

ESPOSIZIONE DEI BAMBINI AI PESTICIDI E EFFETTI SULLA SALUTE.

Workshop finale del Progetto PEACH

Roma, 10 marzo 2023

Lucia Coppola, Rosaria Varì e Cinzia La Rocca
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

RIASSUNTO - Il Workshop rappresenta la conclusione del Progetto "Approccio integrato per la valutazione dell'esposizione dei bambini a pesticidi e effetti sulla salute" (PEACH). Alcuni pesticidi possono alterare le funzioni del sistema endocrino con effetti tali da essere associati allo sviluppo di patologie nell'uomo, e in particolare nei bambini, gruppo maggiormente suscettibile. Mediante uno studio caso-controllo è stata esaminata l'associazione tra esposizione a pesticidi (con attenzione all'esposizione attraverso la dieta) e l'insorgenza del telarca prematuro idiopatico nelle bambine. Inoltre, è stato condotto uno studio *in vitro* su cellule mammarie per studiare i meccanismi d'azione di specifici pesticidi in relazione alla patologia.
Parole chiave: pesticidi; interferenti endocrini; telarca prematuro

SUMMARY (*Children exposure to pesticides and health effects. Final Workshop of the PEACH Project*) - The Workshop represents the conclusion of the project: Integrated approach for assessing children's pesticides exposure and its impact on health. Some pesticides can disrupt the endocrine system, and due to their biological effects, they can be associated to human diseases, particularly in children as susceptible group. The case-control study examined the association between exposure to pesticides, with focus on dietary intake, and the onset of idiopathic premature thelarche in girls. Furthermore, an *in vitro* study on mammary cells was conducted to investigate the mechanisms of action of specific pesticides related with the pathology.

Key words: pesticides; endocrine disruptors; premature thelarche

cinzia.larocca@iss.it

PEAACH (Pesticides Exposure and Children Health; Approccio integrato per la valutazione dell'esposizione dei bambini a pesticidi e effetti sulla salute), è un Progetto finanziato dal Ministero della Salute coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), responsabile scientifico Cinzia La Rocca, in collaborazione con l'Università di Teramo e l'Ospedale di Civitanova Marche (MC).

Il 10 marzo 2023 si è tenuto il Workshop di fine Progetto, organizzato dal Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell'ISS.

Il Progetto PEACH è nato con l'obiettivo di valutare la possibile associazione tra esposizione a pesticidi in una zona altamente agricola e l'insorgenza del telarca prematuro idiopatico (sviluppo precoce della ghiandola mammaria in assenza degli altri segni di maturazione sessuale, quali peli pubici, sviluppo delle piccole labbra e dell'utero, non imputabile a cause identificabili) nelle bambine (1). Il Progetto è stato sviluppato con un approccio integrato con obiettivi specifici:

- uno studio caso-controllo per valutare l'associazione tra i livelli interni di metaboliti secondari da trasformazione di pesticidi e la patologia;
- la raccolta dati sullo stile di vita e le abitudini alimentari delle bambine;
- l'analisi di multi-residui di pesticidi (tra cui quelli utilizzati nell'area di studio come indicato da agronomi del territorio) in vari gruppi di alimenti e nelle urine delle bambine;
- la valutazione dell'esposizione a pesticidi attraverso l'analisi del consumo di prodotti locali da parte delle bambine;
- la valutazione degli effetti tossicologici di tre pesticidi utilizzando un modello cellulare umano di mammella, come organo target.

La finalità del Workshop è stata quella di presentare i risultati ottenuti, le criticità e le prospettive future oltre che promuovere un confronto interdisciplinare tra diversi professionisti. I riassunti dei contributi sono disponibili on-line nella sezione ISTISAN Congressi (2). ►

Prima sessione

Il Progetto PEACH

Durante la prima sessione sono stati presentati i risultati del Progetto PEACH. Cinzia La Rocca (Centro di Riferimento della Medicina di Genere - MeGe, ISS), ha aperto i lavori del Workshop con la presentazione del Progetto e ha esposto i possibili effetti avversi che l'utilizzo di alcuni pesticidi, normalmente impiegati in agricoltura, possono causare sull'uomo. Ad esempio, è riconosciuto che l'esposizione a pesticidi con proprietà di interferenti endocrini rappresenti un fattore di rischio associato a sviluppo puberale precoce e a telarca prematuro.

