



RAPPORTI ISTISAN 23|20

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Cianotossine e loro ruolo in un approccio *One Health*

V. Messineo, M. Bruno,
R. De Pace, V. Vita, C. Franchino



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Cianotossine e loro ruolo
in un approccio *One Health***

Valentina Messineo (a), Milena Bruno (a),
Rita De Pace (b), Valeria Vita (b), Cinzia Franchino (b)

(a) *Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
(b) *Istituto Zooprofilattico Sperimentale Puglia e Basilicata, Foggia*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
23/20

Istituto Superiore di Sanità

Cianotossine e loro ruolo in un approccio *One Health*.

Valentina Messineo, Milena Bruno, Rita De Pace, Valeria Vita, Cinzia Franchino
2023, 41 p. Rapporti ISTISAN 23/20

Le fioriture algali tossiche si verificano in acque salate, salmastre e dolci. In corpi idrici come oceani ed estuari, le diatomee o i dinoflagellati formano “maree” che producono tossine associate all'avvelenamento da frutti di mare, o difficoltà respiratorie dovute all'inalazione di aerosol tossico. I cianobatteri fioriscono prevalentemente in acqua dolce; possono produrre cianotossine, quali microcistine, cilindrospermopsina e altre tossine a cui gli esseri umani o gli animali potrebbero essere esposti attraverso il contatto con l'acqua, l'inalazione o l'ingestione. Gli animali che si ammalano o muoiono possono fungere da sentinelle per la rilevazione di fioriture dannose. In un approccio *One Health*, le informazioni sulle esposizioni dannose alla fioritura algale e sugli effetti sulla salute supportano gli sforzi per rilevare questi eventi e mitigare e prevenire le malattie associate. I soggetti coinvolti per la tutela della salute umana, animale e ambientale possono lavorare insieme per documentare il verificarsi di fioriture algali dannose e per valutare il loro impatto e caratterizzare le patologie ad esse associate.

Parole chiave: Fioriture algali tossiche; *One Health*; Prevenzione; Tossine algali

Istituto Superiore di Sanità

Cyanotoxins and their role in *One Health* approach.

Valentina Messineo, Milena Bruno, Rita De Pace, Valeria Vita, Cinzia Franchino
2023, 41 p. Rapporti ISTISAN 23/20 (in Italian)

Harmful algal bloom events occur in salt, brackish, and fresh water. In bodies of water such as oceans and estuaries, diatoms or dinoflagellates form “tides” that produce toxins associated with seafood poisoning, including paralytic shellfish poisoning, or respiratory distress from inhalation of aerosolized toxins. Cyanobacteria predominantly bloom in fresh water; they can produce cyanotoxins such as microcystins, cylindrospermopsin, and other toxins that humans or animals might be exposed to through water contact, inhalation, or ingestion. Animals that become ill or die can be sentinels for harmful algal bloom events. In a *One Health* approach, information about harmful algal bloom exposures and health effects support efforts to detect these events and mitigate and prevent associated illnesses. Human, animal, and environmental health partners can work together to document the occurrence and impacts of harmful algal bloom events and characterize associated illnesses.

Key words: Toxic algal blooms; *One Health*; Prevention; Algal toxins

Per informazioni su questo documento scrivere a: valentina.messineo@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Messineo V, Bruno M, De Pace R, Vita V, Franchino C. *Cianotossine e loro ruolo in un approccio One Health*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. (Rapporti ISTISAN 23/20).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Rocco Bellantone*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

INDICE

Introduzione	1
Cianobatteri e tossine prodotte	2
Effetti delle cianotossine sulla salute degli animali	6
Effetti delle cianotossine sulla salute umana	9
Impatto economico delle fioriture algali: un aspetto da non sottovalutare	13
Strategia di gestione delle cianotossine: l'esempio degli Stati Uniti d'America	17
Contaminazione da cianotossine: casi rilevati in Italia	20
Lago di Vico	20
Lago Albano	23
Lago Occhito	25
Prospettive di intervento	30
Bibliografia	33

INTRODUZIONE

One Health è un termine che viene sempre più utilizzato all'inizio del XXI secolo per evidenziare come il concetto di salute si basi su collaborazioni interdipendenti tra professionisti della salute umana e animale, e della fauna selvatica e delle scienze ambientali (King *et al.*, 2008; Barrett *et al.*, 2013).

Tuttavia, il concetto di *One Health* come un modo più inclusivo e olistico per studiare e mantenere la salute all'interno di un *continuum* interspecie è antico. Zinsstag *et al.* hanno fornito panoramiche delle origini, della portata, del pensiero sistemico e del valore di *One Health*, incluso il modo in cui la dinastia Zhou cinese (XI-XIII secolo) ha organizzato i sistemi sanitari pubblici coinvolgendo sia medici che veterinari (Zinsstag *et al.*, 2011).

Nel 1960, Rachel Carson ha fatto collegamenti tra l'applicazione di pesticidi altamente tossici e gli effetti negativi sulla salute umana, animale domestica e terrestre e acquatica della fauna selvatica. Un approccio *One Health* avrebbe giovato a tutti coloro che sono coinvolti in un incidente di intossicazione da metilmercurio in Giappone nel 1950 (Harada *et al.*, 1995). Un prolungato rilascio industriale di metilmercurio nelle acque al largo della costa di Minamata ha avvelenato prima i pesci e poi gli uccelli; poi i gatti e migliaia di esseri umani si ammalarono mentre la tossina si diffondeva in tutta la catena alimentare.

Le intuizioni sulla salute relative alle malattie infettive sono state spiegate da scienziati come Edward Jenner, quando, nello sviluppo di un vaccino contro il vaiolo (una malattia umana), ha dimostrato la reattività crociata degli anticorpi umani tra il vaiolo e il vaiolo bovino meno patogeno (una malattia animale).

Innumerevoli altri scienziati, medici e professionisti della salute pubblica hanno operato in un'ottica *One Health* nel perseguire il controllo delle zoonosi, la sicurezza alimentare e idrica, nonché la protezione ambientale per ottimizzare la salute e il benessere del biota terrestre. In breve, *One Health* è un paradigma che riconosce l'interdipendenza della salute umana, animale, vegetale, microbica e dell'ecosistema, ed è stato promosso da un movimento che ha preso il nome di *One Health Initiative* (<https://onehealthinitiative.com/>).

Un'efficace ricerca multidisciplinare, sorveglianza e gestione sono essenziali per miglioramenti sincroni nella salute degli esseri umani, di altri animali, piante ed ecosistemi (King *et al.*, 2008).

Il quadro *One Health* offre un paradigma interdisciplinare che cerca di ottimizzare la salute sfruttando le risorse e le capacità esistenti tra gli esperti di salute umana, veterinaria ed ecosistemica per affrontare alcune delle sfide multidisciplinari più complesse che definiscono il XXI secolo.

Le relazioni sulla salute umana e sulla salute degli animali tendono a essere pubblicate separatamente e vengono discusse separatamente. Tuttavia, i cianobatteri dannosi hanno un impatto sia sugli esseri umani che sugli animali. Gli animali spesso subiscono esposizioni dirette e ad alta intensità a cianobatteri dannosi che provocano malattie e decessi. Le malattie o i decessi degli animali associati ai cianobatteri possono quindi essere utilizzati per avvertire dei rischi e, prestata la dovuta attenzione, possono consentire l'attuazione di azioni per evitare effetti negativi sulla salute umana (Van der Schalie *et al.*, 1999).

CIANOBATTERI E TOSSINE PRODOTTE

Le alghe sono organismi autotrofi tipicamente acquatici, classificati nelle seguenti divisioni:

1. Cianobatteri;
2. Clorofite;
3. Cromofite,
4. Euglenofite,
5. Pirrofitte,
6. Rodofite,
7. Criptofite,

e un ultimo gruppo che raccoglie tutte le attribuzioni incerte.

Le specie algali identificate sono circa 5.000, e 300 specie (componenti del fitoplancton) possono dare luogo a fioriture ed essere presenti a concentrazioni tali da colorare l'acqua. Nel loro metabolismo, 75 specie possono produrre molecole biologicamente attive, o biotossine (Andersen, 1996).

Sebbene i cianobatteri siano una presenza normale in natura, le attività antropogeniche ora contribuiscono all'aumento della presenza di HAB a livello globale (Paerl *et al.*, 2011). L'inquinamento causato dai nutrienti provenienti da rifiuti umani e animali che si riversano nelle acque superficiali, l'utilizzo massiccio di fertilizzanti, la combustione di materiale vegetale, il pascolo eccessivo, il clima più caldo, la condizione di siccità che riduce l'assorbimento di nutrienti da parte delle piante terrestri e la profondità e il flusso dei corpi idrici, sono tutti fattori che contribuiscono alla formazione delle fioriture algali (Davis *et al.*, 2019). Nel 2002 l'incidenza del fenomeno delle fioriture è stata rilevata in tutti i Paesi del mondo, compresa l'Antartide (Carmichael, 2007). Si prevede che le condizioni che promuovono la presenza di cianobatteri aumenteranno sulla base delle proiezioni del modello della futura crescita della popolazione umana, dei modelli di utilizzo del suolo e dei cambiamenti climatici (Paerl *et al.*, 2012).

Molti generi di cianobatteri producono potenti tossine come metaboliti secondari (cianotossine), alcuni dei quali vengono rilasciati prima e altri in gran parte dopo la lisi dei cianobatteri, che hanno causato morte su larga scala di pesci e animali domestici, e casi di intossicazione nell'uomo in tutto il mondo. Essi danno luogo, inoltre, a bioaccumulazione in pesci e molluschi, con conseguente tossicità per l'uomo e avvelenamento per gli animali. Alcune di queste biotossine – microcistine e β -N-MetilAmmino-L-Alanina (BMAA) – sono in grado di formare un aerosol inodore che nel periodo delle fioriture può raggiungere i territori circostanti il corpo d'acqua (Hu *et al.*, 2020; Garamszegi *et al.*, 2023; Fiore *et al.*, 2020).

Le fioriture possono far accrescere la densità cellulare e la concentrazione tossica nel volgere di ore; durante il loro declino l'acqua può sembrare di nuovo pulita, ma viceversa i livelli di tossine possono essere al massimo. L'incidenza dei sintomi minori (nausea, vomito e diarrea) associati all'esposizione ricreazionale sono molto probabilmente sottostimati poiché una parte dei bagnanti coinvolti, con patologie più gravi, si rivolge ai locali presidi sanitari d'urgenza, la maggior parte si riferisce al medico di famiglia o non si reca affatto dal medico, smaltendo a casa l'intossicazione.

Tutto ciò porta a non conoscere bene l'entità del fenomeno sanitario e del reale impatto sulla popolazione bagnante. A questo si aggiunge l'inesperienza medica dei presidi d'urgenza sulle intossicazioni da tossine algali e sull'epidemiologia relativa, che porta a possibilità di equivoco sulle patologie e mancata assistenza medica adeguata. Tale problema vede la sua soluzione nello sviluppo di sistemi di informazione medica ed epidemiologica, l'istituzione di corsi di

addestramento e l'apertura di siti medici web sulle tossine algali, per condurre inoltre i medici di base verso il concetto di necessità di prevenzione e corretta gestione dell'ecologia acquatica.

Nel corso di una manifestazione di fioriture, i bambini e le persone con patologie devono essere considerati gruppi a rischio.

Una sintetica descrizione delle caratteristiche principali delle cianotossine maggiori più diffuse è data in Tabella 1.

Tabella 1. Principali caratteristiche delle cianotossine-maggiori più frequentemente riportate in letteratura

Gruppo	Caratteristiche	Tossicità acuta	Tossicità cronica
Microcistine nodularine	Peptidi che inibiscono le proteinfosfatasi 1 e 2A	Epatotossicità Patologie respiratorie da aerosol Gastroenterite acuta	Tumori epatici tumori epiteliali tumori del retto colon
Saxitossine	Alcaloidi carbammati neurotossici che bloccano la conduzione dei canali Na ⁺ delle cellule nervose, legandosi al sito 1	Gastroenterite acuta Paralisi Exitus	
Anatossine	Esteri fosfati della N-idrossiguanina ciclica anticolinesterasi irreversibili che mimicano l'effetto acetilcolina depolarizzanti post-sinaptici e quindi bloccanti neuromuscolari	Gastroenterite acuta Paralisi Exitus	Malformazioni e crescita diminuita nei feti di criceto
Cilindrospermopsine	Alcaloidi guanidinici ciclici che agiscono su reni, fegato e timo	Gastroenterite acuta Nefrotossicità Epatotossicità Timotossicità	Mutagenicità Sospetta attività tumorigena
BMAA	Aminoacido non proteico	Neurotossicità	Correlazione con alta incidenza di SLA/PDC Neurotossicità sinergica di BMAA e mercurio

SLA/PDC: sclerosi laterale amiotrofica/complesso Parkinsonismo-demenza.

Va tenuto inoltre presente che non tutte le specie tossiche sono state individuate, e non tutte le tossine scoperte. Nuove acquisizioni in merito sono periodicamente all'attenzione scientifica, come anche nuove segnalazioni in aree geografiche ritenute indenni. Ad esempio in Italia, nel corso di dieci anni (1993-2003) le segnalazioni di fioriture algali si sono triplicate, e all'interno di queste le segnalazioni di fioriture tossiche sono state mediamente quintuplicate.

Le biotossine non sono monoproduzioni, ma sono assai spesso prodotti comuni a molte specie, ad esempio: l'anatossina-a è prodotta da molte specie dei generi *Anabaena*, *Oscillatoria*, *Aphanizomenon* e *Planktothrix*; le microcistine sono prodotte da *Microcystis aeruginosa*, *M. viridis*, *M. botrys*, *Oscillatoria limosa*, *Anabaena flos-aquae*, *A. lemmermannii*, *A. circinalis*, *Planktothrix agardhii*, *P. rubescens*, *P. mougeotii*, varie specie di *Nostoc*, *Anabaenopsis milleri*, *Haphalosiphon hibernicus* e *Gleotrichia* sp.; le cilindrospermopsine sono prodotte da

Cylindrospermopsis raciborskii, *Aphanizomenon ovalisporum*, *Aph. flos-aquae*, *Aph. gracile*, *Umezakia natans*, *Anabaena bergii*, *A. lapponica*, *Raphidiopsis curvata* e *Lyngbya wollei*.

Le microcistine, in particolare, sono peptidi ciclici composti da 7 aminoacidi, idrofobici, con molte varianti strutturali (più di 200 microcistine sono state isolate e caratterizzate in tutto il mondo). Le microcistine sono presenti in acque dolci, salmastre ma anche marine (caso di avvelenamento epatico in salmone allevato in reti).

Il rapporto delle singole varianti di microcistine in un solo ceppo dipende dal tempo, dall'intensità luminosa e dalla temperatura: ad esempio per la crescita *Planktothrix* spp. preferisce intensità luminosa bassa, *Anabaena* spp. preferisce intensità luminosa moderata. Alto e basso pH favoriscono la produzione di tossine.

Oltre e contemporaneamente alle microcistine, i cianobatteri producono essenzialmente quattro gruppi di tossine (Welker & von Dohren 2006):

- peptidi contenenti il gruppo Ahp,
- peptidi lineari,
- anabaenopeptine,
- aeruginosine,

a cui col tempo si sono aggiunte:

- aeruginosidi,
- microginine,
- microviridine,
- cianopeptoline,
- planktopeptine,
- largammidi,
- oscillamidi,
- micropeptine.

il tutto insieme alle altre tossine maggiori anatoxina-a, cilindrospermopsine e analoghi della saxitossina.

Le microcistine e le cilindrospermopsine sono molto stabili in acqua e resistenti alla bollitura; in natura si degradano lentamente, più velocemente alla luce del sole che ai raggi ultravioletti (UV); inoltre le fioriture spiaggiate che si seccano al sole possono contenere alti livelli di microcistine per mesi.

I cianobatteri producono spesso durante il loro ciclo di vita, senescenza e decomposizione dei composti di sapore e odore sgradevoli, come la geosmina e il 2-metilisoborneolo (Graham *et al.*, 2010; Jüttner *et al.*, 2007). In genere non si ritiene che di per sé questi composti odorosi presentino gravi rischi per la salute, ma la loro potenziale tossicità è stata poco studiata (Burgos *et al.*, 2014).

È importante sottolineare che essi possono indicare la necessità di prevenire l'esposizione umana e animale ad un'acqua che può contenere anche cianotossine potenzialmente letali (Graham *et al.*, 2010).

Le fioriture di cianobatteri hanno avuto un impatto negativo sulla salute umana e animale per migliaia di anni. Tuttavia, le segnalazioni di malattie umane e animali o decessi associati a fioriture di cianobatteri nocivi tendono ad essere studiati e segnalati separatamente.

Di conseguenza, i professionisti che lavorano nel campo della salute umana o animale non sempre comunicano tra loro i risultati relativi a questi eventi. In Figura 1 è illustrata la produzione diversificata di microcistine e altre cianotossine nelle fioriture analizzate in invasi eutrofizzati di quasi tutte le regioni italiane.

Utilizzando il concetto di *One Health*, quindi di salute unica derivante dall'integrazione e collaborazione tra discipline sanitarie, in un lavoro del 2015 (Hilborn *et al.*, 2015) è stata rivista tutta la letteratura esistente per scoprire dove malattie e decessi di animali associati a fioriture tossiche siano serviti come eventi sentinella per avvertire dei potenziali rischi per la salute umana.

