SITOX INFORMA - Periodico della Società Italiana di Tossicologia - Fondata nel 1967 - Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - Codice fiscale: 96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II - Dir. Resp. Patrizia Hrelia - Anno XIV n. 2 - Novembre 2011

Cari soci

anche quest'anno sta per volgere al termine ed è quindi tempo di bilanci. Per la nostra Società è stato un anno di soddisfazioni, sia dal punto di vista scientifico, che per l'immagine acquisita sul territorio. Le risposte al questionario inviato ai Soci hanno infatti evidenziato un alto grado di soddisfazione, soprattutto dal punto di vista della qualità e della natura delle informazioni fornite. Questo è per noi tutti un forte incentivo a far sì che SITOX Informa non sia solo un mero report delle attività svolte, ma un reale mezzo di informazione scientifica sui coinvolgimenti della nostra disciplina e della nostra Società anche nei fatti della cronaca quotidiana.
In questo numero, Maura Lodovici ci racconta la cronistoria dei cetrioli spagnoli e della questione *Escherichia coli* che ha infiammato gli animi dei consumatori la scorsa estate. Marco Pivato fa luce sul mercato dei nutraceutici e sul loro ruolo in un'ottica di medicina preventiva "drug free".
Seguono, come sempre, i resoconti dei giovani Tossicologici, nostri inviati all'EUROTOX di Parigi.

Buona lettura.

Patrizia Hrelia

I cetrioli spagnoli e la questione *Escherichia coli*

Maura Lodovici
(Università degli Studi di Firenze)

26 maggio 2011. Scatta in Germania l'allarme per una epidemia da *Escherichia coli* (Ehec). L'annuncio arriva dall''Istituto di Igiene di Amburgo che ha identificato cetrioli provenienti dalla Spagna come vettori dei pericolosi agenti patogeni Ehec.
Il batterio *Escherichia coli*, che può causare sanguinamento nel tratto digerente, è infatti stato trovato in tre cetrioli provenienti dalla Spagna ed in un altro la cui origine è ancora sconosciuta. Amburgo, seconda città della Germania sembra essere il focolaio principale di questa epidemia che inizialmente ha colpito soprattutto il nord del paese. Nella città, infatti, sono 300 le persone già contagiate o che mostrano comunque sintomi della malattia. Sessantasei persone sono state ricoverate in ospedale dopo aver sviluppato la sindrome emolitica uremica (Seu).

Indice:

Cari soci - *P. Hrelia* ..... pag. 1

I cetrioli spagnoli e la questione *Escherichia coli* - *M. Lodovici* ..... pag. 1

Nutraceutica:
La salute vien mangiando - *M. Pivato* ..... pag. 3

Dai nostri inviati:

EUROTOX 2011,
Parigi, 28-31 agosto 2011
V. Galbiati ..... pag. 7
M. Pelin ..... pag. 7

Un anno di "soddisfazioni" ..... pag. 10

L'allarme è scattato per il fatto che in tutta la Germania sono stati formalmente riconosciuti 214 casi di Seu, mentre in media vengono segnalati ogni anno dai 50 ai 60 casi. I dati sono apparsi in un articolo di "Eurosurveillance" del 26 maggio 2011 ed il sistema di allerta rapido europeo (Rasff) il 27 maggio ha diramato in rete un'allerta, indicando come causa i cetrioli, pomodori e insalate (forse bio) provenienti dalla Spagna, anche se le autorità consigliano una certa prudenza su frutta e verdura in genere.

Il **27 maggio 2011** la Germania informa del problema l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come è previsto dal Regolamento Sanitario Internazionale (RSI). L'OMS dirama un comunicato sulla vicenda della Sindrome emolitica e uricemica scoppiata in Germania a causa (sembra) di una contaminazione del ceppo O 104: H4 di *Escherichia coli* presente in verdure e ortofrutticoli provenienti dalla Spagna. Le autorità sanitarie spagnole respingono le accuse, anche perchè in Spagna non si sono verificati casi di ricoveri per Seu; hanno comunque chiuso in via prudenziale due aziende agricole nei pressi di Malaga e Almeria.
A quella data le ultime notizie ufficiali parlavano di 9 vittime tra le circa mille persone colpite dalla sindrome, causata da questo ceppo di *Escherichia coli* che produce tossine in grado di superare la barriera gastrica e di attaccare i reni causando un'insufficienza renale. Inizialmente il batterio Ehec ha causato 9 morti tra Germania, Danimarca, Regno Unito, Svezia e Olanda.
La matrice alimentare dell'*E. coli*, cioè gli alimenti che trasmettono il batterio, è costituita da verdure crude, latte crudo o mal pastorizzato, acqua contaminata, carni crude o poco cotte. I bovini lo trasmettono al latte e alla carne, mentre la dispersione delle feci o l'acqua di irrigazione della verdura fa il resto. Con tempi di incubazione di 6-48 ore, il batterio è responsabile di sintomi come diarrea, dolori addominali con o senza vomito. L'anomalia è che la patologia di solito colpisce i bambini, mentre in questo caso l'86% dei ricoveri riguarda persone adulte. I sospetti delle autorità sanitarie tedesche erano a quella data focalizzati su cetrioli.
C'è da evidenziare che il ceppo di *E. coli* che ha colpito il nord della Germania, identificato con la sigla O 104: H4 (o più semplicemente 104), libera una tossina, la Verocitotossina, che agisce come un veleno. Si sviluppa nell'intestino, poi attraverso la mucosa passa nel sangue e attacca il rene provocando la sindrome emolitico-uremica, una sorta di insufficienza renale. Si tratta di un ceppo mai visto prima in Italia, e molto raramente in Europa.

Cetrioli contaminati da Escherichia coli: *scatta l'allerta europeo e inizia a scatenarsi il panico tra i consumatori.*

Il **28 maggio 2011** nei giornali italiani appare questa scritta:
Germania:
I cetrioli contaminati da *Escherichia coli* provocano nove vittime. Scatta l'allerta europeo. In Italia il Ministero della Salute tace…
In Italia, non essendo stati segnalati casi, il Ministro della Salute Ferruccio Fazio dichiarava che non c'era alcuna ragione di allarmarsi, e successivamente comunicava che i carabinieri dei Nas avevano sequestrato diverse partite di cetrioli a scopo preventivo, vale a dire, per svolgere gli esami e verificare l'eventuale presenza del batterio *Escherichia coli* O 104: H4; le analisi poi dimostreranno l'assenza di detto batterio nella verdura sequestrata.

