

Glifosato: impatto sulla salute e sue implicazioni agronomiche

Budrio, BO – 5 Maggio 2018



Glifosato e Roundup®
somministrati ad una
dose equivalente alla
ADI USA a ratti
Sprague-Dawley

Fiorella Belpoggi

Direttrice Area Ricerca

Istituto Ramazzini

Bologna, 2 Novembre 2017



THE LANCET

COMMISSION ON POLLUTION AND HEALTH

From professor Philip J. Landrigan presentation



POLLUTION DEFINED

Any material introduced into the
environment by human activity
that endangers human health or
harms living resources and
ecosystems

COMMISSION'S MAIN HEALTH FINDINGS

Pollution killed an estimated 9 MILLION people in 2015...

3 TIMES MORE than AIDS, tuberculosis and malaria combined.



9 MILLION
premature deaths

= 16% of all deaths
worldwide

➤ Patologie degenerative croniche

- malattie cardiovascolari
- malattie polmonari
- diabete
- Parkinson
- Alzheimer
- cancro

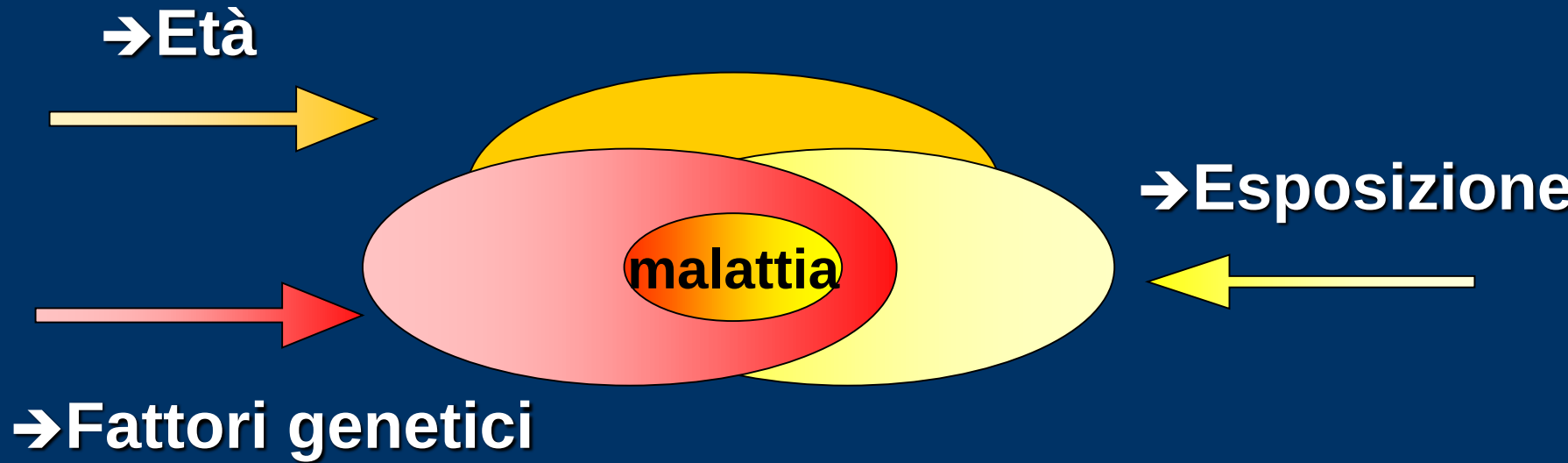
MNTs: malattie non trasmissibili

- Le **malattie non trasmissibili (MNTs)** uccidono **40 milioni** di persone ogni anno, equivalent al **70% di tutte le morti al mondo**
- Ogni anno **15 milioni di persone muoiono** di MNT **fra i 30 e i 69 anni**
- Le **patologie cardiovascolari** rappresentano la MNT più comune, 17.7 milioni di persone ogni anno, seguite dal **cancro** (8.8 milioni), **patologie respiratorie come l'asma** (3.9 milioni), e il **diabete** (1.6 million). Anche il **Parkinsonismo**, l'**autismo** e l'**Alzheimer** rientrano in questa categoria