Lorella Ciferri (Pediatria di Libera Scelta, AST Fermo, Ancona) ha approfondito l'importanza del ruolo del territorio nella valutazione dell'esposizione ai pesticidi e dei loro effetti sulla salute. Ha spiegato come l'idea di proporre il Progetto PEACH sia emersa a seguito di uno studio epidemiologico sulle patologie endocrine in età pediatrica condotto da Enrica Fabbri (Dirigente Medico Responsabile della UOSD Pediatria, Ospedale di Civitanova Marche AST Marche, Macerata) e da un gruppo di pediatri di famiglia nell'area del Centro Italia (Fermo e Macerata) in cui è stata evidenziata la comparsa di casi di telarca prematuro in concomitanza con il periodo di maggior utilizzo di pesticidi, sia per pratiche agricole che per uso domestico. In tal senso, il Progetto ha voluto indagare la presenza di residui di pesticidi nelle urine di bambine arruolate nel territorio in esame.

Enrica Fabbri ha presentato i risultati dello studio caso-controllo in cui i livelli interni di metaboliti secondari da trasformazione di pesticidi sono stati confrontati in campioni di urine provenienti da bambine arruolate con telarca prematuro idiopatico e bambine sane (60 per gruppo). Inoltre, al fine di ottenere informazioni sulla dieta delle bambine (malate *vs* sane) è stato somministrato loro un questionario di frequenza alimentare allo scopo di ottenere informazioni aggiuntive utilizzate per il campionamento degli alimenti in orti privati o aziende.

Nelle urine delle bambine, sia nei casi sia nei controlli, non è stata rilevata la presenza di pesticidi al di sopra del limite di quantificazione del metodo analitico, pertanto non è stato possibile valutarne l'associazione con la patologia. Invece, come illustrato nella presentazione di Monia Perugini (Dipartimento di



Bioscienze e Tecnologie Agro-Alimentari e Ambientali, Università degli Studi di Teramo) nei campioni di frutta e verdura campionati nelle aziende agricole locali e in misura minore in quelli provenienti dagli orti privati, sono stati riscontrati diversi residui di pesticidi, sebbene sempre al di sotto dei limiti consentiti (3).

Cinzia La Rocca (MeGe, ISS), sulla base di questi risultati e dai dati del questionario ha valutato l'esposizione delle bambine a residui di pesticidi attraverso il consumo di alimenti locali. Poiché in uno stesso alimento e nella categoria alimentare di appartenenza sono stati determinati più residui, l'esposizione è stata valutata non per singolo composto, ma anche in base alla miscela di pesticidi che sono stati raggruppati per classe chimica, assumendo che, in assenza di sufficienti informazioni sugli effetti comuni, la struttura chimica simile determini un meccanismo di azione analogo (4).

I risultati ottenuti nel Progetto hanno confermato che esiste un'esposizione per via alimentare a residui di pesticidi per i quali gli studi sperimentali attestano l'interferenza endocrina.

È da sottolineare che il livello di esposizione giornaliera sia però risultato ben al di sotto del parametro tossicologico di riferimento che indica la dose giornaliera accettabile, quindi sulla base delle attuali conoscenze, non rappresenta un rischio per la salute. Tuttavia, la presenza di numerosi pesticidi in uno stesso alimento evidenzia la necessità di proseguire le attività per la definizione di metodologie per la valutazione del rischio cumulativo.

Lucia Coppola (MeGe, ISS) ha presentato i risultati della valutazione *in vitro* degli effetti tossicologici di 3 specifici pesticidi: Clorpirifos (CPF), Imidacloprid (IMI) e Glifosato (GLY), presenti nell'area in studio.

La valutazione è stata effettuata su due linee cellulari di ghiandola mammaria umana, MCF-7, di tipo tumorale e MCF-12A, non tumorale, in quanto organo bersaglio della patologia (5). I risultati hanno mostrato che i tre pesticidi utilizzati, a concentrazioni desunte dalla letteratura e paragonabili a quelle reali di esposizione nei bambini (6-10), hanno attività di interferenza endocrina, sia come singoli che in miscela, sebbene con effetti non sempre sovrapponibili.

