

LIFE EDESIA



Settembre/Ottobre 2014

Volume 1, Numero 3

www.iss.it/life

LIFE12 ENV/IT/000633

Sommario:

Editoriale: criteri di identificazione per gli Interferenti Endocrini - una consultazione pubblica 1

Editoriale (seguito) 2

8th BioDetectors Conference 2014 3

FPF workshop "Hazardous chemicals in food contact materials?" 3

Elastici colorati ritirati dal commercio 4

Progress update e 5

Appuntamenti

EDITORIALE: criteri di identificazione per gli Interferenti Endocrini - una consultazione pubblica

A cura di Stefano Lorenzetti e Alberto Mantovani, ISS

Come noto, il [Regolamento REACH, CE 1907/2006](#), ha definito come "altamente preoccupanti" (*Substances of Very High Concern/SVHC*), le sostanze chimiche "persistenti, bioaccumulabili e tossiche" (*Persistent, Bioaccumulative and Toxic/PBT*), quelle "molto persistenti e molto bioaccumulabili" (*very Persistent and very Bioaccumulative/vPvB*), nonché quelle "di un livello di preoccupazione equivalente a quelle sopra descritte" che vengono individuate, caso per caso, da prove scientifiche come causa di probabili effetti gravi per la salute umana o per l'ambiente. In questo ultimo gruppo di sostanze rientrano, come specificato nel Regolamento REACH, quelle che abbiano una dimostrata attività da Interferente Endocrino (IE) (REACH, art. 57).

Oltre che nel Regolamento

REACH, anche nel [Regolamento CE 1107/2009](#) relativo ai biocidi e ai prodotti fitosanitari è richiesto di stabilire quali criteri siano necessari per la determinazione delle proprietà da IE delle sostanze chimiche. Per questo motivo, lo scorso 29 settembre 2014 la Commissione Europea (CE) ha aperto una pubblica consultazione ("[Commission consults the public on criteria to identify Endocrine Disruptors](#)") che sia di supporto all'obiettivo di definire quali siano questi criteri. Tale consultazione sarà aperta fino al 16 gennaio 2015.

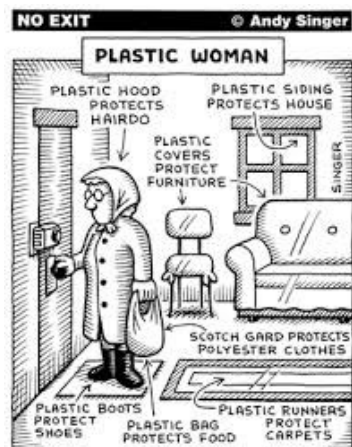
Coinvolgendo i cittadini e tutte le parti interessate (*stakeholders*), la CE farà quindi un grosso sforzo di coinvolgimento dell'opinione pubblica le cui istanze dovranno poi essere confrontate con le opinioni scientifiche dei ricercatori e dei tossicologi operanti

negli enti pubblici di ricerca, nelle università, nell'industria e nelle società di consulenza al fine di arrivare ad una valutazione complessiva che tenga conto dell'impatto socio-economico che le definizioni ed i criteri scelti avranno sui processi produttivi e sull'utilizzo consapevole di molti beni di largo consumo.

E malgrado l'intenso lavoro di ricerca sugli IE, è proprio nella comunità scientifica che esiste un

Notizie di rilievo:

- [Esposizione in utero agli ftalati e asma in età pediatrica](#)
- [Esposizione in utero ai parabeni e crescita accelerata nei bambini fino ai tre anni](#)
- [Rilascio di bisfenolo A da bottiglie di acqua in PET](#)
- [Esportazione e/o smaltimento in paesi extra-UE di plastiche vietate](#)



European Commission

ENVIRONMENT

LIFE Programme

<http://ec.europa.eu/environment/>



Endocrine Active Substances Information System (EASIS)

La raccolta delle informazioni sull'attività endocrina di sostanze chimiche non è attualmente un requisito standard della legislazione UE. Tuttavia, tali dati potrebbero essere estremamente utili per dare piena attuazione alle disposizioni legislative vigenti.

