

Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors

Int J Andrology 2008;31:288–293; DOI:10.1111/j.1365-2605.2007.00834.x

ANA M. SOTO, MARICEL V. MAFFINI AND CARLOS SONNENSCHNEIN

Department of Anatomy and Cellular Biology, School of Medicine, Tufts University, Boston, MA, USA

Correspondance to: Ana M. Soto, Department of Anatomy and Cellular Biology, School of Medicine, Tufts University, 136 Harrison Avenue, Boston, MA 02111, USA. E-mail: ana.soto@tufts.edu

The hypothesis that prenatal exposure to endocrine disruptors might cause cancer arose from challenging two well-accepted notions: (i) mammalian development is merely the unfolding of a genetic programme and (ii) only mutagenic agents can cause cancer. This hypothesis required challenging genetic determinism. The ecological developmental biology (eco-devo) movement revitalized the concept of developmental plasticity through the occurrence of polyphenisms (a single genotype produces diverse phenotypes which are determined by environmental cues). Based on the principles of eco-devo and the tissue organization field theory of carcinogenesis and neoplasia, we tested the hypothesis that exposure to xenoestrogens during foetal development in rats increased the propensity to develop mammary cancer during adulthood. We chose exposure to bisphenol A (BPA) as a model for environmental oestrogen exposure. This endocrine disruptor induced the development of ductal hyperplasias and carcinoma in situ. These highly proliferative lesions contained an increased number of oestrogen receptor α -positive cells. Thus, foetal BPA exposure was sufficient to induce the development of oestrogen-sensitive pre-neoplastic and neoplastic lesions in the mammary gland in the absence of any additional treatment aimed at increasing tumour incidence.

La neoplasia quale percorso errato di sviluppo: il ruolo dei distruttori endocrini

L'ipotesi che l'esposizione prenatale ai distruttori endocrini possa causare il cancro emerge dallo sfidare due nozioni consolidate: (i) lo sviluppo dei mammiferi è semplicemente lo svolgersi di un programma genetico e (ii) solo agenti mutageni possono causare il cancro. Questa ipotesi richiede lo sfidare il determinismo genetico. Il movimento per la biologia dello sviluppo ecologico (eco-devo) rivitalizzò il concetto della plasticità dello sviluppo tramite l'intervento dei polifenismi (un singolo genotipo produce diversi fenotipi che sono determinati dalle occasioni ambientali). Partendo dai principi dell'eco-devo e della teoria della carcinogenesi e della neoplasia per campi di organizzazione tissutale, abbiamo testato l'ipotesi che l'esposizione agli xenoestrogeni durante lo sviluppo fetale dei ratti aumenti la propensione allo sviluppo del cancro mammario durante l'età adulta. Abbiamo scelto l'esposizione al bisfenolo A (BPA) quale modello di esposizione agli estrogeni ambientali. Questo distruttore endocrino indusse lo sviluppo di iperplasia duttale e del carcinoma in situ. Queste lesioni altamente proliferative contenevano un aumentato numero di cellule con recettori estrogenici α -positivi. Pertanto, l'esposizione fetale al BPA fu sufficiente a indurre lo sviluppo di lesioni pre-neoplastiche e neoplastiche estrogeno-sensibili nella ghiandola mammaria, in assenza di ogni altro trattamento addizionale teso ad incrementare l'incidenza tumorale.

Il commento – Ormai non più una ipotesi, ma una realtà: molte molecole di sintesi diffusamente impiegate sono induttrici del cancro e non solo per azione diretta in tempi brevi, ma soprattutto perché inducono sin dalla vita fetale la costituzione di caratteri cellulari atti a rendere più facile se non scontata la trasformazione delle cellule normali in cellule cancerose; ma anche quando non avessero tali effetti pesantemente negativi ne hanno altri non meno pesanti in quanto alterano profondamente l'equilibrio endocrino con tutti i nefasti effetti sulle funzioni, in particolare quelle genitali e riproduttive, che il sistema regola. Per alcuni decenni abbiamo utilizzato e continuiamo sempre più a utilizzare i prodotti plastici e gli additivi relativi necessari a rendere impiegabili nelle diverse forme tali prodotti, i veicolanti chimici per la conservazione e per l'incremento di resa dei principi attivi naturali e di sintesi, i filtri UV e i ritardanti di fiamma, eccetera... tutti prodotti fondamentali e ampiamente diffusi nel nostro sistema sociale, ma sui quali bisogna svolgere un rapido quanto profondo atto di critica... forse bisognerà tornare completamente alla carta e al vetro. Come già negli altri studi è stato sottolineato, poco vale che le quantità siano piccolissime... questi prodotti hanno azioni nel tempo anche a tali quantità e poi hanno forti poteri di accumulo che nel tempo portano le quantità a valori maggiori e comunque è ben ormai dimostrato che anche le "piccole e trascurabili" quantità inducono errori di sviluppo che danno alti rischi di alterazioni nel corso della vita. Certo diventa sempre più inaccettabile l'impiego di tali prodotti che pregiudicano la salute degli adulti attuali (anche a livello del sistema riproduttivo) e dei futuri adulti, già utilizzatori inconsapevoli di tali prodotti quando sono nell'utero e poi nei primi anni di vita.