



www.cambiamoagricoltura.it

CONVEGNO #CambiamoAgricoltura

PESTICIDI: RIDURRE L'USO DELLA CHIMICA DI SINTESI IN AGRICOLTURA ENTRO IL 2030, COME E PERCHÉ

Vincere le sfide degli obiettivi delle Strategie UE Farm to Fork e Biodiversità 2030 per una vera Transizione Ecologica dell'agricoltura europea e nazionale



ROMA - 12 OTTOBRE 2022 - Ore 9.45 - 17.00
Spazio Europa, gestito dall'Ufficio in Italia del Parlamento europeo
dalla Rappres. Pagine 1, 2 in Italia della Commissione Europea
Via Quattro novembre, 149 - Roma (al piano terra)

L'impatto dei pesticidi sulla salute umana

in particolare sui bambini

Laura Reali
Pediatra di famiglia
Presidente
ISDE LAZIO



I pesticidi sono tossici?

- **Sì, sono tossici per definizione** (biocidi), vengono usati infatti proprio per la loro capacità di uccidere, ridurre o respingere insetti, erbe infestanti, roditori, funghi, alghe e altri organismi, che possono minacciare le coltivazioni, la salute e l'economia.
- Agiscono **bloccando i sistemi metabolici** degli agenti infestanti o **inibendone enzimi fondamentali**, spesso molto simili o addirittura identici a quelli umani (ad es. l'acetilcolinesterasi) e **non sono selettivi, per questo rappresentano un rischio per la salute dell'uomo e dell'ambiente.**
- I ben noti **effetti tossici da esposizione acuta**, come irritazioni della pelle, degli occhi, delle vie respiratorie ed effetti neurotossici di grado variabile, in relazione alla entità dell'esposizione, fino all'avvelenamento sono meno frequenti nei paesi più avanzati, dove sono più frequenti e subdoli gli effetti tossici per **esposizioni croniche e a bassi dosaggi.**



Effetti tossici acuti e cronici dei pesticidi

- **effetti tossici da esposizione acuta**, come irritazioni della pelle, degli occhi, delle vie respiratorie ed effetti neurotossici di grado variabile, in relazione alla entità dell'esposizione, fino all'avvelenamento sono meno frequenti nei paesi più avanzati, dove sono più frequenti e subdoli gli effetti tossici per esposizioni croniche e a bassi dosaggi.
- **esposizione a pesticidi a dosi non elevate (ambientali)** favorisce effetti avversi sul **sistema endocrino, immunitario e neurologico** e nel lungo periodo di **cancro**



Assunzione possibile per
**ingestione, inalazione,
contatto cutaneo**



Chi è a rischio sanitario ?

- Agricoltori e loro familiari
- Residenti in aree esposte
- Consumatori finali

PubMed.gov
US National Library of Medicine
National Institutes of Health



Naimi N, et al. **The concentration of potentially toxic elements (PTEs) in apple fruit: a global systematic review, meta-analysis, and health risk assessment.** Environ Sci Pollut Res Int. 2022 Aug;29(36):54013-54024. doi: 10.1007/s11356-022-21158-1.

- La presenza di **elementi potenzialmente tossici (PTE) nelle colture** può influire direttamente/indirettamente sulla salute dei consumatori.
- La **mela uno dei frutti più consumati** e contiene PTE come piombo (Pb), cadmio (Cd), cromo (Cr), arsenico (As) e nichel (Ni).
- Una **valutazione del rischio per la salute** in merito alla concentrazione di PTE nelle mele ha rilevato: **Pb** 427,45 µg/kg > **Ni** 228,74 µg/kg > **Cr** 212,43 µg/kg > **As** 123,93 µg/kg > **Cd** 15,28 µg/kg.
- Per **adulti** in Serbia, Spagna, Grecia, Cina, Bangladesh e Pakistan e **bambini** in Serbia, Spagna, Grecia, Cina e Bangladesh il rischio cancerogeno non era accettabile (CR > 1,00E - 06 valore).
- Pertanto, monitoraggio e riduzione costante dell'applicazione di pesticidi sono fortemente raccomandati per controllare i PTE nei frutti di mela.

