



I distruttori endocrini : work (still) in progress

MARISTELLA RUBBIANI

CENTRO NAZIONALE SOSTANZE CHIMICHE, COSMETICI E PROTEZIONE DEL CONSUMATORE

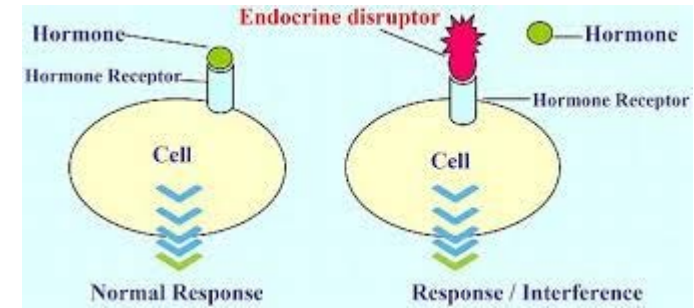
ISS

Cosa sono gli ED

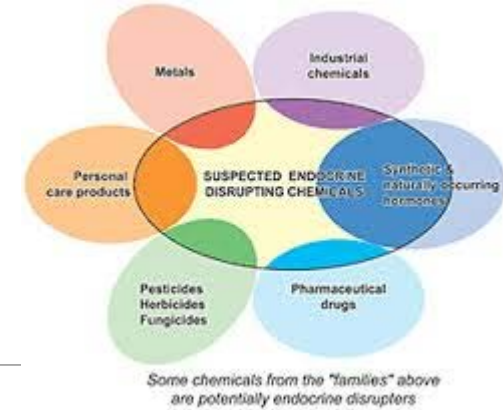
Gli interferenti endocrini sono sostanze che

possono interferire con la sintesi, la secrezione, il trasporto, l'associazione, l'azione o l'eliminazione degli ormoni del corpo, responsabili dello sviluppo, del comportamento, della fertilità e del mantenimento dell'omeostasi cellulare.

Possono quindi alterare gli equilibri ormonali o modificare i normali segnali inviati dagli ormoni, in particolare quelli che hanno effetti sulla riproduzione e quelli tiroidei.



Cosa sono gli ED



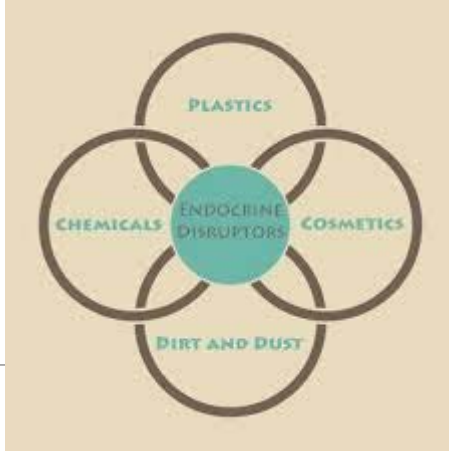
Le sostanze che interagiscono con il sistema ormonale, ma non causano effetti nocivi sono dette "sostanze ad azione ormonale" o "sostanze ad azione endocrina".

Ma la linea di confine tra azione endocrina e interferenza endocrina non è sempre chiara in quanto, in alcuni casi, l'effetto può risultare evidente solo dopo un certo periodo di tempo, anche molto lungo.

In base al regolamento REACH, gli interferenti endocrini possono essere identificati come sostanze estremamente preoccupanti insieme alle sostanze chimiche che causano notoriamente tumori, mutazioni e tossicità per la riproduzione.

L'obiettivo è ridurre l'uso e sostituirle definitivamente con alternative più sicure.

Il meccanismo di azione degli ED



La peculiarità rispetto ad altre sostanze chimiche è che, nel caso degli interferenti endocrini, non ci si limita a considerare l'effetto, ma si esamina anche il meccanismo d'azione.

La valutazione dell'interferenza endocrina è in effetti un approccio relativamente recente di «pesare» la tossicità delle sostanze chimiche e come si producono determinati effetti avversi.

Nel definire la tossicità delle sostanze chimiche si guarda di solito agli effetti evidenziati (*end point*), ossia all'eventuale presenza di un effetto avverso.

L'elemento nuovo e aggiuntivo è il concetto di "meccanismo d'azione", che indica come una sostanza chimica produca un effetto in maniera inequivocabile.

