

## 9. FARMACI, ESPOSIZIONE PATERNA E DIFETTI CONGENITI

In tema di eventi riproduttivi avversi, una crescente preoccupazione è stata generata dalla possibilità che l'esposizione paterna a farmaci e sostanze ambientali possa riflettersi negativamente sul prodotto del concepimento causando difetti congeniti e sequele a lungo termine come forme neoplastiche infantili ed infertilità (Trasler et al 1999). In questo contesto è doveroso sottolineare che gli studi sinora condotti, che vertono principalmente sugli effetti di esposizioni occupazionali, non hanno ancora offerto evidenze inequivocabili a supporto di questa ipotesi. Sono dunque da evitare pericolosi allarmismi. Bisogna d'altra parte tenere presente l'estrema complessità dell'iter scientifico necessario per stabilire un nesso di causalità tra esposizione paterna ed effetti sulla progenie e considerare quindi la possibilità che la mancanza di rischi apprezzabili rifletta i limiti delle metodologie di indagine disponibili. In accordo con questa visione dei fatti sono le critiche mosse alla maggioranza degli studi epidemiologici che hanno affrontato il problema dell'esposizione paterna, giudicati spesso inadeguati per l'insufficiente numero di soggetti inclusi nello studio, per l'insufficiente documentazione dell'esposizione e per la presenza di numerosi fattori confondenti (Trasler et al 1999).

Uno degli aspetti che per la sua centralità in questo settore di ricerca è meritevole di particolari approfondimenti è rappresentato dalla modalità attraverso cui gli effetti vengono mediati alla progenie. Sono stati proposti tre principali meccanismi (Trasler et al 1999):

- non genetico;
- genetico;
- epigenetico.

### Non genetico

È subordinato alla presenza dell'agente nocivo nel liquido seminale. L'esposizione del concepito avviene per via transplacentare in conseguenza della distribuzione della sostanza nella circolazione materna. La plausibilità di questa modalità di trasmissione di agenti tossici è supportata dalle seguenti osservazioni:

1. diversi agenti chimici e farmacologici possiedono la capacità di distribuirsi al liquido seminale, attraverso i vasi che circondano i dotti prostatici e le vescicole seminali (Pichini et al 1994), ma anche attraverso il superamento della barriera emato-testicolare (Forrest et al 1981);
2. i farmaci e le sostanze chimiche vengono generalmente bene assorbiti attraverso i tessuti vaginali (Benziger et al 1983);
3. modelli sperimentali hanno associato la presenza di agenti tossici nel liquido seminale con effetti gestazionali avversi. Questo è per esempio il caso del metado-

ne e della morfina, associati ad aumentata mortalità perinatale e ridotto accrescimento intrauterino (Soyka et al 1978), della ciclofosfamida, associata ad aborto precoce (Hales et al 1986) e della talidomide associata ad effetti teratogeni (Lutwak-Mann, 1964).

Riguardo alla talidomide, approvata negli USA per il trattamento della lebbra ed in corso di valutazione per varie condizioni oncologiche ed infiammatorie, una recente indagine ha documentato la distribuzione di questo farmaco nel liquido seminale dei pazienti in trattamento per via orale (Teo et al 2001). In considerazione dell'elevato potenziale teratogeno della talidomide e delle carenze conoscitive su dosi sicure, appare opportuno il ricorso a metodi contraccettivi di barriera durante il trattamento (Teo et al 2001).

È interessante notare che alcuni composti tossici (per es. cocaina e ciclofosfamida) potrebbero esercitare effetti nocivi a prescindere dal passaggio nella circolazione materna, legandosi allo spermatozoo e penetrando all'interno dalla cellula uovo al momento della fecondazione (Chapin et al 2004).

L'esposizione paterna a diossina durante il disastro di Seveso nel 1976 è stato associato ad una riduzione del rapporto maschi/femmine (Mocarelli et al 2000). Sulla base di studi sperimentali, gli autori hanno speculato che l'effetto possa in parte dipendere dall'azione della diossina sulla funzione dell'epididimo.

## Genetico

In questo caso, gli effetti avversi sulla progenie sono dipendenti da mutazioni genetiche o da anomalie cromosomiche indotte dall'agente tossico sul gamete maschile. Esiste un ampio numero di modelli animali a supporto della plausibilità di questo meccanismo (Trasler et al 1999). In favore sono anche alcune osservazioni condotte su gameti umani in occasione dell'applicazione di tecniche di riproduzione assistita che hanno evidenziato:

1. che i gameti maschili portatori di anomalie genetiche hanno la capacità di fecondare e di trasmettere il DNA anomalo al concepito (Evenson et al 2002 - Hammadh et al 1996);
2. che le alterazioni genetiche e cromatiniche del DNA possono ripercuotersi sfavorevolmente sullo sviluppo pre e post-impianto del concepito (Chapin et al 2004).

Osservazioni sperimentali hanno rivelato che le alterazioni del DNA possono instaurarsi anche successivamente alla spermatogenesi, durante il transito degli spermatozoi nell'epididimo o subito dopo l'eiaculazione (meccanismo post-testicolare). Il cloruro di metile, per esempio, può causare un aumento delle mutazioni letali dominanti negli spermatozoi attraverso un'azione infiammatoria selettiva sull'epididimo (Chellman et al 1986).

