

Dieta e Chemioprevenzione

Carmela Fimognari

Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Bologna

La ricerca oncologica ha oramai ampiamente provato che il cancro non rappresenta una patologia singola, quanto piuttosto un gruppo estremamente complesso di patologie che derivano in parte da modificazioni a livello di quei geni che controllano la proliferazione cellulare ed in parte da interazioni tra i conseguenti cambiamenti genetici e stress cellulari provenienti da specifici fattori ambientali e stili di vita.

I progressi nell'ambito della biologia molecolare e le loro applicazioni in ambito oncologico hanno portato allo sviluppo di tecniche diagnostiche sensibili e specifiche, come anche ad un miglioramento delle strategie terapeutiche.

La riduzione del rischio di cancro, attraverso la prevenzione o il blocco del processo cancerogenetico, rappresenta una strategia senz'al-

tro logica e al momento forse la migliore disponibile. Il vecchio adagio "Prevenire è meglio che curare" suona ancora attuale. Basti pensare, ad esempio, alla significativa riduzione del tasso di mortalità da patologie coronariche a partire dal 1973, realizzato in gran parte proprio attraverso un'accurata diagnosi di alterazioni precoci predittive della patologia coronarica e l'adozione di misure preventive atte a ridurre il rischio.

Il concetto di utilizzare agenti chemiopreventivi per ridurre il rischio di cancro è fermamente supportato nelle ultime due decadi da evidenze epidemiologiche e sperimentali che sottolineano come specifici composti, soprattutto di origine dietetica, possano influenzare il processo cancerogenetico in diversi siti, quali la cavità orale, l'esofago, lo stomaco, il colon-

retto, il polmone, la mammella e la prostata (Tasao *et al.*, CA Cancer J Clin 2004, 54: 150-80). Gli individui ad alto rischio di cancro hanno attualmente opzioni limitate per ridurlo.

Per tali individui, una strategia chemiopreventiva potrebbe sia prevenire alterazioni al DNA correlate al processo cancerogenetico che sopprimere la comparsa del fenotipo tumorale.

I programmi di chemioprevenzione si indirizzano, quindi, all'identificazione ed alla valutazione di specifiche sostanze chimiche naturalmente presenti negli alimenti, che abbiano la capacità di prevenire alterazioni precoci del processo cancerogenetico o rallentare la progressione di lesioni preneoplastiche a tumori invasivi.

Ciò è finalizzato alla definizione di specifici programmi dietetici con caratteristiche preventive nei

INDICE

Dieta e Chemioprevenzione

Carmela Fimognari
 Dipartimento di Farmacologia,
 Università degli Studi di Bologna 1

Integratori alimentari: tra benefici e rischi

Patrizia Restani
 Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
 Università degli Studi di Milano 7

Integratori alimentari a base vegetale: quale ragione d'essere ed eventuali effetti avversi

Maria Laura Colombo
 Dipartimento Scienza e Tecnologia
 del Farmaco,
 Università degli Studi di Torino 10

Inquinamento e percezione pubblica del rischio

Gli interventi della SITOX, dalle carni alla diossina ai distruttori neuroendocrini

Marco Pivato
 Polo Scientifico e Didattico di Rimini,
 Università di Bologna 13

Dati scientifici sugli OGM per fugare le fobie

Roberto Defez
 IGB.CNR, Napoli 15

confronti del processo cancerogenetico.

Dieta e cancro

Numerosissime evidenze epidemiologiche e studi sia *in vitro* che sull'animale supportano l'associazione tra particolari costituenti dietetici e rischio di specifici tipi di tumore. In linea generale, vegetali, frutta, fibre alimentari ed alcuni micronutrienti svolgono un ruolo protettivo, mentre grassi, eccessivo apporto calorico ed alcool tendono ad incrementare il rischio di cancro.

Tuttavia, non tutti i risultati dei diversi studi sono consistenti tra di loro.

Ciò rappresenta una problematica frequente quando si analizzano gli effetti biologici di un alimento.

Esso rappresenta, infatti, una complessa miscela di nutrienti e non nutrienti in cui gli effetti di costituenti individuali, come anche le loro possibili interazioni, non sono sempre agevolmente delineabili. Inoltre, differenze individuali, inclusa la suscettibilità genetica, possono contribuire all'inconsistenza di alcune associazioni epidemiologiche tra fattori dietetici e specifici tipi di tumore.

Ad esempio, un polimorfismo a carico della N-acetiltransferasi, un enzima che catalizza la formazione di prodotti mutageni a partire da ammine policicliche aromatiche che si formano durante particolari processi di cottura di carni e pesce, consente la classificazione degli individui in acetilatori lenti e veloci.

Gli acetilatori veloci hanno un rischio di tumore del colon-retto significativamente maggiore rispetto agli acetilatori lenti; inoltre, il rischio aumenta all'aumentare dei livelli di consumo di carne negli acetilatori veloci ma non in quelli lenti (Brockton *et al.*, *Am J Epidemiol* 2000, 151: 846-61).

Un altro esempio è costituito da un recente studio in cui alcuni fattori

dietetici si sono dimostrati in grado di modulare lo sviluppo di cancro coloretale attraverso specifici percorsi molecolari. In particolare, i vegetali della famiglia delle Crucifere esibiscono attività protettiva nei confronti dello sviluppo del tumore coloretale attraverso un percorso p53-dipendente; il consumo di carne bovina può, invece, incrementare il rischio della tumorigenesi coloretale attraverso un percorso p53-indipendente (Greenwald e McDonald, *Cancer Control* 1997, 4: 118-27). Quanto descritto rappresenta solo un esempio delle difficoltà correlate all'interpretazione dei dati epidemiologici.

Anche se possono essere osservate diverse inconsistenze e l'interpretazione dei dati sull'associazione tra dieta e cancro può rappresentare un percorso anche estremamente complesso, gli studi attualmente disponibili hanno certamente fornito una solida base su cui generare ipotesi per ricerche future e, soprattutto, permesso l'identificazione di numerosi composti naturali come candidati ad agenti chemiopreventivi. Tra questi rientrano alcuni micronutrienti (vitamine A, C ed E, beta-carotene, molibdeno, calcio) e fitochimici (indoli, polifenoli, isotiocianati, flavonoidi, monoterpene, composti solforati) e, a partire da questi, alcuni derivati sintetici (derivati della vitamina A, 2-difluorimetilornitina, oltipraz, etc.).

Definiti sulla base dei loro meccanismi d'azione, gli agenti chemiopreventivi vengono usualmente raggruppati in due ampie classi generali: gli agenti bloccanti e quelli soppressori. Gli agenti bloccanti (es. flavonoidi, oltipraz, indoli, isotiocianati) ostacolano il raggiungimento o la reazione del cancerogeno con bersagli critici. Essi, ad esempio, prevengono l'attivazione metabolica e/o favoriscono la detossificazione dei cancerogeni e interagiscono con can-

cerogeni reattivi.

