



Governo italiano
Presidenza del Consiglio dei Ministri

*Comitato Nazionale per la Sicurezza, le
Biotecnologie e le Scienze della Vita*

*Gruppo di studio per la prevenzione dei rischi
alimentari ed ambientali da interferenti endocrini
ed altri contaminanti emergenti*

**Proposta di Piattaforma
AMBIENTE E SALUTE**

**Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la
salute umana e la qualità ambientale da esposizione
a Interferenti Endocrini**

Roma, 25 gennaio 2010

Componenti del Gruppo di lavoro

Prof. Luciano CAGLIOTI, Professore Ordinario di Chimica Organica, Università di Roma “La Sapienza” - Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), con l’incarico di coordinatore;

Dott. Gianvincenzo BARBA, Ricercatore di III livello II^a fascia presso l’Istituto di Scienza dell’Alimentazione del Consiglio Nazionale delle Ricerche;

Prof. Francesco Maria CANCELLOTTI, Direttore Scientifico Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lazio e Toscana;

Dott.ssa Anna Maria COLACCI, Responsabile Cancerogenesi ambientale ARPA Emilia Romagna;

Dott. Ivano GIACOMELLI, Segretario Nazionale Associazione Codici;

Prof. Giuseppe LATINI, Direttore Unità Operativa di Neonatologia dell’Ospedale Perrino di Brindisi;

Dott.ssa Catherine LECLERCQ, Ricercatore di ruolo presso l’Unità di Nutrizione Umana dell’Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN), Responsabile del “Gruppo di ricerca sull’esposizione al rischio alimentare”;

Prof. Andrea LENZI, Professore ordinario di Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Medica, Università di Roma “La Sapienza”;

Prof.ssa Alberta MANDICH, Ricercatore confermato presso il Dipartimento di Biologia dell’Università di Genova;

Prof. Alberto MANTOVANI, Dirigente di ricerca del Dipartimento Sicurezza Alimentare e Salute Pubblica Veterinaria dell’Istituto Superiore di Sanità;

Prof. Luigi MANZO, Professore Ordinario di Tossicologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pavia, IRCCS, Fondazione Maugeri;

Dott. Fabrizio OLEARI, Direttore Generale Ministero della Salute, Segretariato Nazionale della Valutazione del Rischio della Catena Alimentare;

Prof.ssa Antonella OLIVIERI, Primo Ricercatore presso il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell’Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dott. Elena ORBAN, Direttore dell’Unità di Tecnologie Alimentari e dell’Area di Studio Prodotti Ittici, Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN);

Dott. Stefano PAOLUCCI, Direttore Unità Operativa “F” Fondazione S. Lucia, IRCCS;

Prof.ssa Daniela REALI, Referente Aziendale Gestione Rifiuti, Az. Osp. Univ. Pisana, Dip. Patologia sperimentale, biotecnologie mediche, infettivologia, epidemiologia;

Dott. Carlo ZAGHI, Dirigente Divisione VII, Valutazione del Rischio Ambientale di Prodotti Chimici, Direzione Generale per la Salvaguardia Ambientale, Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare.

Struttura di supporto

Per la Presidenza del Consiglio: Dott.ssa Agnese CAMILLI; Dott.ssa Valentina CAPO; Dott.ssa Paola CASTELLO; Dott.ssa Annalisa DEL MONDO; Dott.ssa Claudia ORLANDINI; Dott.ssa Loredana PERSAMPIERI; Dott.ssa Simona RAGUSA; Dott.ssa Marina SALVATORE; Sign.ra Giuseppina SCHIAVONE.

Per l’Istituto Superiore di Sanità: Dott. Gabriele MORACCI; Dott.ssa Chiara FRAZZOLI.

EXECUTIVE SUMMARY

Nel 2007, l'allora Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie ha pubblicato il primo documento ufficiale italiano sulla “*Sorveglianza dell'esposizione a interferenti endocrini*”, che ha fatto il punto sullo stato dell'arte e le lacune conoscitive per la valutazione del rischio per l'ambiente e la salute umana di questo ampio ed eterogeneo gruppo di contaminanti emergenti.

