Istituto Ramazzini

Centro di Ricerca sul Cancro Cesare Maltoni

Glifosato e pesticidi: impatto sulla salute

PADOVA

25 novembre 2017

Dott.ssa Silvana Parmacchi

Biologa Ricercatrice

Centro di Ricerca sul Cancro *Cesare Maltoni*

"Prevenire è meglio che curare"
Bernardino Ramazzini, medico
Carpi 1633 - Padova 1714

L'Istituto Ramazzini

Bernardino Ramazzini

DE
MORBIS ARTIFICUM
DIATRIBA
BERNARDINI RAMAZZINI
IN PATAVINO ARCHI-LYCEO
Practicæ Medicinæ Ordinariæ
Publici Professoris,
Illustriss. & Excellentiss. DD. Ejusdem
ARCHI-LYCEI
MODERATORIBUS
MUTINÆ M.DCC.

Carpi, 1633 – Padua, 1714

De morbis artificum diatriba, (1700)

L'Istituto Nazionale "B. Ramazzini"

- L'Istituto Ramazzini è una cooperativa sociale ONLUS costituita nel 1987 che conta ad oggi più di 29.000 soci

- Scopi dell'Istituto Ramazzini:
  - l'attuazione di iniziative per la prevenzione di tumori attraverso una strategia basata sulla promozione della ricerca scientifica
  - la formazione di personale specializzato
  - la diffusione dell'informazione sui rischi cancerogeni ambientali e professionali
  - la messa in atto di programmi clinici di diagnosi precoce dei tumori

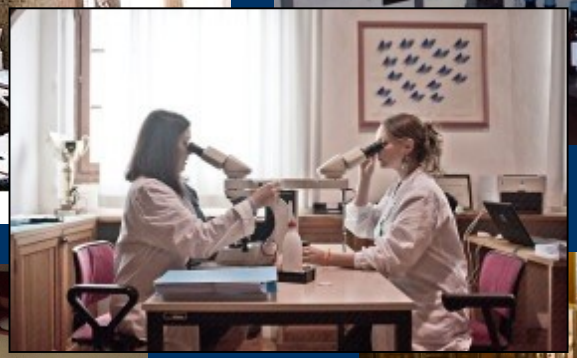
Il CMCRC(1969)

Cesare Maltoni
(1930-2001)

Castello costruito nel 1475
Domus Jucunditatis
della famiglia Bentivoglio

Storia……

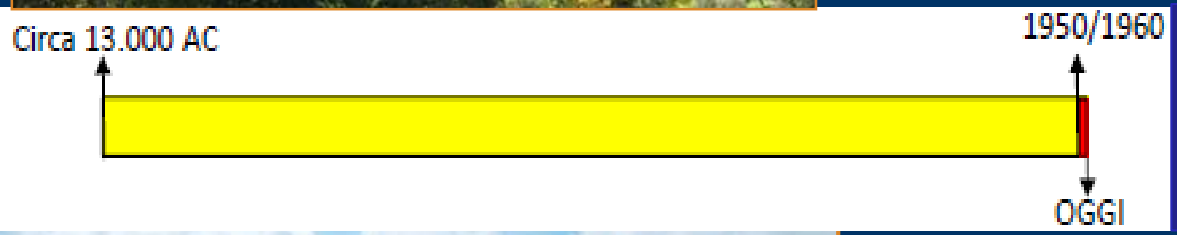
....e scienza



CHIMICA IN AGRICOLTURA: LA STORIA

Agricoltura Tradizionale

Nuovo modello produttivo strettamente "Industriale"



Agricoltura Convenzionale

- **Ciclo aperto** → indirizzata al mercato
- Grande richiesta di **input dall'esterno**
- Necessità di **capitali**
- Sistemi agricoli **non autosufficienti**
- **Massimizzazione** delle produzioni
- Filiere con evidenti "**diseconomie di scala**"