I soppressori (es. vitamina D e derivati, vitamina A e retinoidi, monoterpene, calcio, isotiocianati, 2-difluorimetilornitina) prevengono l'evoluzione del processo neoplastico in cellule che altrimenti si avvierebbero verso la malignità.

I meccanismi con cui gli agenti soppressori esibiscono la loro attività non sono ancora pienamente definiti.

Alcuni inducono citodifferenziazione, altri contrastano le conseguenze degli eventi genotossici, come l'attivazione degli oncogeni, o ancora inibiscono la proliferazione cellulare (De Flora e Ferguson, *Mutat Res* 2005, 591: 8-15). Alcuni agenti chemiopreventivi, come ad esempio gli isotiocianati, esibiscono una pleora di attività biologiche, caratteristica questa che ne supporta la possibilità di intervento a più livelli nell'ambito del processo cancerogenetico, ma che sottolinea anche la necessità di un'attenta valutazione farmacotossicologica.

Alcuni esempi

Numerosi sono i composti di origine dietetica dotati di attività chemiopreventiva. Vegetali e frutta contengono un'ampia varietà di fitochimici (terpene, organosolfuri, isotiocianati, indoli, antocianine, tannini, etc.) che si sono dimostrati in grado di modulare lo sviluppo di cancro. Un comune vegetale può contenere fino a 50 carotenoidi, composti caratterizzati da spiccata attività antiossidante. Tra questi, la luteina (che abbonda soprattutto nei vegetali e nella frutta di colore giallo-arancio) ed il licopene (presente quasi esclusivamente nei pomodori) esibiscono un'attività antiossidante potentissima (McNulty *et al.*, *Biochim Biophys Acta* 2007, 1768: 167-74). Di recente, un ampio studio prospettico ha evidenziato come un'incrementata assunzione di licopene e di alimenti a base di

pomodoro sia associata ad una ridotta incidenza di cancro della prostata (Kirsh *et al.*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006, 15: 92-8).

Gli specifici meccanismi d'azione di molti fitochimici non sono ancora del tutto definiti, ma sembrano comunque essere molteplici. Il blocco dell'attivazione metabolica (enzimi di fase 1) e l'incrementata detossificazione (enzimi di fase 2) di un cancerogeno sono due vie percorribili per contrastare l'insorgenza di cancro nelle sue fasi più precoci. La curcumina, uno dei componenti della curcuma, ad esempio, inibisce la tumorigenesi del colon attraverso la modulazione del metabolismo dell'acido arachidonico (Hammamieh *et al.*, BMC Cancer 2007, 7: 138). Gli isotiocianati, rilasciati dalle Crucifere (broccoli, cavolfiori di Bruxelles, cavoli, cavolfiori) in seguito a processi di masticazione o macerazione della matrice vegetale, modulano l'attività dei succitati enzimi, ed in particolare quelli di fase 2.

Un isotiocianato estensivamente indagato quale il sulforafane ha una potenza inusuale come induttore di enzimi di fase 2. Studi *in vivo* confermano la capacità di alcuni isotiocianati di incrementare i livelli tissutali di chinone reductasi ed evidenziano che alcuni di essi sono anche in grado di aumentare i livelli di glutathione-S-transferasi in diversi tessuti di ratto (Munday e Munday, J Agric Food Chem 2004, 52: 1867-71).

Ulteriori meccanismi sono stati comunque descritti per gli isotiocianati. Tra questi, vi sono gli spiccati effetti antiproliferativi e proapoptotici (Fimognari e Hrelia, Mutat Res 2007, 635: 90-104). Gli effetti antiproliferativi sono stati osservati su colture di diverse cellule sia di origine animale che umana. Nel loro complesso, gli isotiocianati inibiscono la proliferazione cellulare a concentrazioni

piuttosto basse (nell'ordine delle micromoli) e la loro azione sembra essere piuttosto specifica a seconda del tipo cellulare. La maggior parte di essi esibisce effetti antiproliferativi attraverso il blocco nella fase G₂/M del ciclo cellulare. L'effetto proapoptotico di svariati isotiocianati è stato descritto in numerosi modelli cellulari e risulta essere ascrivibile a meccanismi d'azione diversificati: attivazione caspasi, coinvolgimento del percorso mediato dalle chinasi ERK1/2 e Akt ed incremento dei livelli proteici di p53 e bax (Fimognari e Hrelia, Mutat Res 2007, 635: 90-104).

Importanti costituenti di vegetali di ampio consumo sono anche le antocianine, i cui effetti benefici sulla salute sono sempre più evidenti ed hanno stimolato un'intensificazione della ricerca in quest'ultimo decennio.

Generalmente esse si ritrovano nel regno vegetale sotto forma di glucosidi. Di conseguenza, col termine "antocianina" ci si riferisce al glucoside, mentre col termine "antocianidina" all'aglicone.

L'attività antiossidante ha rappresentato di certo la caratteristica più studiata ed esplorata delle antocianine come molecole chemiopreventive. La struttura fenolica delle antocianine ha fatto ipotizzare una marcata attività antiossidante di queste molecole, che si esplicherebbe attraverso la donazione di elettroni o il trasferimento di atomi di idrogeno dalla metà ossidrilica ai radicali liberi. Numerosissimi studi *in vitro* ne hanno confermato l'attività antiossidante. Sull'animale da esperimento, le antocianine causano un decremento del contenuto di sostanze reattive all'acido tiobarbiturico, che costituiscono un marker biologico dello stress ossidativo, incrementano il livello totale di antiossidanti e l'attività della glutathione perossidasi, che rappresenta uno dei più importanti enzimi ad azione

antiossidante (Kowalczyk *et al.*, 2003, Pol J Pharmacol 55: 699-702).

La spiccata attività antiossidante di queste molecole ha stimolato esperimenti comparativi in cui le antocianine si sono dimostrate più potenti di noti antiossidanti come a-tocoferolo, acido ascorbico e beta-carotene (Nichenametla *et al.*, Crit Rev Food Sci Nutr 2006, 46: 161-83).

Studi recenti hanno messo in risalto la capacità delle antocianine di modulare specifici eventi cellulari associati alle fasi di promozione e progressione tumorali, quali ad esempio proliferazione cellulare, apoptosi, capacità metastatizzante.

Le antocianine esibiscono effetti antiproliferativi su numerose linee leucemiche e tumorali umane ottenute da tessuti di origine diversa, quali polmone, mammella, utero, colon. Inoltre, diverse evidenze sperimentali suggeriscono che l'effetto antiproliferativo possa contribuire all'induzione di fenomeni apoptotici.

L'attività proapoptotica delle antocianine è stata riportata in diverse linee cellulari e coinvolge percorsi multipli e diversificati, come l'attivazione delle caspasi, l'incremento dei livelli proteici di p53 e bax, l'attivazione di Akt (Fimognari *et al.*, Curr Med Chem 2008, 1515: 440-7).

