

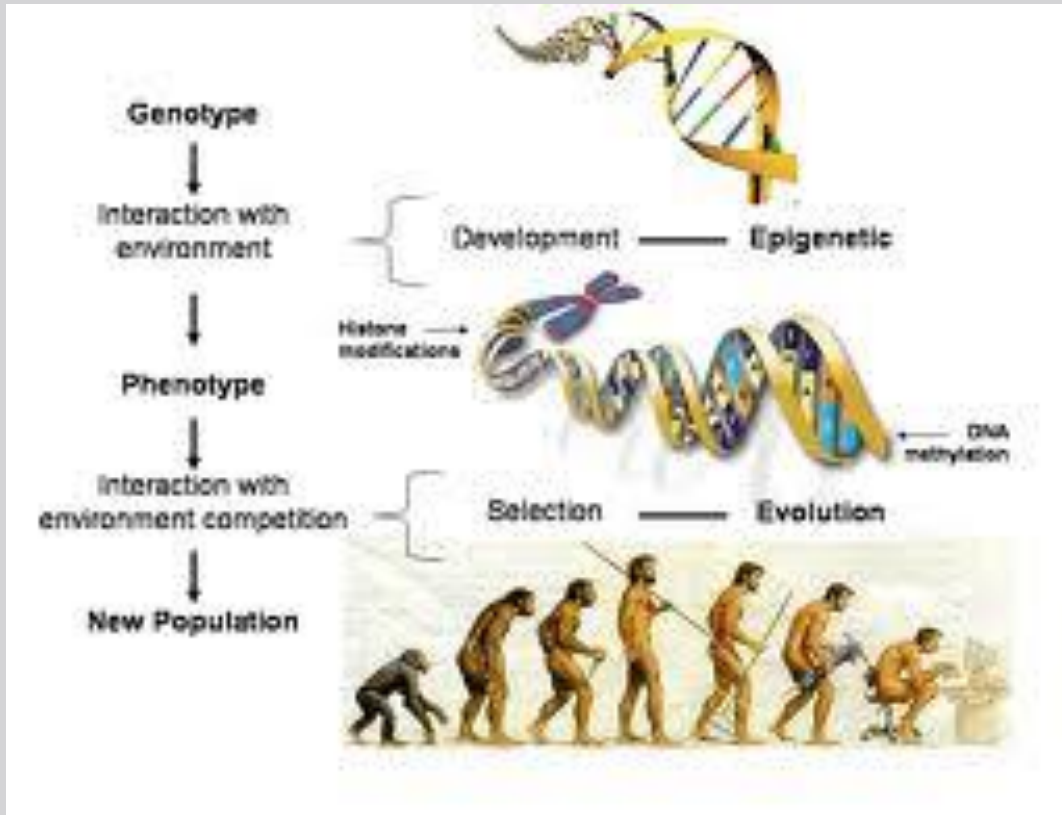
 **EDU-CARE. Educare alla salute**

Bologna, 5 giugno 2018

Alimentazione e Ambiente. Tossicità e Rischi Ambientali

Annamaria Colacci
Arpae - Emilia Romagna

Siamo quello che mangiamo



Dis-moi ce que tu manges, je te dirai ce que tu es

- Anthelme Brillat-Savarin *Physiologie du Gout, ou Meditations de Gastronomie Transcendante, 1826*

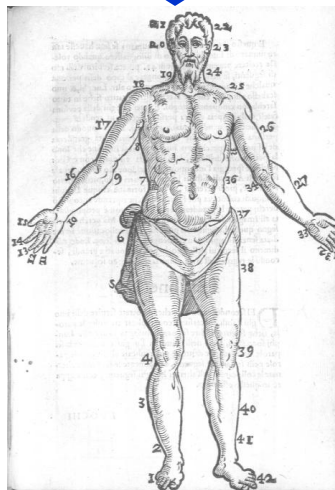
Alimentazione ed evoluzione

- ▶ L'alimentazione è stata probabilmente la più persistente ed eclettica fonte di esposizione ambientale dell'uomo e, quindi, la causa che più ha influenzato il genoma umano e contribuito alla sua diversità.
- ▶ I meccanismi omeostatici si sono evoluti per permettere risposte genomiche adattative a esposizioni alimentari a livello di trascrizione del DNA e di traduzione dell'RNA

Ambiente Antropico
Trattamenti chimici
Inquinamento

Ambiente Naturale
Suolo
Microclima

Componente Genetica
Alimento



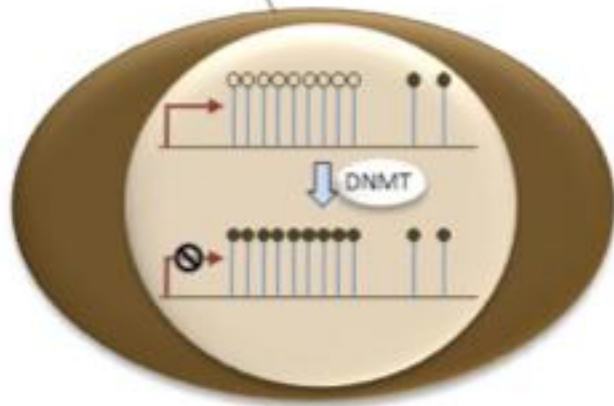
Stili di Vita
Fumo
Alcool

Esposizioni
Professionali
Ambientali

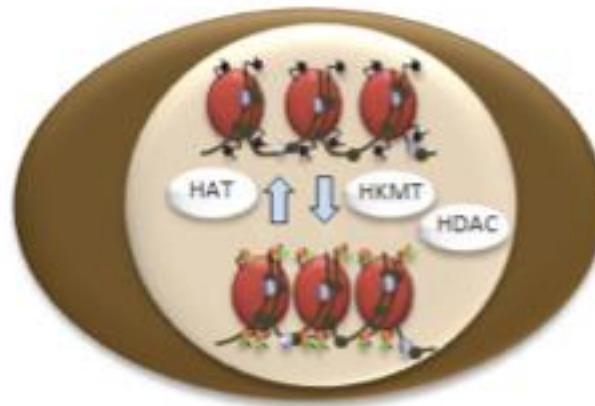
Componente Genetica
Soggetto

Modulazione epigenetica

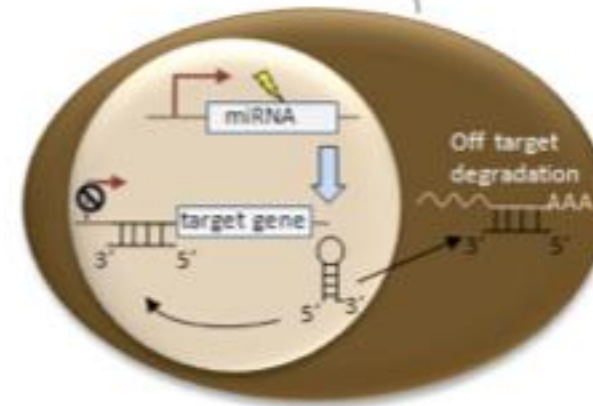
DNA methylation



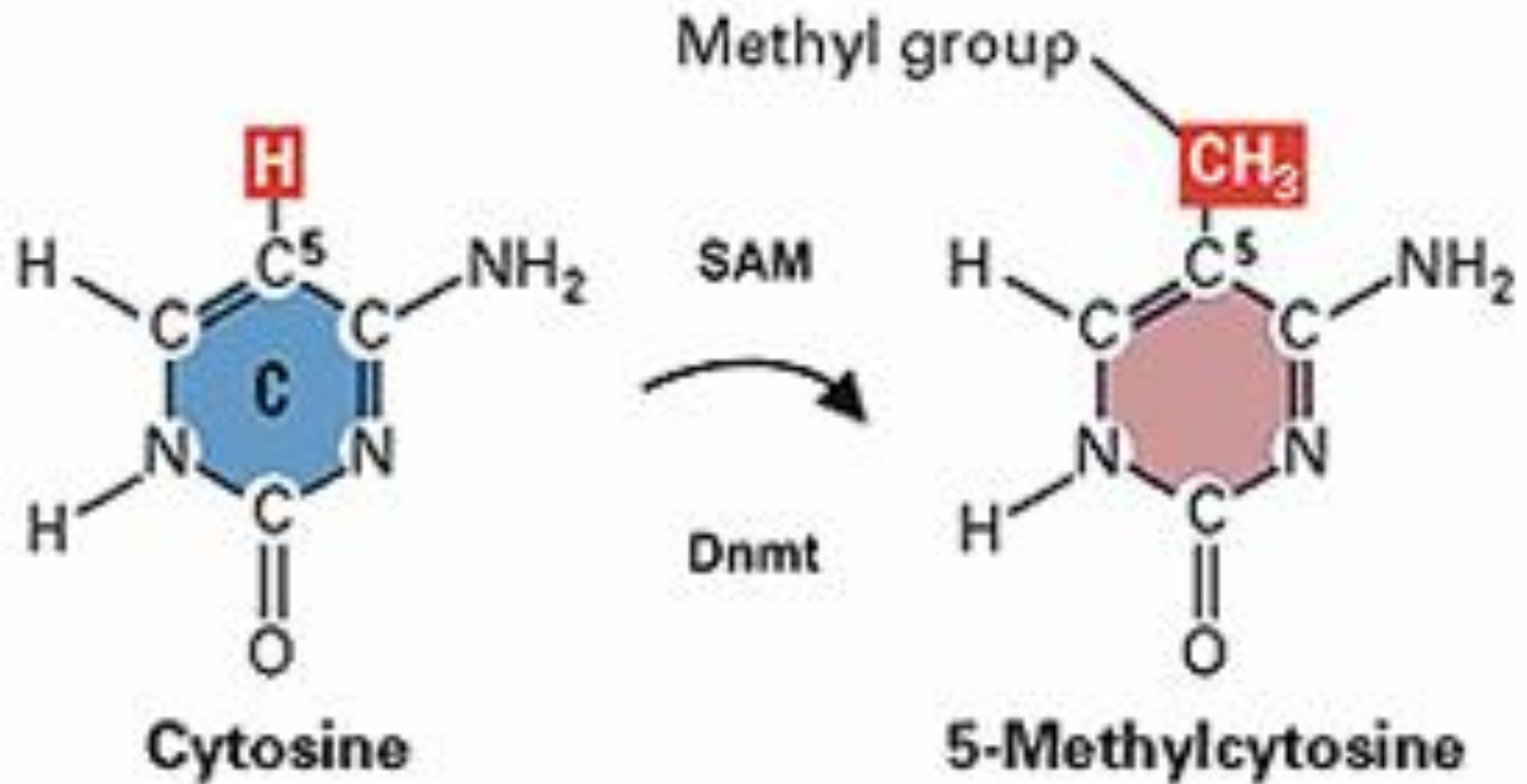
Histone modifications

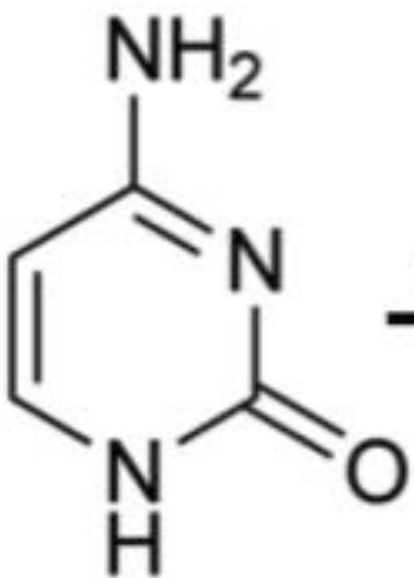


miRNAs

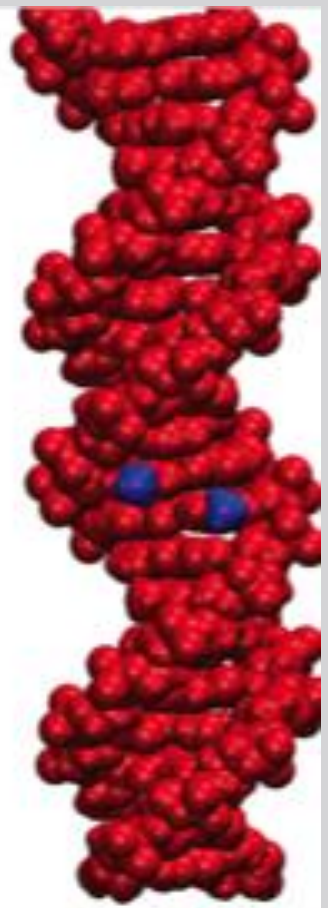
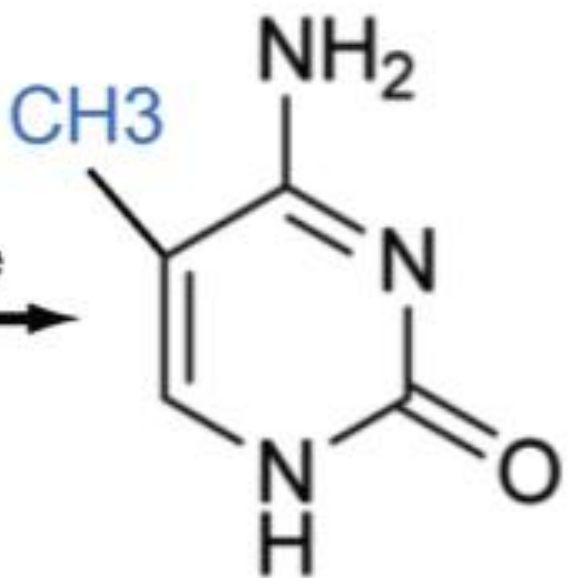