Gli IE comprendono contaminanti persistenti (ad es., diossine), pesticidi, sostanze industriali (es., ftalati, bisfenolo A) e sostanze naturali (es., “fitoestrogeni”) e sono caratterizzati dalla molteplicità di effetti, dalla diffusa esposizione (anche con problemi di bioaccumulo in molti casi) e dalla potenzialità di rappresentare uno specifico rischio per la riproduzione e per lo sviluppo pre- e postnatale.

Sulla base delle raccomandazioni del documento CNBBSV(2007), l'attuale Comitato Nazionale Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della Vita ha organizzato un nuovo gruppo di lavoro con l'obiettivo di individuare priorità ed obiettivi per una piattaforma progettuale “ambiente e salute” centrata *sulla valutazione e gestione* dei rischi da interferenti endocrini (IE), ma applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti. Nel fare questo il gruppo di lavoro ha tenuto conto

- dei principali sviluppi in ambito europeo, quali il nuovo regolamento sulle sostanze chimiche REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals*) ed il sistema di valutazione del rischio per la sicurezza alimentare progressivamente elaborato dall'Authority Europea per la sicurezza Alimentare (*European Food Safety Authority, EFSA*)
- della specificità italiana, comportante un territorio relativamente ristretto con un considerevole carico di popolazione e di rifiuti potenzialmente tossici, ma anche da una grande ricchezza di ecosistemi e di filiere agroalimentari
- dell'accumulo di evidenze, fornite da studi sperimentali ed epidemiologici, sulla correlazione fra esposizione a IE, alterazioni degli ecosistemi e patologie umane, soprattutto riproduttive e dell'età evolutiva
- della specificità dei rischi indotti da IE: effetti a lunga latenza e/o sulla generazione successiva, molteplicità di scenari di esposizione.

Il Gruppo di lavoro ha, pertanto, articolato la piattaforma in tre grandi settori, individuando per ciascuno criticità e prospettive per il futuro.

1) Metodi per la sorveglianza della contaminazione e della esposizione

In questo settore esistono numerosi metodi (biosensori, biomarker) capaci di evidenziare concentrazioni attive di IE in matrici ambientali, alimentari o biologiche. Tuttavia, una prima criticità è la limitazione di gran parte dei metodi disponibili alla rilevazione di uno specifico segnale (ad es., attività estrogenica o diossina-simile), che può rendere difficile valutare situazioni complesse, ma reali, come le miscele di inquinanti, o di inquinanti e componenti naturali, anche con ruoli protettivi (ad es., antiossidanti, chelanti). Un'ulteriore seria criticità è la scarsità di dati sulla *trasferibilità* di modelli di laboratorio alle situazioni sul campo, ad esempio, per il controllo e l'allerta di situazioni ambientali, filiere alimentari, o per valutare

l'effettivo impatto di interventi. Un altro strumento importante sono i bioindicatori, utilizzabili per valutare l'impatto su popolazioni-campione negli ecosistemi (ad es., vitellogenina in pesci teleostei, imposex in molluschi gasteropodi); mancano ancora, tuttavia, criteri condivisi nella scelta dei bioindicatori e nella loro valutazione quali-quantitativa, con il rischio di acquisire informazioni non comparabili o non complete.