Sei antocianidine (cianidina, delfinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina) ed una antocianina (delfinidina 3-O-β-glucopiranoside) sono state di recente studiate per la loro capacità di inibire il fattore di crescita endoteliale, che gioca un ruolo essenziale nell'espansione della rete microvasale, a sua volta necessaria per rifornire la massa tumorale di ossigeno e nutrienti e permetterne così la rapida crescita. Delfinidina, peonidina, petunidina, pelargonidina e malvidina inibivano significativamente la for-

mazione di nuovi tubi vascolari (Lamy *et al.*, Carcinogenesis 2006, 27: 989-96).

Le stesse sei antocianidine sono state studiate per la loro capacità di inibire la migrazione di cellule di glioblastoma umano. Cianidina, delfinidina e petunidina ne inibivano potentemente la migrazione (Lamy *et al.*, J Cell Biochem 2007, 100: 100-11).

Le evidenze sopra riportate costituiscono solo un esempio limitato di fitochimici in grado di modulare il processo cancerogenetico nelle sue fasi più precoci o tardive. È però opportuno segnalare che, considerando il grande numero e l'ampia varietà di sostanze presenti in un alimento, è sovente difficile, se non addirittura impossibile, separare e definire il contributo di ognuno di essi all'attività chemiopreventiva totale dell'alimento stesso.

Le tappe della lunga strada della chemioprevenzione

L'identificazione ed il successivo sviluppo di un agente chemiopreventivo richiedono una strategia di ricerca sistematica, che si snoda generalmente attraverso alcune tappe specifiche. La ricerca prende avvio dall'identificazione di potenziali nuovi agenti chemiopreventivi che siano efficaci nel prevenire la cancerogenesi in modelli animali o che, sulla base di studi epidemiologici, abbiano elevata probabilità di prevenire lo sviluppo tumorale nell'uomo. I potenziali agenti chemiopreventivi vengono avviati verso specifiche fasi di studio, che prevedono: 1) sviluppo preclinico; 2) studi clinici interventistici di fase I, II e III.

Tutte le fasi dello sviluppo di un chemiopreventivo dovrebbero prevedere l'impiego di specifici biomarcatori, in grado di rilevare alterazioni precoci significativamente correlate alla reversione o alla progressione del processo cancerogenetico.

Fase preclinica e prove cliniche iniziali

Lo sviluppo preclinico di agenti chemiopreventivi prevede la stima dell'efficacia mediante l'impiego di opportuni sistemi cellulari e studi *in vivo*.

In base ai risultati di queste prime prove sperimentali, viene stabilita una scala di priorità per i test successivi: composti dotati di alta efficacia e bassa tossicità vengono avviati verso la I fase di valutazione clinica (Tsao *et al.*, CA Cancer J Clin 2004, 54: 150-80). Essi però devono anche sottostare ad alcuni criteri pratici che rendano plausibile il loro utilizzo da parte della popolazione generale, quali costo contenuto e sapore gradevole. Un chemiopreventivo dal sapore amaro o comunque poco piacevole non sarà certamente assunto per periodi lunghi da una popolazione sana.

La fase I, la cui durata media è di circa 2 anni, prevede l'arruolamento di un numero limitato di soggetti sani su cui si determinerà il profilo di sicurezza dell'agente chemiopreventivo proposto.

La scelta dei livelli di dose e del regime di somministrazione è finalizzata al raggiungimento di livelli plasmatici nell'uomo che non siano correlati a fenomeni di tossicità e che siano efficaci in base alle informazioni tossicologiche, farmacocinetiche e di efficacia ricavate in studi su animali e *in vitro* della precedente fase preclinica.

La fase clinica successiva (fase II) prevede la valutazione dell'efficacia del chemiopreventivo su un numero più ampio di soggetti (100-200 volontari) ad alto rischio per specifiche forme tumorali. Ciò consente di ottenere informazioni importanti per la caratterizzazione della dose e del profilo tossicologico del chemiopreventivo su una popolazione selezionata.

La fase II è sostanzialmente indi-

rizzata alla determinazione della capacità di un agente chemiopreventivo di modulare specifici biomarcatori biochimici, genetici, cellulari o tissutali preventivamente identificati come in grado di predire il potenziale di progressione neoplastica.

Quei composti chemiopreventivi che esibiscono nei trial di fase II alta efficacia e tossicità contenuta vengono ulteriormente esaminati in trial su larga scala (fase III), che prevedono l'arruolamento di un gran numero di soggetti per un periodo di tempo piuttosto ampio (10 anni o più).

Alcuni esempi di composti chemiopreventivi attualmente in fase di sperimentazione clinica sono riportati in Tabella I.

Biomarcatori

Un sostanziale progresso nella prevenzione dei tumori può essere realizzato solo attraverso la validazione di biomarcatori che siano in grado di rilevare alterazioni precoci significativamente correlate alla reversione o alla progressione del processo cancerogenetico. Come alterazioni predittive dello sviluppo di cancro, i biomarcatori consentono l'individuazione di soggetti ad alto rischio che possono costituire una popolazione target idonea per i trial clinici.

D'altra parte, la loro caratteristica di endpoint surrogato li rende utili per una stima dell'efficacia degli interventi preventivi a costi contenuti e in tempi relativamente brevi. Ciò non sarebbe possibile se come endpoint venisse utilizzata l'incidenza di cancro.

Un'ulteriore caratteristica dei biomarcatori è quella di fornire indicazioni precise sui meccanismi d'azione del chemiopreventivo, informazione questa che permette un più accurato disegno degli studi clinici su larga scala (Kelloff *et al.*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000, 9: 127-37).

Numerosi sono i potenziali bio-

marcatori identificati ed analizzati sino al momento attuale. Tuttavia, nessun endpoint intermedio è stato ancora sufficientemente validato come biomarcatore predittivo del futuro sviluppo di cancro.

Numerosi e complessi sono i fattori da considerare quando si valuta il potenziale di impiego di un biomarcatore intermedio come endpoint negli studi clinici di chemioprevenzione.

In questo contesto, una caratteristica importante è la diversa espressione del biomarcatore nei tessuti "ad alto rischio" rispetto ai tessuti normali. Il biomarcatore intermedio dovrebbe essere inoltre un evento chiaramente associato allo sviluppo cancerogenetico e, almeno idealmente, dovrebbe essere identificabile precocemente, in modo da aumentare la possibilità di successo dell'intervento preventivo e, quindi, consentire una reale riduzione del rischio di cancro. Altre caratteristiche importanti di un biomarcatore intermedio accettabile sono l'alta sensibilità, specificità e riproducibilità, e la sua modulabilità a seguito dell'intervento preventivo in studio.

La sua validazione come endpoint nell'ambito della ricerca preventiva richiede una chiara correlazione della sua modulabilità a una ridotta incidenza di uno specifico tumore.

