



Pesticidi e inquinanti alimentari

Dott. Daniele Mandrioli

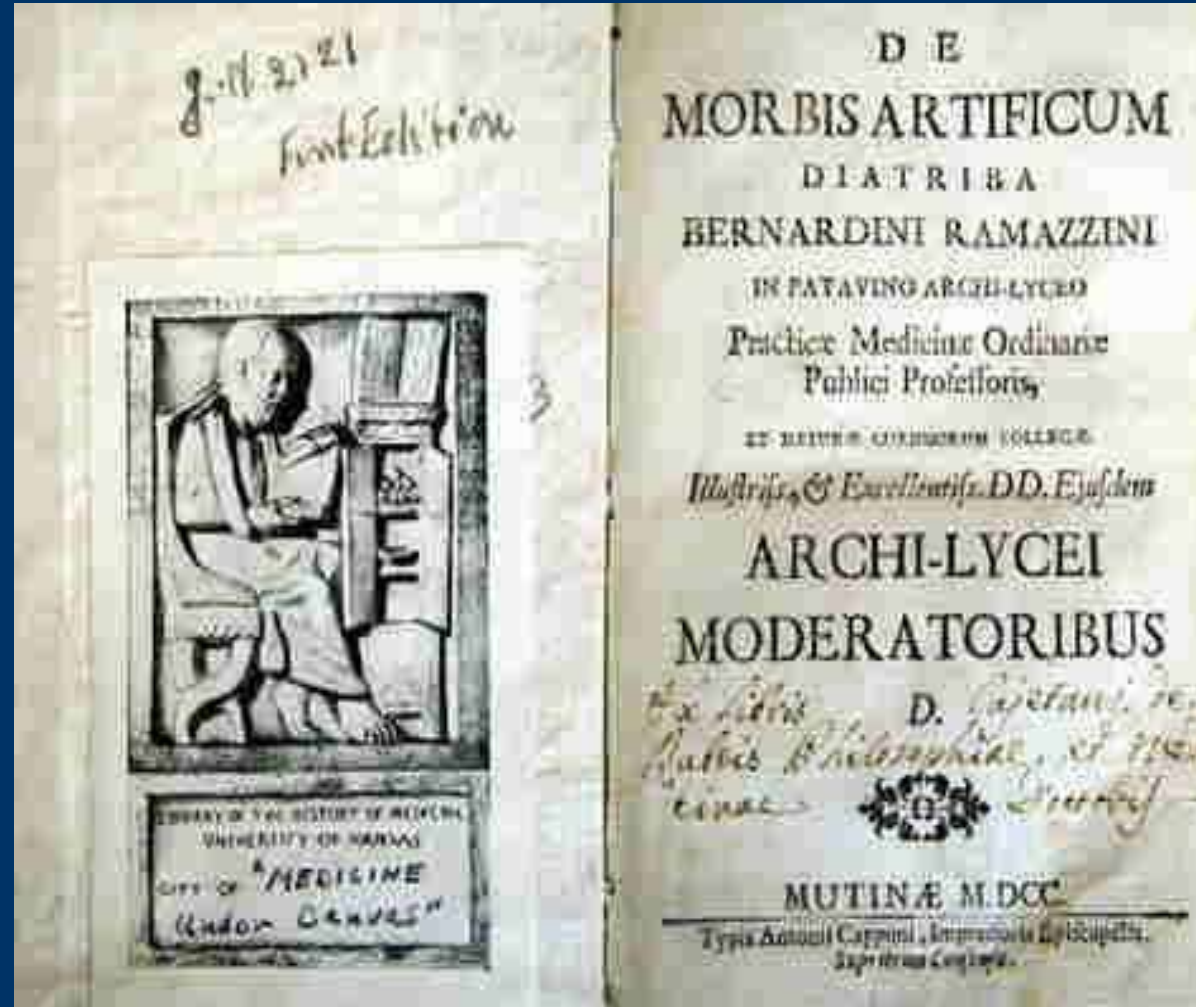
*Centro di Ricerca sul Cancro
Cesare Maltoni*

Istituto Ramazzini

23, Novembre, 2018



Carpi, 1633 – Padua, 1714



De morbis artificum diatriba, (1700)

L'Istituto Nazionale "B. Ramazzini"

- L'Istituto Nazionale per lo studio e il controllo dei tumori e delle malattie ambientali "B. Ramazzini" è una cooperativa sociale ONLUS costituita nel 1987 che conta 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 Comitato scientifico:

Il Comitato Scientifico



Professor **PHILIP J. LANDRIGAN**, , President, Professor of Pediatrics, Director, Children's Environmental Health Center Icahn School of Medicine at Mount Sinai, NY, NY, USA



Dr. **LINDA BIRNBAUM**, Director of the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS), USA.



Dr. **PIETRO COMBA**, Director, Unit of Environmental Epidemiology, National Institute of Health, Italy



Dr. **MELISSA McDIARMID**, Professor of Medicine and Director of the University of Maryland School of Medicine's Occupational Health Program, USA



Dr. **LENNART HARDELL**, Professor of Oncology and Epidemiology, Orebro, Sweden.
<http://>



Dr. **MARIE-NOEL BRUNE DRISSE**, Uruguay. Children Health Department, WHO



Professor **ELLEN SILBERGELD**, Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health