L'Italia è tra i primi consumatori di pesticidi in Europa, poco meno della Spagna



Un po' di storia

- dalla fine degli aa '70 vengono pubblicati i **primi studi osservazionali su adulti a rischio** di esposizione a pesticidi per motivi **professionali**, come ad es. gli agricoltori, che presentavano un'incidenza più elevata di alcuni tipi di cancro.
- negli anni '80 i primi **case reports su termicidi e POF** venivano **collegati a casi di leucemia nei bambini**
- negli anni '90 i primi studi su **umentato rischio di leucemie acute non linfocitiche** nei **bambini esposti in utero** a pesticidi e solventi, usati dai genitori per motivi professionali
- una delle prime RS sull'argomento nel 1998 (Zahm) rileva che **l'esposizione a pesticidi, sia in epoca preconcezionale che gestazionale e infantile**, rappresenta per i bambini un potenziale **fattore cancerogenico per leucemie, tumori cerebrali, neuroblastoma, linfoma di Hodgkin e sarcoma di Ewing.**
- L'aggiornamento del 2007 conferma questi dati.



Pesticidi e cancro in età pediatrica

- Fejertack J, et al. Parental Pesticide Exposure and Childhood Brain Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Confirming the IARC/WHO Monographs on Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. *Children (Basel)*. **2021** Nov 28;8(12):1096. doi: 10.3390/children8121096.
- Karalexi MA, et al. Exposure to pesticides and childhood leukemia risk: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. **2021** Sep 15;285:117376. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117376.
- Van Maele-Fabry G, et al. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. **2019** Jan;222(1):49-67. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.08.004.
- Boffetta P, Desai V. Exposure to permethrin and cancer risk: a systematic review. *Crit Rev Toxicol*. **2018** Jul;48(6):433-442. doi: 10.1080/10408444.2018.1439449.
- Van Maele-Fabry G, et al. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. **2017** Sep;106:69-90. doi: 10.1016/j.envint.2017.05.018.
- Quach P, et al. A systematic review of the risk factors associated with the onset and progression of primary brain tumours. *Neurotoxicology*. **2017** Jul;61:214-232. doi: 10.1016/j.neuro.2016.05.009.
- Brisson GD, et al. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalscience*. **2015** May 14;9:539. doi: 10.3332/ecancer.2015.539.
- Zheng R, et al. Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. *Toxicol Ind Health*. **2015** Apr;31(4):328-42. doi: 10.1177/0748233712472520.
- Turner MC, et al. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Saude Colet*. **2011** May;16(3):1915-31. doi: 10.1590/s1413-81222011000300026.

Chevrier C, Béranger R. **Pesticides and Child's Health in France**. *Curr Environ Health Rep*. 2018 Dec;5(4):522-530. doi: 10.1007/s40572-018-0216-x. PMID: 30267227.

- L'uso di **pesticidi** è predominante in **agricoltura**, inducendo contaminazione ambientale, ed è stato esteso alla sfera domestica
- in Francia dal 2009 è stato autorizzato l'uso di **> 500 pesticidi**; date le loro diverse proprietà tossicologiche, sussistono **legittime preoccupazioni** circa le possibili conseguenze per la salute d
- utilizzando vari strumenti per la valutazione dell'esposizione, incluso il **biomonitoraggio (HBM)**, gli studi degli ultimi 10 aa. hanno rilevato **aumento del rischio di diversi tipi di cancro infantile** e di OMA a 2 aa.
- non sono stati rilevati esiti avversi dello sviluppo neurologico a 6 anni di età in seguito a esposizione prenatale ai pesticidi
- sono coinvolti **sia i pesticidi agricoli che quelli domestici**, studi simili mancano in Italia
- gli studi sui fungicidi e sulla salute dei bambini sono scarsi.





Esposizione dei pesticidi in età adulta



- Malattie endocrino-metaboliche
- Alterazioni della fertilità
- Malattie respiratorie e GI
- Malattie neurodegenerative (es. Parkinson, Alzheimer)
- Cancro

A. Di Ciaula - ISDE

Research

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Association Between Exposure to Pyrethroid Insecticides and Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality in the General US Adult Population

Wei Bao, MD, PhD; Buyun Liu, MD, PhD; Derek W. Simonsen; Hans-Joachim Lehmler, PhD

(December 2019)



- 2116 adulti (popolazione generale) in USA
- Dosaggio metaboliti piretroidi nelle urine
- Periodo di studio: dall'arruolamento (1999-2002) al 2015

L'esposizione a piretroidi è associata ad un aumentato rischio di mortalità (x tutte le cause e mortalità cardiovascolare)

A. Di Ciaula - ISDE

Wang Q, et al. **Effects and mechanisms of pyrethroids on male reproductive system**. Toxicology. 2020 May 30;438:152460. doi: 10.1016/j.tox.2020.152460.