MNTs: malattie non trasmissibili

- **Sostanze tossiche di vario tipo** presenti nell'aria (compreso il fumo di sigarette), nel suolo, nell'acqua, e quindi nel cibo, l'abuso di alcool, la dieta troppo ricca di carboidrati e grassi, aumentano il rischio di morire di MNT
- La **prevenzione**, la diagnosi, lo screening e la cura delle MNTs, così come le cure palliative, sono strategie chiave per rispondere all'aumento delle MNTs

LE CAUSE DELLE MALATTIE AMBIENTALI CRONICHE



L'insorgenza di queste malattie può essere evitata solo riducendo il fattore esposizione, poiché la predisposizione genetica e l'età sono fattori che esulano dalle nostre possibilità di controllo

Le cause del cancro: la predisposizione genetica e i fattori ambientali



IL DNA COME LA CASA DEI TRE PORCELLINI



Perché i bambini sono particolarmente vulnerabili quando esposti a tossine ambientali?

Perché non sono dei piccoli adulti



Ruolo dei fattori ambientali sulla salute dei bambini

→ **Perché i bambini sono particolarmente vulnerabili quando esposti a tossine ambientali? Non sono dei piccoli adulti.**

- In proporzione al loro peso corporeo, **bevono 7 volte di più** degli adulti
- **respirano più aria** (spesso con la bocca)
- Hanno una **minore capacità di detossificare** molte sostanze chimiche
- Hanno dimostrato una **maggiore vulnerabilità biologica** (thalidomide, DES, sindrome fetale da alcool)
- Hanno una **maggiore aspettativa di vita**, che comporta sia il perdurare dell'esposizione che la manifestazione degli effetti a lungo termine

Malattie ambientali non trasmissibili



Don't pollute my future!

THE IMPACT OF THE ENVIRONMENT
ON CHILDREN'S HEALTH



Inheriting a
sustainable
world?

Atlas on children's
health and the
environment



Il sistema endocrino

- Il compito delle ghiandole endocrine è:
- **Secernere ormoni.** Gli ormoni sono **messaggeri chimici** che gestiscono ed amministrano gli eventi interni al corpo (come la crescita e lo sviluppo delle cellule)
- **Regolare il funzionamento dei vari organi ed il rapporto fra di essi.**