Fonte: Dinelli G., 2017

L'**agricoltura convenzionale** è un sistema di coltivazione che utilizza varietà altamente produttive (spesso in monocoltura), intensa meccanizzazione, fertilizzanti chimici **e pesticidi.**

L'**agricoltura non-convenzionale** (tradizionale) utilizza varietà adattate all'ambiente di coltivazione (consociazioni di colture diverse e rotazioni), meccanizzazione leggera, concimazione con letame e sovescio, sostanze naturali e lotta biologica contro i patogeni

Fonte: Dinelli G., 2017

I PESTICIDI

Pesticidi: definizione

- Sostanze che hanno la funzione di prevenire, diminuire o eliminare l'azione nociva di insetti, vermi, funghi, erbacce, roditori ed ogni altra forma infestante sulle colture
- antiparassitari, anticrittogamici, insetticidi, erbicidi, ecc.

Pesticidi: gli usi principali

- Agricoltura: è il settore di maggiore impiego; negli USA più del 45% dei pesticidi utilizzati è costituito da erbicidi, il 34% da fungicidi ed il resto da insetticidi e rodenticidi

- Igiene pubblica: i pesticidi vengono utilizzati soprattutto per le derattizzazioni e per il controllo della malaria e di “vettori” di malattie infettive.

Pesticidi: gli usi principali

- Mantenimento delle vie di comunicazione (strade, linee ferroviarie, ecc.): grandi quantità di erbicidi vengono periodicamente applicati per mantenere agibili strade ed altre vie di comunicazione

- Usi industriali: soprattutto nell'industria del legno, ma anche in altri settori quali: della carta, dei pellami, delle vernici, dei tessuti, cosmetici, saponi, ecc. I pesticidi vengono utilizzati anche nella processazione e conservazione degli alimenti

Pesticidi: gli usi principali

- Uso domestico: la quantità di pesticidi liberamente venduta al pubblico per usi domestici è difficilmente stimabile, ma si pensa che si aggiri attorno al 15% del quantitativo globale di pesticidi venduti

Pesticidi: produzione

- Anni ’90: la vendita globale dei pesticidi è rimasta relativamente costante, tra 270 e 300 miliardi di dollari.
- L'Europa è ora il più grande consumatore di pesticidi nel mondo, seguito dall’ Asia.
- Cina, Stati Uniti, Francia, Brasile e Giappone sono i maggiori produttori di pesticidi
- Nei paesi sviluppati i pesticidi, soprattutto erbicidi, sono per lo più utilizzati per il mais.

(Proceedings of the International Academy of Ecology and Environmental Sciences, 2011, 1(2):125-144)

Pesticidi: effetti per la salute

- Effetti tossici acuti : Secondo dati dell'OMS ogni anno si verificano al mondo oltre 1.000.000 di casi di avvelenamento, dei quali 0,5-2,0% mortali
- Effetti tossici a lungo termine: Sono stati documentati danni per il sistema nervoso (Parkinson), alterazioni della funzionalità epatica, dell'assetto ematico, della cute, dell'assetto ormonale
- Effetti teratogeni: molti pesticidi sono risultati teratogeni in diversi sistemi sperimentali

