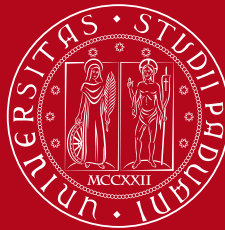


1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Webinar SITOX
12 aprile 2021

Caso studio: Glifosate

Angelo Moretto

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e
Sanità Pubblica

Sommario

Caratteristiche tossicologiche del glifosate

Cancerogenicità del glifosate, le dissonanti conclusioni IARC

Le conseguenze nefaste dell'uso della classificazione per la gestione del rischio

2015 (March), IARC: glyphosate is **probably** carcinogenic (group 2A)

2015 (November), EFSA: glyphosate is **unlikely** to pose a carcinogenic hazard to humans and the evidence **does not support** classification with regard to its carcinogenic potential

2016 FAO/WHO JMPR: glyphosate is **unlikely** to be carcinogenic

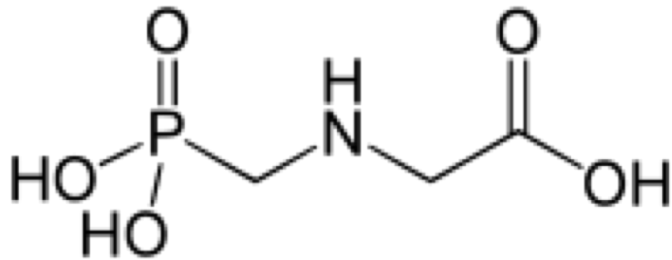
2017 EChA: glyphosate **did not** meet the criteria to classify glyphosate as a carcinogen

2020 EPA: glyphosate is **not likely** to be carcinogenic to humans

... and many other national bodies reached similar conclusions

glyphosate

- *N*-(phosphonomethyl)glycine



Inibitore della 3-fosfoshikimato 1-carbossiviniltransferasi (EPSP sintasi)
Enzima non presente nei mammiferi

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

- È assorbito il 20-30%;
- È eliminato rapidamente come tale nelle urine.

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

(da EFSA, FAO/WHO JMPR, EPA etc.)

- Ha bassa tossicità acuta;
- Non è irritante per la cute;
- È irritante per la mucosa oculare;
- Non è sensibilizzante;
- Non è neurotossico;
- Non è immunotossico;
- Non causa tossicità riproduttiva
- Non interferisce con il sistema endocrino

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

- Non causa tossicità riproduttiva (7 studi). Massima dose testata: 1.983 mg/kg pc al giorno (circa 140 gr per una persona di 70 kg);
- Non causa malformazioni (11 studi). Massima dose testata: 3.500 mg/kg pc al giorno;
- Non causa alterazioni degli organi che sono controllati dal sistema endocrino (estrogeni, androgeni e ormoni tiroidei)

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

(da EFSA, FAO/WHO JMPR, EPA etc.)

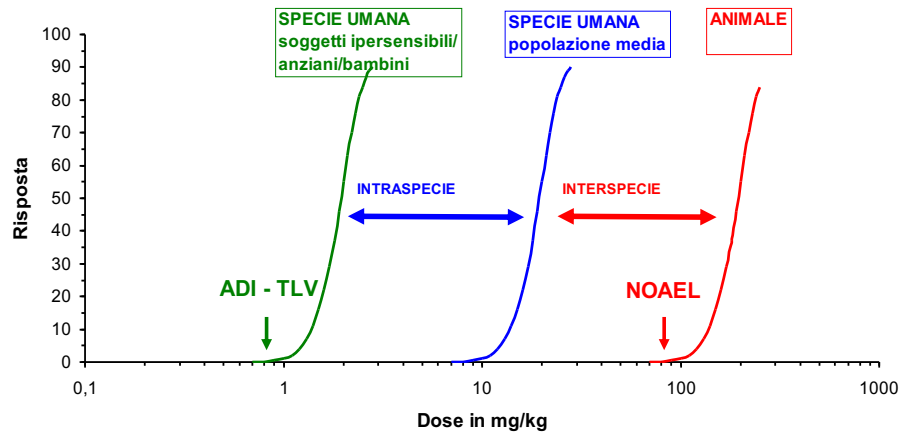
- Provoca disturbi gastro-intestinali:
 - ipertrofia delle ghiandole salivari
 - legata all'irritazione delle mucose per il pH acido della soluzione di glifosate
 - Alla dose di **500 mg/kg** pc al giorno (**35 gr al giorno per un adulto di 70 kg**).