Le *prospettive future* comprendono, pertanto

- 1) lo sviluppo e validazione scientifica di sistemi integrati (ad es., biosensori) in grado di dare segnali multipli, non ristretti ad un singolo meccanismo o gruppo di inquinanti;
- 2) studi di trasferibilità dei sistemi sperimentali alle situazioni sul campo per valutarne ed ottimizzarne le applicazioni in termini, ad es., di robustezza, facilità di uso, possibilità di integrazione in rete, risparmio energetico;
- 3) nel campo dei *bioindicatori* la selezione condivisa di un insieme di specie sentinella che costituiscano un sistema di riferimento integrato in senso spaziale e temporale della qualità degli habitat, consentendo quindi di: 3.a) valutare i rischi a lungo termine associati al bioaccumulo, e 3.b) fornire dati confrontabili tra le diverse aree studiate;
- 4) nel campo dei *biomarcatori ambientali*, la messa a punto e standardizzazione di un pool ristretto di biomarcatori in grado di fornire un sistema di lettura degli effetti legati alla presenza di IE o gruppi di IE accomunati da determinati meccanismi di azione (estrogenici, tireostatici, ecc.)

2) Valutazione del rischio per l'ambiente e la salute umana

In questo ambito vi è sicuramente una ampia disponibilità di dati, test e strumenti che, tuttavia, per essere efficaci debbono essere integrati in una strategia. Un primo aspetto critico è l'insufficiente conoscenza dell'associazione fra effetto avverso a lungo termine e/o transgenerazionale e meccanismi di azione degli IE, in primo luogo le interazioni con recettori nucleari e la modulazione epigenetica: la relazione effetto-meccanismo è particolarmente importante per caratterizzare biomarcatori per gli studi di popolazione e per valutarne la predittività. La identificazione di IE è uno degli aspetti fondamentali del sistema REACH: a tale scopo è criticamente in ritardo lo sviluppo di modelli *in silico* struttura-attività (QSAR) e di batterie di test *in vitro*. In generale, due criticità per la integrazione ricerca-valutazione del rischio sono la capitalizzazione delle conoscenze e degli strumenti forniti dalle "omiche" e dalla biologia dei sistemi, nonché la messa a punto di strategie per la valutazione delle miscele. Dal punto di vista, invece, degli *studi epidemiologici*, va considerata la crescente disponibilità di banche biologiche, banche dati e registri di patologia potenzialmente utilizzabili per lo studio degli IE; tuttavia, ad oggi manca a livello centrale, regionale e locale, *una integrazione fra istituzioni operanti nel settore dell'ambiente e della salute per un miglior utilizzo degli strumenti esistenti e l'identificazione di priorità ed obiettivi*. In particolare, lo sviluppo e l'impiego di banche biologiche specifiche è rallentato dalla insufficiente conoscenza di tale strumento e, soprattutto, dalla mancanza di un'iniziativa nazionale. Infine, occorre dare maggiore attenzione al problema specifico dell'esposizione occupazionale, considerando i cambiamenti delle condizioni lavorative negli ultimi decenni e le differenti vulnerabilità legate al genere ed all'età.

Le *prospettive future* comprendono, pertanto

- 1) lo studio dei meccanismi, indirizzato ad obiettivi di potenziale rilievo per la sanità pubblica, in primo luogo la identificazione di biomarker precoci, e di potenziali effetti additivi di miscele;
- 2) modelli sperimentali, *in vitro/in vivo* per valutare le differenti vulnerabilità legate al sesso ed alla fase del ciclo vitale e caratterizzare in maniera più completa gli effetti degli IE (ad es. interazione con l'omeostasi di tiroide, glucorticoidi, adipochine; effetti su sindrome metabolica, sistema scheletrico, prostata, ecc.);
- 3) strategie integrate, *in silico e/o in vitro*, per la identificazione sensibile, efficiente e precoce di IE nell'ambito di REACH ed altri programmi europei
- 4) capitalizzare strumenti e conoscenze forniti dai nuovi approcci biomolecolari, migliorandone la robustezza e la predittività nei confronti di potenziali effetti avversi;
- 5) potenziare gli studi per la valutazione del rischio di miscele, dando priorità a quelle di riscontro più comune in scenari di esposizione realistici o in ragione degli impieghi previsti (ad es., sulla base di dati raccolti nel quadro degli adempimenti REACH);
- 6) studi epidemiologici sugli IE indirizzati su solide ipotesi (correlazioni esposizioni-patologie) ed utilizzando *biomarcatori* basati su evidenze tossicologiche; in questo ambito, sono fondamentali gli studi sull'età evolutiva, quali gli studi di coorte madre-bambino, per i quali occorre sviluppare biomarcatori di minima invasività, usando matrici quali capelli, saliva, strisci boccali;
- 7) un impiego maggiore e più efficace di banche biologiche, banche dati e registri di patologia, dando la priorità all'ottimizzazione ed integrazione di strumenti già disponibili;
- 8) potenziare la sorveglianza sanitaria di IE in contesti lavorativi prioritari (ad es., agricoltura, rifiuti) integrando indagini di igiene industriale orientate alla valutazione della salubrità ambientale con indagini di monitoraggio biologico, inserite all'interno di protocolli di sorveglianza sanitaria e dando specifico rilievo alle *differenze di genere*, che possono essere determinanti nel caso degli IE.