Ma il problema superava le barriere nazionali tedesche visto che la Svezia segnalava 9 casi di sindrome emolitico-uremica, la Danimarca 4, mentre il Belgio e l'Inghilterra 1. L'aspetto curioso era che molte di queste persone erano state poco tempo prima in Germania.

1 Giugno 2011. In Germania si parla di oltre 1500 casi, più i circa 500 tra Svezia, Gran Bretagna, Olanda, Danimarca e Spagna, ma le autorità sanitarie dichiaravano che era molto difficile fare stime precise. La Russia blocca le importazioni di verdura dall'Europa e Bruxelles protesta. Vengono scagionati i cetrioli, la Spagna chiede i danni all'Unione Europea. Cresce l'allarme per il batterio dell'*Escherichia coli* e salgono a 18 il numero delle vittime, 17 in Germania e una in Svezia.

6 Giugno 2011. I morti da Ehec salgono a 22 e a questa data vengono imputati come alimenti

responsabili della trasmissione del batterio Ehec i germogli di soia crudi. La prima ipotesi che indicava i **cetrioli biologici spagnoli** sembrava plausibile perché il batterio poteva essere arrivato da una contaminazione dal letame. In realtà analisi successive hanno scagionato i cetrioli ed individuato i germogli di soia, prodotti da un'azienda biologica tedesca, come i responsabili dell'infezione.
Il Ministro della Salute Ferruccio Fazio ribadiva, giustamente, che in Italia non esisteva nessun allarme e che non aveva senso rinunciare a frutta e verdura.

Il **15 giugno** la Francia denuncia un focolaio di infezione a Bordeaux causato dallo stesso ceppo di *E. coli* riscontrato in Germania. Studi congiunti tra Agenzia europea per la sicurezza alimentare (Efsa) e il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) indicavano che una partita di germogli di fieno greco, proveniente dall'Egitto ed importato sia dalla Francia che dalla Germania, poteva rappresentare il collegamento più probabile fra i casi registrati in Francia e il precedente focolaio in Germania.

Il **6 luglio 2011** la Commissione Europea dispone il blocco fino al 31 ottobre 2011 della importazione dall'Egitto di semi di fieno greco e altri semi e ortaggi.
Il **19 Luglio** il direttore generale della Direzione Salute della Commissione europea dichiarava a Bruxelles di stare tranquilli, in quanto l'infezione da *E. coli* era ormai sotto controllo e concludeva dicendo: ''sono stati rimossi tutti i semi contaminati e i pochi casi di infezione (nella forma di *E. coli* più pericolosa) ancora presenti nella Germania del Nord sono dovuti ad una contaminazione che risale alle scorse settimane''.

Il **28 Luglio 2011** le autorità sanitarie annunciano che l'emergenza per il batterio *E. coli*, che ha ucciso più di 50 persone, è ufficialmente finita, e contemporaneamente arriva dagli Stati Uniti la notizia che il codice genetico del batterio killer è stato sequenziato.
I risultati confermano i sospetti già avanzati da alcuni studi preliminari svolti nei mesi scorsi, e cioè che il genoma della variante responsabile dell'epidemia unisce pezzi di DNA di due ceppi: l'*E. coli* enteroemorragico (Ehec) e l'*E. coli* enteroaggregativo (Eaec). Mentre il primo produce la tossina Shiga che causa i sintomi emorragici, il secondo ha la capacità di attaccarsi alle pareti intestinali. L'unione dei due sarebbe quindi alla base della gravità dell'infezione, poiché in questo caso la tossina resta più a lungo a contatto con le cellule epiteliali dell'intestino portando ad un maggiore assorbimento da parte dell'organismo con conseguenze anche fatali. Tra l'altro non subito è stato compreso che il batterio non è semplicemente resistente agli antibiotici, ma essi stessi stimolano il batterio a produrre la tossina Shiga peggiorando i sintomi.
Secondo alcuni è nell'agricoltura biologica che andrebbe individuata la causa della contaminazione da *Escherichia coli*.
L'emergenza è sicuramente finita, ma i dati certi sull'origine di questo fenomeno, che è stato trasformato, come sempre, da una cattiva informazione in un incubo per milioni di consumatori, non esistono. L'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", richiamando alla questione *E. Coli*, ha fatto sapere, per voce del direttore Silvio Garattini, che forse non è una coincidenza che il prodotto fosse biologico. Senza voler condannare nessuno, questi prodotti bio, che si giovano solo di sostanze naturali, s'arrogano meriti spesso indebiti e soddisfano più il senso etico che portare reali vantaggi alla salute.

NUTRACEUTICA: LA SALUTE VIEN MANGIANDO

Marco Pivato
(Università degli Studi di Bologna)

Una corretta alimentazione, se non sussistono specifiche patologie che penalizzano l'assorbimento, fornisce elementi, vitamine, antiossidanti, minerali, oligoelementi e tutti i nutrienti di cui ha bisogno l'organismo per le funzioni indispensabli. Stati di carenza, invece, che insistono per cause patologiche, fisiologiche o per abitudini, scorrette o meno (per esempio un'intensa attività fisica), rendono necessaria

l'integrazione della dieta con micronutrienti forniti da integratori alimentari, fitofarmaci o estratti vegetali. Non solo. L'integrazione può essere necessaria nell'ottica di prevenire una vasta serie di malattie, silenti fino all'esordio clinico, quando è più difficile o troppo tardi per intervenire: in alcuni tumori, per citare alcune delle patologie più "Costose" per la salute e in termini economici per la spesa sanitaria. In alcune malattie cronicodegenerative e multifattoriali, laddove l'esibizione dei sintomi può essere il risultato di una cascata di eventi biochimici, gli integratori alimentari possono intervenire rallentandone il corso, antagonizzando la serie di processi alla lunga nocivi. Ma l'integrazione è utile anche nel caso di malattie già manifeste, come vedremo, la cui evoluzione è controllabile o reversibile, come la celiachia. Infine daremo uno sguardo alla possibilità dell'impiego degli integratori alimentari nelle patologie psichiatriche come depressione e demenze senili. L'intento è quindi di fare un modesto compendio divulgativo sugli alimenti e sui principi attivi in essi contenuti e formulati (anche) come integratori, andando a sviluppare sempre meglio il moderno concetto di nutraceutica. Spazio verrà dato anche a un breve elenco dei dati sui consumi e sul volume d'affari relativi ai nutraceutici, integratori, estratti e altre categorie di rimedi, nondimeno alla caratterizzazione dei consumatori.