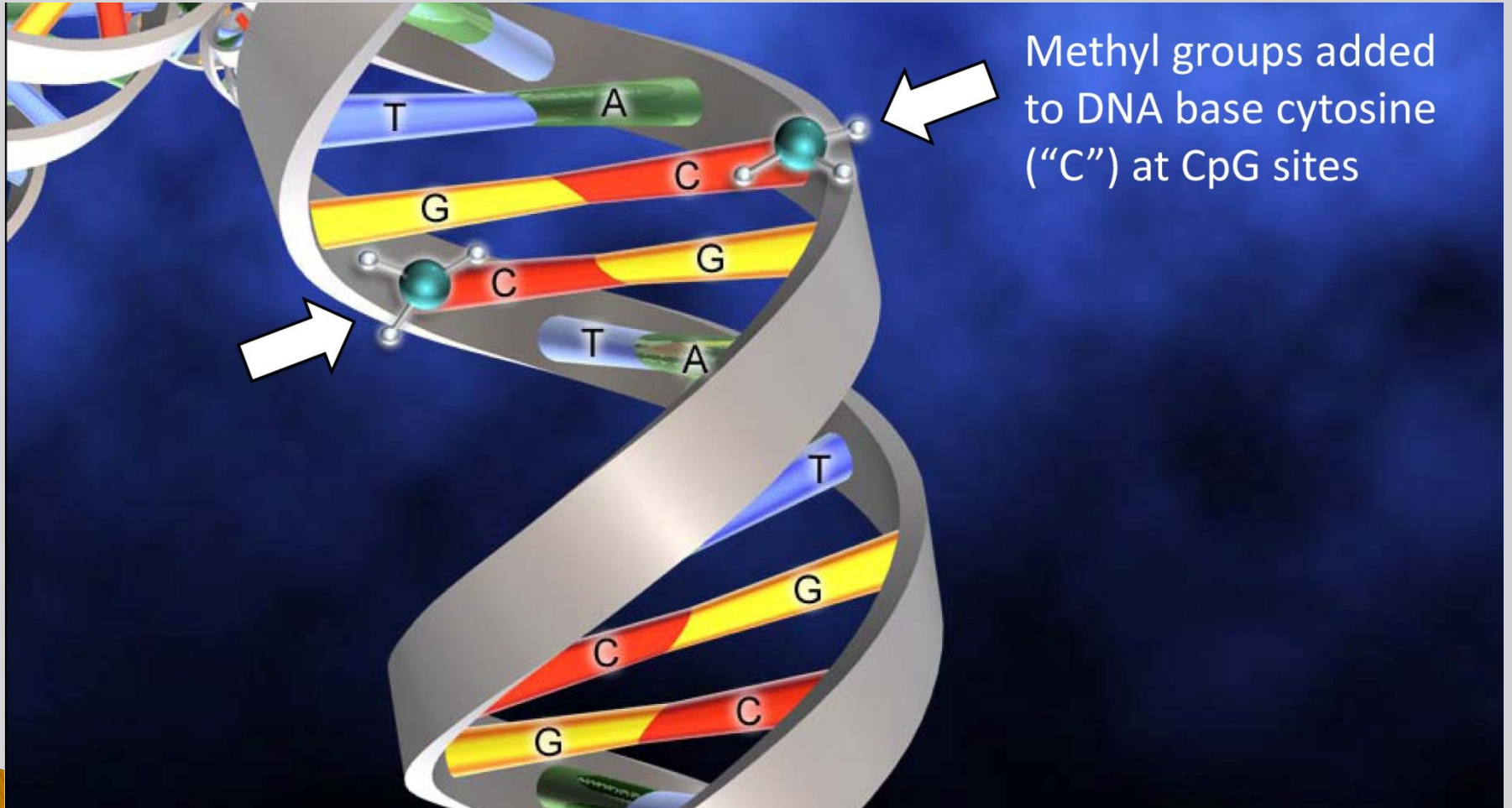
Metilazione del DNA

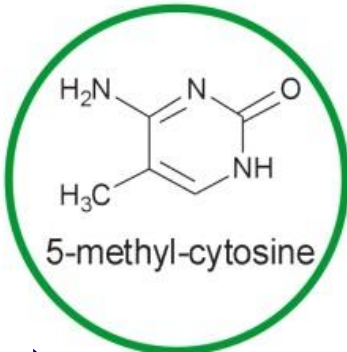
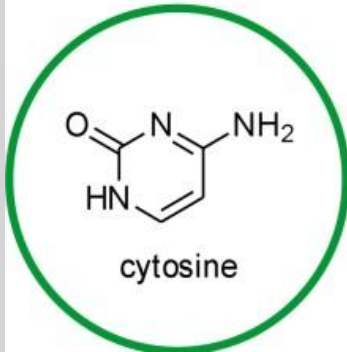
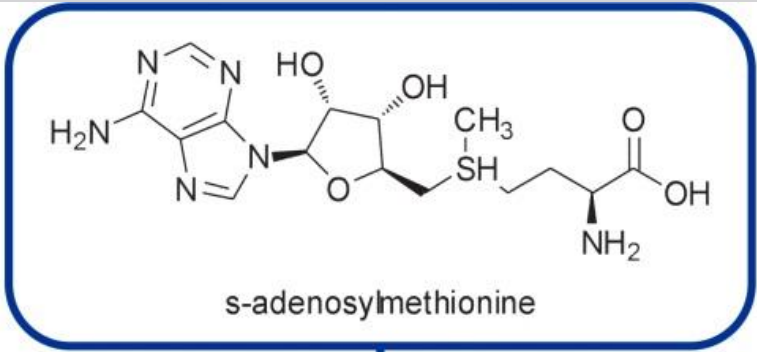




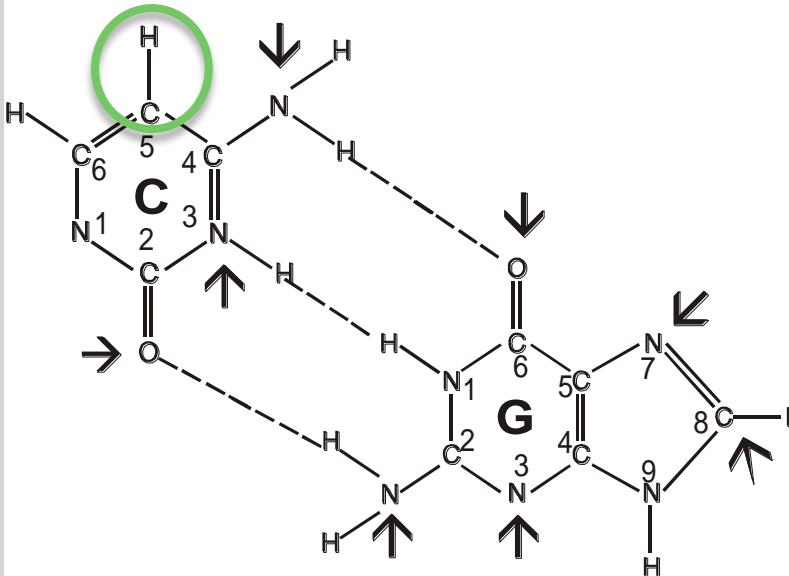
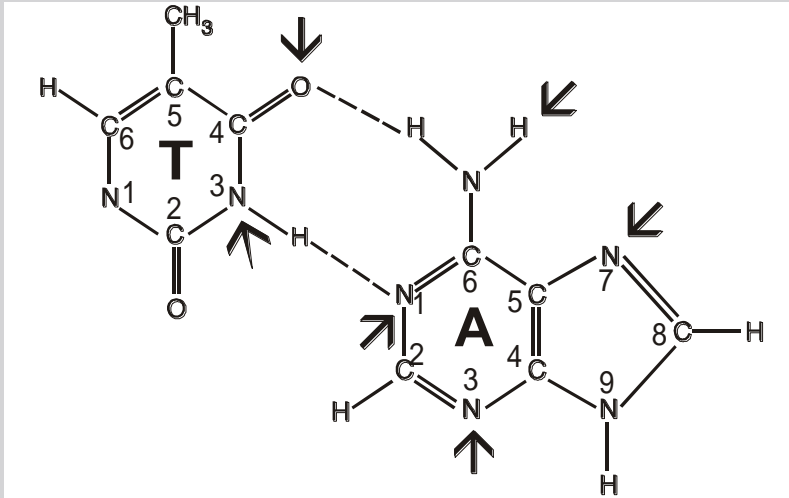
methyltransferase