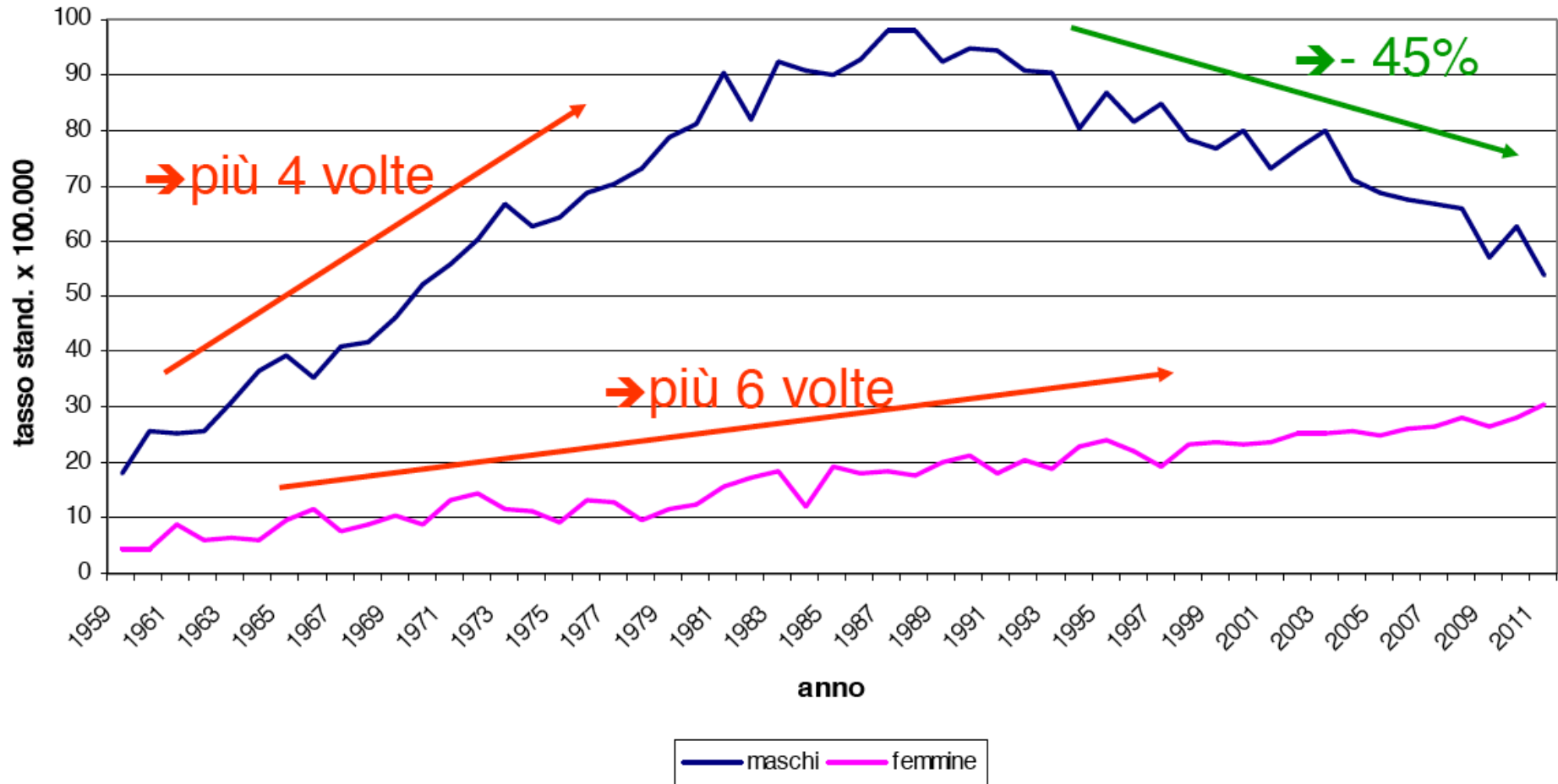
Cesare Maltoni: La ricerca sperimentale nel Castello di Bentivoglio