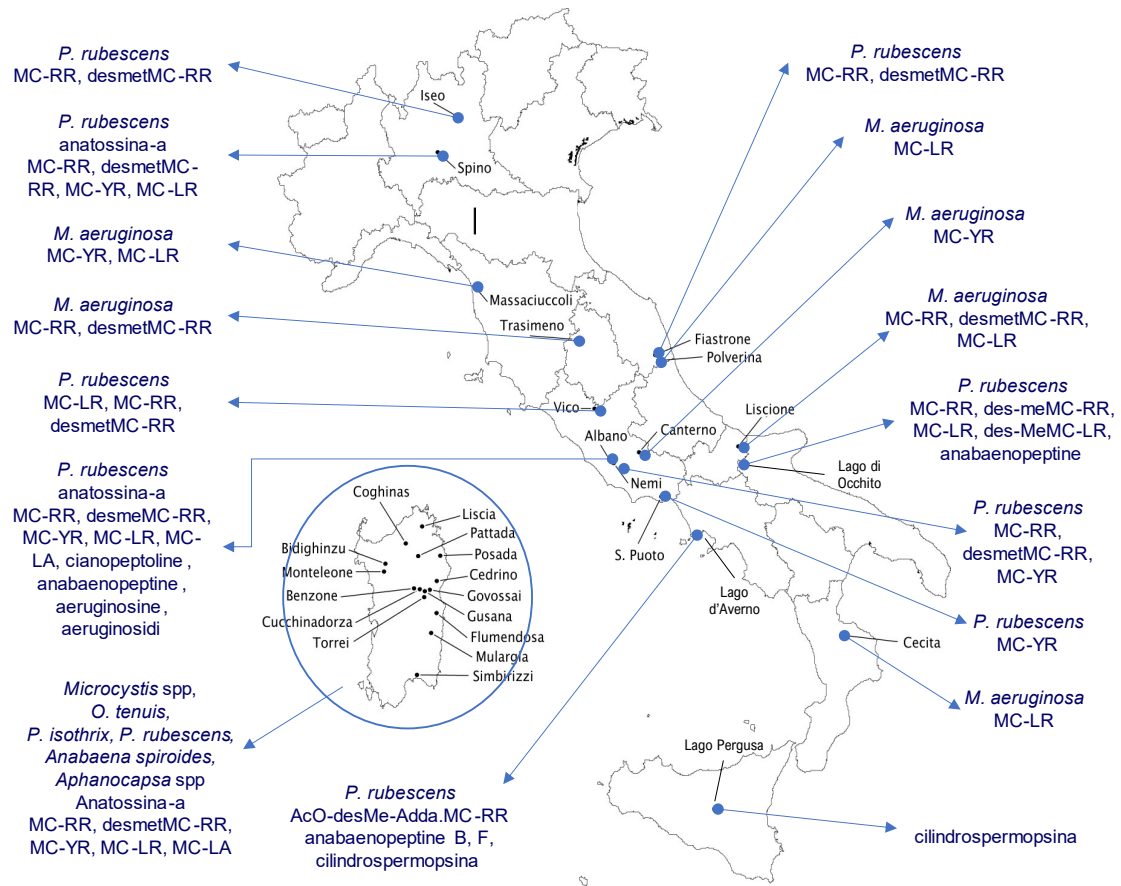


Figura 1. Cianobatteri causa di fioriture tossiche in vari laghi italiani e tipi di cianotossine prodotti

È stato rilevato che le malattie o i decessi di bestiame, cani, pesci, sono tutti eventi utili a segnalare un potenziale rischio per la salute umana dovuto a fioriture tossiche. Un monitoraggio efficiente delle condizioni ambientali e della salute degli animali in un quadro *One Health* può fornire avvertimenti vitali dei rischi per la salute umana associati a fioriture di cianobatteri tossici.

EFFETTI DELLE CIANOTOSSINE SULLA SALUTE DEGLI ANIMALI

Era l'anno 1672 quando il mercante-naturalista inglese Christopher Kirkby pubblicava un articolo sulla rivista scientifica *Philosophical Transactions of the Royal Society* nel quale riportava un singolare fenomeno osservato in occasione di un suo viaggio: la superficie del lago Tucholskie (nei pressi di Danzica, nell'attuale Polonia) si era colorata di un verde brillante tendente al giallo per via di una "infiorescenza filamentosa" e gli animali domestici che vi si abbeveravano morivano avvelenati.

Quella di Kirkby è ritenuta la prima testimonianza scientifica di un *Harmful Algal Bloom* (HAB), o fioritura algale potenzialmente dannosa per l'uomo e le sue attività.

Le fioriture tossiche e le relative conseguenze negative sulla salute degli animali associati sono state registrate per oltre 180 anni; il primo rapporto pubblicato che si ritiene documenti una fioritura dannosa di cianobatteri fu quello di Hald al governo danese nel 1833. Hald descrisse la morte di bovini e pesci associata a laghi "malati" in cui del materiale verde copriva la superficie dell'acqua. Il materiale della fioritura non era caratterizzato. Hald scrisse di non sapere se la sostanza verde fosse causata da piante acquatiche, insetti o minerali (Moestrup, 1996).

La maggior parte delle prime segnalazioni di decessi di animali associati a fioriture dannose erano circostanziali. Inizialmente si sospettava che le acque fossero dannose a causa della vicinanza temporale e spaziale di animali morti o morenti osservati dentro e intorno a una fioritura. Sebbene la tossicità di questi materiali "vegetali" acquatici sia stata ipotizzata dall'osservazione delle morti animali ad essi associate, gli organismi tossigeni e i principi tossici stessi non venivano caratterizzati.

Francis è stato il primo a indagare scientificamente sugli effetti tossici di una fioritura cianobatterica (Francis, 1878). Dopo la morte di massa del bestiame intorno al lago Alexandrina in Australia, somministrò a una pecora un campione del materiale di fioritura di *Nodularia spumigena* dal lago. Confrontò quindi i risultati dell'autopsia dell'animale esposto sperimentalmente con le pecore che erano morte in seguito all'esposizione naturale alla fioritura e concluse che i cianobatteri erano la fonte degli effetti tossici.

I cianobatteri tossici possono influire negativamente sulla fauna selvatica, sul bestiame e sugli animali da compagnia.

Schwimmer e Schwimmer (1968) hanno raccolto e riassunto oltre 65 eventi di mortalità della fauna selvatica, del bestiame e degli animali domestici associati ai cianobatteri nel periodo 1878-1960. Morte di animali associate a cianobatteri dannosi sono state segnalate in Europa, Nord America, Sud America, Australia, Africa e Asia (Francis, 1878; Porter *et al.*, 1886; Steyn, 1945; Gunn *et al.*, 1992; Matsunaga *et al.*, 1999; Chellappa *et al.*, 2000).

Stewart *et al.* (2008) hanno fornito una revisione selettiva delle segnalazioni pubblicate di eventi di morbilità e mortalità di animali associate a cianobatteri in tutto il mondo, con studi di casi rappresentativi di decessi di bestiame, animali da compagnia e fauna selvatica.

Segnalazioni di decessi di bestiame a seguito di esposizioni a cianobatteri sono state riportate da ogni continente abitato e hanno coinvolto ruminanti, maiali, cavalli, pollame, pesci allevati e persino api mellifere (Gillam, 1925; May *et al.*, 1973; Zimba *et al.*, 2000; Jewel *et al.*, 2003; Singh *et al.*, 2014).

Il bestiame che ha accesso a stagni agricoli e porzioni di laghi può essere a rischio di esposizione durante una fioritura, specialmente quando le fioriture superficiali spinte dal vento si accumulano nel sito di accesso all'acqua degli animali. Lo straripamento di materiale di fioritura

dagli stagni delle fattorie, che contamina il pascolo degli animali può anche essere una fonte di avvelenamento per il bestiame (Galey *et al.*, 1987).

I segni *ante mortem* di intossicazione variano e dipendono dalle cianotossine, dalla dose e dai tempi di esposizione, dagli interventi terapeutici impiegati e dalle caratteristiche individuali degli animali esposti. Gli effetti acuti spesso includono: ipersalivazione, agitazione, anoressia, membrane mucose pallide, debolezza, dispnea, decubito, depressione, atassia, diarrea, tremori muscolari e fascicolazioni, convulsioni, cecità apparente e morte improvvisa (McLeod, 1952; Codd *et al.*, 1985; Beasley *et al.*, 1989).

Gli uccelli possono mostrare debolezza e segni neurologici come atassia e collo iperesteso (opistotono) prima della morte. I cianobatteri sono stati associati a eventi di mortalità di massa nel pesce gatto e nella carpa allevati negli stagni; le microcistine nell'acqua erano accompagnate da segni clinici di malattia e lesioni macroscopiche nel fegato (Zimba *et al.*, 2000; Jewel *et al.*, 2003; Singh *et al.*, 2014). A causa dei residui di microcistine, questi ultimi autori hanno messo in guardia contro il consumo da parte dell'uomo dei tessuti di pesci contaminati.

Le segnalazioni di intossicazioni e decessi di animali da compagnia associati a cianobatteri hanno coinvolto più frequentemente i cani.

È stato osservato che i cani consumano le fioriture di cianobatteri che si accumulano vicino alla riva, bevono acqua contaminata e leccano il materiale della fioritura dal loro pelo dopo aver nuotato (Beasley *et al.*, 1989). Un recente riepilogo delle morti di cani associate a cianobatteri negli Stati Uniti raccoglie oltre 100 rapporti negli ultimi 80 anni (Codd *et al.*, 1992).

La frequenza di segnalazione di questi eventi è notevolmente aumentata dagli anni Settanta del secolo scorso, tuttavia, i *bias* di segnalazione, attribuzione e rilevamento sono stati tutti fattori che hanno influenzato il numero di eventi confermati come associati ai cianobatteri.

Le morti di gatti invece sono raramente segnalate (McLeod, 1952). Gli effetti acuti tra gli animali da compagnia includono: vomito, diarrea, salivazione abbondante, debolezza, convulsioni, emorragie e morte improvvisa (Corkil *et al.*, 1989; Hamil *et al.*, 2001).

Le morti di animali selvatici associate a fioriture tossiche di cianobatteri d'acqua dolce sono comunemente segnalate, ma indubbiamente molte si verificano e non vengono segnalate a causa della mancanza di osservazione dell'evento da parte dell'uomo. Diversi tipi di vertebrati possono essere danneggiati, dai pesci agli uccelli ai mammiferi (Olsen *et al.*, 1951; Rose *et al.*, 1953; Eriksson 1986). In alcuni casi non è sempre possibile attribuire le morti della fauna selvatica a cianobatteri dannosi perché quando vengono trovati gli animali, i corpi sono troppo decomposti per analisi patologiche e tossicologiche affidabili.

I pesci e gli uccelli acquatici corrono un rischio particolarmente elevato di effetti dannosi associati ai cianobatteri e sono stati segnalati eventi di mortalità di massa nella maggior parte dei continenti (Steyn, 1945; Matsunaga, 1999; Rose, 1953; Skulberg *et al.*, 1984; Mancini *et al.*, 2010).

Le fioriture di cianobatteri possono avere effetti negativi diretti e indiretti su pesci e uccelli acquatici: l'intossicazione può verificarsi dopo l'esposizione diretta a cianobatteri o cibo e acqua contaminati da cianotossine; gli effetti indiretti delle fioriture di cianobatteri includono una diminuzione dell'ossigeno disciolto e la proliferazione del *Clostridium botulinum* (Bossenmaier 1954). Grandi eventi di mortalità si sono verificati quando gli uccelli sono stati avvelenati dalla tossina botulinica in ambienti acquatici (Keymer *et al.*, 1972; Murphy *et al.*, 1999).

Le cianotossine si accumulano negli organismi acquatici come phytoplankton, zooplankton, gasteropodi, copepodi, larve di granchio, molluschi (epatopancreas), crostacei (epatopancreas e muscolo), pesci (fegato e muscolo); e viaggiano così lungo la catena alimentare delle acque dolci (Sotton *et al.*, 2015).

L'irrigazione con acqua contaminata può causare la presenza di cianobatteri e l'accumulo di cianotossine in vegetali, come lattuga (nelle foglie), rapa, semi di riso, ecc.; l'ingestione di

alimenti o vegetali coltivati con acqua di irrigazione contaminata da cianobatteri e cianotossine rappresenta un problema per la salute dei consumatori (Codd *et al.*, 1999; Soares *et al.*, 2004; Chen *et al.*, 2004).

Le vie di contaminazione nei pesci comprendono l'ingestione e assorbimento attraverso l'epitelio branchiale (Ernst *et al.*, 2006). Gli organi bersaglio principali sono fegato, reni e branchie, con patologie causate dall'inibizione delle PP (*Protein Phosphatase*, protein fosfatasi), effetti sullo sviluppo degli stadi giovanili e cambiamenti nel comportamento (Baganz *et al.*, 2004; Malbrouck & Kestermont, 2006).

La tossicità delle microcistine nei pesci dipende dal bilancio tra accumulo e metabolismo, la capacità di detossificazione per mezzo della via glutatione-S-transferasi è specie-specifica, così come la sensibilità alle tossine (Cazenave *et al.*, 2006).

La concentrazione nei tessuti indica che anche il consumo del tessuto muscolare di pesci contaminati può costituire un rischio per la salute umana.

La concentrazione nei pesci è anche una diretta conseguenza di diversi fattori, la cui variazione può essere responsabile dei risultati dissimili ottenuti negli studi su campo.

Nei nostri studi abbiamo rilevato che le misurazioni con ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) delle microcistine totali nell'acqua sono significativamente più alte se, invece di analizzare il campione intero, si quantificano separatamente la tossina extracellulare e quella intracellulare, sommando poi i risultati (Bruno *et al.*, 2012).

Concentrazioni elevate di tossina possono essere rilevate anche in presenza di basse quantità di cellule, perché il rilascio in acqua avviene durante la senescenza della fioritura e la lisi cellulare (Wood *et al.*, 2006). Quindi, spesso la sola conta al microscopio delle cellule non dà una indicazione attendibile della quantità di tossina nell'acqua.

La presenza di microcistine nei tessuti di fauna ittica pregiata implica anche effetti tossici esercitati durante la crescita e il normale sviluppo degli individui, che in queste condizioni presentano stock ittici con peso medio ridotto e minore adattabilità (Ernst *et al.*, 2006; Smith & Haney, 2006).

EFFETTI DELLE CIANOTOSSINE SULLA SALUTE UMANA

La salute umana può essere influenzata negativamente da cianobatteri produttori di tossine provenienti da molte fonti e attraverso molteplici vie di esposizione.

I focolai di maggiore impatto di intossicazioni e decessi associati a cianobatteri sono stati segnalati quando pazienti che necessitavano di emodialisi sono stati esposti direttamente a cianotossine per via endovenosa tramite dialisi preparata da acqua contaminata (Jochimsen *et al.*, 1998, Soares *et al.*, 2006). Questa via di esposizione alle cianotossine ha causato epatite tossica, danni multiorgano e morte (Jochimsen *et al.*, 1998; Pouria *et al.*, 1998; Soares *et al.*, 2006; Hilborn *et al.*, 2013).

Le persone vengono più frequentemente esposte ai cianobatteri nocivi attraverso acqua contaminata per via orale, dermica e occasionalmente per esposizione per via inalatoria a comunità microbiche acquatiche contenenti cellule cianobatteriche e miscele di cianotossine durante attività ricreative su o in acque superficiali non trattate (Turner *et al.*, 1990; Rapala *et al.*, 2005; Stewart *et al.*, 2006; Giannuzzi *et al.*, 2011; Hilborn *et al.*, 2014). Occasionalmente, queste esposizioni hanno provocato una grave compromissione respiratoria caratterizzata da polmonite e sindrome da distress respiratorio (Turner *et al.*, 1990; Giannuzzi *et al.*, 2011).

Gli effetti a breve termine causati dalle microcistine comprendono gastroenterite (anche periodica), nausea, vomito, disturbi visivi, dolori muscolari, reazioni allergiche, congiuntivite, dermatiti, ulcerazioni alla bocca, inibizione delle PP-1 e PP-2A, che causa iperfosforilazione delle proteine cellulari e distruzione di importanti meccanismi cellulari, danni strutturali e funzionali al fegato da cui epatotossicità e nefrotossicità, acuta e cronica.

Le microcistine agiscono inoltre da promotori tumorali, raddoppiano il rilascio di insulina nelle cellule RINm5F di ratto, deprimono la sintesi di progesterone nelle cellule del corpo luteo di ratto, diminuiscono la produzione di aldosterone nelle cellule ZG della corteccia di ratto, diminuiscono l'assorbimento di ferro nei reticulociti di coniglio, causano aumento fino al 28% della aderenza primaria nei leucociti polimorfonucleati di uomo, deprimendo l'attività immunitaria, causano apoptosi nei linfociti umani, inducono cancro del colon in topi inizializzati.

Le intossicazioni di massa più famose rilevate sono state quelle dovute al consumo di acqua contaminata da fioriture tossiche, causate in Brasile dall'eutrofizzazione dell'invaso creato dalla diga di Itaparica (Bahia), con 2.000 casi di gastroenterite, di cui 88 mortali (vecchi, bambini, adulti defedati), e l'uso di acqua contaminata nel liquido di dialisi dell'ospedale di Caruaru nel Pernambuco, con 117 casi di avvelenamento, di cui 65 mortali.

Effetti di intossicazione meno gravi includono febbre, altre malattie respiratorie, sintomi di allergia respiratoria e cutanea e sintomi dermatologici, gastrointestinali, neurologici, otici e oculari (Rapala *et al.*, 2005; Stewart *et al.*, 2006; Hilborn *et al.*, 2011; Heise *et al.*, 1949; Cohen *et al.*, 1953; Pilotto *et al.*, 1977; Billings *et al.*, 1981, Soong *et al.*, 1992; Walker *et al.*, 2008, Levesque *et al.*, 2014).

Livelli tossici misurati in diversi Paesi hanno rilevato l'insorgere di effetti acuti tra 0,1 e 0,5 µg/L di microcistine nell'acqua potabile (Finlandia, 1989) e fino a 0,82 µg/L in Svezia nel 1994 (Chorus, 2001), con effetti cronici da assunzione di 2,2-3,9 µg/giorno/adulto e 0,4-2,0 µg/giorno/bambino in Cina (Chen *et al.*, 2009).

Il primo caso europeo di contaminazione periodica della rete acqueduttale è stato documentato a Riga.

Questa città, capitale della Lettonia, è circondata da molti laghi resi eutrofici dai numerosi scarichi di acque reflue domestiche e industriali. Uno di questi, il lago Mazais Baltezers, è utilizzato per la ricarica artificiale delle acque sotterranee (acquifero quaternario) attraverso bacini di infiltrazione. La qualità dell'acqua di questo lago è fondamentale in quanto le acque sotterranee vengono utilizzate come fonte di acqua potabile, ma alla fine dell'estate importanti fioriture cianobatteriche tossiche si verificano in questo lago, con presenza di microcistina-LR (MC-LR).

Le tossine sono state analizzate in campioni di acque superficiali e in campioni di acqua potabile per valutare l'efficienza di depurazione degli strati geologici attraversati dalle falde ricaricate.

Uno studio di Eynard *et al.*, (2000) ha dimostrato che il lago Mazais Baltezers era vulnerabile a causa delle attività umane e la qualità dell'acqua poteva variare rapidamente a causa dei cianobatteri, la contaminazione da microcistine rilevata arrivava fino a 250 ng/L nelle acque di falda intorno ai laghi usati come serbatoi idrici, e fino a 1470 ng/L nelle stazioni di pompaggio.

