

## POTENZIALITÀ DELLO STUDIO DEGLI ANIMALI SENTINELLA NEI SITI CONTAMINATI

Paola De Nardo

*Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Negli ultimi decenni l'inquinamento è considerevolmente aumentato: la progressiva industrializzazione ed elettrificazione sia degli ambienti urbani che rurali, ha comportato un aumento dell'esposizione degli uomini e degli animali a differenti tipologie di inquinanti ambientali. Molti approcci sperimentali non possono essere applicati direttamente all'uomo e gli studi che utilizzano gli animali hanno assunto una notevole importanza nella valutazione indiretta dei rischi biologici per l'uomo.

Considerando che all'inquinamento ambientale sono soggetti sia gli uomini che gli animali, si può comprendere il ruolo chiave ricoperto dagli animali come "sentinelle" dei rischi di esposizione umana. Questo ha portato a un progressivo aumento di studi volti a ricavare informazioni sull'adeguatezza del modello animale sentinella o come definito dalla Commissione dell'*Accademy of Science*, del modello "sistema animale sentinella" (*Sentinel Species Application, SSA*) (1). Le popolazioni animali esposte a contaminanti nell'ambiente, i cui dati possono essere regolarmente e sistematicamente raccolti e analizzati, possono essere definite SSA ed essere utilizzati per identificare o monitorare un'ampia varietà di sostanze presenti nell'ambiente (inquinanti ambientali) pericolose per la salute umana, per le diverse specie animali e per gli ecosistemi. A essi viene riconosciuta una particolare utilità in tutte quelle circostanze in cui le procedure convenzionali sono ricche d'incertezze ovvero nelle valutazioni in presenza di misture chimiche complesse, quando la biodisponibilità delle sostanze è incerta o in presenza d'agenti scarsamente caratterizzati per colmare le numerose lacune conoscitive riguardanti le informazioni di base in biologia, patologia ed ecologia.

Gli animali offrono attraverso lo studio degli effetti biologici e sanitari nonché delle patologie conosciute, insorte spontaneamente, un tipo di approccio integrativo e non alternativo alla stima del rischio per la salute umana. I vantaggi e le criticità rispetto ai metodi strumentali della chimica ambientale stimolano i ricercatori a consolidare un linguaggio comune per attivare un'interdisciplinarietà senza la quale ogni sinergia o collaborazione risulterebbe difficile o improponibile (2).

Le malattie spontanee, a differenza di quelle indotte sperimentalmente negli animali da laboratorio, riflettono una naturale esposizione a un'ampia varietà di cancerogeni ambientali, agenti infettivi o farmaci, e molti tumori manifestano interessanti similitudini (anatomopatologiche ed epidemiologiche) con i tumori negli uomini.

Alcune specie animali trascorrono l'intera vita (più breve di quella dell'uomo) in uno stesso ambiente; il tempo d'induzione-latenza delle loro patologie è inferiore a quello delle stesse forme nell'uomo; l'alimentazione e gli stili di vita sono spesso costanti per tutto l'arco di vita e i trattamenti farmacologici potrebbero essere facilmente individuabili.

Gli ambiti d'intervento possono essere diversi: evidenziare contaminanti ambientali, monitorare la contaminazione durante le diverse fasi della catena alimentare, investigare la biodisponibilità dei contaminanti nei molteplici distretti ambientali o facilitare la stima di un rischio derivante da un'esposizione.

Gli animali possono monitorare ogni tipo d'ambiente: posto di lavoro, abitazioni ed ecosistemi sia acquatici che terrestri garantendo un'osservazione dell'ambiente investigato nella sua globalità e non artificialmente ricostruito nei laboratori sperimentali.

Considerando l'evidenza degli effetti tossici negli animali sentinella, alcune delle incertezze nel predire i rischi per l'uomo potrebbero essere diminuite.

Attualmente i dati dei test sugli animali che hanno costituito la componente principale per la stima del rischio insieme alle informazioni cliniche ed epidemiologiche provenienti da soggetti umani risultano frammentarie e non prive di lacune per molte sostanze diffuse nell'ambiente in senso lato, e soprattutto perché vi è un generale orientamento a non assegnare all'epidemiologia il compito di identificare i rischi ma di assegnarlo alla ricerca tossicologica *in vivo* e *in vitro* (3, 4).

In Italia, mentre più in generale si è andato consolidando il razionale sotteso all'uso degli animali sentinella, è cresciuto l'interesse della comunità scientifica alla valutazione dello stato di salute delle popolazioni animali in relazione ai potenziali fattori di rischi, riconoscendo a tale approccio investigativo una serie di limiti da affrontare per intraprendere studi epidemiologici ambientali in popolazioni animali. L'istruttoria iniziata nella seconda metà degli anni novanta (5-10) ha portato i servizi di prevenzione, le agenzie per la protezione dell'ambiente e le diverse strutture sanitarie territoriali, in seguito ad una più aggiornata visione della salute legata all'ambiente, a sollecitare sempre più la comunità scientifica affinché le conoscenze dei diversi comparti ambientali potessero confluire in un organico tentativo di valutazione. Si veda a tal proposito l'esperienza relativa al Progetto: Sorveglianza epidemiologica attraverso il biomonitoraggio animale di sostanze contaminanti in aree a rischi ambientale (11) come esempio di integrazione di fonti informative e competenze professionali di diversa natura e origine, secondo la visione unitaria del concetto di salute promossa recentemente dalle principali agenzie internazionali relativamente alle malattie infettive, ma estendibile ad altri campi della sanità pubblica veterinaria.