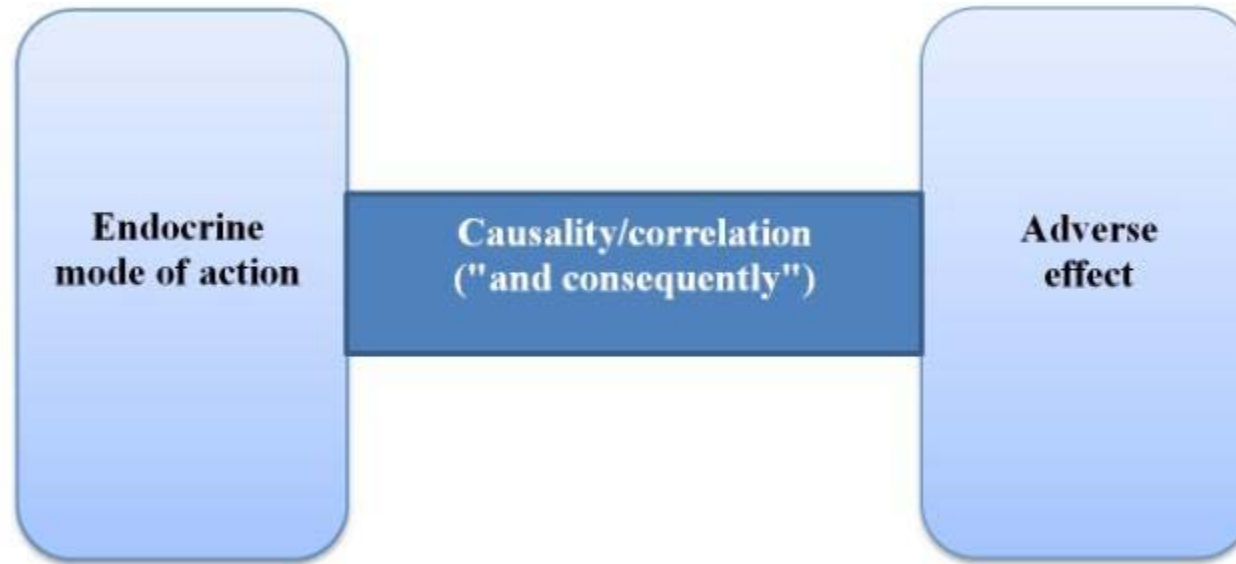
arsenic	PCBs	insecticides
atrazine	lead	DEHP
bisphenol A	mercury	phytoestrogens
cadmium	nickel	phenols
dioxins	parabens	PFCs
fire retardants	pesticides	estradiol
fluoride	perchlorate	estrone
glycol ethers	phthalates	PBDE
herbicides	triclosan	fungicides
polycyclic aromatic hydrocarbons		
perfluorinated chemicals		
Felix Dietler, Don McDonald, PhD		

Il meccanismo di azione degli ED

In sostanza ci deve essere un “plausibile” nesso causale tra l’attività endocrina della sostanza ed il danno.

I principali meccanismi d’azione possono essere diversi:

- mimare l’attività biologica di un ormone legandosi ad un recettore cellulare, producendo una risposta ingiustificata, avviando la normale risposta cellulare al ormone nel momento sbagliato o in misura eccessiva (effetto agonista).
- legarsi al recettore ma senza attivarlo. La presenza della sostanza chimica sul recettore impedirà il legame dell’ormone naturale (effetto antagonista).
- legarsi alle proteine di trasporto nel sangue, alterando così la quantità di ormoni naturali che sono presenti nella circolazione.
- interferire con i processi metabolici modulando la sintesi o il degrado degli ormoni naturali.



Dove si trovano gli ED?

Gli interferenti endocrini si trovano in moltissimi prodotti ed hanno nature diverse (es: pesticidi ma anche metalli pesanti).

Bisfenolo A: è soprattutto nella plastica, ma anche in molti utensili della cucina, in contenitori e pellicole per alimenti, nelle lattine, negli involucri di plastica

Ftalati: sono presenti in particolare nel PVC di molti prodotti utilizzati abitualmente, come pannolini, scarpe, detergenti, prodotti cosmetici (dai profumi ai prodotti per la rasatura). In farmaceutica vengono utilizzati per la fabbricazione delle capsule gastro-resistenti.

Perfluorati: sono sempre più diffusi nell'ambiente, soprattutto nei prodotti ittici. Si trovano nei prodotti di carta per uso alimentare resistenti all'olio, padelle con rivestimenti antiaderenti.

Polibromodifenileteri: impiegati come ritardanti di fiamma, sono impiegati nella produzione di tendaggi, tappeti, imbottiture.

Idrocarburi policiclici aromatici: si formano dalla combustione dei motori delle auto e industriali. Si trovano nei fumi di sigaretta, di cottura, delle candele, di carne alla brace e nei prodotti affumicati o tostati.

Diossine: Derivano da procedimenti di fabbricazione come sbiancamento della carta, erbicidi, incenerimento dei rifiuti, scarto di oli industriali.

Alchilfenoli etossilati: ampiamente utilizzati e presenti in detergenti, prodotti cosmetici, spermicidi.

Parabeni: alcuni, di origine naturale, si trovano nella frutta e verdura, in formaggi, nel miele; ma l'industria li usa come conservanti nei farmaci, nei cosmetici e negli alimenti.

Alcuni erbicidi: utilizzati come pesticidi agricoli



La definizione OMS

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha definito nel 2002 "interferente endocrino" una sostanza o una miscela che altera le funzioni del sistema endocrino, causando effetti avversi sulla salute di un organismo integro, della sua progenie o delle (sub) popolazioni.

Uno studio del 2012 ha aggiornato lo stato dell'arte sulla materia.



