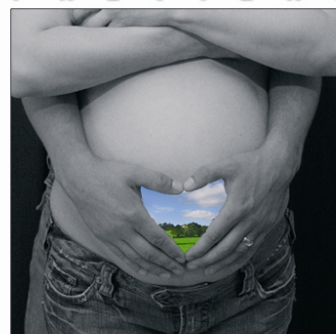


Settembre
2009

www.iss.it/prvn

P R E V I E N I



Salute riproduttiva e contaminanti

Gentili Colleghi,

l'analisi del rischio (ambiente/alimenti, valutazione/comunicazione) è un tema portante del secondo numero della newsletter del Progetto "PREVIENI" (<http://www.iss.it/prvn>). L'altro tema è il primo workshop di PREVIENI, centrato sullo sviluppo ed utilizzo di biomarcatori come campo di integrazione fra discipline diverse per una "prevenzione tralazionale" (*from bench to risk assessment*)

Primo workshop del progetto "Studio in aree pilota sui riflessi ambientali e sanitari di alcuni contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini): ambiente di vita, esiti riproduttivi e ripercussioni nell'età evolutiva (PREVIENI)"

Interferenti endocrini: dai biomarker alla valutazione del rischio: il progetto PREVIENI.

Istituto Superiore di Sanità, Aula Bovet, Via del Castro Laurenziano 10, Roma, 27 ottobre 2009

Cocktail ormonali alla base del fenomeno della femminilizzazione dei pesci.

Jobling S, Burn RW, Thorpe K, Williams R, Tyler C. Statistical modeling suggests that antiandrogens in effluents from wastewater treatment works contribute to widespread sexual disruption in fish living in English rivers. *Environ Health Perspect.* 2009 May;117(5):797-802.

Commento di: Eva Alessi, Responsabile Programma Sostenibilità WWF Italia

Phthalate exposure through food and consumers' risk perception of chemicals in food.

Dickson-Spillmann M, Siegrist M, Keller C, Wormuth M. *Risk Anal.* 2009 Aug;29(8):1170-81.

Commento di: Francesca Baldi, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria – Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS.

Sicurezza alimentare sostenibile: tecnologie innovative ed acquicoltura.

Chiara Frazzoli, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria e Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria, Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità

PROGRAMMA

Primo workshop del progetto “Studio in aree pilota sui riflessi ambientali e sanitari di alcuni contaminanti chimici emergenti (interferenti endocrini): ambiente di vita, esiti riproduttivi e ripercussioni nell’età evolutiva (PREVIENI)”

**INTERFERENTI ENDOCRINI: DAI BIOMARKER ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO:
IL PROGETTO PREVIENI**

Istituto Superiore di Sanità, Aula Bovet, Via del Castro Laurenziano 10, Roma
27 ottobre 2009

8.45 **Registrazione dei partecipanti**

INTRODUZIONE: INTERFERENTI ENDOCRINI, UN IMPEGNO COMUNE DALLA RICERCA ALLA PREVENZIONE

Moderatori: Donatella Caserta, Silvano Focardi, Alberto Mantovani

- 9.10 Agostino Macrì
- 9.20 Carlo Zaghi
- 9.30 Carlo Donati
- 9.40 Eva Alessi
- 9.50 Alberto Mantovani

BIOMARKER E QUALITÀ AMBIENTALE

Moderatori: Silvano Focardi, Alberto Mantovani

- 10.00 **I risultati del biomonitoraggio ambientale di PREVIENI**
Cristiana Guerranti
- 10.20 **Bioindicatori e biomarcatori in organismi pelagici**
Silvia Casini
- 10.40 **Dall’ambiente alle catene alimentari: il bioaccumulo di interferenti endocrini**
Silvana Galassi
- 11.00 **Discussione**
- 11.15 **Coffee break e Poster session**

BIOMARKER E VALUTAZIONE DEL RISCHIO PER LA SALUTE UMANA

Moderatori: Alberto Mantovani, Massimo Moscarini

- 11.40 **Biomarker di esposizione umana: risultati preliminari**
Cristiana Guerranti
- 12.00 **Biomarker di effetto: risultati preliminari**
Cinzia La Rocca
- 12.20 **La speciazione dell'arsenico in matrici biologiche**
Claudio Minoia

12.40 **Integrità del DNA nemaspermico: un altro endpoint per lo studio della pressione ambientale sulla fertilità umana**
Marcello Spanò

