

VALUTAZIONE DEL RISCHIO NEL CAMPO DELLA SICUREZZA ALIMENTARE.

Attività di formazione italiana nell'ambito del Network europeo CASCADE



Alberto Mantovani¹, Francesca Maranghi¹, **Francesca Baldi**¹, Ivana Purificato¹, Annalisa Corsi²,
Stefano Lorenzetti², Francesco Branca³, **Antonio Menditto**¹.

¹Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

²Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma

³World Health Organization, Regional Office for Europe, Copenhagen

RIASSUNTO - La continua evoluzione del paradigma del rischio chimico, anche nel campo della sicurezza alimentare, rappresenta uno dei motivi dell'attenzione che le agenzie internazionali, tra cui l'EFSA, e la ricerca, - con l'inserimento della priorità tematica "Sicurezza alimentare e rischi per la salute" nel VI Programma Quadro Europeo (FP6) - dedicano agli interferenti endocrini (IE). Nell'ambito dell'FP6 è attivo il Network of Excellence (NoE) CASCADE (Chemicals as contaminants in the food chain, a network of excellence for research, risk assessment and education) che, destinando ampio spazio alla formazione, ha organizzato una Scuola denominata "Food Safety and Environment: Health Risk Assessment - A focus on the endocrine active compounds (EACs): genistein, vinclozolin, bisphenol A and dioxin", svoltasi a Orvieto (Terni) tra il 3 ed il 10 aprile 2005. Il successo dell'iniziativa ha portato a formulare l'ipotesi di svolgere in Italia, nel 2006 e nel contesto di CASCADE, altri eventi formativi con la finalità di promuovere, tra i giovani ricercatori di tutte le nazionalità che operano nel campo della sicurezza alimentare, la conoscenza del paradigma dell'analisi del rischio chimico.

Parole chiave: Sicurezza alimentare, rischio chimico, formazione

SUMMARY - (*The risk assessment in the field of food safety. The Italian educational activity in the European Network CASCADE*). The continuous evolution of the risk assessment paradigm is having a major impact in the field of food safety, calling for the attention of international agencies, including EFSA, and research institutions. In particular, growing attention is being paid to the assessment of health effects of those chemical contaminants in the food chain which interfere with endocrine system (Endocrine active compounds, EACs). This subject has been addressed within the Thematic Priority "Food quality and safety" of the 6th Framework Programme of the European Union. In this context the Network of Excellence (NoE) CASCADE (Chemicals as contaminants in the food chain, a network of excellence for research, risk assessment and education) has been developed and financed. Concerning education, the Spring School "Food Safety and Environment: Health Risk Assessment - A focus on the endocrine active compounds (EACs): genistein, vinclozolin, bisphenol A and dioxin" took place in Orvieto (Terni) from 3 to 10 April 2005. The success of the initiative has led to the formulation of the hypothesis of carrying out in Italy, in 2006 and within the framework of CASCADE, additional schools with the aim to promote, among young researchers operating worldwide in the field of food safety, the knowledge of the risk assessment paradigm.

Keywords: Food safety, chemical risk, education

alberto@iss.it

Analisi del rischio e sicurezza alimentare

La valutazione del rischio chimico nel campo della sicurezza alimentare sta subendo una profonda evoluzione, iniziata nell'ultimo decennio, che riguarda sia le basi teoriche ed i criteri di base sia le strategie sperimentali.

L'ipotetico "individuo medio" di riferimento per la valutazione del rischio è stato sostituito dai vari gruppi di popolazione individuati in base a precise caratteristiche, quali età e sesso, che sono alla base del diverso grado di vulnerabilità a fronte di analoghi livelli di esposizione. In particolare, le evidenze scientifiche identificano le diverse fasi dello sviluppo (sequenza temporale di eventi compre- ►

si tra l'embriogenesi e la pubertà) quali fasi della vita, nel complesso, particolarmente suscettibili ad effetti persistenti sebbene non apparenti nell'immediato; i sistemi endocrino, immunitario, nervoso e riproduttivo appaiono particolarmente vulnerabili, sia per la loro prolungata fase di maturazione sia per il loro ruolo nell'interazione fra l'organismo e l'ambiente esterno.