Seconda sessione

Focus su alcune tematiche riguardanti i pesticidi

Durante la seconda sessione, gli esperti hanno fornito un quadro generale delle problematiche e delle limitazioni attuali nella ricerca scientifica presentando i loro studi e le loro ricerche.

Emanuela Corsini (Università degli Studi di Milano) ha esaminato il tema dell'immunotossicità dei pesticidi sottolineando le diverse limitazioni presenti negli studi disponibili. Tra queste, rientrano la scarsa indicazione dei livelli di esposizione, l'esposizione multipla a sostanze chimiche, l'eterogeneità degli approcci e la difficoltà di attribuire significato prognostico ai lievi cambiamenti osservati. Questo ha messo in luce la necessità di un approccio più completo per valutare gli effetti immunotossici dei pesticidi.

Successivamente, Sabrina Tait (MeGe, ISS) ha affrontato il tema dell'esposizione multipla ai pesticidi, sottolineando l'importanza della valutazione tossicologica delle miscele di pesticidi. Inoltre, ha evidenziato anche la rilevanza dell'uso di metodi alternativi *in vitro* per definire i possibili effetti avversi e stabilire una scala di priorità affinché alcune miscele vengano considerate a maggior rischio rispetto ad altre e quindi valutate con maggior attenzione dalle agenzie regolatorie per l'attuazione di politiche per la tutela della salute umana.



Maria Elisabeth Street (Università degli Studi di Parma) ha presentato lo studio LIFE-MILCH, che ha coinvolto oltre 800 coppie madre-bambino. Lo studio ha esaminato l'esposizione a interferenti endocrini, inclusi alcuni pesticidi, attraverso l'analisi delle urine e del siero delle madri, il latte materno, le urine dei bambini e diversi tipi di latte artificiale. I risultati di questo studio hanno contribuito a fornire una migliore comprensione dell'esposizione alle sostanze chimiche durante la prima infanzia e dei potenziali effetti sulla salute.

L'intervento di Annalisa Deodati (Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma) si è focalizzato sul ruolo dei pesticidi nel tessuto adiposo. I pesticidi possono alterare la funzione del tessuto adiposo, interferendo con la differenziazione e la proliferazione degli adipociti, nonché con l'assorbimento dei lipidi attraverso l'aumento del numero o del volume degli adipociti. Questi effetti, insieme con la capacità di interagire con il controllo neuroendocrino dell'alimentazione e del metabolismo dei nutrienti (agendo sui centri che regolano la fame e la sazietà), hanno portato a definire alcuni pesticidi come "obesogeni".

Alla luce di queste evidenze, come riportato da Natale Reda (Vicepresidente dell'Ordine Regionale Agronomi, Regione Marche) sarebbe necessario attivare un servizio nazionale pubblico di consulenza fitoiatrica in cui agronomi fitoiatri siano a disposizione di agricoltori professionisti e hobbisti per promuovere sia metodi nuovi che l'utilizzo di sostanze di origine naturale così da rendere più sostenibili le produzioni.

Nell'ultimo intervento, Roberta Aloï (Ministero della Salute, Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione, Roma) ha evidenziato l'importanza del controllo dei residui di pesticidi negli alimenti come priorità nazionale per garantire la sicurezza dei consumatori, sottolineando che il cibo presente sulle nostre tavole è sempre monitorato per verificare la presenza di residui di sostanze attive utilizzate nei prodotti fitosanitari, in conformità con il Regolamento CE 396/2005 che stabilisce limiti massimi di residui.

Conclusioni

Il contrasto all'aumento dei casi di anticipi puberali rappresenta ancora una sfida sia a livello locale che nazionale in cui i fattori ambientali giocano un ruolo importante. ►

Complessivamente, i risultati del Progetto indicano che residui di pesticidi con caratteristiche di interferenza endocrina sono presenti negli alimenti, ma, sebbene siano al di sotto dei livelli consentiti, è necessario che la ricerca contribuisca all'aggiornamento dei dati ai fini della tutela del consumatore. Lo studio ha rivolto l'attenzione ai pesticidi considerando le caratteristiche del territorio con la consapevolezza che, tra le varie classi di sostanze cui siamo esposti, i pesticidi possono contribuire allo sviluppo di patologie endocrino-correlate.