Limiti stabiliti per il glifosate

FAO/WHO JMPR (2016)/EFSA (2015):

- ADI (acceptable daily intake):
 - JMPR: 0-1 mg/kg
 - EFSA: 0-0.5 mg/kg
- ARfD (acute reference dose) (JMPR e EFSA):
 - non necessaria
- AOEL (per l'operatore agricolo) (EFSA):
 - 0.1 mg/kg

curva dose-risposta: dall'animale all'uomo



Esposizione stimata a glifosate

FAO/WHO JMPR

Dallo 0 (zero) all'1 (uno)%
dell'ADI per il consumatore

EFSA

Fino a un massimo del 28% (trattore) o 32% (a
mano) dell'AOEL per l'operatore agricolo

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

(da EFSA, FAO/WHO JMPR, EPA etc.)

- Non è cancerogeno in topi (7 studi) e ratti (10 studi) trattati con diete che contenevano fino al **5%** di glifosate:
 - corrispondenti a una dose giornaliera per un uomo di 70 kg di circa 500 grammi
 - il LMR per il glifosate è fissato da EFSA fino allo **0.002%**;
 - Il più elevato livello trovato nella pasta: 0,3 mg per kg, ossia **0.00003%**

Non è cancerogeno in topi (7 studi)*

* Solo FAO/WHO JMPR dichiarava una qualche incertezza:

«(The Meeting) could not exclude the possibility that it (glyphosate) is carcinogenic in mice at very high doses.»

«The Meeting concluded that there is some indication, by a trend test, and not by pairwise comparison, of induction of kidney adenomas in male mice in four out of seven studies. The Meeting noted that the increases were marginal and occurred at the **highest dose** only and that other studies that used appreciably higher doses did not find any excess. However, the Meeting noted that kidney adenomas are uncommon in male mice.»

(JMPR May 2016 Report).

Highest doses = 1 – 4 % nella dieta

Glifosate: caratteristiche tossicologiche

(da EFSA, FAO/WHO JMPR, EPA etc.)

- Non è genotossico in seguito ad ingestione con la dieta (oltre 100 studi in totale);
- Non vi è evidenza epidemiologica di aumento di rischio per neoplasia negli esposti a prodotti commerciali a base di glifosate.

Perché le conclusioni IARC differiscono da quelle di 17 enti governativi o sovranazionali?

«evidenza sufficiente negli studi sugli animali»

- IARC non valuta gli studi non disponibili pubblicamente
- IARC non valuta tutti gli studi tossicologici disponibili, ma solo quelli direttamente collegati alla cancerogenesi
- IARC non distingue fra principio attivo e prodotto commerciale

Studi non pubblicati

- Sono studi di proprietà dei produttori
- Devono essere obbligatoriamente eseguiti
- Sono condotti secondo criteri internazionalmente accettati (GLP e QA)
- I valutatori hanno accesso a tutti i dati grezzi e non solo agli indicatori sintetici (media, etc)

Studi valutati da IARC

- IARC ha valutato 6 studi di cancerogenesi contro 17 valutati da JMPR;
- IARC ha apparentemente avuto accesso solo ai riassunti degli studi, preparati da JMPR o EPA, talora male interpretandone le conclusioni.