Studi clinici su larga scala

La migliore strategia attualmente disponibile per valutare se un intervento dietetico sia in grado di ridurre il rischio di cancro è rappresentata dagli studi clinici randomizzati su larga scala (fase III). Essi generalmente coinvolgono migliaia di soggetti e possono includere sia popolazioni ad alto rischio che la popolazione generale.

L'obiettivo principale degli studi di fase III è senza dubbio la determinazione dell'efficacia chemio-

preventiva di un determinato intervento dietetico. Essi però possono fornire una valida opportunità anche per la validazione di biomarcatori come endpoint surrogato per lo sviluppo tumorale.

Nonostante essi rappresentino un'opportunità unica nell'ambito della ricerca preventiva, la loro complessità rende a volte estremamente difficile l'interpretazione dei risultati.

Un chiaro esempio di questo aspetto è costituito dal "Polyp Prevention Trial", uno studio interventistico multicentrico, randomizzato e controllato. Esso ha esaminato l'effetto di uno schema dietetico caratterizzato da bassa assunzione di grassi (20% delle calorie derivate da grassi), alta assunzione di fibre (18 g/1000 calorie) e alta assunzione di vegetali e frutta (3.5 porzioni per ogni 1000 calorie assunte) sulla ricorrenza di polipi adenomatosi del colon-retto. Poiché i polipi adenomatosi sono precursori di molti tumori coloretali, un intervento preventivo che riduca la ricorrenza di polipi ha una forte probabilità di ridurre l'incidenza di cancro.

Lo studio ha previsto l'arruolamento di 2.079 uomini e donne di 35 anni di età o più anziani sottoposti, entro l'arco dei 6 mesi precedenti, a rimozione di uno o più polipi adenomatosi, con nessuna storia di cancro coloretale, patologie intestinali infiammatorie o resezione coloretale. Lo studio ha avuto una durata di 4 anni (Schatzkin *et al.*, N Engl J Med 2000, 342: 1149-55).

Sorprendentemente, i risultati dello studio hanno dimostrato che lo schema dietetico utilizzato non induce un decremento del numero di nuovi polipi che i partecipanti allo studio hanno sviluppato.

I ricercatori coinvolti nello studio evidenziano però la necessità di approfondire la ricerca al fine di comprendere meglio le complesse interazioni tra fattori dietetici e

genetici che possono portare allo sviluppo di tumore coloretale. Solo il 5-10% dei polipi evolve, infatti, verso un tumore coloretale.

Appare, quindi, essenziale definire le differenze molecolari che caratterizzano i polipi che progrediscono verso il tumore e successivamente studiare l'effetto di fattori dietetici su individui con questa particolare tipologia di polipi. In questo contesto, l'utilizzo dei tessuti ricavati dai polipi rimossi durante il trial potrebbe permettere di capire se e come la dieta moduli le caratteristiche molecolari e genetiche dei polipi. Tenendo in considerazione il fatto che lo sviluppo di tumori del colon-retto richiede decenni, uno studio interventistico della durata di 4 anni potrebbe non essere adeguato.

I partecipanti allo studio continueranno, infatti, ad essere seguiti per chiarire se lo schema dietetico previsto dal trial influenzi la probabilità di sviluppare in futuro polipi o tumore del colon-retto. Un ultimo fattore da considerare in questo studio è che tutti i soggetti arruolati avevano almeno un polipo precedentemente rimosso.

Non è da escludere che specifici fattori dietetici possano influenzare eventi molecolari, cellulari o tissutali critici per lo sviluppo di tumore coloretale in una fase precedente alla formazione dei polipi.

Conclusioni

Lo sviluppo della strategia chemioprevenzione potrebbe portare ad una sostanziale riduzione dell'incidenza di cancro e mortalità attraverso la realizzazione di interventi precoci su individui ad alto rischio per specifiche patologie tumorali. Ciò implica che la prevenzione non possa prescindere dallo sviluppo di metodi che consentano l'individuazione di soggetti ad alto rischio. Primi fra tutti, essi potrebbero trarre un sostanziale beneficio da

interventi preventivi specificatamente disegnati per i loro particolari profili di rischio, definiti sulla base di fattori genetici, stili di vita, esposizioni ambientali, storia di lesioni preneoplastiche o una combinazione di questi fattori.

Il riconoscimento di specifici polimorfismi che influenzano la suscettibilità individuale ai cancerogeni, quali, ad esempio, i polimorfismi a livello dei geni che codificano per la glutatione-S-transferasi, rivestirà di certo un'importanza cruciale nello sviluppo di approcci preventivi razionali ed efficaci.

La lunga latenza del processo cancerogenetico, che può arrivare a coprire 20 anni o più per alcuni tipi di tumore, garantisce il successo della strategia preventiva ed offre molteplici opportunità di bloccare

la patologia nelle sue fasi più precoci.

Ciò dovrebbe spingere la comunità biomedica a riconoscere ed enfatizzare il potenziale dell'approccio preventivo al cancro.

A dispetto però delle promesse e delle stimolanti prospettive, i progressi in ambito chemiopreventivo procedono molto lentamente.

Gli ostacoli maggiori sono costituiti dalle difficoltà che ancora caratterizzano l'individuazione di particolari gruppi di persone a rischio e l'alto costo per dimostrare che un agente chemiopreventivo è efficace e sicuro.

Ad esempio, uno studio di 5 anni, indirizzato a valutare se una determinata sostanza sia in grado di prevenire lo sviluppo di tumore polmonare in soggetti fumatori, dovrà

prevedere l'arruolamento di un certo numero di fumatori perché i dati siano statisticamente attendibili. Poiché solo all'incirca 1 fumatore su 10 sviluppa tumore polmonare, lo studio potrebbe richiedere fino a 20.000 volontari ed un investimento economico che scoraggerebbe molte industrie farmaceutiche.

In conclusione, la strategia preventiva offre numerose opportunità e promesse, ma presenta ancora profonde problematiche. Emerge, quindi, in modo pressante, la necessità di un approccio multidisciplinare che coinvolga ricercatori di base e clinici prima che la chemioprevenzione possa diventare parte integrante degli attuali standard di cura.