Le valutazioni dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (European Food Safety Authority-EFSA, <http://www.efsa.eu.int>) offrono numerosi esempi del rilievo dato all'esposizione e agli effetti di particolari sostanze chimiche o gruppi di sostanze, durante lo sviluppo:

i) utilizzo di sali di iodio nei mangimi e la conseguente loro presenza negli alimenti di origine animale (http://www.efsa.eu.int/science/feedap/feedap_opinions/808_en.html);

ii) organostannici, composti immunotossici, come contaminanti delle catene alimentari (http://www.efsa.eu.int/science/contam/contam_opinions/658_en.html);

iii) paraidrobencozati, conservanti con sospetti effetti estrogenici (http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/630_en.html);

iv) semicarbazide, potenziale contaminante degli alimenti per l'infanzia (http://www.efsa.eu.int/press_room/questions_and_answers/44_en.html).

Gli interferenti endocrini

Gli sviluppi nel campo della scienza della valutazione del rischio rappresentano uno dei motivi alla base dell'attenzione che la ricerca internazionale, l'EFSA ed altre agenzie preposte alla regolamentazione delle sostanze chimiche dedicano agli interferenti endocrini (IE, endocrine disrupters, cui è dedicato un sito web accessibile dal portale del Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS); <http://progetti.iss.it/inte/>). Gli IE sono un gruppo di sostanze notevolmente eterogeneo sotto vari punti di vista - struttura chimica, potenziale esposizione umana, meccanismi di azione - ma caratterizzate dalla comune capacità di alterare l'equilibrio endocrino. Gli IE possono interagire con i recettori nucleari, con le vie enzimatiche di sintesi ormonale e/o con le proteine di trasporto degli ormoni; in generale, effetti rilevanti sono attribuibili ad alterazioni dei processi di differenziazione o delle vie metaboliche

regolate dagli ormoni steroidi e tiroidei.

La potenziale esposizione alimentare della popolazione generale merita particolare attenzione e può avvenire con diverse modalità dal momento che fra gli IE si annoverano: contaminanti che persistono nell'ambiente e bioaccumulano (ad esempio, le diossine); pesticidi ed antiparassitari impiegati nella filiera agrozootecnica (ad esempio, i fungicidi dicarbossimidi); sostanze di diffuso utilizzo industriale compresi i materiali destinati al contatto con alimenti (ad esempio, il bisfenolo A); un ampio gruppo di "fitoestrogeni", sostanze naturalmente presenti in alimenti vegetali (ad esempio, la genisteina nella soia) su cui esistono dati contrastanti sia riguardo i potenziali effetti benefici per la salute (riduzione del rischio di osteoporosi post-menopausale o carcinoma mammario) che i possibili rischi connessi con elevate assunzioni durante la gravidanza o la prima infanzia.

I principali motivi di attenzione nei riguardi degli IE sono connessi con gli effetti e con l'esposizione. Gli studi sperimentali mostrano infatti alterazioni a lungo termine sullo sviluppo dei sistemi riproduttivo, neurocomportamentale ed immunitario, processi in cui la regolazione endocrina svolge un ruolo chiave. Dati epidemiologici, per quanto ancora ad uno stadio iniziale, suggeriscono un'associazione fra esposizione a IE, disturbi dello sviluppo (pubertà precoce, ritardo di apprendimento, ecc.) e patologie dell'adulto (seminoma, endometriosi, ecc.). Dal punto di vista dell'esposizione, occorre valutare la possibile esposizione combinata a numerosi composti attraverso la dieta, in particolare alle sostanze che bioconcentrano; infatti, sebbene i livelli di esposizione a singole molecole siano, nella maggior parte dei casi, tali da non destare preoccupazione per la salute, tuttavia non si possono escludere effettivi additivi risultanti dall'esposizione combinata a sostanze con analoghi meccanismi e/o bersagli molecolari. Infine, è necessario considerare l'ampio spettro di vulnerabilità presente nella popolazione in relazione a fattori che influenzano l'equilibrio endocrino, quali l'età, il sesso, la gravidanza, l'alimentazione.

Il tema della valutazione del rischio, inclusa la problematica connessa all'esposizione agli IE, trova una precisa collocazione nella priorità tematica "Sicurezza alimentare e rischi per la salute" che - con un bilancio di 685 milioni di euro e l'obiettivo dichiarato di stabilire le basi scientifiche e tecno-

logiche per produrre e fornire alimenti più sicuri e sani nonché caratterizzati da una maggiore varietà - è inserita nell'ambito del programma specifico "Integrare e rafforzare lo spazio europeo della ricerca" del VI Programma Quadro (FP6) dell'Unione Europea.