- I **piretroidi sintetici** sono usati come insetticidi in agricoltura e in una varietà di applicazioni domestiche in tutto il mondo, per questo sono **distribuiti in tutti i compartimenti ambientali** e **tutti sono esposti** attraverso varie vie.
- sono **interferenti endocrini (EDC)** e sono **responsabili di disturbi riproduttivi maschili**, attraverso vari meccanismi tra i quali l'antagonismo del recettore degli androgeni (AR), l'inibizione della sintesi degli steroidi, l'influenza sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG), agendo come modulatori del recettore degli estrogeni (ER) e inducendo lo stress ossidativo



Agricultural Health Study

(13,637 subjects, 1993-1997)

Five pesticides were positively associated with incident **diabetes**

Pesticide	HR for Diabetes (95% CI)
fonofos	1.56 (1.11 - 2.19)
phorate	1.57 (1.14 - 2.16)
parathion	1.61 (1.05 - 2.46)
dieldrin	1.99 (1.12 - 3.54)
2,4,5-T/2,4,5-TP	1.59 (1.00 - 2.51)

Starling et al, Occup Environ Med 2014

A. Di Ciaula - ISDE



Ecotoxicology and Environmental Safety 190 (2020) 110125

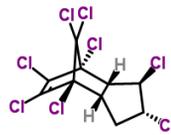
Contents lists available at ScienceDirect

Ecotoxicology and Environmental Safety

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ecoen







Exposure to organochlorine pesticides and the risk of type 2 diabetes in the population of East China

Xu Han^{a,b}, Feng Zhang^c, Lingling Meng^d, Yuedong Xu^e, Yingming Li^{b,c}, An Li^f, Mary E. Turyk^g, Ruiqiang Yang^h, Pu Wang^g, Jianqing Zhang^g, Qionghua Zhang^{a,b}, Guibin Jiang^{a,b}

Table 2
Odds ratios (95% CI) for the associations between serum concentrations of OCPs and type 2 diabetes.

OCPs	Reference	Isotlin	Weight (kg/m ²) model 1 ^a	model 2 ^b	lipid-standardized (mg/g lipid) ^c
β-HCH	27-52	T1	reference	reference	reference
	39-54	T2	1.23 (0.42, 3.48)	1.38 (0.67, 2.84)	1.46 (0.73, 2.93)
	118-152	T3	6.79 (3.12, 14.62)	6.93 (3.29, 14.27)	6.78 (3.36, 14.09)
trans-chlordane	37-52	p for trend	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	39-54	T1	reference	reference	reference
	98-152	T2	0.54 (0.27, 1.07)	0.59 (0.29, 1.18)	0.59 (0.26, 1.08)
trans-nonachlor	21-54	T1	reference	reference	reference
	14-52	T2	2.61 (1.86, 3.73)	2.67 (1.47, 4.83)	3.14 (1.75, 5.70)
	123-152	T3	7.13 (3.53, 14.42)	7.94 (3.83, 16.45)	6.29 (3.26, 12.36)
p,p'-DDE	19-52	p for trend	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	48-94	T1	reference	reference	reference
	91-152	T2	1.92 (0.87, 3.89)	1.88 (0.84, 3.77)	2.03 (1.02, 4.02)
p,p'-DDT	6-52	T1	reference	reference	reference
	34-54	T2	2.20 (1.26, 3.84)	2.53 (1.46, 4.44)	2.56 (1.38, 4.77)
	113-152	T3	11.11 (4.84, 25.46)	13.87 (5.81, 33.11)	12.50 (5.28, 28.65)
mirex/kepone	19-53	p for trend	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	39-53	T1	reference	reference	reference
	89-53	T2	1.82 (0.98, 3.42)	2.34 (1.09, 4.42)	1.49 (0.73, 2.97)
ΣOCPs	19-52	T1	reference	reference	reference
	48-94	T2	2.35 (1.17, 4.72)	2.40 (1.21, 4.87)	2.59 (1.25, 5.31)
	93-152	T3	5.19 (2.43, 11.06)	5.87 (2.66, 12.96)	7.61 (3.44, 16.84)

^a Adjusted for age, sex and BMI.
^b Adjusted for age, sex, BMI, total cholesterol and triglycerides.