Il suolo di quest'area non era sufficientemente efficiente per proteggere le acque sotterranee e l'acqua potabile dalle tossine durante il periodo di fioritura (agosto-settembre) ed è sembrato che le tossine non fossero degradate nel suolo, il che ha creato motivo di preoccupazione poiché il consumo di livelli subacuti può risultare dannoso per la salute umana.

Le concentrazioni di tossine rilevate hanno indicato che la fonte d'acqua avrebbe dovuto essere monitorata e che avrebbero dovuto essere introdotte misure per controllare le fioriture e rimuovere le tossine dall'acqua.

Nelle microcistine la curva dose-risposta è ripida: il danno acuto si manifesta appena viene raggiunta la soglia; la forma lineare (prodotto della rottura o precursore) è ancora tossica, anche se 100 volte meno tossica a paragone della tossina ciclica.

L'esposizione professionale a cianobatteri dannosi è stata segnalata dopo un lavoro di routine su un corpo idrico superficiale accidentalmente contaminato, in relazione all'indagine su una fioritura di cianobatteri e in seguito a un'indagine sulle malattie e sui decessi animali associati ai cianobatteri (Stewart *et al.*, 2006).

Le microcistine inducono l'attivazione ad alti livelli dei protooncogeni c-fos, c-jun e c-myc, e attraverso l'inibizione delle proteinfosfatasi per mezzo di dosi subacute, causano anche l'inattivazione degli enzimi riparatori del DNA. Combinata all'azione di un mutageno, o da sola, questa attività può promuovere lo sviluppo di alterazioni neoplastiche, attivando la crescita tumorale.

L'acqua potabile contaminata da cianobatteri dannosi è stata associata a danni al fegato e ai reni (Falconer *et al.*, 1983; Byth *et al.*, 1980) con manifestazioni gravi, ricoveri prolungati e decessi (Byth *et al.*, 1980; Teixeira *et al.*, 1993; Hawkins *et al.*, 1985).

Sono stati segnalati effetti acuti sulla salute come gastroenterite, dolori muscolari e dermatiti associati all'uso domestico di acqua potabile contaminata (Levesque *et al.*, 2014; El Saadi *et al.*, 1995).

Se i sistemi municipali sono contaminati, un gran numero di persone può essere esposto e ammalarsi (Tisdale *et al.*, 1931; Veldee *et al.*, 1931; Lippy *et al.*, 1976; Bourke *et al.*, 1983; Annadotter *et al.*, 2001).

L'incidenza tumorale da presenza di microcistine nelle acque potabili è stata indagata da diversi gruppi di ricerca in tutto il mondo, a partire dal 1996 (Ueno *et al.*, 1996) per la correlazione tra tumore epatico primario e consumo di acqua contaminata con microcistine da invasi superficiali e pozzi con profondità < 200 m, da Fleming *et al.* (2002) per aumentato rischio di carcinoma epatico primario in Florida per acqua da acquedotti non trattati, da Zhou *et al.* (2002) nella città di Haining per l'incidenza di cancro colon-rettale 7 volte superiore per consumo di acqua da fiume o lago rispetto a quella da rubinetto o da pozzo, da Svircev *et al.* (2009) per l'aumentata incidenza di carcinoma epatico primario in Serbia da consumo di acqua da acquedotti

non trattati e da Gorham *et al.* (2020) sempre sull'aumentata incidenza di epatocarcinoma in città dell'Ohio servite da acque potabili provenienti da fonti contaminate da cianobatteri.

Sempre in Cina il distretto di Qi-Dong, dove l'incidenza rilevata di carcinoma epatico era di 8 volte superiore a quella di zone dove viene consumata acqua di pozzo, e non di stagni o laghetti, è stato per trentuno anni un terreno di sperimentazione nella prevenzione territoriale per riuscire con successo a diminuire il tasso di incidenza tumorale agendo con vaccinazioni di massa contro l'epatite B, il cambio di abitudini alimentari per bloccare l'esposizione alle aflatossine e la depurazione delle acque potabili, oltre che il cambio delle loro fonti di approvvigionamento (Chen *et al.*, 2019).

Inoltre, è stata documentata anche l'esposizione involontaria tramite inalazione di cianotossine durante attività su o in acque contaminate (Genitsaris *et al.*, 2011).

Per quanto riguarda l'esposizione tramite attività ricreative, numerose sono le segnalazioni in tutto il mondo.

A Saskatchewan, Canada, 10 bambini si sono ammalati di diarrea dopo aver nuotato in un lago ricoperto di cianobatteri. Cellule di *Anabaena* furono trovate nelle feci di un bambino (Dillenberg & Dehnel, 1960). Da allora è stato dimostrato che *Anabaena* (molti dei quali ora appartengono al genere *Dolichospermum*) è un importante produttore di microcistine in Canada (Winter *et al.*, 2011).

Nel Regno Unito, 10 reclute dell'esercito su 18, durante un'esercitazione militare in un bacino con una fioritura di *Microcystis aeruginosa* hanno riportato dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, mal di gola, tosse secca, vesciche alla bocca e mal di testa.

Due sono stati ricoverati in ospedale e hanno sviluppato una polmonite atipica. Gli enzimi sierici indicativi di danno epatico erano elevati. Le MC-LR sono state identificate nel materiale della fioritura (Pearson *et al.*, 1990).

In Argentina nel 2007 si è verificata un'intossicazione acuta causata da una fioritura di cianobatteri produttori di microcistine in acque utilizzate a scopo ricreativo (Giannuzzi *et al.*, 2011). Un ragazzo di 19 anni ha avuto il bagno in una fioritura di *Microcystis* per almeno 2 ore. Una concentrazione di 48,6 µg/L (microcistine totali legate alle cellule e libere) è stata rilevata nell'acqua entro 4 ore dall'esposizione. Alcune ore dopo l'esposizione, il paziente ha manifestato febbre, nausea e dolore addominale ed è stato ricoverato in un centro medico. Inizialmente è stato riscontrato che soffriva di ipossiemia e insufficienza renale con conta piastrinica ridotta e aumento dei leucociti, ma entro 3 giorni dal ricovero hanno sviluppato segni di danno epatico – aumento di aspartato aminotransferasi (AST), alanina aminotransferasi (ALT) e Gamma Glutamil Transferasi (GGT), ma bilirubina e fosfatasi alcalina (ALP) normali. I test per HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), virus Epstein-Barr, *Chlamidia pneumoniae* e *Mycoplasma* erano negativi. Il paziente è guarito completamente dopo 20 giorni.

A Montevideo, in Uruguay, un bambino di 20 mesi è stato ricoverato in ospedale in seguito a ripetuti episodi di esposizione ricreativa a fioriture di *Microcystis* contenenti microcistine fino a 8200 µg/L (Vidal *et al.*, 2017). Il bambino nell'arco di 5 giorni aveva sviluppato affaticamento e ittero prima di essere ricoverato in terapia intensiva. ALT, AST e bilirubina sierica erano elevati. Il paziente è risultato negativo a: virus dell'epatite A, B e C; virus Epstein-Barr; e citomegalovirus. La diagnosi iniziale era un'epatite autoimmune di tipo II, ma il paziente non rispondeva agli immunosoppressori (metilprednisolone e ciclosporina). Venti giorni dopo il ricovero è stato eseguito un trapianto di fegato, a seguito del quale il bambino si è ripreso. L'esame istopatologico del fegato asportato ha mostrato un esteso danno epatocellulare, emorragia e rigenerazione nodulare senza infiammazione. È stato riscontrato che un estratto metanolico di un campione di 20 g di fegato conteneva MC-LR a 2,4 ng/g e [D-Leu1]MC-LR a 75,4 ng/g.

Zhou (2002) ha riferito che l'uso di riserve di acqua potabile contaminate da microcistine era associato a tassi più elevati di cancro del colon-retto nelle popolazioni umane in alcune parti della

Cina. Queste rilevazioni sono state confermate dallo studio epidemiologico di Gorham *et al.*, (Gorham *et al.*, 2020) sulle fonti di approvvigionamento idrico di cinque grandi città in Ohio.

Il trattamento convenzionale dell'acqua potabile che comporta filtrazione, flocculazione e disinfezione riduce, ma non sempre elimina, i cianobatteri e le cianotossine; sono necessari metodi più sofisticati per ridurre a concentrazioni accettabili le cianotossine nell'acqua potabile in uscita (Westrik *et al.*, 2010). Tuttavia, i processi di trattamento dell'acqua potabile possono essere comunque compromessi o resi inefficaci quando grandi quantità di biomassa cianobatterica entrano nella presa alla fonte dell'acqua.

Alcuni rischi per la salute umana scarsamente caratterizzati includono anche la ripetuta esposizione volontaria a cianotossine attraverso l'ingestione di cianobatteri come cibo o come integratori (Carmichael *et al.*, 1980; Bruno *et al.*, 2006; Westrik *et al.*, 2010), sono state infatti registrate anche contaminazioni di prodotti alimentari per la salute (integratori a base di alghe) e di cosmetici, come conseguenza della contaminazione accidentale del liofilizzato di *Aphanizomenon flos-aquae* con cianobatteri produttori di microcistine (*M. aeruginosa*). Nel 1996 un monitoraggio effettuato negli Stati Uniti rivelò che il 97% dei campioni di questo tipo erano contaminati da microcistine.

L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) ha stabilito nel 2010 che la promozione dei tumori epatici da parte di queste tossine è plausibile (WHO-IARC, 2010).

Diversamente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO), che ha proposto nel 1999 (Chorus & Bartram, 1999) e mantenuto successivamente un unico valore soglia (*Tolerable Daily Intake*, TDI) di 0,04 µg/kg, la *U.S. Environmental Protection Agency* (US EPA) dal novembre 2006 ha proposto un TDI per scongiurare l'effetto acuto di 0,006 µg/kg, e un valore soglia per scongiurare l'effetto cronico di 0,003 µg/kg (US EPA, 2006).

La stessa US EPA nel 2015 ha fissato il limite medico per un massimo di 10 giorni di assunzione, cioè il livello massimo di assunzione consentito, considerato protettivo per effetti avversi non carcinogenici (*Ten-day Health Advisory*), a 0,3 µg/L per gli infanti e a 1,6 µg/L per tutti gli altri, compresi gli adulti (US EPA, 2015).

IMPATTO ECONOMICO DELLE FIORITURE ALGALI: UN ASPETTO DA NON SOTTOVALUTARE

Gli episodi di fioriture algali dannose (HAB) rappresentano un rischio naturale per le acque dolci e marine e le loro manifestazioni sono correlate ad un impatto significativo sui sistemi socio-economici e la salute umana.

Milioni di persone in tutto il mondo necessitano e dipendono dall'acqua dolce o acqua marina per ottenere risorse e servizi la cui disponibilità è strettamente necessaria dipendente dalla protezione dei corpi idrici. L'impatto dei cambiamenti climatici e i fattori antropici interagiscono in sinergia per influenzare negativamente l'ambiente acquatico causando alterazioni delle loro proprietà fisiche, chimiche e biologiche. Questi cambiamenti potrebbero avere implicazioni socioeconomiche significative e tra i principali settori interessati figura quello della gestione e monitoraggio della salute pubblica, della pesca commerciale.

Gli episodi di HAB sono caratterizzati da una rapida proliferazione della popolazione algale o da produzione di tossine nocive. L'impatto biologico degli HAB comprende la mortalità dei pesci, contaminazione dei frutti di mare e malattie negli esseri umani derivanti dal consumo di prodotti contaminati crostacei o pesci.

Tutti questi fenomeni sono responsabili di effetti economici diretti o indiretti impatti delle manifestazioni di HAB. Gli impatti diretti includono la perdita di entrate nel settore marittimo affari causati dalla chiusura dei molluschi, costi per cure mediche per casi di malattia in esseri umani, spese per rimuovere le alghe dall'acqua o i pesci morti dalle spiagge e costi di investimento nella prevenzione e nel monitoraggio delle HAB.

Gli effetti indiretti comprendono la significativa riduzione del flusso turistico verso le zone colpite da HAB, la perdita di entrate da imprese che servono il settore alberghiero, una diminuzione dell'uso ricreativo di laghi, mare e oceani e anche un aumento della spesa dei residenti.

Ad oggi, non molti studi hanno affrontato in modo specifico gli effetti economici delle fioriture algali in particolare quando gli HAB sono causati da cianobatteri.

In un rapporto della Commissione europea del 2016, sono stati esaminati gli effetti socioeconomici causati dalle fioriture tossiche (Sanseverino *et al.*, 2016).

In questo rapporto, gli effetti socioeconomici causati dalle HAB sono raggruppati in quattro principali ambiti:

1. impatto sulla salute umana;
2. impatto sulla pesca;
3. impatto su turismo e attività ricreative;
4. costi di monitoraggio e gestione.

La Figura 2 mostra nel dettaglio quali effetti socioeconomici sono prodotti dalle fioriture algali tossiche.

Uno studio pubblicato nel 1995 ha mostrato l'impatto economico delle malattie legate alle tossine nell'industria del Canada (Todd, 1995). Questo studio si è concentrato sulla valutazione dei costi sociali, definiti come la somma delle spese mediche (cure e accertamenti medici) e delle spese individuali (perdita di salario, perdita di ferie, tempo e trasporto dei pazienti in ospedale).

I casi annuali segnalati sono stati 525 e il costo annuale delle malattie è stato complessivamente stimato a 670.000 dollari.



Figura 2. Impatto economico delle fioriture algali tossiche

Un primo sforzo per raccogliere dati sulle perdite economiche causate dagli HAB negli Stati Uniti è stato fatto in un rapporto focalizzato sul periodo tra il 1987 e il 1992 (Hoagland *et al.*, 2002). Da una revisione della letteratura combinata con l'opinione degli esperti degli stati costieri e con i calcoli eseguiti dagli autori, si è potuta quantificare una spesa di 20 milioni di dollari all'anno per la salute pubblica a causa di avvelenamenti da frutti di mare, circa il 42% del totale della spesa media a livello nazionale.

Un altro studio ha analizzato le spese per malattie respiratorie come polmonite, bronchite e asma, legate alla comparsa della fioritura di *Karenia brevis* nel Paese di Sarasota (Florida) (Hoagland *et al.*, 2009).

La *Karenia brevis* è un'alga marina dannosa responsabile della produzione di neurotossine note come brevetossine.

Le brevetossine possono anche essere incorporate negli aerosol marini e quindi causare danni al sistema respiratorio umano (Fleming *et al.*, 2005).

Nello studio di Hoagland *et al.* (2009), è stato utilizzato un modello statistico per correlare gli episodi di fioritura di *Karenia brevis* con il costo di visite all'apparato respiratorio al pronto soccorso ospedaliero nel periodo di tempo dall'ottobre 2001 al settembre 2006. L'ospedale scelto è stato il Sarasota Memorial, struttura sanitaria situata in prossimità della costa. Hoagland *et al.* hanno mostrato una relazione diretta tra conta delle cellule di *Karenia brevis*, conta dei pollini, epidemie di virus influenzali, visite turistiche e bassa temperatura.

Questi dati sono stati ottenuti sommando i costi dei servizi medici e della perdita di produttività durante il periodo di malattia e moltiplicando il risultato per i giorni di visite ospedaliere.

I costi delle visite al pronto soccorso sono stati valutati in 24 dollari per trattamenti non urgenti, 67 dollari per trattamenti semiurgenti e 148 dollari per trattamenti urgenti.

Si stima che il costo totale delle visite al pronto soccorso sia compreso tra 252 e 1.045 dollari, mentre la perdita di produttività è stata ottenuta determinando una stima di reddito personale medio annuo di 38.589 dollari. Gli autori concludono quindi che la stima del costo annuale delle malattie respiratorie associate alla fioritura della *Karenia brevis* nel Paese di Sarasota variava da 0,02 a 0,13 milioni di dollari, a seconda della gravità della fioritura.

Ancora un recente studio ha analizzato la letteratura e i dati di sorveglianza/monitoraggio al fine di effettuare una stima dell'incidenza annuale e del costo delle malattie marine causate da agenti patogeni marini negli Stati Uniti (Ralston *et al.*, 2011).

La Tabella 2 riporta gli studi appena menzionati che hanno interessato il settore della salute pubblica con la stima del danno economico annuale.

Tabella 2. Stima dell'impatto economico annuale delle fioriture tossiche sulla salute pubblica riportata in letteratura

Autore, anno	Titoli dell'articolo	Sito di studio	Stima del danno economico (in dollari)
Todd, 1995	Estimated costs of paralytic shellfish, diarrhetic shellfish and ciguatera poisoning in Canada	Canada	670.000 milioni
Hoagland <i>et al.</i> , 2002	The economic effects of harmful algal blooms in the United States: estimates, assessment issues, and information needs	USA	20 milioni
Hoagland <i>et al.</i> , 2009	The costs of respiratory illnesses arising from Florida gulf coast <i>Karenia brevis</i> blooms	Sarasota (Florida)	0,02-0,13 milioni
Ralston <i>et al.</i> , 2011	An estimate of the cost of acute health effects from food and water-borne marine pathogens and toxins in the USA	USA	900 milioni

È noto che il consumo di prodotti ittici contaminati dalle tossine e dalle attività ricreative in spiaggia sono le principali cause di avvelenamento negli esseri umani.

Gli autori hanno stimato che l'impatto economico annuale delle malattie di origine marina negli Stati Uniti fosse pari a una cifra nell'ordine di 900 milioni di dollari.

Di questi, una spesa di 350 milioni di dollari è correlata principalmente alle malattie trasmesse dai frutti di mare dovute ad agenti patogeni e tossine marine, 300 milioni di dollari sono stati associati a malattie da frutti di mare ad eziologia sconosciuta e infine 300 milioni di dollari sono stati collegati all'esposizione diretta alla specie *Vibrio* e a 25 malattie gastrointestinali derivanti dalle attività ricreative in spiaggia. Non ci sono invece quantificazioni economiche rispetto agli effetti delle fioriture tossiche.

Fornire informazioni alle persone sulle fioriture tossiche e promuovere i processi di gestione volti a ridurre le manifestazioni sono esempi di misure utili per contenere gli impatti negativi

associati alle fioriture. È quindi importante garantire una maggiore consapevolezza pubblica degli episodi di HAB e favorire l'efficacia del monitoraggio e della gestione delle fioriture tossiche al fine di riconoscere i fenomeni, comprendere le loro cause, prevederne le manifestazioni e mitigarne gli effetti.