Una introduzione: gli integratori in numeri

Il 33% degli italiani compra abitualmente integratori alimentari. Nell'ultimo anno sono state vendute 131 milioni di confezioni (il 15% in più rispetto al 2008). L'87% di queste confezioni sono state vendute in farmacia, il 13% in parafarmacia e supermercati. Le categorie di integratori alimentari più consumate sono i rimedi a base di erbe (14,32%), a base di fibre (22,68%), a base di sali minerali (29,37%) e, infine, i multivitaminici (33,63%)[1]. Se un terzo degli italiani s'affida agli integratori alimentari significa che, in un anno, in particolare sono stati spesi 1,742 milioni di euro per questi prodotti (il 20% in più rispetto al 2008), e nello specifico, dal più venduto in giù: fermenti lattici, multivitaminici, dimagranti, sistemici per capelli, lassativi[2]. Queste categorie di prodotti sono le prime cinque per fatturato. Ed ecco l'identikit del consumatore di integratori, secondo un'inchiesta[3]: chi compra integratori è tipicamente una persona con buone abitudini alimentari e uno stile di vita sano, tra i 45 e i 69 anni, di cultura medio-alta.

Dalla dieta una scorpacciata di anti-radicali

Di fronte al panorama di integratori e parenti, abbiamo bisogno di guardarne meglio l'orizzonte, giacché vasta è la veduta e, soprattutto, tanti e sfumati ne sono i confini: quanto e quali principi attivi sono contenuti in alimenti, estratti, fitofarmaci, integratori? Quali e in che misura sono sensibilmente utili alla prevenzione e alla cura di stati patologici? Dunque basta "menar il can per l'aia", e focalizziamo nome e cognome delle principali molecole. Cominciamo con un esempio. È noto il sulforafane (1-Isothiocyanato-4-methylsulfinylbutane), contenuto nelle crucifere (brassicacee), tra cui broccolo, cavolo e cavolini di Bruxelles, in grado di intervenire sul ciclo cellulare, indurre apoptosi e, complessivamente, svolgere un'azione chemiopreventiva nei confronti di alcuni tipi di cellule tumorali, sopratutto su linee leucemiche. Ovviamente, e per fortuna, non è l'unico. Esiste una serie di molecole, infatti, capace a contrastare lo stress ossidativo, dovuto all'accumulo di radicali liberi, che accelera i processi di invecchiamento cellulare, deprime il sistema immunitario e, attaccando numerose molecole indispensabili per la vita, favorisce nel tempo l'insorgenza di malattie. Molecole che "tamponano" i radicali sono contenute in cibi, soprattutto di origine vegetale (si citavano le crucifere), che contegono attività antiossidante più o meno marcata. Tra le più conosciute, le vitamine A, C ed E. Sempre nella verdura, e anche nella frutta, troviamo sostanze protettive. Alimenti dal colore giallo oppure di sfumature fino all'arancione, come zucca, arancia, pesca, albicocca, nespola, pompelmo, nettarina, peperone, melone, limone, carota, clementina, mandarino, contengono betacarotene, precursore della vitamina A dall'elevata azione antiossidante. Si tratta di un pigmento di natura lipidica in grado di catturare la luce, con conseguente effetto protettivo. Poetici pigmenti, oltre che chemiopreventivi, sono le antocianine (famiglia dei flavonoidi), che,

Nota 1:
Aiipa Astra Ricerche

Nota 2:
Feder Salus e Ac Nielsen.

Nota 3:
Quotidiano Nazionale, p. 34-35. 17/10/2011

a seconda del pH del mezzo in cui si trovano, passano dall'intenso colore delle arance rosse di Sicilia al blu elettrico di cui è ricco, per esempio, il fiordaliso. In fine aggiungiamo altri flavonoidi, le catechine del té verde (dalla *Camellia sinensis*) e il ribes (*Ribes nigrum*) dall'elevato contenuto in vitamina C.

Non solo antiossidanti

La vitamina C non solo "spegne" i radicali, come spiega il Professor Giorgio Cantelli Forti dell'Alma Mater, Università di Bologna: «L'apporto di vitamina C migliora il funzionamento del sistema immunitario e la sintesi di collagene e, a sua volta, il collagene rinforza i vasi sanguigni, la pelle, i muscoli e le ossa». Le stesse vitamine svolgono, quindi, altri compiti necessari: «Le vitamine A ed E – continua Cantelli Forti – combattono il deposito di grassi sulle arterie, riducendo il rischio di trombi». Tuttavia un elogio di vitamine e integratori che si possono trovare in farmacia va responsabilmente bilanciato dall'avvertenza con cui abbiamo cominciato questo intervento: *«Omnia venenum sunt: nec sine veneno quicquam existit. Dosis sola facit, ut venenum non fit»*[4]. In sintesi: «È la dose a fare il veleno», veccchio adagio del padre dell'antica tossicologia, Paracelso, ma ancora valido. Ecco perché l'assunzione dei principi attivi di cui sopra va ponderata, e se non si conosce la giusta dose può essere accolto il suggerimento di Gioacchino Calapai, farmacologo all'Università di Messina, reduce dal recente congresso di successo con la Società Italiana di Farmacologia, a Bologna, dove ha presentato la relazione «Herbal medicines: food or drugs?». Sugli integratori alimentari: «non si può propagandare una proprietà terapeutica, ma solo indicazioni nutrizionali – spiega Calapai – e un buon modo per non incorrere in ipervitaminosi è proprio quello dell'assunzione di estratti che, come tali, contengono meno principio attivo della compressa o capsula di integratore, assicurando lo stesso l'apporto del principio attivo ma attenuandone eventuali effetti di sovradosaggio». Le erbe medicinali si pongono così in mezzo, o meglio, a cavallo, delle categorie di alimenti e farmaci. Ad oggi abbiamo estratti, tinture, succhi e infusi, «con la differenza che però non vi si trovano i principi attivi isolati». Esiste quindi una differenza quali-quantitativa tra integratori ed erbe medicinali. È stata indicata la data del primo maggio 2011 per l'entrata a regime di una normativa UE che ne disciplina l'utilizzo, la produzione, la trasformazione e la commercializzazione. In particolare, secondo la direttiva 2004/24/CE[5], entro sette anni i prodotti vegetali classificati come «medicinali vegetali tradizionali» (Herbal Medicinal Drug) devono adeguarsi a uno specifico iter registrativo. La Direttiva europea 2004/24/CE, oltre a definire le caratteristiche di una nuova categoria di prodotti chiamati appunto «medicinali vegetali tradizionali», si propone di favorire una speciale procedura semplificata per la loro registrazione e di armonizzare a livello comunitario le differenze esistenti tra le disposizioni dei singoli stati membri riguardo i medicinali tradizionali. Tutto questo per ovviare eventuali discriminazioni di concorrenza tra i produttori e tutelare la salute pubblica. «Non si sa bene quanto durerà questa situazione – commenta Calapai – ma il significato è che verrà chiesto di provare scientificamente quello che viene impresso sull'etichetta».