Un po di storia legislativa

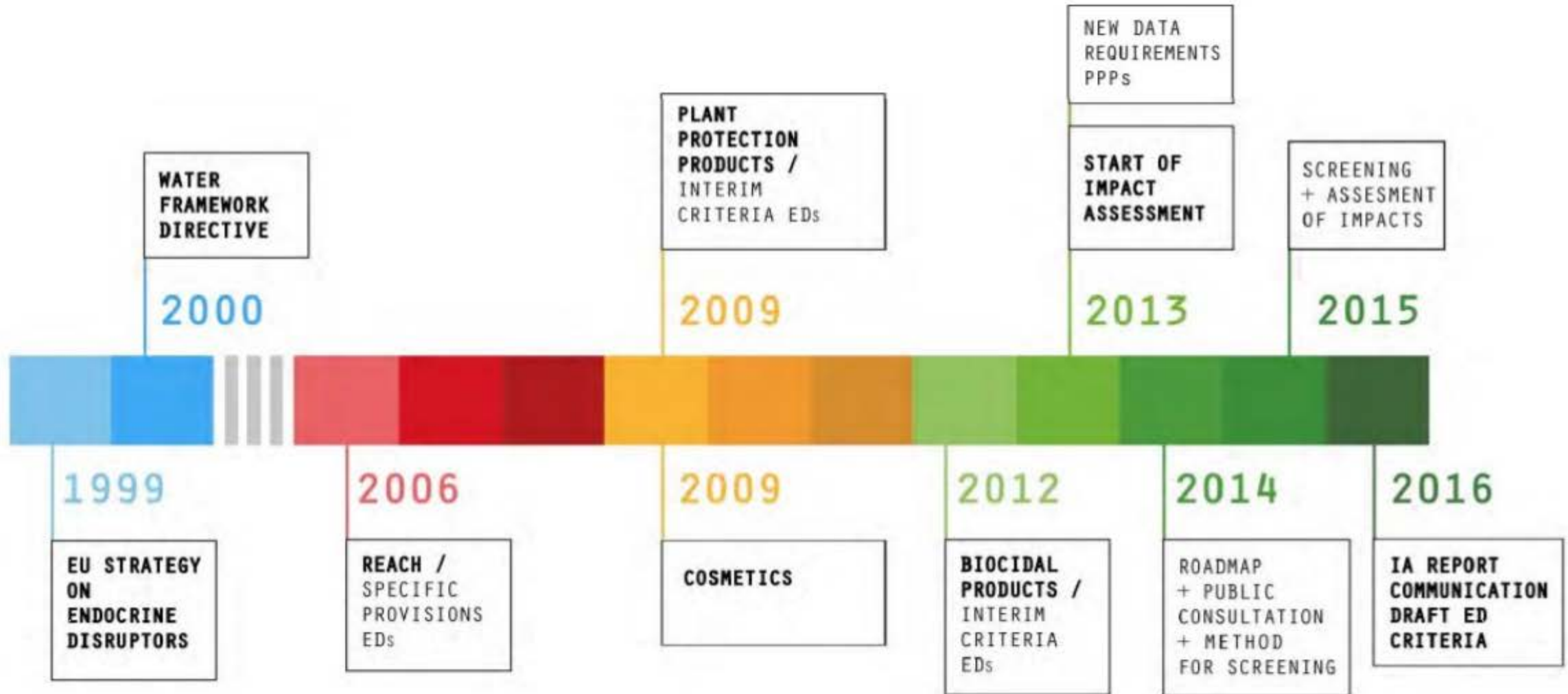


La Commissione europea aveva il mandato di adottare criteri per l'identificazione degli interferenti endocrini entro dicembre 2013, ed aveva disatteso il suo obbligo.

La Corte di Giustizia europea quindi, con sentenza del 16 dicembre 2015 ha eccepito la mancata adozione degli atti legislativi delegati.

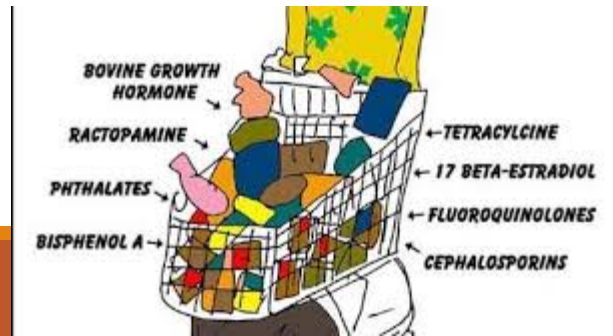
Pertanto la Commissione europea ha presentato i criteri per identificare gli interferenti endocrini nel campo dei prodotti fitosanitari e dei biocidi dopo il richiamo ricevuto, sulla base della definizione OMS.

ED in EU legislation



Il pacchetto presentato dalla Commissione europea comprendeva:

- una panoramica del contesto scientifico e normativo ed una serie di azioni a breve termine (ricerca e cooperazione internazionale), medio termine (metodi di indagine) e lungo termine (azioni legislative), con l'obiettivo di ridurre al minimo l'esposizione agli interferenti endocrini;
- una relazione sulla valutazione d'impatto sullo stato attuale delle conoscenze scientifiche in merito ai criteri per la determinazione degli interferenti endocrini e sulle possibili conseguenze;
- due progetti di atti legislativi, relativi rispettivamente alla legislazione sui prodotti fitosanitari e a quella sui biocidi, per stabilire i criteri di identificazione degli interferenti endocrini.



Lo studio di impatto

Le ipotesi di definizione dei criteri per l'identificazione degli ED sono state accompagnate da una relazione sulla valutazione d'impatto che prevedeva 4 definizioni più o meno stringenti.