Cesare Maltoni: il Registro di mortalità nominativa per Bologna e Provincia

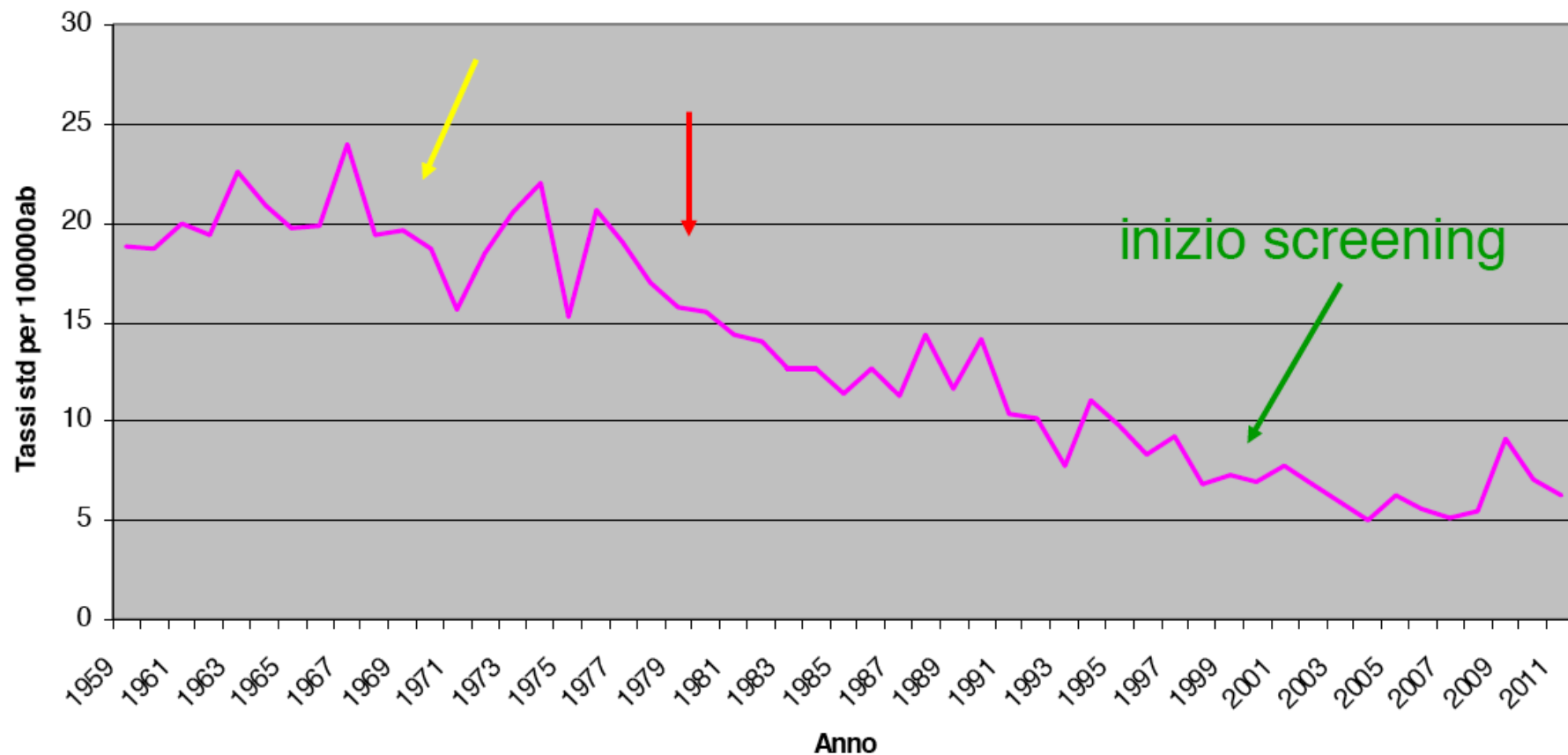


Tassi standardizzati di mortalità Provincia di Bologna anni 1959-2011 mortalità per tumore al polmone (x 100.000)



→ Rapporto M/F: 4:1 (1959), 2:1 (2011)

Tassi standardizzati di mortalità Provincia di Bologna anni 1959-2011: mortalità per tumore collo e corpo dell'utero (x 100.000)



Effetto pap-test Maltoni (Circ. Min. n.77 aprile 1964)

Effetto consultori familiari (Legge n.405 del 1975)

- Con oltre 200 composti studiati per la loro cancerogenicità, è il secondo centro nel mondo per numero di sostanze studiate dopo il US National Toxicology Program
- Cancerogenicità:
 - Chiara evidenza (44%)
 - Evidenza borderline (16%)
 - No evidenza di cancro (40%)



Predittività Studi IR per sostanze valutate da IARC come probabili o riconosciuti cancerogeni per l'uomo

| 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 |

***prime evidenze sperimentali come cancerogeno multipotente**

Predittività Studi IR per sostanze valutate da IARC come probabili o riconosciuti cancerogeni per l'uomo

| Agent/Compound | CMCRC-RI* | IARC Group/year | Prediction |
|----------------------|-----------|-----------------|------------|
| Dichloromethane | 1988 | 1/2016 | 28 years |
| Styrene-7,8-oxide | 1988 | 2A/1994 | 6 years |
| Dichloromethane | 1988 | 2A/2016 | 18 years |
| Silica dust | 1988 | 1/2012 | 24 years |
| Asbestos (all forms) | 1989 | 1/2012 | 23 years |
| Formaldehyde | 1989 | 1 /2012 | 23 years |

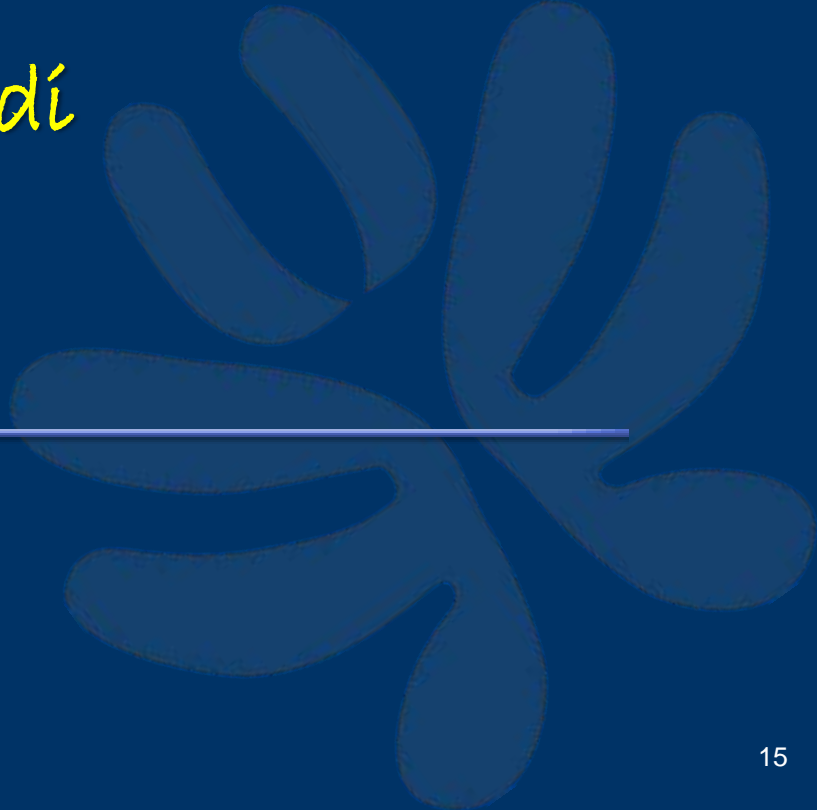
***prime evidenze sperimentali come cancerogeno multipotente**

Predittività Studi IR per sostanze valutate da IARC come probabili o riconosciuti cancerogeni per l'uomo

| 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 |

*prime evidenze sperimentali come cancerogeno multipotente

Pesticídí



ISPRA: in Italia utilizzati oltre 100.000.000 Kg/anno di pesticidi

I pesticidi, da un punto di vista normativo, si distinguono in prodotti fitosanitari [Reg. CE 1107/2009], utilizzati per la protezione delle piante e per la conservazione dei prodotti vegetali, e biocidi [Reg. UE 528/2012], impiegati in vari campi di attività (disinfettanti, preservanti, pesticidi per uso non agricolo, ecc.). Spesso i due tipi di prodotti utilizzano gli stessi principi attivi, il termine pesticidi comprende i due gruppi di sostanze.

