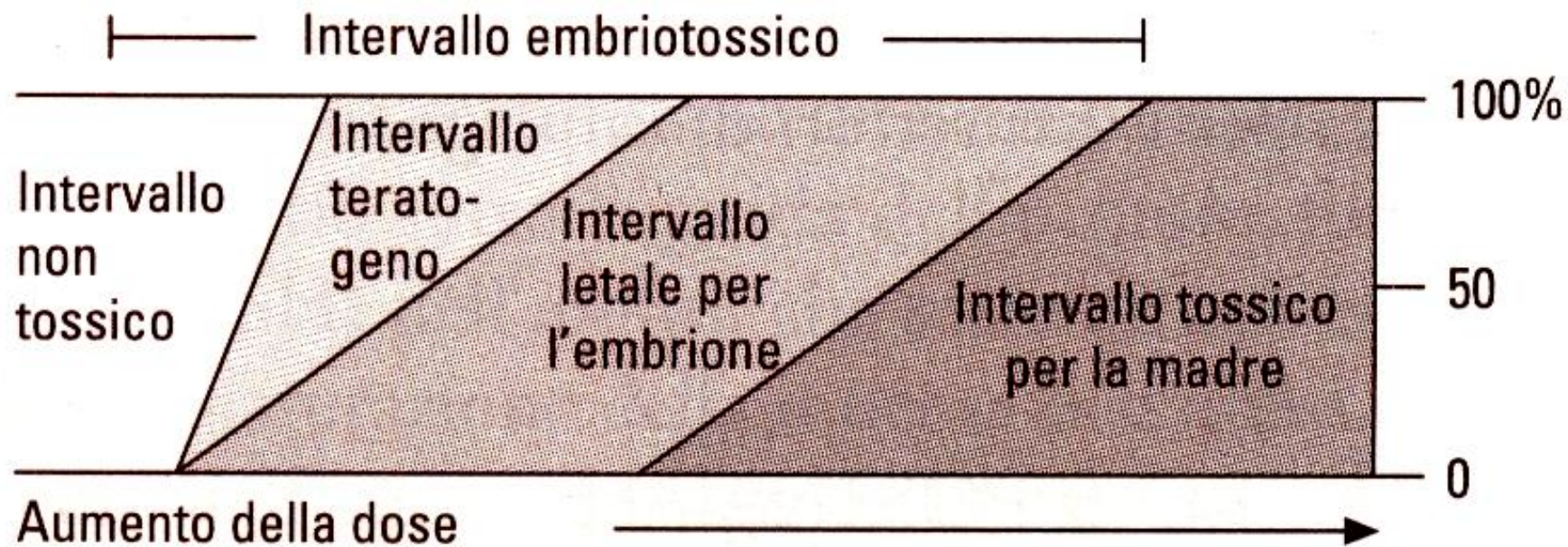
- Alcolismo
- Cretinismo
- Diabete
- Carenza di folati
- Ipertermia
- Fenilchetonuria
- Malattia reumatica
- Tumori virilizzanti

## Farmaci e composti chimici

- Androgeni
- ACE-inibitori
  - Captopril, enalapril
- Antibiotici
  - Tetracicline
- Farmaci antineoplastici
  - Aminopterin
  - Metilaminopterin
  - Ciclofosfamide
  - Busulfan
- Antiepilettici
  - Difenilidantoina
  - Trimetadione
  - Acido valproico
- Farmaci antitiroidei
  - Metimazolo
- Chelanti
  - Penicillamina
- Clorobifenili
- Fumo di sigaretta
- Cocaina
- Anticoagulanti cumarinici
  - Warfarin
- Dietilstilbestrolo
- Etanolo
- Ossido di etilene
- Ioduri
- Litio
- Metalli
  - Mercurio (organico)
  - Piombo
- Retinoidi
  - Ac. 13-cis-retinoico
  - Etretinato
- Talidomide

