

RICERCA DEI RISCHI NASCOSTI, L'EUROPA FA SCUOLA

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TOSSICOLOGICO OGGI DEVE CONSIDERARE LA PRESENZA NELL'AMBIENTE E NEGLI ALIMENTI DI MOLTEPLICI SOSTANZE IL CUI COMPORTAMENTO ALLE BASSE DOSI NON È SUFFICIENTEMENTE NOTO. IL METODO TTC PERMETTE UNA VALUTAZIONE PRELIMINARE DEI RISCHI NASCOSTI E PUÒ MIGLIORARE LA PROTEZIONE DELLA SALUTE UMANA.

Con l'incremento della tecnologia e dei metodi analitici e con la definizione di limiti legali più bassi per diverse classi di contaminanti, il numero di sostanze chimiche che possono essere rilevate negli alimenti destinati all'utilizzo umano o animale è andato rapidamente aumentando. Non è raro riscontrare nelle derrate alimentari la presenza di composti chimici che non sono stati sufficientemente caratterizzati per delinearne un profilo tossicologico. Spesso abbiamo sottolineato da queste pagine che il "limite" dei limiti (legali, di rilevabilità ecc.) risiede nel fatto che si ricerca ciò che si conosce o si suppone sia presente. La tecnologia, dunque, sembra consentire di superare questo limite, ma al contempo pone il quesito della valutazione del rischio delle sostanze presenti alle basse dosi.

La valutazione del rischio si basa sulle informazioni relativi a tre aspetti: l'identificazione della pericolosità della sostanza, la caratterizzazione della pericolosità della sostanza, con la definizione della curva dose-risposta, l'entità dell'esposizione che, nel caso degli alimenti, si traduce nel consumo giornaliero. La caratterizzazione del rischio definisce un livello di assunzione giornaliera (Adi) al di sotto del quale il rischio di sviluppare una patologia correlata all'esposizione è infinitesimale. Questo approccio, che viene scrupolosamente seguito per tutte le sostanze chimiche che sono volontariamente aggiunte agli alimenti (pesticidi, additivi), può essere applicato anche a contaminanti alimentari involontari (inquinanti ambientali, contaminanti di origine naturale), purché si abbiano le informazioni di base necessarie alla stima del rischio. Negli ultimi anni, tuttavia, ci si è trovati a dover considerare la presenza nell'ambiente e negli alimenti di molteplici sostanze di cui si conosce poco e di cui, soprattutto, non si conosce



FOTO: ARCH - ARPAE EMILIA-ROMAGNA

il comportamento alle basse dosi, che costituiscono l'esposizione umana reale. Non è questo un quesito da poco, considerando che tutto l'approccio alla caratterizzazione del rischio si basa essenzialmente sulla possibilità di definire una dose soglia (*threshold*) al di sotto della quale il rischio di sviluppare una patologia, per una esposizione continuata, non eccede il rischio di sviluppare la stessa patologia in assenza di esposizione. La dose soglia è, nella maggior parte dei casi, ricavata da studi sperimentali, prevalentemente animali, in cui una sostanza è somministrata ripetutamente, a dosi quasi sempre molto alte, così da evidenziare l'effetto avverso, e in cui la dose soglia per l'uomo viene ricavata per estrapolazione lineare alle basse dosi, assumendo che la curva dose-risposta si mantenga lineare sempre. Quest'ultimo assioma è stato confutato dall'identificazione di curve non monotone, proprie, ma non esclusive, dei composti ad attività ormono-simile, più noti come *distruttori endocrini*. Questi, composti, alle basse dosi possono avere comportamenti diversi da quelli osservati alle dosi più alte.

Il metodo della dose soglia di interesse tossicologico (Ttc)

Per far fronte alla necessità di valutare i potenziali rischi per la salute umana di tutte quelle sostanze non prima identificabili e ora riscontrate negli alimenti e per le quali non si dispone di dati tossicologici, l'Agenzia europea per la sicurezza alimentare (Efsa) si è fatta promotrice per l'implementazione e l'utilizzo di un metodo, già descritto in letteratura da una decina d'anni. Il metodo della *dose soglia di interesse tossicologico* (*threshold of toxicological concern*, Ttc) è stato sviluppato per valutare il rischio delle sostanze presenti a basse dosi negli alimenti. Può essere utilizzato per una valutazione iniziale di una sostanza e per valutare se è necessario ottenere maggiori informazioni sperimentali su quella sostanza. È un metodo che consente, dunque, una valutazione di rischio preliminare e permette una prioritizzazione di azioni successive, nella consapevolezza dell'impossibilità di ottenere informazioni tossicologiche sufficienti per

tutte le sostanze presenti negli alimenti e che non costituiscono un reale rischio per la salute.

Tutte le informazioni relative al metabolismo, alla distribuzione e accumulo, a *endpoint* specifici che misurino gli esiti di tossicità, quali la neurotossicità, la teratogenicità, l'allergenicità, e l'immunotossicità, disponibili sia per la sostanza esaminata sia per sostanze che si presentano strutturalmente simili, sono prese in considerazione per la valutazione del rischio.