STRATEGIA DI GESTIONE DELLE CIANOTOSSINE: L'ESEMPIO DEGLI STATI UNITI D'AMERICA

Eventi dannosi di fioriture algali possono derivare dalla rapida crescita, o fioritura, di organismi fotosintetizzanti in corpi naturali di acqua dolce, salmastra e salata. Questi eventi possono essere esacerbati dall'inquinamento da nutrienti (es. fosforo), dal riscaldamento delle acque e da altri effetti del cambiamento climatico, e avere un impatto negativo sulla salute dell'uomo, degli animali e dell'ambiente danneggiando le economie locali (Roberts *et al.*, 2020).

Gli eventi di proliferazione algale nociva negli Stati Uniti che preoccupano la salute pubblica sono incentrati su un sottoinsieme di fitoplancton: diatomee, dinoflagellati e cianobatteri.

Nel periodo 2016-2018 un totale di 18 Stati ha segnalato volontariamente 421 eventi di proliferazione algale dannosa, la maggior parte dei quali (88%) è stata classificata come confermata. Questi eventi si sono verificati prevalentemente nel periodo maggio-ottobre (98%), con un picco a luglio (27%). La maggior parte (90%) degli eventi di proliferazione algale dannosa segnalati si è verificata in corpi d'acqua dolce.

Meno della metà di tutti i rapporti (39%) indicava che era stata osservata una schiuma visibile.

I test di laboratorio per 372 (88%) eventi dannosi di fioritura algale sono stati eseguiti su campioni di acqua (98%), alghe o cianobatteri (7%) o campioni di alimenti (1%).

I motivi per i test includevano attività di monitoraggio ambientale (79%), reclami dei cittadini (17%) o eventi sanitari che coinvolgono animali (5%) o esseri umani (5%).

L'identificazione delle tossine riportata per 308 eventi di proliferazione algale nociva (83%) vedeva frequentemente identificate le microcistine (94%); 35 segnalazioni (11%) hanno identificato più di un tipo di tossina.

Sono stati segnalati in totale 389 casi umani di malattia, di cui 341 (88%) classificati come probabili. Circa la metà dei casi (199; 51%) è il risultato di un singolo evento di fioritura algale dannosa in acqua dolce che si è verificato in un grande lago a luglio, estesosi ai corsi d'acqua collegati, come fiumi, canali e bacini idrici, e durato più di 3 mesi.

Almeno 153 (39%) delle 389 persone coinvolte avevano un'età inferiore a 18 anni.

Quasi tutte (98%) le malattie segnalate si sono verificate nel periodo giugno-settembre.

Segni e sintomi riportati per 380 (98%) casi hanno indicato che le persone colpite hanno manifestato più frequentemente disturbi gastrointestinali (67%); generalizzati (es. mal di testa, febbre o letargia) (43%); dermatologici (27%); o segni o sintomi correlati all'orecchio, al naso o alla gola (16%). Non sono stati segnalati decessi.

Il tempo di insorgenza dei segni o sintomi iniziali era disponibile per 124 persone che avevano avuto un'esposizione *una tantum* e variava da 1 minuto a 8 giorni. I pazienti hanno consultato i centri antiveleni (76%), gli operatori sanitari (17%) o i reparti di emergenza (9%).

I campioni clinici sono stati testati per 30 (8%) pazienti;

I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) hanno eseguito l'analisi delle urine per cinque di queste persone e hanno confermato che quattro avevano esposizioni a saxitossina o tossine multiple.

Sulla base di 64 segnalazioni di casi animali, almeno 413 animali si sono ammalati e 369 (89%) sono morti. La maggior parte (81%) dei casi animali di malattia è stata classificata come sospetta. La maggior parte (89%) delle esposizioni ha riguardato l'acqua dolce, inclusa una moria di uccelli di grandi dimensioni su 300 casi (73%) verificatisi in un lago nel maggio 2018.

Quasi tutte (99%) le malattie si sono verificate tra maggio e settembre.

All'interno delle categorie di animali domestici (52), bestiame (42) e fauna selvatica (319), gli animali più frequentemente colpiti sono stati cani (96%), bovini (86%) e uccelli (97%). I segni di

malattia erano disponibili per 92 casi e includevano sintomi generalizzati (es. debolezza, letargia o anoressia) (64%), gastrointestinali (54%) e neurologici (14%).

Il tempo di insorgenza dei segni iniziali era disponibile per 21 animali che avevano avuto un'esposizione *una tantum* e variava da 15 minuti a 4 giorni. Sono state fornite cure o cure mediche veterinarie a 25 (6%) animali.

I CDC, in consultazione con partner statali e federali, hanno progettato e lanciato l'OHHABS (*One Health Harmful Algal Bloom System*) utilizzando un approccio *One Health*, dall'integrazione delle competenze tecniche di un progetto di sorveglianza della fioritura di alghe nocive dal 2007-2011 e della sorveglianza nazionale delle epidemie di origine idrica e alimentare (Pretty *et al.*, 2003).

Epidemiologi, professionisti della salute ambientale, laboratori di sanità pubblica e comunicatori sanitari lavorano insieme per aumentare la consapevolezza e la comprensione dei rischi per la salute pubblica derivanti da eventi dannosi di fioritura algale.

Inoltre, i professionisti della salute degli animali, i professionisti della salute ambientale e altre parti interessate, come accademici, professionisti dei parchi e delle attività ricreative e i cittadini scienziati, dispongono di conoscenze e reti che rafforzano la capacità del sistema sanitario pubblico di rilevare, indagare e segnalare eventi dannosi di proliferazione algale e malattie associate (Backer *et al.*, 2015. Nierenberg *et al.*, 2011).

I centri antiveneni possono anche supportare il rilevamento e le indagini dei casi condividendo i dati con i dipartimenti sanitari.

Illustrativo di questo approccio, lo *Utah Poison Control Center* ha condiviso i dati con il Dipartimento della salute dello Utah e ha inserito i dati in OHHABS, anche durante un evento di fioritura di cianobatteri nel 2016 che ha provocato la metà dei casi umani totali segnalati per il 2016-2018.

I test diagnostici per le tossine dannose della fioritura algale sono in fase di sviluppo ma non sono attualmente disponibili in contesti clinici di routine (Wharton *et al.*, 2019). Meno del 5% dei casi umani o animali di malattia sono stati classificati come confermati sulla base degli attuali criteri OHHABS, che richiedono prove a supporto come una diagnosi medica o la conferma clinica di un'esposizione dannosa alla fioritura algale. Gli operatori sanitari possono svolgere un ruolo fondamentale notificando i dipartimenti sanitari quando sospettano malattie associate alla proliferazione algale dannosa, considerando la malattia associata alla proliferazione algale dannosa come una diagnosi differenziale e assegnando codici di classificazione internazionale delle malattie (*International Classification of Diseases, ICD*) pertinenti (Figuragatt *et al.*, 2016). È necessario un maggiore accesso ai test di conferma per supportare la sorveglianza della salute pubblica.

I test di laboratorio sono stati eseguiti in circa il 90% degli eventi di proliferazione algale dannosa, il più delle volte correlati ad attività di monitoraggio ambientale, reclami dei cittadini o risposte a eventi sanitari.

Molte giurisdizioni statunitensi hanno sviluppato programmi per monitorare la proliferazione algale dannosa e strumenti correlati che aiutano a comunicare i rischi per la salute derivanti dall'esposizione a eventi di proliferazione algale dannosa, come il telerilevamento (es. rilevamento satellitare precoce di eventi dannosi di proliferazione algale).

Di recente, la US EPA ha pubblicato una guida basata sul rischio per le microcistine e la cilindrospermopsina per assistere nella gestione dei sistemi di acqua potabile e dei corpi idrici ricreativi (US EPA 2015; US EPA, 2019).

I risultati di questo rapporto sono soggetti ad almeno quattro limitazioni. Innanzitutto, questi dati si riferiscono al periodo iniziale di raccolta dei dati OHHABS; si prevede che la partecipazione, la completezza e la qualità dei dati miglioreranno nel tempo. In secondo luogo, il

numero di eventi o malattie segnalati sottovaluta il totale che si è verificato all'interno o tra gli stati.

La capacità e la portata della sorveglianza (es. l'inclusione di segnalazioni di casi di animali) variano a seconda delle giurisdizioni e all'interno di questo periodo di riferimento.

In terzo luogo, le definizioni di caso ed evento non sono specifiche per la tossina e non hanno ancora soglie per i risultati dei test da campioni clinici o campioni ambientali che corrispondono ad esiti acuti di salute o livelli di azione di sanità pubblica per le tossine. Infine, gli eventi dannosi di proliferazione algale possono mostrare variabilità geospaziale, temporale e nella produzione di tossine, il che rende i dati ambientali più difficili da raccogliere, interpretare e riportare.

OHHABS è informato da partenariati *One Health* locali, statali e federali. I dati sulle esposizioni dannose alla proliferazione algale e sugli effetti sulla salute possono essere utilizzati per sostenere la prevenzione delle malattie associate alla proliferazione algale dannosa, che potrebbero aumentare a causa del riscaldamento delle acque o di altri impatti dei cambiamenti climatici (Roberts, 2014).

I dati OHHABS possono informare le risorse educative e gli sforzi di sensibilizzazione identificando i fattori che contribuiscono alle malattie e sviluppando messaggi mirati alle popolazioni a rischio. Analisi più approfondite per caratterizzare ulteriormente i dati dovrebbero supportare ulteriori politiche di sanità pubblica e sforzi di prevenzione. Un approccio continuo di *One Health* alla sorveglianza, abbinato ai risultati della ricerca scientifica (es. scienze ambientali e studi sulla salute umana e animale) e un maggiore accesso ai test sui campioni, aggiungerà alla robustezza e all'utilità del sistema.

Gli effetti economici riportati durante gli episodi di fioriture algali nocive (HAB) sono influenzati da diverse variabili, una delle quali è l'impatto turistico/ricreativo.

Il danno economico causato dalle fioriture comprende le perdite dovute alle chiusure di pesca applicate ai pescatori ricreativi, la riduzione delle esperienze di divertimento e ricreative dei visitatori vicino alle spiagge e un calo delle presenze in hotel, ristoranti e nel numero di case vacanza in affitto. Gli effetti del turismo e della ricreazione sull'economia sono influenzati dal cambiamento dell'ambiente costiero o d'acqua dolce innescato durante una fioritura.

Questi cambiamenti includono lo scolorimento dell'acqua, l'accumulo di pesci morti sulle spiagge e l'odore proveniente dalla decomposizione delle alghe.

Quando si stima un impatto economico locale in questi due settori, si dovrebbe tener conto di un riorientamento del business turistico perché altre attività potrebbero beneficiare delle manifestazioni di HAB.

Ciò comporta che, in molti casi, gli effetti economici degli HAB, estesi a uno stato o ad una nazione, potrebbero essere difficilmente quantificabili. Uno studio che registra le perdite economiche nel settore turistico/ricreativo dovute all'eutrofizzazione dell'acqua dolce ha stimato in 1,16 miliardi di dollari la perdita di valore annuale negli Stati Uniti d'America (Dodds *et al.*, 2009).

CONTAMINAZIONE DA CIANOTOSSINE: CASI RILEVATI IN ITALIA

Alcuni casi di laghi italiani sono stati studiati e i dati pubblicati (Mazza *et al.*, 2008; Bruno *et al.* 2012). Nel corso degli anni successivi fino ad oggi viene, comunque, effettuato un monitoraggio continuo che evidenzia contaminazioni diffuse nell'ambiente a causa delle cianotossine originate da fioriture tossiche periodiche che si verificano in questi corpi d'acqua.

Vengono riportati di seguito tre casi emblematici, quelli del lago di Vico (Lazio, Viterbo), del lago Albano (Lazio, Roma) e del lago Occhito (Molise, Campobasso).

Lago di Vico

Il lago di Vico (Figura 2) è un esteso bacino di origine vulcanica interno ad una depressione craterica del complesso del Vulcano Cimino, a 60 km da Roma.

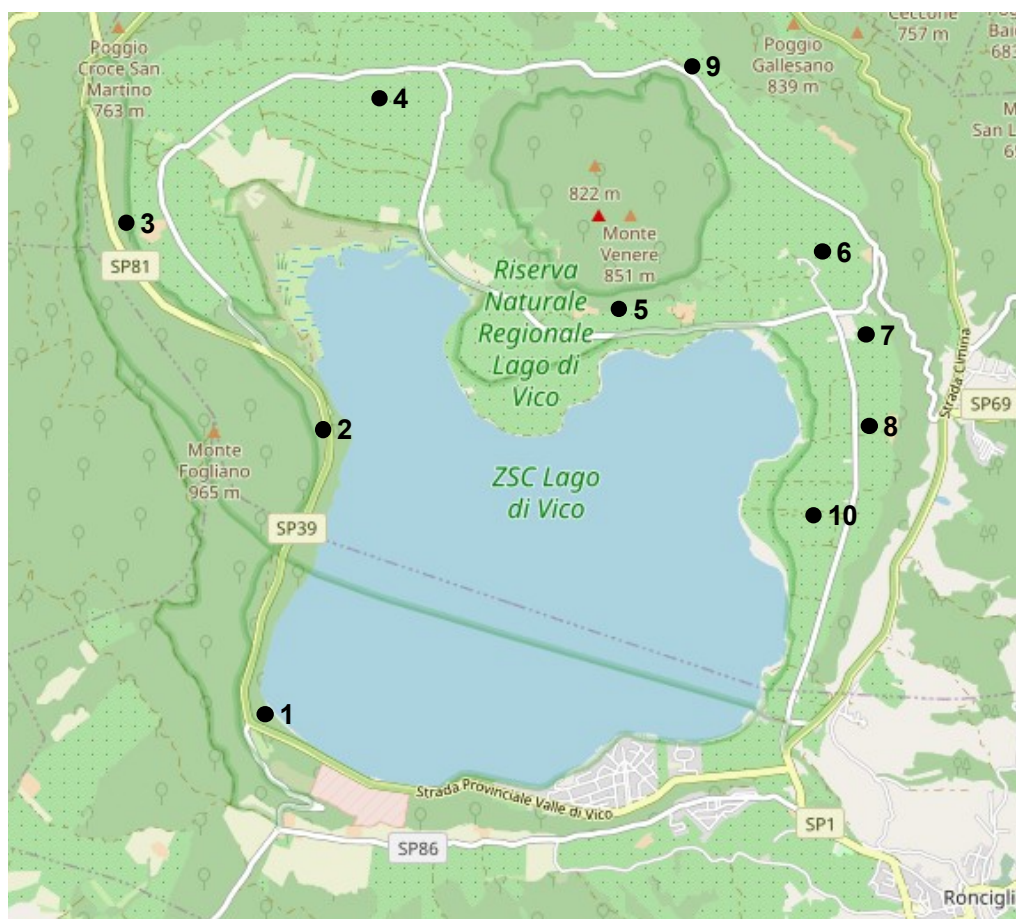


Figura 2. LAGO DI VICO: pozzi artesiani dipendenti dalla falda idrica analizzati nello studio di Mazza *et al.* 2008 (mappa © OpenStreetMap CC BY-SA 2.0)

L'area superficiale è di 12.09 km², il volume è di 260,7 m³ x 10⁶ e la profondità raggiunge i 48,5 m (profondità media 21,6 m); il tempo di ricambio è di 17 anni (Dyer, 1995). All'interno di un Parco Regionale, il lago è classificato come area umida di importanza internazionale dalla Convenzione di Ramsar (UNESCO, 1971). I dintorni del lago ospitano grandi monoculture di noccioli, le sue acque servono gli usi potabili di 10.000 abitanti di due comuni, Ronciglione e Caprarola, ed è area di balneazione frequentata tutto l'anno.

Il lago di Vico (Viterbo) è stato seguito per circa 11 anni (2005-2009, 2012-2013, 2018-2019, 2021-2022) indagando le specie di cianobatteri presenti, la dinamica delle popolazioni, la contaminazione nella fauna ittica, nella falda idrica del lago in cui approfondivano i pozzi artesiani e nelle fontanelle pubbliche dell'acqua potabile. Le fioriture del cianobatterio *Planktothrix rubescens* hanno avuto luogo regolarmente in questo lago nei mesi autunnali-invernali, e hanno raggiunto durante il periodo di studio valori massimi di 72,5 milioni di cellule/L (gennaio 2007) (Mazza *et al.*, 2008), con produzione di microcistine (massimo valore di 350 µg/L in marzo, 2008) (Bruno *et al.*, 2012) e, a seguito di recenti analisi, anche di tossina BMAA (valore massimo rilevato 718 µg/L, novembre 2019).

Dieci pozzi artesiani interni alla caldera e insistenti nella falda idrica del lago vennero analizzati per la presenza di microcistine, presentando un valore massimo di 123 ng/L di tossine (settembre 2005); analizzando alcuni campioni di acqua potabilizzata, una utenza pubblica (fontanella del comune di Caprarola) mostrò una presenza di 350 ng/L (gennaio 2008); due utenze private di Caprarola mostrarono una presenza fino a 340 (febbraio 2008) e 500 ng/L (marzo 2009).

Dal marzo 2006 al marzo 2009 (Tabella 2) lo studio del lago comprese anche la contaminazione tossica nella fauna ittica con particolare attenzione alla specie commerciale più apprezzata, il coregone (*Coregonus lavaretus*). Su 59 campioni di tessuto ittico analizzati il 6,8 % risultò negativo. Nel restante 93,2% vennero rilevati valori da 0,21 a 39,19 ng di microcistine/g di tessuto fresco.

Valori nel tessuto muscolare (specificamente soggetto a consumo umano) vennero riscontrati da 0,21 a 26,56 ng/g di tessuto fresco.

Secondo la letteratura scientifica il livello medio di porzioni di pesce generalmente ingerite da un essere umano adulto di circa 70 kg varia tra i 100-300 g (Magalhaes *et al.*, 2003; Mohamed *et al.*, 2003), secondo questa previsione il 32% dei campioni esaminati eccedeva la soglia di assunzione di microcistine consigliata da US EPA (fino a 38 volte in più).

I valori di EDI (*Edible Daily Intake*, quantità ingeribile giornaliera), calcolati nel 2008-2009 per le specie ittiche commerciali di Vico sulla base del valore TDI proposto dalla WHO, andavano da 4,8 a 122,4 µg (da 2 a 51 volte più alti della soglia).