Option	Details/Comments
1	No criteria specified; the interim criteria apply (C2 and R2 or R2 with adverse endocrine effects)
2	Category based on WHO/IPCS definition
3	Multiple categories based on the WHO/IPCS definition. (Category 1 : endocrine disruptors ; Category 2 : suspected endocrine disruptors; Category 3 : endocrine active substances);
4	WHO/IPCS definition to identify EDs and inclusion of potency (hazard identification and characterization)

Human health and vertebrate wildlife	Combined Potential Categorization (% of substances screened)									
	Option 1 (Most recent/strict)		Option 2		Option 3				Option 4	
	ED	Unclassified/Inconclusive	ED	Unclassified/Inconclusive	Cat I	Cat II	Cat III	Unclassified/Inconclusive	ED	Unclassified/Inconclusive
PPPs (n=348)	51 (14.7%)	297 (85.3%)	32 (9.2%)	316 (90.8%)	32 (9.2%)	96 (27.6%)	53 (15.2%)	167 (48.0%)	15 (4.3%)	333 (95.7%)
BPs (n=96)	16 (16.6%)	80 (83.4%)	6 (6.25%)	90 (93.75%)	6 (6.25%)	27 (28.1%)	9 (9.4%)	54 (56.25%)	5 (5.2%)	91 (94.8%)
Miscellaneous chemicals (n=186*)	89 (47.8%)	97 ^a (52.2%)	38 (20.4%)	148 (79.6%)	38 (20.4%)	82 (44.1%)	2 (1.1%)	64 (34.4%)	32 (17.2%)	154 (82.8%)

*Incomplete population due to lack of data for 15 substances

^a For 8 substances the categorization outcome under "Option 1" was inconclusive due to lack of data