Pesticidi: effetti per la salute

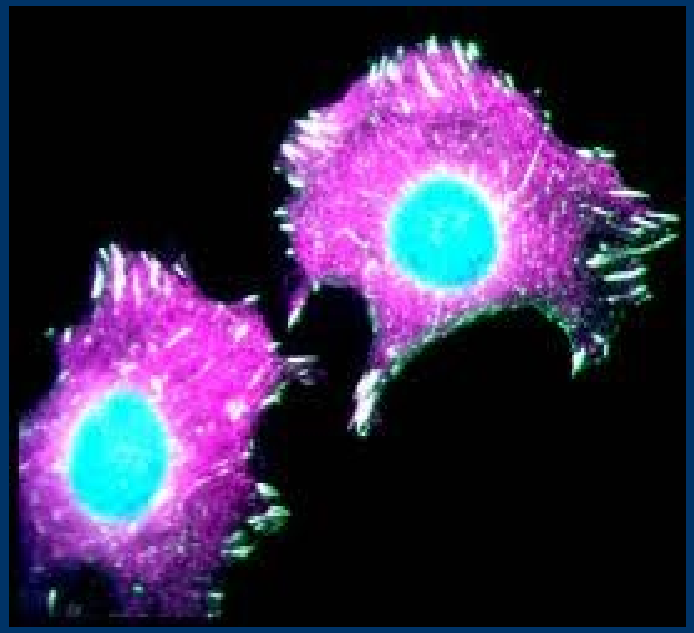
- Effetti mutageni
  - molti pesticidi sono agenti alchilanti.
  - Altri producono aberrazioni cromosomiche in test citogenetici su colture cellulari.

Pesticidi: effetti per la salute

Istituto "B. Ramazzini"

➢ Effetti cancerogeni

- di per sé
- perché contaminati da composti cancerogeni che si vengono a formare durante la loro produzione (le diossine sono dei contaminanti di alcuni erbicidi)
- perché costituiscono potenziali precursori di composti cancerogeni
- La letteratura internazionale riporta, in coorti di lavoratori esposti a diversi pesticidi, un aumento di mortalità per vari tipi di tumore



Pesticidi: effetti sulla salute

- Negli agricoltori tassi elevati di tumori allo stomaco e al pancreas
- fra i coltivatori di patate e di ulivi neoplasie al rene
- fra i frutticoltori vi è una correlazione significativa col cancro al colon e alla vescica

Forestiere (osservatorio epidemiologico della Regione Lazio)