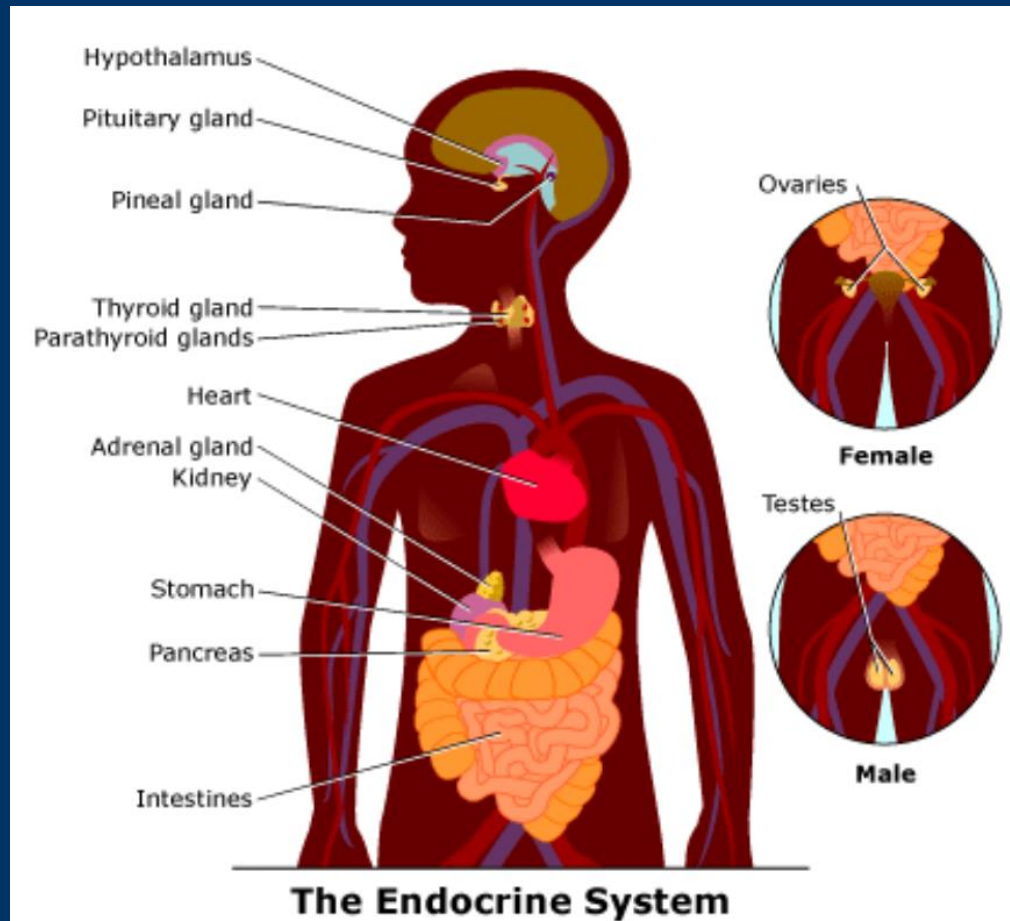


→ Gli ormoni circolano nel sangue e vengono catturati dai recettori presenti nelle cellule. **Ogni ormone agisce come una «chiave», capace di aprire soltanto alcune serrature**

- **Quando l'ormone ed il recettore si incastrano perfettamente**, la cellula riceve un messaggio chimico, un'istruzione, come ad esempio produrre una certa proteina, o moltiplicarsi

Il sistema endocrino

Il sistema endocrino è una rete di comunicazione molto complessa e sensibile, che influenza tutti gli aspetti principali della nostra salute: la capacità riproduttiva, le funzioni cognitive, il metabolismo, la digestione e l'equilibrio ormonale, in altre parole la qualità della vita



I pesticidi interferenti endocrini

- Gli interferenti endocrini sono composti chimici diffusi nell'ambiente che **mimano l'azione degli ormoni endogeni** dell'organismo;
- **si comportano come segnali biologici**, bloccando i recettori ormonali delle cellule
- Tali sostanze sono in grado di interferire con **la sintesi, il trasporto, il metabolismo e l'escrezione degli ormoni**, alterando la concentrazione degli ormoni naturali

Medicina pratica

L'INIZIO DEI CAMBIAMENTI SESSUALI SEMPRE PIÙ ANTICIPATO. MA I CASI ESTREMI RIMANGONO INTORNO AI 10-20 SU CENTOMILA BAMBINI. PARLANO GLI ESPERTI