Questo Workshop ha dimostrato la necessità di una collaborazione interdisciplinare per affrontare le complesse questioni legate all'utilizzo dei pesticidi e ai loro potenziali effetti sulla salute umana e l'importanza di ulteriori ricerche per proteggere la salute pubblica e promuovere pratiche agricole sostenibili. ■

Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Coppola L, Tait S, Ciferri L, *et al.* Integrated approach to evaluate the association between exposure to pesticides and idiopathic premature thelarche in girls: the PEACH Project. *Int J Mol Sci* 2020;21(9)3282 (doi: 10.3390/ijms21093282).
2. Vari R, La Rocca C (Ed.). *Esposizione dei bambini a pesticidi e effetti sulla salute: workshop finale del progetto "PEACH". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 10 marzo 2023. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2023 (ISTISAN Congressi 23/C2) (<https://www.iss.it/-/istisan-congressi-23/c2-esposizione-dei-bambini-a-pesticidi-e-effetti-sulla-salute-workshop-finale-del-progetto-peach.-istituto-superiore-di-sanita%3%A0.-roma-10-marzo-2023.-riassunti>).
3. Unione Europea. Regolamento CE n. 396/2005 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 23 febbraio 2005, concernente i livelli massimi di residui di antiparassitari nei prodotti alimentari e mangimi di origine vegetale e animale e che modifica la direttiva 91/414/CEE del Consiglio. *Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea* L 70/1, 16 marzo 2005.
4. EFSA Scientific Committee, More SJ, Bampidis V, *et al.* Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA J* 2019;17(3):e05634. 77 p. (<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>).
5. Coppola L, Tait S, Fabbrizi E, *et al.* Comparison of the toxicological effects of pesticides in non-tumorigenic MCF-12A and tumorigenic MCF-7 human breast cells. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(8):4453 (doi: 10.3390/ijerph19084453).
6. Knudsen LE, Hansen PW, Mizrak S, *et al.* Biomonitoring of danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate. *Rev Environ Health* 2017;32(3):279-90 (doi: 10.1515/reveh-2016-0067).
7. Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, *et al.* Pesticide dose estimates for children of Iowa farmers and non-farmers. *Environ Res* 2007;105(3):307-15 (doi: 10.1016/j.envres.2007.06.001).
8. Sierra-Diaz E, Celis-de la Rosa AJ, Lozano-Kasten F, *et al.* Urinary pesticide levels in children and adolescents residing in two agricultural communities in Mexico. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(4):562 (doi: 10.3390/ijerph16040562).
9. Morgan MK, Sheldon LS, Croghan CW, *et al.* Exposures of preschool children to chlorpyrifos and its degradation product 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol in their everyday environments. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2005;15(4):297-309 (doi: 10.1038/sj.jea.7500406).
10. Ospina M, Wong LY, Baker SE, *et al.* Exposure to neonicotinoid insecticides in the US general population: data from the 2015-2016 national health and nutrition examination survey. *Environ Res* 2019;176:108555 (doi: 10.1016/j.envres.2019.108555).

Convegno realizzato nell'ambito del Progetto "Approccio integrato per la valutazione dell'esposizione dei bambini a pesticidi e effetti sulla salute" (PEACH), finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata RF-2016-02364628)

TAKE HOME MESSAGES

- La presenza di residui di pesticidi negli alimenti, anche se al di sotto dei livelli consentiti, rappresenta una sfida per la ricerca ai fini della salute del consumatore.
- La collaborazione interdisciplinare con approccio One Health è essenziale per affrontare le questioni su utilizzo di pesticidi e il loro impatto sulla salute pubblica, in particolare dei bambini.
- Affrontare la problematica degli anticipi puberali in relazione ai fattori ambientali rappresenta una sfida locale e nazionale.