

INTERFERENTI ENDOCRINI: EFFETTI E MECCANISMI

ALBERTO MANTOVANI (*), FRANCESCA BALDI (*)

SUNTO. – Gli Interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze in grado di indurre effetti negativi sulla salute, alterando, attraverso svariati meccanismi e bersagli, il funzionamento del sistema endocrino. Data anche la presenza diffusa nell'ambiente e negli alimenti, la valutazione e riduzione dei rischi associati all'esposizione a IE è una importante questione di sanità pubblica. L'articolo prende specificamente in considerazione due aspetti: gli effetti a lungo termine (riproduttivi, neurocomportamentali, metabolici) delle esposizioni durante lo sviluppo pre- e post-natale; l'importanza dello studio ed interpretazione dei meccanismi degli IE ai fini della valutazione del rischio, anche utilizzando l'approccio delle *Adverse Outcome Pathways*.

ABSTRACT. – Endocrine disruptors (ED) are a heterogeneous group of substances capable of inducing adverse health effects by altering, through various mechanisms and targets, the functioning of the endocrine system. Given the widespread presence in the environment and in foods, the assessment and reduction of the risks associated with ED exposure is an important public health issue. The article specifically takes into consideration two aspects: the long-term effects (reproductive, neurobehavioral, metabolic) of exposures during pre- and post-natal development; the importance of the study and interpretation of ED mechanisms for the purposes of risk assessment, also using the *Adverse Outcome Pathways* approach.

(*) Istituto Superiore di Sanità di Roma, Dipartimento di Sicurezza alimentare, Nutrizione e Sanità pubblica veterinaria, Italia. E-mail: alberto.mantovani@iss.it; francesca.baldi@iss.it.

1. ASPETTI GENERALI

Gli Interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze in grado di indurre effetti negativi sulla salute, alterando, attraverso svariati meccanismi e bersagli, il funzionamento del sistema endocrino, ovvero della complessa rete di segnali che regola il funzionamento e, soprattutto, lo sviluppo di altri sistemi (riproduttivo, nervoso, immunitario, osseo, ecc.)¹. Questa *interferenza*, spesso in assenza di una conclamata tossicità, (ad esempio, molti IE non sono mutageni, né teratogeni) causa effetti avversi insidiosi sulla salute, il cui tipo ed entità sono modulati dalla fase del ciclo vitale e dal genere. Le attuali conoscenze indicano che l'omeostasi degli steroidi e della tiroide, quindi la salute riproduttiva, lo sviluppo prenatale e l'infanzia, sono i principali bersagli degli effetti degli IE. Questo non esclude affatto l'importanza di ulteriori bersagli, se indicati da evidenze scientifiche. In particolare, le correlazioni fra esposizione a IE (soprattutto durante lo sviluppo pre- e post-natale), effetti su ormoni come insulina e leptina e aumentato rischio del gruppo di patologie denominate *sindrome metabolica* (obesità, diabete di tipo 2, steatosi epatica non-alcolica, etc.) rappresenta uno degli aspetti più importanti della ricerca sugli IE².

In ambito europeo, gli IE sono considerati equivalenti alle classiche sostanze *altamente preoccupanti* (mutageni/cancerogeni, sostanze tossiche per riproduzione e sviluppo, sostanze persistenti e che bioaccumulano), identificate dall'Agenzia Europea per le sostanze Chimiche (ECHA) nell'ambito del REACH, il grande programma Europeo di registrazione delle sostanze chimiche³. Va ricordato che il REACH non considera le sostanze naturali, anche ove utilizzate, ad esempio negli integratori alimentari e che possono, almeno ad alti livelli di esposizione, comportarsi come IE⁴.

In Unione Europea non esiste una lista ufficiale di IE, salvo le sostanze che sono progressivamente classificate come tali dall'ECHA. Esiste tuttavia, da tempo, un largo consenso della comunità scientifica che permette di identificare quattro grandi gruppi dal punto di vista dell'esposizione e dell'impatto in sanità pubblica⁵.

¹ Solecki *et al.* 2017; Mantovani – Fucic 2020.

² Heindel *et al.* 2017.

³ Solecki *et al.* 2017.

⁴ Cernelev – Mantovani 2020.

⁵ Presidenza del Consiglio 2007.

I – contaminanti persistenti e capaci di bioaccumulo, quali diossine, policlorobifenili (PCB-, polibromodifenileteri) PBDE-, composti perfluoroalchilici (PFAS) e alcuni elementi tossici, come l'arsenico inorganico.