Durante il periodo 2002-2007, la Direzione Generale Ambiente (DG ENV) della CE ha commissionato quattro studi per stabilire una lista di priorità delle sostanze chimiche da valutare nell'ambito della strategia comunitaria in materia di interferenti endocrini (COM (1999) 706). Ne è scaturito un database scaricabile gratuitamente dal sito CE.

Nel settembre 2010, il JRC ha ricevuto mandato da parte della DG ENV per creare un sistema informativo sulle EAS, progettato per accogliere sia il database esistente che i nuovi dati disponibili utili per il processo di regolamentazione.

disaccordo di fondo su alcuni aspetti chiave della valutazione del rischio per gli IE. Semplificando e riassumendo diverse definizioni, gli IE sono le “sostanze attive a livello endocrino” (*Endocrine Active Substances/EAS*) che causano **effetti avversi** mediante meccanismi endocrino-dipendenti ([Rovida et al., 2013, ALTEX 30\(2\):253-5](#)). In realtà, le molteplici definizioni di IE attualmente esistenti o sono neutrali dal punto di vista della definizione della rilevanza tossicologica degli effetti considerabili come attività di interferenza endocrina o introducono il concetto dell'**effetto avverso**, ma cosa significhi **effetto avverso** nel contesto endocrinologico non è stato ancora stabilito. Il dilemma, quindi, risiede nel fatto che l'interferenza endocrina non può essere attualmente “ancorata”, in modo semplice, ai risultati di analisi specifiche ([State of the art assessment of endocrine disrupters](#)).

Secondo l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (*EFSA Journal* 2013;11 (3):3132 <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/3132.htm>) poiché “l'attività endocrina è un insieme di modi di azione, che potrebbe condurre ad **effetti avversi**, piuttosto che un rischio (eco)tossicologico in sé”, i criteri per definire l'**effetto avverso** dell'interferenza endocrina vanno ricercati in tutti quei “cambiamenti a livello di cellula, organo, organismo o popolazione che diano luogo ad una patologia o ad una compromissione funzionale *in vivo*, così come ad una alterata tempistica delle fasi dello sviluppo”.

Proprio per la difficoltà di stabilire i criteri della definizione di **effetto avverso** per un IE, la comunità scientifica preferisce valutare l'interferenza endocrina di una sostanza chimica caso per caso mediante l'approccio del cosiddetto *weight-of-evidence*.

I tentativi però di mettere a punto dei saggi che siano in grado di caratterizzare l'interferenza endocrina ha portato finora la comunità scientifica a sviluppare essenzialmente due approcci che si basano su aspetti differenti dell'interferenza endocrina: i) in un caso riducendo l'azione

dei potenziali IE all'attivazione dei loro principali bersagli molecolari, i recettori nucleari, mediatori dell'azione degli ormoni endogeni (e.g., **gene reporter assays**); ii) nell'altro caso, sfruttando dei [biomarcatori di funzione](#), valutando l'azione dei potenziali IE su attività ormone-regolate e cellula-specifiche (e.g., **functional assays**).

I saggi alternativi alla sperimentazione animale hanno un ruolo di indirizzo fondamentale per lo screening di sostanze chimiche ad azione IE-simile ma, in assenza di una loro completa validazione e quindi di linee guida ufficiali, finora i saggi sperimentali utilizzati in tossicologia e a fini regolamentatori rimangono [quelli basati sulla sperimentazione *in vivo*](#).

Ad ogni modo, proprio per minimizzare l'utilizzo di animali nella scelta di sostanze alternative a quelle identificate o sospettate essere SVHC e/o IE, il progetto [LIFE-EDESIA](#) propone un approccio integrato di sperimentazione alternativa a quella animale che, coniugando l'utilizzo di metodi *in silico* (*computational-based toxicology*) con quelli *in vitro* (*cell-based toxicology*), vuole dimostrare la possibilità di arrivare in tempi ragionevoli ad una metodica di *screening* della interferenza endocrina definendo metodologicamente “l'effetto avverso come l'alterazione di marcatori funzionali misurabili che sono derivati dalla pratica clinica”. Tale definizione in realtà ricorda quella recentemente proposta da [Schug e colleghi](#) e definita nella loro *Tier 3* come “*in vitro* whole cell activity” di un più ampio protocollo di ricerca di interferenza endocrina chiamato *The Tiered Protocol for Endocrine Disruption* (TiPED). In realtà, l'approccio integrato di LIFE-EDESIA si sovrappone in gran parte con i primi tre passaggi del protocollo TiPED.