TABELLA 1 - Alcuni esempi di agenti chemiopreventivi attualmente in fase clinica

Organo	Agente	Fase	Popolazione
Colon e prostata	Vitamina D	I	Individui sani
Esofago	Tè verde	I	Pazienti con esofago di Barrett
Mammella	Estratto proantocianidinico d'uva	I	Donne in post-menopausa ad alto rischio di tumore mammario
Mammella	Tè verde	I	Pazienti con storia di tumore della mammella negativo al recettore per gli estrogeni
Cavo orale	Soia (inibitore di Bowman-Birk)	II	Pazienti con leucoplachia orale
Colon-retto	Curcumina	II	Individui con polipi adenomatosi precedentemente rimossi
Cute	Acido betulinico	I, II	Individui con nevi displastici
Mammella	Soia	II	Donne sane in pre-menopausa
Polmone	Tè verde	II	Ex-fumatori con malattia polmonare ostruttiva cronica
Polmone	Tè verde	II	Fumatori ed ex-fumatori con anomalie nella citologia dello sputo
Polmone	Tè verde	II	Fumatori ed ex-fumatori con displasia bronchiale
Polmone	Inositolo	II	Fumatori ed ex-fumatori con displasia bronchiale
Utero	Tè verde	II	Pazienti positive al Papillomavirus umano e con neoplasia intraepiteliale cervicale di basso grado
Colon-retto	Vitamina E e/o selenio	III	Individui sani
Mammella	Soia	III	Individui sani
Polmone	Selenio	III	Individui con carcinoma polmonare non a piccole cellule di stadio I precedentemente rimosso
Utero	Diindolimetano	III	Pazienti con anomalie citologiche cervicali di basso grado

Integratori alimentari: tra benefici e rischi

Patrizia Restani

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

È ben noto come la dieta possa contribuire alla salute di un organismo sia per l'importanza fisiologica, sia per il suo contributo all'aspetto psico-sociale. L'apporto corretto di nutrienti e di sostanze non-nutritive "funzionali" ha un ruolo critico nella prevenzione delle malattie degenerative e croniche; numerosi studi sperimentali ed epidemiologici hanno infatti dimostrato come una dieta ricca di sostanze antiossidanti e di fibra possa contribuire a ridurre i fattori di rischio per patologie cardio-vascolari, neurodegenerative e tumorali.

Sulla base di queste conoscenze scientifiche, il settore dei prodotti "salutistici" ha ricevuto un impulso notevole, a cui si è associata una crescita esponenziale del numero di specialità presenti sul mercato. Sono ormai nel linguaggio comune termini quali integratori alimentari, alimenti funzionali, alimenti arricchiti, prodotti adattogeni, *novel foods*, fino alla più tecnica definizione di "nutraceutici".

La rapida crescita del mercato ha richiesto anche un controllo più stretto dello stesso, ricorrendo ad una normativa specifica che regolamenti formulazioni ed indicazioni nutrizionali, al fine di proteggere la salute del consumatore.

Gli integratori alimentari

In questo articolo verrà presa in considerazione la classe di prodotti, compresa nella definizione complessiva di integratori alimentari, destinata a favorire l'assunzione di determinati principi, nutritivi e non, che risultano carenti in una dieta non corretta. Gli integratori vengono pertanto consigliati nei casi in cui l'organismo abbia caren-

za di determinati nutrienti o sostanze benefiche: non devono essere proposti per proprietà curative, ma solo come complemento di una normale dieta.

Bisogna sempre sottolineare che gli integratori alimentari non sono essenziali come vorrebbe il luogo comune secondo cui gli alimenti "moderni" sono meno validi dal punto di vista nutrizionale rispetto a quelli del passato. Questa affermazione è per lo meno discutibile; infatti le cause della dieta non idonea vanno ricercate piuttosto nelle "moderne" abitudini comportamentali scorrette, nella scarsa attività fisica, nel basso consumo di frutta e verdura, nell'eccesso di alimenti di origine animale, ecc.

Detto questo, è comunque vero che in alcuni casi gli integratori possono svolgere un ruolo importante, nel completare una dieta carente di qualche nutriente fino ad essere quasi fondamentali in situazioni fisiologiche particolari. Ad esempio, nel caso delle donne in menopausa in cui l'elevata richiesta di calcio non è facilmente sostenibile da una dieta normale normo-calorica (che quindi non ecceda in derivati del latte), l'uso di integratori può essere importante.

Dal punto di vista della composizione, gli integratori alimentari includono sia prodotti che forniscono vitamine e minerali, sia formulazioni più complesse di cui fanno parte anche ingredienti erboristici o estratti/concentrati di origine vegetale.

Gli integratori vitaminico-minerali e gran parte di quelli con ingredienti erboristici, presenti sul mercato, possono essere considerati sicuri per le seguenti motivazioni:

- gli integratori vitaminico-minerali devono rispettare gli apporti massimi giornalieri, stabiliti a livello internazionale e che fanno riferimento ai LARN Italiani (Livelli di Assunzione Raccomandati di Energia e Nutrienti) o alle RDA Europee (Recommended Daily Allowances);

- anche molti ingredienti erboristici per la lunga tradizione d'uso vanno considerati sufficientemente sicuri. D'altra parte la presenza di un numero così elevato di prodotti sul mercato porta a difficoltà pratiche quando si intenda controllarne in modo soddisfacente la qualità; questo aspetto diviene anche più cruciale quando i prodotti o le materie prime sono importati da paesi in via di sviluppo o, peggio ancora, quando si considerino integratori venduti in mercati paralleli, quali i siti internet o le palestre e i centri benessere. Cercheremo di andare un po' a fondo nei vari aspetti.

I presupposti

Come detto in precedenza la ricerca scientifica ha permesso di identificare la dieta ed, in particolare, alcuni ingredienti/componenti della stessa, quale elementi critici nella riduzione di alcuni fattori di rischio per le malattie cronico-degenerative. Tra i molti che si potrebbero citare, sembra emblematico per la storia dell'integrazione vitaminica il cosiddetto studio di Basilea (1); questo studio prospettico, iniziato nel 1959, aveva lo scopo di valutare nel tempo le principali cause di morte in una popolazione circoscritta. I soggetti inclusi nello studio, ovvero 3000 uomini per lo più impiegati di aziende farmaceutiche, sono stati sottoposti ad

analisi cliniche nel 1965-68 e nel 1971-73. L'obiettivo prioritario della ricerca consisteva nel correlare il contenuto plasmatico di alcune vitamine (beta-carotene, vitamina A, vitamina C e Vitamina E) con l'insorgenza di alcune patologie.

Tra i tanti risultati ottenuti in questo studio, si era osservata una correlazione inversa tra livello plasmatico di beta-carotene e insorgenza di alcune forme tumorali; la significatività statistica era particolarmente elevata quando si considerava l'incidenza di tumore ai bronchi e allo stomaco.

Questo studio e numerosissimi altri, che hanno considerato il ruolo di vitamine antiossidanti nell'insorgenza di malattie cardiovascolari e tumorali, hanno stimolato trials clinici in cui era prevista l'integrazione della dieta di specifici gruppi a rischio (forti fumatori, lavoratori esposti ad amianto, popolazioni con alto rischio di tumore all'esofago o allo stomaco, ecc.) con alti livelli vitaminici.

Accanto alle applicazioni cliniche, che hanno fornito non poche sorprese come diremo in seguito, i risultati di queste ricerche hanno fatto decollare il settore degli integratori vitaminico-minerali rinforzando l'erroneo concetto, profondamente radicato nell'opinione pubblica, che "il naturale è sempre sano".