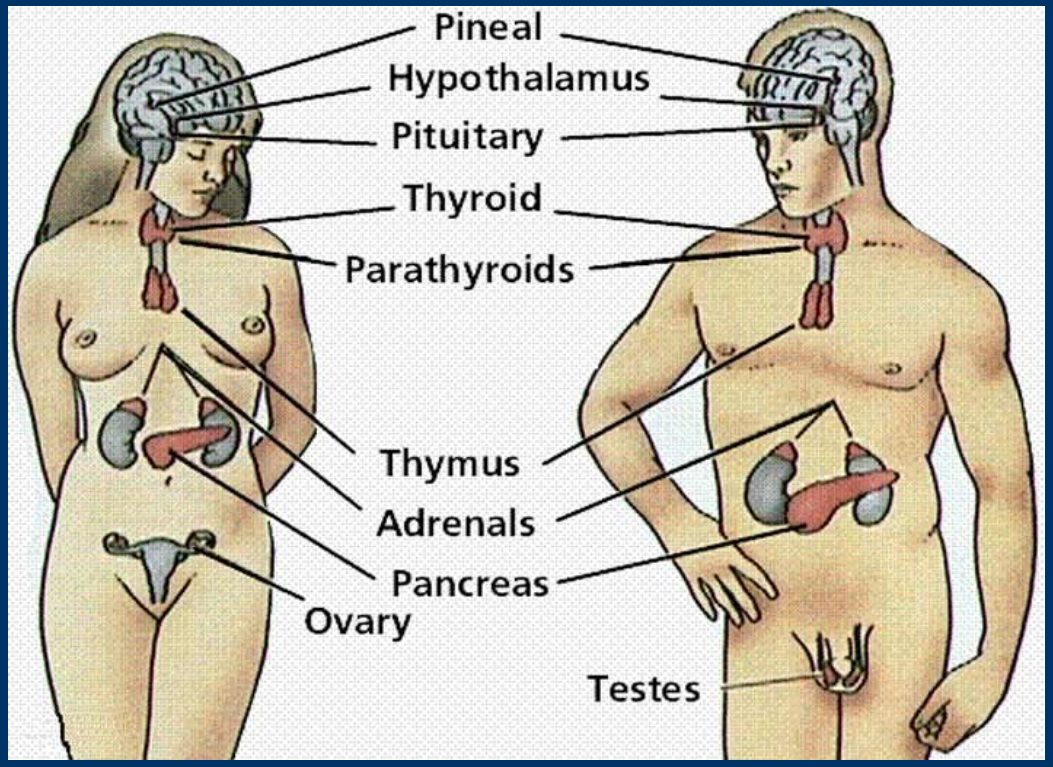
Pesticidi: effetti sulla salute

Istituto "B. Ramazzini"

➢ Interferenti endocrini

- Gli interferenti endocrini sono composti chimici diffusi nell'ambiente che mimano o bloccano l'azione degli ormoni endogeni dell'organismo; si comportano come segnali biologici, e come tali, vengono male interpretati dall'organismo stesso.

- Tali sostanze possono agire anche indirettamente, attivando o inibendo l'attività di enzimi coinvolti nel metabolismo degli ormoni.



Interferenti endocrini

- Disordini riproduttivi dei maschi
  - Azospermia
  - Aumento dei tumori del testicolo
  - Aumento dei casi di ipospadia e ritenzione dei testicoli
  - Femminilizzazione del sesso maschile
- Disordini riproduttivi nelle femmine
  - Endometriosi
  - Alterazioni menarca e ciclo mestruale
  - Ovaio policistico
- Tumori nelle femmine
  - dell'apparato riproduttivo
  - tumori della mammella

Pesticidi interferenti endocrini

Istituto "B. Ramazzini"

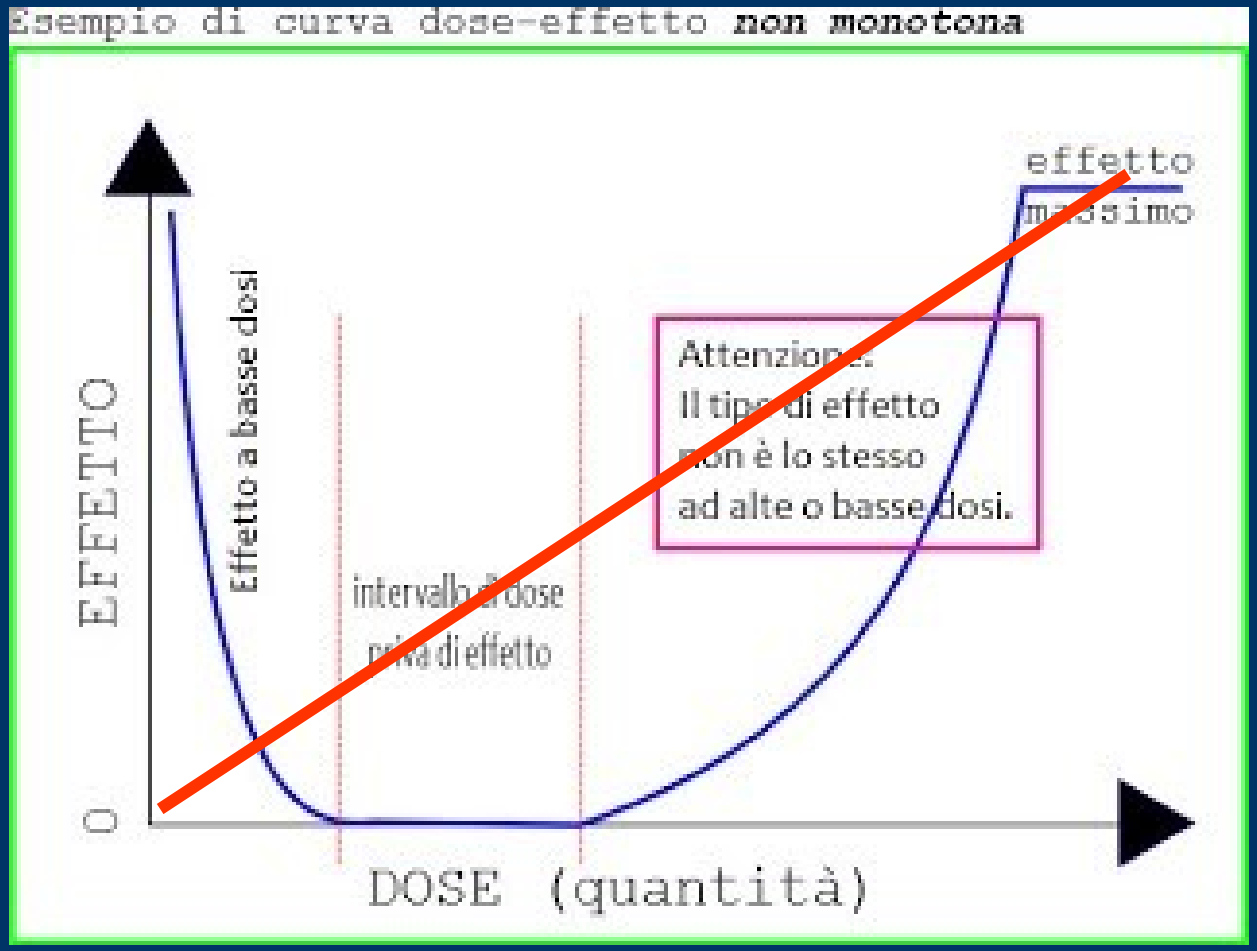
ALCUNI ESEMPI DI "*ENDOCRINE DISRUPTORS*"