II – alcuni gruppi di pesticidi e sostanze utilizzate in zootecnia: etilene bisditiocarbammati, triazine dicarbossimidi, triazoli, etc. Si tratta di sostanze molto attive, ma anche molto studiate e controllate. Nel 2020, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha valutato l'esposizione cronica a residui multipli di pesticidi con effetti sulla tiroide: la conclusione è stata che rischi per la salute dei consumatori (bambini e adulti) sono improbabili, mentre occorre migliorare la base di dati per valutare i rischi per lo sviluppo tiroideo in seguito a esposizione in utero⁶.

III – sostanze industriali e diffuse in prodotti di uso quotidiano come plasticizzanti, conservanti, detergenti. Alcune di queste sostanze hanno ricevuto un'eco mediatica, almeno come nomi (ad esempio, bisfenoli, ftalati, parabeni). Si tratta, nel complesso, del gruppo di IE che merita più attenzione, in quanto incompletamente studiati mentre si ha un'esposizione diffusa, ad esempio per gli usi nella cosmesi e nell'abbigliamento⁷.

IV – Infine, le sostanze di origine fungina o vegetale. Queste possono essere presenti come sostanze indesiderate negli alimenti: un esempio è lo zearalenone, un contaminante dei cereali ad azione estrogenica prodotto da microscopici funghi del genere *Fusarium*. Inoltre, come già menzionato, possibili IE possono trovarsi fra le sostanze vegetali utilizzate ad alte dosi in integratori o alimenti salutistici, come i c.d. *fitoestrogeni*⁸.

2. EFFETTI SULLO SVILUPPO

Una caratteristica principale della tossicologia degli IE è la suscettibilità dell'organismo in via di sviluppo⁹, che è suscettibile a livelli di esposizione che possono essere di limitata rilevanza per l'adulto. Gli ormoni sono fondamentali per regolare i processi di sviluppo: un'alte-

⁶ EFSA 2020.

⁷ Catone *et al.* 2020.

⁸ Cernelev – Mantovani 2020.

⁹ Solecki 2017; Mantovani – Fucic 2020; Street *et al.* 2018.

rata segnalazione endocrina in una fase vulnerabile può portare alla persistenza di un danno temporaneo.

L'esposizione a IE, soprattutto nel periodo prenatale, è un fattore di rischio per la salute riproduttiva maschile e femminile: un uso intelligente degli studi tossicologici sperimentali *in vitro* e *in vivo* permette di studiare meccanismi e bersagli riproduttivi degli IE, nonché di identificare sostanze chimiche con caratteristiche di IE prima dell'immissione in commercio. Accanto alla salute riproduttiva, lo sviluppo neuro-comportamentale è un bersaglio fondamentale per le numerose sostanze (pesticidi, PBDE, PCB), con effetti sulla tiroide o sulla segnalazione neuroendocrina¹⁰.

La valutazione del rischio degli IE si basa infatti sempre di più sui dati di tossicità dello sviluppo. Nel 2019 EFSA ha definito la dose tollerabile giornaliera per quattro ftalati (plasticizzanti usati nei materiali in PVC, anche a contatto con gli alimenti), utilizzando come effetto critico la inibita produzione di androgeni nel testicolo fetale, con ridotta fertilità nell'adulto. Le evidenze scientifiche erano rappresentate principalmente da studi su roditori, nonché da alcuni studi epidemiologici umani¹¹. Piuttosto che un diretto antagonismo del testosterone, gli ftalati inducono un'alterata regolazione della sintesi degli steroidi attraverso l'interazione con il recettore nucleare PPAR-alfa. Mentre la steroidogenesi ovarica è fisiologicamente quiescente, la inibita sintesi di testosterone fetale porta direttamente a ridotta maturazione degli spermatozoi e a minori dimensioni di prostata e testicoli alla maturità riproduttiva.

Altri aspetti di grande rilievo per la tutela della salute e che stanno riscuotendo grande attenzione riguardano il ruolo dell'esposizione in utero a specifici IE nell'aumentare il rischio di sindrome metabolica e di tumori del sistema riproduttivo femminile¹².