L'altra faccia della medaglia

È innanzitutto fondamentale dire che con questo articolo non si intende fare terrorismo e che nel settore degli integratori alimentari lavorano aziende di altissimo livello, che rispettano i presupposti scientifici ed investono nella ricerca per migliorare i loro prodotti, promuovere la salute e proteggere i consumatori. Purtroppo questo concetto non è generalizzabile e numerosi sono gli aspetti da tenere sotto controllo per evitare che il settore "salutistico" dia spazio ad operatori con pochi scrupoli, che danneg-

giano tra l'altro non solo i consumatori, ma anche chi lavora seriamente. A questo proposito possiamo citare il settore degli integratori per sportivi che sono spesso veicolo di sostanze vietate o comunque di ingredienti che vanno considerati dopanti.

Da questo punto di vista, il settore degli integratori alimentari offre quindi grandi spunti per i soci della SITOX, perché si sta parlando di prodotti non scevri di rischi per la salute del consumatore. I punti principali sono elencati di seguito e verranno quindi brevemente illustrati.

- Problemi di qualità della materia prima
- Problemi di sovradosaggio
- Carenza di informazioni utili
- Problemi di pubblicità/messaggi ingannevoli
- Usi illeciti (doping)
- Interazioni farmaci/integratori
- Scarsa segnalazione degli eventi avversi associati a integratori a base erboristica
- Gli effetti tossici a seguito di esposizione cronica

Qualità della materia prima

È inutile ricordare che la qualità costa e nel settore degli integratori alimentari molti sono gli aspetti da tenere sotto controllo: la carica batterica, la presenza di contaminanti (pesticidi, micotossine, metalli pesanti, ecc.), la identificazione certa degli ingredienti erboristici, la composizione dei relativi estratti o concentrati, il titolo in principio attivo o caratterizzante, ecc. La possibile presenza di contaminanti, aspetto così sentito dalla popolazione quando si tratta di alimenti comuni, diviene trascurato quando si tratta di prodotti "naturali" che per convinzione comune non possono essere pericolosi. È evidente invece come il rischio sia elevato, considerando che molti ingredienti erboristici vengono importati da paesi in via di sviluppo con condi-

zioni climatiche molto favorevoli allo sviluppo di micotossine, o dove sono utilizzati fitofarmaci talora non ammessi nella Comunità Europea.

Problema di sovradosaggi

Gli scarsi controlli e le informazioni carenti possono portare a situazioni di rischio, quali il superamento dei livelli giornalieri considerati sicuri (*upper levels*), oltre ai possibili problemi legati a nutrienti specifici come ad esempio il già discusso beta-carotene. Infatti, contrariamente a quanto atteso dai ricercatori che avevano avviato studi di supplementazione con beta-carotene, si è osservato un aumento dei tumori al polmone in quei soggetti che avrebbero dovuto esserne protetti, ovvero i fumatori (2-3). Dopo anni di studio, di ricerca clinica e di base, si è oggi arrivati alla conclusione che gli integratori contenenti elevati tenori di beta-carotene dovrebbero portare una specifica frase che ne sconsigli l'uso ai forti fumatori.

Sempre relativamente ai rischi da sovradosaggio, una serie di analisi di integratori alimentari effettuata dal nostro gruppo negli ultimi anni ha dimostrato come spesso i contenuti reali non rispettino i valori riportati nelle etichette o gli apporti massimi giornalieri stabiliti dagli enti internazionali; inoltre, spesso non sono riportate indicazioni fondamentali per la sicurezza del consumatore. In particolare in un lavoro pubblicato di recente sono riportati dati relativi ad una indagine condotta su prodotti destinati al controllo del peso (contenenti alghe marine), in cui le dichiarazioni relative al microelemento iodio erano spesso insoddisfacenti o assenti, a fronte di possibili rischi di sovradosaggio (4).

Problemi di pubblicità/messaggi ingannevoli

Un punto davvero importante per il controllo di questo settore è l'infor-

mazione; qui più che mai i messaggi possono essere scorretti e basati sulle affermazioni di esperti non meglio qualificati, che scrivono articoli o partecipano a trasmissioni televisive dove elargiscono consigli pseudomedici senza averne le necessarie competenze.

D'altra parte, dobbiamo riconoscere che la comunicazione scientifica esce con difficoltà dagli spazi ristretti del mondo accademico; troppo pochi sono i ricercatori qualificati che intervengono in trasmissioni divulgative, che scrivono articoli su riviste non scientifiche e che quindi raggiungono un'ampia fascia della popolazione. D'altra parte va riconosciuto che i ricercatori "seri" sono meno amati dall'informazione perché dicono verità scomode e non in linea con ciò che "vende". Fa notizia che gli OGM fanno male (il cibo di Frankenstein) e non che hanno contribuito a risolvere il problema delle micotossine nel mais o dell'allergia al riso in Giappone!

L'altra via rapida di comunicazione odierna è internet, ovvero la "biblioteca" per tutti. I siti internet sono a disposizione di tutti coloro che possiedono un computer, ma di questi solo una piccola percentuale è in grado di distinguere la serietà scientifica dei siti governativi e di società accreditate da quelli legati ad attività commerciali, fino alle situazioni estreme delle "società per delinquere".

In sintesi è importante tenere alta l'attenzione nel settore e sorvegliare che non si metta in dubbio la medicina ufficiale e che gli integratori alimentari (che per altro spesso sono miscele complesse) vengano venduti come "cure miracolose sicure" in grado di risolvere qualunque patologia. Si deve vigilare affinché agli integratori alimentari non si associno messaggi che negano l'esistenza di effetti collaterali e che escludono interazioni con farmaci.

Usi illeciti

Il settore degli integratori alimentari è stato purtroppo coinvolto in attività illecite ad opera di persone prive di scrupoli che usano qualunque mezzo per raggiungere obiettivi economici (guadagni in un settore molto remunerativo) e/o risultati agonistici (sport e body building). Oggi la competizione sportiva è caratterizzata dalla difficoltà di superare tempi e prestazioni con il solo allenamento personale; a questo si affianca una sempre migliore capacità da parte dei laboratori di analisi di evidenziare l'assunzione di sostanze dopanti. Il settore degli integratori, specie se con ingredienti erboristici, offre un nuovo strumento per veicolare principi attivi stimolanti ed energizzanti, che non saranno ricercati e quindi identificati durante i controlli di routine. Ne sono un tipico esempio i prodotti a base di *Ephedra*, oggi vietati sia negli USA che nella Comunità Europea a fronte di 16.000 eventi avversi segnalati (5). Ancora più grave è la propensione a sperimentare nuove formule "magiche" in squadre giovanili, al fine di non mettere a rischio atleti "preziosi" almeno nell'immediato; ne segue, però, inevitabilmente l'uso in allenamento e gare senza una ragionevole previsione degli effetti a lungo termine.