Una pubertà troppo precoce

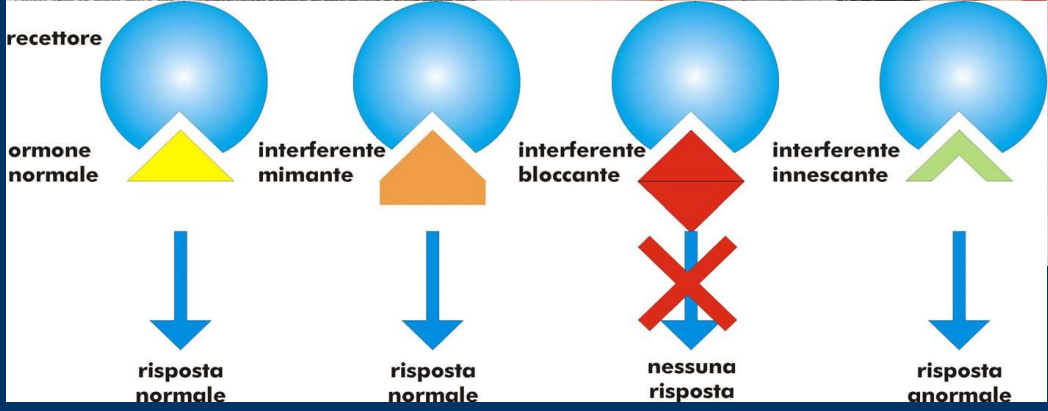
Primi segni di sviluppo a 7-9 anni

di Silvia Baglioni

Gli esami
Ecografia e radiografia

IN CASO DI PUBERTÀ PRECOCE lo specialista di riferimento è l'endocrinologo pediatrico. Gli accertamenti di prima battuta sono

11 anni
è l'età media del primo menarca mentre anni fa era tra i 13 e i 14

The diagram shows four scenarios of hormone receptor interaction:

- ormone normale**: A yellow triangle (hormone) fits into a blue circle (receptor), leading to a **risposta normale** (normal response).
- interferente mimante**: An orange triangle (mimic) fits into the receptor, also leading to a **risposta normale**.
- interferente bloccante**: A red diamond (blocker) fits into the receptor, preventing the hormone from binding, leading to **nessuna risposta** (no response).
- interferente innescante**: A green triangle (trigger) fits into the receptor, leading to a **risposta anormale** (abnormal response).

Interferenti con azione estrogeno simile

MASCHI

➤ Disordini riproduttivi

- Azospermia
- Aumento dei casi di ipospadia e ritenzione dei testicoli
- Femminilizzazione del sesso maschile

➤ Tumori

- tumori del testicolo

FEMMINE

➤ Disordini riproduttivi

- Endometriosi
- Alterazioni menarca e ciclo mestruale
- Ovaio policistico

➤ Tumori nelle femmine

- apparato riproduttivo
- tumori della mammella

Ruolo dei fattori ambientali sulla salute

- **La maggioranza delle sostanze chimiche a cui siamo esposti non sono state studiate in modo adeguato per stabilire il loro possibile effetto tossico**
- **Negli USA**
 - Più di **80.000** composti chimici in commercio
 - Più di **2.800** di questi vengono prodotti o importati in quantità superiori a 300.000 tonnellate l'anno (composti ad alto volume di produzione = HPV)
 - Per il **43%** delle sostanze chimiche HPV non esistono informazioni di base sulla loro tossicità
 - Per il **50%** esistono informazioni parziali e inadeguate
 - Solo sul **7%** dei composti HPV sono disponibili informazioni sulla tossicità

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Vinyl Chloride	1974	1 /1979	5 years
Chromium (VI) Compounds	1974	1/2012	38 years
Benzene	1979	1 /2012	33 years
Erionite	1982	1/2012	30 years
Trichloroethylene	1986	1 /2014	28 years

***first evidence as experimental carcinogen**

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Styrene-7,8-oxide	1988	2A/1994	6 years
Dichloromethane	1988	2A/2016	28 years
Silica dust	1988	1/2012	24 years
Asbestos (all forms)	1989	1/2012	23 years
Formaldehyde	1989	1 /2012	23 years

***first evidence as experimental carcinogen**

LA PREDITTIVITA' DEGLI STUDI RAMAZZINI

Agent/Compound	CMCRC-RI*	IARC Group/year	Prediction
Tamoxifen	1997	1/2012	15 years
Diesel (engine exhaust)	1997	1/2013	16 years
Ethanol (alcoholic beverages)	2002	1/2012	10 years
Acetaldehyde (alcoholic beverages)	2002	1/2012	10 years
Fluoro-edenite	2004	1/2017	13 years