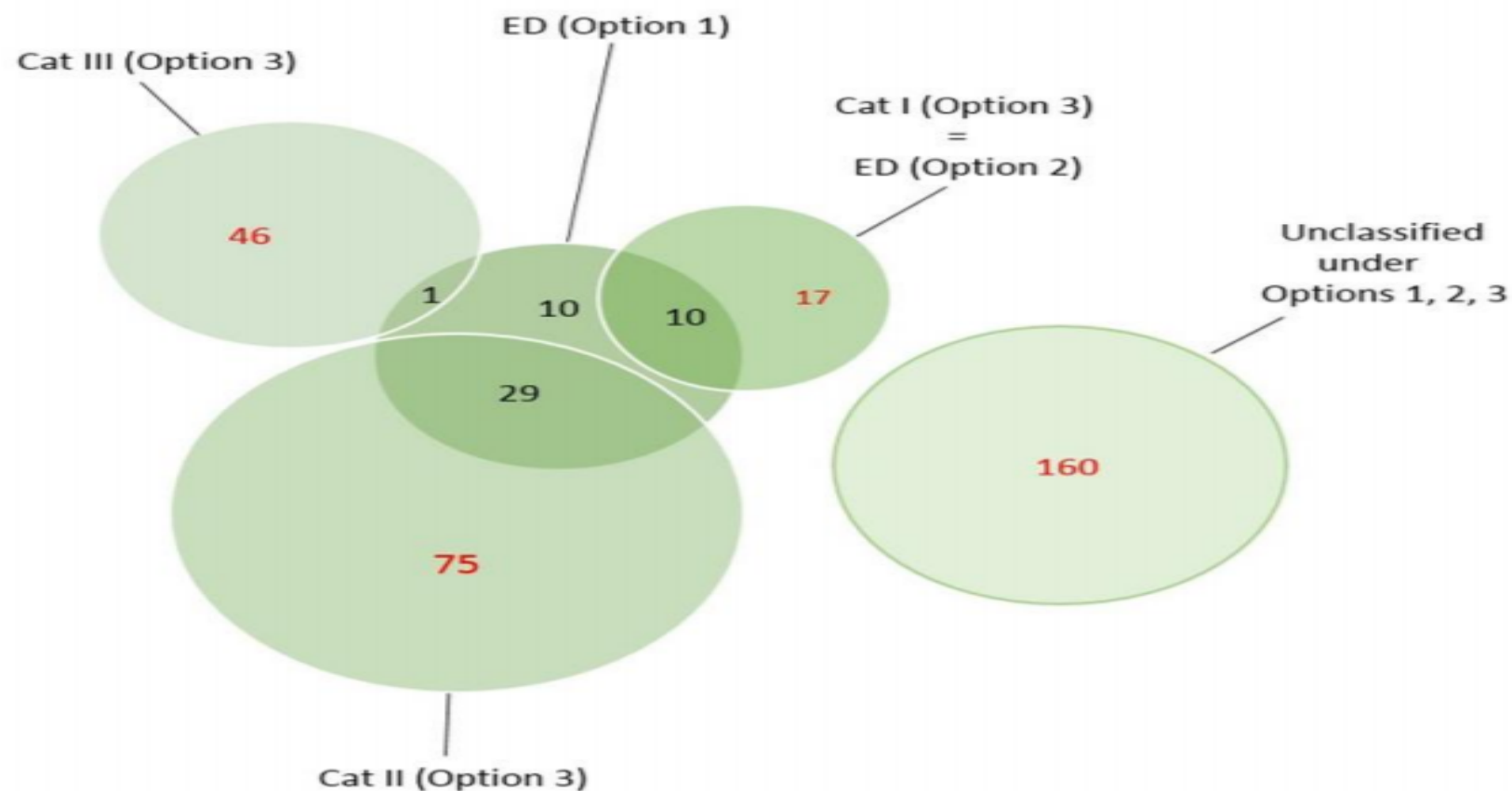


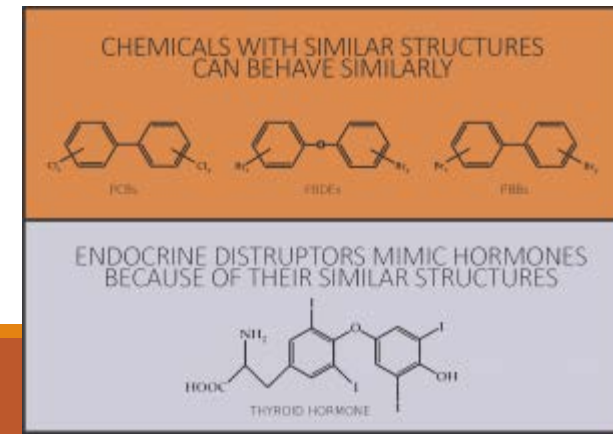
Figure 1. Schematic representation of the number of substances (based on the summary results including the revised substances) identified as EDs under Option 1 (in black) which remained EDs under Option 2 (equal to Cat I under Option 3) or categorized as Cat II or Cat III under Option 3. In red is the number of substances that were considered as “Unclassified” under Option 1.

La disciplina UE degli interferenti endocrini (IE) nei prodotti fitosanitari e nei biocidi

La legislazione dell'UE prescrive che tutte le sostanze chimiche usate nei prodotti fitosanitari e nei biocidi siano autorizzate a livello dell'UE prima di poter essere immesse sul mercato.

Ciò significa che l'immissione sul mercato e l'uso di tutte le sostanze chimiche sono consentiti solo una volta che una valutazione scientifica approfondita abbia dimostrato la sicurezza del loro utilizzo.

L'autorizzazione di una sostanza è rilasciata nell'UE esclusivamente per un periodo di tempo limitato (durata massima: 15 anni) e deve essere rinnovata periodicamente



Autorizzazioni e rinnovi



Comunque tutte le sostanze attive impiegate nei prodotti fitosanitari e nei biocidi sono autorizzate solo per un periodo di tempo limitato e le autorizzazioni sono riesaminate periodicamente.

Va sottolineato che alcuni degli effetti avversi provocati dagli interferenti endocrini (ad esempio quelli sulla riproduzione) sono già valutati da anni.

In pratica ciò significa che nell'UE sono già vietate molte sostanze per le quali i dati disponibili dimostrano che si tratta di interferenti endocrini.

Con i nuovi criteri la valutazione sarebbe tuttavia più specifica ed armonizzata.

Criteri di esclusione

Inoltre le sostanze particolarmente pericolose, cui non si applicano deroghe specifiche, come ad esempio le sostanze cancerogene, quelle che hanno effetti sulla riproduzione o gli interferenti endocrini, non sono neppure sottoposte a valutazione dei rischi, ma sono per loro natura sostanze non autorizzate.

Infine nel caso emergano nuovi dati scientifici e tecnici pertinenti, le autorizzazioni possono essere in qualsiasi momento sottoposte a riesame con conseguente revoca dell'autorizzazione o con l'imposizione di condizioni d'uso più restrittive.

Attraverso l'autorizzazione preventiva, i requisiti dettagliati in materia di dati e l'approccio decisionale basato sulla considerazione del pericolo fanno sì che la legislazione europea in materia di prodotti fitosanitari e biocidi sia considerata una delle più valide al mondo.



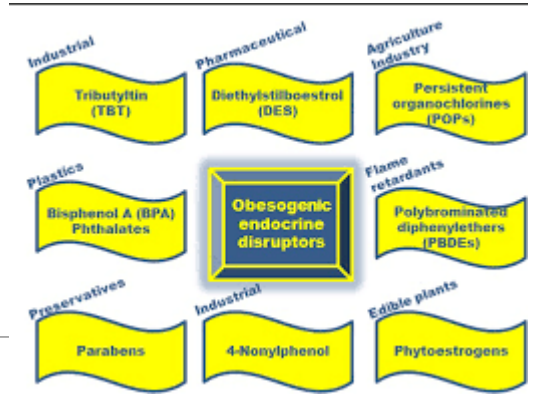
Gli interferenti endocrini (IE) sono già considerati nella legislazione dell'UE

Ne sono un esempio gli atti legislativi adottati dall'UE in materia di salute e sicurezza sul lavoro (la legislazione sugli agenti chimici durante il lavoro include tutti gli agenti chimici, compresi gli interferenti endocrini), sicurezza degli alimenti e dei mangimi (i rischi tossicologici, compresi quelli derivanti dagli interferenti endocrini, sono sottoposti a una valutazione completa dei rischi), prodotti di consumo (compresi, ad esempio, i prodotti cosmetici e i giocattoli, REACH) e ambiente.