methyltransferase

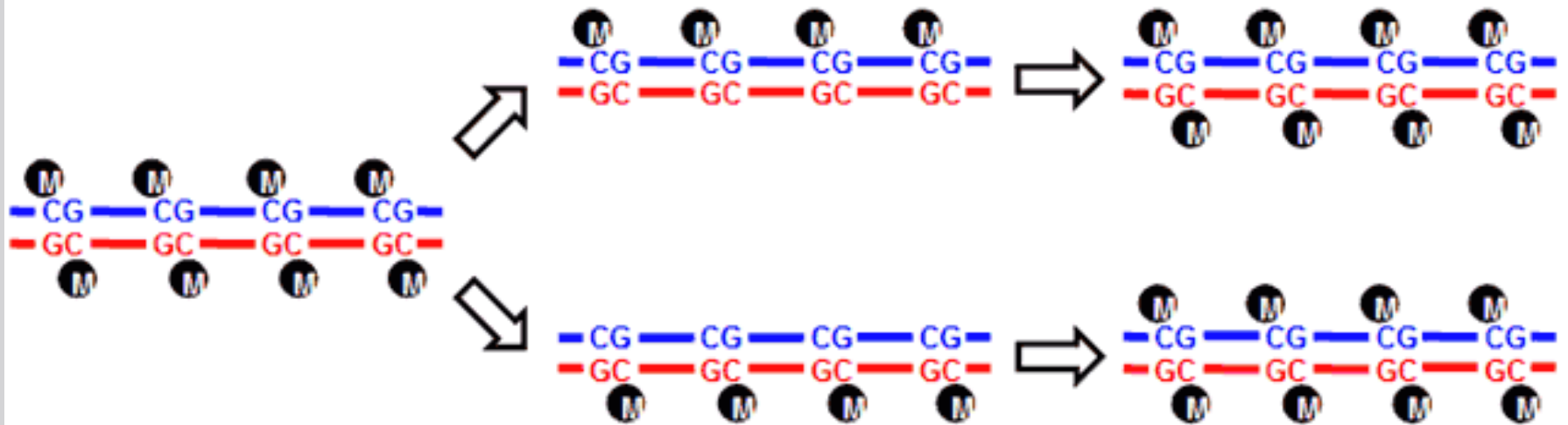


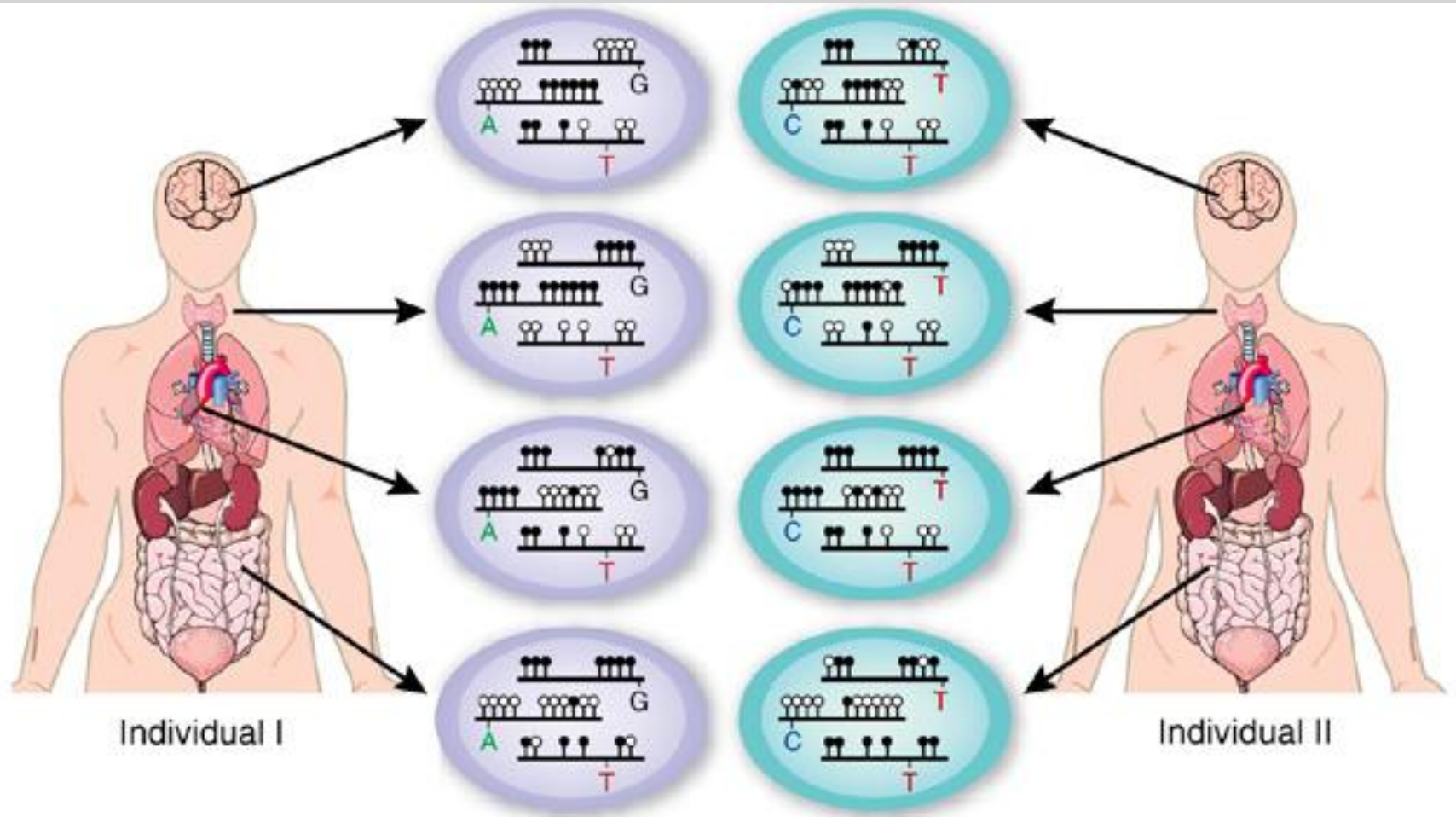
Significato della metilazione del DNA

- ▶ Metilazione permanente
 - Inattivazione del cromosoma X
- ▶ Metilazione dinamica
 - Attraverso la metilazione/demetilazione i geni vengono attivati e spenti

DNA replication

Maintenance of DNA methylation





Fattori ambientali, metilazione del DNA e origini fetali delle malattie dell'adulto

- ▶ Alimentazione modula lo stato di metilazione
- ▶ Alimentazione materna influenza lo stato di metilazione del DNA del feto
- ▶ Variazioni della metilazione dovute a fattori ambientali sono ereditabili

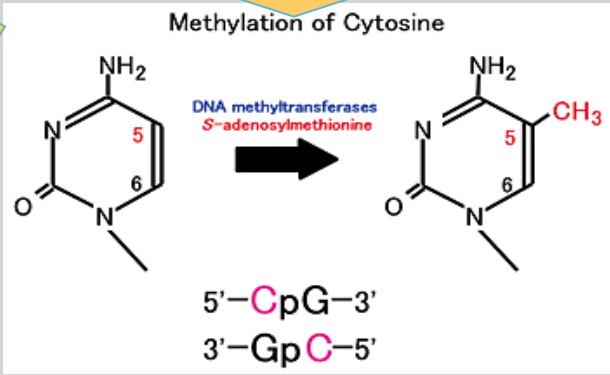
Folic acid

Vit. B6

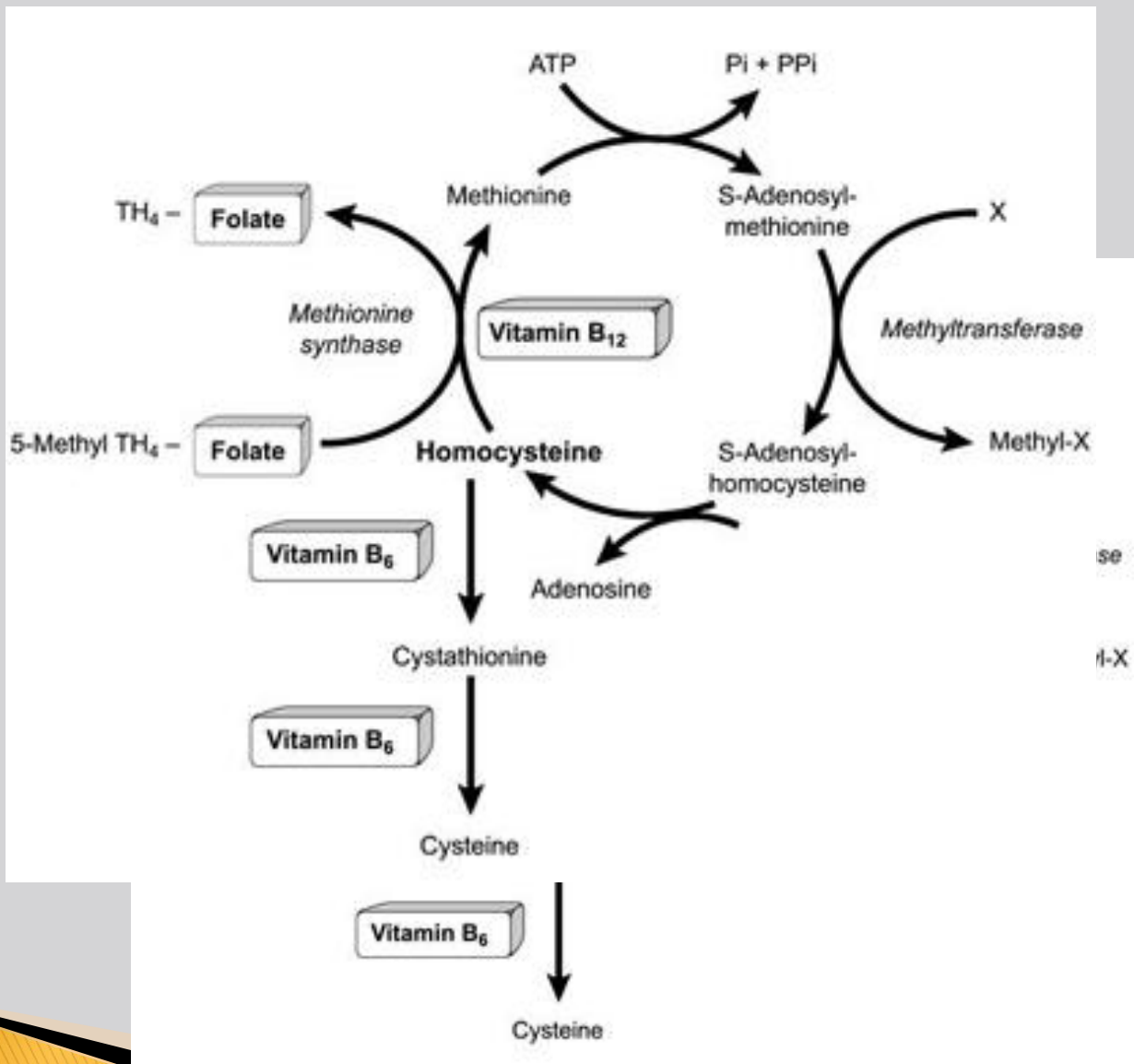
Vit. B12

Methionine

Coline



Homeostasis



Inquinanti ambientali che modificano lo stato di metilazione

- ▶ Diossina
- ▶ Dietilstilbestrolo
- ▶ Vinclozolin
- ▶ Metossicloro

Tutti questi composti hanno una cosa in comune

SONO DISTRUTTORI ENDOCRINI

Definizione (WHO)

- ▶ An endocrine disrupter is an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub)populations.”
- ▶ Un distruttore endocrino e' una sostanza esogena che altera la funzione (o le funzioni) del sistema endocrino e conseguentemente causa effetti avversi per la salute in un organismo, nella sua progenie o in una sottopopolazione