Il Network CASCADE

Il Network of Excellence CASCADE (Chemicals as contaminants in the food chain, a network of excellence for research, risk assessment and education; <http://www.cascadenet.org>), finanziato nell'ambito dell'FP6 ed inaugurato nel febbraio 2004, consta attualmente di 23 partner distribuiti in 18 centri di ricerca in 8 Paesi europei. La struttura del Network consente a nuovi gruppi e sub-contractors di unirsi alla rete per incrementarne le competenze e le potenzialità.

CASCADE ha lo scopo di creare una rete di collaborazioni in ambito comunitario sul tema della ricerca mirata ad evidenziare i possibili effetti sulla salute umana dei residui di sostanze chimiche presenti negli alimenti. L'attenzione è focalizzata sugli xenobiotici che interferiscono, anche a dosi piuttosto basse, con i recettori nucleari di molti ormoni endogeni alterandone la normale funzionalità. Tali alterazioni possono avere un ruolo nell'infertilità ed altri disturbi riproduttivi nell'uomo e nella donna, nelle alterazioni dello sviluppo dei sistemi endocrino, nervoso ed immunitario, in particolare nell'infanzia, ed inoltre in varie patologie sia cronico-degenerative, in particolare associate alla cosiddetta "sindrome metabolica" (ad esempio, diabete di tipo 2), sia tumorali quali il cancro del testicolo (seminoma), della mammella, della prostata e del colon.

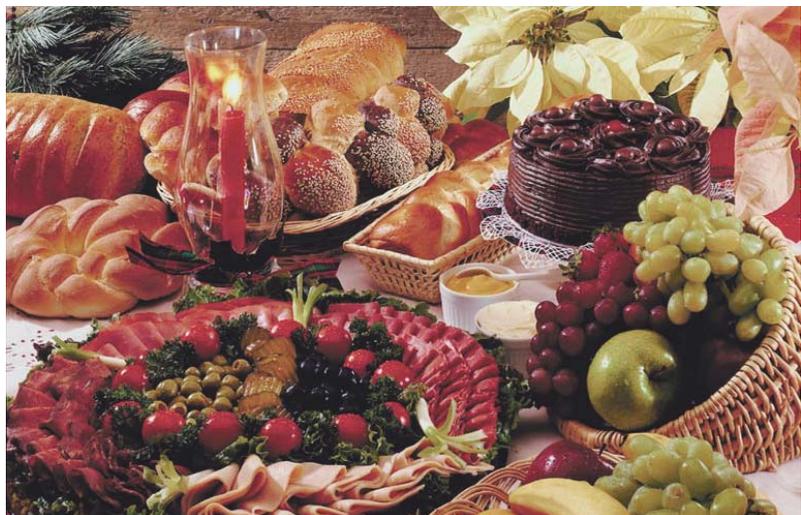
In tema di IE, la valutazione del rischio per l'uomo, soprattutto tenendo conto di categorie di popolazione particolarmente suscettibili (quali bambini e donne in gravidanza), pone seri problemi anche per la difficoltà nel reperire informazioni sull'esposizione, sulla presenza di residui negli

alimenti, sulle tecniche analitiche impiegate per ottenere i dati e sulla mancanza di efficaci biomarcatori.

CASCADE e le attività di formazione

CASCADE ha lo scopo di fornire programmi di addestramento ed aggiornamento per coloro che operano nel settore della sicurezza alimentare, nonché di creare una rete organizzata di informazioni scientifiche per valutare il rischio posto dagli IE alla salute umana. Contemporaneamente CASCADE si propone di costituire un canale aperto di comunicazione con il consumatore e le autorità deputate all'implementazione di misure legislative.

Considerate le finalità di CASCADE nel fornire un'informazione il più possibile esaustiva sugli effetti degli alimenti (e dei contaminanti in essi presenti) e sui recettori ormonali nucleari, collaborano al Network ricercatori provenienti da un'ampia gamma di discipline che spaziano dalla biologia molecolare alla tossicologia (con lo sviluppo di nuovi approcci di screening e nuovi modelli animali) per finire con la comunicazione del rischio. Il fine ultimo è quello di generare un processo multidisciplinare, essenziale per la comprensione di un problema così complesso, che possa elaborare risposte e soluzioni per limitare i potenziali effetti negativi degli IE sulla salute umana. CASCADE mira a fornire nuove informazioni sul meccanismo d'azione di potenziali IE presenti negli alimenti e, contemporaneamente, di rendere tali informazioni disponibili sia per lo sviluppo di nuovi metodi di indagine sia per la valutazione del rischio e l'analisi dei benefici. ▶



Nell'ambito del processo di valutazione del rischio, CASCADE si propone di "formare ed informare" le organizzazioni di consumatori e le autorità competenti per un consapevole processo decisionale sul rischio di esposizione a tali sostanze che tenga anche conto dei potenziali benefici derivanti dal loro utilizzo negli alimenti.