Il caso, 1: integratori in psichiatria

Studiando la cultura popolare, e dunque sfogliando la letteratura a disposizione, relativa ai costumi e alla storia della medicina "fai da te", vi si trova un serbatoio di rimedi – alcuni ancora validi altri da stregoneria vera e propria – che mostrano comunque l'attenzione delle società alla farmacologia: tamponare le punture d'ape con la cipolla, l'imposizione della fede d'oro sull'orzaiolo, il fosforo del pesce per aumentare l'intelligenza. E proprio quest'ultima regola ha un fondo di verità. «Non credo al fosforo come elemento alchemico in soccorso alle capacità cognitive – sorride Claudio Mencacci, direttore del Dipartimento di Neuroscienze del Fatebenefratelli di Milano –, tuttavia è vero che il consumo di pesce, e degli integratori a base di alcuni principi attivi in essi contenuti, ha davvero un ruolo nella psichiatria». E spiega: «Gli omega-3 sono componenti alimentari capaci di stabilizzare la membrana cellulare, dando un importante contributo negli stati depressivi, nella cura e nella prevenzione, facilitando la trasmissione

Nota 4:
«Tutto è veleno, e nulla esiste senza veleno. Solo la dose fa in modo che il veleno non faccia effetto». Opera omnia medico-chemico-chirurgica, 3 voll., Genf 1658, p. 254. P. A. T. B. Von Hohenheim, detto Paracelsus.

Nota 5:
Direttiva 2004/24/CE: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32004L0024:IT:HTML

degli neurormoni. Inoltre abbassano i livelli di acido arachidonico, che stimola l'infiammazione mediata da citochine e interleuchine a cascata». Anche la mente, le cui patologie hanno cause ancora per certi versi misteriose, beneficia, quindi, della dieta e dell'integrazione secondo la buona pratica. Non solo. Anche il decadimento, con l'età, delle facoltà cognitive si può provare a contrastare con l'integrazione alimentare: «Fu scoperto quando la pellagra, causata proprio da un deficit delle vitamine del gruppo B, era endemica. In quegli anni in cui la malnutrizione era molto diffusa, la psichiatria scoprì di avere un ruolo in quella che oggi chiamiamo nutraceutica. Oggi, infatti, sappiamo che i bioflavonoidi, come la vitamina P, sono degli antipellagra». Inoltre, integrare la dieta con buon senso aiuta anche la memoria: «La vitamina E – conlude lo psichiatra – migliora la microcircolazione cerebrale, riducendo la viscosità sanguigna, elemento a beneficio delle demenze e quindi a beneficio della memoria».

Il caso, 2: integratori nella celiachia

«Lo sapevate che la celiachia è un "regalo" degli americani?». C'è abbastanza colore nel racconto della professoressa Silvana Hrelia, biochimica della nutrizione alla Facoltà di Farmacia dell'Alma Mater, da scrivere una sceneggiatura. Ed elementi preziosi, che nell'ambito di un'alleanza tra studenti e insegnanti – e aggiungeremmo il pubblico generico – risulta un'eccezionale formula didattica: «Nel dopoguerra, al tempo in cui fu istituito, secondo il suggerimento dell'allora segretario di Stato americano, il piano di aiuti alimentari all'Europa dal presidente Harry Truman, furono importate specie di cereali nuove per le nostre longitudini, contenenti glutine in quantità molto superiore a quella che un europeo era abituato ad assorbire con la dieta». Esistono quindi, evidentemente, individui più tolleranti a un eccesso di glutine in pasta e pane derivato dal grano, che non si ammalano di celiachia, e altri individui che nella stessa situazione sviluppano invece l'entoropatia da glutine. Infatti, «la celiachia – riprende Hrelia – ha una componente famigliare». La malattia è dovuta ad una risposta anticorpale abnorme che causa l'atrofia dei villi intestinali riducendo progressivamente la capacità di assorbimento dei nutrienti. Le conseguenze non si limitano qui, purtroppo. «Anticorpi riducono la funzione tiroidea, quella ovarica e attaccano la cute, con i rischi che derivano: malnutrizione, anemia, osteopenia...». Dunque quale può essere il contributo dell'integrazione nella celiachia? «L'assuzione di ferro, calcio, vitamine del gruppo B, tra cui acido folico e B12, oltre alla vitamina B unitamente all'esposizione solare, indispensabile all'attivazione, possono venire in aiuto: l'integrazione può portare alla normalizzazione del plasma, se la celiachia è diagnosticata precocemente». L'astensione completa dal glutine riporta l'intestino a una normalizzazione, con la ricrescita dei villi. La celiachia è dunque una malattia reversibile. «Tuttavia – consiglia Hrelia – è preferibile un tipo di integrazione ciclica, per esempio della durata di trenta giorni».

La nutraceutica: una scienza giovane e complessa che si muove negli ambiti della medicina preventiva.

Conclusione

Come abbiamo visto la nutraceutica è una scienza complessa e giovane, tuttavia, alla luce delle evidenze, anche provvidenziale, dal momento che la dieta – prendendo in prestito un vecchio slogan – «toglie il medico di torno». Il primo testo, pioniere di questa scienza, è certamente *Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva*, a cura di Claudio Borghi, ordinario di Medicina Interna all'Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, autore di più di seicento pubblicazioni integrali inerenti la medicina interna con particolare riferimento alla medicina preventiva, e Arrigo Cicero, farmacologo clinico, responsabile regionale della Società Italiana di Nutraceutica, autore di più di trecento pubblicazioni integrali inerenti la Medicina Interna con particolare riferimento alla terapia nutrizionale e farmacologica. *Nutraceutici e alimenti funzionali in medicina preventiva* è un progetto che si avvale di un robusto comitato scientifico, che include anche la Facoltà di Farmacia dell'Alma Mater. Sito web: www.nutraceuticalsnews.net.

