INAIL

2026

LA TOSSICITÀ DELLO SVILUPPO DEL FETO
IL RUOLO DELL'ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE MASCHILE AD AGENTI CHIMICI

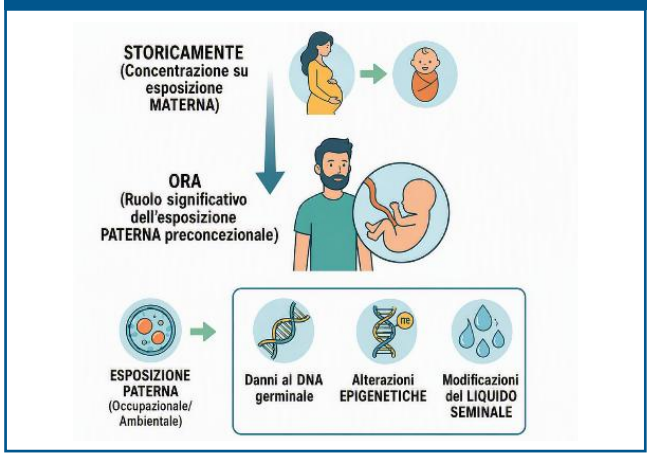
INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'attenzione verso la salute riproduttiva e la prevenzione dei rischi per le generazioni future è cresciuta significativamente, anche alla luce dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche e del quadro normativo europeo. Le sostanze reprotossiche sono agenti chimici classificati dal regolamento (CE) n. 1272/2008 (CLP - Classification, Labelling and Packaging) e s.m.i. in grado di danneggiare la fertilità, la funzione sessuale o lo sviluppo del feto. Con il d.lgs. 135/2024, che ha recepito la direttiva (UE) 2022/431, queste sostanze (cat. 1A/1B) sono state equiparate a cancerogeni e mutageni, nella gestione del rischio in ambiente di lavoro, imponendo obblighi di sostituzione, quando possibile, o riduzione ai valori di esposizione più bassi tecnicamente realizzabili. La tossicità dello sviluppo comprende gli effetti avversi che possono interferire con il normale sviluppo dell'organismo umano, manifestandosi durante la vita prenatale, postnatale o anche nelle fasi successive della vita, a seguito dell'esposizione genitoriale a fattori di rischio di origine ambientale, occupazionale o abitudini voluttuarie. Tali effetti possono includere morte fetale, malformazioni congenite, alterazioni della crescita, disturbi dello sviluppo neurocomportamentale, aumento del rischio di patologie croniche e deficit funzionali. Storicamente, la ricerca scientifica e le politiche di prevenzione si sono concentrate prevalentemente sull'esposizione materna. Tuttavia, evidenze scientifiche sempre più consistenti indicano come anche l'esposizione paterna, nel periodo preconcezionale, possa contribuire in modo significativo alla salute della prole. Nonostante queste evidenze, il ruolo dell'esposizione maschile è ancora spesso sottovalutato nei programmi di prevenzione occupazionale e nelle strategie di tutela della salute riproduttiva. Alla luce delle recenti disposizioni normative, che rafforzano la protezione dai rischi legati alle sostanze reprotossiche per tutti i lavoratori, emerge la necessità di promuovere un approccio più inclusivo, che consideri anche l'uomo come parte attiva nella prevenzione della tossicità dello sviluppo del feto.

MECCANISMI BIOLOGICI

Le evidenze disponibili, provenienti da studi sperimentali ed epidemiologici, suggeriscono che l'esposizione paterna a sostanze chimiche, a farmaci e sostanze d'abuso, possa determinare eventi avversi sullo sviluppo della prole, attraverso diversi meccanismi biologici, tra cui danni al DNA degli spermatozoi, alterazioni epigenetiche e modificazioni del liquido seminale (Figura 1).

Figura 1 La tossicità dello sviluppo attraverso diversi meccanismi biologici



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale - Immagine realizzata da IA)

I principali meccanismi biologici coinvolti sono:

1. **Modificazioni del liquido seminale**
   Alcune sostanze chimiche e contaminanti industriali possono attraversare la barriera emato-testicolare e accumularsi nel liquido seminale. Durante il concepimento, tali sostanze possono entrare in contatto con l'ovocita o con l'embrione nelle prime fasi dello sviluppo, contribuendo a possibili effetti avversi.
2. **Il danno al DNA degli spermatozoi**
   Numerose sostanze chimiche possono indurre danni al materiale genetico degli spermatozoi.
   Gli effetti osservati includono mutazioni genetiche, anomalie cromosomiche e frammentazione del DNA spermatico. Questi danni possono compromettere la fertilità e aumentare il rischio di alterazioni dello sviluppo embrio-fetale.
3. **Alterazioni epigenetiche**
   - La metilazione del DNA: la metilazione del DNA è un meccanismo epigenetico che regola l'espressione genica mediante l'aggiunta di gruppi metilici a specifiche regioni del DNA. Dopo la fecondazione, la maggior parte delle modificazioni di metilazione viene cancellata e riprogrammata ma alcune regioni del genoma sfuggono a questo processo. Tali modificazioni epigenetiche presenti negli spermatozoi possono essere trasmesse all'embrione influenzandone potenzialmente lo sviluppo.
   - Le modificazioni degli istoni: gli istoni sono proteine che organizzano il DNA e contribuiscono a regolare l'espressione dei geni. Durante la formazione degli spermatozoi, la maggior parte degli istoni viene sostituita da proteine più piccole,

le protamine, mentre una piccola quota di istoni permane nello spermatozoo maturo. Le modificazioni epigenetiche presenti su questi istoni residui possono essere trasferite all'embrione al momento della fecondazione, influenzando l'espressione genica nelle prime fasi dello sviluppo.