IARC, 2015: «evidenza limitata sull'uomo... associazione positiva per linfoma non-Hodgkin»

Cancer Causes & Control (2021) 32:409–414
<https://doi.org/10.1007/s10552-020-01387-w>

BRIEF REPORT

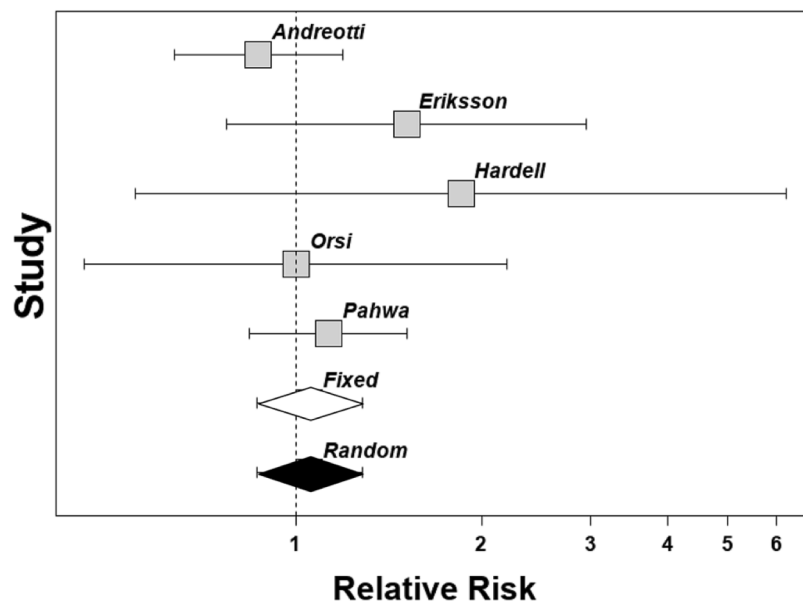


On recent meta-analyses of exposure to glyphosate and risk of non-Hodgkin's lymphoma in humans

Geoffrey C. Kabat¹ · William J. Price² · Robert E. Tarone³

Received: 13 May 2020 / Accepted: 18 December 2020 / Published online: 15 January 2021
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG part of Springer Nature 2021

Fig. 1 Forest plot including all 5 studies in meta-analysis of ever exposure to glyphosate



Studio caso-controllo	Bias di selezione	Recall bias
Eriksson et al., 2008	+	+
Hardell et al., 2002	+	+
McDuffie (Pahwa) et al., 2001	+/-	+
Orsi et al., 2009	+/-	+/-

Da: Crump, 2020
Kabat et al., 2021

Fig.1 Forest plot including all 5 studies in meta-analysis of ever exposure to glyphosate