Il monitoraggio dei pesticidi nelle acque è reso complesso dal grande numero di sostanze utilizzate e dall'estensione delle aree interessate. In Italia, solo in agricoltura si utilizzano circa 130.000 tonnellate all'anno di prodotti fitosanitari [ISTAT, 2014], che contengono circa 400 sostanze diverse. Per i biocidi non si hanno informazioni analoghe sulle quantità e manca un'adeguata conoscenza degli scenari d'uso e della distribuzione geografica delle sorgenti. Si comprende, quindi, la difficoltà di pianificare adeguatamente un monitoraggio, che richiede la predisposizione di una rete che copra gran parte del territorio nazionale, il controllo di un grande numero di sostanze e un continuo aggiornamento reso necessario dall'uso di sostanze nuove.

L'ISPRA fornisce le linee guida per il monitoraggio, giovandosi anche del contributo del gruppo di lavoro "Fitofarmaci" del sistema nazionale per la protezione dell'ambiente (SNPA). Un impegno particolare è rivolto a individuare e ordinare secondo una scala di priorità, dal punto di vista del rischio per l'uomo e per l'ambiente, le sostanze presenti sul mercato. I rapporti e documenti di indirizzo sono disponibili sul sito web dell'Istituto (<http://www.isprambiente.gov.it/it/temi/rischio-ed-emergenze-ambientali/rischio-sostanze-chimiche-reach-prodotti-fitosanitari/rapporto-nazionale-pesticidi-nelle-acque>).

ISPRA: pesticidi nell'acqua

Report Ispra

aa ✉ 🖨

Oltre 250 pesticidi nelle acque italiane, il più presente è sempre il glifosate

Trovati erbicidi, fungicidi e insetticidi nel 67% dei punti di campionamento di superficie, controlli molto diffusi nel Centro - Nord, ancora poco al Sud

Share 2.4K

Tweet

G+



10 maggio 2018

Il glifosate è ancora il pesticida più presente nelle acque italiane, in particolare nel Centro - Nord del paese, che è però anche la zona dove i controlli sono più frequenti e puntuali. L'erbicida, che è stato dichiarato potenzialmente "cancerogeno" dall'Organizzazione mondiale della sanità è diffuso, secondo i dati presentati dall'Ispra (Istituto superiore per la protezione e la ricerca ambientale) nel suo report annuale sui pesticidi, in maniera superiore a quanto previsto dalle norme nel 24,5% dei siti di acque superficiali monitorati, mentre il suo metabolita Ampa, in cui Glyphosate rapidamente degrada, è stato riscontrato nel 47,8% dei punti di monitoraggio.

- » L'Europa salva le api e vieta i pesticidi che le uccidono
- » False aziende bio, sequestrate 10 tonnellate di pesticidi nel ragusano
- » Neuropatie e Parkinson, con l'esposizione a pesticidi, piombo ed arsenico

Quanti pesticidi sono classificati come cancerogeni?

Prior IARC Evaluations of Pesticides

75 pesticides and pesticide classes have been evaluated 1971-2014.

| Classification | Number | Details |
|----------------|--------|--|
| Group 1 | 1 | Arsenic and arsenical compounds, including pesticides (1980, 2012) |
| Group 2A | 4 | Non-arsenical insecticides, occupational exposure in spraying (1991) & 3 others upgraded from 2B |
| Group 2B | 21 | |
| Group 3 | 49 | Includes 2 downgraded from 2B |

Implication: Human data are inadequate for most pesticides evaluated to date.

[International Agency for Research on Cancer](http://www.iarc.fr/)



Agricultural Health Study

➤ A partire dal 1993, lo studio “Agricultural Health Study” condotto da EPA, NIH e NIOSH ha evidenziato un aumento dei seguenti tumori negli agricoltori:

-leucemie, linfomi, sarcomi, stomaco, cervello, prostata, pelle

➤ I seguenti sono fattori di rischio cancerogeni riconosciuti in agricoltura:

-pesticidi

-amianto

-diesel

IARC: pesticidi organofosfati probabili cancerogeni

➤ L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha valutato i seguenti organofosfati come probabili agenti cancerogeni (gruppo IARC 2a):

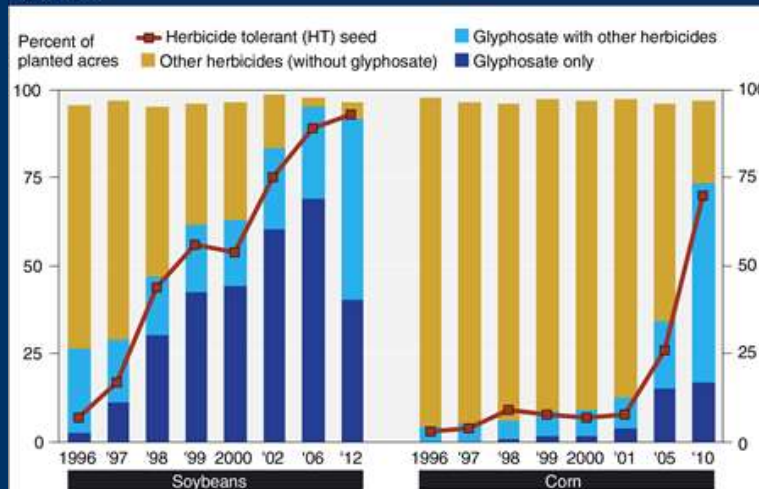
- glifosato
- malathion
- diazinon



Il caso del Glifosato

- Il glifosato (N-(phosphonomethyl)glycine) è un erbicida sistemico a largo spettro utilizzato per uccidere le malerbe.
- Diverse piante sono state geneticamente modificate (OGM) per essere resistenti al glifosato.
- Solo negli Stati Uniti, è presente in oltre 750 prodotti dedicati alle coltivazioni intensive (in particolare quelle OGM che ne hanno incorporato la resistenza), agli orti e al giardinaggio (IARC 2015).