Nel quadro della sindrome metabolica soprattutto il diabete di tipo II e l'obesità rappresentano il *convitato di pietra* del dibattito sugli IE, anche in considerazione dell'impatto socio-sanitario e della necessità di efficaci strategie di prevenzione primaria. Una revisione critica dei dati, originata da un incontro a Parma svoltosi nel 2015¹³, ha individuato una serie di bersagli e meccanismi, da indagare ulteriormente per sviluppare

¹⁰ Street *et al.* 2018; Lorenzetti *et al.* 2015; Mantovani 2017.

¹¹ EFSA 2019.

¹² Heindel *et al.* 2017; EFSA 2019.

¹³ Heindel *et al.* 2015; Id. 2017.

test di *screening* e biomarcatori. I bersagli di IE individuati comprendono (in sequenza dalla regolazione centrale a quella tissutale):

- la risposta dell'ipotalamo ai segnali della adipogenesi (leptina, insulina);
- gli assi ipotalamo-ipofisi-surreni e ipotalamo-ipofisi-tiroide;
- gli effetti sulla differenziazione e moltiplicazione cellulare nel tessuto adiposo mediati da recettori nucleari (ad esempio PPAR-gamma);
- gli effetti sul metabolismo del glucosio da parte delle cellule beta pancreatiche (ad esempio l'arsenico inorganico è un IE, in quanto altera la secrezione di insulina);
- infine, specificamente per la steatosi non-alcoolica, la interazione fra contaminanti e il *Liver X Receptor* (LXR), che regola l'assorbimento e il metabolismo dei grassi da parte dell'epatocita.

Le crescenti evidenze scientifiche devono ancora tradursi in linee guida internazionali per identificare le sostanze che possono causare effetti riportabili alla sindrome metabolica: è evidente che la messa a punto di tali linee guida è importante soprattutto per uno *screening* sistematico delle sostanze meno studiate o di nuova immissione sul mercato, al di là della ristretta cerchia dei *soliti sospetti*. Certamente è raccomandabile l'inclusione sistematica della misurazione di ormoni come l'insulina fra i parametri misurati nei test tossicologici *in vivo*¹⁴. Un recente sviluppo è l'identificazione delle vie metaboliche governate dal complesso dei recettori nucleari dell'acido retinoico come importanti bersagli degli IE durante lo sviluppo prenatale, anche in relazione ad aspetti della sindrome metabolica¹⁵.

L'esposizione prenatale a IE ha giustamente ricevuto la massima attenzione per il ruolo cruciale della regolazione endocrina. È stata data, però, molta meno attenzione agli effetti dell'esposizione diretta dei bambini, dallo svezzamento alla fase puberale, nonostante sia anche questa una fase dove avvengono critici processi di crescita e maturazione funzionale orchestrati dal sistema endocrino¹⁶. Effetti importanti nella fase infantile e puberale possono riguardare lo sviluppo neuro-comportamentale e immunitario, la crescita corporea, i disturbi della pubertà. Le agenzie internazionali riconoscono che il bambino è espo-

¹⁴ Kucheryavenko *et al.* 2019.

¹⁵ Grignard *et al.* 2020.

¹⁶ Fucic – Mantovani 2014; Narciso *et al.* 2017.

sto in maniera diversa e spesso maggiore rispetto all'adulto, ma manca ancora un approccio condiviso su come valutare gli effetti di IE ed altri contaminanti in questa fase dello sviluppo¹⁷.

Uno studio su bambine condotto a Roma dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù ha mostrato che i livelli dei ritardanti di fiamma bromurati PBDE nel siero (indicatore del carico corporeo) non erano inferiori, e spesso erano più alti, dei livelli riscontrati nell'infanzia in studi internazionali. I livelli erano direttamente correlati con l'età e l'indice di massa corporea delle bambine, un dato atteso in contaminanti liposolubili che bioaccumulano, come i PBDE. Il dato più interessante dello studio mostrava che i livelli sierici di PBDE erano significativamente maggiori nelle bambine con telarca precoce rispetto ai controlli della stessa età. Per contro, non appariva una significativa modulazione del carico corporeo da PBDE da parte dell'alimentazione o dello stile di vita delle bambine o delle madri¹⁸. Si ritiene che alimenti diffusamente consumati e ricchi di lipidi (latticini, pesci grassi, etc.) giochino il ruolo maggiore nell'esposizione a PBDE; i risultati indicavano, tuttavia, una esposizione aggregata attraverso varie vie: alimenti, ambienti *indoor*, ambiente esterno. I PBDE attivano due recettori (CAR e PXR) coinvolti nel metabolismo e catabolismo degli ormoni steroidei e tiroidei; pertanto, un coinvolgimento di questi contaminanti nei disturbi della pubertà è biologicamente plausibile.