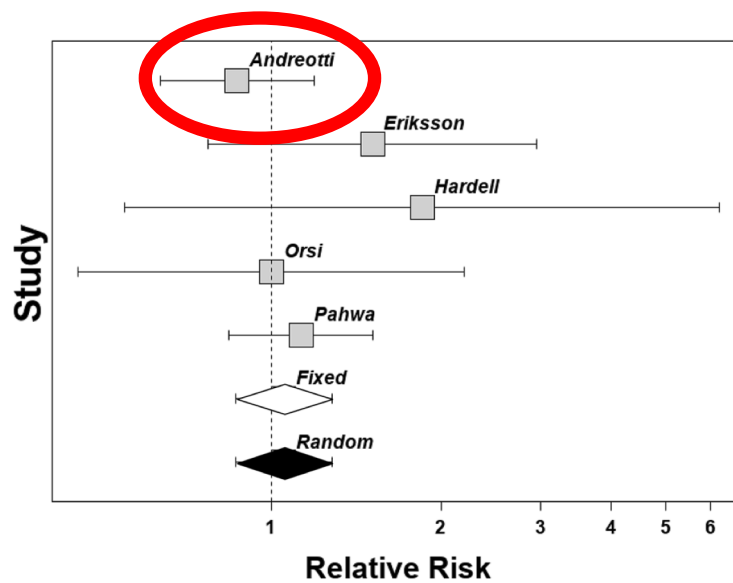


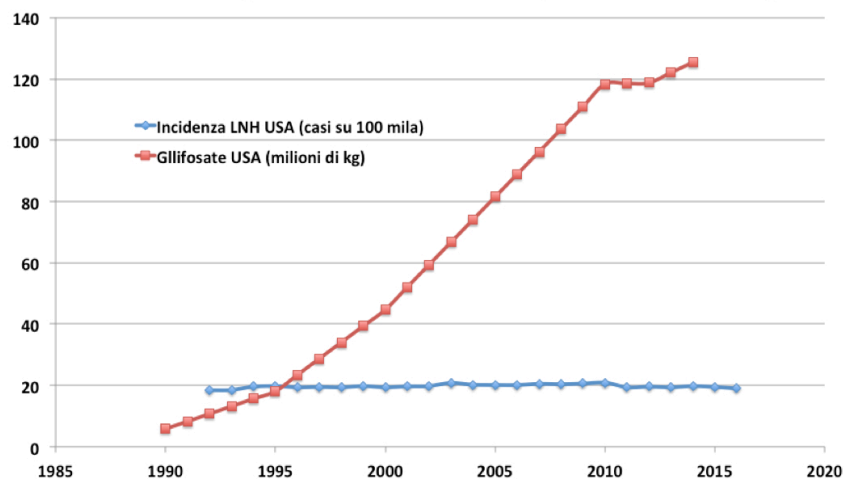
Table 2. Cancer incidence in relation to intensity-weighted lifetime days of glyphosate use in the Agricultural Health Study

Non-Hodgkin lymphoma

None	135	1.00 (reference)
Q1	113	0.83 (0.59 to 1.18)
Q2	104	0.83 (0.61 to 1.12)
Q3	112	0.88 (0.65 to 1.19)
Q4	111	0.87 (0.64 to 1.20)

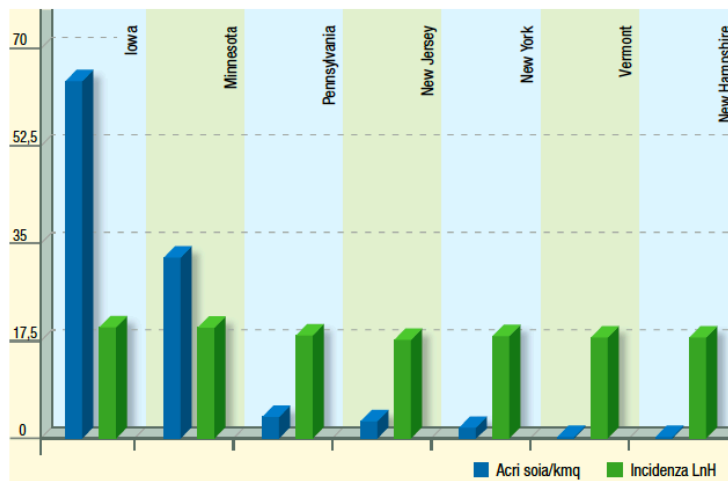
Andreotti et al., 2017

Trend degli usi di glifosate in USA a confronto con quelli dei linfomi non Hodgkin



Fonti: Charles M. Benbrook (2016): "Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally". Environ Sci Eur. 2016; 28(1): 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5044953/>

National Cancer Institute - Cancer Stat Facts: Non-Hodgkin Lymphoma; <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>

**Correlazione assente.**

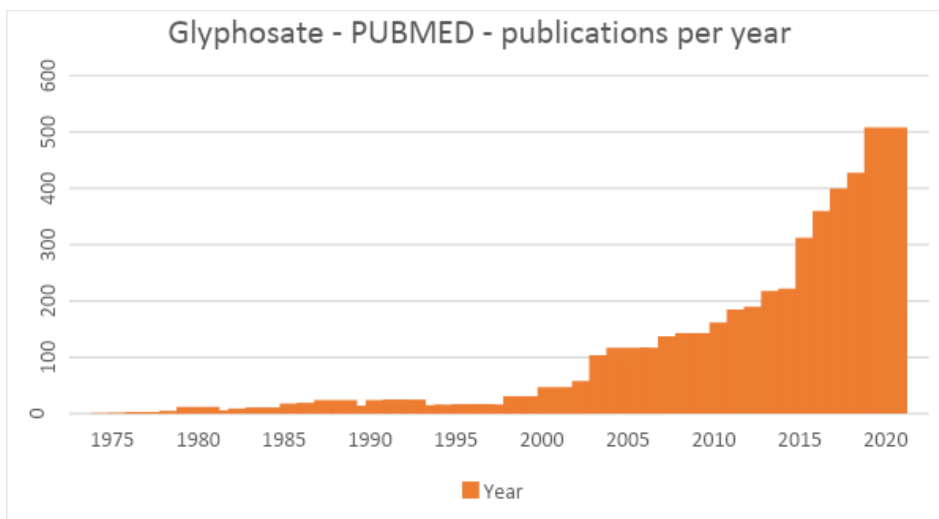
Confronto fra densità di coltivazione di soia OGM (acri per chilometro quadrato: un acro equivale a 0,4 ettari) trattata più volte con glifosato, e incidenza di linfomi non-Hodgkin (LNH), ovvero numero di casi su 100.000 individui nei sette Stati degli Stati Uniti in cui questi tumori risultano più frequenti. Non emerge alcuna correlazione fra LN H e binomio OGM-glifosato.