Per quanto concerne specificamente i biocidi e i prodotti fitosanitari, la legislazione stabilisce già le conseguenze normative derivanti dal fatto che una sostanza sia identificata quale interferente endocrino e finora si sono applicati i criteri provvisori .



Criteri di esclusione per gli ED



La legislazione dell'UE in materia di prodotti fitosanitari e biocidi prevede che non vengano autorizzate le sostanze attive che costituiscono interferenti endocrini: ciò a meno che l'esposizione non sia trascurabile (regolamento sui prodotti fitosanitari) o il rischio non sia trascurabile (regolamento sui biocidi).

In teoria, una sostanza attiva sarebbe valutata comunque sotto il profilo dell'interferenza endocrina nel corso di ogni procedura di autorizzazione o di rinnovo dell'autorizzazione a livello dell'UE.

Work in progress

Come regola generale, i criteri scientifici più accurati verranno applicati **immediatamente**, anche per assicurare la rapidità degli interventi e la presa in considerazione degli sviluppi scientifici recenti.

L'agenzia europea per la sicurezza alimentare (EFSA) e all'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) hanno già iniziato l'esame delle singole sostanze per le quali esistono indizi del fatto che potrebbero essere interferenti endocrini al fine di accelerare l'iter una volta che i criteri saranno in vigore.

In tal modo queste due agenzie di regolazione saranno pronte per l'applicazione dei nuovi criteri, non appena saranno stati adottati conformemente alle procedure di regolamentazione previste.

La proposta di regolamento



Le tappe

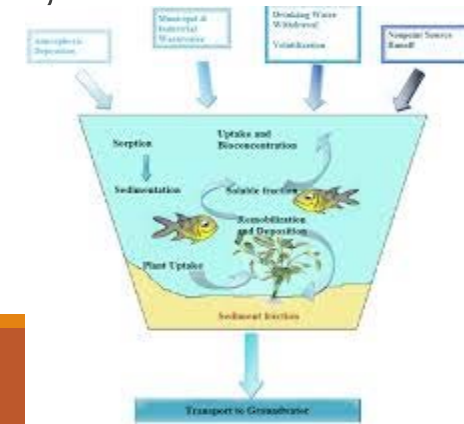
La proposta è stata avanzata solo nel 2016 e a luglio del 2017 i 28 Paesi Ue l'hanno approvata a maggioranza qualificata.

Ma in quella proposta c'è stata una deroga che per gli eurodeputati è risultata inaccettabile nel settore dei prodotti fitosanitari.



La votazione del parlamento Europeo per PPPs

- ▶ Il 4 ottobre 2017, il Parlamento europeo ha votato per opporsi al progetto di regolamento della Commissione europea che definisce i criteri per l'identificazione degli interferenti endocrini nel settore dei prodotti fitosanitari (PPP).
- ▶ L'obiezione del Parlamento ha riguardato l'ultimo paragrafo del progetto di regolamento. I criteri proposti nel progetto di regolamento prevedevano un'esenzione, o una deroga, dall'ambito di applicazione dei criteri per l'identificazione dei ED, per le sostanze che hanno una modalità di azione endocrina (cioè sono deliberatamente progettate per attaccare il sistema endocrino di un organismo).
- ▶ Ora la Commissione ha presentato una versione modificata ma nel frattempo, i criteri *ad interim* continuano ad essere applicati.



La non accettazione della proposta

L'obiezione è stata nel metodo da parte della Commissione
(ha superato le sue competenze) e nel merito.



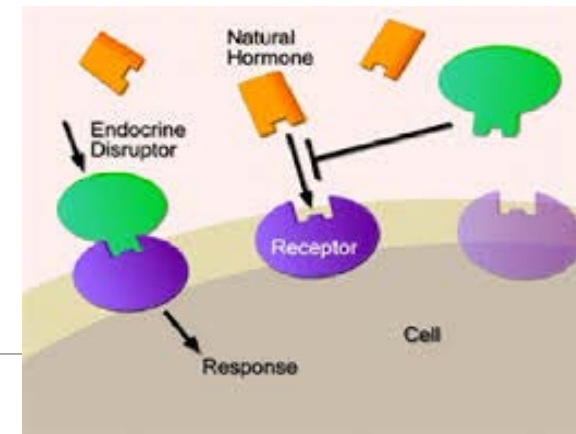
In particolare sono state avanzate due critiche:

- a) adottando criteri che escludono le sostanze attive con un modo di azione endocrino dall'essere identificate come interferenti endocrini per gli organismi non bersaglio;
- b) il non aver incluso una categoria di "sospetti interferenti endocrini" come ad esempio è stato fatto per i composti carcinogeni e mutageni.

Questo voto significa che la Commissione europea non può adottare la propria risoluzione, bocciata dagli Europarlamentari perché si ritiene non tuteli sufficientemente la salute dei cittadini.

Adesso si aprono nuovi scenari e nuove possibilità di intervento, sia da parte delle organizzazioni scientifiche, sia da parte dei governi.