Dai nostri inviati: EUROTOX 2011

PARIGI, 28-31 AGOSTO 2011

Valentina Galbiati
(Università degli Studi di Milano)

PARIGI - Percorrendo l'intera *Avenue des Champs-Élysée* e oltrepassando *l'Arc de Triomphe de l'Étoile* si arriva all'imponente Palazzo dei Congressi, che dal 28 al 31 agosto ha ospitato l'EUROTOX 2011. Per quattro giorni la *Ville Lumière* ha dato spazio a tossicologi di tutto il mondo. Congresso innovativo, con presentazioni scientifiche che hanno ricoperto un ampio spettro di argomenti, dalle novità in campo tossicologico fino agli ultimi sviluppo nel ramo regolatorio. Il congresso, dedicato a *"Safety evaluation: a translational science",* è stato il forum ideale per la ricerca tossicologica, per un incontro e scambio di informazioni scientifiche da tutto il mondo e anche per scambi culturali. L'EUROTOX 2011 ha proposto 750 poster, 14 simposi, 14 workshops, 4 corsi di educazione continua, 4 letture plenarie ed un dibattito SOT/EUR, rendendo il programma estremamente stimolante ed interessante. La disposizione interna del Palazzo dei Congressi ha, inoltre, permesso un'ampia zona riservata agli espositori di compagnie chimiche, farmaceutiche e biotecnologiche. Il congresso ha avuto inizio con una cerimonia d'apertura nell'affascinante Amphitheater bleu, durante la quale la Presidente EUROTOX in carica, Nancy Claude, ha presentato diversi dati riguardanti i partecipanti al congresso e gli argomenti trattati durante lo stesso, sottoforma di statistica. La giornata successiva si è aperta con due simposi, uno dedicato alle strategie non cliniche per l'esplorazione dei trials clinici e l'altro intitolato *"Evaluating potential adverse epigenetic effects of chemicals: possibilities and pitfalls"*, durante il quale sono stati trattati argomenti che hanno spaziato dall'epigenetica all'epigenomica, passando attraverso il genomic imprinting. La mattinata ha previsto anche un interessante workshop sull'immunotossicologia, durante il quale esponenti di spicco dell'immunotossicologia hanno esposto diversi aspetti della materia, illustrando il ruolo dei segnali di pericolo nelle allergie indotte da sostanze chimiche. Nel dettaglio, sono stati affrontati il tema della sensibilizzazione dal punto di vista puramente chimico, il tema delle citochine pro-infiammatorie e del loro ruolo nel fenomeno dell'ipersensibilità da contatto e delle nuove importanti tematiche riguardo l'immunotossicologia dei farmaci. La giornata ha offerto, inoltre, workshop su TRISK – Training of risk assessors in Europe e Integrating safety pharmacology in the design of regulatory toxicology studies. Martedì 30 agosto ha visto come protagonista i due Satellite symposium intitolati "*Challanges in toxicological interpretation: the pivotal role of experience"* e *"Low calorie sweetners safety and risk communication"*.

Io ho deciso di seguire con molto piacere il simposio pomeridiano intitolato "*Skin as the target organ"*, durante il quale si è parlato della valutazione dell'esposizione e della sicurezza dei prodotti che vengono a contatto con la cute nell'uomo, di metodi alternativi per il riconoscimento della tossicità cutanea, delle strategie *in vitro* per la valutazione del danno e dello stress indotti dalla luce sulla pelle e quindi un'interessante disquisizione su fototossicità, fotosensibilizzazione e fotogenotossicità e se considerare tutti questi fenomeni come sinonimi o eventi differenti, ed ancora, l'uso e la sicurezza delle nanotecnologie nei prodotti destinati alla cura personale e quindi nell'ambito della cosmetica. La giornata conclusiva ha proposto altrettanti argomenti d'interesse tossicologico quali clinical toxicology, in vitro toxicology, sicurezza e rischi delle nanotecnologie, food safety e environmental safety. La cerimonia di chiusura ha dato merito ad alcuni poster, risultati vittoriosi di borse di studio, e ha dato spazio all'allegorica presentazione, in tipici costumi svedesi, dell'Eurotox 2012 che si terrà a Stoccolma. Quindi, *au revoir Paris* e *välkommen till Stockholm!*

Marco Pelin
(Università degli Studi di Trieste)

Con sullo sfondo il profilo dei grattacieli del quartiere finanziario "La Défense", il Palais Des Congres è stata la perfetta cornice del 47° Congresso della Società Europea di Tossicologia

(EUROTOX) tenutosi a Parigi dal 28 al 31 Agosto 2011.

Mai come prima – nemmeno nell'edizione del Congresso IUTOX tenutasi a Barcellona lo scorso anno – ho visto tanti esperti nei più svariati campi della tossicologia in una stessa stanza. Il carattere formale ed importante del congresso lo si è subito colto in occasione della cerimonia d'apertura, seguita con grande attenzione da un grosso pubblico di esperti, studenti, professori e ricercatori provenienti non solo dall'Europa, ma anche da diversi paesi del resto del mondo. Durante la cerimonia una brillante presentazione di David Kirkland (UK), relativa allo sviluppo degli studi genetici in ambito tossicologico, ha fatto da perfetto preludio al congresso. La genetica, in tutte le sue sfaccettature, infatti, è stata uno degli argomenti diversamente trattati durante tutta la durata del congresso. Di genetica si è discusso durante la lecture di Gary M. Williams (USA), parlando degli elementi discordanti e quelli concordanti tra modelli animali ed umani nello studio della carcinogenesi epatica. L'argomento è stato ripreso anche da Gwendoline Nauwelaers (Francia), parlando di formazione di addotti al DNA in seguito all'esposizione ad ammine eterocicliche aromatiche e ad altre sostanze cancerogene presenti nel fumo di tabacco. Confrontando la formazione di questi addotti in epatociti umani con quella in epatociti di ratto, è però emerso che nei primi la formazione è di circa 100 volte maggiore, permettendo di ipotizzare che il modello murino, ampliamente utilizzato per test di carcinogenesi, potrebbe sottovalutare significativamente il potenziale genotossico epatico di tali sostanze nell'uomo.