- Case-control study (507 participants aged 25–74 years)
- OCP in serum
- Six OCPs (β-HCH, trans-chlordane, trans-nonachlor,
- p,p'-DDE, p,p'-DDT and mirex/kepone), after adjusting for potential confounding factors (age, sex and body mass Index), showed positive associations with type 2 diabetes in a **linear dose-response manner**

A. Di Ciaula - ISDE

Cancer Causes & Control
<https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>

ORIGINAL PAPER

Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up

Catherine C. Lerro¹, Stella Koutros¹, Gabriella Andreotti¹, Dale P. Sandler², Charles F. Lynch³, Lydia M. Louis¹, Aaron Blair¹, Christine G. Parks³, Srishti Shrestha³, Jay H. Lubin⁴, Paul S. Albert⁴, Jonathan N. Hofmann¹, Laura E. Beane Freeman¹

Received: 28 November 2018 / Accepted: 8 February 2019
© This is a U.S. government work and its text is not subject to copyright protection in the United States; however, its text may be subject to foreign copyright protection 2019




Excesses of cancers:

- Prostate cancer
- Lip cancer
- Breast cancer
- Uterine cancer
- Melanoma
- Certain B-cell lymphomas
- Thyroid cancer
- Testicular cancer
- Peritoneal cancer
- AML

Agricultural Health Study (AHS):

- 52,394 private pesticide applicators
- 20 years of follow-up
- Comparison with the general population

A. Di Ciaula - ISDE

SCIENTIFIC REPORT

ADOPTED: 26 June 2019
doi: 10.2903/efsa.2019.5801

European Food Safety Authority (EFSA)
Federica Crivellente, Andy Harb, Antonio F. Hernandez-Jerez, Susanne Hougaard Bennekou, Ragnor Pedersen, Andrea Terron, Gerrit Wolterink and Luc Mohimont

The European Food Safety Authority (EFSA) has recently identified **71 active substances** causing **hypothyroidism** after a specific analysis, considering weight of evidence and expert knowledge elicitation techniques



A. Di Ciaula - ISDE

Main mechanisms of action possibly causing hypothyroidism after pesticide exposure

- Sodium/iodide symporter inhibition
- Thyroperoxidase inhibition
- Interference with thyroid hormone binding proteins
- Liver enzyme induction resulting in increased thyroid hormones clearance and disruption of the thyroid- pituitary axis
- Reduced uptake into target cells by interference with T4- and T3-membrane bound transporters
- Inhibition of iodothyronine deiodinases (DIOs) in peripheral tissue
- Direct binding to thyroid hormone nuclear receptors (TRa 1, TRb 1 and TRb 2) in peripheral tissues, with induction or suppression of the transcription of thyroid hormone-responsive genes
- Altered gene expression of thyrotropin-releasing hormone receptor-2 (TRHR2), thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), sodium-iodide symporter (NIS), thyroid peroxidase (TPO), transthyretin, deiodinases 1 and 2 (DIO1 and DIO2) and thyroid hormone receptors-alpha and -beta (TRa and b) in different tissues

Research

A Section 508-conformant HTML version of this article is available at <https://doi.org/10.1289/EHP3194>.

Pesticide Use and Incident Hypothyroidism in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study

Srishti Shrestha,¹ Christine G. Parks,¹ Whitney S. Goldner,² Freya Kamel,¹ David M. Umbach,³ Mary H. Ward,⁴ Catherine C. Lerro,⁴ Stella Koutros,⁴ Jonathan N. Hofmann,⁴ Laura E. Beane Freeman,⁴ and Dale P. Sandler¹

¹Epidemiology Branch, National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), Research Triangle Park, North Carolina, USA
²Department of Internal Medicine, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska, USA
³Biostatistics and Computational Biology Branch, NIEHS, Research Triangle Park, North Carolina, USA
⁴Occupational and Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Rockville, Maryland, USA



A. Di Ciaula - ISDE

Hypothyroidism risk was significantly increased with ever- vs. never-use of:

- four **organochlorine** insecticides (aldrin, heptachlor, lindane, chlordane)
- four **organophosphate** insecticides (coumaphos, diazinon, dichlorvos, malathion)
- three **herbicides** (dicamba, glyphosate, and 2,4-D).