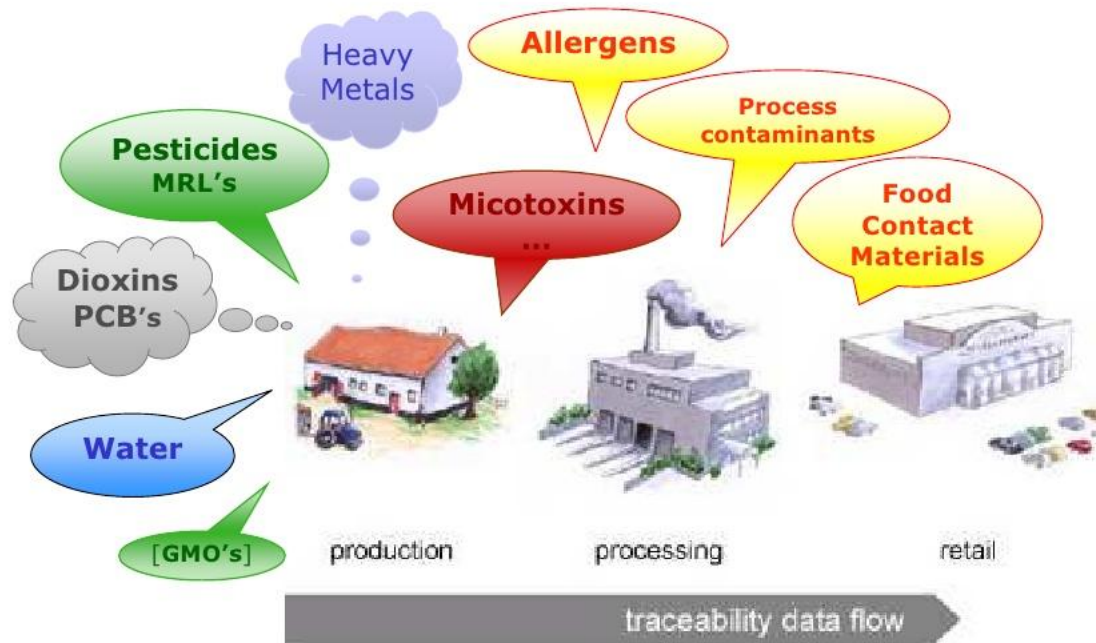
THE DOUBLE PYRAMID

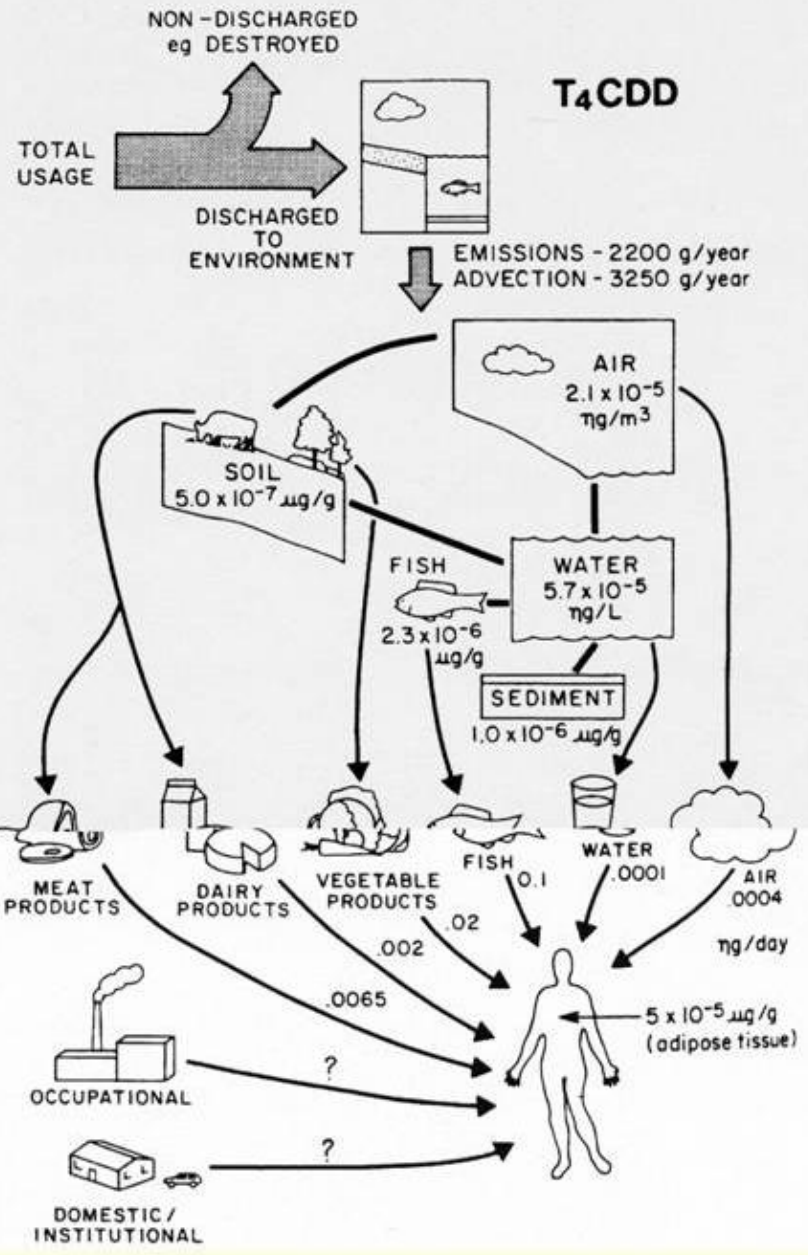
FOOD

ENVIRONMENT



Environment & Food Safety



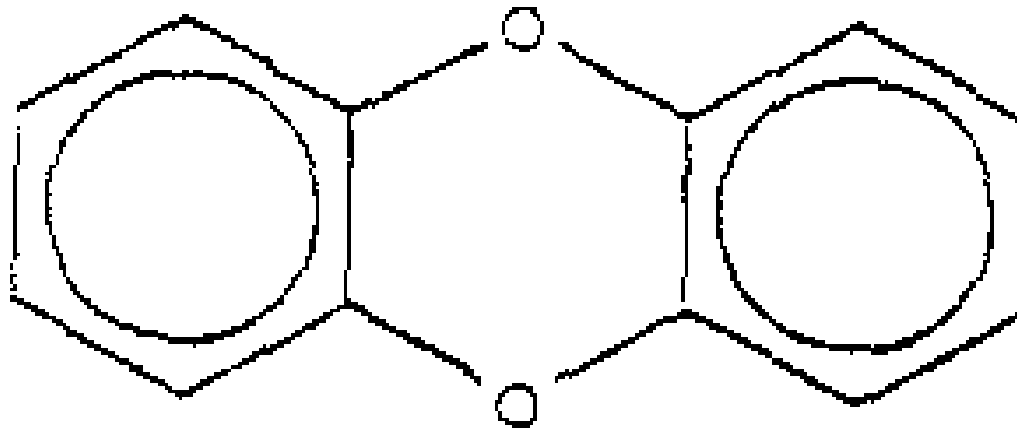


Diossine

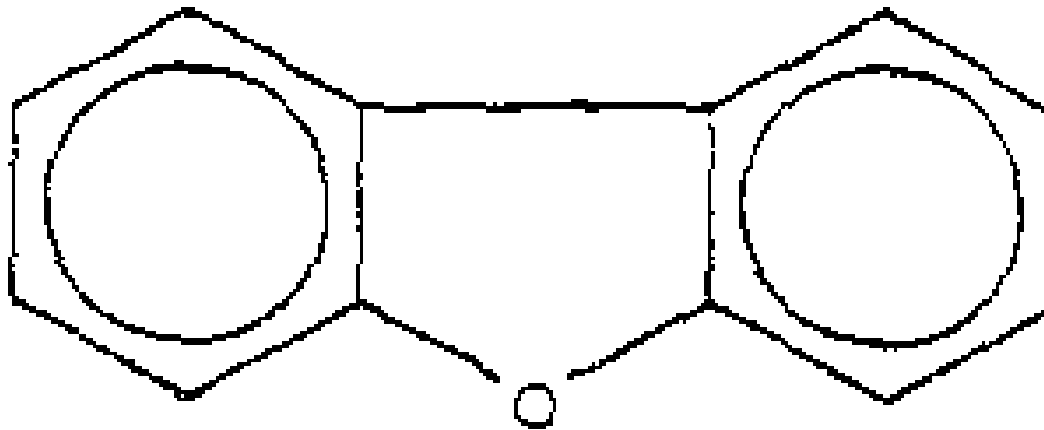
- ▶ Oltre il 90% dell' esposizione umana alla diossina avviene attraverso gli alimenti

Diossine

- ▶ Gli alimenti di origine animale rappresentano in genere circa l' 80% dell' esposizione totale.

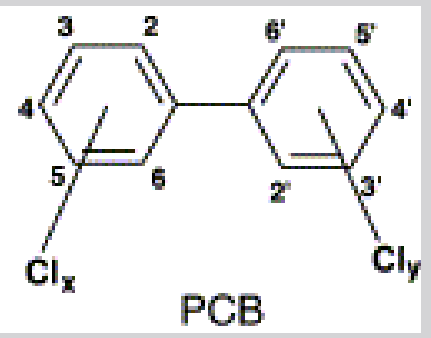
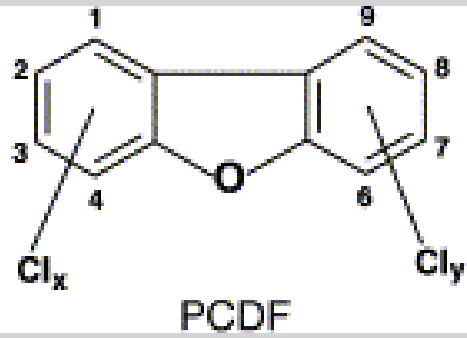
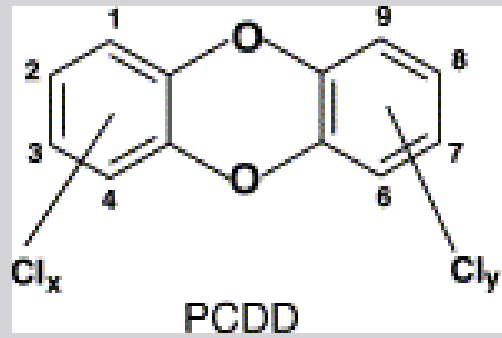


Dibenzo-p-Dioxin

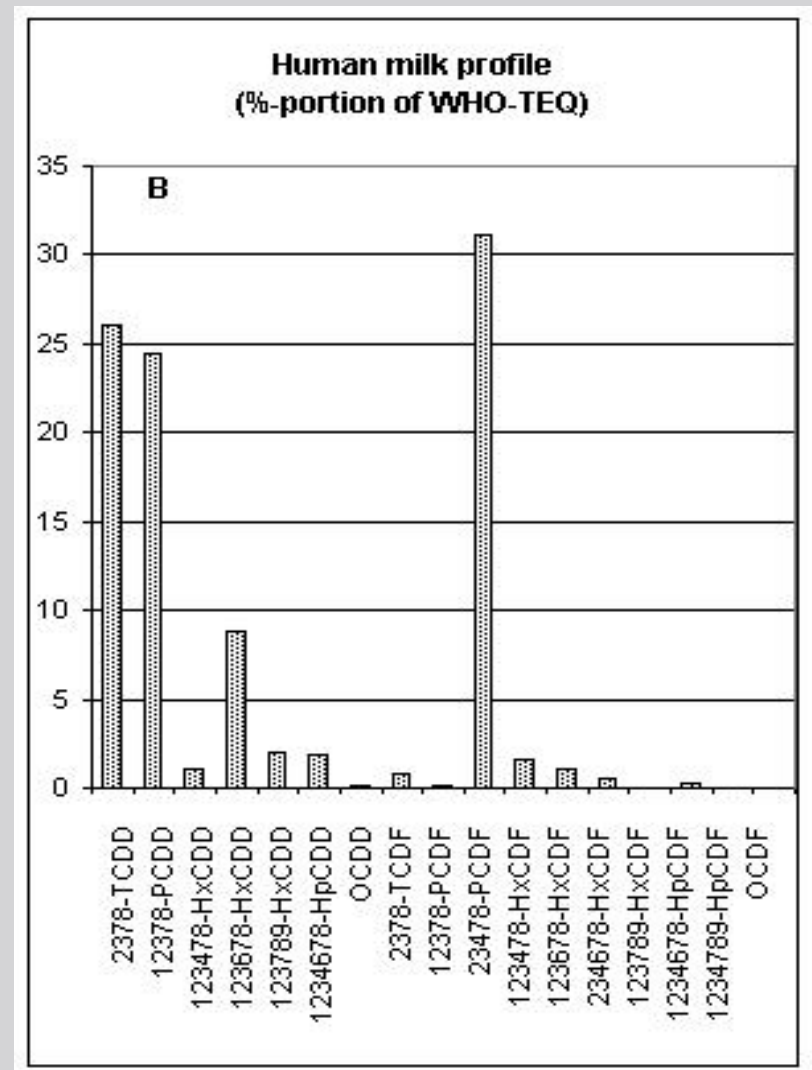
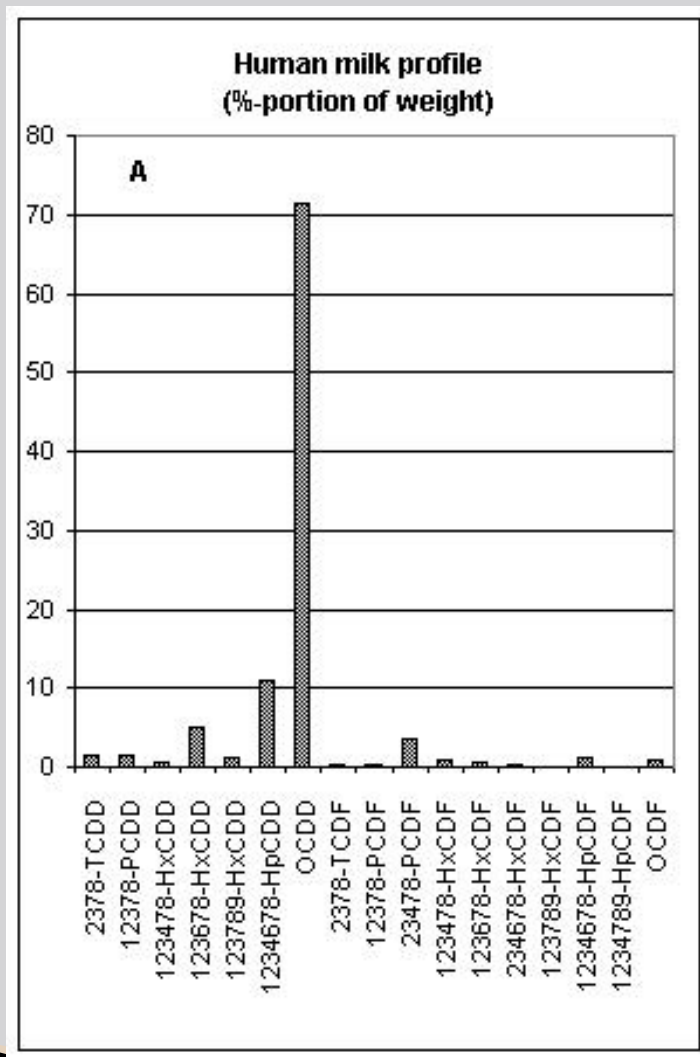


Dibenzofuran

Figure 1. Structure of dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran.