Herbicide and herbicide tolerant (HT) seed use on soybean and corn planted acres, 1996-2012



Source: USDA, Economic Research Service and National Agricultural Statistics Service, Agricultural Resource Management Survey; and Adoption of Genetically Engineered Crops in the U.S.

Il caso del Glifosato

- IARC ha recentemente classificato il glifosato come probabile cancerogeno (Gruppo 2A), mentre secondo EFSA le prove scientifiche non sono ancora sufficienti e ha valutato il glifosato come improbabile cancerogeno

JECH Online First, published on March 3, 2016 as 10.1136/jech-2015-207005

Commentary

Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA)

Christopher J Portier,¹ Bruce K Armstrong,² Bruce C Baguley,³ Xaver Baur,⁴ Igor Belyaev,⁵ Robert Bellé,⁶ **Fiorella Belpoggi,**⁷ Annibale Biggeri,⁸ Maarten C Bosland,⁹ Paolo Bruzzi,¹⁰ Lygia Therese Budnik,¹¹ Merete D Bugge,¹² Kathleen Burns,¹³ Gloria M Calaf,¹⁴ David O Carpenter,¹⁵ Hillary M Carpenter,¹⁶ Lizbeth López-Carrillo,¹⁷ Richard Clapp,¹⁸ Pierluigi Cocco,¹⁹ Dario Consonni,²⁰ Pietro Comba,²¹ Elena Craft,²² Mohamed Aqiel Dalvie,²³ Devra Davis,²⁴ Paul A Demers,²⁵ Anneclaire J De Roos,²⁶ Jamie DeWitt,²⁷ Francesco Forastiere,²⁸ Jonathan H Freedman,²⁹ Lin Fritschi,³⁰ Caroline Gaus,³¹ Julia M Gohlke,³² Marcel Goldberg,³³ Eberhard Greiser,³⁴ Johnni Hansen,³⁵ Lennart Hardell,³⁶ Michael Hauptmann³⁷

supports that substance's potential to cause or not cause cancer in humans.

For Monograph 112,² 17 expert scientists evaluated the carcinogenic hazard for four insecticides and the herbicide glyphosate.³ The WG concluded that the data for glyphosate meet the criteria for classification as a *probable human carcinogen*.

The European Food Safety Authority (EFSA) is the primary agency of the European Union for risk assessments regarding food safety. In October 2015, EFSA reported⁴ on their evaluation of the Renewal Assessment Report⁵ (RAR) for glyphosate that was prepared by the Rapporteur Member State, the German Federal Institute for Risk Assessment (BfR). EFSA concluded that 'glyphosate is unlikely to pose a carcinogenic hazard to humans and the evidence does not support classification with regard to its carcinogenic potential'. Addendum 1 (the BfR Addendum) of the RAR⁵ discusses the scientific rationale for differing from the IARC WG conclusion.

Serious flaws in the scientific evaluation in the RAR incorrectly characterise the

Il caso del Glifosato

Domande:

- *“le concentrazioni di glifosato ammesse come residuo nell’acqua e negli alimenti, e quindi come dose giornaliera nell’uomo, sono davvero sicure?”*
- *“gli effetti del glifosato e dei suoi formulati sono uguali?”*
- *“il glifosato ha potenzialmente altri effetti sulla salute, oltre ai tumori?”*

Per rispondere a queste domande, **l’Istituto Ramazzini ha condotto uno studio “pilota”**, ovvero propedeutico ad identificare tutti i punti critici/cruciali, sia scientifici che organizzativi, utili alla pianificazione e allo svolgimento di un progetto sperimentale integrato a lungo termine per i prossimi 5 anni.

La dose di glifosato (e formulato) utilizzata nello studio pilota è la dose giornaliera equivalente a quella ammessa negli stati Uniti per l’uomo, e cioè l’acceptable daily intake (ADI) di 1,75 mg/kg p.c./giorno.

Partners



- ✓ **Università di Bologna (Dpt. of Agriculture, Dpt. Veterinary Medicine and Dpt. of Economics, Management and Statistics), Italy**
- ✓ **Istituto Superiore di Sanita', Dpt. of Food Safety and Veterinary Public Health Rome, Italy**
- ✓ **Environmental Carcinogenesis Unit, Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy**
- ✓ **Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA**
- ✓ **George Washington University, Washington, DC, USA**



Glyphosate Pilot Study: Design Sperimentale

| GROUP | COMPOUND | DOSE |
|-------|----------------|--------------------------|
| I | Drinking water | Control |
| II | Glyphosate | USA ADI (1.75 mg/kg/day) |
| III | Roundup | USA ADI (1.75 mg/kg/day) |

- **Via di somministrazione:** la sostanza test e' stata somministrata *ad libitum* in acqua da bere
- **Sostanza Test:** Glifosato e il suo formulato Roundup Bioflow (MON 52276)

Glyphosate Pilot Study: Design Sperimentale

| BT 5009_ generazione parentale (F0) | | | BT 5009_ figli (F1) | | | | Trattamento ^b | | | Fine dell'esperimento | |
|-------------------------------------|-----|----|---------------------|----------------------|------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------|
| Animali | | | Gruppo | Animali ^a | | | | | | | |
| Gruppo | Sex | N. | N. | Sesso | Coorte | | Composto | Dose ^c | Età all'inizio ^d | Coorte | |
| | | | | | 6-settimane (N.) | 13-settimane (N.) | | | | 6-settimane (PND) | 13-settimane (PND) |
| I | F | 8 | I | M | 8 | 10 | Acqua da bere | 0 | GD 6 | 70 ^e | 120 ^f |
| | M | 8 | | F | 8 | 10 | | | | | |
| | F+M | 16 | | M+F | 16 | 20 | | | | | |
| II | F | 8 | II | M | 8 | 10 | Glifosato | USA ADI | GD 6 | 70 ^e | 120 ^f |
| | M | 8 | | F | 8 | 10 | | | | | |
| | F+M | 16 | | M+F | 16 | 20 | | | | | |
| III | F | 8 | III | F | 8 | 10 | Roundup® | USA ADI Glifosato equivalente | GD 6 | 70 ^e | 120 ^f |
| | M | 8 | | M | 8 | 10 | | | | | |
| | F+M | 16 | | F+M | 16 | 20 | | | | | |
| TOTALE | M+F | 48 | | M+F | 48 | 60 | | | | | |