In questo modo, la Ttc si presenta come un approccio integrato che include sia metodi sperimentali che metodi *in silico*. I metodi *in silico* sono, ormai, largamente impiegati come metodi di primo livello per la valutazione della pericolosità delle sostanze chimiche. Si basano sull'uso di modelli computerizzati costruiti su classi di molecole chimiche che mostrano affinità strutturali, con particolare riferimento alla presenza di simili gruppi reattivi che donano alle molecole comportamenti biologici simili. Nel caso della Ttc, in assenza di dati per i composti chimici presenti in un alimento, si utilizzano i dati sperimentali ottenuti per molecole chimiche affini e si considera la dose più bassa, fra tutte quelle disponibili dai dati sperimentali e per le quali non è stato registrato alcun effetto avverso (dose Noael, *no observed adverse effect level*). Sulla base dei dati ottenuti le sostanze sono classificate in non-tossiche (Noael < 10 mg/kg p.c.),

intermedie (Noael < 100 mg/kg p.c.) e tossiche (Noael > 100 mg/kg p.c.). La Ttc è già stata utilizzata con successo da diverse Agenzie internazionali, tra cui Efsa e la Jefca dell'Oms, per valutare gli additivi aromatizzanti, facilitando la valutazione della pericolosità di oltre 1.200 agenti aromatizzanti. Più recentemente Efsa ne ha proposto l'uso per l'esposizione alle basse dosi delle impurezze negli alimenti e dei prodotti di reazione, degradazione e metabolismo da esse derivati. L'uso dovrebbe estendersi a tutti gli additivi, alle impurezze derivate dai contenitori alimentari e ai pesticidi e loro prodotti presenti in tracce sia negli alimenti destinati all'uso umano, sia nei mangimi animali.

Sebbene l'approccio della Ttc possa sembrare erroneamente semplicistico, esso si basa su rigorosi principi scientifici e costituisce un valido aiuto per le autorità regolatorie nel compito di discriminare quelle situazioni di effettivo rischio che richiedono interventi restrittivi o l'acquisizione di maggiori informazioni a tutela della salute pubblica. La Ttc costituisce, soprattutto, una risposta al problema dei rischi nascosti, derivati dalla co-presenza di decine di sostanze chimiche in un'unica matrice con meccanismi e modi d'azione differenti e può fornire una risposta anche per un'altra questione aperta, già in precedenza portata all'attenzione dei lettori di questa rivista, relativa alla necessità di comprendere quale sia il

riflesso sul rischio calcolato dato dalla co-presenza di più sostanze note, ma tutte al di sotto di una soglia considerata di sicurezza per la protezione della salute umana.

Questo aspetto è particolarmente importante per la presenza di più pesticidi in un'unica matrice alimentare o di un solo pesticida presente in più matrici. La concentrazione è sicuramente al di sotto dei limiti e riflette un'Adi calcolato su rigorosi dati sperimentali, ma la comunità scientifica si è posta in più di un'occasione il quesito se questo approccio fosse sufficientemente cautelativo.

L'uso della Ttc può notevolmente incrementare il livello di protezione per la salute umana.

Negli ultimi due anni, con l'aumentare dell'attenzione per gli effetti delle esposizioni alle basse dosi, l'uso della Ttc è stato proposto sia in campo farmacologico, per le impurezze presenti nei farmaci, anche veterinari (come quelle derivate da varianti strutturali minori della molecola attiva), sia in campo ambientale, dove potrebbe risultare estremamente utile per la valutazione dei contaminanti emergenti, quali i farmaci e le sostanze ormono-attive nelle acque o la presenza di pesticidi e alcaloidi nell'aria.

Annamaria Colacci

Arpae Emilia-Romagna

RETE EUROPEA DEI LABORATORI PER LA VALIDAZIONE DEI METODI ALTERNATIVI

IL LABORATORIO DI TOSSICOLOGIA AMBIENTALE DI ARPAE NELLA RETE EU-NETVAL

Il Centro di saggio Vitrox di Bologna, laboratorio afferente al Centro tematico regionale Tossicologia ambientale di Arpae Emilia-Romagna, è stato incluso nell'elenco dei laboratori della rete EU-Netval (*European Union Network of Laboratories for the Validation of Alternative Methods*, Rete di laboratori dell'Unione europea per la validazione dei metodi alternativi).

La rete, che comprende una trentina di laboratori in tutta Europa, è stata creata dalla Commissione europea in seguito all'emanazione della direttiva 63/2010 per la protezione degli animali utilizzati per scopi scientifici. Fornisce supporto agli studi di validazione effettuati da Eurl-Ecvam, il laboratorio di riferimento dell'Unione europea per i metodi alternativi alla sperimentazione animale attivo presso il *Joint Research Centre - Istituto per la protezione della salute e dei consumatori (Jrc-Ihpc)* con sede a Ispra (VA).

Si tratta di un riconoscimento importante della qualità del lavoro che da anni il Centro di saggio porta avanti nella valutazione del rischio correlato all'esposizione ambientale, condotta tramite test *in vitro*.

Il laboratorio utilizza i metodi alternativi alla sperimentazione animale per l'identificazione del profilo tossicologico di sostanze e di miscele complesse, con finalità di prevenzione a tutela della salute umana.

Il personale del Centro di saggio Vitrox ha già all'attivo numerose esperienze di collaborazione con enti e progetti di ricerca di livello internazionale.

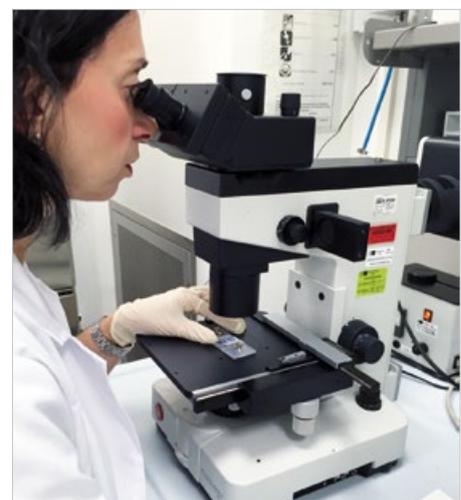


FOTO: ARCH. ARPAE EMILIA-ROMAGNA