3. DAI MECCANISMI AGLI EFFETTI SULLA SALUTE: *ADVERSE OUTCOME PATHWAYS*

Sui meccanismi dei principali IE si accumulano un grande numero di dati, soprattutto *in vitro*. Ma quale è la rilevanza effettiva di tali dati per predire e valutare un effetto sulla salute umana? La necessità di colmare in maniera razionale e basata sulle evidenze la distanza fra la modulazione di un enzima o di un recettore e un effetto di rilevanza per la salute ha portato allo sviluppo dell'approccio denominato *Adverse Outcome Pathways* (AOP)¹⁹.

¹⁷ Narciso *et al.* 2017.

¹⁸ Deodati *et al.* 2016.

¹⁹ Lorenzetti *et al.* 2015; Leist *et al.* 2017.

Le AOP costituiscono un approccio formalizzato e basato sulla valutazione delle evidenze – e delle incertezze che le accompagnano – per connettere un meccanismo molecolare (*Molecular Initiating Event*, MIE), ad esempio l'agonismo con il recettore nucleare estrogeno alfa (ERalfa), con un effetto avverso a livello di tessuto, organo od organismo attraverso una catena di eventi subcellulari e cellulari, ognuno dei quali è essenziale per l'instaurarsi dell'effetto (*Key Events*, KE).

Nell'ambito degli IE, un esempio classico è fornito dalla sindrome da disgenesi testicolare: l'esposizione prenatale a fattori con attività antiandrogena o estrogena porta, nel maschio, ad un incremento del rischio di criptorchidismo ed ipospadia alla nascita, nonché alla diminuita spermatogenesi e all'aumentato rischio di tumori testicolari (seminomi) alla maturità sessuale²⁰.

La sindrome da disgenesi testicolare coinvolge diverse AOP. Semplificando molto, possiamo definire una AOP il cui MIE è l'antagonismo, in fase prenatale, con il recettore androgeno: la cascata di KE – ridotta funzione delle cellule di Leydig e insufficienza androgena – conduce agli esiti avversi *ipospadia* e *criptorchidismo*.

Un'altra AOP vede come MIE l'agonismo con ERalfa, sempre in fase prenatale. La catena di KE indotta dal MIE vede l'aumento dell'esposizione delle cellule del Sertoli a estradiolo 17 beta, con alterata funzione delle cellule stesse, ad esempio per alterazioni della membrana cellulare²¹. Il KE successivo è la ridotta differenziazione dell'epitelio seminifero, con due esiti avversi, differenti sia pure correlati: da una parte la ridotta spermatogenesi, dall'altra la presenza persistente di gruppi di gonociti indifferenziati che possono diventare carcinomi *in situ* con aumentato rischio di sviluppo di seminomi.

Va notato che le AOP sono processi patogenetici, non meccanismi di azione di specifiche sostanze chimiche: qualunque sostanza che provochi un determinato MIE può, in linea di principio, essere associata con l'AOP, o più frequentemente le AOP, che derivano a cascata dal MIE.

Mentre la prima, molto semplificata, concezione delle AOP le considerava separatamente, è sempre più evidente che le AOP interagiscono fra loro e formano delle reti (*ontologies*)²². Nel caso illustrato sopra la

²⁰ Lorenzetti *et al.* 2015.

²¹ Bernardino *et al.* 2018.

²² Kumar *et al.* 2020.

ridotta attività delle cellule del Leydig e la alterata funzione delle cellule del Sertoli interagiscono e si alimentano reciprocamente in un circolo vizioso: la insufficiente androgenizzazione intratesticolare contribuisce alla ridotta differenziazione dell'epitelio seminifero causata dalla disfunzione delle cellule del Sertoli e la aggrava. Pertanto le due AOP portano ad esiti associati nella Sindrome da Disgenesia testicolare²³.

Il programma Ambiente Salute della OECD ha lanciato un repertorio internazionale delle AOP – AOP-Wiki – di cui oltre il 20% riguardano processi patogenetici che partono da meccanismi molecolari attinenti agli IE²⁴.