Un meccanismo di trasmissione basato sul danno genetico delle cellule germinali maschili è stato chiamato in causa da un recente studio di coorte condotto su più di 230 000 bambini in Svezia che ha evidenziato un aumentato rischio di tumori del sistema nervoso centrale associato ad esposizione paterna a pesticidi, solventi e vernici, ed un aumentato rischio di leucemia connesso all'occupazione paterna nell'industria del legno (Feychting et al 2001).

Un motivo di particolare preoccupazione è stato sollevato dalla possibilità che trattamenti chemioterapici e radianti possano risultare, nei pazienti in cui avviene il ripristino della fertilità, in alterazioni genetiche dei gameti maschili capaci di ripercuotersi negativamente sulla progenie. In accordo con questa ipotesi, un aumento delle alterazioni cromosomiche è stato riscontrato negli spermatozoi dopo terapia antitumorale. Fortunatamente però gli studi sino ad oggi condotti sembrano negare un aumento del rischio (sia in termini di effetti teratogeni che di forme tumorali o di sindromi genetiche) (Trasler et al 1999). Rimane tuttavia la possibilità che la mancanza di effetti sia ascrivibile al ridotto numero di soggetti studiati. La miglior opzione in pazienti che devono sottoporsi a terapie antitumorali resta la crioconservazione degli spermatozoi prima dell'inizio del trattamento (Trasler et al 1999).

La ribavarina è un nucleoside purinico con azione antivirale impiegato nel trattamento di gravi infezioni. In associazione con l'interferone alfa, questo farmaco viene largamente utilizzato nel trattamento delle forme croniche di epatite C. Il trattamento di maschi con ribavarina è entrato tra le preoccupazioni dei tossicologi della riproduzione per due principali motivi:

1. capacità di indurre effetti mutageni;
2. profilo farmacocinetico caratterizzato da una lenta eliminazione dai compartimenti non plasmatici con possibilità di accumulo negli spermatozoi. Fortunatamente i dati sino ad ora in nostro possesso propendono per una mancanza di effetti sulla progenie (Bianca et al 2003).

## **Epigenetico**

Epigenetici vengono definiti quegli effetti che comportano un'alterazione dell'espressione genica in assenza di alterazioni della sequenza nucleotidica. Particolare attenzione è stata recentemente focalizzata sul processo dell'imprinting, che porta all'esclusione dall'attivazione, in dipendenza del genitore, di uno dei due alleli di un gene. Il processo dell'imprinting inizia durante la gametogenesi e gioca un ruolo nel regolare l'accrescimento del concepito.

Farmaci e processi in grado di alterare il processo dell'imprinting durante la spermatogenesi potrebbero condurre quindi ad alterato sviluppo del concepito. È stato ipotizzato che le tecniche di riproduzione assistita potrebbero causare disordini dell'imprinting (Golden 2003). Il profilo conoscitivo in questo settore è ancora estremamente limitato e non permette attualmente di andare oltre la pura speculazione.

## Bibliografia

- Benziger DP, Edelson J. Absorption from the vagina. *Drug Metab Rev* 1983; 14: 137-68.
- Bianca S, Ettore G. Male periconceptional ribavirin-interferon alpha-2b exposure with no adverse fetal effects. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 77-8.
- Chapin RE, Robbins WA, Schieve LA, et al. Off to a good start: the influence of pre- and periconceptional exposures, parental fertility, and nutrition on children's health. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 69-78.
- Chellman GJ, Bus JS, Working PK. Role of epididymal inflammation in the induction of dominant lethal mutations in Fischer 344 rat sperm by methyl chloride. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8087-91.
- Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl* 2002; 23: 25-43.
- Feychting M, Plato N, Nise G, et al. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 193-6.
- Forrest JB, Turner TT, Howards SS. Cyclophosphamide, vincristine, and the blood testis barrier. *Invest Urol* 1981; 18: 443-4.
- Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *Lancet* 2003; 361: 1975-77.
- Hales BF, Smith S, Robaire B. Cyclophosphamide in the seminal fluid of treated males: transmission to females by mating and effect on pregnancy outcome. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 84: 423-30.
- Hammadeh ME, al-Hasani S, Stieber M, et al. The effect of chromatin condensation (aniline blue staining) and morphology (strict criteria) of human spermatozoa on fertilization, cleavage and pregnancy rates in an intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod* 1996, 11: 2468-71.
- Lutwak-Mann C. Observations on progeny of thalidomide-treated male rabbits. *Br Med J* 1964; 1: 1090-1.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 27; 355: 1858-63.
- Pichini S, Zuccaro P, Pacifici R. Drugs in semen. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 356-73.
- Soyka LF, Peterson JM, Joffe JM. Lethal and sublethal effects on the progeny of male rats treated with methadone. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 45: 797-807.
- Teo SK, Harden JL, Burke AB, et al. Thalidomide is distributed into human semen after oral dosing. *Drug Metab Dispos.* 2001; 29: 1355-7.
- Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures-reproductive risks. *Teratology* 1999; 60: 161-72.