***first evidence as experimental carcinogen**

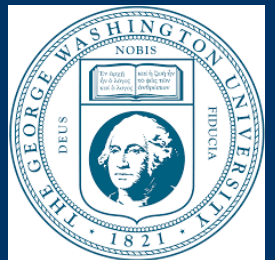
STUDIO PILOTA DELL'ISTITUTO RAMAZZINI



Partners



- ✓ **Università di Bologna** (Facoltà Agraria, Veterinaria, Economia, Management e Statistica)
- ✓ **Istituto Superiore di Sanità**, Dpt. di Salute degli Alimenti , Roma
- ✓ **Ospedale Policlinico San Martino**, Unità di Cancerogenesi Ambientale, Genova
- ✓ **Mount Sinai School of Medicine**, New York, NY, USA
- ✓ **George Washington University**, Washington, DC, USA



Il caso del Glifosato

- Il glifosato è incluso nel progetto di **screening degli interferenti endocrini** (US EPA EDSP)
- Studi recenti lo indicano come **interferente endocrino**, così come il Roundup
- La dose ritenuta sicura a cui una persona può essere esposta giornalmente senza rischi per la sua salute (ADI) è **1.75 mg/kg/giorno** per gli USA, **0.3 mg/kg/giorno** per l' EU



Il caso Glifosato

Quanto sono veramente sicuri i livelli di glifosato considerati sicuri per l'uomo?

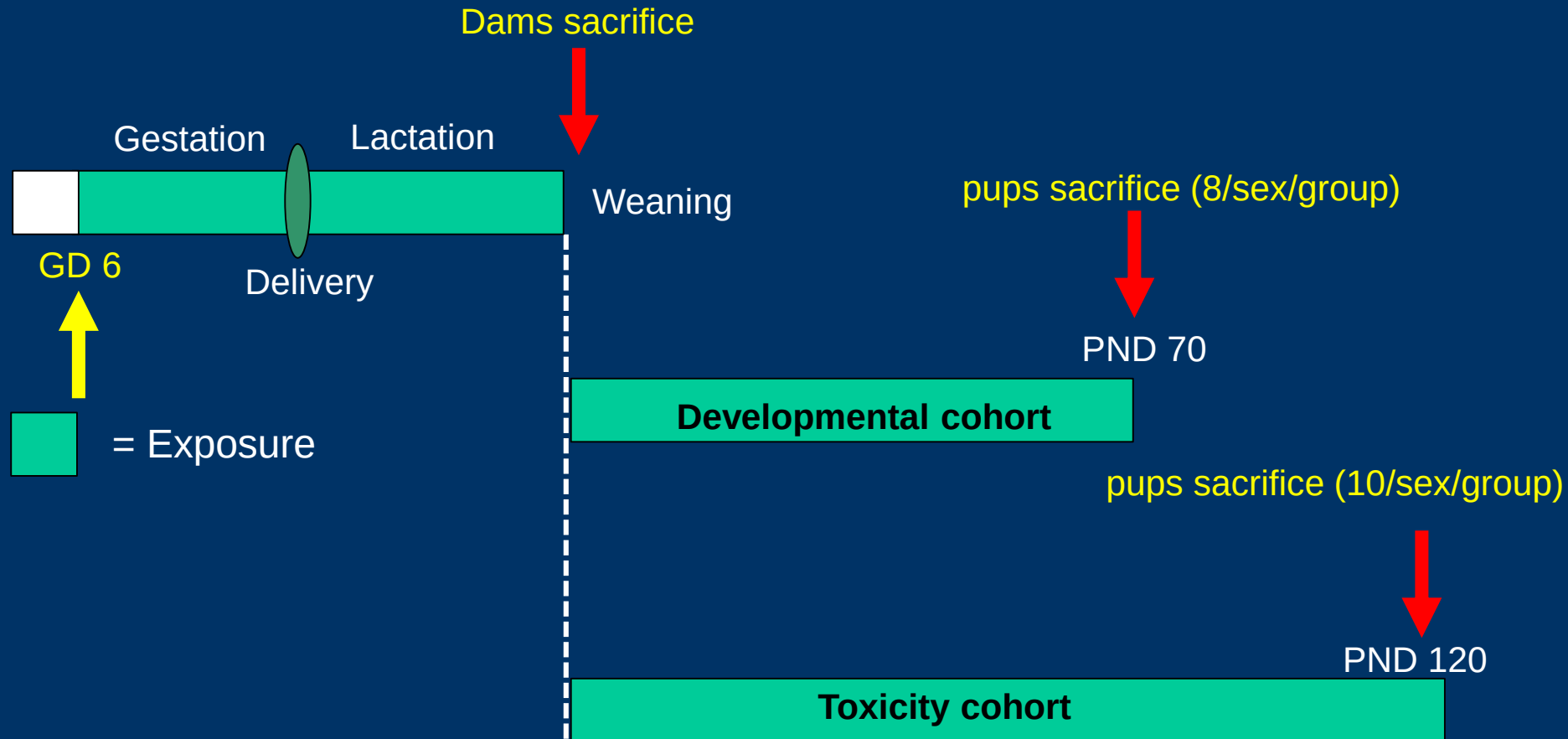
- L'industria e le agenzie regolatorie sostengono che noi siamo esposti solo a livelli "sicuri" di glifosato e Roundup
- I livelli stabiliti dalla legge secondo loro **non hanno alcun effetto tossico**
- I livelli di sicurezza attuali – dicono - sono stati identificati con **test di tossicità su animali da laboratorio**
- Le dosi attualmente considerate sicure per l'uomo, negli USA (ADI 1,75mg/kg pc) e in Europa (ADI 0,3mg/kg pc), **non sono mai state testate su animali di laboratorio**
- Sta sempre più consolidandosi la consapevolezza che gli studi finora compiuti su animali di laboratorio (ratto e topo) sul glifosato e il Roundup **non siano adeguati per mettere in evidenza il reale rischio per l'uomo non solo per il cancro, ma per altri disturbi cronici gravi**