Concentrazioni di diossine nel latte materno



▶ Diossine

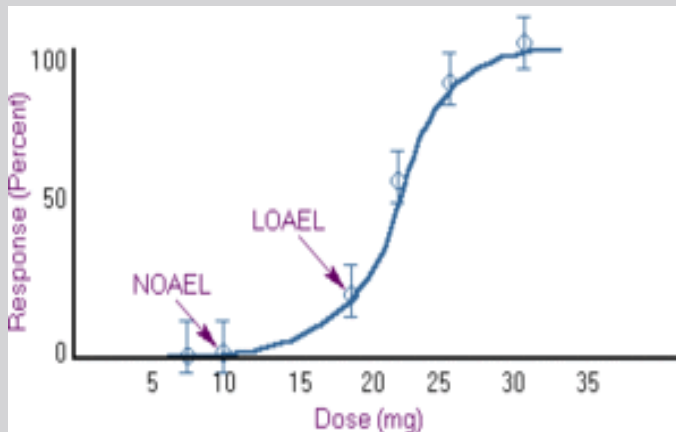
- Esposizione orale
 - **TDI (pg/kg p.c../giorno)**
 - 2 E.U. SCF 2001

Definizione e calcolo dell'ADI/TDI

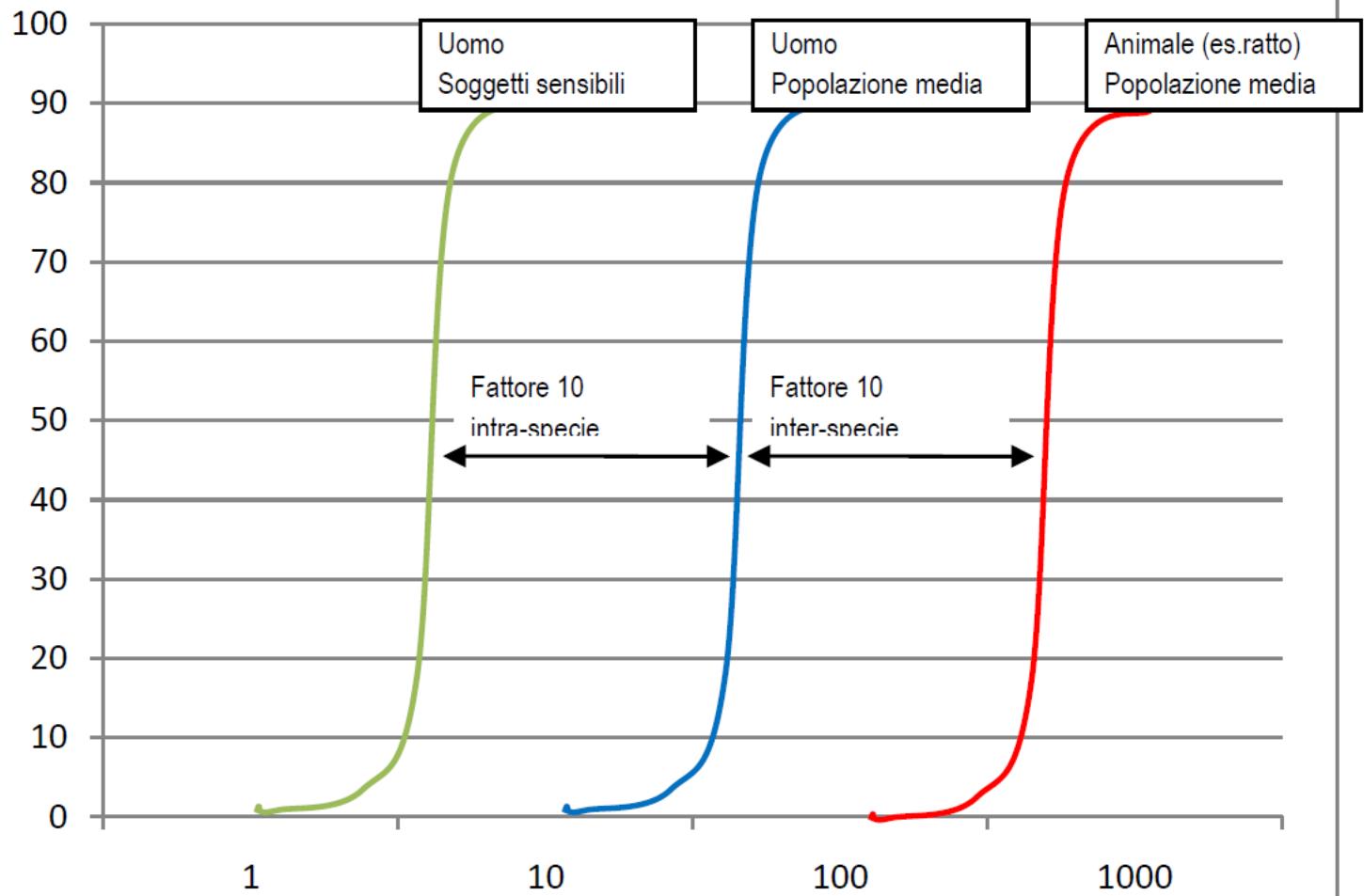
- ▶ ADI
 - Acceptable daily intake
- ▶ TDI
 - Tolerable daily intake

Le dosi sperimentali

NOAEL, LOAEL



- ▶ NOAEL
 - No observed adverse effect level



Livelli di dose accettabili

ADI e TDI =

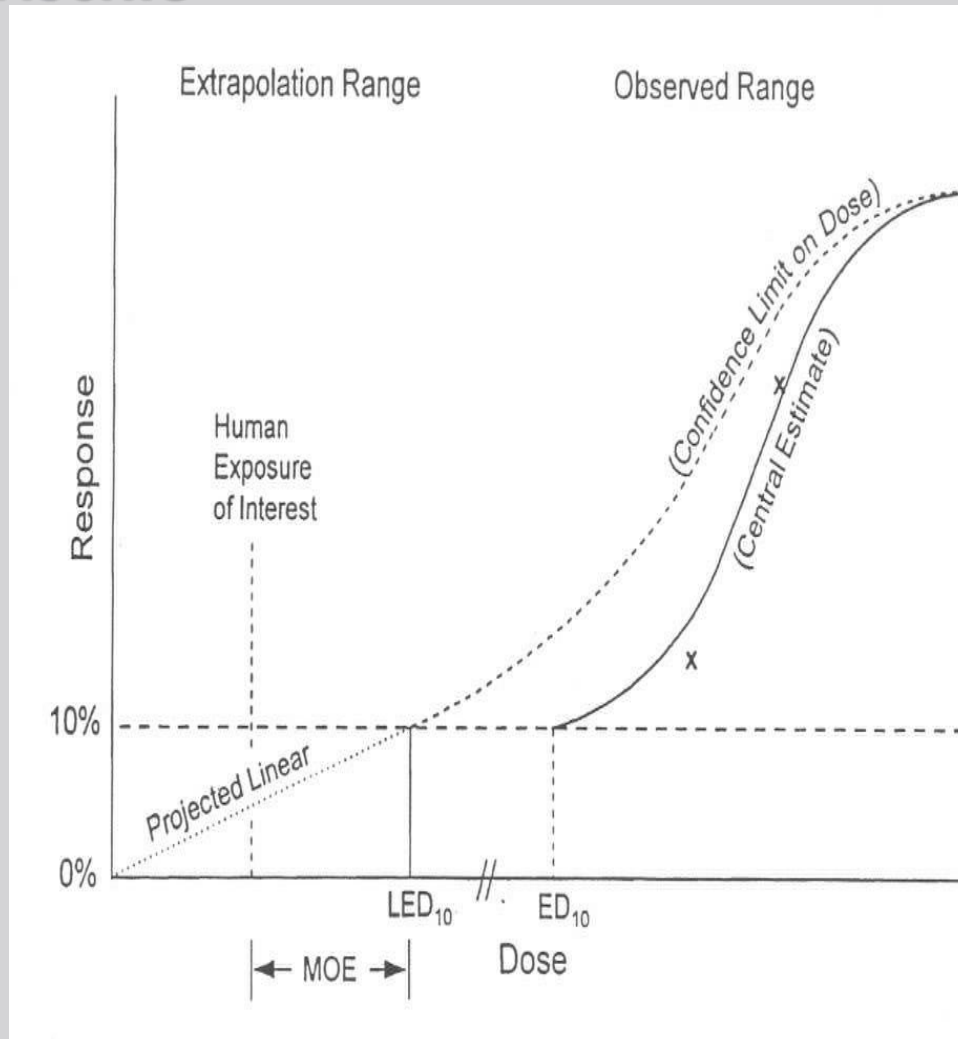
NOEL / fattore di sicurezza/incertezza

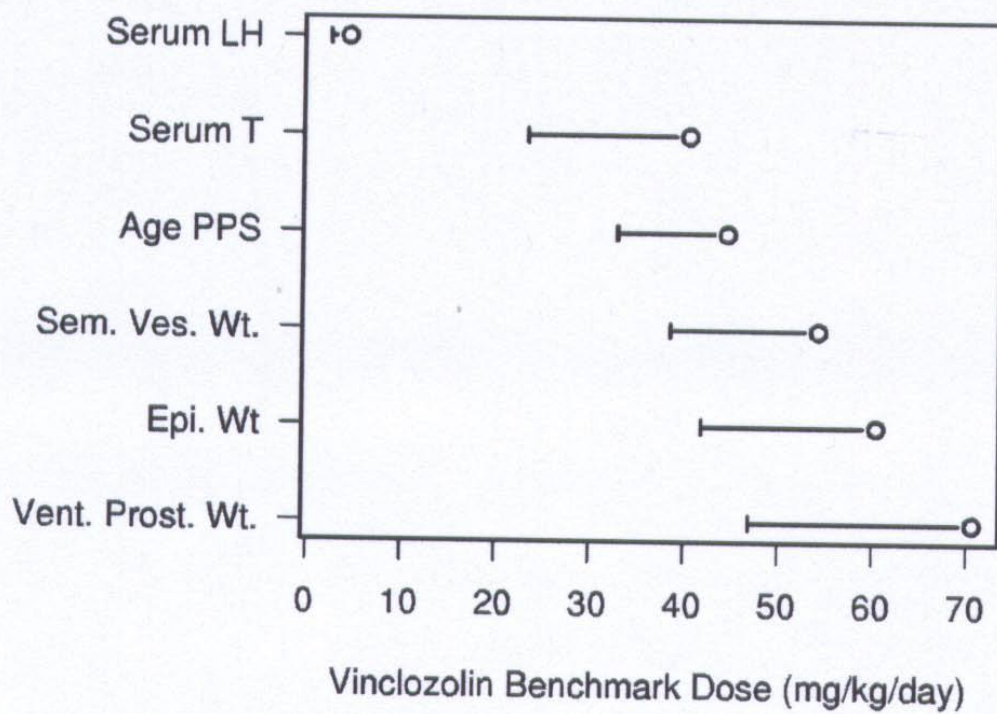
$$\text{RfD} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{critical effect}}}{\text{UF}_{\text{interspecies}} \times \text{UF}_{\text{intraspecies}} \times \text{MF}}$$

NOAEL e benchmark dose

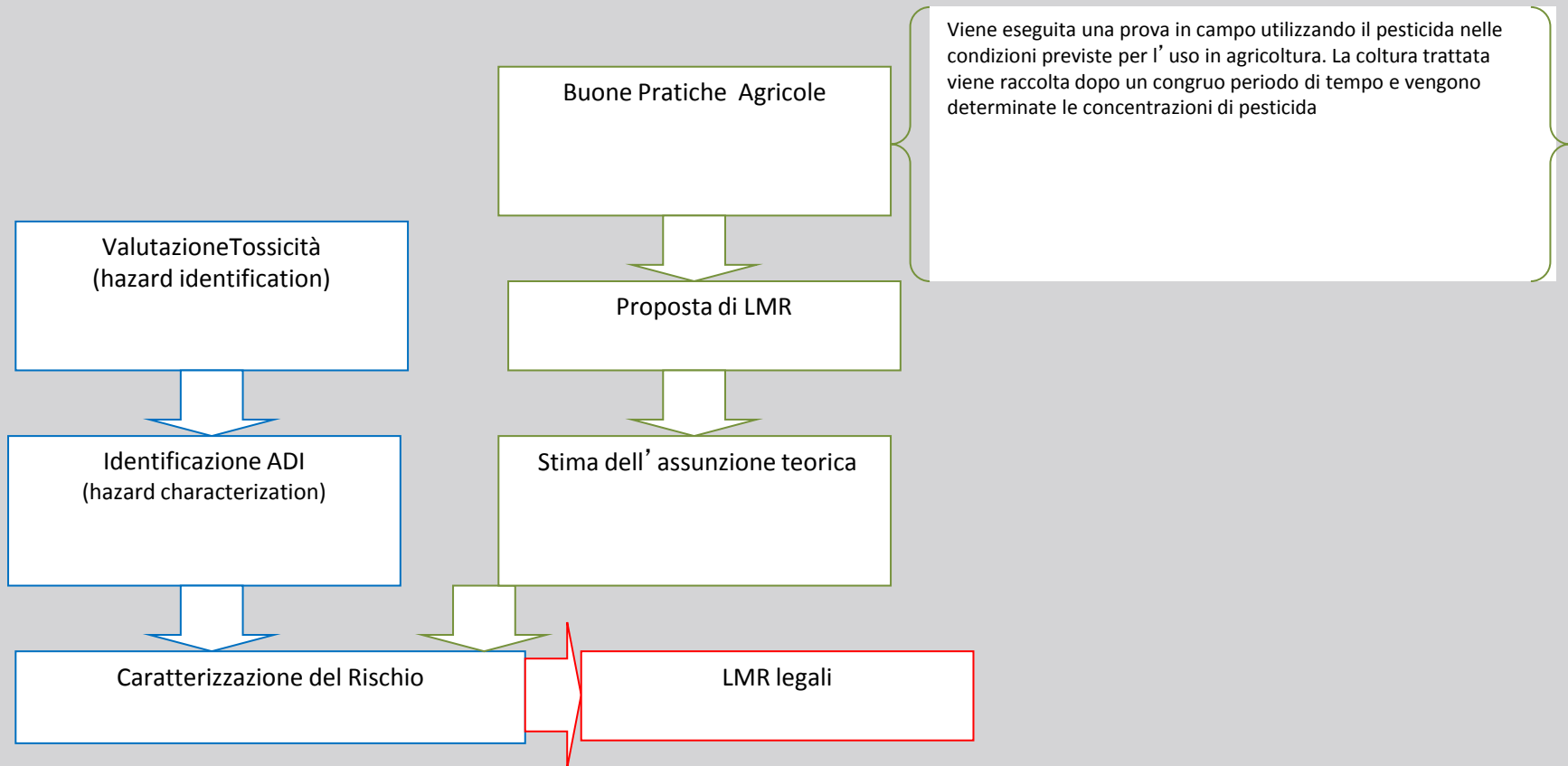
- ▶ Benchmark dose (BMD)
 - Dose di sostanza da cui ci si aspetta un risultato in un prespecificato livello di effetto
 - Si può applicare ad ogni composto o miscela o endpoint
 - BMD è considerata superiore a NOAEL perché
 - è meno influenzata dal disegno sperimentale
 - È una entità definita
 - La sua precisione può essere stimata
 - La differenza fondamentale è che nel caso di BMD l'effetto che si vuole considerare è predefinito. Questo consente di estrapolare meglio gli indici derivati (RfD o ADI)