Nel 2010 si verificò nel lago una forte e spettacolare fioritura, che per questa specie di cianobatterio presenta un colore rosso sangue particolarmente riconoscibile dovuto all'elevata quantità cellulare della ficobilina ficoeritrina; la fioritura si protrasse fino a maggio 2010 e in questa occasione fu compiuto un breve studio sulla eventuale contaminazione di microcistine in piante da orto o da frutteto le cui radici insistessero sulla falda del lago. In particolare, vennero presi in esame broccoli (*Brassica oleracea*) coltivati in un orto nei pressi della riva del lago e noccioli (*Corylus avellana*) delle monoculture circostanti le rive.

La produzione di nocciole è la principale attività agricola del distretto viterbese e del Complesso Cimino; le nocciole non vengono solo esportate ma anche utilizzate *in loco* per produrre gelati, torte, biscotti, creme con cioccolato e sono largamente consumate dalla popolazione locale; i raccolti vengono effettuati alla fine di agosto ma i frutti iniziano a formarsi sugli arbusti verso l'inizio di maggio.

Tabella 2. LAGO DI VICO: contenuto di microcistine ($\mu\text{g/L}$) nei campioni prelevati nel 2008-2009

Campione	MAR 2006	GIU 2007	GEN 2008	FEB 2008	MAR 2008	APR 2008	MAG 2008	GIU 2008	NOV 2008	MAR 2009
<i>Coregonus lavaretus</i> 1	muscolo	0,21	1,99	26,56	2,19	0,85	1,99	1,68	0,71	
	visceri uova	411,5	1,37	39,19	28,57 2,14	39,53	7,7	7,7		4,3
<i>Coregonus lavaretus</i> 2	muscolo	<0,16	1,05	0,76	2,53	1,01	1,45	1,42	<0,1	
	visceri	3,68	19,6	3,16	42,17	6,96	11,03	25,4	2,97	
<i>Coregonus lavaretus</i> 3	muscolo		0,80	<0,1	2,43	1,906	0,497	1,35	<0,1	
	visceri		1,84	18,01	43,2	10,46	8,58	5,94	3,33	
<i>Coregonus lavaretus</i> 4	muscolo visceri								0,33 2,41	
<i>Lepomis gibbosus</i> 1	muscolo	0,83								
<i>Lepomis gibbosus</i> 2	muscolo	1,40								
<i>Esox lucius</i>	muscolo					1,24				
<i>Tinca tinca</i> 1	muscolo			2,53						
	visceri			23,47						
<i>Tinca tinca</i> 2	muscolo		1,33							
	visceri		7,1							
<i>Tinca tinca</i> 3	muscolo		2							
	visceri		26,6							
Acqua Fogliano				1,42						
Acqua Renari				2,9	1,6					
Acqua Bella Venere				1,6	350		0,42			
Acqua Fondo Cencio					1,38		<0,1			
Acqua Riva Azzurra							<0,1	<0,1		
Utenza pubblica via Belli Caprarola										
Utenza privata Poggio dei Cerri Caprarola										0,1
Prano Caprarola					0,34					0,5

Nell'analisi effettuata i broccoli, il cui apparato radicale non raggiunge il metro in profondità, e la cui irrigazione veniva effettuata con acqua dell'acquedotto pubblico, risultarono non contaminati; le nocciole verdi colte all'inizio di giugno e quelle secche cadute alla fine di agosto risultarono aver concentrato 2,3 ng di microcistine/g di peso fresco. Campioni analoghi raccolti a 20 km di distanza dalle rive del lago risultarono non contaminati.

Nel periodo 2018-2019 nel lago di Vico è stata rilevata una presenza contemporanea di microcistine e BMAA (Figura 3).

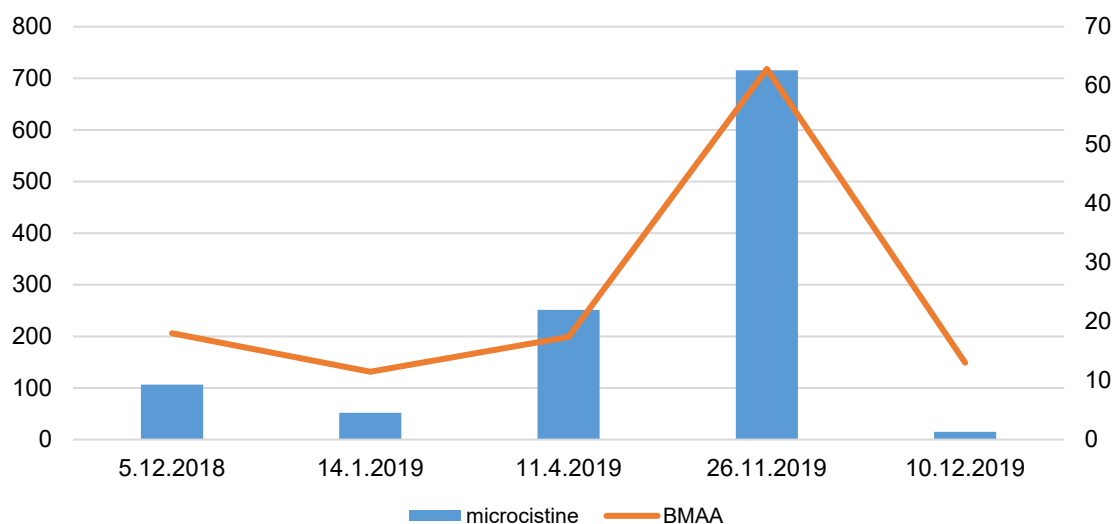


Figura 3. LAGO di VICO: presenza di BMAA e microcistine negli anni 2018-2019

Lago Albano

Il lago Albano è un bacino vulcanico del Lazio all'interno di una depressione craterica di forma ellissoidale, il cui asse maggiore, orientato Nord Ovest-Sud Est, è lungo 3,5 km mentre il minore è lungo 2,3 km (Chondrogianni *et al.*, 1996). Il perimetro del lago è lungo 12 km e la sua profondità raggiunge i 175 m. Il tempo medio di rinnovo delle acque supera i 67 anni.

Mancando di emissari, il lago è caratterizzato da un antico canale romano scavato nella roccia lavica attraverso il cratere, usato per regolare il livello del lago.

Il lago è reso eutrofico dalle attività antropiche, che in passato causarono lo sviluppo di fioriture algali; le prime manifestazioni di questi fenomeni vennero evidenziate da Cannicci (1954).

Dal 1960 il livello del lago si abbassò di circa quattro metri al di sotto dell'incile, accelerando la trasformazione dallo stato oligotrofico a quello eutrofico.

Studi compiuti lungo due decenni sulla dinamica delle popolazioni di cianobatteri tossici presenti nel lago e sulla presenza di biotossine da essi prodotte hanno portato alla rilevazione di fioriture periodiche invernali a carico di *P. rubescens* (Messineo *et al.*, 2006). Nei successi campionamenti si sono evidenziati valori massimi in inverno (massimo valore raggiunto 298×10^6 cell/L, gennaio 2008) (Figura 4).

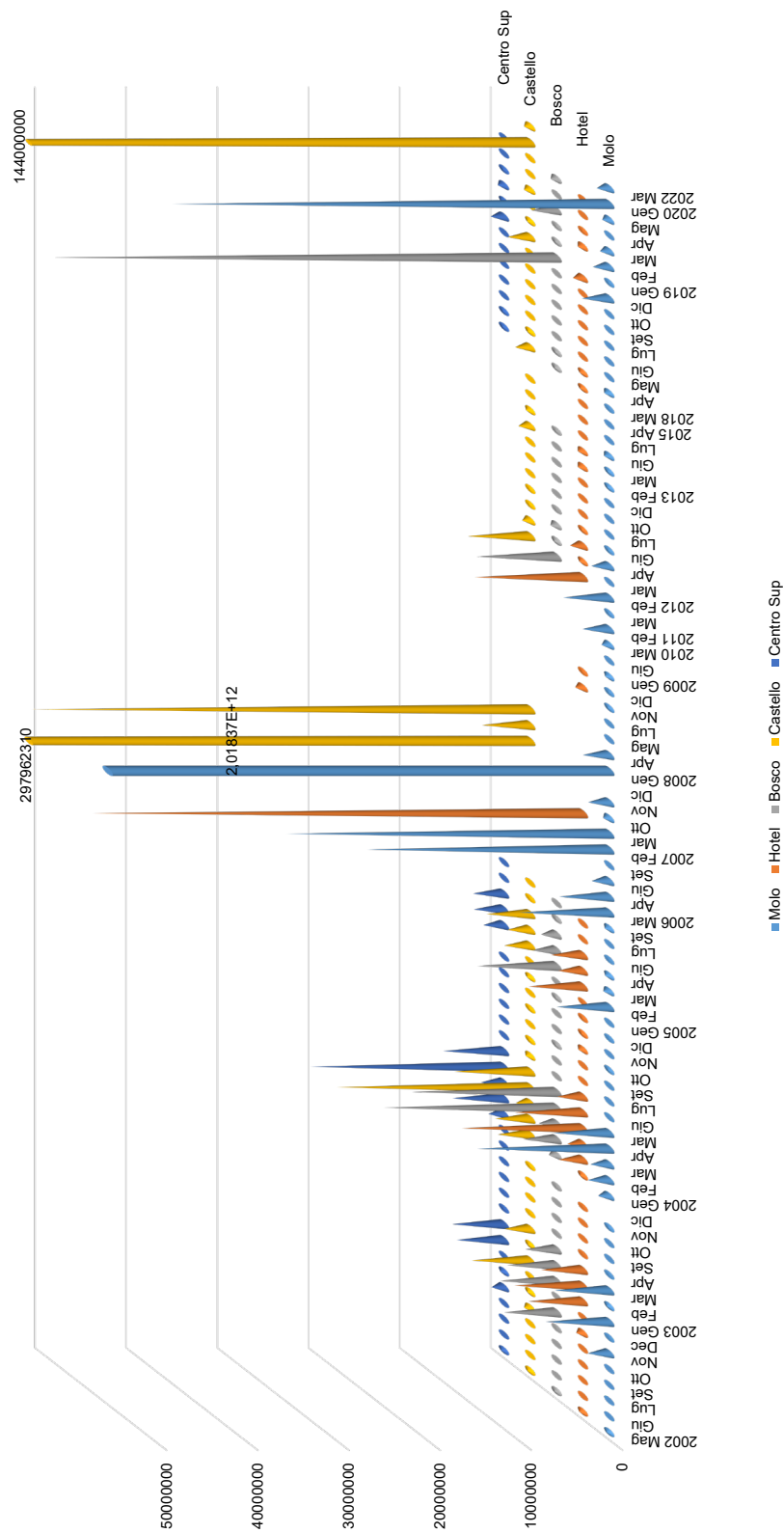


Figura 4. LAGO ALBANO: dinamica di popolazione di *Plantothrix rubescens* dal 2002 al 2020

Due di tredici pozzi artesiani analizzati all'interno della caldera del lago mostrarono una contaminazione da microcistine, nello specifico i pozzi Albano (60 m di profondità) lungo tutto il periodo di fioritura dicembre 2004-marzo 2005, e Sforza Cesarini (100 m di profondità, pozzo per usi potabili) in marzo 2005, periodo finale delle fioriture. La contaminazione da microcistine totali rilevata arrivò fino a 67 ng/L (pozzo Albano, gennaio 2005).

Come documentato in altri laghi, anche in Albano due pesci (*Salmo trutta lacustris*) campionati in agosto 2006 rilevarono contaminazione da microcistine non più nel tessuto muscolare, ma ancora nei visceri (fino a 2,41 ng/g), nonostante la popolazione di *P. rubescens* si fosse approfondita durante la stagione estiva. Questa evidenza provava che la disintossicazione completa nella fauna ittica poteva richiedere un tempo superiore a tre mesi (Bruno *et al.*, 2009).

Lago Occhito

Il lago Occhito, posto al confine tra le regioni Puglia e Molise, è il più grande lago artificiale italiano: creato a scopo potabile sbarrando il fiume Fortore, ha una profondità di 90 m e un'area superficiale di 13 km². Il percorso del fiume per raggiungere il mare dopo la diga è di circa 67 km. La foce sulla costa settentrionale pugliese è vicina a importanti allevamenti di cozze, presenti anche in due lagune costiere, i cosiddetti laghi di Lesina e Varano.

Nell'inverno 2009 un'estesa fioritura di *Planktothrix rubescens* ha ricoperto completamente da gennaio ad aprile la superficie del lago di Occhito con fitte schiume rosse.

Negli anni passati, testimoni oculari avevano occasionalmente osservato fioriture rosse nel lago.

A gennaio 2009 la fioritura aveva ricoperto l'intera superficie del lago e nei mesi successivi aveva raggiunto l'intera rete idrica dei territori limitrofi.

Nei mesi di marzo e aprile 2009, dopo una serie di forti piogge, erano state aperte le paratie della Diga del Fortore per far defluire le acque nel fiume sottostante, abbassando il livello del lago pericolosamente alto. In questo modo, però, la fioritura arrivò alla foce del fiume e raggiunse gli allevamenti di cozze lungo la costa di Manfredonia.

Tre campioni di acqua superficiale, prelevati nel marzo 2009 da tre stazioni lacustri durante la fioritura di *P. rubescens* e analizzati mediante saggio immunologico ELISA, diedero valori da 120 a 298 µg/L per le microcistine totale e da 0,5 a 0,7 µg/L per il contenuto di microcistine extracellulare. In aprile 2009 in un campione superficiale della fioritura, sono state contate 14×10^9 cellule di cianobatteri/L.

Nella rete acqueduttale dell'Occhito furono riscontrate per mesi nel 2009 dall'Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) della Puglia presenze continuative di cellule oscillanti tra i 3 e i 35 milioni di cellule/L.

L'incidenza delle gastroenteriti segnalate negli ospedali territoriali della provincia di Foggia venne studiata per verificare eventuali anomalie di decorso epidemiologico (Figura 5).

L'andamento non seguiva quello tipico influenzale (con sindromi gastroenteriche) della stagione 2008-2009, che ebbe il picco nell'ultima settimana di gennaio, declinando nei periodi successivi (come si evince dai dati del Sistema di Sorveglianza Integrata dell'Influenza InFluNet dell'Istituto Superiore di Sanità).

In conclusione, alla luce delle evidenze in nostro possesso è possibile che l'incidenza superiore di gastroenteriti della provincia di Foggia nel marzo 2009 sia stata legata ad un più alto livello di microcistine nell'acqua di rete, non fermato del tutto dal potabilizzatore e derivato da un massimo raggiunto nella fioritura del lago.

I campioni di muscolo di pesce del lago, raccolti nel maggio 2009 e analizzati mediante immunosaggio ELISA, mostrarono una contaminazione da microcistine da 0,42 a 2,98 ng/g.

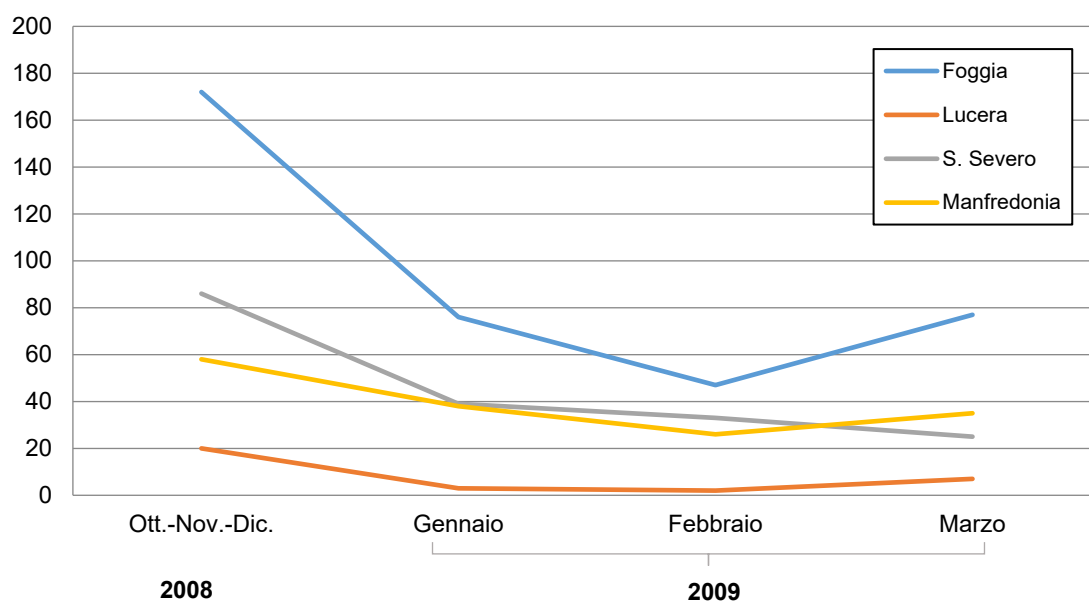


Figura 5. Casi di gastroenterite segnalati tra l'autunno 2008 e l'inizio del 2009 dai Pronto Soccorso ospedalieri delle quattro città principali nella provincia di Foggia

I campioni di acqua di mare alla foce del fiume Fortore, analizzati con immunosaggio ELISA, hanno dato valori da 0 a 0,61 $\mu\text{g/L}$ (maggio 2009).

Tre campioni su 36 analizzati (8%) risultarono negativi. Nel 2009 i valori medi mensili della concentrazione totale di microcistine in acqua di mare mostrarono un picco di 0,38 $\mu\text{g/L}$ (maggio 2009), diminuendo progressivamente fino a 0,03 $\mu\text{g/L}$ in luglio.

Nel 2010 i valori medi mensili mostrarono un picco di 0,16 $\mu\text{g/L}$ (gennaio 2010) che scese fino a 0,01 $\mu\text{g/L}$ ad aprile.

Le cozze *M. galloprovincialis* provenienti da allevamenti marini della costa vennero campionate e analizzate dall'aprile 2009. Le analisi ELISA mostrarono una concentrazione massima di microcistina a 256 ng/g nel 2009 (6 maggio), con una progressiva diminuzione fino al minimo a 1,73 ng/g il 1° luglio. I valori medi mensili mostrarono la concentrazione più alta a 63,15 ng/g in maggio, poi in calo fino a 2,7 ng/g a luglio. Nel 2010 il valore più alto venne rilevato nel mese di gennaio (27,75 ng/g).