Nei confronti della comunità scientifica, il Network ha lo scopo di stimolare la consapevolezza e l'importanza di un approccio multidisciplinare nella valutazione quantitativa del rischio; infatti, la relazione dose/risposta a basse dosi, la complessità delle risposte cellulari che seguono all'esposizione, la diversa suscettibilità fra le specie e i diversi tipi di esposizione rappresentano punti focali nella missione di CASCADE.

Tenendo in considerazione la complessità del problema, appare evidente come sia indispensabile un impegno coordinato, di lunga durata e a largo spettro. CASCADE si propone dunque di strutturare ed integrare la ricerca europea in questo ambito e di armonizzare le metodologie attualmente disponibili allo scopo di limitare e controllare la frammentazione nella ricerca scientifica sugli effetti per la salute umana dei contaminanti chimici presenti negli alimenti, obiettivo che, in ambito europeo, merita sicuramente di essere perseguito.

CASCADE e la Spring School di Orvieto

Nell'ambito di CASCADE è prevista l'organizzazione di eventi formativi (Schools e Courses) destinati soprattutto, ma non solo, agli studenti che stanno svolgendo il loro dottorato di ricerca sulle tematiche inerenti il progetto nelle varie Università coinvolte nel Network of Excellence (NoE).

Uno di questi eventi formativi è stata la Spring School "Food Safety and Environment: Health Risk Assessment - A focus on the endocrine active compounds (EACs): genistein, vinclozolin, bisphenol A and dioxin", co-organizzata dall'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN) e dall'ISS in collaborazione con la ASL di Orvieto e con la Fondazione per il Centro Studi "Città di Orvieto" e con il patrocinio dal Comune di Orvieto (Terni). L'evento si è svolto a Orvieto tra il 3 ed il 10 aprile 2005. La valutazione del rischio ha rappresentato il tema centrale della Scuola, ponendo particolare attenzione a 4 composti modello - diossine, vinclozolina, bisfenolo A, genisteina - in

grado di interferire con il normale funzionamento del sistema endocrino e appartenenti a diverse classi di composti chimici.

Le diossine appartengono alla categoria dei contaminanti organici persistenti (Persistent Organic Pollutants, POP, <http://www.chem.unep.ch/pops/>) che comprende altri composti tra cui i pesticidi organoclorurati (ad es. DDT) e i bifenili policlorurati (PCB); i POP, sebbene il loro uso sia attualmente vietato in molti Paesi e non siano più prodotti, hanno la caratteristica di persistere nell'ambiente e di bioaccumulare nella catena alimentare.

La vinclozolina appartiene alla categoria dei fungicidi dicarbossimidi che, insieme ad altri fungicidi quali triazoli e etilene bisditiocarbammati, rientrano nell'ambito dei composti che vengono utilizzati in campo agrozootecnico o come biocidi. Molti di questi composti risultano altamente attivi; benché si tratti di sostanze soggette, in quanto fitosanitari, ad una procedura di registrazione, i dati scientifici possono tuttavia essere inadeguati per valutarne il possibile rischio di effetti endocrini. L'esposizione a questi composti ha luogo in massima parte in ambito lavorativo ma è anche possibile un'esposizione ambientale o attraverso la catena alimentare.

Il bisfenolo A, come gli alchilfenoli, gli ftalati ed i ritardanti di fiamma polibromurati, è un composto chimico ad utilizzo industriale. Questi composti sono in generale "meno tossici" dei POP o dei pesticidi ma hanno potenzialmente una diffusione ubiquitaria negli ambienti di vita e negli alimenti.