13.00 **Discussione**

13.15 **Pranzo e Poster session**

MEDICINA RIPRODUTTIVA E DELL'ETÀ EVOLUTIVA E RISCHI TOSSICOLOGICI

Moderatori: Massimo Moscarini, Silvano Focardi

14.15 **Aspetti clinici dello studio PREVIENI**

Donatella Caserta

14.35 **Studi di popolazione sull'esposizione a interferenti tiroidei**

Antonella Olivieri

14.55 **Disturbi endocrino-metabolici nell'infanzia: quale ruolo per l'esposizione a xenobiotici?**

Lorenzo Iughetti

15.15 **Discussione**

15.30 **Valutazione dei poster presentati**

Donatella Caserta, Silvano Focardi, Alberto Mantovani

15.50 **Discussione e conclusioni**

Donatella Caserta, Silvano Focardi, Alberto Mantovani

RELATORI E MODERATORI

Eva Alessi (*World Wildlife Fund – Italia*)

Donatella Caserta (*Azienda Ospedaliera S. Andrea - II Facoltà di Medicina - Università degli Studi "La Sapienza" – Roma*)

Carlo Donati (*Segretariato per la valutazione del rischio - Ministero del Lavoro, Salute e Politiche sociali*)

Silvano Focardi (*Rettore, Università di Siena*)

Silvia Casini (*Università di Siena*)

Silvana Galassi (*Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biologia*)

Cristiana Guerranti (*Università di Siena*)

Lorenzo Iughetti (*Università di Modena*)

Cinzia La Rocca (*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare- Istituto Superiore di Sanità*)

Agostino Macrì (*direttore del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare- Istituto Superiore di Sanità, Roma*)

Alberto Mantovani (*Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare- Istituto Superiore di Sanità*)

Claudio Minoia (*IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri –Pavia*)

Massimo Moscarini (*Azienda Ospedaliera S. Andrea - II Facoltà di Medicina - Università degli Studi "La Sapienza" – Roma*)

Antonella Olivieri (*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze – Istituto Superiore di Sanità*)

Marcello Spanò (*ENEA Casaccia*)

Carlo Zaghi (*Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare*)

Segreteria scientifico-organizzativa:

Cinzia La Rocca (06 4990 2512; cinzia.larocca@iss.it)

Ivana Purificato (06 4990 6020; ivana.purificato@iss.it)

La partecipazione al workshop è gratuita.

Per motivi organizzativi si prega di comunicare la propria partecipazione all'indirizzo di posta elettronica ivana.purificato@iss.it entro il 20 ottobre 2009

E' prevista una sessione poster: per la presentazione del poster si richiede l'invio di un abstract (una pagina A4) all'indirizzo di posta elettronica ivana.purificato@iss.it entro e non oltre il **15 ottobre 2009**

Gli abstract saranno inseriti sul sito web del progetto (<http://www.iss.it/prvn>)

Cocktail ormonali alla base del fenomeno della femminilizzazione dei pesci

Statistical Modelling Suggests That Anti-Androgens in Wastewater Treatment Works Effluents are Contributing Causes of Widespread Sexual Disruption in Fish Living in English Rivers.

Susan Jobling, Robert W. Burn, Karen Thorpe, Richard Williams and Charles Tyler, *Environmental Health Perspectives*, January 2009.

Gli interferenti endocrini (*Endocrine Disrupting Chemicals* - EDC) sono un gruppo eterogeneo di sostanze capace di influire negativamente sulla salute degli uomini, dei mammiferi marini e terrestri, degli uccelli e dei pesci, o sulla loro progenie, interferendo con il sistema endocrino ed influenzando le funzioni riproduttive. Sono in grado di mimare gli ormoni endogeni compromettendo le capacità riproduttive, alterando il sistema immunitario e causando anomalie morfologiche e funzionali dello sviluppo (come l'ermafroditismo) nelle popolazioni selvatiche. Comprendono sostanze chimiche ampiamente impiegate, in passato, in campo industriale e agricolo e sostanze tutt'oggi utilizzate come plastificanti e surfattanti. L'articolo qui presentato fa seguito a studi effettuati anche nel Mediterraneo e basati sul monitoraggio dei livelli ormonali e di vitellogenina (proteina tipica degli individui femmine) e sull'istologia delle gonadi, che segnalavano in individui di diverse specie, tra cui il pesce spada, microscopicamente classificati come maschi, la presenza di alterazioni riproduttive, tra cui casi di inversione sessuale (14%) e presenza di cellule germinali femminili. Queste ricerche rappresentano un segnale d'allerta delle possibili alterazioni del sistema riproduttivo nei predatori terminali e suggeriscono la necessità di ulteriori monitoraggi per prevenire la riduzione delle popolazioni e della biodiversità.