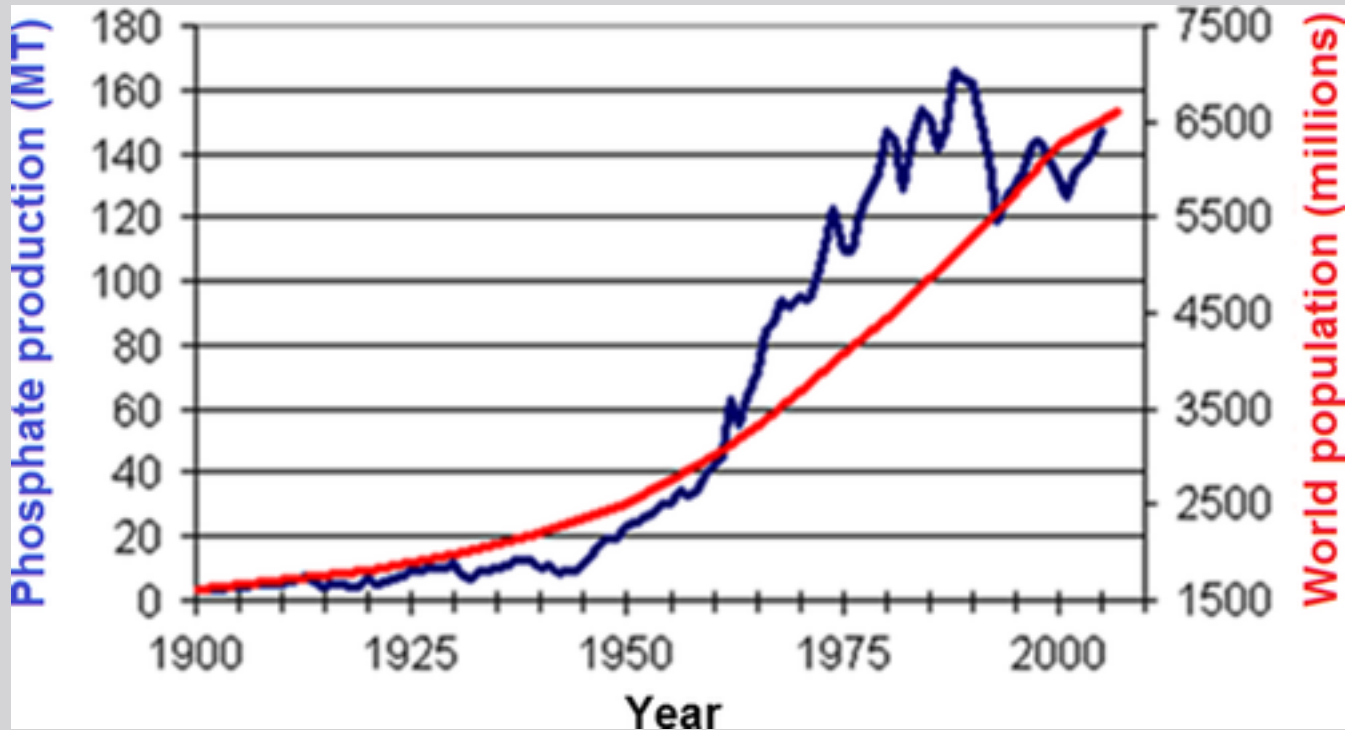
Benchmark dose e slope factor nella procedura di stima del rischio





ADI e limiti legali





Scala del rischio per la salute

EFFETTI ACUTI

Microbiologici

Ficotossine

Alcune fitotossine

Micotossine

Contaminanti antropogenici

Residui di pesticidi

Additivi alimentari

ALTO



EFFETTI CRONICI

Micotossine

Contaminanti antropogenici

Alcune fitotossine

Dieta sbilanciata

Ficotossine

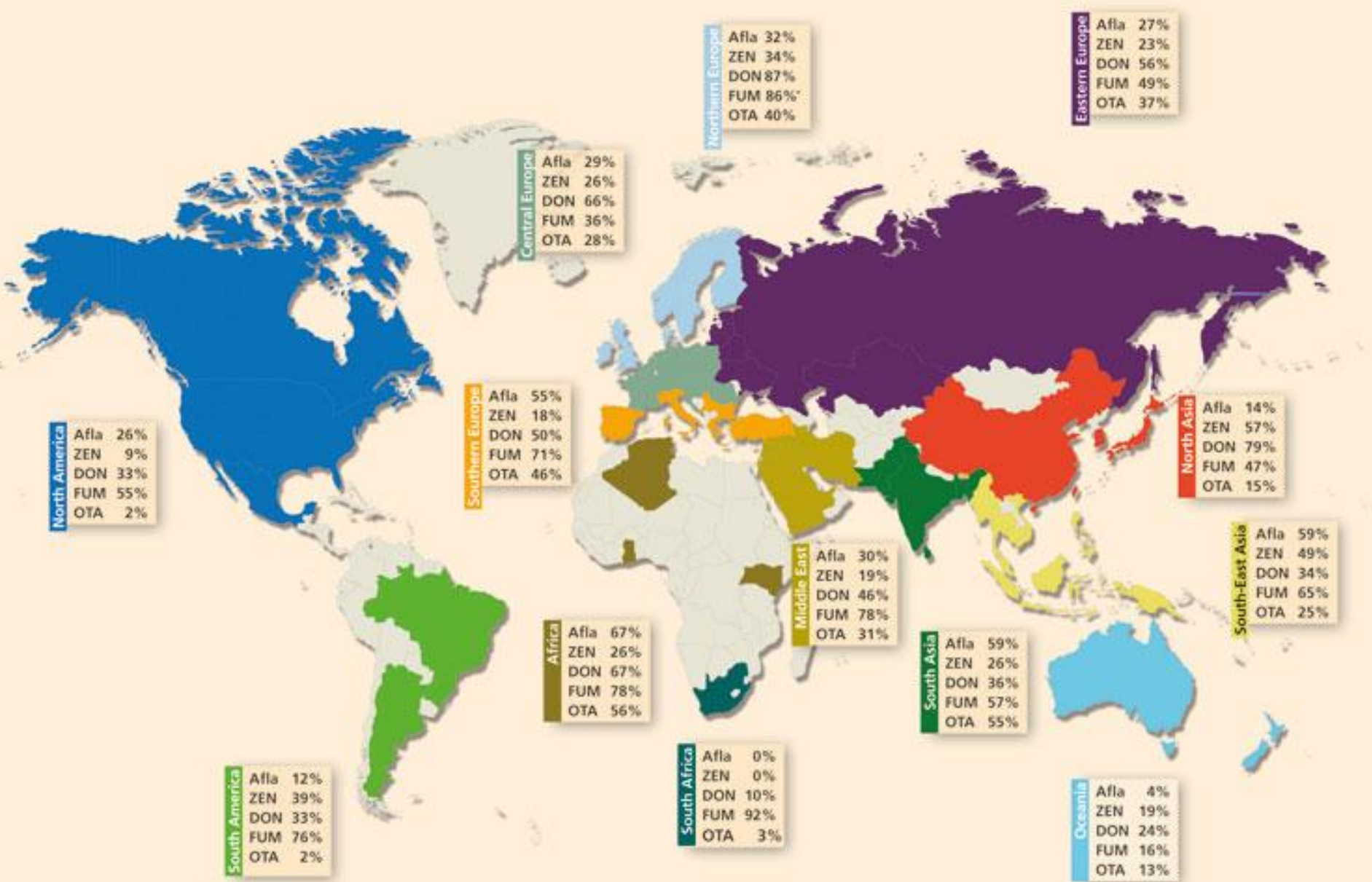
Additivi alimentari

Residui di pesticidi

Microbiologici

BASSO





La dimensione del problema

- ▶ Più di 350 micotossine
- ▶ Solo il 7% si ritrovano negli alimenti a livelli significativamente elevati tali da costituire un pericolo per la salute umana
- ▶ Micotossine ad alto impatto economico e sanitario
 - Aflatossine (B1, B2, G1, G2)
 - Deossivalenolo
 - Zearalenone
 - Fumonisine
 - Ocratossina
 - Tossina T2

Micotossine

- ▶ La formazione delle micotossine è strettamente connessa alla crescita fungina
- ▶ la presenza di funghi tossigeni in un alimento non indica automaticamente la presenza di micotossine,
- ▶ le tossine possono persistere per lungo tempo dopo la crescita vegetativa e la morte e/o l'eliminazione del fungo.
- ▶ L'assenza di ceppi fungini negli alimenti non indica pertanto necessariamente l'assenza anche di micotossine

Micotossine: effetti acuti

- ▶ Conosciuti fin dall'antichità'

Effetti delle micotossine sulla salute...

...una storia antica....

- ▶ Effetti noti già in Europa a partire dal Medioevo (epidemia di Parigi del 944)



Effetti delle micotossine sulla salute...una storia antica....

- ▶ Il primo caso, ampiamente descritto, nel febbraio del 1692 in New England
 - Disturbi neuronali
 - Disturbi neurodegenerativi
 - Effetti sulla riproduzione

Sintomi

- Allucinazioni, nausea, vomito, convulsioni
- Piede del diavolo (claudicatio intermittens)
- Aborti

.....Diagnosi.....

The Wonders of the Invisible World :

Being an Account of the

TR Y A L S

O F

Several Witches,

Lately Executed in

NEW-ENGLAND:

And of several remarkable Cures therein Occurring.

Together with,

- I. Observations upon the Nature, the Number, and the Operations of the Devils
- II. A short Narrative of a late outrage committed by a brood of Witches in New-England, very much resembling, and so far exceeding, the order which New-England has observed
- III. Some Cases of curing a due Impression of the Terrible things lately done by the wicked and amazing Kingd of Evil-Spirits in New-England
- IV. A brief Discourse upon those Experiments which are termed ordinary Devils of New-England.

By COTTON MATHER.

Dose-risposta

Conc. in diet (µg/kg)	Dose (µg/kg/bw/day)	Duration of dosing and observation	Time adjusted dose (µg/kg-bw/day)	Tumour incidence	Hyperplasia	Transitional cells
0	0	104 w	0	0/18	1/18	0/18
1	0.04	104 w	0.040	2/22	6/22	1/22
5	0.2	93 w	0.16	1/22	4/22	1/22
15	0.6	96 w	0.51	4/21	13/21	0/21
50	2.0	82 w	1.24	20/25	8/25	7/25
100	4.0	54 w	1.04	28/28	8/28	4/28

Ratti Fisher, somministrazione orale – Wogan et al'
1974

Incidenza epatocarcinoma nell'uomo

Country	Region	AFB1 intake (ng/kg bw per day)	Liver cancer rate/year ^a	Liver cancer rate/60 years ^a
Kenya ^b	Highland	4.2	14	840
Kenya	Midland	6.8	43	2580
Kenya	Lowland	12.4	58	3480
Swaziland ^c	High veldt	14.3	35	2100
Swaziland	Middle veldt	40.0	85	5100
Swaziland	Lebombo	32.9	89	5340
Swaziland	Low veldt	127.1	184	11,040
Transkei ^d	Four districts	16.5	91	5460
Mozambique	Manhica-Mangud	20.3	121	7260
Mozambique	Massinga	38.6	93	5580
Mozambique	Inhambane	77.7	218	13,080
Mozambique	Inharrime	86.9	178	10,680
Mozambique	Morrumbene	87.7	291	17,460
Mozambique	Homoine-Maxixe	131.4	479	28,740
Mozambique	Zavala	183.7	288	17,280
China ^e	Guangxi B	11.7	1754	105,240
China	Guangxi B	90.0	1822	109,320
China	Guangxi C	704.5	2855	171,300
China	Guangxi D	2027.4	6135	368,100