Lo sviluppo di modelli di sorveglianza epidemiologica di popolazioni animali che siano in grado di rilevare precocemente il rischio di un'esposizione umana a sostanze tossiche necessita di una collaborazione interdisciplinare strategica ai fini della prevenzione per tutte le tematiche riguardanti l'inquinamento ambientale. Sarà necessario interpretare con cautela, anche sulla base delle conoscenze che la ricerca di base offre, il contesto in cui si vuole attivare un fronte di osservazione delle popolazioni animali. In caso d'inquinamento da sostanze chimiche il biomonitoraggio nelle specie animali d'interesse zootecnico, dai bovini alle api, permette di ottenere informazioni accurate sull'esposizione a sostanze contaminanti, grazie alla valutazione delle quantità accumulate nei tessuti animali e allo studio delle dinamiche di eliminazione dell'organismo attraverso secreti ed escreti. In altri contesti sarà necessario altresì disporre di flussi di dati sistematicamente raccolti e adeguati e di sedi qualificate nelle quali valutare periodicamente le evidenze relative ai nessi causali fra esposizioni a fattori ambientali e insorgenza di effetti avversi, malformazioni o patologie specifiche negli animali da reddito e da compagnia.

Gli studi volti a correlare gli effetti sulla salute derivanti da esposizione in siti contaminati sono ancora pochi, contraddittori e non coerenti al loro interno. L'esposizione è solo raramente diretta; nella quasi totalità dei casi è di tipo indiretto, dovuta a fenomeni di rilascio di inquinanti nel suolo, nelle acque superficiali e di falda e nell'aria. Risulta quindi difficile individuare quale sia il contributo dovuto ad un sito in uno specifico fenomeno di contaminazione di un comparto ambientale in quanto la contaminazione spesso è dovuta ad un livello d'inquinamento diffuso, provocato da un insieme di fattori che possono agire sinergicamente o antagonisticamente (9-11).

I limiti che rendono difficoltoso intraprendere gli studi epidemiologici ambientali in popolazioni animali, che condizionano il disegno degli stessi, e la cui disamina costituisce una reale possibilità di superamento sono:

- la peculiarità dei diversi tipi di allevamento e utilizzazione degli animali da reddito e l'assenza per gli animali da compagnia di un monitoraggio sistemico degli interventi diagnostici, terapeutici e di certificazione;
- la difficoltà, ampliata da un'attenzione inadeguata e dal conflitto di competenze, ad ottimizzare gli interventi di monitoraggio già esistenti, per esempio nel campo delle malattie infettive;
- la presenza frammentaria, o spesso l'assenza sul territorio regionale di sistemi di registrazione di patologie specifiche, effetti avversi o di malformazioni con indicazioni di copertura territoriale o temporale.

## In sintesi

La consapevolezza dei limiti principali relativi all'utilizzazione dei SSA offre attualmente questo scenario:

- se in passato l'*insufficienza delle informazioni* di base in biologia, patologia, ecologia nonché le caratteristiche di comparabilità di molte specie animali hanno demoralizzato i ricercatori, anche quelli che potevano cogliere l'essenza del principio sotteso all'uso dei SSA oggi sta promuovendo collaborazioni mirate affinché negli studi di particolari patologie, di particolari tipologie d'esposizione o in particolari aree di rischio si attivino indagini volte a consolidare le conoscenze derivanti dagli SSA;
- le *numerose lacune* nelle esecuzioni delle indagini, nel disegno degli studi e nel reperimento dei dati necessari che non hanno permesso in passato l'adeguata valutazione del valore predittivo per la salute umana, suggerito dagli SSA, sono diventate nel tempo un volano per attivare fonti di dati come per esempio i registri tumori animali e uno stimolo per ampliare e rinnovare, ove necessario, i percorsi formativi universitari e post universitari delle nuove figure professionali coinvolte;
- l'*assenza di un sistema di raccolta dati correnti* strutturato e di adeguata copertura sul territorio, la mancanza della standardizzazione dei dati forniti da molti SSA e l'inadeguato coordinamento dei programmi di raccolta dei dati che ha ostacolato o reso impossibile nel passato il raggiungimento di obiettivi specifici e consistenti, ha attivato negli ultimi anni dinamiche di consolidamento di procedure per lo sviluppo di modelli integrati di sorveglianza e comunicazione per le tematiche d'interesse sanitario in cui l'animale e la sua condizione di vita o di salute si pone come anello di congiunzione tra l'ambiente e la salute dell'uomo.