Atrazina	erbicida selettivo
Clordano	insetticida, acaricida
Clorpirifos	insetticida, acaricida
2,4- acido diclorofenossi acetico	erbicida
DDT e metaboliti associati	insetticida
Lindano	insetticida
Pentaclorofenolo	insetticida
Toxafene	insetticida
Vinclozolin	fungicida

Green Brody & Rudel, EHP 2003

Effetti avversi sulla salute umana

Gli “endocrine disruptors” agiscono a concentrazioni molto più basse rispetto a quelle testate nei test tossicologici.



LA CHIMICA IN AGRICOLTURA: PRECAUZIONE…

- ✓ La precauzione è un'azione compiuta in anticipo per <u>proteggere la salute pubblica</u>

- ✓ Il principio di precauzione protegge tutta la popolazione contro possibili danni alla salute

Better safe than sorry!

"E' meglio essere sicuri che disperati!"

NON FACCIAMO PIU' GLI ERRORI DEL PASSATO!

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Istituto "B. Ramazzini"

Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Vinyl Chloride	1974	1 /1979	5 years
Chromium (VI) Compounds	1974	1/2012	38 years
Benzene	1979	1/2012	33 years
Erionite	1982	1/2012	30 years
Trichloroethylene	1986	1 /2014	28 years

***first evidence as experimental carcinogen**

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Istituto "B. Ramazzini"

Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Styrene-7,8-oxide	1988	2A/1994	6 years
Dichloromethane	1988	2A/2016	28 years
Silica dust	1988	1/2012	24 years
Asbestos (all forms)	1989	1/2012	23 years
Formaldehyde	1989	1 /2012	23 years

***first evidence as experimental carcinogen**

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Istituto "B. Ramazzini"

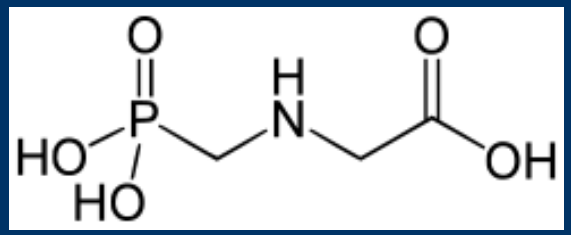
Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Tamoxifen	1997	1/2012	15 years
Diesel (engine exhaust)	1997	1/2013	16 years
Ethanol (alcoholic beverages)	2002	1/2012	10 years
Acetaldehyde (alcoholic beverages)	2002	1/2012	10 years
Fluoro-edenite	2004	1/2017	13 years