Environ Health Perspect. 2018 Sep; 126(9): 097008

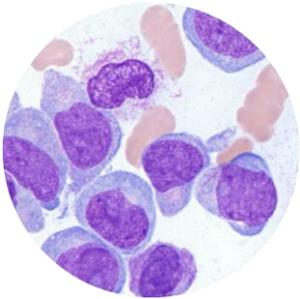
Environment International 125 (2019) 229–235

Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint



Pre-diagnostic serum concentrations of organochlorines and risk of acute myeloid leukemia: A nested case-control study in the Norwegian Janus Serum Bank Cohort

Bryan A. Bassig^{a,*}, Lawrence S. Engel^b, Hilde Langseth^c, Tom K. Grimsrud^d, Kenneth P. Cantor^e, Roel Vermeulen^f, Mark P. Purdue^g, Dana Boyd Barr^h, Jason Y.Y. Wongⁱ, Aaron Blair^j, Nathaniel Rothman^{k,l}, Qing Lan^{h,1}

^aOccupational and Environmental Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD, USA

Biologic samples collected from ~318,000 individuals in Norway

- Higher serum levels of total chlordane/heptachlor metabolites were associated with **Acute Myeloid Leukemia risk (OR=2.26)**
- Significant exposure-response associations were observed for levels of **heptachlor epoxide and dieldrin**

A. Di Ciaula - ISDE

Curl CL, et al. **Synthetic Pesticides and Health in Vulnerable Populations: Agricultural Workers**. *Curr Environ Health Rep*. 2020 Mar;7(1):13-29. doi: 10.1007/s40572-020-00266-5.

- **L'esposizione ai pesticidi sintetici è associata a esiti avversi per la salute.**
- **I lavoratori agricoli:** popolazione potenzialmente vulnerabile, per la combinazione di esposizione ai rischi inerenti al lavoro agricolo e per **fattori di rischio sociali e culturali unici**.
- l'esposizione ai pesticidi tra i lavoratori agricoli in generale è collegata a: determinati tipi di cancro (**prostata, linfoma, AML**) danni al DNA, stress ossidativo, disturbi neurologici e NPS, nonché a effetti respiratori, metabolici e tiroidei
- ciononostante la ricerca recente sugli effetti respiratori è scarsa e sono necessarie ulteriori ricerche per quanto riguarda il danno al DNA, lo stress ossidativo, gli esiti metabolici e gli effetti sulla tiroide

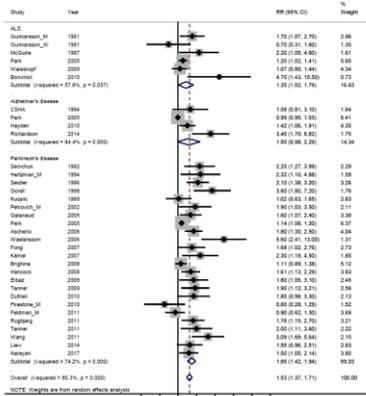


Togawa K, et al. **Cancer incidence in agricultural workers: Findings from an international consortium of agricultural cohort studies (AGRICOH)**. Environ Int. 2021 Dec;157:106825. doi: 10.1016/j.envint.2021.106825.

- otto coorti collegate ai rispettivi registri dei tumori: **Francia** (AGRICAN: n = 128.101), **Stati Uniti** (AHS: n = 51.165, MESA: n = 2.177), **Norvegia** (CNAP: n = 43.834), **Australia** (2 coorti combinate, Australian Pesticide Exposed Workers: n = 12.215 e Victorian Grain Farmers: n = 919), **Repubblica di Corea** (KMCC: n = 8.432) e **Danimarca** (SUS: n = 1.899)
- **rischi elevati per il melanoma della pelle** (1,18, CI: 1,01-1,38) e **mieloma multiplo** (1,27, CI: 1,04-1,54) nelle **donne** e **cancro alla prostata** (1,06, CI: 1,01-1,12), rispetto alla popolazione generale.
- i lavoratori agricoli hanno un rischio inferiore di vari tipi di cancro e un **rischio elevato di cancro alla prostata, mieloma multiplo (femminile) e melanoma della pelle (femminile)** rispetto alla popolazione generale.