^a Non più di 2 fratelli e sorelle per nidiata

^b Le sostanze test vengono somministrate *ad libitum* nell'acqua da bere

^c Le dosi vengono calcolate considerando la USA ADI di Glifosato (1.75 mg/kg bw/day)

^d Le soluzioni vengono somministrate alle madri a partire dal sesto giorno di gestazione (GD = giorno di gestazione)

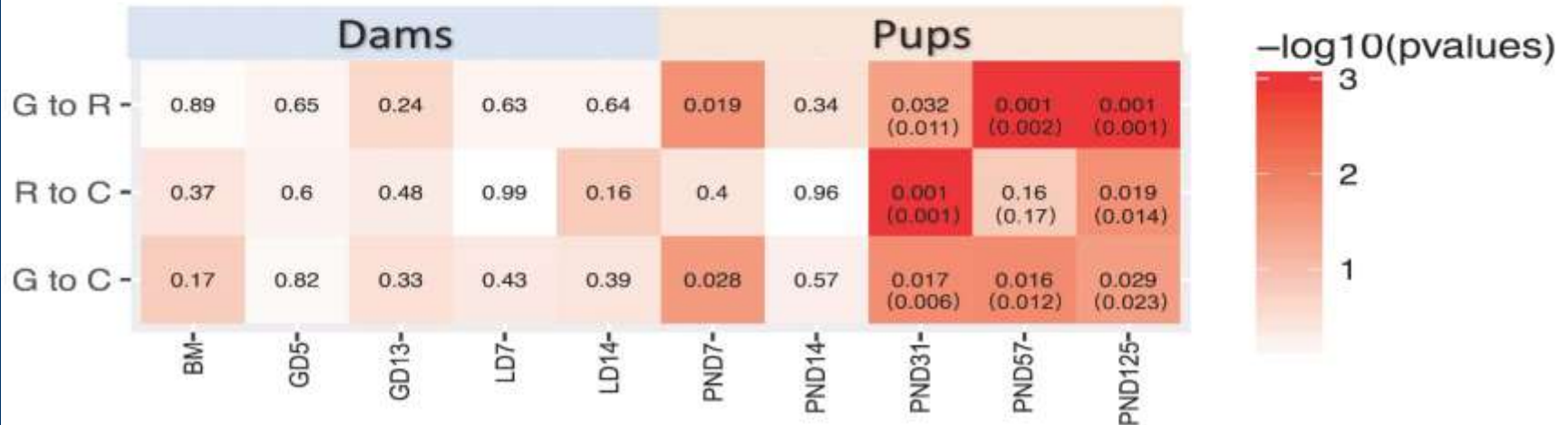
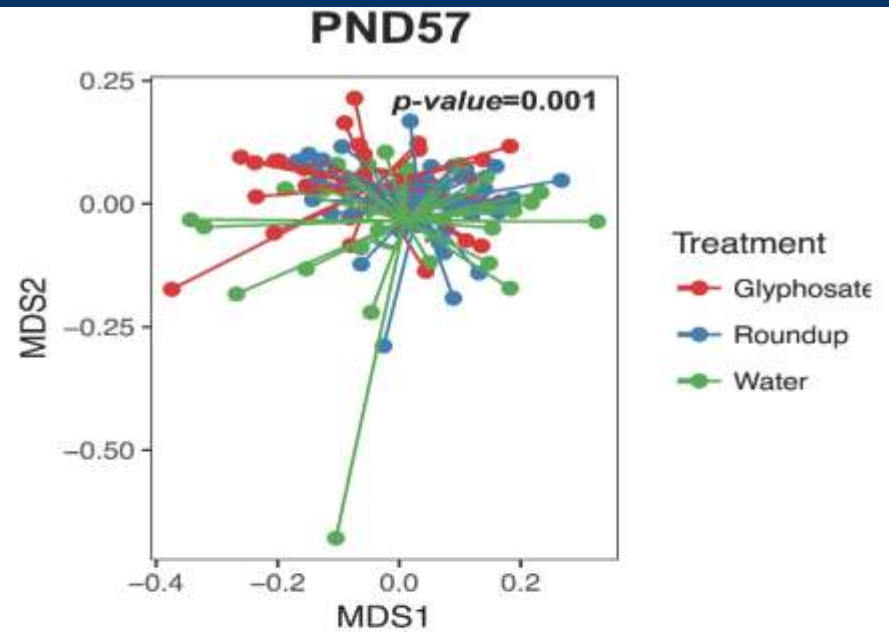
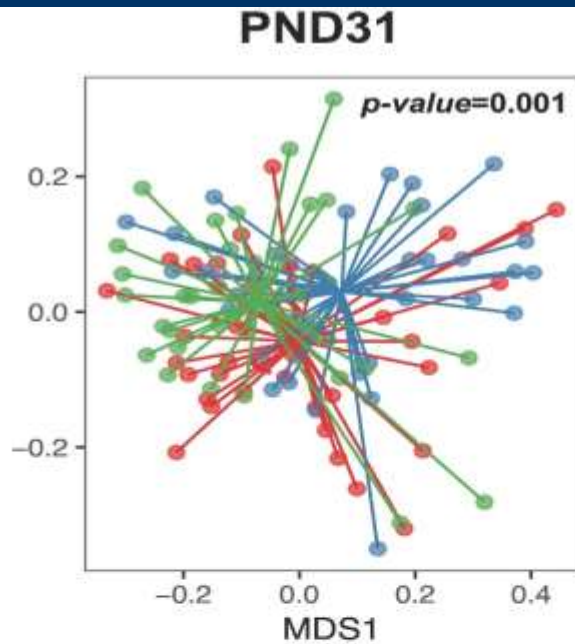
^e Gli animali vengono trattati fino al raggiungimento dello sviluppo sessuale corrispondente a circa 70 giorni dalla nascita (PND 70)