8th BioDetectors Conference 2014

A cura di Daniela Meloni, Centro di Referenza Nazionale per le TSE – CEA, Centro di Referenza Nazionale Indagini Biologiche Anabolizzanti Animali – CIBA, S.C. Istopatologia e Test Rapidi, Istituto Zooprofilattico Sperimentale Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, daniela.meloni@izsto.it

Il mese scorso si è svolta a Torino, presso [l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta](#), la conferenza 8th BioDetectors 2014, organizzata dallo stesso ente ospitante in collaborazione con la piccola e media impresa (PMI) olandese [BioDetection Systems/BDS B.V.](#) Durante la conferenza, a cui hanno partecipato circa 40 ricercatori provenienti da tutta Europa e alcuni dall'Asia, sono stati principalmente proposti degli approcci tecnologici per l'individuazione di attività di interferenza endocrina in matrici alimentari e ambientali utilizzando dei sistemi basati sui cosiddetti *gene reporter assays*, di cui la BDS è una delle principali aziende a livello mondiale. La conferenza si è svolta in due mezze giornate: durante la prima si sono affrontate le tematiche della individuazione delle attività di interferenza endocrina in matrici alimentari per identificare la presenza di sostanze ad uso illecito e/o di contaminazioni ambientali negli alimenti per uso umano o animale. Diossine e sostanze diossina-simili, ormoni e trattamenti illeciti in generale sono stati gli argomenti trattati relativamente alla loro capacità di attivare meccanismi di azione mediati da recettori nucleari per gli ormoni. Proprio in tale contesto sono stati presentati dal Centro di Referenza Nazionale Indagini Biologiche Anabolizzanti Animali – CIBA i risultati della validazione secondo Decisione 657/2002 di uno dei sistemi cellula-

ri prodotti dalla BDS come metodica biologica di screening per il rilevamento dei glucocorticoidi di sintesi nelle urine bovine.

Nella seconda giornata, invece, sono state affrontate principalmente le attività di interferenza endocrina rilevabili nelle acque per uso potabile o di quelle trattate come reflui o di bacini di acque dolci (p.es. laghi). Inoltre sono state presentate le attività di ricerca relative al bio-monitoraggio in paesi asiatici quali Israele e Kuwait, all'esposizione professionale a interferenti endocrini ed, infine, al rilascio di sostanze chimiche quali i plastificanti da contenitori per alimenti per l'infanzia quali i biberon. Enfasi è stata posta sia sugli ftalati che sui bisfenoli e sulla necessità di applicare il principio di sostituzione a tali additivi delle plastiche. Tale aspetto peraltro è uno degli obiettivi di LIFE-EDESIA che è stato presentato dal Project Manager del progetto stesso. In quest'ultimo intervento, inoltre, è stata posta l'attenzione sulla distinzione tra metodiche che identificano dei meccanismi di azione degli interferenti endocrini, come i già citati *gene reporter assays*, e quelli che sono orientati ad individuare dei modi di azione, quali i cosiddetti *functional assays* proposti proprio nell'approccio *in silico-in vitro* di LIFE-EDESIA.

FPF workshop “Hazardous chemicals in food contact materials?”