Scenari espositivi 1

distribuzione contenuto AFB1 ($\mu\text{g/kg}$) 2000-2006

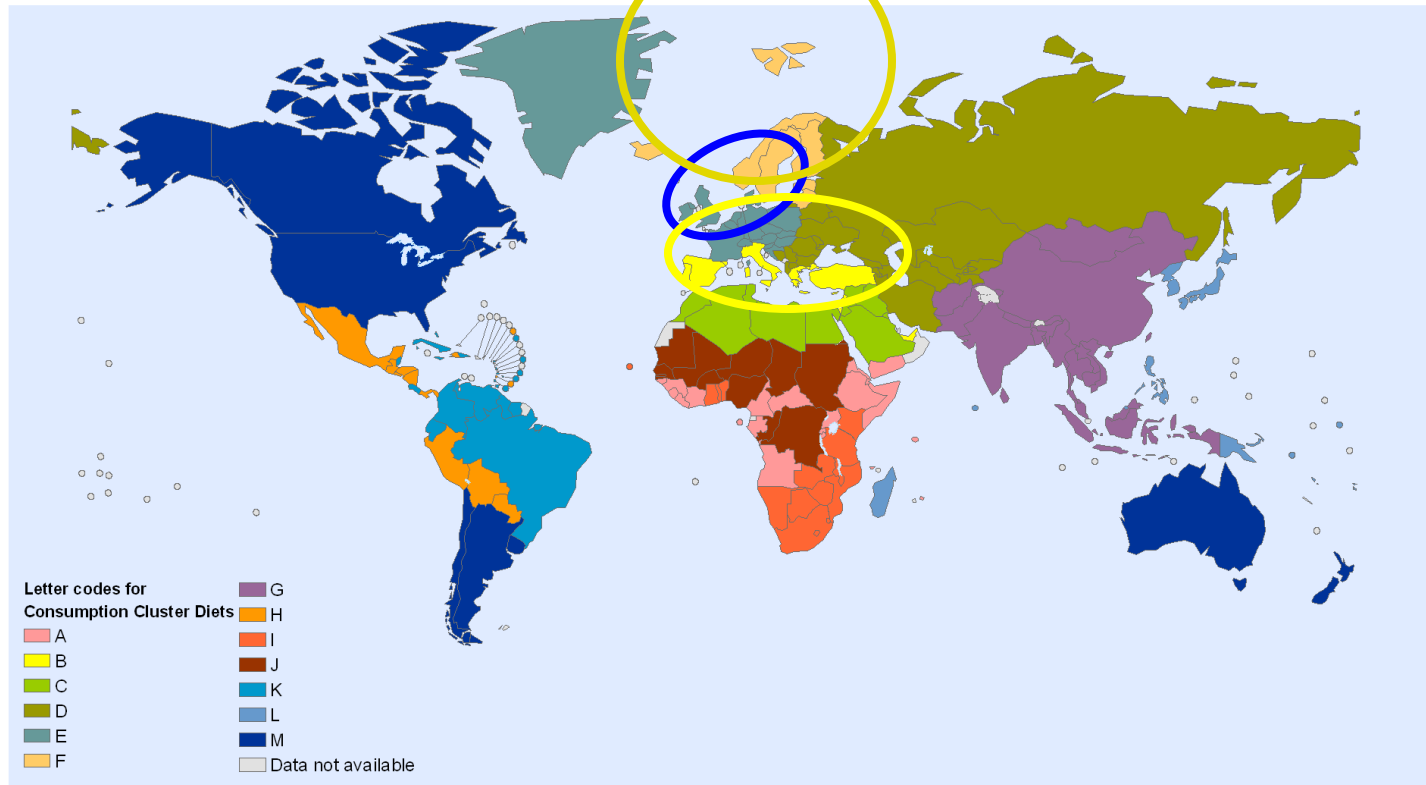
Matrice	No. campioni	$n < \text{LOD}$ (%)	Mean u^b	CV^c (%)	P5	P25	P50	P75	P95	Max
Mais	961	86	0.3	194	0.04	0.10	0.14	0.20	0.70	8
Riso	541	86	0.8	391	0.04	0.10	0.20	0.80	2.00	57
Cacao e derivati	266	68	1.9	587	0.04	0.10	0.20	0.50	1.86	120
Olio di semi	339	89	0.4	441	0.02	0.10	0.10	0.20	0.91	22
Fichi secchi	40,822	8	0.6	821	0.06	0.20	0.20	0.20	1.02	424
Noci brasiliane	329	85	8.5	406	0.50	0.5	0.5	0.6	44.7	425
Mandorle	2390	82	1.3	1189	0.1	0.1	0.2	0.5	1.5	575
Nocciole	3383	76	1.0	783	0.04	0.1	0.2	0.5	2.8	334
Pistacchi	1849	24	49.2	216	0.2	1.2	8.6	46.8	243.7	1411.0
Frutta disidratata	1477	93	0.3	388	0.03	0.10	0.10	0.20	1.00	33
Arachidi	9132	83	2.4	834	0.03	0.10	0.10	0.20	4.64	935
Frutta secca	1177	93	1.0	1356	0.04	0.10	0.10	0.20	1.00	385
Burro di karite	29	28	3.7	157	0.50	0.70	1.62	3.33	16.0	25
Olio di semi di arachide	496	62	0.6	284	0.05	0.10	0.20	0.50	2.03	22
Spezie	4704	60	1.5	312	0.04	0.10	0.20	1.00	6.60	96

Fonte dati: 68th JECFA report, 2008

Scenari espositivi 2

Food commodity	Dietary exposure to AFB1 (ng/kg-bw/day)												
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Mais	0.4	0.7	0.6	0.1	0.2	0.1	0.2	1.3	1.1	0.3	0.3	0.3	0.5
Arachidi	0.5	0.3	0.2	0.1	0.4	0.1	0.7	0.2	0.5	2.1	0.1	0.1	0.7
Olio di semi	0.1	0.4	0.2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.03	0.4	0.1
Fichi secchi	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Noci brasiliane	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.0	0.01
Mandorle	0.0	0.04	0.02	0.0	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.01
Nocciole	0.0	0.04	0.0	0.0	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Pistacchi	0.00	0.6	0.41	0.74	0.25	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.16
Cacao e derivati	0.03	0.1	0.04	0.1	0.3	0.3	0.03	0.1	0.03	0.03	0.1	0.1	0.2
Frutta secca	0.0	0.1	0.0	0.01	0.02	0.0	0.02	0.01	0.0	0.0	0.0	0.03	0.02
Frutta disidratata	0.01	0.03	0.2	0.03	0.02	0.01	0.01	0.0	0.0	0.02	0.0	0.0	0.02
Burro di Karite'	0.1	0.0	0.0	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.02	0.2	0.0	0.0	0.0
Olio di arachidi	0.02	0.01	0.0	0.0	0.01	0.01	0.03	0.0	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0
Spezie	0.07	0.03	0.06	0.02	0.04	0.03	0.1	0.05	0.03	0.03	0.01	0.01	0.04
Overall exposure	0.9– 1.2	1.7– 2.3	1.1– 1.7	1.2– 1.4	1.3– 1.7	0.6– 0.8	1.0– 1.1	1.0– 1.9	1.1– 1.8	2.3– 2.8	0.3– 0.5	0.6– 0.9	1.3– 1.8

GEMS/Food Consumption Cluster Diets



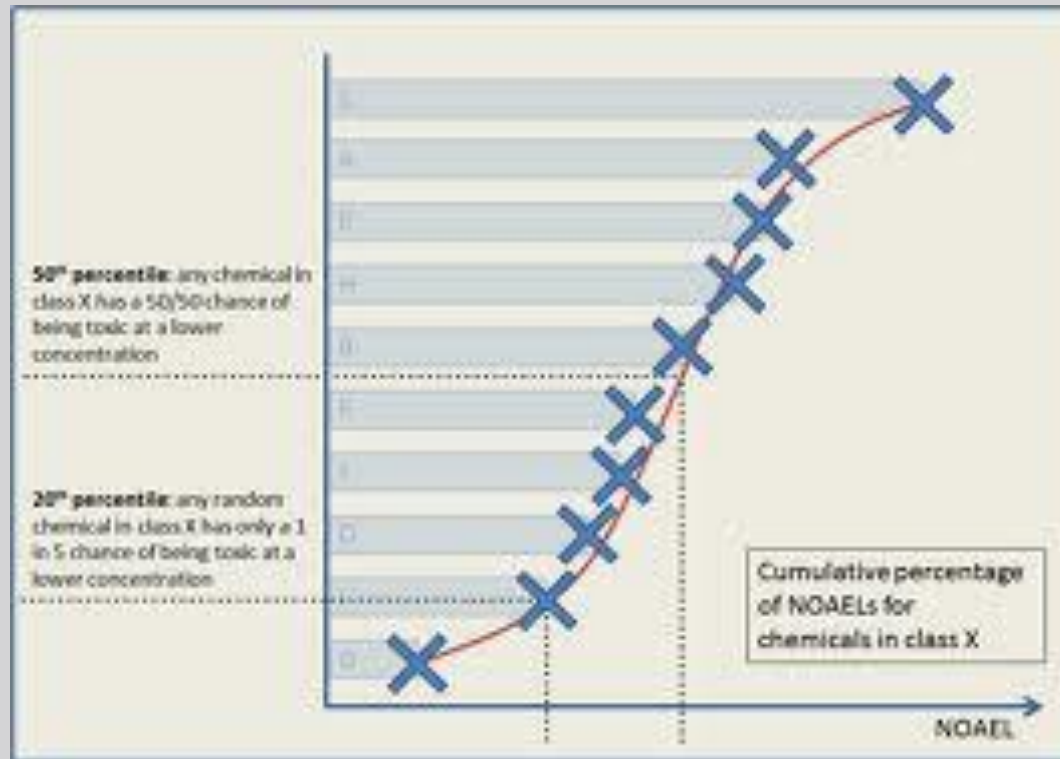
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
 Map Production: Public Health Information
 and Geographic Information Systems (GIS)
 World Health Organization



© WHO 2010. All rights reserved.

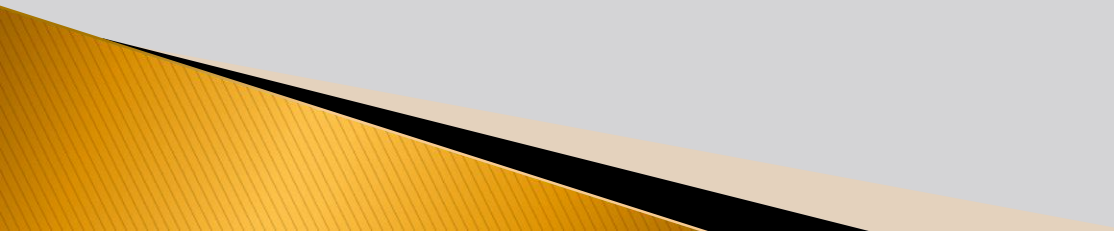
Threshold of Toxicological Concern



TTC

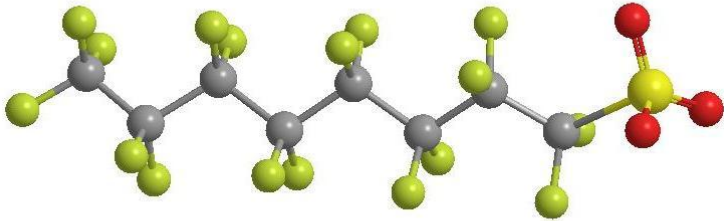
Category	Description	TTC mg/ person/day
1. Low toxicity	Substances with simple structures for which efficient modes of detoxification exist in our body	1.8
2. Moderate toxicity	Substances that are less innocuous than those in category 1, but which do not contain features suggestive of toxicity	0.54
3. High toxicity	Substances suggesting significant toxicity or containing reactive functional groups	0.09

**Ambiente e alimentazione o
alimentazione e ambiente?**

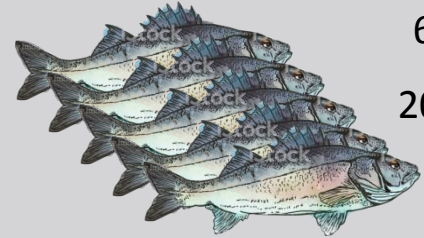


Sostanze Perfluoroalchilate

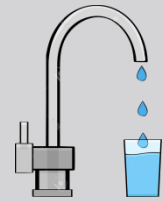




Perfluoro ottano sulfonato (PFOS)

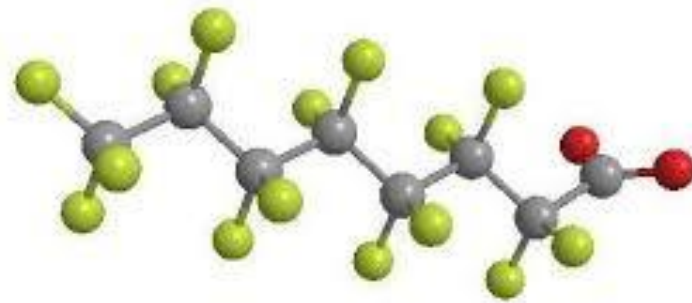


60 ng/kg p.c/die
200 ng/kg p.c/die



0,5% totale intake

Altro: 2% totale intake



Acido perfluottanoico (PFOA)