Study design

GROUP	COMPOUND	DOSE
I	Drinking water	Control
II	Glyphosate	USA ADI (1.75 mg/kg/day)
III	Roundup	USA ADI (1.75 mg/kg/day)

- **Route of administration:** test substances are administered *ad libitum*, via drinking water
- **Compound tested:** GLYPHOSATE and it's formulation ROUNDUP® Bioflow (MON 52276)

Study design



RISULTATI PARZIALI

Glyphosate pilot study: preliminary results on different endpoints

Group		Body weight	Water and feed cons.	Litter size	Live birth index	Sex ratio	Intra/extra uterine death	Anogenital distance	Balano-preputial sep.	Vaginal opening	First estrous	Estrous cyclicity	Hormone analyses	Sperm analyses	Sperm aneuploidy	Urinanalysis	Clinical chemistry	Haematological tests	Organ weight	Histopathological lesion	Transcriptome	Micronuclei	Microbiome alteration
I (control)	F0	-	-										O						-	-	O		-
	F1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	O	-	O	-	-	-	-	-	O	-	-
II (Glyphosate)	F0	-	-				+						O						C*	C*	O		-
	F1	-	-	-	-	C	-	+	*	-	-	-	O	-	O	-	C*	C*	-	C*	O	-	C*
III (Roundup)	F0	-	-				+						O						C*	C*	O		-
	F1	-	-	-	-	C	-	+	*	-	+D*	-	O	-	O	-	C*	C*	C*	C*	O	C*	C*

-: no statistically significant differences; +: increasing; C: changes; D: delayed; O: ongoing; * statistically significant

Riassunto dei risultati (1)

- Madri: aumento delle **lesioni del rene**
- Progenie, ematochimica: diminuzione **proteine totali e dell'azoto ureico, iperfosfemia**
- Progenie, istopatologia: aumento generale del numero di animali con **patologie renali e della componente emolinforeticolare del fegato e dell'intestino**
- Progenie, alterazioni genotossiche: **micronuclei aumentati negli animali trattati con Roundup**
- Progenie ormoni: differenze osservate nel TSH e BDNF nei **maschi** trattati con **Roundup**
- Progenie, trascrittoma: differenze significative nelle **femmine** trattate con **Roundup**