3) Prevenzione, gestione, riduzione del rischio

Questi aspetti sono stati considerati complessivamente critici, per la necessità di rafforzare il legame fra incremento della conoscenza (ricerca/innovazione) ed intervento, sia normativo sia sul territorio. Specifiche criticità vengono identificate nello sviluppo di metodi per il biorisanamento di ambienti inquinati, nell'aggiornamento e miglioramento delle regolamentazioni (sicurezza alimentare, risposta ai rischi emergenti, sicurezza sul lavoro), nei criteri per applicare il principio di sostituzione -richiesto da REACH-, nello sviluppo del trinomio informazione-comunicazione-formazione.

Sulla base di queste complesse criticità, le *prospettive future* devono andare da nuove metodologie, all'innovazione della regolamentazione alla comunicazione del rischio, ed in particolare:

- 1) strategie per ottimizzare l'uso di sistemi di biorisanamento, per potenziarne l'azione (degradazione simultanea di più contaminanti) e per valutarne l'impatto;
- 2) integrare diverse filiere di dati nella sorveglianza alimentare ed ambientale, per utilizzarle nella risposta a rischi emergenti,

- 3) nuove strategie per la sicurezza sul lavoro, basate sull'integrazione fra monitoraggio mirato, comunicazione del rischio ed innovazione dei processi;
- 4) sviluppo di una “griglia” decisionale per la valutazione comparata dei rischi e benefici per la salute di materiali diversi per attuare il *principio di sostituzione* sulla base di una “precauzione informata”;
- 5) *sicurezza alimentare*: identificata come uno dei punti più importanti, perché l'alimentazione è una componente dell'ambiente di vita comune a tutta la popolazione e di particolare importanza - ambientale, sociale, economica e culturale, oltre che sanitaria- nel contesto italiano e specificamente:
 - 5.a) strategie per la valutazione e comunicazione del rischio mirate ai gruppi vulnerabili, come bambini/adolescenti, e alle fasce di consumatori formatesi nel corso dei recenti mutamenti negli stili alimentari;
 - 5.b) aggiornamento dei programmi di controllo considerando, ad esempio, i possibili effetti di additivi di gruppi di pesticidi, la definizione di limiti massimi tollerabili in specifici prodotti “critici” (latte/latticini, prodotti ittici, mangimi ecc.) di contaminanti sinora non normati ma oggetto di valutazioni dell'EFSA (ad es. PCB non diossina-simili, composti perfluorati, organostannici);
 - 5.c) promuovere la prevenzione della contaminazione degli alimenti attraverso l'innovazione tecnologica (ad es., prodotti fitosanitari, mangimi) e le Buone Pratiche in agricoltura e zootecnia;
 - 5.d) valutazione del rapporto rischio-beneficio e dei potenziali effetti legati al consumo di sostanze naturali, soprattutto attraverso integratori e “novel foods”;
 - 5.e) valutazione integrata del possibile ruolo protettivo di nutrienti e sostanze bioattive (ad es., antiossidanti, iodio) nei confronti di contaminanti alimentari, come strumento di gestione e riduzione del rischio attraverso la diffusione di stili alimentari consapevoli, quali il consumo di sale iodato;
- 6) *documentazione*: creare uno strumento per la raccolta aggiornata e tempestiva ed integrazione delle conoscenze e competenze esistenti, estendendo e potenziando il modello del *Censimento Nazionale della ricerca sugli IE*, sviluppato da INBB e ISS (2008)