Association between amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Alzheimer's disease and Parkinson's disease and occupational exposure to pesticides



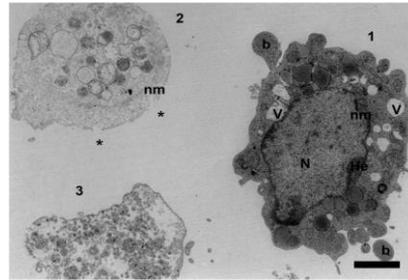
International Journal of Environmental Research and Public Health

In totale 33 studi su malattie neurologiche croniche:

- 5 su **ALS**
- 4 su **Alzheimer**
- 24 su **Parkinson**

"Increased overall risk of 50% for contracting these neurodegenerative diseases following exposure to pesticides"

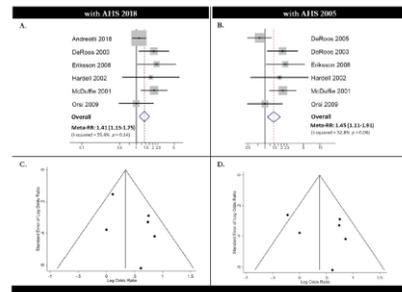
Bianchi S, et al. **Association between Female Reproductive Health and Mancozeb: Systematic Review of Experimental Models.** Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr 9;17(7):2580. doi: 10.3390/ijerph17072580.



- Mancozeb è un **fungicida** ampiamente utilizzato per l'uso in agricoltura in molti paesi, ha lunga persistenza nell'ambiente e conseguente bioaccumulo nei tessuti e fluidi biologici
- la relazione tra l'esposizione al mancozeb e la salute riproduttiva femminile non è del tutto chiarita.
- le prove attuali sull'esposizione al mancozeb e sulle malattie riproduttive femminili indicano che il **mancozeb** rappresenta un **pericolo per la salute riproduttiva femminile, con diversi meccanismi d'azione.**
- sono necessari studi più sperimentali ed epidemiologici per convalidare definitivamente il mancozeb come tossico per la riproduzione.



Review
Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence
 Longyang Gao¹, Anthony Patten¹, Jennifer M. Shuster¹, Samantha Taylor¹ and Emma Sheppard^{1,2}
¹Division of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of California Berkeley, Berkeley, USA



Data from Agricultural Health Study: six studies (one cohort and five case-control studies) with **nearly 65,000 participants**

"we observed a meta-RR of 1.41 (95% CI: 1.13–1.75), which indicates a statistically **significant increased risk** (41%) of **NHL** following high cumulative **Glyphosate** exposure".

A. Di Ciaula - ISDE

Clausing P, et al. **Pesticides and public health: an analysis of the regulatory approach to assessing the carcinogenicity of glyphosate in the European Union.** J Epidemiol Community Health. 2018 Aug;72(8):668-672. doi: 10.1136/jech-2017-209776.

Table 2 Tumour incidences in male mice with dose-dependent increases (for further details, see table 1)

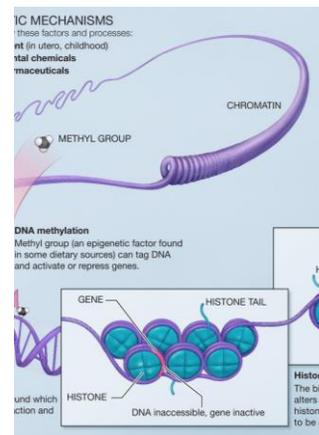
Tumour type	Study	Study duration	Dose group			
			Control	Low	Mid	High
Renal carcinoma	Knezevich and Hogan (1983)	24 months	0	0	1	2
Renal tubular adenoma	Kumar (2001)	18 months	0	0	1	2
Malignant lymphoma	Kumar (2001)	18 months	10	15	16	19
Malignant lymphoma	Wood <i>et al</i>	18 months	0	1	2	5