Sandroni, 2018

Contraddizioni derivanti dall'uso della classificazione

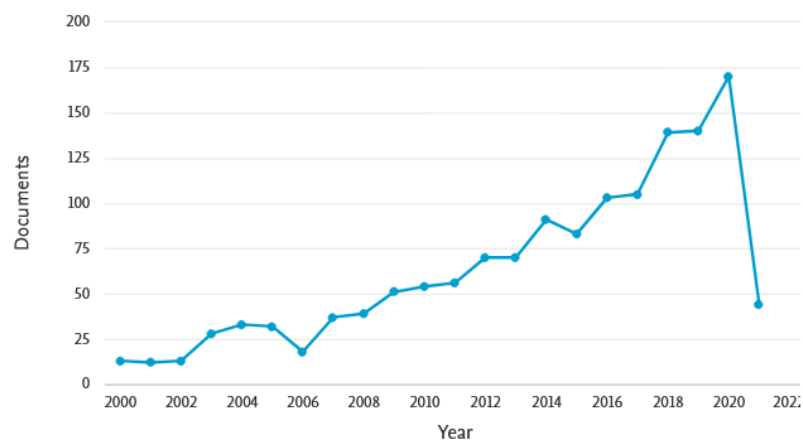
IARC Gruppo 2A: probabilmente cancerogeno per l'uomo

- Glifosate
- Bevande calde (sopra i 65°C) (compresa l'acqua?)
- Carne rossa



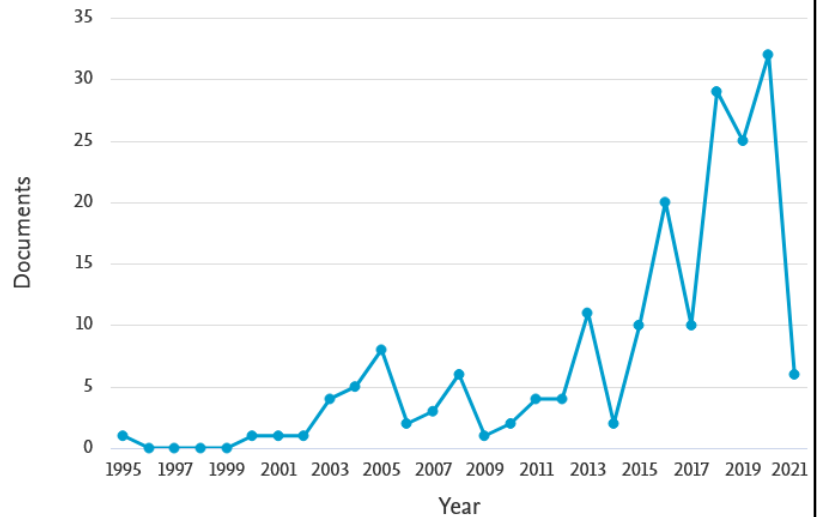
<i>Glyphosate</i>	<i>Pubmed</i>	1975-2021	3914	
		2016-2021	1866	
	Scopus	1975-2021	11147	
		2016-2021	4172	
<i>Glyphosate & Toxicity</i>	Pubmed	1975-2021	1423	
		2016-2021	742	57 reviews
	Scopus	1975-2021	1447	
		2016-2021	669	62 reviews