FOTO 1

FOTO 1:
Da sinistra:
Prof. Ruth Roberts nuovo Presidente EUROTOX,
Dr. Sibel Ozden University of Istanbul (Turkey) vincitrice del premio SITOX Young Scientists Award,
Prof. Marina Marinovich Presidente SITOX
Dr. Nancy Claude attuale Presidente EUROTOX.

Il fumo chiaramente non rappresenta il solo problema legato alla cancerogenesi. Nell'era del "nano" dove pesticidi e nanomateriali sono spesso causa di danni genetici ad oggi ancora non completamente studiati, era naturale che un'intera sessione venisse dedicata alla genotossicità di queste sostanze. Ovviamente la rilevanza di tali argomenti ha fatto sì che ad essi venissero dedicate delle sessioni *ad hoc*. I simposi relativi alle nuove metodologie atte a valutare i rischi dovuti all'esposizione cronica a pesticidi e quello relativo alla tossicologia dei nanomateriali (dove si è spaziato dai sistemi di *drug delivery* alle infiammazioni polmonari indotte da nanoparticelle di carbonio) sono infatti stati ampliamente seguiti. Ma il problema principale è forse la genotossicità che sta dietro all'esposizione cronica di queste sostanze, come è emerso dalla comunicazione di Christiane Beer (Danimarca) relativamente alla genotossicità di nanoparticelle d'argento. Come ha infatti spiegato Carla Costa (Portogallo), una vasta gamma di prodotti chimici noti per essere privi di tossicità acuta, come ad esempio una serie di pesticidi in diverse composizioni, è attualmente utilizzata nel settore agricolo. Tuttavia, gli effetti per la salute umana come risultato di un'esposizione cronica a bassi livelli non sono ancora del tutto chiari. La metodologia per la determinazione di micronuclei in linfociti è ben consolidata, ed ha fornito dati che dimostrano una correlazione ad aumentato rischio di sviluppo del cancro. Le nanoparticelle, come detto precedentemente, presentano anch'esse un notevole potenziale genotossico. Un possibile meccanismo è stato ipotizzato da Marie Carrière (Francia): i danni genetici indotti da nanoparticelle quali TiO2 possono essere associati ad un marcato danno al DNA dovuto ad una minor efficienza dei meccanismi di riparo del DNA stesso. Tuttavia, parlando di genetica, bisogna non dimenticare il per nulla trascurabile ruolo svolto dall'epigenetica, a cui è stato dedicato un intero simposio,

elegantemente introdotto dalla comunicazione di Jay Goodman (USA), inerente i legami ed i punti in comune tra epigenetica e tossicologia.

Ma la domanda che può sorgere spontanea è: sono solo pesticidi, sostanze chimiche e nanomateriali i responsabili di eventuali danni genetici nella popolazione a causa della loro non completa caratterizzazione tossicologica? Dal congresso è ampliamente emerso che l'attenzione deve essere posta a 360 gradi. Un intero simposio è stato infatti dedicato alle sostanze naturali con carattere mutageno presenti in alimenti e fitoterapici. In tal senso sono stati proposti sia degli esempi (come quello inerente alle furocumarine presenti in alimenti e farmaci fornito da Dieter Schrenk, Germania) che aspetti regolamentatori, parlando delle applicazioni del cosiddetto "Margin of Exposure" (Diane Benford, UK).

Come detto durante il congresso si è dato ampio spazio alla tossicologia dei nano materiali, pesticidi e sostanze chimiche, si è ampliamente parlato di prodotti naturali, fitoterapici e contaminanti presenti negli alimenti e, *dulcis in fundo*, non poteva che mancare un capitolo relativo alla cosmesi. Discutendo di prodotti cosmetici, appare lapalissiano parlare anche di pelle: "Skin as a target organ" è stato un simposio molto seguito non solo perché di estremo interesse, ma anche per l'approccio multidisciplinare che andava dal *risk assessment* ai metodi di *detection* di sostanze dermotossiche, passando per argomenti quali la sensibilizzazione, i danni solari (*photodamage*) e quindi quelli fotogenetici.

Quello della valutazione tossicologica dei prodotti cosmetici è ancora un campo estremamente aperto, sia per l'incompletezza dei dati finora raccolti nonché per le contraddizioni di alcuni di essi. Come è emerso dalla comunicazione di Barbara Hall (UK), sono necessari degli studi approfonditi sulla valutazione della quantità di prodotti cosmetici usati nel mondo, in modo da ottenere un'idea dell'esposizione umana e quindi del loro potere tossicologico. In tal senso, gli ultimi studi risalgono infatti agli anni '90. Ciò che è emerso è anche la necessità di studi demografici di tipo probabilistico per avere una caratterizzazione più reale dell'esposizione media ai cosmetici per ogni singolo paese dell'Unione Europea. Nuove tecniche sono d'altronde richieste anche per la valutazione del *risk assessment* che richiede nuovi modelli *in vitro*. Alcuni esempi di questi studi sono quelli relativi alla *skin sensitization* (Pierre Aeby, Svizzera) o gli studi sullo stress ossidativo a livello cutaneo per caratterizzare danni di tipo infiammatorio (dovuti a ossidazione lipidica), genotossico (interazione tra specie reattive dell'ossigeno e DNA), allergico (ossidazione delle proteine) o apoptotico (danni a carico del mitocondrio), come chiaramente spiegato da Laurent Marrot (Francia). Un grosso problema che bisogna affrontare è la contraddizione di alcuni dati sperimentali, come evidenziato da Gerhard Nohynek (Francia), secondo il quale bisogna far chiarezza su alcuni punti, quale ad esempio la penetrazione delle nanoparticelle (TiO_2 piuttosto che ZnO o Quantum Dots) attraverso la pelle. Dicendo chiaramente che le nanoparticelle non sono in grado di permeare la pelle, Nohynek ha sostenuto che esistono numerosi artefatti sperimentali in tal senso. Ad esempio, l'accumulo nel follicolo pilifero non è da considerarsi penetrazione cutanea e le nanoparticelle che col tempo possono essere rilasciate da alcune protesi non diffondono nell'organismo, ma restano nel tessuto di provenienza.