L'attenzione crescente per gli effetti neurocomportamentali degli IE porta ad un aumentato interesse per le AOP che riguardano la tiroide. Un esempio è la inibizione della tireoperossidasi come MIE per gli effetti avversi sullo sviluppo neurologico nei mammiferi. Il MIE porta alla diminuzione della sintesi dell'ormone tiroideo. Bersagli primari: istologia e funzioni neurali controllate dall'ippocampo (funzioni cognitive, emotive e di memoria). La carenza di ormone tiroideo circolante può colpire sia la prima proliferazione/migrazione neuronale sia la successiva differenziazione e sinaptogenesi (modificazioni citoscheletriche, molecole di adesione, formazione di matrice extracellulare; tubuline, actine, chaperonine). Rimangono incertezze sui principali geni bersaglio e sull'impatto *a distanza* su altre regioni cerebrali²⁵.

Di grande interesse è la caratterizzazione di AOP che derivano da meccanismi indiretti di regolazione ormonale. Un esempio sono gli effetti della attivazione *erronea* (tempo, tessuto, intensità) del recettore arilico (Ahr), utilizzata da EFSA per spiegare l'azione delle diossine²⁶. Il recettore arilico è un fattore trascrizionale per importanti famiglie di enzimi (CYP, UGT) e interagisce con i recettori estrogeni e per l'acido retinoico. L'esposizione in gravidanza, nel ratto, a forti agonisti di Ahr, come le diossine, porta ad una alterazione neuroendocrina: viene annullata la differenza sessuale nella sintesi del neurotrasmettitore GABA nel nucleo periventricolare anteroventrale. I conseguenti effetti ormonali sono la inibizione di LH e del picco di testosterone perinatale

²³ Lympieri e Giwercman 2018.

²⁴ v. AOP-Wiki.

²⁵ v. AOP-Wiki.

²⁶ EFSA 2018.

con pubertà ritardata, e ridotta spermatogenesi, con diminuita attività delle cellule di Leydig. La inibizione dello sviluppo riproduttivo maschile, caratterizzata e descritta nella sua patogenesi nel ratto, ha trovato riscontro nei risultati di studi epidemiologici di coorte nell'essere umano effettuati in vari Paesi.

4. CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Gli IE sono una priorità per i programmi europei sulla sicurezza alimentare (in particolare i pesticidi) e per la regolamentazione delle sostanze chimiche (REACH). Nell'Unione Europea, che è attualmente all'avanguardia nella tutela della salute e dell'ambiente, le sostanze identificate come IE vanno incontro a divieto o drastiche limitazioni d'uso. Un aspetto importante è l'armonizzazione fra i diversi ambiti in modo tale che tutte le sostanze verranno valutate con gli stessi criteri, dai mangimi ai cosmetici²⁷.

Il quadro non è però completamente ottimistico. Anche a prescindere dalle ricorrenti emergenze globali, il processo è lungo, e molte importanti aree del mondo restano indietro pressate da problemi più urgenti, anche se nei Paesi in via di Sviluppo cresce la consapevolezza che gli IE, presentando uno specifico rischio per le generazioni future, hanno un impatto anche sullo sviluppo sostenibile. Inoltre, occorre ricordare che i divieti sono certamente importanti, ma molte sostanze (ad esempio i PCB e i PBDE) possono persistere a lungo nell'ambiente, concentrandosi anche nelle catene alimentari.

Gli IE rimangono un campo affascinante per il ricercatore, anche per la necessità e l'urgenza di valide prove scientifiche per aggiornare le norme e le azioni di controllo. Vi sono numerosi aspetti della tossicologia degli IE che sono ancora insufficientemente indagati: ad esempio, gli effetti in età pediatrica, il ruolo come promotori tumorali e, soprattutto, come fattori di rischio nella Sindrome Metabolica. Alla ricerca in campo tossicologico si chiede di mettere a punto strategie per identificare i nuovi effetti critici, nonché biomarcatori predittivi da utilizzare in studi su popolazioni esposte a IE per la prevenzione precoce degli effetti, soprattutto sugli organismi in via di sviluppo.