Documents by year



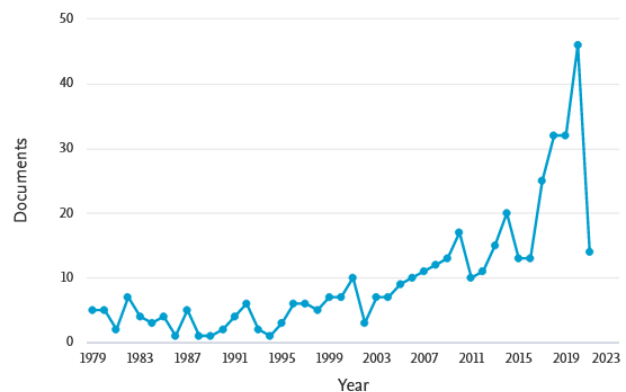
La ricerca con le parole chiave “Glyphosate AND Cancer” ha prodotto i seguenti risultati:
 191 risultati complessivi dal 1995, di cui 124 relativi al periodo 2016-2021.
 89% della letteratura è composta da Research Articles ed il 8.6 % da Reviews.

Documents by year



**La ricerca con le parole chiave “Glyphosate AND vitro ” ha prodotto i seguenti risultati:
 417 risultati complessivi dal 1979, di cui 175 relativi al periodo 2016-2021.
 60% della letteratura è composta da Research Articles ed il 22 % da Reviews.**

Documents by year



Red meat is probably carcinogenic to humans (Group 2A) (IARC, 2015)

”These findings further support current public health recommendations to limit intake of meat”

Christopher Wild, Director of IARC. (IARC, 2015;
https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240_E.pdf)

Contraddizioni derivanti dall'uso della classificazione

IARC Gruppo 1: sicuramente cancerogeno
per l'uomo

- CVM
- Asbesto
- Carne lavorata

Spedizione in abbonamento postale - Gruppo 1 (70%)

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Lunedì, 13 aprile 1992

SI PUBBLICA TUTTI
I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - SERVIZIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARCADEA, 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LINGUERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 80001

N. 64

LEGGE 27 marzo 1992, n. 257.

**Norme relative alla cessazione dell'impiego
dell'amianto.**

**Processed meat is
carcinogenic to humans
(Group 1) (IARC, 2015)**

"These findings further support current public health recommendations to limit intake of meat"

Christopher Wild, Director of IARC. (IARC, 2015;
https://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2015/pdfs/pr240_E.pdf)

Conseguenze dell'uso della classificazione

Distorta percezione da parte del pubblico/lavoratori (e anche di taluni addetti ai lavori)

- Causa risposte irrazionali
- Mancata distinzione fra “**cancerogeno**” per l'uomo, “**probabilmente**”, “**possibilmente**” cancerogeno
- Induce ansia (“health scare”)
- Causa ingiustificati rimorsi