Nel suo complesso, il congresso è stata un'ottima occasione per capire dove e come indirizzare le ricerche tossicologiche del XXI secolo e un ottimo

FOTO 2:
Da sinistra:
Dr. Sebastien Antherieu vincitore del premio Gerhard Zbindern Young Scientists Award,
Dr. Sibel Ozden University of Istanbul (Turkey) vincitrice del premio SITOX Young Scientists Award,
Prof. Marina Marinovich Presidente SITOX,
Dr. Nancy Claude attuale Presidente EUROTOX,
Ruth Roberts nuovo Presidente EUROTOX.

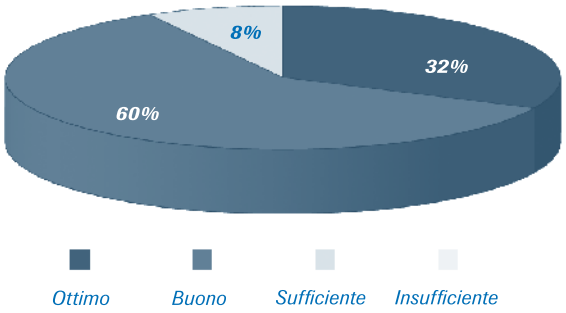
FOTO 2

modo per comprendere quali saranno le nuove frontiere della tossicologia
È stato entusiasmante vedere molti esperti nei diversi settori della tossicologia interagire tra di loro e scambiarsi opinioni, nonché la volontà di giovani studenti di apprendere ed imparare.

UN ANNO DI "SODDISFAZIONI"

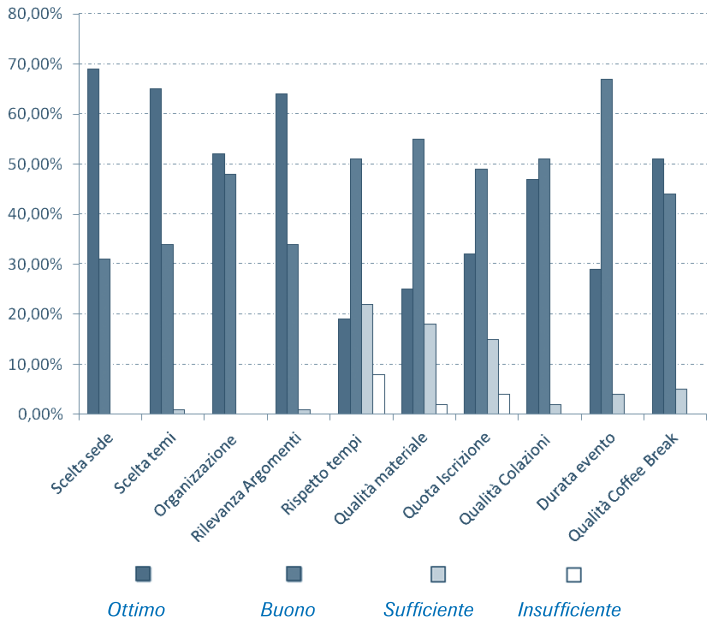
La Società Italiana di Tossicologia, società scientifica certificata ISO 9001 dal 2005, per effettuare la valutazione del grado di soddisfazione dei propri "clienti" – nello specifico i soci ordinari ed i partecipanti a convegni, corsi e seminari – si è dotata, nel tempo, di strumenti di analisi quali la raccolta e la gestione dei "Reclami" pervenuti e dei questionari di valutazione che vengono somministrati durante gli eventi.
In particolare, il dato "Numero di reclami per anno" indica una tendenza stazionaria negli ultimi 4 anni (2008-2011) con una media di 4 reclami per anno.
Molti, invece, sono stati i questionari somministrati negli anni, partendo dal "Modulo di soddisfazione del cliente", inviato annualmente a tutti i soci SITOX (media di restituzione per gli ultimi 4 anni = 15,63%), fino ai questionari relativi agli eventi SITOX, consegnati a tutti i partecipanti ed immediatamente restituiti a fine corso, con una percentuale media di restituzione per l'anno 2010 pari al 68%.
Le risposte al questionario inviato ai soci sono sostanzialmente positive, con risultati che evidenziano una prevalenza di giudizi "buono" ed "ottimo", soprattutto in merito all'immagine acquisita dalla SITOX ed alla qualità ed alla natura delle informazioni fornite ai soci. Anche i rapporti con la segreteria e la qualità dei servizi resi durante i convegni sono giudicati positivamente con una leggera prevalenza di giudizio "ottimo".
Nei questionari, i dati negativi sono relativi alle informazioni contenute nel sito web. Il sito della SITOX contiene informazioni sommarie, a causa probabilmente della scarsa richiesta, da parte dei soci, di pubblicare dati, informazioni, notizie; inoltre, il sito avrebbe bisogno di un restyling, sia dal punto di vista grafico, sia dal punto di vista delle informazioni che dovrebbero essere aggiornate continuamente.
Rileviamo dati poco soddisfacenti anche per quanto riguarda le borse di studio ed un insufficiente per quanto riguarda la tempestività nell'invio delle notizie di interesse ai soci.

Fig. 1



In generale, la soddisfazione globale del socio (Fig. 1) è ritenuta a prevalenza buona, con un piccolo decremento rispetto ai moduli pervenuti nel 2009 e nel 2010.

Fig. 2



Per quanto riguarda i corsi, i congressi ed i seminari, in generale per l'anno 2010, gli aspetti che vengono maggiormente apprezzati sono

Fig. 1
Soddisfazione globale del socio SITOX, anno 2010.

Fig. 2
Dati di soddisfazione del partecipante relativi al corso "Antidotes in Depth 2010", Pavia, 30 settembre 2010.

la scelta della sede, la scelta dei temi affidati ai relatori e l'organizzazione dell'evento stesso. Gli aspetti invece ancora da migliorare e che spesso ricevono una, seppur piccola, percentuale di giudizi negativi, riguardano generalmente il rispetto dei tempi da parte dei moderatori/relatori, che spesso vede anche il 15% di insufficienze, la qualità del materiale fornito e la quota di iscrizione.
Nonostante qualche giudizio negativo, la soddisfazione globale degli eventi risulta prevalentemente buona (Fig. 2 e Fig. 3).