²⁷ Lindeman – Ritz 2020.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

- AOP-Wiki *Inhibition of Thyroperoxidase and subsequent adverse neurodevelopmental. Outcomes in Mammals*, < url: <https://aopwiki.org/aops/42> >.
- Audouze, K. *et al.* 2021 *Evidenced-Based Approaches to Support the Development of Endocrine-Mediated Adverse Outcome Pathways: Challenges and Opportunities*. *Front Toxicol*; 3: 787017.
- Bernardino, R. L. *et al.* 2018 *Estrogen modulates Glycerol Permeability in Sertoli Cells through downregulation of Aquaporin-9*, *Cells*; 2018: 153.
- Catone, T. – Attias, L. – Mantovani, A. 2020 *Endocrine Disrupting Chemicals in clothing and cosmetics*, in A. Mantovani – A. Fucic (edited by), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment*, London, Royal Society of Chemistry, cap. 15.
- Cernelev, O. – Mantovani, A. 2020 *Natural substances in supplements and nutraceuticals as Endocrine Disruptors*, in A. Mantovani – A. Fucic (edited by), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment*, London, Royal Society of Chemistry, cap. 13.
- Del Pup, L. *et al.* 2016 *Carcinogenetic mechanisms of endocrine disruptors in female cancers*, *Oncol Rep*; 36: 603-612.
- Deodati, A. *et al.* 2016 *Serum Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers in Girls with Premature Thelarche*, *Horm Res Paediatr*; 86: 233-239.
- EFSA, 2011 *Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food*, *EFSA J*; 9(6): 2197.
- EFSA, 2018 *Scientific Opinion on the risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food*, *EFSA J*; 16: 533.
- EFSA, 2019 *Scientific Opinion on the update of the risk assessment of di-butylphthalate (DBP), butyl-benzyl-phthalate (BBP), bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), diisononylphthalate (DINP) and diisodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials*, *EFSA J*; 17(12): 5838.
- EFSA, 2020 *Scientific report on the cumulative dietary risk characterisation of pesticides that have chronic effects on the thyroid*, *EFSA J*; 18(4): 608.
- Fucic, A. – Mantovani, A. 2014 *Puberty dysregulation and increased risk of disease in adult life: possible modes of action*, *Reprod Toxicol*; 44C: 15-22.

- Grignard, E. – Håkansson, H. – Munn, S. 2020 *Regulatory needs and activities to address the retinoid system in the context of endocrine disruption: the European viewpoint*, *Reprod Toxicol*; 93: 250-258.
- Heindel, J. J. *et al.* 2015 *Parma Consensus Statement on Metabolic Disruptors*, *Env Health*; 14: 54.
- Heindel, J. J. *et al.* 2017 *Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders*. *Reprod Toxicol*; 68: 3-33.
- Kucheryavenko, O. *et al.* 2019 *Report from the BfR expert hearing on practicability of hormonal measurements: recommendations for experimental design of toxicological studies with integrated hormonal end points*, *Arch Toxicol*; 93: 1157-1167.
- Kumar, V. – Deepika, D. – Sharma, R. P. 2020 *Integrated translation framework for Endocrine Disruptors in the area of computational toxicology*, A. Mantovani – A. Fucic (edited by), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment*, London, Royal Society of Chemistry, cap. 4.
- Leist, M. *et al.* 2017 *Adverse outcome pathways: opportunities, limitations and open questions*, *Arch Toxicol*; 91: 3477-3505.
- Lindeman, B. – Ritz, V. 2020 *Regulation and risk management of Endocrine Disruptors: current status and future perspectives*, A. Mantovani – A. Fucic (edited by), *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and Risk Assessment*, London, Royal Society of Chemistry, cap. 21.
- Lorenzetti, S. – Marcoccia, D. – Mantovani, A. 2015 *Biomarkers of effect in endocrine disruption: how to link a functional assay to an adverse outcome pathway*, *Annali Ist Super Sanità*; 51: 167-171.
- Lymperi, S. – Giwercman, A. 2018 *Endocrine Disruptors and testicular function*, *Metabolism*; 86: 79-90.
- Mantovani, A. 2017 *Editorial. Why research on endocrine disrupting chemicals is still worthwhile*, *Annali Ist Super Sanità*; 53: 1-2.
- Mantovani, A. – Fucic, A. (edited by) 2020 *Challenges in Endocrine Disruptor Toxicology and risk assessment*, London, Royal Society of Chemistry, 518.
- Narciso, L. *et al.* 2017 *The juvenile toxicity study as a tool for a science-based risk assessment in the children population group*, *Reprod Toxicol*; 72: 136-141.
- Presidenza del Consiglio – Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie 2007 *La sorveglianza dell'esposizione a interferenti endocrini*: < url. https://cnbbsv.palazzochigi.it/media/1642/2006-interferenti_endocrini-1.pdf >.
- Solecki, R. *et al.* 2017 *Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement*, *Arch Toxicol*; 91: 1001-1006.