2 ng/kg p.c/die
6 ng/kg p.c/die



< 16 % totale intake

Effetti avversi e dose soglia: PFOS

▶ Effetti avversi

- Tossicità acuta moderata
- Tossicità subcronica e cronica
 - Fegato (accumulo)
 - Tiroide (alterazione del profilo ormoni tiroidei)
 - Lipoproteine

▶ Effetti a lungo termine

- Tossicità sviluppo
- Cancerogenesi non-genotossica (presumibilmente)

▶ Dose soglia

- NOAEL piu' bassa da studi subcronici
 - 0.03 mg/kg p.c./die
- TDI
 - 150 ng/kg p.c./die (NOAEL / 100 * 2)

Effetti avversi e dose soglia: PFOA

▶ Effetti avversi

- Tossicità acuta moderata
- Tossicità subcronica e cronica
 - Fegato (accumulo)
 - Tiroide (alterazione del profilo ormoni tiroidei)
 - Lipoproteine

▶ Effetti a lungo termine

- Tossicità sviluppo
- Cancerogenesi non-genotossica (presumibilmente)

▶ Dose soglia

- NOAEL più bassa da studi subcronici
 - 0.06 mg/kg p.c./die
- BMDL10: 0,3 - 0,7 mg/kg p.c./die
- TDI
 - 1,5 µg/kg p.c./die (NOAEL / 100 * 2)

▶ Esposizione alimentare

- 2 – 6 ng/kg p.c./die

Table 7 Selected toxicity data for PFOS for freshwater species

Fonte: RIVM

Chronic ^a			Acute ^a		
Taxonomic group	NOEC/EC10 [mg/L]	[µg/L]	Taxonomic group	L(E)C50 [mg/L]	[µg/L]
Algae			Algae		
<i>Chlorella vulgaris</i>	8.2 ^b	8200	<i>Chlorella vulgaris</i>	82 ^b	82000
<i>Navicula pelliculosa</i>	191	191000	<i>Navicula pelliculosa</i>	283	283000
<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	53 ^c	53000	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	120 ^c	120000
Cyanobacteria			Cyanobacteria		
<i>Anabaena flos-aqua</i>	94	94000	<i>Anabaena flos-aqua</i>	176	176000
Macrophytes			Macrophyta		
<i>Lemna gibba</i>	6.6 ^d	6600	<i>Lemna gibba</i>	31 ^d	31000
<i>Myriophyllum sibiricum</i>	0.56	560	Crustaceans		
<i>Myriophyllum spicatum</i>	3.2	3200	<i>Daphnia magna</i>	48 ⁱ	48000
Crustaceans			<i>Daphnia pulicaria</i>	124	124000
<i>Daphnia magna</i>	7.0 ^e	7000	<i>Moina macrocopa</i>	18	18000
<i>Moina macrocopa</i>	0.40 ^{f,m}	400	<i>Neocaridina denticulate</i>	9.3	9300
Insects			Platyhelminthes		
<i>Chironomus tentans</i>	< 2.3 × 10 ^{-3m}	< 2.3	<i>Dugesia japonica</i>	18 ^j	18000
<i>Enallagma cyathigerum</i>	< 1.0 × 10 ^{-2m}	< 10	Mollusca		
Fish			<i>Physa acuta</i>	165	165000
<i>Oryzias latipes</i>	< 1.0 × 10 ^{-2m}	< 10	<i>Unio complamatus</i>	59	59000
<i>Pimephales promelas</i>	2.8 × 10 ^{-2g}	27	Fish		
Amphibians			<i>Lepomis macrochirus</i>	6.4	6400
<i>Xenopus laevis</i>	5.0 ^h	5000	<i>Pimephales promelas</i>	6.6 ^k	6600
			<i>Oncorhynchus mykiss</i>	13 ^l	13000

Effetti avversi

► I PFAS sono cancerogeni?

◦ Classificazione IARC

- PFOS = 3
- PFOA = 2B

◦ PFOS è stato declassificato

◦ PFOA classificato sulla base di 1 solo studio, in una sola specie (ratto), in un solo genere, con una combinazione di tumori benigni e maligni del fegato.

◦ Non e' una classificazione regolatoria!



Livelli serici di PFOA di 3 ordini di grandezza più alti che nell'uomo

Effetti avversi

- ▶ I PFAS sono distruttori endocrini?
 - Non ci sono al momento evidenze sufficienti per una classificazione
- ▶ Limite precauzionale proposto 0.65 ng/L che consente di consumare 115 grammi di pesce al giorno

Conclusioni

- ▶ I PFAS sono composti bioaccumulanti
- ▶ Il 17 marzo 2010 la commissione europea ne ha disposto un monitoraggio negli alimenti che costituiscono l'unica fonte significativa di esposizione umana
- ▶ Al momento attuale non si conosce il meccanismo d'azione e non ci sono dati sufficienti per una loro classificazione ne' come cancerogeni ne' come distruttori endocrini per l'uomo.
- ▶ Organo target tiroide? Sviluppo embrionale?

Ambiente Antropico

- Trattamenti chimici
- Inquinamento

Ambiente Naturale

- Suolo
- Microclima

Componente Genetica Alimento

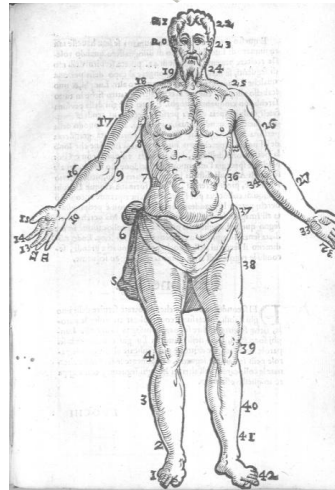


Stili di Vita

- Fumo
- Alcool

Esposizioni

- Professionali
- Ambientali

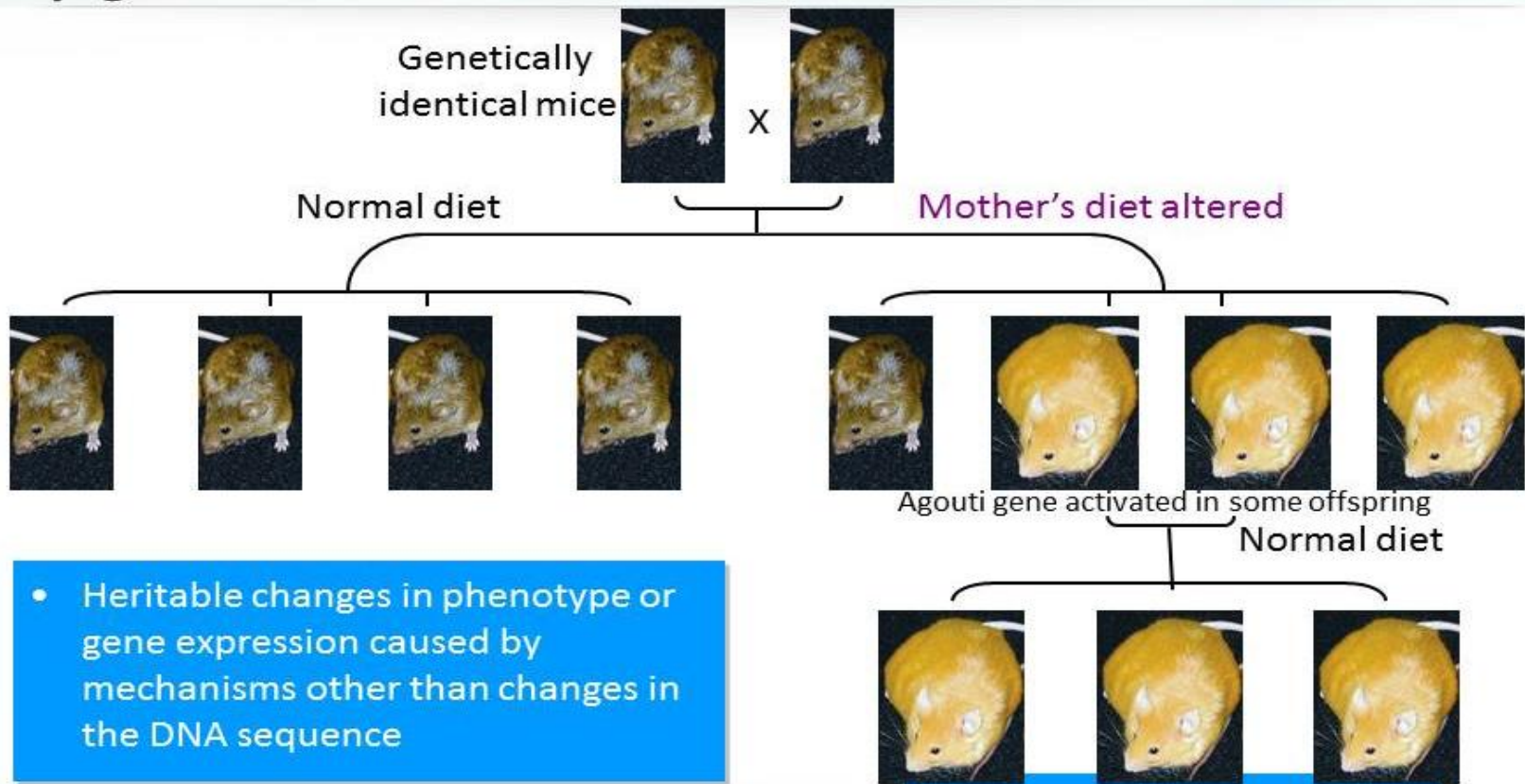


Componente Genetica Soggetto

Effetti epigenetici della nutrizione

- ▶ Lo stato nutrizionale della madre può influenzare lo stato epigenetico del feto con conseguenze sullo stato di salute del bambino e dell'adulto

Epigenetics in Action



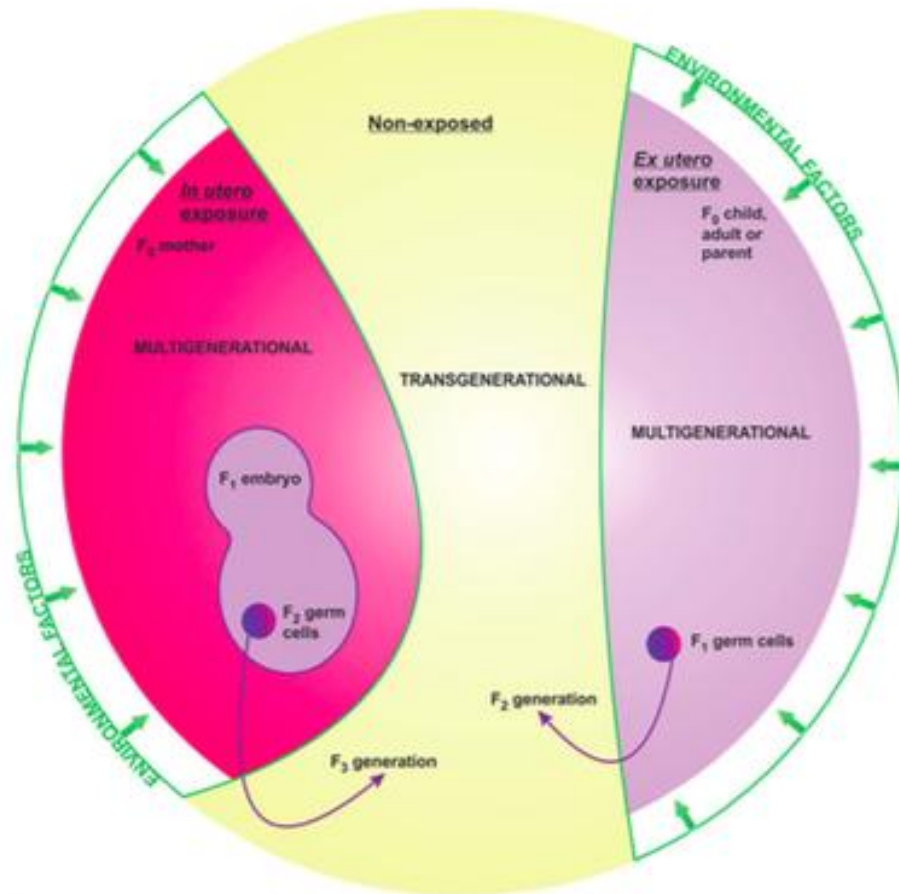


Figure 3. Multigenerational versus transgenerational epigenetic toxicity following *in utero* or *ex utero* environmental exposure. Penetration of adverse effect(s) to the first non-exposed generation (the F₃ generation following *in utero* exposure, or the F₂ generation following *ex utero* exposure) represents true epigenetic inheritance and thus transgenerational toxicity. Adverse effect(s) that affect multiple generations, all of which were exposed either directly or indirectly to the original factor represent epigenetic effect(s) and thus multigenerational toxicity.