Fig. 3

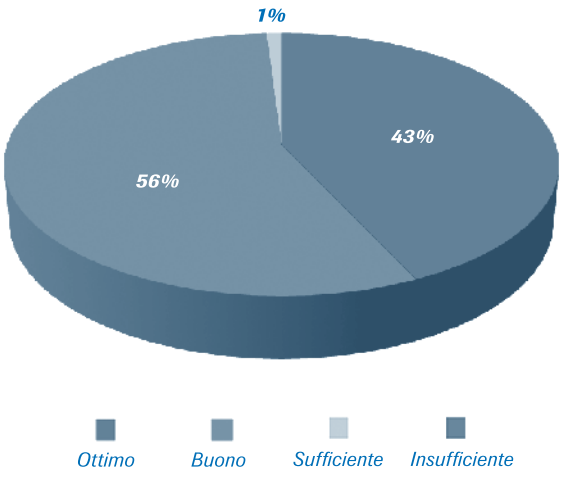
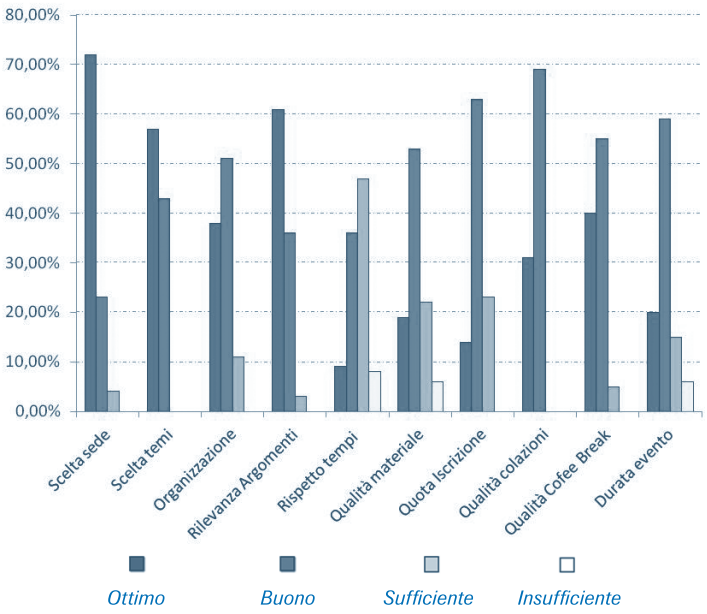


Fig. 4



Anche l'inizio del 2011 è stato positivo.
Si riportano di seguito (Fig. 4), a titolo di esempio, i risultati del primo corso ECM dell'anno, che si è svolto a Imola (BO) il giorno 12 marzo 2011, dal titolo "Intossicazioni da Biotossine algali".

A fronte di buoni e ottimi risultati per la maggior parte dei giudizi richiesti, soprattutto in merito alla scelta della sede, alla scelta dei temi trattati, all'organizzazione ed alla rilevanza degli argomenti, che delineano quindi un'efficacia del corso in termini formativi e gestionali, emerge che i partecipanti non hanno apprezzato la durata dell'evento ritenuta troppo breve (15% dei risultati sufficienti e 6% insufficienti) rispetto alle tematiche trattate.
I partecipanti avrebbero anche gradito il rispetto dei tempi assegnati (8% dei risultati insufficienti e 47% sufficienti), di ricevere copia delle presentazioni dei relatori (per qualità del materiale fornito, abbiamo 22% dei risultati sufficienti e 6% insufficienti) e che fosse predisposta una sessione dedicata alla biotossine algali di acqua dolce.

La soddisfazione globale è risultata comunque buona, come si può evidenziare dal grafico riportato in Fig. 5.

Fig. 5

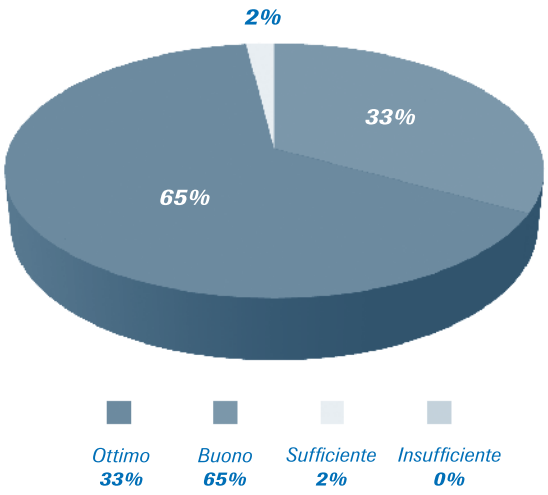


Fig. 3
Soddisfazione globale del partecipante relativa al corso "Antidotes in Depth 2010", Pavia, 30 settembre 2010

Fig. 4
Dati di soddisfazione del partecipante, relativi al corso "Intossicazioni da biotossine algali", Imola (BO), 12 marzo 2011.

Fig. 5
Soddisfazione globale del partecipante relativa al corso "Intossicazioni da biotossine algali", Imola (BO), 12 marzo 2011.

16° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

La Tossicologia nell'era della globalizzazione: sicurezza d'uso e nuovi mercati.

21 - 23 MARZO 2012
GIARDINI NAXOS

SITOX INFORMA - Periodico della Società Italiana di Tossicologia Fondata nel 1967
Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376 - C.F.: 96330980580
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 3512 pag. 606 vol. II

Anno XIII n. 2 - Novembre 2011

Direttore Responsabile Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Gioacchino Calapai, Maura Lodovici, Marco Pivato, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro
Segreteria Editoriale: Ida Ceserani

CONSIGLIO DIRETTIVO
Presidente: Marina Marinovich
Presidente eletto: Carlo Locatelli

Consiglieri: Gioacchino Calapai, Corrado Galli, Patrizia Hrelia, Maura Lodovici, Emanuela Testai, Aurelia Tubaro
Segretario: Giuseppe Malinverno
Past President: Giorgio Cantelli Forti

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32- 20131 Milano - Tel 02-29520311– Fax 02-29520179 – E-mail: sitox@comm2000.it - Sito Internet: http://www.sitox.org

Impaginazione e stampa: RB stampa e grafica - Torino

SITOX Informa - Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97
Tariffa Associazioni senza Fini di Lucro: "Poste italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento Postale D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n 46) Art. 1, comma 2 e 3 CB-NO/TORINO - ANNO 2010 N 1
Abilitazione n CB-NO02 15/2010 del 02/02/2010