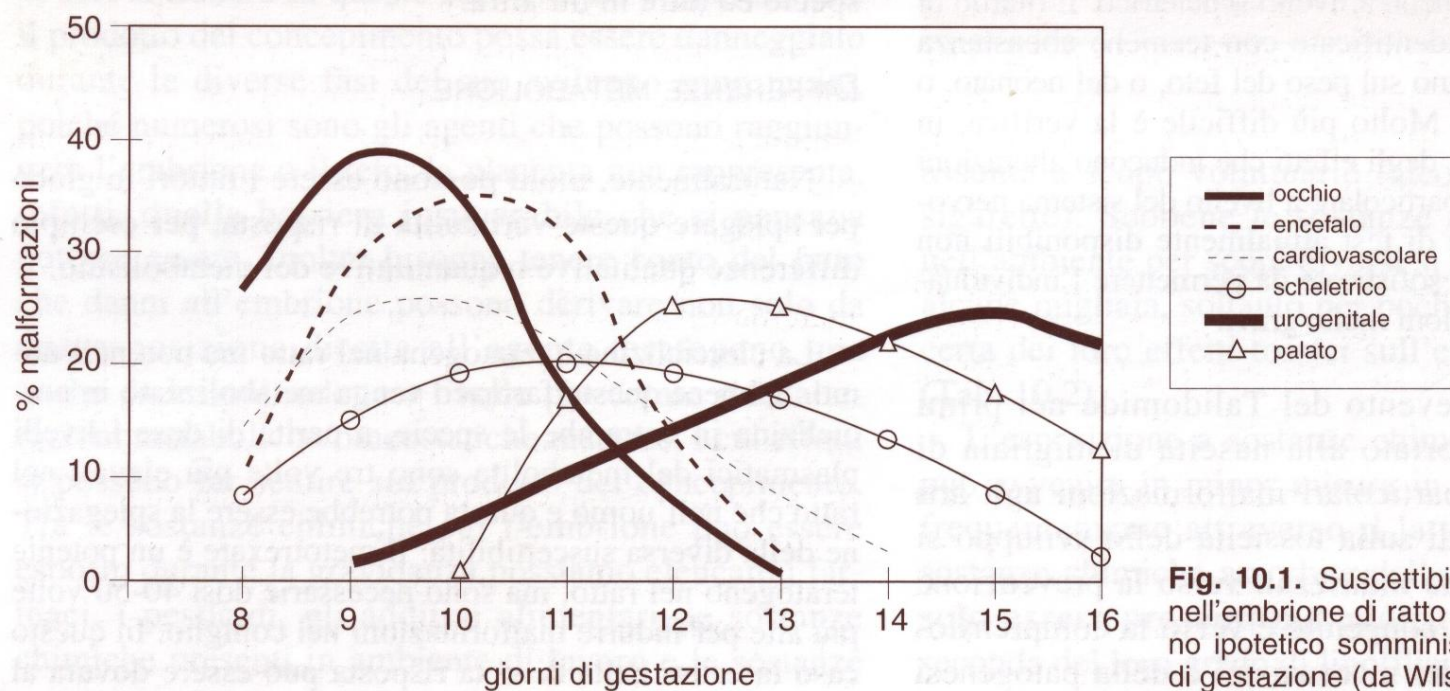
# ALCUNI AGENTI TERATOGENI PER L'UOMO

Sostanza	Uso	Effetti
ACE-inibitori	Antiipertensivi	Morte fetale e neonatale; idramnios; ritardo di crescita
Acido retinoico	Trattamento dell'acne cistica	Malformazioni cranio-facciali e cardio-vascolari; ritardo mentale
Acido valproico	Antiepilettico	Spina bifida
Aminopterina	Antagonista dell'acido folico	Difetti cranio-facciali e del sistema nervoso centrale
Ciclofosfamide	Antitumorale	Difetti facciali e degli arti
Cumarina-derivati	Anticoagulanti	Difetti facciali e degli arti; difficoltà respiratorio neonatale
Dietilstilbestrolo	Estrogeno sintetico	Malformazioni all'apparato riproduttore; cancro vaginale
Difenildantoina	Antiepilettico	Palatoschisi; microcefalia; ritardo mentale
Litio	Disordine bipolare	Difetti cardiaci
Metilmercurio	Industriale	Difetti del sistema nervoso centrale
PCBs	Agricolo	Alterata pigmentazione cutanea; ritardo di crescita
Piombo	Industriale	Aborto; ritardo di crescita; disturbi comportamentali
Talidomide	Antiemetico	Focomelia; malformazioni renali e cardiache



**Tab. 10.3.** Fasi di sviluppo in diverse specie (giorni).

Specie	Durata della gravidanza	Periodo preimpianto	Periodo organogenetico
Topo	19	4	6-15
Ratto	22	5	8-17
Criceto	16	4.5	7-14
Coniglio	30	6	8-19
Scimmia ( <i>Rhesus</i> )	165	9	20-45
Uomo	270	6	20-55



**Fig. 10.1.** Suscettibilità di organi e sistemi nell'embrione di ratto ad un agente teratogeno ipotetico somministrato nei diversi giorni di gestazione (da Wilson, 1973).