Il lavoro di Jobling e collaboratori, effettuato nei bacini fluviali del Regno Unito, ha verificato la presenza di femminilizzazione in pesci di sesso maschile a valle di scarichi di acque reflue urbane. L'importanza del lavoro risiede nella considerazione che gli effetti osservati nei pesci possano essere presenti parallelamente negli esseri umani per l'esposizione a miscele di contaminanti che interferiscono con lo sviluppo del sistema riproduttivo. Ad oggi, le prove di connessione tra effetti sulla fauna selvatica e specie umana sono, tuttavia, ancora deboli. La spiegazione di femminilizzazione di pesci selvatici maschi è risultata finora principalmente da esposizione a estrogeni steroidei, dovuti principalmente a secrezioni umane, mentre analoghe problematiche nei roditori, ad oggi il miglior modello per lo studio dei problemi di sviluppo riproduttivo nell'uomo, sono riconducibili a cocktail di sostanze. Nelle aree urbane densamente popolate, dove vengono utilizzati grandi quantitativi di ormoni di sintesi (estrogeni e sostanze chimiche affini), questi finiscono acque reflue a causa del fatto che i tradizionali sistemi di trattamento sono in grado di rimuoverli. Le acque reflue urbane possono, quindi, contenere un cocktail di sostanze chimiche con proprietà di interferenti endocrini dovuti alla presenza di ormoni naturali, ormoni provenienti dalle pillole contraccettive, medicinali, detersivi, pesticidi, ritardanti di fiamma e le sostanze chimiche nei cosmetici. L'obiettivo del lavoro è stato, quindi, di approfondire l'ipotesi che le alterazioni del sistema endocrino nei pesci fossero multi-causali, derivanti cioè all'esposizione non solo a estrogeni ma a miscele di sostanze chimiche con proprietà sia estrogeniche sia anti-androgeniche, analogamente a quanto osservato nei roditori. I risultati dello studio forniscono una forte argomentazione a favore dell'eziologia multi-causale, aprendo così la possibilità di verificare come la femminilizzazione e la ridotta fertilità, rispettivamente nei pesci e nell'uomo, siano causate da miscele simili di EDC. La necessità sollevata dai ricercatori è di un cambiamento nella legislazione che introduca nuove pratiche di valutazione del rischio. Inoltre, poiché le sostanze chimiche anti-androgeniche sono diffuse nei corsi d'acqua, è necessario proseguire la ricerca per individuare la presenza di queste sostanze e indagare i potenziali effetti sulla fertilità maschile - sia nei pesci, sia nell'uomo. Sebbene ci siano diverse prove a favore della multi causalità correlata all'aumento dei problemi di fertilità maschile nell'uomo, ulteriori attività di ricerca sui liquami effluenti potrebbero rivelare nuovi elementi.

Commento di: Eva Alessi, Responsabile Programma Sostenibilità WWF Italia.

Phthalate exposure through food and consumers' risk perception of chemicals in food.

Dickson-Spillmann M, Siegrist M, Keller C, Wormuth M. Risk Anal. 2009 Aug;29(8):1170-81.