A cura di Stefano Lorenzetti, Istituto Superiore di Sanità (ISS), LIFE-EDESIA project manager, stefano.lorenzetti@iss.it, life.edesia@iss.it

Si è da poco concluso il workshop organizzato dalla Food Packaging Forum (FPF) Foundation, uno stakeholder del progetto LIFE-EDESIA, dal titolo "Sostanze chimiche pericolose in materiali a contatto con gli alimenti?" tenutosi a Zurigo il 9 ottobre 2014. Il workshop, che ha visto la partecipazione di circa 80 persone provenienti dal mondo accademico, dall'industria coinvolta nella filiera produttiva del packaging alimentare, da agenzie di regolamentazione e dalle autorità di controllo, è stato aperto dalla presentazione del Prof. Thomas Backhaus, dell'Università di Göteborg in Svezia. Il Prof. Backhaus ha sottolineato come l'attuale valutazio-

ne del rischio chimico sia guidata dall'uso dei prodotti chimici invece che dalle loro proprietà chimiche. A partire da questa considerazione, ha evidenziato la poca conoscenza di come le sostanze chimiche agiscono ed interagiscono in condizioni reali, soffermandosi in particolar modo sull'importanza di effettuare valutazioni del rischio chimico basate sulla comprensione dei meccanismi e modi di azione ma soprattutto della comprensione sia degli effetti delle miscele che degli effetti a lungo termine.

Per approfondire: www.foodpackagingforum.org/news/fpf-workshop-on-hazardous-substances

Elastici colorati ritirati dal commercio: e se fossero i ciondoli?

A cura di Stefano Lorenzetti, (ISS), LIFE-EDESIA project manager, stefano.lorenzetti@iss.it, life.edesia@iss.it

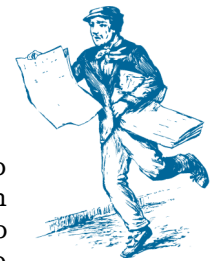
A fine settembre, un sequestro a Milano di circa 20 milioni di elastici colorati (*loom bands*) utilizzati dai bambini per fare braccialetti o collane ha posto l'attenzione sull'utilizzo di materiali di fabbrica che non rispetterebbero i regolamenti comunitari e sarebbero nocivi per la salute dei bambini. Come evidenziato dai [quotidiani italiani](#) il problema era posta dagli ftalati, plasticizzanti dal basso costo usati per rendere flessibili e resistenti le plastiche. In particolare, gli ftalati possono migrare dalla plastica ai cibi grassi (ad es., in alcune pellicole per alimenti) o direttamente sulla pelle, come nel caso degli elastici sequestrati, facilitati dal sudore. In realtà, il ritiro dal commercio sembrerebbe essere dovuto non agli elastici colorati ma ai ciondoli (*charms*) ad essi associati. Come accertato da un laboratorio di analisi indipendente, il [Birmingham Assay Office](#), i ciondoli conterrebbero fino al 50% di ftalati, superando ampiamente il limite consentito per la produzione di giocattoli per i bambini. Questa precisazione riportata dai quotidiani d'oltremarina in seguito ad un simile ritiro dal commercio di elastici colorati dello scorso agosto, non è stata però riportata dai quotidiani italiani.

NEWS

Esposizione *in utero* agli ftalati e asma in età pediatrica

Uno studio pubblicato sulla rivista "Environmental Health Perspectives" ha dimostrato come una sottopopolazione di bambini statunitensi (5-11 anni), nati da madri esposte in gravidanza a livelli più elevati di butilbenzilftalato (BBP) e di-*n*-butil ftalato (DBP), hanno avuto un aumento del rischio (72% e 78% rispettivamente) di sviluppare l'asma rispetto ai nati da madri con bassi livelli di esposizione.

Per approfondire: [Whyatt et al., EHP, 2014; 122, 1141-6.](#)



Esposizione *in utero* ai parabeni e crescita accelerata nei bambini fino ai tre anni

Una ricerca pubblicata sulla rivista "Epidemiology" ha dimostrato come l'esposizione *in utero* a diversi composti fenolici disturba l'accrescimento sia *in utero* che nei primi tre anni di vita post-natale di una coorte di 520 bambini maschi francesi (studio EDEN). In particolare, si è osservato che l'esposizione ai parabeni comportava un aumentato peso sia alla nascita che all'età di tre anni, finestra temporale di esposizione associata ad un aumentato rischio di obesità in età adulta. Invece l'antibatterico triclosan ha dimostrato un effetto ritardante sia della crescita *in utero* che a tre anni.