***first evidence as experimental carcinogen**

IL CASO DEL GLIFOSATO

Il caso del Glifosato

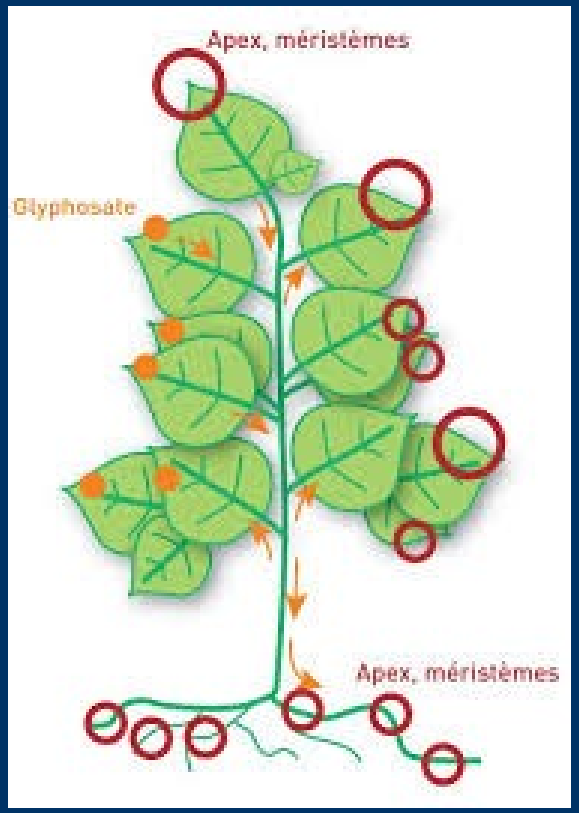
N-(fosfonometil)glicina, $C_3H_8NO_5P$), è un analogo aminofosforico della glicina, inibitore dell'enzima 3-fosfoshikimato 1-carbossiviniltransferasi (EPSP sintasi)



- EPSP: tirosina, triptofano e fenilalanina
- viene assorbito per via fogliare (prodotto sistemico), ma successivamente traslocato in ogni altra posizione della pianta
- Adiuvanti vari – formulati vari (Roundup)

Il caso del Glifosato

- 1971: segnalato come potenziale erbicida
- Nel 1974 è registrato dall'agenzia per la protezione dell'ambiente americana (U.S. EPA). La registrazione viene completata nel 1993.
- Erbicida totale (non selettivo)
  Diserbanti fosforganici
- diserbante sistemico di post-emergenza non selettivo (fitotossico per tutte le piante)



(U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2009)

Il caso del Glifosato

- E' uno degli erbicidi più utilizzati a livello mondiale
- USA: è presente in oltre 750 prodotti dedicati alle coltivazioni intensive (in particolare quelle OGM che ne hanno incorporato la resistenza), agli orti e al giardinaggi
- Nel 2013 produzione mondiale di glifosato ha raggiunto circa 700.000 tonnellate
- il trend purtroppo nei prossimi anni è destinato a crescere e si stima che entro il 2020 la richiesta raggiunga il 1 milione di tonnellate

(U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2009)

Il caso del Glifosato

- Il glifosato è incluso nel progetto di screening degli interferenti endocrini (US EPA EDSP)
- Studi recenti lo indicano come interferente endocrino, così come il Roundup
- La dose alla quale una persona può essere esposta giornalmente senza rischi per la sua salute (ADI) è 1.75 mg/kg/giorno per gli USA, 0.3 mg/kg/giorno per l' EU
- Il più alto livello di contaminazione legalmente permesso nell'acqua potabile (MCL) è 0.7 mg/L.