La dieta è una importante via di esposizione a ftalati: molti consumatori, preoccupati in merito alle sostanze chimiche nei loro cibi, sono passati al consumo di cibi biologici; tuttavia a causa della moltitudine di fonti di ftalati ed alla difficoltà di conoscerle e controllarle, il cibo convenzionale e quello biologico potrebbero essere entrambi contaminati da ftalati. Questo articolo è risultato da un progetto condotto dall'ETH (Istituto Svizzero di tecnologia di Zurigo), comprendente tre studi che prendono in esame la percezione del rischio del pubblico a diversi pericoli associati con la dieta: la qualità della dieta stessa, i contaminanti chimici e la contaminazione microbiologica. Lo scopo dello studio è esaminare la relazione tra l'esposizione attraverso la dieta a ftalati, l'interesse del consumatore verso una dieta salutare e naturale e la percezione del rischio da contaminanti nel cibo. I dati sono stati reperiti nel 2008 in un campione di popolazione adulta della Svizzera tedesca (n = 1234) contattata attraverso un questionario inviato per posta. Il questionario includeva una valutazione della frequenza di assunzione di alimenti che è stata utilizzata per stimare l'esposizione ai quattro ftalati più presenti nei cibi: DEHP, DBP, BBP e DEP. Il questionario è anche servito per valutare la percezione del rischio del consumatore ed il loro eventuale interesse verso il consumo di cibi naturali e salutari. I partecipanti (49.5% donne, 50.5% uomini, età media 53 anni) sono stati divisi in 4 gruppi (quasi equivalenti per consistenza numerica) a seconda del consumo prevalente di determinate categorie di alimenti: salutare e integratori (alto consumo di frutta, verdura, cereali integrali ed integratori); salutare e naturale (alto consumo di frutta, verdura, cereali integrali e con minor consumo di cibi pronti); passivo (minor consumo di latticini, frutta e verdura, farine integrali e cereali senza consumi particolarmente alti di alcun cibo); grassi, dolci e cibi pronti (col più alto consumo della massima parte delle categorie di cibi). Un dato interessante è che gli stili alimentari (vegetariano, vegano e diete per motivi di salute) non hanno dimostrato una specifica correlazione coi gruppi nei quali sono stati suddivisi. L'associazione tra gruppi e genere è significativa: i *passivi* sono prevalentemente di sesso maschile mentre i *salutari e naturali* sono prevalentemente donne. Ventinove cibi sono stati scelti in base alle concentrazioni di ftalati in essi presenti secondo dati tratti dalla letteratura. I partecipanti hanno, inoltre, indicato la frequenza di assunzione di questi cibi (due o più volte al giorno, una volta al giorno, 5-6 volte a settimana e così via sino a raramente). I dati ottenuti hanno dimostrato che, paradossalmente, i consumatori più *preoccupati* della contaminazione del cibo da ftalati e con maggiore interesse e consumo di cibi naturali/biologici sono i consumatori con maggiore assunzione di ftalati attraverso la dieta rispetto ai consumatori meno attenti. Per esempio il gruppo di consumatori con la più alta propensione al consumo di cibi naturali/biologici è più esposta al BBP rispetto al gruppo di consumatori con meno *interesse* rispetto alla contaminazione chimica del cibo. I livelli di esposizione sono risultati molto al di sotto dei TDIs per i singoli composti, indicando che non esiste un rischio vero e proprio per la salute del consumatore. A tale proposito, vanno effettuate due osservazioni. In primo luogo non si può al momento escludere un effetto additivo fra ftalati con gli stessi bersagli. In secondo luogo, lo studio è stato effettuato su adulti e non su bambini, verosimilmente più vulnerabili. Lo studio dimostra, inoltre, che l'interesse del consumatore verso i cibi salutari non corrisponde necessariamente ad una ridotta esposizione a contaminanti chimici, almeno per quanto concerne i contaminanti ambientali quali gli ftalati. I consumatori non hanno alcuna possibilità di identificare e ridurre tale esposizione a meno che essi non evitino del tutto il consumo di cibi con potenziali alte concentrazioni di ftalati. Il nocciolo del problema è la presenza di ftalati nella catena alimentare: da ciò si evince l'importanza fondamentale di regolamentare la produzione dei cibi ed i materiali a contatto con essi e di stabilire adeguati piani di monitoraggio a lungo termine.

Commento di *Francesca Baldi, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria – Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS.*

Sicurezza alimentare sostenibile: tecnologie innovative ed acquacoltura

Chiara Frazzoli, Reperto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria e Centro di Collaborazione OMS/FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria, Dip.to Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità

Con l'aumento della popolazione mondiale e la saturazione della pesca, il pesce allevato e l'acquacoltura sono sempre più riconosciuti come strategici sia per la possibile sostenibilità dal punto di vista rispettivamente dell'alimento di origine animale e della filiera alimentare sia per la possibile significativa risposta all'atteso futuro deficit di consumo pro-capite di proteine, acidi grassi, vitamine e minerali. Mentre a livello globale si stima la necessità di un raddoppio dell'allevamento ittico per il 2030 solo per *mantenere* il corrente consumo procapite di pesce, nell'Africa occidentale il consumo di pesce rappresenta già oggi la risposta quotidiana alle esigenze nutrizionali delle famiglie, sia per la facile reperibilità sia per il costo accessibile.