Riassunto dei risultati

➤ Progenie, Endocrine disruptive activity

- ✓ L'aumento della **distanza anogenitale (AGD)** sia nei maschi che nelle femmine della progenie trattati con **Roundup** e solo nei maschi trattati con **Glyfosato** potrebbe essere correlato ad un effetto androgenico
- ✓ **Il ritardo nel primo estro** osservato nelle femmine trattate con **Roundup** potrebbe essere correlato a cambiamenti funzionali a diversi livelli dell'asse ipotalamo-ipofisario

Conclusioni

- Il più frequente commento dell'industria e delle autorità regolatorie sui risultati di studi sperimentali è che gli effetti tossici del glifosato e Roundup osservati negli studi su animali non hanno alcuna importanza per l'uomo, perché noi siamo esposti solamente a livelli "sicuri", che non provocano effetti del genere
- Quindi si afferma che la **ADI (Admitted Daily Intake)** è la stima della quantità di una sostanza introdotta con il cibo o l'acqua da bere, espressa in base alla massa corporea, che può essere ingerita quotidianamente per tutta la vita da parte degli esseri umani senza rischi rilevabili per la salute

Conclusioni

- Invece, i nostri dati dimostrano che nella prima fascia di età, cioè dalla vita embrionale fino all'adolescenza (corrispondente all'età equivalente nell'uomo: vita embrionale-18 anni circa), la ADI americana per il glifosato interferisce con alcuni parametri considerati biomarker del normale **sviluppo sessuale, della genotossicità e delle alterazioni della flora batterica intestinale**
- Lo studio di altri parametri importanti, come la trascrittomica per la ghiandola mammaria, rene e fegato, così come lo studio dell'assetto ormonale nel sangue e l'aneuploidia dello sperma, **sono ancora in corso**

Conclusioni

- Insieme ai miei più stretti collaboratori e a tutti i giovani ricercatori che hanno partecipato allo studio pilota, ritengo che i nostri organi istituzionali debbano intervenire per **chiedere all'Europa di autorizzare l'uso del Glifosato per non più di 5 anni** Fra 5 anni avremo nelle mani i risultati del nostro studio a lungo termine
- Lo studio chiarirà:
 - la sussistenza dei **possibili pericoli per la salute nel primo periodo della vita**
 - se le patologie precoci riscontrate siano correlabili **a lungo termine a patologie gravi come il cancro**
 - dato l'accurato disegno sperimentale, permetterà, anche **in caso di risultati negativi, di sciogliere tutte le incertezze, di chiudere le discussioni e le polemiche attorno a questo composto così importante per la salute pubblica, ma anche per l'industria agricola**

Conclusioni



 **Global Glyphosate Study**
www.glyphosatestudy.org

L'istituto Ramazzini sta lanciando il più sistematico ed integrato studio mai eseguito sul glifosato, l'erbicida più usato al mondo.

Vuoi sapere se il glifosato è sicuro per te e per la tua famiglia? Aiutaci a finanziare la ricerca!

ABBIAMO BISOGNO DEL TUO AIUTO

VAI SUL SITO E DONA PER LA RICERCA INDIPENDENTE

 Istituto Ramazzini
COOPERATIVA SOCIALE ONLUS

www.glyphosatestudy.org

Grazie dallo staff dell'Istituto Ramazzini





“...Piccolo, nella sua piccola Terra, l’uomo contempla l’universo del quale è a un tempo stesso arbitro e vittima...”

W. H. Auden, “Time of war”, 1939

Per sostenere la ricerca per la prevenzione dei tumori e delle malattie ambientali

destina il 5 ‰ all’Istituto Ramazzini

Cod. Fiscale 03722990375