Interazione farmaci-integratori e segnalazioni di eventi avversi

Sempre per tutelare la salute del consumatore è fondamentale conoscere e informare circa la possibile interazione tra farmaci tradizionali e prodotti con ingredienti erboristici. Sono numerosi i casi di interazione descritti, anche se la loro segnalazione è resa spesso confusa dal fatto che difficilmente il paziente comunica l'assunzione di integratori che ritiene sicuri "per definizione". Tra le altre sono state segnalate (6) le interazioni tra:

1 Walfarin e numerosi ingredien-

ti vegetali (aglio, ginseng, ginkgo biloba, ginger) con conseguente alterazione nella coagulazione;

2 Valeriana e barbiturici, con potenziamento dell'effetto sedativo;

3 Kava kava e benzodiazepine, con potenziamento dell'effetto sedativo;

4 Alga kelp e tiroxina, con interferenze sulla funzionalità tiroidea;

5 Liquirizia e spironolattone, con attività antagonista;

6 Ginseng e ipoglicemizzanti, con alterazioni del controllo glicemico.

Effetti avversi da esposizione cronica

Anche se spesso l'uso degli integratori segue mode del momento, riducendo il rischio di un'assunzione cronica, un uso prolungato nel tempo di specifici integratori o ingredienti erboristici non può essere escluso.

Si deve purtroppo riconoscere che di alcuni ingredienti erboristici non si hanno conoscenze soddisfacenti, specie per quelle piante non appartenenti alla tradizione europea, ma comunque presenti sul mercato. Studi in questo contesto risultano necessari almeno per garantire la protezione del consumatore da quelle molecole note per la loro attività genotossica e cancerogena.

Ruolo dei tossicologi

Il settore degli integratori alimentari è attualmente controllato da diversi organismi internazionali e a livello europeo l'EFSA sta elaborando documenti e nuovi approcci per garantire la salute del consumatore. Nuovi finanziamenti sono previsti nell'ambito del 7° Programma Quadro per promuovere studi su rischi e benefici di questi prodotti. Se infatti non si può negare l'interesse salutistico delle formulazioni a base di ingredienti vegetali, non si può transigere sulla qualità e sul rigore scientifico.

Dalla collaborazione internazionale, in cui i tossicologi devono svolgere un ruolo di leadership, si deve trovare una soluzione a numerosi problemi legati agli integratori, tra cui sempre irrisolto rimane l'approccio da scegliere per differenziare l'attività fisiologica da quella terapeutica di molti ingredienti erboristici. È importante cioè rispondere ai punti di domanda che

ancora persistono, per strutturare una corretta forma di consumo dei prodotti contenenti ingredienti erboristici (Figura 1).

Bibliografia

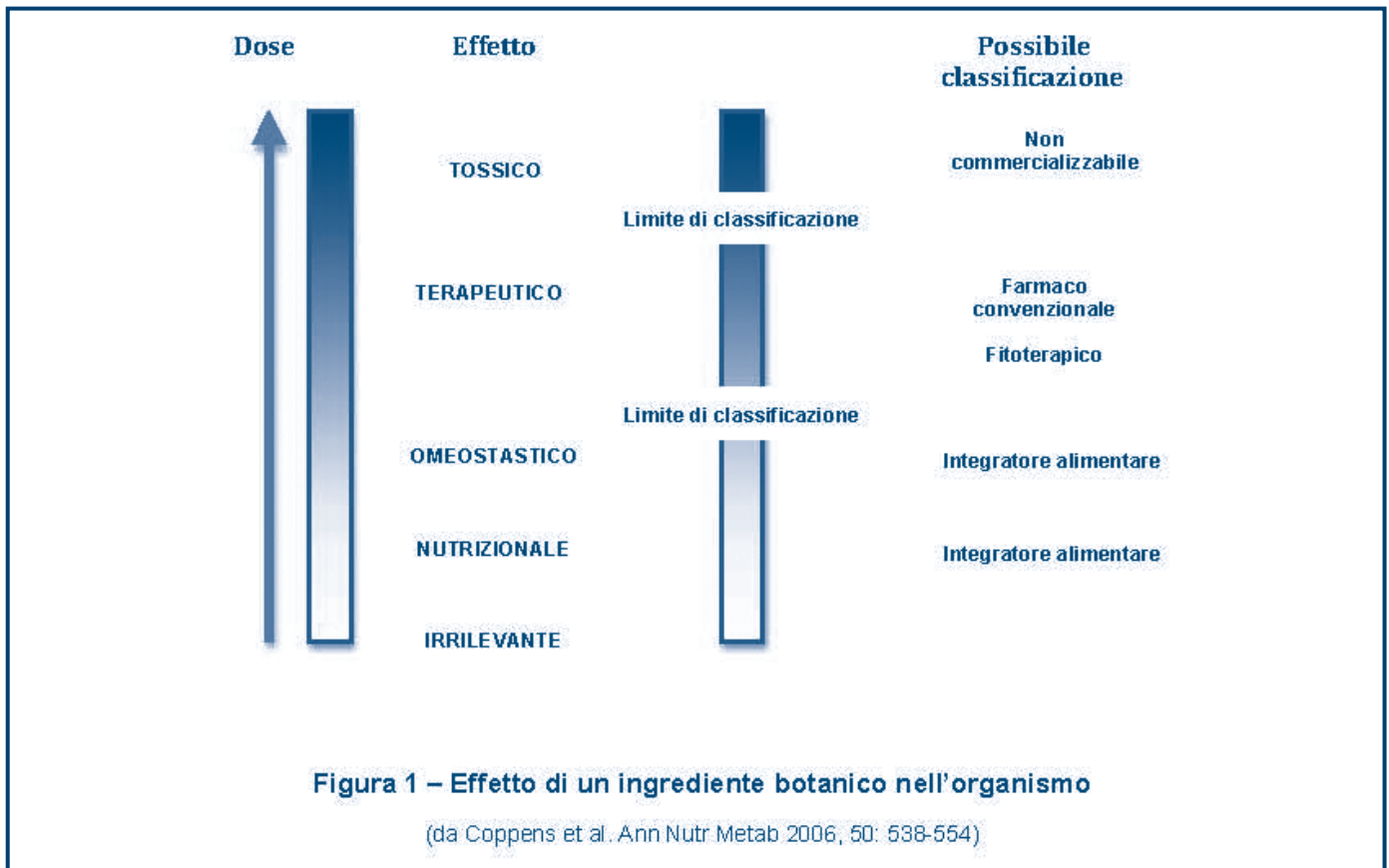
Stahelin *et al.* Am J. Clinical Nutrition 1991; 53:265S-269S.
Alpha tocopherol, Beta carotene Cancer Prevention Study Group N Eng J Med 1994; 330: 1029-1035

Omenn G. S. *et al.* N Engl J Med 1996; 334: 1150-1155.

P. Restani, A. Persico, C. Ballabio, E. Moro, D. Fuggetta, M. L. Colombo. Analysis of food supplements containing iodine: a survey of Italian market. Clin. Toxicology 2008; 48: 282-286.

<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/ds-ephed.html>

Vickers A., Zollman C. BMJ 1999; 319: 1050-1053.