Per i biocidi invece:



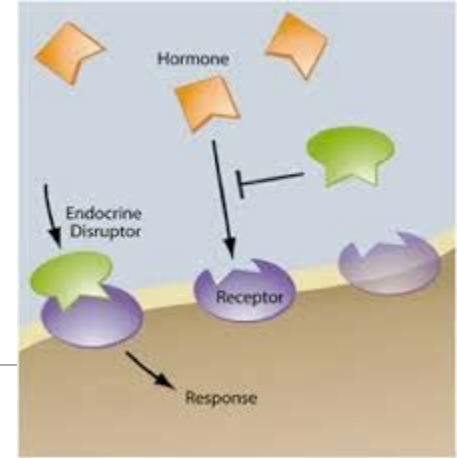
**COMMISSION DELEGATED REGULATION (EU) 2017/2100 of 4 September 2017
setting out scientific criteria for the determination of endocrine-disrupting properties pursuant to
Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and Council**

Nel frattempo

L'EFSA e l'Agenzia europea delle sostanze chimiche (ECHA)

hanno sviluppato una bozza di linea guida che permetterà alle aziende che richiedono un'autorizzazione alla commercializzazione e alle autorità preposte alla loro regolamentazione di individuare le proprietà di interferenza endocrina delle sostanze chimiche presentate come pesticidi e biocidi ai sensi della legislazione UE.

La guida si basa sui criteri per individuare gli interferenti endocrini proposti dalla Commissione europea nel 2016 e convalidati dagli Stati membri il 4 luglio 2017 per i biocidi.



Outline of Draft Guidance Document for the Implementation of the Hazard-based Criteria to Identify Endocrine Disruptors

European Food Safety Authority

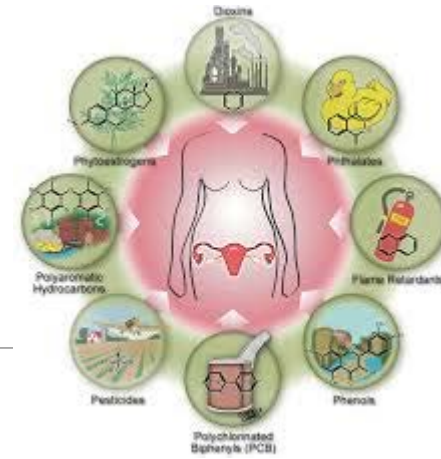
European Chemicals Agency

La linea guida

La guida in questione è stata redatta da parte di un'equipe di scienziati delle due agenzie e del Centro comune di ricerca della Commissione europea.

Coadiuvata l'equipe un gruppo consultivo che include membri del [gruppo di esperti ECHA sugli interferenti endocrini](#) ed esperti in materia di pesticidi selezionati dall'EFSA negli Stati membri dell'UE e tra i propri portatori di interesse accreditati.

L'EFSA ha selezionato 14 partecipanti provenienti da organismi dei portatori di interesse accreditati presso di essa.



Endocrine Disruption

EFSA Member State experts

Julitta BERCHTOLD	Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)
Alan BREEN	Department of Agriculture, Food and the Marine
Susy BRESCIA	Health & Safety Executive, Chemicals Regulation Division (HSE CRD)
Philippe CASTELMAIN	Scientific Institute of Public Health
Martina ERDTMANN-VOURLIOTIS	Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL)
Mariana FERNANDEZ	University of Granada, CIBERESP, Instituto Investigacion Biosanitaria
Coen GRAVEN	RIVM National Institute for Public Health and the Environment
Margareta HALIN LEJONKLOU	Swedish Chemicals Agency
Susanne HOUGAARD BENNEKOU	Danish Environmental Protection Agency
Bettina HRDINA-ZOEDL	Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)
Efrosini KATSANOU	Benaki Phytopathological Institute
Anja KEHRER	Federal Environment Agency (UBA)
Sara Ann LEEVES	Norwegian Food Safety Authority
Alberto MANTOVANI	Istituto Superiore di Sanità
Marc MUELLER	Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES)
José M. NAVAS	National Institute for Agricultural and Food Research and Technology (INIA)
Maristella RUBBIANI	Istituto Superiore di Sanità
Agnes STIER	National Food Chain Safety Office
Emanuela TESTAI	Istituto Superiore di Sanità
Justyna WRZOSEK-JAKUBOWSKA	Institute Of Environmental Protection -





Updated time plan (part public consultation until publication of final guidance)

[illegible]

Il workshop presso la commissione del 1.2/2/2018

Case study per sostanze attive (PPP e i biocidi), secondo le attribuzioni in valutazione presso gli RMS

L'Italia ha presentato due casi (un BPR, un PPP), per entrambi i quali entrambi siamo RMS

Gli studi riportati nel DAR / CAR sono stati valutati secondo la LG

L'applicazione della linea guida ha portato a diversi approcci tra gli Stati membri

Sono stati richiesti diversi passaggi aggiuntivi per soddisfare i requisiti della LG

Sono stati anche discusse anche le tempistiche di applicazione della LG

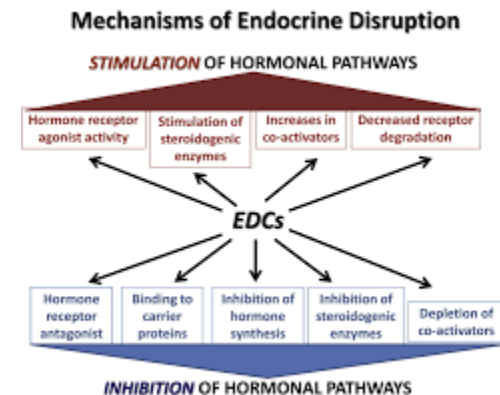
Sono stati anche discusse le responsabilità nel colmare le lacune nei dati richiesti dalla LG

dei dossier già presentati e già in valutazione.