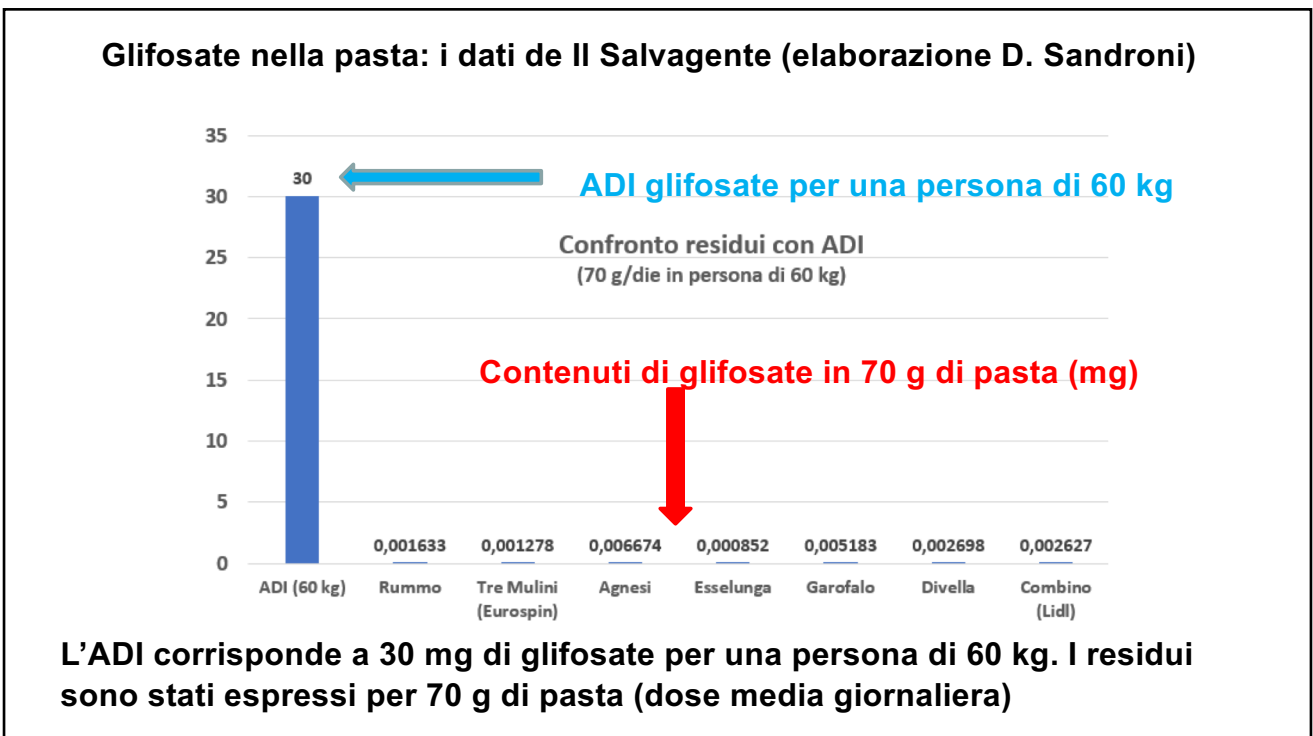
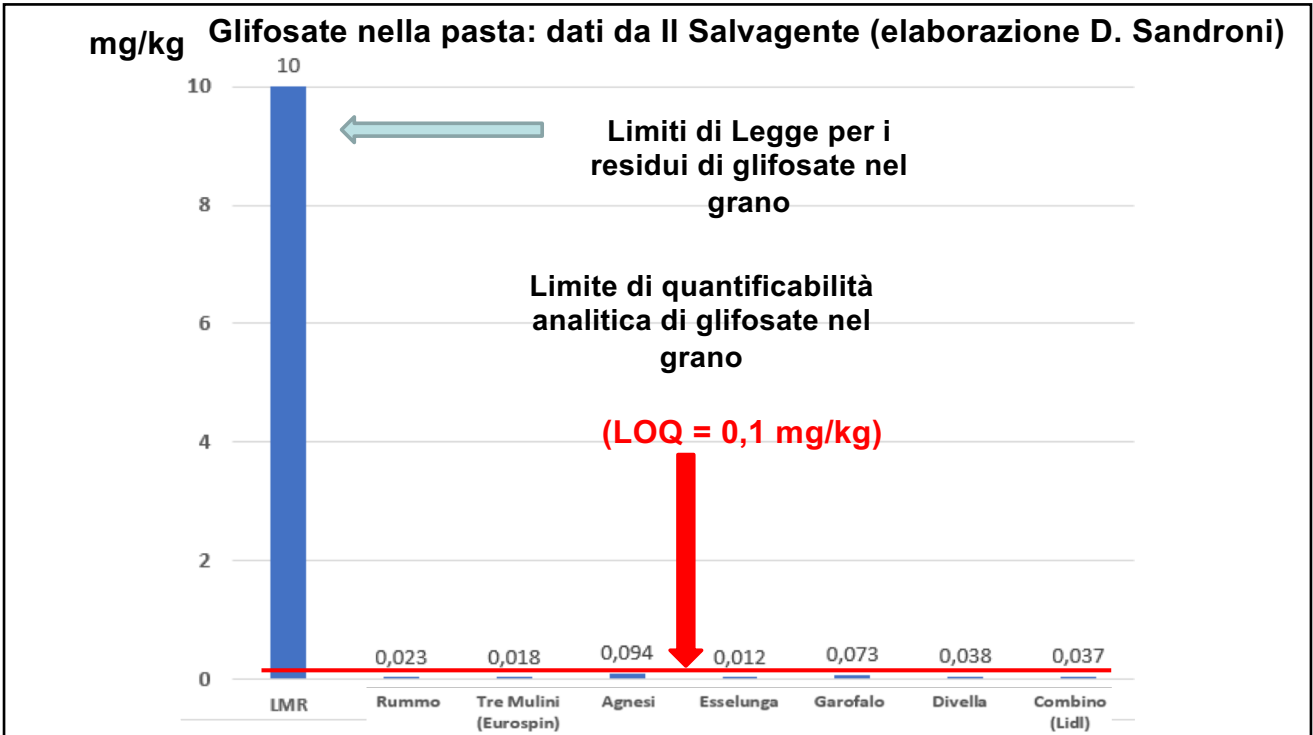
Azioni non necessarie/non utili/dannose