Per approfondire: [Philippat et al., Epidemiology 2014; 25, 625-35.](#)

Rilascio temperatura- e tempo-dipendente di bisfenolo A da bottiglie di acqua in PET

Sulla rivista "Environmental Pollution" è stato pubblicato uno studio sul rilascio di bisfenolo A (BPA) dalle bottiglie in polietilene tereftalato (PET) utilizzate per imbottigliare acqua. Lo studio ha esaminato il rilascio di BPA da bottiglie in PET di 16 marche vendute in Cina in diverse condizioni di temperatura e/o tempi di conservazione delle acque in esse imbottigliate. I risultati hanno dimostrato che il rilascio di BPA è direttamente proporzionale sia all'aumentare della temperatura di conservazione che alla durata della conservazione dell'acqua. I valori riscontrati comunque risultavano essere inferiori alla RfD.

Per approfondire: [Fan et al., Environ. Pollut. 2014; 192, 113-120.](#)

Esportazione e/o smaltimento in paesi extra-UE di plastiche vietate: il caso dei biberon

I risultati preliminari di un'indagine pilota ha messo in luce come in alcuni paesi africani (Camerun e Nigeria) sia diffusa l'importazione di biberon in policarbonato contenenti BPA che non sono più commercializzabili sia nella UE (direttiva 2011/8/UE) che in Canada, Brasile, Cina e Sudafrica. I risultati hanno mostrato una maggiore accessibilità ai biberon che non sono BPA-free, e una mancanza di informazione sui rischi per la salute in seguito alla potenzialmente diffusa esposizione dei bambini piccoli al BPA.

Per approfondire: [Frazzoli et al., Not Ist Super Sanità 2014; 27\(9\):11-13](#)

PROGRESS UPDATE DAL 1 LUGLIO 2013 AL 30 SETTEMBRE 2014

Deliverable, Milestone e Report



A1. Lista 1 preliminare di sostanze chimiche già studiate come potenziali sostituti di parabeni, bisfenoli e ftalati (15.09.13)

E1. Kick-off meeting (14.10.13)

E1. Primo Steering Committee Meeting (14.10.13)

D3. Sito web (14.10.13)

D4. Brochures in italiano e inglese (14.10.13)

D4. Installazione primo Notice board (31.12.13)

A1. Report su Lista 1 dei potenziali sostituti di parabeni, bisfenoli e ftalati (15.01.14)

D5. Meeting con rappresentanti EFSA (21.03.14)

C1. Report su Indicators of impact monitoring (31.03.14)

C1. Primo Impact monitoring report (31.03.14)

D1. Primo Dissemination plan (31.03.2014)

E1. Partnership Agreement (07.04.14)

D2. Lista Stakeholders del LIFE-EDESIA panel (11.04.14)

D4. Newsletter no.1 (11.04.14)

C1. INCEPTION REPORT

D5. Meeting (webinar) con rappresentanti ECHA (25.06.2014)

D2. Prima intervista agli stakeholders (30.06.14)

E2. Primo Monitoring report (30.06.14)

D4. Newsletter no.2 (15.07.14)

D5. Report dei seminari EFSA ed ECHA (06.08.14)

E1. Secondo Steering Committee Meeting (21.07.2014)

APPUNTAMENTI

- Plasticisers 2014 Conference, 9-10 dicembre 2014, Bruxelles
- LIFE-EDESIA workshop on "The role of *in silico* tools in supporting the application of the substitution principle", 10-11 dicembre 2014, Milano [Il programma del workshop sarà presto disponibile sul sito LIFE EDESIA](#)

CONTATTACI...Come Il BPA siamo ubiquitari



<http://www.iss.it/life>



<http://www.iss.it/life/index.php?lang=2>



life.edesia@iss.it



<https://www.facebook.com/pages/Life-Edesia/180734252116032?ref=stream>



Istituto Superiore di Sanità - Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria.
Viale Regina Elena,299 - 00161 Roma



Tel.: +39-06-49902512