- La valutazione delle autorità europee del rischio cancerogeno da glifosato (GF) in base al regolamento (CE) 1272/2008, utilizzando i criteri delle autorità come benchmark, con approccio basato sul peso delle prove (**WoE**), andando oltre il confronto delle valutazioni effettuate da EFSA, IARC e ECHA pubblicate rileva che:
- **non classificare il GF come cancerogeno**, sembra **non essere coerente** e, in alcuni casi, una **violazione diretta delle LLGG applicabili**
- in particolare, c'è un'**attenuazione arbitraria** da parte delle autorità del potere di analisi statistiche, con **mancato rispetto delle relazioni dose-risposta esistenti**
- le dosi utilizzate negli studi sulla cancerogenicità del topo a loro dire troppo elevate, con effetti cancerogeni non riproducibili concentrandosi sulla riproducibilità **quantitativa e trascurando la riproducibilità qualitativa** risulta **non è conforme ai criteri WoE**
- anche **l'uso dei dati di controllo storici, delle risposte multisito e della progressione delle lesioni a malignità** è risultata **non conforme**
- la corretta applicazione dei metodi statistici e dei criteri WoE porta alla conclusione che il glifosato è "probabilmente cancerogeno" (corrispondente alla categoria 1B nell'Unione Europea).



Nicolella HD, de Assis S. **Epigenetic Inheritance: Intergenerational Effects of Pesticides and Other Endocrine Disruptors on Cancer Development.** Int J Mol Sci. 2022 Apr 23;23(9):4671. doi: 10.3390/ijms23094671.

- Le **esposizioni ambientali dei genitori** influenzano la **suscettibilità al cancro nella progenie** attraverso **l'eredità epigenetica**.
- le prove che collegano **l'esposizione dei genitori a pesticidi e interferenti endocrini** alla **suscettibilità intergenerazionale e transgenerazionale al cancro** negli studi sulla popolazione e nei modelli animali sono sempre più robuste.
- **I pesticidi e gli interferenti endocrini** impattano **sull'epigenoma germinale** e le informazioni epigenetiche vengono così trasmesse tra le generazioni
- questa modalità di eredità può avere un ruolo nel contesto della prevenzione del cancro



Maudouit M, Rochoy M. **Revue systématique de l'impact du chlordécone sur la santé humaine aux Antilles françaises**. Therapie. 2019 Dec;74(6):611-625. French. doi: 10.1016/j.therap.2019.01.010.

- Gli **effetti tossici da esposizione acuta ad alte dosi di clordecone**, insetticida organo-clorurato, sono ben **noti** (sindrome di Kepone Shake al momento dell'incidente di Hopewell), mentre **le possibili conseguenze a lungo termine** sono oggetto di studi (il clordecone contamina ancora i suoli caraibici).
- **L'esposizione prenatale al clordecone in pediatria** è risultata associata ad **aumento del rischio di prematurità, basso peso alla nascita** (++) in madri obese in gravidanza), **ridotto sviluppo neurocognitivo, alterazione tiroide ormoni. In oncologia: aumentato rischio di cancro alla prostata, ++ se presente familiarità**

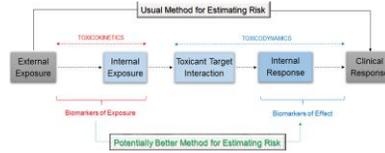


Sabatier P, et al. **Evidence of Chlordecone Resurrection by Glyphosate in French West Indies**. Environ Sci Technol. 2021 Feb 16;55(4):2296-2306. doi: 10.1021/acs.est.0c05207.

- **L'uso diffuso di pesticidi in agricoltura** ha contaminato i suoli e diversi comparti della **Zona Critica (CZ)**, cioè l'area estesa dalla sommità della chioma vegetale alla falda freatica
- nelle Indie occidentali francesi, il **clordecone (CLD)**, un **insetticida organoclorurato** ampiamente usato nei campi di banane per le banane dal 1972 al 1993, poi è stato bandito
- e il **glifosato**, un erbicida usato dalla fine degli anni '90, in poi ha **indotto la modifica della CZ con un aumento dell'erosione del suolo e ha portato al rilascio del CLD stabile immagazzinato nei suoli dei campi inquinati. I flussi CLD sono aumentati drasticamente quando è iniziato l'uso del glifosato, portando a una diffusa contaminazione dell'ecosistema.**
- **il glifosato viene utilizzato a livello globale**, le strategie di gestione del rischio ecotossicologico dovrebbero considerare come la sua applicazione influenzi lo stoccaggio persistente di pesticidi nel suolo, le dinamiche di trasferimento e la contaminazione diffusa.