# ALCUNI AGENTI TERATOGENI NOTI

<b>Agenti fisici</b>	Radiazioni Ipertermia	Raggi X Esplosioni atomiche
<b>Agenti chimici</b> (vedi Tabella 10.2)	Farmaci Pesticidi Solventi Additivi alimentari Metalli pesanti	
<b>Agenti biologici</b>	Infezioni virali  Infezioni da protozoi Alterazioni endocrine  Alterazioni metaboliche	Rosolia <i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes</i>  <i>Toxoplasma</i>  Ipo- e ipertiroidismo Tumori virilizzanti  Diabete mellito Fenilchetonuria

**Tabella 8.3.** Farmaci, inquinanti industriali e alimenti con potenziale embrio- e fetotossico dimostrato per l'uomo

Sostanza tossica	Sintomi
Acido valproico	Spina bifida (formazione di fessure nella colonna vertebrale), malformazioni del SNC
Alcol	Sindrome embrio/fetale da alcol
Androgeni	Mascolinizzazione
Antimetaboliti	Malformazioni multiple
Carenza di iodio	Ipotiroidismo, cretinismo
Cocaina	Difetti dei reni, intestino e SNC
Derivati cumarinici	Sindrome da warfarin
Dietilstilbestrolo	Carcinoma della vagina
Eccesso di iodio	<i>Passagere</i> -ipotesi (disturbo della maturazione del SNC?)
Fenitoina	Malformazioni multiple
Litio	Malformazioni del cuore/dei vasi
Metilmercurio	Difetti del SNC
Monossido di carbonio	Ritardo mentale
PCB	Ritardo mentale, stranezze multiple
Penicillamina	Cutis laxa (pelle grinzosa)
Piombo	Ritardo mentale
Radiazioni ionizzanti	Malformazioni multiple, leucemie
Retinoide	Malformazioni dello scheletro, dell'orecchio, del SNC
Tetracicline	Colorazione gialla dei denti da latte
Talidomide	Malformazioni dell'estremità
Trimetadione	Malformazioni multiple
Vitamina A <sup>a</sup> (> 25 000 UI/giorno)	Come retinoide

<sup>a</sup> Evitare sostituzione > 10 000 UI/giorno.

# ALCUNI AGENTI EMBRIOTOSSICI PER L'UOMO

Agente	Effetti
Acido Valproico	<i>Spina bifida.</i>
Alcool	Ritardo di sviluppo; ipoplasia della mandibola; riduzione in larghezza della fessura palpebrale; microcefalia; ritardo mentale.
Androgeni	Mascolinizzazione di embrioni di sesso femminile; clitoromegalia; fusione piccole labbra.
Bifenili policlorurati	Alterazione della pigmentazione cutanea; ritardo di sviluppo; anomalie di ossificazione del cranio.
Ciclofosfamide	Ritardo di sviluppo; malformazioni alle dita; malformazioni cardiovascolari.
Dietilstilbestrolo	Mascolinizzazione di embrioni di sesso femminile; adenocarcinoma vaginale alla pubertà.
Difenilidantoina	Palatoschisi; microcefalia; ritardo mentale.
Farmaci antibiotici	Ampie forme di malformazioni.
Litio	Difetti cardiaci e del tubo neurale.
Metotrexate (aminopterin)	Idrocefalia; palatoschisi; meningocele; riduzione dei derivati del 1° arco branchiale.
Metilmercurio	Paralisi; microcefalia; ritardo mentale; cecità.
Talidomide	Difetti degli arti (focomelia); malformazioni renali, cardiache e dell'orecchio esterno.
Tetracicline	Ipoplasia dello smalto, colorazione dei denti.
Retinoidi	Cranioschisi; malformazioni dei derivati dei primi archi branchiali.