- 7) *formazione*: organizzazione di un programma a lungo termine di formazione, per promuovere l'apporto di energie e idee nuove nelle tematiche “ambiente-salute”;
- 8) uno studio nazionale pilota sulla *comunicazione del rischio* scientificamente corretta, trasparente, comprensibile, e quindi atta a sostenere lo *empowerment* dell'utente; lo studio dovrà sviluppare applicati a situazioni concrete ed in collaborazione con le parti sociali interessate, in primo luogo il mondo dell'associazionismo;
- 9) Dal punto di vista *bioetico* va sottolineato il ruolo e l'interesse “sociale” della ricerca che si sta conducendo sugli IE, in particolare sui “marcatori specifici di rischio” e sulla attendibilità del trasferimento di prove positive sull'animale alle condizioni di rischio umano. Questa ricerca varrà certamente al miglioramento della conoscenza dei delicati rapporti fra organismi viventi, ambiente ed attività industriali, ma potrà apportare -anche e soprattutto- contributi di maggiori certezze a chi deve disciplinare produzione, distribuzione e consumo di una importante categoria di sostanze peraltro utili allo sviluppo materiale, nonché ottemperare a criteri etici di verità e giustizia nell'accertamento del “nesso di causalità” fra comportamenti e danni.

In conclusione, il Gruppo di lavoro rileva come l'Italia rimanga indietro, sul piano sia delle risorse sia delle iniziative, rispetto a molti altri paesi -europei e non- sul problema IE nel suo complesso. Per contro, vi è una forte sensibilità nei confronti di specifici argomenti inerenti agli interferenti endocrini, quali pesticidi, diossine e, ultimamente, REACH. Pertanto uno degli scopi della piattaforma proposta sarà quello di *integrare tali argomenti in un'unica cornice* che comprenda ricerca ed iniziative di prevenzione..

L'impatto della piattaforma progettuale sul "sistema Italia" (e sul "sistema Europa") riguarderà principalmente, ma non esclusivamente

- 1) la *regolamentazione delle sostanze chimiche*, sia riguardo al programma REACH sia riguardo alla tutela dei lavoratori;
- 2) la *protezione dei consumatori* attraverso una più aggiornata regolamentazione delle filiere alimentari e dei prodotti di consumo, nonché, una migliore comunicazione del rischio;
- 3) La gestione del rischio in *situazioni particolarmente vulnerabili* che possono andare dalla bonifica dei siti inquinati all'intervento di sanità pubblica su fasce di popolazione specialmente suscettibili o esposte;
- 4) la tutela della salute delle *nuove generazioni* -futuro del corpo sociale, ma anche componente più suscettibile- estendendo quindi all'ambito salute il concetto di sviluppo sostenibile.

Il Gruppo di Lavoro sottolinea, infine, come la piattaforma progettuale dovrà tenere conto del rapporto *costo-beneficio* delle azioni proposte (ad esempio, ridurre i costi complessivi dei controlli -spesso ridondanti od inutili- ed aumentandone l'efficacia in termini di protezione del consumatore) e della possibilità di rimodulare obiettivi in base alla valutazione di rischi nuovi, o che si presentano con aspetti nuovi. In sintesi, la piattaforma si pone come un modello di *prevenzione traslazionale*, instaurando un circolo virtuoso fra ricerca, innovazione, valutazione ed intervento.