Louro H, et al. **Human biomonitoring in health risk assessment in Europe: Current practices and recommendations for the future.** Int J Hyg Environ Health. 2019 Jun;222(5):727-737. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.05.009.



- **biomonitoraggio umano (HBM)** strumento importante per esaminare l'**esposizione interna** degli esseri umani, a sostanze chimiche provenienti da fonti diverse e per vie diverse, che possono essere regolamentate con **diversi quadri legislativi** (ad es. sicurezza ambientale, occupazionale, alimentare, ecc.)
- **HBM** ha una lunga tradizione nel controllo delle esposizioni sui luoghi di lavoro per la **valutazione del rischio** per la salute umana (**RA**), c'è però ancora molto da fare per migliorarne l'uso (European Human Biomonitoring Initiative, progetto HBM4EU, 2017-2021)



Lopez-Suarez L, et al. **The SH-SY5Y human neuroblastoma cell line, a relevant in vitro cell model for investigating neurotoxicology in human: Focus on organic pollutants.** Neurotoxicology. 2022 Sep;92:131-155. doi: 10.1016/j.neuro.2022.07.008.

- Gli inquinanti ambientali organici sono ampiamente presenti nell'ambiente e sempre più noti per causare **effetti neurotossici clinici durante lo sviluppo fetale e infantile e l'età adulta**
- i **modelli cellulari umani** sono importanti per **chiarire gli impatti cellulari e molecolari dei neurotossici e facilitare la definizione delle priorità dei test in vivo**
- gli inquinanti ambientali organici **più studiati**: pesticidi, 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD), ritardanti di fiamma, PFAS, parabeni, bisfenoli, ftalati e IPA
- la **linea cellulare di neuroblastoma umano SH-SY5Y (ATCC® CRL-2266™)** è una delle linee cellulari più utilizzate nelle neuroscienze, indifferenziata o differenziata in cellule simil-neurone
- i loro effetti sulle cellule SH-SY5Y in coltura includono autofagia, morte cellulare (apoptosi, piroptosi, necroptosi o necrosi), aumento dello stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, interruzione dell'omeostasi del neurotrasmettitore e alterazione della lunghezza del neuritico



Hu Z. **What Socio-Economic and Political Factors Lead to Global Pesticide Dependence? A Critical Review from a Social Science Perspective.** Int J Environ Res Public Health. 2020 Nov 3;17(21):8119. doi: 10.3390/ijerph17218119.

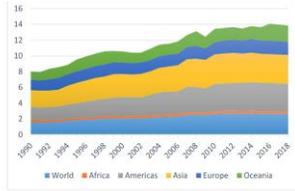


Figure 3. Global pesticide use intensity trend from 1990–2018 (measured by pesticide use per area of cropland, unit: kg/ha). Data source: [30].

- La **dipendenza dai pesticidi chimici** è una delle sfide più urgenti per la **sostenibilità ambientale globale** e per la **salute pubblica**
- gli **sforzi normativi per mitigare la dipendenza dai pesticidi** finora hanno prodotto un "**fallimento**"
- l'uso di pesticidi ha prodotto **forte resistenza genetica nei parassiti**, con ulteriore **aggravamento della dipendenza dai pesticidi** e sviluppo di **nuove varietà di pesticidi**.
- la **dipendenza dai pesticidi non è solo una questione tecnologica** nell'ambito delle scienze naturali, ma piuttosto una questione creata dall'uomo, per radicate ragioni socio-economiche e politiche
- non si può affrontare la trappola della dipendenza globale dai pesticidi senza considerare i **fattori condizionanti**: regime agricolo, processo sociale di applicazione dei pesticidi, analisi economica, politica e di governance e il fallimento promozionale delle alternative
- I due **principali approcci esplicativi** finora usati nelle scienze sociali usati finora sono quello **strutturalista** (strutture macro come istituzioni, politiche e paradigmi) e quello **individualista** (processo decisionale degli agricoltori a livello micro) hanno evidenti limiti che vanno superati
- un quadro politico che rafforzi le **collaborazioni tra scienze naturali e sociali** con **approcci più integrati e interdisciplinari** sarebbe auspicabile per il futuro



- Grazie per l'attenzione