- Alterazione dei piccoli RNA non codificanti: gli RNA non codificanti sono piccoli RNA che regolano l'espressione genica e vengono trasferiti dagli spermatozoi all'ovocita durante la fecondazione. Gran parte di essi viene eliminata durante la formazione degli spermatozoi, mentre alcuni, tra cui miRNA, endo-siRNA e piRNA, vengono conservati e trasferiti all'ovocita durante la fecondazione. Queste molecole possono influenzare i processi di sviluppo embrionale.

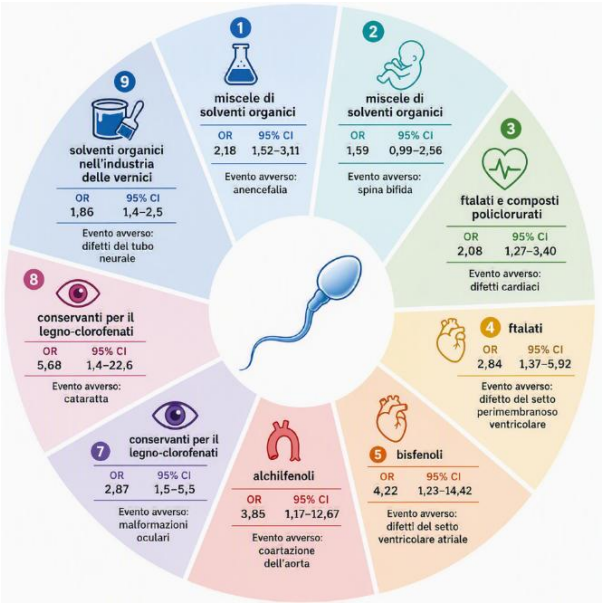
EVIDENZE DI LETTERATURA

Le maggiori evidenze di letteratura del ruolo dell'esposizione paterna nella tossicità per il feto sono emerse relativamente alle sostanze d'abuso, dal fumo di tabacco alla cannabis, dall'abuso di alcol agli oppioidi. In questi casi le vie e i livelli di esposizione erano chiaramente caratterizzati e questo ha consentito di evidenziare correlazioni significative con effetti avversi per i nascituri. Molti studi hanno dimostrato che queste sostanze possono incidere sulla spermatogenesi, sulla secrezione ormonale e che una esposizione in epoca preconcezionale (entro 3 mesi dal concepimento) può determinare alterazioni per il feto, come aumento di alterazioni cardiache e neurologiche, basso peso alla nascita, rischio di dipendenza alla nascita.

Rispetto agli ambienti di lavoro sono stati condotti studi specifici che hanno mostrato, similmente, correlazioni tra esposizioni e possibili effetti per i nascituri. Una sintesi viene riportata in Figura 2.

In particolare, sono state indagate industrie per la produzione di vernici, materiali in legno e plastica, con una esposizione documentata a specifici agenti chimici.

Figura 2 — **Esposizione negli ambienti di lavoro: esempi di evidenze di letteratura (Caporossi et al. 2025)**



OR: Odds Ratio, CI: Intervallo di confidenza

(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale - Immagine realizzata da IA)

CONCLUSIONI

Esiste una evidenza robusta che dimostra il ruolo dell'esposizione maschile nella tossicità per lo sviluppo del feto, per numerosi agenti chimici che possono agire a livello dell'apparato riproduttivo maschile e determinare effetti potenzialmente trasmissibili.

Sebbene le evidenze scientifiche siano in costante crescita, ulteriori studi sono necessari per comprendere pienamente i meccanismi biologici coinvolti e la loro rilevanza per la salute umana. I dati sull'essere umano sono talvolta complessi e di interpretazione non immediata ma i risultati delle indagini in letteratura supportano la necessità di tutela per i lavoratori. Quando si discute di salute del feto si tende a focalizzarsi sui rischi per la donna in gravidanza, ma questo approccio risulta parziale. Invece le condizioni espositive in età pre-concenzionale sia per la donna che per l'uomo devono essere prese in opportuna considerazione.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI

Contatti: l.caporossi@inail.it

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Caporossi L, Castellano P, Paci E et al. A scoping review on male-mediated developmental toxicity. Toxics 2025, 13, 707.

Ellekilde Bonde J.P., Søgaard Tøttenborg S, Sørig Hougaard K. Paternal environmental exposure and offspring health. Curr. Opin. Endocr. Metab. Res. 2019, 7, 14–20.

Logman J.F.S., De Vries L.E., Hemels M.E.H. et al. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: A meta-analysis. Am. J. Ind. Med. 2005, 47, 37–44.

PAROLE CHIAVE

Tossicità dello sviluppo; esposizione lavorativa maschile; sostanze reprotossiche.

ISBN 979-12-5758-017-9 © 2026 Inail. La pubblicazione viene distribuita gratuitamente e ne è quindi vietata la vendita nonché la riproduzione con qualsiasi mezzo. È consentita solo la citazione con l'indicazione della fonte.
Stampato dalla Tipolitografia Inail di Milano • Edizione 2026 **Autori: L. Caporossi, S. Di Renzi, D. Pigini, P. Castellano, E. Paci, M. De Rosa** • Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale
Progetto editoriale: Inail-Dimeila • Redazione editoriale e grafica: A. Luciani.