I valori medi mensili raggiunsero un massimo di 19,1 ng/g in gennaio, con una lenta diminuzione fino a 1,38 ng/g in aprile e un lento rialzo fino a 2,5 ng/g in giugno.

Le vongole bentoniche *Chamelea gallina* diedero valori da 1 a 2,3 ng/g (maggio 2009).

Otto campioni di cozze su 75 analizzati (10,5%) non erano contaminati (De Pace *et al.*, 2014).

Da giugno 2015 a maggio 2016 vennero raccolti 73 campioni di vegetali orticoli dalle campagne tra San Severo, Lesina e Lucera, dove le colture agricole vengono irrigate con l'acqua proveniente da tre cisterne di raccolta e distribuzione (Tavoliere, Finocchito e Vasca D) la cui acqua deriva direttamente dal lago.

I risultati dello screening ELISA dei campioni di colture mostrarono valori di concentrazione di microcistine superiori al limite di rilevabilità (0,1 ppb) in 31 campioni, con intervalli di concentrazione tra 0,2 e 1,5 ppb.

In verdure di uso quotidiano come i pomodori, venne rilevato un valore minimo di 0,2 ppb e un valore massimo di 1 ppb nel periodo estivo (giugno 2015). Il valore più alto venne rilevato negli asparagi ad ottobre 2015 (1,5 ppb), mese in cui anche molte altre verdure mostrarono il loro massimo valore di concentrazione di microcistine, misurato tramite test ELISA: cavolo 1,3 ppb, finocchio 1,1 ppb, verza 1,3 ppb. Nel cavolo venne rilevata una concentrazione minima di 0,2 ppb e massima di 1,0 ppb, nel finocchio una concentrazione minima di 0,5 e massima di 0,8 ppb a maggio 2016, periodo in cui negli spinaci vennero rilevati 0,6 ppb (Bruno *et al.* 2021)

La BMAA è una potente neurotossina associata alla SLA (Sclerosi Laterale Amiotrofica), al morbo di Parkinson e alla demenza di Alzheimer, prodotta da tutte le specie di cianobatteri (acquatici e terrestri) e da alcune diatomee e dinoflagellati. La tossina si concentra nei tessuti vegetali e animali, ma ha anche proprietà volatili ed è suscettibile di essere assunta anche attraverso la respirazione (Banack *et al.*, 2015; Fiore *et al.*, 2020).

In uno studio durante gli anni 2013-2014 acque e campioni ittici del lago Occhito (Figura 6) vennero analizzati per la presenza di BMAA. Nei campioni di acqua i livelli più elevati della tossina vennero riscontrati nel mese di marzo 2014 (24,14 ppb), con una maggiore concentrazione nel sito di prelievo identificato come ansa destra del bacino di Occhito.

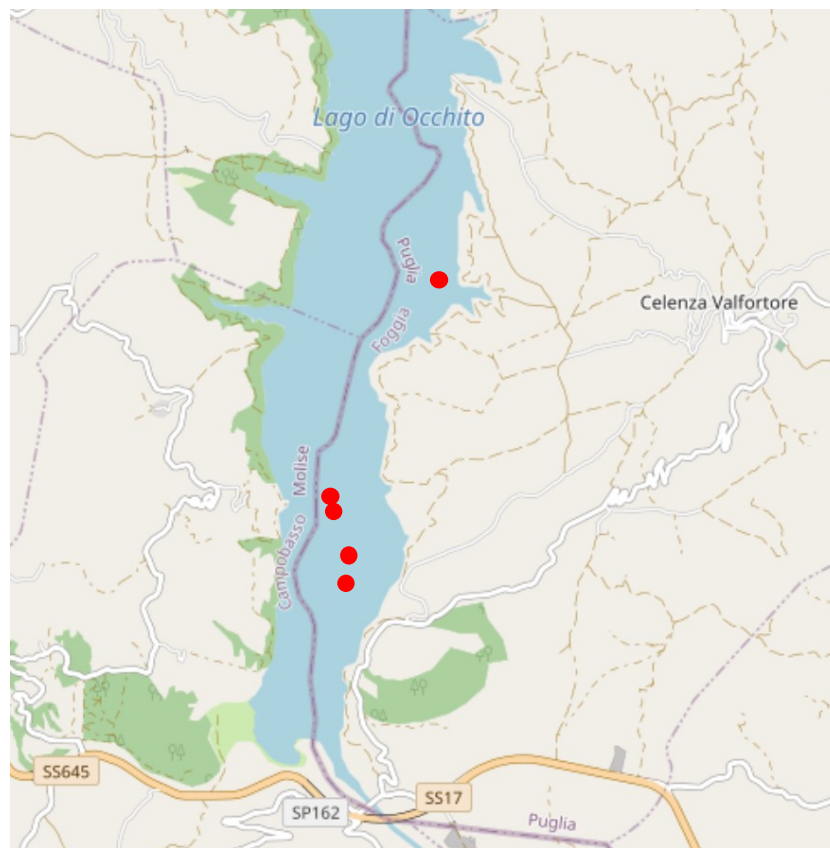


Figura 6. LAGO OCCHITO: punti di prelievo durante la campagna di campionamento del 2013-2014 (mappa © OpenStreetMap CC BY-SA 2.0)

Nei campioni primaverili del 2013 (marzo-aprile) e nello stesso periodo del 2014 vennero rilevati livelli di tossina sovrapponibili, lievemente superiori nell'ultimo anno (in media rispettivamente 12,20 e 16,37 ppb), soprattutto per quanto riguarda il mese di marzo.

I campioni di pesce vennero valutati unicamente tramite la tecnica immunoenzimatica ELISA. L'analisi di questa matrice fece registrare livelli tra 1,44 e 3,93 µg/g di muscolo su peso secco (equivalenti a 0,30-0,95 µg/g di muscolo su peso fresco).

I livelli più alti di tossina vennero riscontrati nel periodo settembre-novembre 2014 con valori di concentrazione media di 2,01 µg/g di peso secco. (Clausi *et al.*, 2016).

Studi epidemiologici internazionali depongono a favore dell'influenza della presenza di BMAA sulla patologia neuronale delle popolazioni umane circostanti corpi d'acqua con fioriture tossiche producenti (Fiore *et al.*, 2020)

Dati epidemiologici fino al 2013 relativi all'incidenza di patologie quali morbo di Alzheimer e demenza vennero forniti dai centri epidemiologici delle regioni Puglia e Molise, riguardando comuni delle provincie di Foggia e Campobasso come riportato nelle Figure 7 e 8.

Considerando i maggiori comuni della provincia di Foggia (Foggia, Lucera, Manfredonia, San Severo) vennero riscontrati un numero di casi più elevati nel comune capoluogo, e percentuali di incidenza simili a quelle registrate a Foggia negli ultimi anni vennero osservate anche nei comuni più prossimi all'invaso di Occhito (Figura 7).

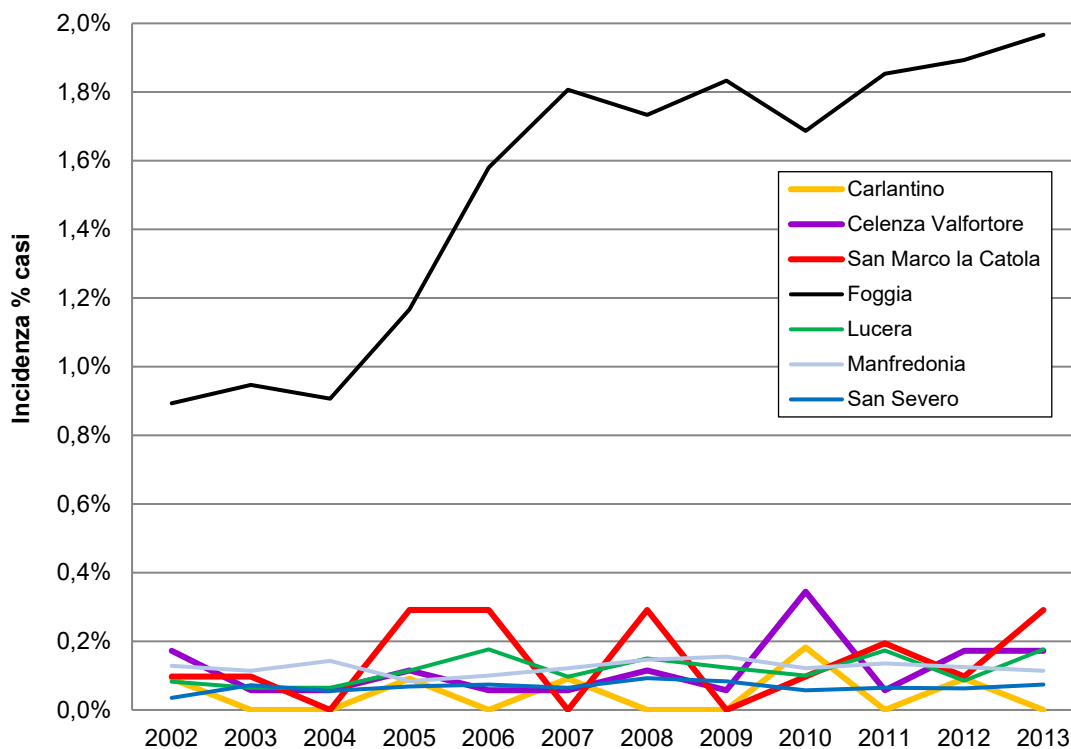


Figura 7. Casi di Alzheimer/demenza (% sulla popolazione) in comuni pugliesi nel periodo 2002-2013. I primi comuni presentati nella leggenda sono situati a ridosso del bacino di Occhito

Nel capoluogo, inoltre, fu notato un netto aumento dell'incidenza di patologie neurologiche a partire dal 2007.

Per quanto attiene i dati epidemiologici della provincia di Campobasso, vennero reperiti i dati del solo anno 2010. Nei comuni più prossimi all'invaso vennero evidenziati casi più numerosi di patologie neurologiche, con valori percentuali superiori a quelli degli altri comuni (Figura 8).

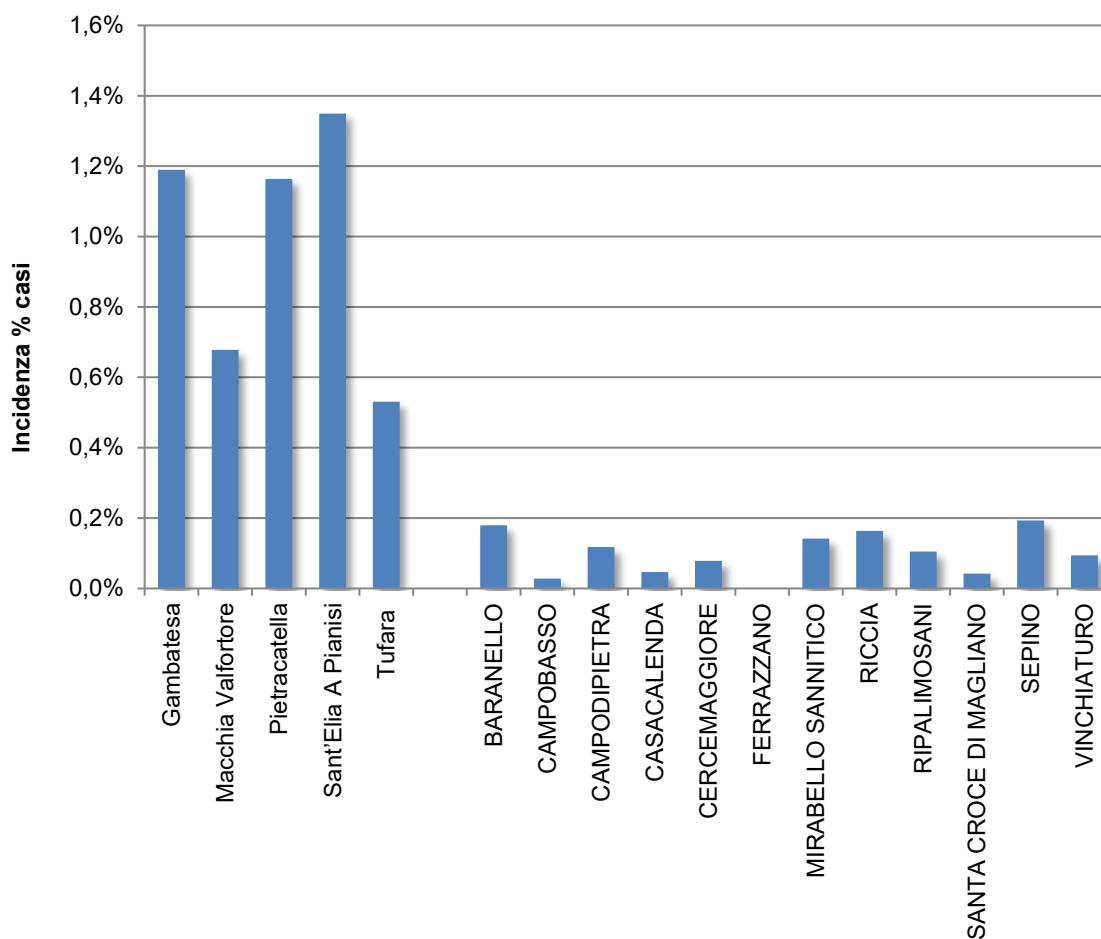


Figura 8. Casi di Alzheimer/demenza (% sulla popolazione) in comuni del Molise nell'anno 2010. I primi comuni presentati nel grafico sono situati a ridosso del bacino di Occhito

La BMAA può essere eliminata dall'acqua destinata ad uso potabile con sistemi di trattamento paragonabili a quelli efficaci contro le microcistine (es. filtri a carbone attivo), ed è di conseguenza altamente raccomandabile che le acque del lago Occhito vengano sottoposte a specifici trattamenti prima dell'immissione nelle reti acqueduttali pertinenti.

PROSPETTIVE DI INTERVENTO

Alcune nazioni in Europa hanno sviluppato linee guida con approccio *One Health* per ridurre i rischi per la salute associati ai cianobatteri dannosi.

In Scozia, ad esempio, è stata sviluppata e aggiornata una linea guida per la valutazione del rischio rappresentato da acque colpite da fioriture di cianobatteri con l'obiettivo di proteggere la salute sia umana che animale (Scottish Government Health and Social Care Directorates, 2012). In questo caso la responsabilità di valutare inizialmente i potenziali rischi per la salute umana e animale derivanti da cianobatteri dannosi è stata assegnata a funzionari e lavoratori della qualità dell'acqua, funzionari della sanità pubblica e ambientale e individui interessati. Sono state sviluppate linee guida per l'indagine sugli incidenti, la segnalazione e la distribuzione di avvisi al pubblico.

La Francia ha sviluppato il SAGIR (*Surveiller les maladies de la faune sauvage pour AGIR*, <https://www.ofb.gouv.fr/le-reseau-sagir>), una rete di sorveglianza per le malattie zoonotiche e le tossine ambientali che comprende le *Fédérations des chasseurs* e l'*Office national de la chasse et de la faune sauvage*. I cacciatori segnalano gli eventi di mortalità della fauna selvatica al SAGIR, che quindi invia il personale di sorveglianza della fauna selvatica ad indagare sulla morte degli animali e sulle condizioni ambientali di contorno. Ciò aiuta a massimizzare l'individuazione precoce delle minacce sanitarie emergenti, informa la valutazione del rischio e, in ultima analisi, contribuisce alla protezione della salute animale e umana.

Negli Stati Uniti, i CDC e il *National Center for Environmental Health* avevano storicamente fornito finanziamenti agli stati per raccogliere rapporti sulla salute umana e animale associata ai cianobatteri, ma i finanziamenti sono terminati e non tutti gli Stati membri sono in grado proseguire le attività connesse (Backer *et al.*, 2013).

Attualmente, sono in corso sforzi per incorporare segnalazioni di malattie animali e umane associate a fioriture algali dannose nel CDC *National Outbreak Reporting System* (NORS), un sistema nazionale volontario che riceve segnalazioni di malattie umane di origine alimentare, idrica e di altro tipo (Roberts, 2014). Sebbene l'incorporazione di malattie e decessi umani e animali nel NORS aumenterà la consapevolezza generale sui cianobatteri dannosi presso alcune autorità sanitarie statali, ad oggi è troppo presto per vedere se questi sforzi avranno successo nel promuovere l'integrazione e la comunicazione tra popolazioni umane, animali e specialisti della salute ambientale che porteranno a un quadro collaborativo *One Health* per la protezione sanitaria integrata.

La prevenzione delle conseguenze ambientali e sanitarie delle fioriture passa anche per il controllo del mezzo idrico in cui vengono veicolate merci o animali vivi.

Quasi tutte le alghe unicellulari, in condizioni avverse, hanno la capacità di formare cisti di resistenza che cadono sul fondo e resistono anche anni in condizioni di quiescenza finché la situazione ambientale non torna favorevole; le cisti possono affrontare il trasporto passivo in nuove acque.

Le specie algali marine viaggiano usualmente sotto forma di cisti di resistenza nelle stive vuote delle navi da carico riempite di acqua di mare per stabilizzare la portanza.

Le specie d'acqua dolce possono essere veicolate ad esempio nei cassoni per l'allevamento di avannotti acquistati in Paesi con corpi idrici affetti da fioriture; specie tropicali o polari possono ritrovarsi in latitudini temperate, e se le condizioni ambientali sono abbastanza favorevoli, il risultato può essere l'impianto della nuova specie. In caso di specie con produzione tossica, questa avviene in forma di miscele, ma la presenza scontata e generale, in caso di cianobatteri, è quella della neurotossina BMAA (Cox *et al.*, 2005).

Le microcistine, ad esempio, possono essere associate alla presenza di altri composti come la BMAA, la cui produzione generalizzata nelle specie cianobatteriche rappresenta un nuovo potenziale pericolo a lungo termine per la salute umana (Brand *et al.*, 2010; Jonasson *et al.*, 2010).

Il cianobatterio *P. rubescens* produce anche anabaenopeptine e aeruginosine (Ferranti *et al.*, 2011), cianopeptidi caratterizzati da tossicità minore rispetto alle microcistine, il cui effetto sinergico deve però ancora essere valutato rispetto alla tossicità totale di questa specie.

La presenza di queste tossine generalmente non è investigata quando sono presenti le microcistine, quindi non è possibile effettuare una stima del rischio totale per la salute.