La genisteina è un isoflavone naturalmente presente nei vegetali. Gli isoflavoni, con lignani e coumenstani, sono dei fitoestrogeni "naturali". Per la genisteina le evidenze scientifiche indicano effetti contrastanti sulla salute. Adeguate apporti di tale sostanza con la dieta hanno mostrato un ruolo protettivo nei confronti di patologie neoplastiche (quali il cancro della mammella e il cancro della prostata) o cronico-degenerative (quali, ad esempio, l'osteoporosi e le malattie cardiovascolari); tuttavia, elevate quantità assunte attraverso, ad esempio, integratori dietetici o formule di latte a base di soia in fasi critiche dello sviluppo potrebbero essere associate a rischi per la salute.

Al corso hanno partecipato 25 studenti di Paesi europei (Regno Unito, Francia, Italia, Spagna,



Svezia) ed extra-europei (Giappone, Sudan, Thailandia). Gli studenti, che sono stati selezionati in base al curriculum, erano in massima parte PhD o giovani ricercatori con un'età mediana di 30 anni e un intervallo di 26-50 anni e con competenze scientifiche molto varie: chimica analitica, ecotossicologia, tossicologia, biochimica, endocrinologia, scienze della nutrizione, valutazione del rischio.

Il numero limitato di discenti è stato deciso dagli organizzatori per ottimizzare l'interazione diretta con i docenti e favorire l'integrazione degli studenti in quattro gruppi di lavoro che hanno rappresentato una componente essenziale del corso. I discenti vi sono stati assegnati fin dall'inizio dell'attività didattica, cercando di raggiungere una buona integrazione e stratificazione di competenze e provenienze geografiche. Ciascun gruppo, seguito da due tutor e da diversi docenti, munito di adeguata documentazione elettronica e cartacea nonché di collegamento con Internet, doveva, nell'ambito delle diverse sessioni dedicate alle esercitazioni e con approccio orientato al *problem solving*, seguire il paradigma dell'analisi del rischio per una delle sostanze modello. Gli elaborati prodotti da ciascun gruppo di lavoro venivano discussi in seduta plenaria con gli altri gruppi alla presenza dei docenti.

L'evento formativo si è articolato in sei moduli il cui dettaglio è presentato nella versione online di questo articolo.

Alla fine del corso è stato distribuito ai discenti un questionario di valutazione che ha permesso di valutare in maniera obiettiva la qualità percepita rispetto ai contenuti didattico-scientifici del

corso. In sintesi, gli studenti hanno riportato, nella grande maggioranza, che il loro livello di conoscenze era sufficiente per seguire il corso in tutte le sue articolazioni e si sono dichiarati, nel complesso, molto soddisfatti o soddisfatti dell'evento. Oggetto di critica è stata la densità del programma, giudicata eccessiva. Punti di forza del corso, che hanno riscontrato l'universale apprezzamento, sono stati l'impegno e la qualità dei docenti, il carattere multidisciplinare dell'insegnamento e dei tutors e principalmente l'integrazione ed il coinvolgimento raggiunti con il lavoro di gruppo che ha permesso di

discutere, valutare e metabolizzare le conoscenze offerte durante le lezioni; soggettivamente, gli organizzatori hanno potuto constatare l'entusiasmo con cui i discenti partecipavano a questa componente dell'evento formativo. Infine, un altro fattore importante per la riuscita dell'evento è stata la splendida ospitalità e l'eccellente sostegno organizzativo offerti dal Centro Studi di Città di Orvieto; questo contatto, creato grazie alla collaborazione della ASL di Orvieto, ha permesso di ospitare la scuola nel medievale Palazzo del Popolo nel centro della città.

Sviluppi futuri

Il successo del corso ha portato a formulare l'ipotesi di svolgere, nell'ambito di CASCADE e sul territorio italiano, due nuovi eventi formativi, rivolti a giovani ricercatori di tutte le nazionalità chiamati a svolgere la loro attività nel campo della sicurezza alimentare e della valutazione del rischio. Il primo dei due eventi formativi verterà sul ruolo dei biomarcatori nella valutazione del rischio mentre il secondo sulla comunicazione del rischio. Questo secondo tema è di grande attualità vista l'estrema importanza di una corretta comunicazione nel campo della sicurezza alimentare e la scarsità con cui la tematica viene trattata nell'ambito dei percorsi formativi destinati agli operatori sanitari.

L'esperienza positiva maturata nella Spring School di Orvieto induce a prospettare l'ipotesi di trasferire sul piano nazionale le attività formative svolte nell'ambito di CASCADE puntando ad un coinvolgimento delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale. ■