Alla luce delle problematiche generali relative all'utilizzo degli SSA, quale approccio investigativo ricco di potenzialità non ancora sviluppate, è sempre auspicabile e particolarmente raccomandata l'attivazione di indagini mirate in aree particolari ad elevato rischio di crisi ambientale e in siti di interesse come quelli oggetto di bonifica nei quali è in atto una sorveglianza nelle popolazioni residenti. Queste indagini contribuiranno ad affrontare i limiti inerenti la comprensione delle relazioni comparative come lo studio dei meccanismi di tossicità, oncogenicità nonché della teratogenesi e della farmaco-cinetica degli agenti ambientali, chimici e fisici, di particolare interesse; lo sviluppo di biomarcatori di esposizione e di effetti tossici che riflettono eventi biologici simili tra specie umana e specie sentinella.

L'attivazione di studi e ricerche in contesti particolari e selezionati garantirà inoltre il reperimento dei dati necessari per orientare l'esecuzione di indagini sempre più approfondite e mirate contribuendo ad istaurare o migliorare la collaborazione tra coloro che si occupano di controlli ambientali e di prevenzione in medicina umana e veterinaria nel contesto sempre più complesso della relazione uomo-animale-ambiente.

## Proposta metodologica

Alla luce di quanto esposto, appare a questo opportuno formulare una proposta metodologica complessiva così schematizzabile:

1. Caratterizzazione del territorio e individuazione della specie animale idonea per il monitoraggio.
2. Valutazione delle informazioni reperibili dai flussi di dati correnti sul territorio per attivare l'indagine e progettazione di uno studio di fattibilità di concerto con le attività proposte nell'ambito degli studi di epidemiologia ambientale in popolazioni residenti nei siti oggetto d'interesse.
3. Stima delle azioni da intraprendere per migliorare gli scenari di sorveglianza nel futuro alla luce di quanto si considera auspicabile instaurare ai fini dello sviluppo dei SSA:
  - un sistema di raccolta ufficiale dei dati animali finalizzato a identificare pericoli di origine ambientale per la salute umana o insulti nei riguardi degli ecosistemi;
  - adeguate procedure per la valutazione della disponibilità e del pattern di distribuzione dei dati animali su base geografica da confrontare con i dati di salute umana;
  - un coordinamento dei sistemi di monitoraggio a livello regionale e nazionale al fine di massimizzare l'uso delle risorse;
  - la standardizzazione degli approcci e dei processi che consentano anche una maggiore cooperazione tra gli enti sul territorio.

La riflessione sulle problematiche metodologiche deve costituire parte fondante di qualsiasi attività.

Le implicazioni saranno: produzione di nuove conoscenze; messa a punto di protocolli comuni che possano essere adottati in altri contesti; sperimentazione e validazione di metodologie d'indagine.

## Bibliografia

1. 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 Perspec* 1999;107(4):309-15.
2. De Nardo P. Animali come sentinelle di inquinamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2003;27:26-31.
3. Rabinowitz P, Scotch M, Conti L. Human and animal sentinels for shared health risks. *Veterinaria Italiana* 2009;45(1):23-34.
4. McGarr Rabinowitz P, Odojin L, Dein FJ. From "us vs. them" to "shares risk": can animals help link environmental factors to human health? *Ecohealth* 2008;5:224-9.
5. De Nardo P. *Il mesotelioma pleurico del cane come indicatore di esposizione ambientale ad amianto*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/38).

6. De Nardo P. Epidemiologia ambientale veterinaria: il caso delle patologie respiratorie del cane. *Ann Isti Super Sanità* 1997;33(4):587-93.
7. Vanacore N, Benedetti M, Conte D, De Nardo P, Edito F, Giovani A, et al. *Approccio metodologico multidisciplinare allo studio degli effetti neurocomportamentali associati all'esposizione al campo magnetico a 50Hz*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/1).
8. De Nardo P. Studi di epidemiologia ambientale nelle aree oggetto di bonifica: il contributo degli animali sentinella. In: Cori L, Cocchi M, Comba P (Ed.). *Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/1). p. 136-7.
9. De Nardo P. Esposizione a Rifiuti e rischio sanitario: il contributo di studi di popolazioni animali. In: Musmeci L (Ed.). *Valutazione del rischio sanitario ne ambientale nello smaltimento di rifiuti urbani e pericolosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/5). p. 123-8.
10. De Nardo P, Bruni B, Paoletti L, Pasetto R, Sirianni B. Pulmonary fibre burden in sheep living in the Biancavilla area (Sicily): preliminary results. *Science of the Total Environment* 2004;325:51-8.
11. Biomonitoraggio animale e umano e sorveglianza epidemiologica in aree inquinate esperienze in territori contaminati da agenti chimici di origine industriale e da impianti per lo smaltimento rifiuti. Scaramozzino P (Ed.) *Epidemiol Prev* 2012;36 (5) suppl. 4:1-52.