Inoltre la capacità di queste classi di tossine di concentrarsi come miscele lungo la catena alimentare attraverso diverse vie di esposizione, e raggiungere così non solo gli esseri umani ma anche le specie vegetali e animali (Sotton *et al.*, 2014; Annadotter *et al.*, 2015), rende sempre più irrinunciabile la ricerca e la segnalazione della loro presenza associata, oltre che la registrazione degli eventi originanti o correlati in database generali di rapido e pubblico accesso.

Evidenze analoghe in laghi italiani (Messineo *et al.*, 2006; Bruno *et al.*, 2009) hanno portato a considerare che i rischi connessi al consumo di acqua potabile, prodotti acquatici e agricoli contaminati debbano essere sistematicamente valutati rispetto alla dinamica annuale di popolazione delle specie tossiche esaminate, ma anche rispetto alle variazioni nella produzione totale di tossine lungo serie pluriennali, nonché all'evoluzione trofica del corpo idrico.

Quindi potrebbe essere più corretto pensare alla valutazione del rischio da tossine cianobatteriche come a una variabile dinamica, alla quale non sono estranee le condizioni epidemiologiche umane e animali.

La creazione di un organo pubblico di controllo in chiave *One Health* non può prescindere dalla conoscenza il più possibile estesa delle caratteristiche ecologiche e tossicologiche di tutte le specie che interessano il territorio da sorvegliare e in questa, come già emerso dalle indagini di US EPA, è di vitale importanza la collaborazione tra le popolazioni residenti, gli esperti in salute ambientale e in gestione ambientale, gli specialisti in scienze epidemiologiche, in medicina umana e animale e le autorità locali.

A questo fine un ruolo importante può essere rappresentato dalla creazione di accordi formali con associazioni civiche onlus che svolgano il ruolo di sentinelle, e all'occorrenza di conferitori di campioni raccolti nell'imminenza di eventi sospetti o insoliti, per consentire ai settori tecnici dell'organo di controllo di svolgere indagini in tempo reale e segnalare utilmente eventuali situazioni suscettibili di evolvere in rischio.

L'organizzazione di una struttura nazionale di controllo e segnalazione precoce in chiave *One Health* dovrebbe prevedere dal punto di vista analitico lo studio degli effetti sinergici che miscele di biotossine differenti possono avere sulla tossicità (es. le microcistine insieme ad altre tossine cianobatteriche), la valutazione della eventuale presenza di tossine non peptidiche, e naturalmente la tipizzazione delle fioriture sulla base della produzione di specifiche tossine.

Lo sviluppo di sistemi integrati per la rilevazione rapida, efficiente e globale delle anomalie è un altro aspetto fondamentale per permettere valide contromisure nella gestione del rischio: il monitoraggio fitoplanctonico su campo deve poter comprendere campagne di campionamento continue e regolari, con relative analisi chimiche, biologiche e tossicologiche ad ampio spettro.

L'uso di sistemi satellitari in *remote sensing*, creato originariamente per lo spionaggio bellico, è una tecnologia sperimentata ormai da più di quarant'anni attraverso i seguenti progetti per la rilevazione di fioriture algali su acque marine e dolci:

- SEAWIFT (*SEA-viewing Wide Field-of-view-Sensor*);
- AVHRR (*Advanced Very High Resolution Radiometers*);
- NEMO (*Noise and Emissions MONitoring and radical mitigation*);
- MODIS (*Moderate Resolution Imaging Spectroradiometer*);

- MERIS (*Medium Resolution Imaging Spectrometer*);
- Sentinel.

Il vantaggio offerto da questo approccio è la vastità delle aree geografiche ricopribili da una immagine satellitare, le analisi quantitative che può offrire l'informazione così registrata e, cosa assolutamente utilissima, la lettura diretta delle condizioni del corpo idrico.

BIBLIOGRAFIA

- Andersen RA. Algae. In: Hunter-Cevera JC, Belt A (Ed.). *Maintaining cultures for biotechnology and industry*. London: Academic Press. Inc.; 1996. p. 29-64.
- Annadotter H, Cronberg G, Lawton L, Hansson H, Göthe U, Skulberg O. An extensive outbreak of gastroenteritis associated with the toxic cyanobacterium *Planktothrix agardhii* (Oscillatoriales, Cyanophyceae) in Scania, South Sweden. In: Chorus I (Ed.). *Cyanotoxins: occurrence, causes, consequences*. Berlin: Springer; 2001. p. 200-8.
- Annadotter H, Rasmussen U, Rydberg S. Biotransfer of β -N-metilammino-L-alanina (BMAA) in a Eutrophicated Freshwater Lake Sandra Lage. *Mar. Drugs*. 2015;13:1185-201.
- Backer LC, Landsberg JH, Miller M, Keel K, Taylor TK. Canine cyanotoxin poisonings in the United States (1920s–2012): Review of suspected and confirmed cases from three data sources. *Toxins* 2013;5:1597-628.
- Backer LC, Manassaram-Baptiste D, LePrell R, Bolton B. Cyanobacteria and algae blooms: review of health and environmental data from the Harmful Algal Bloom-Related Illness Surveillance System (HABISS) 2007–2011. *Toxins (Basel)* 2015;7:1048-64.
- Baganz D, Staaks G, Pflugmacher S, Steinberg CEW. A comparative study on microcystin-LR induced behavioural changes of two fish species (*Danio rerio* and *Leucaspius delineatus*). *Environ Toxicol* 2004;19:564-70.
- Banack SA, Caller T, Henegan P, Haney J, Murby A, Metcalf JS, Powell J, Cox PA, Stommel E. Detection of cyanotoxins, β -N-methylamino-L-alanine and microcystins, from a lake surrounded by cases of amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins* 2015;7:322-36. <https://doi.org/10.3390/toxins7020322>.
- Barrett M, Osofsky S. *One Health: interdependence of people, other species, and the plane*. In: Katz D, Elmore J (Ed.). *Jekels epidemiology, biostatistics, preventive medicine, and public health*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 364-77.
- Beasley VR, Cook WO, Dahlem AM, Hooser SB, Lovell RA, Valentine WM. Algae intoxication in livestock and waterfowl. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1989 Jul;5(2):345-61. doi: 10.1016/s0749-0720(15)30980-4.
- Billings WH. Water-associated human illness in Northeastern Pennsylvania and its suspected association with blue-green algae blooms. In: Carmichael W (Ed.). *The water environment: algal toxins and health environmental science research*. New York, NY: Plenum Press; 1981. p. 243-55.
- Bossenmaier EF, Olson TA, Rueger ME, Marshall WH. Some field and laboratory aspects of duck sickness at Whitewater Lake, Manitoba. *Trans N Am Wildl Conf*. 1954;19:163.
- Bourke ATC, Hawes RB, Neilson A, Stallman ND. An outbreak of hepato-enteritis (the Palm Island mystery disease) possibly caused by algal intoxication. *Toxicon* 1983;21(Suppl. 3):45-8.
- Brand LE, Pablo J, Compton A, Hammerschlag N, Mash DC. Cyanobacterial blooms and the occurrence of the neurotoxin, beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA), in South Florida aquatic food webs. *Harmful Algae* 2010;9:620-35.
- Bruno M, De Pace R, Messineo V. *Contaminazione da cianotossine nei vegetali eduli: rischi sanitari, metodi di rilevazione, depurazione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021 (Rapporti ISTISAN 21/21).
- Bruno M, Fiori M, Mattei D, Melchiorre S, Messineo V, Volpi F, Bogiatti S, Nazzari M. ELISA and LC-MS/MS methods for determining cyanobacterial toxins in blue-green algae food supplements. *Nat Prod Res*. 2006;20:20(9):827-34. doi: 10.1080/14786410500410859.

- Bruno M, Gallo P, Messineo V, Melchiorre S. Health risk associated with microcystin presence in the environment: the case of an Italian lake (Lake Vico, Central Italy). *International Journal of Environmental Protection* 2012;2(4):34-41.
- Bruno M, Melchiorre S, Messineo V, Volpi F, Di Corcia A, Aragona I, Guglielmo G, Di Paolo C, Cenni M, Ferranti P, Gallo P. Microcystin detection in contaminated fish from Italian lakes using ELISA immunoassays and LC-MS/MS analysis. In: Gault PM, Marler HJ (Ed.). *Handbook on cyanobacteria: biochemistry, biotechnology and applications*. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc.; 2009. p. 191-210.
- Burgos L, Lehmann M, de Andrade HHR, de Abreu BRR, de Souza AP, Juliano VB, Dihl RR. In vivo and in vitro genotoxicity assessment of 2-MIB taste and odor in water. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2014;100:282-6.
- Byth S. Palm Island mystery disease. *Med J Aust*. 1980;2:40-2.
- Cannicci G. Su una eccezionale fioritura del lago di Albano. *Bollettino Pesca, Piscicoltura. Idrobiologia*. 1954;24:221-33.
- Carmichael W. A world overview – One-hundred-twenty-seven years of research on toxic cyanobacteria – Where do we go from here? In: Hudnell HK (Ed.). *Cyanobacterial harmful algal blooms: state of the science and research needs. Advances in experimental medicine and biology*, vol 619. New York, NY: Springer; 2008. p. 105-25. doi: https://doi.org/10.1007/978-0-387-75865-7_4
- Carmichael WW, Gorham PR. Freshwater cyanophyte toxins: Types and their effects on the use of microalgae biomass. In: Shelef G, Soeder CJ (Ed.). *Algae biomass: production and use*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1980. p. 437-48.
- Carmichael WW. Toxins of freshwater algae. In: Tu AT (Ed.). *Handbook of natural toxins: marine toxins and venoms. Vol. 3*. New York: Dekker; 1988. p. 121-47.
- Cazenave J, Wunderlin DA, De los Angeles Bistoni M, Ame MV, Krause E, Pflugmacher S, Wiegand C. Uptake, tissue distribution and accumulation of microcystin-RR in *Corydoras paleatus*, *Jenynsia multidentata* and *Odontesthes bonariensis*. A field and laboratory study. *Aquatic Toxicology* 2005;75:178-190.
- Chellappa NT, Costa MAM, Marinho IDR. Harmful cyanobacterial blooms from semiarid freshwater ecosystems of Northeast Brazil. Australia. *Aust Soc Limnol*. 2000;38:45-9.
- Chen J, Song L, Dai J, Gan N, Liu Z. Effects of microcystins on the growth and the activity of superoxide dismutase and peroxidase of rape (*Brassica napus L.*) and rice (*Oryza sativa L.*). *Toxicon* 2004;43:393-400.
- Chen J, Zhu J, Wang G, Groopman JD, Kensler TW. Qidong: a crucible for studies on liver cancer etiology and prevention. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):24-37. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0394.
- Chondrogianni C, Ariztegui D, Guilizzoni P, Lami A. Lakes Albano and Nemi (central Italy): an overview. In: Guilizzoni P, Oldfield F (Ed.). *Palaeoenvironmental Analysis of Italian Crater Lakes and Adriatic Sediments (PALICLAS)*. *Mem. Ist. ital. Idrobiol*. 1996;55:17-22.
- Chorus I, Bartram J. *Toxic cyanobacteria in water—a guide to their public health consequences, monitoring and management*. London and New York: Routledge; 1999.
- Chorus I. *Cyanotoxins: occurrence, causes, consequences*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2001.
- Clausi MT, Vita V, Bruno M, Franchino C, Trifirò G, Palumbo MP, Floridi F, De Pace R. Validation of ELISA methods for search and quantification of β -n-methylamino-l-alanine in water and fish tissue. *International Journal of environmental analytical chemistry*. 2016:1290-1299
- Codd GA, Bell SG. Eutrophication and toxic cyanobacteria in freshwaters. *Water Pollut Control*. 1985;84:225-32.

- Codd GA, Edwards C, Beattie KA, Barr WM, Gunn GJ. Fatal attraction to cyanobacteria? *Nature* 1992;359:110-1.
- Codd GA, Metcalf JS, Beattie KA. Retention of *Microcystis aeruginosa* and microcystin by salad lettuce (*Lactuca sativa*) after spray irrigation with water containing cyanobacteria. *Toxicon* 1999;37:1181-5.
- Cohen SG, Reif CB. Cutaneous sensitization to blue-green algae. *J. Allergy* 1953;24:452-7.
- Corkill N, Smith R, Seckington M, Pontefract R. Poisoning at Rutland Water. *Vet. Rec.* 1989;125:356.
- Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, et al., Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N-methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *Proc Nat Acad Sci USA.* 2005;102:5074-8. doi: 10.1073/pnas.0501526102.
- Davis TW, Berry DL, Boyer GL, Gobler CJ. The effects of temperature and nutrients on the growth and dynamics of toxic and non-toxic strains of *Microcystis* during cyanobacteria blooms. *Harmful Algae* 2009;8:715-25.
- De Pace R, Vita V, Bucci MS, Gallo P, Bruno M. Microcystin contamination in sea mussel farms from the Italian Southern Adriatic Coast following cyanobacterial blooms in an artificial reservoir. *Journal of Ecosystems* 2014; Article ID 374027, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2014/374027>.
- Dillenberg HO, Dehnel MK. Toxic waterbloom in Saskatchewan, 1959. *Can. Med. Assoc. J.* 1960;83:1151-54.
- Dodds WK, Bouska WW, Eitzmann JL, Pilger TJ, Pitts KL, Riley AJ, Schloesser JT, Thornbrugh DJ. Eutrophication of U.S. freshwaters: analysis of potential economic damages. *Environ Sci Technol.* 2009 Jan 1;43(1):12-9. doi: 10.1021/es801217q.
- Dyer M. The water quality at Lago di Vico during 1992-1993. *Science of The Total Environment* 1995;171(1-3):77-83.
- El Saadi O, Esterman AJ, Cameron S, Roder DM. Murray River water, raised cyanobacterial cell counts, and gastrointestinal and dermatological symptoms. *Med J Aust.* 1995;162:122-5.
- Eriksson J, Meriluoto J, Lindholm T. Can cyanobacterial peptide toxins accumulate in aquatic food chains? In: Megusar F, Gantar M (Ed.). *Perspectives in microbial ecology, Proceedings of the Fourth International Symposium on Microbial Ecology*. Ljubljana, Slovenia, 24-29 August 1986. Ljubljana, Slovenia: Slovene Society for Microbiology; 1986. p. 655-8.
- Ernst B, Hoeger SJ, OBrien E, Dietrich DR. Oral toxicity of the microcystin- containing cyanobacterium *Planktothrix rubescens* in European whitefish (*Coregonus lavaretus*). *Aquatic Toxicology* 2006;79:31-40.
- Eynard F, Mez F, Walther JL. Risk of cyanobacterial toxins in Riga waters (Latvia). *Water Research* 2000;34(11):2979-88.
- Falconer IR, Beresford AM, Runnegar MT. Evidence of liver damage by toxin from a bloom of the blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. *Med. J. Aust.* 1983;1:511-4.
- Ferranti P, Fabbrocino S, Cerulo MG, Bruno M, Serpe L, Gallo P. Characterisation of biotoxins produced by a cyanobacteria bloom in Lake Averno using two LC-MS based techniques. *Food Addit Contam.* 2008;25:1530-7.
- Figuragatt M, Muscatiello N, Wilson L, Dziewulski D. Harmful algal bloom-associated illness surveillance: lessons from reported hospital visits in New York, 2008-2014. *Am J Public Health.* 2016;106:440-2.
- Fiore M, Parisio R, Filippini T, Mantione V, Platania A, Odone A, Signorelli C, Pietrini V, Mandrioli J, Teggi S, Costanzini S, Antonio C, Zuccarello P, Oliveri Conti G, Nicoletti A, Zappia M, Vinceti M, Ferrante M. Living near waterbodies as a proxy of cyanobacteria exposure and risk of amyotrophic

- lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res.* 2020;186:109530. doi: 10.1016/j.envres.2020.109530.
- Fleming LE, Rivero C, Burns J, Williams C, Bean JA, Shea KA, Stinn J. Blue green algae (cyanobacterial) toxins, surface drinking water, and liver cancer in Florida. *Harmful Algae.* 2002;1:57-168.
- Fleming LE. Initial evaluation of the effects of aerosolized Florida red tide toxins (brevetoxins) in persons with asthma. *Environ Health Perspect.* 2005;113(5):650-7.
- Francis G. Poisonous Australian lake. *Nature* 1878;18:11-2.
- Galey FD, Beasley VR, Carmichael WW, Kleppe G, Hooser SB, Haschek WM. Blue-green algae (*Microcystis aeruginosa*) hepatotoxicosis in dairy cows. *Am J Vet Res.* 1987;48:1415-20.
- Garamszegi SP, Banack SA, Duque LL, Metcalf JS, Stommel EW, Cox PA, Davis DA. Detection of β -N-methylamino-l-alanine in postmortem olfactory bulbs of Alzheimers disease patients using UHPLC-MS/MS: An autopsy case-series study. *Toxicol Rep.* 2023;6:10:87-96. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.01.002.
- Genitsaris S, Kormas KA, Moustaka-Gouni M. Airborne algae and cyanobacteria: Occurrence and related health effects. *Front. Biosci.* 2011;3:772-87.
- Giannuzzi L, Sedan D, Echenique R, Andrinolo D. An acute case of intoxication with cyanobacteria and cyanotoxins in recreational water in Salto Grande Dam, Argentina. *Mar. Drugs* 2011;9:2164-75.
- Gillam WG. The effect on livestock of water contaminated with freshwater algae. *J Am Vet Med Assoc.* 1925;780-4.
- Gilroy DJ, Kauffman KW, Hall RA, Huang X, Chu FS. Assessing Potential Health risks from microcystin toxins in blue-green algae dietary supplements. *Environ Health Perspect.* 2000;108:435-9.
- Gorham T, Dowling Root E, Jia Y, Shum CK, Lee J. Relationship between cyanobacterial bloom impacted drinking water sources and hepatocellular carcinoma incidence rates. *Harmful Algae* 2020; 95:101801
- Graham JL, Loftin KA, Meyer MT, Ziegler AC. Cyanotoxin mixtures and taste-and-odor compounds in cyanobacterial blooms from the Midwestern United States. *Environ. Sci. Technol.* 2010;44:7361-8.
- Gunn GJ, Rafferty AG, Rafferty GC, Cockburn N, Edwards C, Beattie KA, Codd GA. Fatal canine neurotoxicosis attributed to blue-green algae (cyanobacteria). *Vet Rec.* 1992;130:301-2.
- Hamill KD. Toxicity in benthic freshwater cyanobacteria (blue-green algae): First observations in New Zealand. *N. Zeal. J. Mar. Freshw. Res.* 2001;35:1057-9.
- Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Crit Rev Toxicol.* 1995;25:1-24.
- Hawkins PR, Runnegar MT, Jackson AR, Falconer IR. Severe hepatotoxicity caused by the tropical cyanobacterium (blue-green Alga) *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska) seenaya and subbaraju isolated from a domestic water supply reservoir. *Appl Environ Microbiol.* 1985;50:1292-5.
- Heise HA. Symptoms of hay fever caused by algae. *J. Allergy.* 1949;20:383-5.
- Hilborn ED, Beasley VR. *One Health* and cyanobacteria in freshwater systems: animal illnesses and deaths are sentinel events for human health risks. *Toxins.* 2015;7(4):1374-95.
- Hilborn ED, Roberts VA, Backer L, Deconno E, Egan JS, Hyde JB, Nicholas DC, Wiegert EJ, Billing LM, Diorio M. Centers for Disease Control and Prevention; et al. Algal bloom-associated disease outbreaks among users of freshwater lakes—United States, 2009-2010. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:11-5.
- Hilborn ED, Soares RM, Servaites JC, Delgado AG, Magalhães VF, Carmichael WW, Azevedo SM. Sublethal microcystin exposure and biochemical outcomes among hemodialysis patients. *PLoS One.* 2013;8:e69518.