^f Gli animali vengono trattati a partire dalla vita embrionale (GD 6) indirettamente tramite latte materno, fino allo svezzamento corrispondente circa al PND 28. Successivamente il trattamento prosegue per 90 giorni, corrispondenti a circa 120 giorni dalla nascita (PND 120)

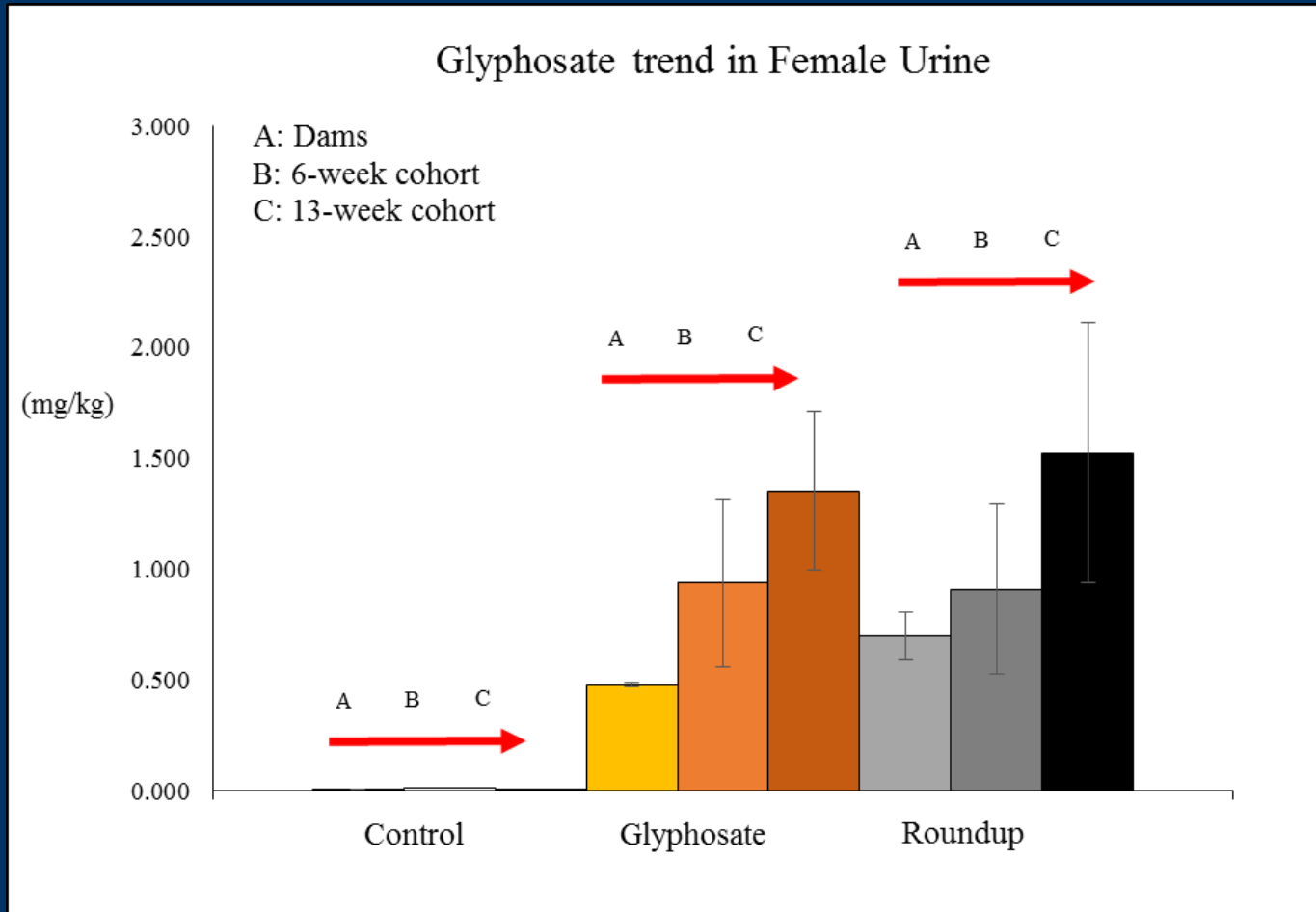
Glyphosate Pilot Study: Endpoints Studied

| Group | | Body weight | Water and feed cons. | Urinalysis | Clinical chemistry | Haematological tests | Organ weight | Histopathology | Micronuclei | Transcriptome | Microbiome | Litter size | Live birth index | Sex ratio | Intra/extra uterine death | Anogenital distance | Balano-preputial sep. | Vaginal opening | First estrous | Estrous cyclicity | Hormone analyses | Sperm analyses | Sperm aneuploidy |
|--------------------|----|-------------|----------------------|------------|--------------------|----------------------|--------------|----------------|-------------|---------------|------------|-------------|------------------|-----------|---------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------|---------------|-------------------|------------------|----------------|------------------|
| I (control) | F0 | ✓ | ✓ | | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | | | | | | | ✓ | | |
| | F1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| II (Glyphosate) | F0 | ✓ | ✓ | | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | ✓ | | | | | | ✓ | | |
| | F1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| III (Roundup) | F0 | ✓ | ✓ | | | | ✓ | ✓ | ✓ | | ✓ | | | | ✓ | | | | | | ✓ | | |
| | F1 | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

Glyphosate Pilot Study: Microbiome



Glyphosate Pilot Study: Bioaccumulo



Glyphosate Pilot Study: Primi Risultati

I primi risultati finora disponibili mostrano:

- Incremento statisticamente significativo della distanza ano-genitale nei maschi e nelle femmine trattati con Roundup e nei maschi trattati con Glifosato;
- Ritardo statisticamente significativo del primo giorno di ovulazione (corrispondente al menarca nella donna) nelle femmine trattate con Roundup;
- Incremento statisticamente significativo della frequenza di micronuclei negli animali esposti a Roundup ;
- Alterazioni statisticamente significative del microbioma negli animali trattati con Glifosato o con Roundup nella finestra di sviluppo corrispondente al periodo pre-puberale.