Oltre ad essere strumento di promozione dell'autosussistenza alimentare, delle attività commerciali e dell'occupazione a livello locale, l'acquacoltura è un esempio efficace di possibile integrazione di differenti e complementari concetti quali "alimento sostenibile", "produzione sostenibile" e "sicurezza alimentare sostenibile". Per *alimento sostenibile* si intende, ad esempio, il possibile utilizzo di ingredienti per il mangime che siano locali e non competitivi con gli alimenti destinati all'uomo; il termine *produzione sostenibile* si riferisce ad esempio all'attuale significativa disponibilità di risorse ambientali rinnovabili per l'allevamento ittico che, d'altro canto, devono essere preservate da azioni mirate di gestione ambientale, dei rifiuti e della biodiversità. Inoltre, il pesce allevato si presta ai nuovi approcci per la promozione della salute come capitale umano da preservare nello sviluppo sostenibile, e quindi transgenerazionale, mediante azioni di *sicurezza alimentare sostenibile*, definita come "l'insieme delle azioni volte a minimizzare le conseguenze avverse sulla salute anche della generazione futura associate alla presente sicurezza e qualità nutrizionale dell'alimento"¹.



Nella tossicologia applicata agli scenari reali, sia produttivi sia ambientali, lo sviluppo ed il trasferimento di tecnologie innovative è chiaramente centrale, a partire dalla valutazione rischio/beneficio, fino alla caratterizzazione di indicatori di esposizione (esposizione efficace, esposizione totale) e associate tecnologie per la diagnostica alimentare e l'ecotossicità. Considerando il ruolo degli alimenti sui parametri di impatto e sostenibilità in relazione allo sfruttamento responsabile di risorse naturali², nell'ambito dell'acquacoltura si sono ad oggi individuati i seguenti principali ambiti di innovazione: A) mangimi d'acquacoltura basati su 1) fonti proteiche e lipidiche marine (farine ed oli di pesce) con minori ricadute sugli stock naturali e alimenti di origine vegetale non competitivi con l'alimentazione umana; 2) ottimizzazione del rapporto rischio tossicologico / beneficio nutrizionale del pesce allevato tramite mangimi meno vulnerabili alla contaminazione da CH₃Hg, PCB, PFOS e PBDE (progetto europeo AQUAMAX, www.aquamaxip.eu) e criteri nutrizionali, e relativi processi tecnologici, nella formulazione e produzione di mangimi: obiettivi possono essere la presenza di nutrienti essenziali e protettivi (es., Ω₃, iodio e selenio), soprattutto in aree carenti, la maggiore digeribilità, il rapporto proteina/energia; B) controllo e monitoraggio degli impianti finalizzato alla gestione rapida del rischio a livello di 1) standard sanitario dell'ambiente ittico (es., mobilizzazione di soluti e destrutturazione del sedimento con conseguente possibile

rilascio di contaminanti); 2) impatto ambientale dell'alimentazione in acquacoltura, corretto funzionamento e manutenzione dei sistemi di disinfezione e (fito)depurazione dei reflui con valutazione delle acque in uscita (es., antibiotici, nutrienti e sostanza organica diffusi negli ambienti naturali in prossimità di allevamenti). In particolare, la tecnologia (bio)sensoristica utilizzata dal prototipo di laboratorio "BEST"³ consente, previa ingegnerizzazione e miniaturizzazione per applicazione *in situ*, di discriminare e monitorare *in continuum* una griglia integrata di indici di tossicità quali *endpoint* tossicologici aspecifici di esposizione totale (es., funzioni mitocondriali ed enzimi del metabolismo; stress ossidativo), indicatori specifici di esposizione (es., metalli pesanti, antibiotici, pesticidi) e indicatori chimico-fisici.

Sul tema dell'integrazione fra strategie di sicurezza alimentare (*food safety*) e approvvigionamento alimentare (*food security*) nei Paesi in Via di Sviluppo la Noodles.ONLUS (www.noodlesonlus.org) sta sviluppando alcune delle sue attività.

Riferimenti

1. C. Frazzoli, C. Petrini, A. Mantovani (2009) Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 45(1):65-75
2. FAO (1995) Code of Conduct for Responsible Fisheries, Rome, FAO. pp. 41
3. C. Frazzoli, A. Mantovani, L. Campanella, R. Dragone, Integrated Toxicity (Bio)Sensors' System to assess the wholesomeness and environmental impact of food chains (BEST), PCT/2009/000293 registrato in Italia il 2 Luglio 2008 (RM2008A000362)