- Hoagland P, Anderson DM, Kaoru Y, White AW. The economic effects of harmful algal blooms in the united states: estimates, assessment issues, and information needs. *Estuaries* 2002;25(4b):819-837.
- Hoagland P, Jin D, Polansky LY, Kirkpatrick B, Kirkpatrick G, Fleming LE, Reich A, Watkins SM, Ullmann SG and Backer LC. The costs of respiratory illnesses arising from Florida gulf coast *Karenia brevis* blooms. *Environ Health Perspect* 2009;117(8):1239-43.
- Hu J, Liu J, Zhu Y, Diaz-Perez Z, Sheridan M, Royer H, Leibensperger R III, Maizel D, Brand L, Popendorf KJ, *et al.* Exposure to aerosolized algal toxins in south florida increases short- and long-term health risk in drosophila model of aging. *Toxins*. 2020;12(12):787. <https://doi.org/10.3390/toxins12120787>.
- Jewel MAS, Affan MA, Khan S. Fish mortality due to a cyanobacterial bloom in an aquaculture pond in Bangladesh. *Pak. J Biol Sci.* 2003;6:1046-50.
- Jochimsen EM, Carmichael WW, An JS, Cardo DM, Cookson ST, Holmes CEM, Antunes MBDC, Filho DADM, Lyra TM, Barreto VST. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. *N. Engl. J. Med.* 1998;338:873-8.
- Jonasson S, Eriksson J, Berntzon L, Spáčil Z, Ilag LL, Ronnevi LO, Rasmussen U, Bergman B. Transfer of a cyanobacterial neurotoxin within a temperate aquatic ecosystem suggests pathways for human exposure. *Proc Natl Acad Sci. USA* 2010;107:9252-7.
- Jüttner F, Watson SB. Biochemical and ecological control of geosmin and 2-methylisoborneol in source waters. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73:4395-406.
- Keymer IF, Smith GR, Roberts TA, Heaney SI, Hibberd DJ. Botulism as a factor in waterfowl mortality at St. James Park. *Vet Rec.* 1972;90:111-4.
- King LJ, Anderson LR, Blackmore CG, Blackwell MJ, Lautner EA, Marcus LC, Meyer TE, Monath TP, Nave JE, Ohle J. Executive summary of the AVMA *One Health* Initiative Task Force report. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233:259-61.
- King LJ, Anderson LR, Blackmore CG, Blackwell MJ, Lautner EA, Marcus LC, Meyer TE, Monath TP, Nave JE, Ohle J. Executive summary of the AVMA *One Health* Initiative Task Force report. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233:259-61.
- Lévesque B, Gervais MC, Chevalier P, Gauvin D, Anassour-Laouan-Sidi E, Gingras S, Fortin N, Brisson G, Greer C, Bird D. Prospective study of acute health effects in relation to exposure to cyanobacteria. *Sci Total Environ.* 2014;466-7, 397-403.
- Lippy EC, Erb J. Gastrointestinal illness at Sewickley, PA. *J Am Vet Med Assoc.* 1976;68:606-10.
- Magalhães VF, Marinho MM, Domingos P, Oliveira AC, Costa SM, Azevedo LO, Azevedo SMFO. Microcystins (cyanobacteria hepatotoxins) bioaccumulation in fish and crustaceans from Sepetiba Bay (Brasil, RJ). *Toxicon.* 2003;(42)3:289-95.
- Malbrouck C, Kestemont P. Effect of microcystins on fish. *Environmental Toxicology and Chemistry* 2006;25(1):72-86.
- Mancini M, Rodriguez C, Bagnis G, Liendo A, Prosperi C, Bonansea M, Tundisi JG. Cyanobacterial bloom and animal mass mortality in a reservoir from Central Argentina. *Braz J Biol.* 2010;70:841-5.
- Matsunaga H, Harad KI, Senma M, Ito Y, Yasuda N, Ushida S, Kimura Y. Possible cause of unnatural mass death of wild birds in a pond in Nishinomiya, Japan: Sudden appearance of toxic cyanobacteria. *Nat Toxins.* 1999;7:81-6.
- May V, McBarron EJ. Occurrence of the blue-green alga, *Anabaena circinuiis* Rabenh, in New South Wales and toxicity to mice and honey bees. *J. Aust. Inst. Agric. Sci.* 1973;39:264-266.
- Mazza R, Capelli G, Teoli P, Bruno M, Messineo V, Melchiorre S, Di Corcia A. Toxin contamination of surface and subsurface water bodies connected with Lake Vicos watershed (Central Italy). In: Romero

- JD, Molina PS (Ed.). *Drinking water: contamination, toxicity and treatment*. New York, USA: Nova Publishers Inc.; 2008. p. 1-100.
- McLeod JA, Bondar GF. A case of suspected algal poisoning in Manitoba. *Can J Public Health*. 1952;43:347-50.
- Messineo V, Mattei D, Melchiorre S, Salvatore G, Bogialli S, Salzano R, Mazza R, Capelli G, Bruno M. Microcystin diversity in a *Planktothrix rubescens* population from Lake Albano (Central Italy). *Toxicon*. 2006;48:160-74.
- Moestrup Ø. Toxic blue-green algae (cyanobacteria) in 1833. *Phycologia* 1996;35:5.
- Mohamed ZA, Carmichael WW, Hussein AA. Estimation of microcystins in the freshwater fish *Oreochromis niloticus* in an Egyptian fish farm containing a Microcystis bloom. *Environmental Toxicology: An International Journal* 2003;18(2):137-41.
- Murphy T, Lawson A, Nalewajko C, Murkin H, Ross L, Oguma K, McIntyre T. Algal toxins—Initiators of avian botulism? *Environ Toxicol*. 1999;15:558-67.
- Nierenberg K, Hollenbeck J, Fleming LE, et al. Frontiers in outreach and education: the Florida red tide experience. *Harmful Algae* 2011;10:374-80.
- Olsen TA. Toxic plankton. In: *Proceedings of the Inservice Training Course in Water Works Problems*. University of Michigan, School of Public Health, Ann Arbor, MI, USA, 15-16 February 1951. Ann Arbor, MI: University of Michigan; 1951. p. 86-95.
- Paerl HW, Hall NS, Calandrino ES. Controlling harmful cyanobacterial blooms in a world experiencing anthropogenic and climatic-induced change. *Sci Total Environ*. 2011;409:1739-45.
- Paerl HW, Paul VJ. Climate change: Links to global expansion of harmful cyanobacteria. *Water Res*. 2012;46:1349-63.
- Pearson MJ, Ferguson AJD, Codd GA, Reynolds CS, Fawell JK, Hamilton RM, Attwood MR. *Toxic blue-green algae: report of the National Rivers Authority*. London: NRA; 1990. (Water Quality Series n. 2).
- Pilotto LS, Douglas RM, Burch MD, Cameron S, Beer M, Rouch GJ, Robinson P, Kirk M, Cowie CT, Hardiman S. Health effects of exposure to cyanobacteria (blue-green algae) during recreational water activities. *Aust N Zeal J Public Health*. 1977;21:562-6.
- Porter EM. *Investigation of supposed poisonous vegetation in the waters of some of the Lakes of Minnesota*. Minneapolis, MN: Department of Agriculture; 1886; Volume 9, pp. 5-96.
- Pouria S, de Andrade A, Barbosa J, Cavalcanti, RL, Barreto VT, Ward CJ, Preiser W, Poon GK, Neild GH, Codd GA. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet*. 1998;352:21-6.
- Pretty JN, Mason CF, Nedwell DB, Hine RE, Leaf S, Dils R. Environmental costs of freshwater eutrophication in England and Wales. *Environ Sci Technol*. 2003 Jan 15;37(2):201-8.
- Ralston EP, Kite-Powell H, Beet A. An estimate of the cost of acute health effects from food- and water-borne marine pathogens and toxins in the USA. *J Water Health* 2011;9(4):680-94.
- Rapala J, Robertson A, Negri AP, Berg KA, Tuomi P, Lyra C, Erkoma K, Lahti K, Hoppu K, Lepistö L. First report of saxitoxin in Finnish lakes and possible associated effects on human health. *Environ Toxicol*. 2005;20:331-40.
- Roberts VA, Vigar M, Backer L, Veytsel GE, Hilborn ED, Hamelin EI, Vanden Esschert KL, Lively JY, Cope JR, Hlavsa MC, Yoder JS. Surveillance for harmful algal bloom events and associated human and animal illnesses - One Health Harmful Algal Bloom System, United States, 2016-2018. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 18;69(50):1889-1894. doi: 10.15585/mmwr.mm6950a2.
- Roberts V. *Building health surveillance capacity for illnesses and outbreaks associated with harmful algal blooms*. Atlanta, GA: CDC; 2014. Disponibile all'indirizzo:

- <http://www2.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/habs-roberts-12-10-14.pdf>, ultima consultazione settembre 2023.
- Rose ET. Toxic algae in Iowa lakes. *Proc Iowa Acad Sci.* 1953;60:738-45.
- Sanseverino I, Conduto D, Pozzoli L, Dobricic S, Lettieri T. *Algal bloom and its economic impact.* European Commission: Publications Office; 2016. (Joint Research Centre Technical Reports EUR 27905 EN). doi/10.2788/660478
- Schwimmer M, Schwimmer D. Medical aspects of phycology. In: Jackson DF (Ed.). *Algae, Man, and the Environment, Proceedings of the Algae, Man, and the Environment*; Syracuse, NY, USA; 18-30 June 1967. Syracuse, NY: Syracuse University Press; 1968.
- Scottish Government Health and Social Care Directorates, Blue-green algae working group. *Cyanobacteria (Blue-Green Algae) in inland and inshore waters: assessment and minimisation of risks to public health.* Edinburgh: The Scottish Government; 2012.
- Singh S, Asthana RK. Assessment of microcystin concentration in carp and catfish: A case study from Lakshmikund Pond, Varanasi, India. *Bull. Environ Contam Toxicol.* 2014;92:687-92.
- Skulberg OM, Codd GA, Carmichael WW. Toxic blue-green algal blooms in Europe: A growing problem. *Ambio.* 1984;13:244-7.
- Smith JL, Haney JF. Foodweb transfer, accumulation and depuration of microcystins, a cyanobacterial toxin in pump-kinseed sunfish (*Lepomis gibbosus*). *Toxicon*2006;48:580-9.
- Soares RM, Magalhães VF, Azevedo SMFO. Accumulation and depuration of microcystins (cyanobacteria hepatotoxins) in *Tilapia rendalli* (Cichlidae) under laboratory conditions. *Aquat Toxicol.* 2004;70:1-10.
- Soares RM, Yuan M, Servaites JC, Delgado A, Magalhães VF, Hilborn ED, Carmichael WW, Azevedo SMFO. Sublethal exposure from microcystins to renal insufficiency patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Toxicol.* 2006;21:95-103.
- Soong FS, Maynard E, Kirke K, Luke C. Illness associated with blue-green algae. *Med J Aust.* 1992;156:67.
- Sotton B, Guillard J, Anneville O, *et al.* Trophic transfer of microcystins through the lake pelagic food web: evidence for the role of zooplankton as a vector in fish contamination. *The Science of the Total Environment.* 2014;466-7:152-63. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2013.07.020.
- Stewart I, Seawright AA; Shaw GR. Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds—An overview. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008;619:613-637.
- Stewart I, Webb PM, Schluter PJ, Shaw GR. Recreational and occupational field exposure to freshwater cyanobacteria—A review of anecdotal and case reports, epidemiological studies and the challenges for epidemiologic assessment. *Environ. Health* 2006;5:1-13.
- Steyn DG. Poisoning of animals and human beings by algae. *S. Afr. J. Sci.* 1945;41:243-244.
- Svircev Z, Krstic S, Miladinov Mikov M, Baltic V, Vidovic M. Freshwater cyanobacterial blooms and primary liver cancer epidemiological studies in Serbia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.*2009;27:36-55.
- Teixera M, Costa M, Carvalho V, Pereira M, Hage E. Gastroenteritis epidemic in the area of the Itaparica Dam, Bahia, Brazil. *Bull PAHO.* 1993;27:244-53.
- Tisdale ES. Epidemic of intestinal disorders in Charleston, W. Va. occurring simultaneously with unprecedented water supply conditions. *Am J Public Health.* 1931;2:198-200.
- Todd ECM. Estimated costs of paralytic shellfish, diarrhetic shellfish and ciguatera poisoning in Canada. In: *Harmful marine algal blooms = Proliférations d'algues marines nuisibles: proceedings of the Sixth International Conference on Toxic Marine Phytoplankton*; October 1993, Nantes, France. Paris: Lavoisier Pub.; 1995.

- Turner PC, Gammie AJ, Hollinrake K, Codd GA. Pneumonia associated with contact with cyanobacteria. *Br Med J.* 1990;300:1440-1.
- Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, Hasegawa A, Watanabe MF, Park HD, Chen GC, Chen G, Yu SZ. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis.* 1996 Jun;17(6):1317-21. doi: 10.1093/carcin/17.6.1317.
- UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). *Convention on wetlands of international importance especially as waterfowl habitat.* Ramsar, Iran (Islamic Republic of); 02 February 1971. Disponibile all'indirizzo: <https://en.unesco.org/about-us/legal-affairs/convention-wetlands-international-importance-especially-waterfowl-habitat>; ultima consultazione settembre 2023.
- US EPA. *Drinking water health advisories for two cyanobacterial toxins.* Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2015.
- US EPA. *Recommended human health recreational ambient water quality criteria or swimming advisories for microcystins and cylindrospermopsin.* Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2019.
- US EPA. *Toxicological reviews of cyanobacterial toxins: microcystins LR, RR, YR and LA. (External Review Draft).* Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2006 (EPA/600/R-06/139, 2006)
- van der Schalie WH, Gardner HS Jr, Bantle JA, De Rosa CT, Finch RA, Reif JS, Reuter RH, Backer LC, Burger J, Folmar LC, Stokes WS. Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ Health Perspect.* 1999 Apr;107(4):309-15. doi: 10.1289/ehp.99107309.
- Veldee MV. An Epidemiological Study of Suspected Water-borne Gastroenteritis. *Am J Public Health Nations Health.* 1931 Nov;21(11):1227-35. doi: 10.2105/ajph.21.11.1227.
- Vidal F, Sedan D, D'Agostino D, Cavalieri M, Mullen E, Parot Varela M, Flores C, Caixach J, Andrinolo D. Recreational exposure during algal bloom in Carrasco Beach, Uruguay: a liver failure case report. *Toxins* 2017;9(9) 267.
- Walker SR, Lund JC, Schumacher DG, Brakhage PA, McManus BC, Miller JD, Augustine MM, Carney JJ, Holland RS, Hoagland KD, Holz JC, Barrow TM, Rundquist DC, Gitelson AA. Nebraska experience. *Adv Exp Med Biol.* 2008;619:139-52. doi: 10.1007/978-0-387-75865-7_6.
- Welker M, von Döhren H. Cyanobacterial peptides - nature's own combinatorial biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev.* 2006;30(4):530-63. doi: 10.1111/j.1574-6976.2006.00022.x.
- Westrick JA, Szlag DC, Southwell BJ, Sinclair J. A review of cyanobacteria and cyanotoxins removal/inactivation in drinking water treatment. *Anal Bioanal Chem.* 2010 Jul;397(5):1705-14. doi: 10.1007/s00216-010-3709-5.
- Wharton RE, Cunningham BR, Schaefer AM, Guldberg SM, Hamelin EI, Johnson RC. Measurement of microcystin and nodularin activity in human urine by immunocapture-protein phosphatase 2A assay. *Toxins* 2019;11:729.
- Winter J, DeSellas AM, Fletcher R, Heintsch L, Morley A, Nakamoto L, Utsumi K. Algal blooms in Ontario, Canada: Increases in reports since 1994. *Lake and Reservoir Management.* 2011;27(2):107-114. doi: 10.1080/07438141.2011.557765
- Wood SA, Briggs LR, Sprosen J, Ruck JG, Wear RG, Holland PT, Bloxham M. Changes in concentration of microcystins in Rainbow trout, freshwater mussels, and cyanobacteria in Lakes Rotoiti and Rotoehu. *Environmental toxicology* 2006;21:205-22.
- WHO-IARC (World Health Organization; International Agency for Research on Cancer). *Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins.* Lyon IARC; 2010. (IARC Monographs on the Evaluation

of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 94). Disponibile all'indirizzo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol94/mono94.pdf>; ultima consultazione settembre 2023.

Zhou L, Yu H, Chen K. Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer. *Biomed Environ Sci*. 2002 Jun;15(2):166-71. PMID: 12244757.

Zimba PV, Khoo L, Carmichael WW, Gaunt P. Confirmation of catfish mortalities resulting from microcystin produced during *Microcystis* blooms. *J Phycol*. 2000;36:72-3.

Zinsstag J, Schelling E, Waltner-Toews D, Tanner M. From “One Medicine” to “One Health” and systemic approaches to health and well-being. *Prev Vet Med*. 2011;101:148-56.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di ottobre 2023*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, ottobre 2023