Glyphosate Pilot Study: Pubblicazioni

BMC Part of Springer Nature Explore Journals Get Published About BMC

Environmental Health

Home About Articles Submission Guidelines

Abstract
Background
Main text
Conclusions
Declarations
References
Comments

Commentary | [Open Access](#) | [Open Peer Review](#)

The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides

Philip J. Landrigan and Fiorella Belguzzi

Environmental Health 2018 17:31
<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0392-z> | © The Author(s) 2018
Received: 5 February 2018 | Accepted: 30 May 2018 | Published: 29 May 2018

[Open Peer Review reports](#)

Abstract

Background

Glyphosate, formulated as Roundup, is the world's most widely used herbicide. Glyphosate is used extensively on genetically modified (GM) food crops designed to

BMC Part of Springer Nature Explore Journals Get Published About BMC

Environmental Health

Home About Articles Submission Guidelines

Abstract
Background
Methods
Results
Discussion
Conclusion
Declarations
References
Comments

Research | [Open Access](#) | [Open Peer Review](#)

The Ramazzini Institute 13-week study on glyphosate-based herbicides at human-equivalent dose in Sprague Dawley rats: study design and first in-life endpoints evaluation

Silvana Pasquetti [†], Daniele Mandrù [†], Fabiana Messerini, Luciano Dei, Laura Fabiani, Marcella Spinaci, Giovanna Galeati, Giovanni Dinelli, Rossella Miglio, Alberto Martovani, Stefano Lorenzetti, Jianzhong Hu, Jia Chen, Melissa J. Perry, Philip J. Landrigan and Fiorella Belguzzi

[†]Contributed equally

Environmental Health 2018 17:52
<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0393-y> | © The Author(s) 2018
Received: 2 February 2018 | Accepted: 30 May 2018 | Published: 29 May 2018

[Open Peer Review reports](#)

BMC Part of Springer Nature Explore Journals Get Published About BMC

Environmental Health

Home About Articles Submission Guidelines

Abstract
Background
Methods
Results
Discussion
Conclusion
Declarations
References
Comments

Research | [Open Access](#) | [Open Peer Review](#)

The Ramazzini Institute 13-week study on glyphosate-based herbicides at human-equivalent dose in Sprague Dawley rats: study design and first in-life endpoints evaluation

Silvana Pasquetti [†], Daniele Mandrù [†], Fabiana Messerini, Luciano Dei, Laura Fabiani, Marcella Spinaci, Giovanna Galeati, Giovanni Dinelli, Rossella Miglio, Alberto Martovani, Stefano Lorenzetti, Jianzhong Hu, Jia Chen, Melissa J. Perry, Philip J. Landrigan and Fiorella Belguzzi

[†]Contributed equally

Environmental Health 2018 17:52
<https://doi.org/10.1186/s12940-018-0393-y> | © The Author(s) 2018
Received: 2 February 2018 | Accepted: 30 May 2018 | Published: 29 May 2018

[Open Peer Review reports](#)

Glyphosate Pilot Study: Presentazione al Parlamento Europeo



Philippe LAMBERTS - Greens/EFA Co-Chair, Marco AFFRONTI, Fiorella BELPOGGI, and Daniele MANDRIOLI

2018-05-16 | 10:30 to 11:00 |

Recorded



La campagna di Crowdfunding Globale



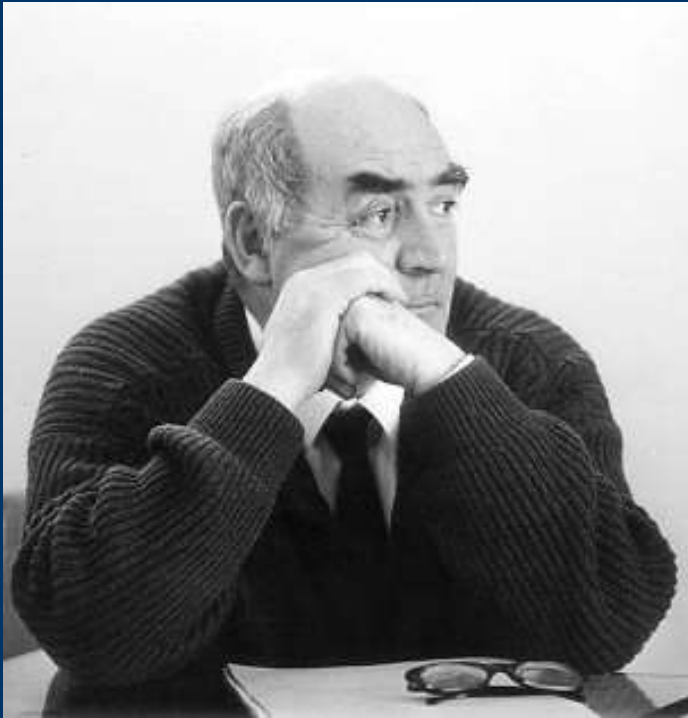
 **Global Glyphosate Study**
www.glyphosatestudy.org

WE NEED GLOBAL SUPPORT
TO RAISE FUNDS FOR THIS GROUNDBREAKING STUDY

 Istituto Ramazzini
COOPERATIVA SOCIALE ONLUS

www.glyphosatestudy.org

GRAZIE



«Gli alti costi [umani ed economici] probabilmente rappresentano la ragione per cui, nel settore della cancerogenesi ambientale e sperimentale, le parole si sostituiscono a fatti, le opinioni ai dati, e i congressi e i resoconti delle commissioni sommergono i buoni dati di laboratorio» (Cesare Maltoni)