Quanto sono veramente sicuri i livelli di glifosato considerati sicuri per l'uomo?

- L'industria e le agenzie regolatorie sostengono che noi siamo esposti solo a livelli "sicuri" di glifosato e Roundup
- I livelli stabiliti dalla legge secondo loro non hanno alcun effetto tossico
- Le dosi attualmente considerate sicure per l'uomo, negli USA (ADI 1,75mg/kg pc) e in Europa (ADI 0,3mg/kg pc), non sono mai state testate su animali di laboratorio
- Sta sempre più consolidandosi la consapevolezza che gli studi finora compiuti su animali di laboratorio (ratto e topo) sul glifosato non siano adeguati per mettere in evidenza il reale rischio per l'uomo non solo per il cancro, ma per altri disturbi cronici gravi

STUDIO PILOTA DELL'ISTITUTO RAMAZZINI

Piano sperimentale

- **Via di somministrazione: le sostanze test sono state somministrate nell'acqua da bere *ad libitum***

GRUPPO	COMPOSTO	DOSE
I	-	CONTROLLO
II	Glifosato	USA ADI (1.75 mg/kg/day)
III	Roundup	USA ADI (1.75 mg/kg/day)

- **Durata del trattamento:**

- **Developmental cohort: dalla vita prenatale (GD6) alla maturazione sessuale (post natal day-PND 70)**

- **Toxicity cohort: dalla vita prenatale (GD6) a 90 giorni dalla nascita (PND 120)**

Obiettivi dello studio pilota

Istituto "B. Ramazzini"

- Messa a punto del metodo analitico per la ricerca del Glifosato/Roundup nelle diverse matrici (acqua, sangue, urine) metodica piuttosto difficoltosa quando vengono somministrate dosi molto basse

- Ottenere informazioni in merito ad eventuali effetti tossici delle sostanze test somministrate a basse dosi, uomo-equivalenti.

- Valutazione di parametri non correlati al cancro (effetti sullo sviluppo dei neonati, alterazioni a livello del sistema endocrino, alterazioni del microbioma,..).

- Studio generale dei parametri rilevabili in vivo (clinici e sessuali) da riprodurre nell'esperimento a lungo termine.

Parametri endocrino-correlati

Istituto "B. Ramazzini"

Generazione F0 parentale (madri)

- ✓ Indici riproduttivi: durata gestazione, capacità di portare a termine la gravidanza
- ✓ Profilo ormonale

Generazione F1 (figli)

- ✓ Distanza ano-genitale (AGD)
- ✓ Età e peso alla maturazione sessuale (vaginal opening-VO e primo estro nelle femmine; separazione balano-prepuzio nei maschi-BPS)
- ✓ Analisi spermatica (conta e anomalie morfologiche)
- ✓ Valutazione dell'andamento ciclo estrale
- ✓ Profilo ormonale

Altri parametri

- **Generazione F0 parentale (madri)**
  - ✓ Analisi istopatologica degli organi riproduttivi, fegato e reni
  - ✓ Trascrittoma ghiandole mammarie, fegato e reni
  - ✓ Analisi del microbioma in gestazione e durante l'allattamento
- **Generazione F1 (figli)**
  - ✓ Analisi istopatologica completa
  - ✓ Analisi ematochimiche e delle urine
  - ✓ Aneuploidia spermatica
  - ✓ Analisi dei micronuclei nel midollo osseo
  - ✓ Trascrittoma ghiandole mammarie, fegato e reni
  - ✓ Analisi del microbioma in allattamento, prima e dopo lo sviluppo sessuale

CONCLUSIONI

Conclusioni

- Il più frequente commento dell'industria e delle autorità regolatorie sui risultati di studi sperimentali è che gli effetti tossici di glifosato e Roundup osservati negli studi su animali non hanno alcuna importanza per l'uomo, perché noi siamo esposti solamente a livelli "sicuri", che non provocano effetti del genere