- Blocco di composti tecnologicamente utili
- Sostituzione con composti meno studiati e quindi potenzialmente a maggiore rischio
- Spreco di risorse per contrastare minacce percepite e non reali

Pasta, glifosate e paure immotivate

Il Salvagente pubblica i risultati di alcune analisi sulla pasta di 20 marchi differenti, sette dei quali con residui di glifosate. Notizia copia-incollata da numerosi siti che hanno fatto dell'allarmismo sensazionalista la propria fonte di reddito. Ma... e le quantità?

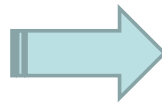
	(mg/kg)
Rummo	0,023
Tre Mulini (Eurospin)	0,018
Agnesi	0,094
Esselunga	0,012
Garofalo	0,073
Divella	0,038
Combino (Lidl)	0,037



Fonte: D. Sandroni



Sopra: estrazione a caldo di una sostanza attiva polare e altamente idrosolubile utilizzando un solvente polare ad alta temperatura per 10'



Sopra: separazione del solvente polare dalla matrice solida con allontanamento della sostanza attiva

Glifosate viene estratto per la quasi totalità durante la cottura perché le sue caratteristiche fisico chimiche gli fanno preferire l'acqua alla pasta. E tutta la polemica finì nel lavandino...

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Publication

Regulatory Toxicology and Pharmacology – Open Access

<http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.10.014>

Regulatory Toxicology and Pharmacology 82 (2016) 158–166



Contents lists available at ScienceDirect

Regulatory Toxicology and Pharmacology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yrtph



Commentary

Classification schemes for carcinogenicity based on hazard-identification have become outmoded and serve neither science nor society



Alan R. Boobis ^a, Samuel M. Cohen ^b, Vicki L. Dellarco ^c, John E. Doe ^{d,*},
Penelope A. Fenner-Crisp ^e, Angelo Moretto ^f, Timothy P. Pastoor ^g, Rita S. Schoeny ^h,
Jennifer G. Seed ⁱ, Douglas C. Wolf ^j

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

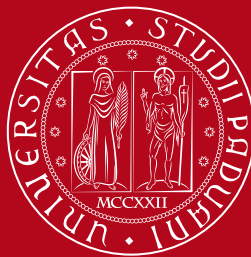
Erbicidi di una volta

Riso amaro, 1949



**Servono 650 ore per ettaro per il diserbo a mano. A 10 €/ora, il costo è 6500 €/ettaro: questo aumenterebbe il costo del riso di circa 4 volte.
Fonte: prof. Tommaso Maggiore**

1222 • 2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Grazie per l'attenzione
angelo.moretto@unipd.it