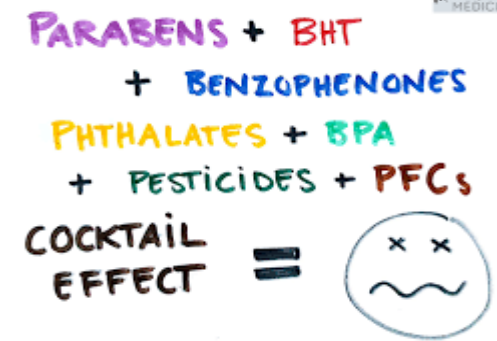


Il gruppo di lavoro ECHA sugli ED

Parallelamente, già esiste da tempo un gruppo di lavoro specifico presso l'ECHA che si occupa della valutazione di specifiche sostanze (sostanze Reach e sospette ED)



Conclusioni (1)



Per i Biocidi il regolamento è già stato approvato, per i PPPs si continuano ad utilizzare i cosiddetti *interim criteria*. Le deroghe rimarrebbero, in circostanze specifiche, come oggi, dove esiste «esposizione trascurabile» (per i PPP) o «rischio trascurabile» o un'esigenza essenziale (per i biocidi).

Tuttavia, si prevede che i criteri potrebbero avere un'influenza indiretta e molto reale sull'applicazione di altre legislazioni dell'UE (REACH, sicurezza dei lavoratori, alimenti e mangimi, codice del consumo, giocattoli e cosmetici).

I criteri per l'ED si applicano formalmente solo alla data di entrata in vigore.

Informalmente però, la Commissione ha chiesto all'EFSA e all'ECHA di avviare immediatamente l'applicazione dei criteri proposti, in preparazione di una revisione dei principi attivi già approvati per i quali esistono indicazioni che possano soddisfare i criteri.

Siamo in attesa della redazione finale della linea guida, che tenga conto dei commenti prodotti al 31.1.2018.

Conclusioni (2)



Per i PPPs:

Il nove aprile finisce il secondo periodo di scrutinio (la nuova proposta ora esclude la deroga prevista per le sostanze che possiedono un meccanismo di azione come ED)

Ci sarà poi :

- un mese per la pubblicazione e
- 6 mesi per l' implementazione

Da novembre i nuovi criteri saranno applicati.

Per i Biocidi:

A giugno finiscono i sei mesi di implementazione ed entrano in vigore i criteri

Per la Linea Guida:

Il nuovo draft con i commenti della LG verrà pubblicato il 7 giugno: gli Stati membri avranno due settimane per i commenti finali e poi l'applicazione per i biocidi.

Successivamente all'approvazione dei criteri, anche per i PPPs .

Bibliografia

WHO/IPCS. 2002. International Programme on Chemical Safety. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disruptors. World Health Organisation, Geneva, Switzerland; http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/

Summary of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) 2016 Pellston Workshop® on Endocrine-Active Substances. SETAC Globe 17(4), 14.04.2016; <http://globe.setac.org/2016/april/ehra-pellston-workshop.html>

OECD. 2016. Organisation for Economic Co-operation and Development. Workplan for the Test Guidelines Programme (TGP); https://www.oecd.org/env/ehs/testing/TGP%20workplan_July%202016-for%20publication.pdf

OECD. 2012d. Proposal for a template, and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways; <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49963554.pdf>

OECD. 2012a. Organisation for Economic Co-operation and Development. Conceptual Framework for testing and assessment of endocrine disruptors (as revised in 2012); <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/OECD%20Conceptual%20Framework%20for%20Testing%20and%20Assessment%20of%20Endocrine%20Disruptors%20for%20the%20public%20website.pdf>

ECHA and EFSA. 2016. European Chemicals Agency and European Food Authority. Draft ECHA and EFSA Guidance Document for the implementation of the hazard-based criteria to identify endocrine disruptors. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/documents/161220_ed_guidance_outline.pdf

ECETOC. 2016. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. Technical Report No. 128. Guidance on assessment and application of adverse outcome pathways (AOPs) relevant to the endocrine system. December 2016.

Communication from the Commission to the European Parliament and the Council on endocrine disruptors and the draft Commission acts setting out scientific criteria for their determination in the context of the EU legislation on plant protection products and biocidal products (SWD(2016) 211 final and SWD (2016) 212 final). COM(2016) 350 final, Brussels, 15.06.2016.

NEWS ITEM: ESTROGEN-INITIATING
CHEMICALS IN THE
ENVIRONMENT SUSPECTED
OF WIDE-RANGING
BIOLOGICAL ANOMALIES.

(INCLUDING
HERMATHRODISM
IN ANIMALS
AND LOWER
SPERM
COUNTS IN
HUMAN
BEINGS)

We in the business
community prefer
a cautious
'wait-and-see'
approach over
needless media
scare-mongering..