- Quindi si afferma che la ADI (Admitted Daily Intake) è la stima della quantità di una sostanza introdotta con il cibo o l'acqua da bere, espressa in base alla massa corporea, che può essere ingerita quotidianamente per tutta la vita da parte degli esseri umani senza rischi rilevabili per la salute

Conclusioni

- I nostri dati parziali dimostrano che nella prima fascia di età, cioè dalla vita embrionale fino all'adolescenza (corrispondente all'età equivalente nell'uomo: vita embrionale-18 anni circa), la ADI americana per il glifosato interferisce con alcuni parametri considerati biomarker del normale sviluppo sessuale e della genotossicità

- Lo studio di altri parametri importanti, come la trascrittomica per la ghiandola mammaria, rene e fegato, così come lo studio dell'assetto ormonale nel sangue e l'aneuploidia dello sperma, sono ancora in corso

Conclusioni

- Solo uno studio integrato e con dosi 'reali' potranno esserci a disposizione alternative sicure su cui basare il risk assesment

- Lo studio chiarirà:
  - la sussistenza dei possibili pericoli per la salute nel primo periodo della vita
  - se le patologie precoci riscontrate siano correlabili a lungo termine a patologie gravi come il cancro
  - dato l'accurato disegno sperimentale, permetterà, anche in caso di risultati negativi, di sciogliere tutte le incertezze, le discussioni e le polemiche attorno a questo composto così importante per il possibile impatto sulla salute pubblica

Conclusioni

www.glyphosatestudy.org

AGRICOLTURA SOSTENIBILE

"...Piccolo, nella sua piccola Terra, l'uomo contempla l'universo del quale è a un tempo stesso arbitro e vittima..."

W. H. Auden, "Time of war", 1939

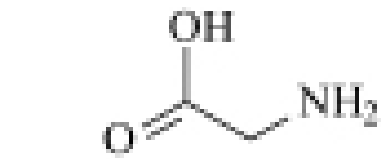
Per sostenere la ricerca per la prevenzione dei tumori e delle malattie ambientali

destina il 5 ‰ all'Istituto Ramazzini

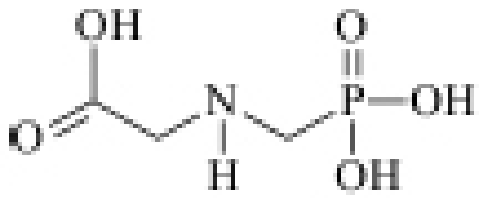
Cod. Fiscale 03722990375

Impatto sulla salute pubblica degli studi IR

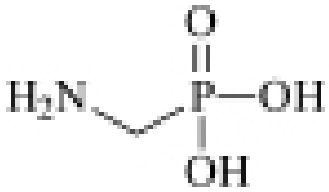
COMPOSTO	ANNO	PRIMA	DOPO
CLORURO DI VINILE	1974	Limite 500 ppm	Limite 1 ppm
BENZENE	1979	Non classificato	Cancerogeno (IARC 1)
TRICLOROETILENE	1988	Non classificato	Cancerogeno (IARC 1)
FORMALDEIDE	1989	Non classificato	Cancerogeno (IARC 1)
AMIANTO	1991	Associato solo a mesotelioma e tumore del polmone.	Associato anche a laringe, ovaio, faringe, stomaco, colon-retto.
MANCOZEB	2002	Non classificato	Cancerogeno (Prop 65)
FLUOROEDENITE	2004	Non classificato	Cancerogeno (IARC 1).



Glicina



[(N-fosfonometil)glicina]
(Glifosato)



Ácido aminometil fosfônico
(AMPA)

Figura 1. Fórmula estrutural da glicina, do glifosato e do ácido aminometilfosfônico