Integratori alimentari a base vegetale: quale ragione d'essere ed eventuali effetti avversi

Maria Laura Colombo

Dipartimento Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino

Quale ragione d'essere per gli Integratori Alimentari

Il mercato degli integratori alimentari è in continua e rapida espansione, soprattutto in Italia dove operano circa 1.200 Aziende del settore, in cui lavorano quasi 100.000 addetti. Gli integratori sono prodotti studiati e formulati per soddisfa-

re favorevolmente le esigenze del consumatore, cercando di rispondere così alle aspettative delle persone più esigenti.

La crescita esponenziale della gamma di integratori alimentari oggi in commercio può effettivamente trovare una sua ragione d'essere nella progressiva riduzione delle varietà di specie vegetali che

oggi noi introduciamo giornalmente con la nostra alimentazione e nella conseguente necessità di riequilibrare una dieta altrimenti non sufficientemente variata.

In effetti stiamo assistendo - a livello mondiale - ad una progressiva perdita di biodiversità delle specie vegetali, perdita che si riflette anche nella nostra dieta. La conseguenza

di tutto ciò è una ridotta assunzione anche di micronutrienti essenziali per la nostra salute. Il termine “micronutrienti” comprende sali minerali, vitamine ed un elevato numero di composti organici di origine vegetale (phytochemicals) che non danno un diretto apporto calorico nella nostra dieta, ma la cui presenza è determinante per migliorare il benessere e mantenere in modo ottimale la salute umana [1].

Delle circa 300.000 specie di piante superiori note finora, circa l'1%, vale a dire 3.000, viene utilizzata nell'alimentazione. Di queste 3.000, solo 150 vengono coltivate a scopo commerciale. La grande maggioranza dell'apporto calorico deriva soltanto da 4 specie vegetali: grano, riso, soia e mais. Queste piante rappresentano la base dell'alimentazione mondiale e da ciò si può dedurre come le fondamentali alimentari su cui si regge l'umanità siano molto ridotte [2].

Emerge sempre più realistica, a questo punto, l'ipotesi di Ames secondo cui la carenza di micronutrienti porta progressivamente all'insorgenza di malattie croniche degenerative. La carenza di micronutrienti determina un graduale impoverimento cronico della dieta, il decadimento dei mitocondri per eccesso di presenza di sostanze ossidanti come by-products e, come diretta conseguenza, un precoce invecchiamento cellulare. La selezione naturale favorisce la sopravvivenza a breve termine, a spese però della salute a lungo termine, ed un meccanismo di selezione viene attivato per favorire la produzione di DNA a scapito della riparazione del DNA stesso. Questa risposta accelera il corso di malattie croniche degenerative quali tumori, invecchiamento precoce e decadimento cellulare [3].

Come risposta alla evidente necessità di arricchire la nostra dieta, vengono da più parti enfatizzate le qualità “farmaceutiche” del cibo in

quanto tale [4] oppure del cibo geneticamente modificato, quale potrebbe essere il recente esempio dei pomodori OGM viola per la presenza di antocianine [5]. Possiamo ricordare l'importanza salutistica dei glucosinolati dei broccoli e dei cavoli [6, 7]; le antocianine blu/violacee dei mirtili oppure del mais blu [8, 9]; le betalaine rosso/violacee della barbabietola rossa *Beta vulgaris* L. [10]; i carotenoidi [11, 12]; i flavonoidi ed i bioflavonoidi [13]; oppure ancora l'aspetto salutistico/antiossidante dell'olio di oliva [14].

Gli integratori alimentari arricchiti in micronutrienti e/o in phytochemicals sono studiati e formulati a seconda della fascia di età e dell'effetto salutistico che si desidera raggiungere. Si possono tuttavia avere effetti collaterali indesiderati dovuti a varie cause: sofisticazione e/o adulterazione delle piante impiegate a causa della non corretta identificazione botanica delle specie vegetali, eventuali presenze di contaminanti [pesticidi, erbicidi, metalli pesanti, micotossine, carica batterica, ecc.] non solo nella pianta essiccata (la cosiddetta “droga”), ma anche nel prodotto finito [capsule, pastiglie, compresse, sciroppi, fiale, ecc.], incompleta standardizzazione fitochimica dell'estratto vegetale ed altro ancora, cause che possiamo vedere sintetizzate nella Figura 1. Oppure ancora gli effetti avversi potrebbero essere dovuti ad interazione fra estratto vegetale e farmaco di sintesi contemporaneamente assunto oppure interazione fra estratto vegetale ed alimento.

Una recente indagine volta a capire il livello di sensibilizzazione riguardo gli integratori alimentari ed i prodotti naturali in senso lato, è stata svolta presso un centro ospedaliero toscano nel 2008 su un campione di 172 donne in gravidanza, di cui il 72% in possesso di laurea. I risultati hanno messo in luce

come, proprio nel periodo della gestazione in cui la presenza di xenobiotici deve essere attentamente soppesata, il 48% delle donne intervistate abbia dichiarato di preferire - per presunte necessità di integrazione della dieta - l'uso di integratori alimentari anche a base vegetale rispetto a prodotti farmaceutici e/o fitoterapici. Le motivazioni della scelta sono dovute alla convinzione che, trattandosi di prodotti naturali, debbano per loro stessa natura essere necessariamente più sicuri di un farmaco, anche in un periodo così delicato come la gravidanza [15].

Situazione dei Dietary Supplements negli U.S.A.

Il fatto di considerare di per sé sicuri e non potenzialmente dannosi gli integratori alimentari ed i prodotti naturali è un atteggiamento mentale molto diffuso, non solo in Italia ed in Europa, ma anche negli Stati Uniti [16]. Recentemente, 2007, l'Associazione Americana dei Centri Antiveleeni, <http://www.aapcc.org>, ha presentato i risultati delle esposizioni dovute ad integratori alimentari a base delle 3 specie di echinacea *Echinacea pallida*, *E. angustifolia*, *E. purpurea* (516 casi in 1 anno) e di iperico/erba di S. Giovanni *Hypericum perforatum* (488 casi in 1 anno) [17].

Dobbiamo ricordare che, negli Stati Uniti, il Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA) del 1994 stabilì che le sostanze classificate come “dietary supplements” non fossero “farmaci” ed il ruolo della FDA nel monitorare questi prodotti dovette cambiare radicalmente. Dal 1994 in poi sono stati segnalati in letteratura molti casi di effetti avversi dovuti ai “dietary supplements” (integratori alimentari) e da più parti si è auspicato il ritorno ad un controllo da parte della Food and Drug Administration anche per questi prodotti

[18]. Nel giugno 2007 è stato effettivamente siglato da parte della FDA la stesura definitiva che stabilisce le “Current Good Manufacturing Practices” (CGMPs) per i “dietary supplements”. Le nuove norme verranno attuate nell’arco di tempo di un triennio, periodo nel corso del quale le Aziende gradualmente dovranno adeguarsi ed ottemperare agli standard di qualità richiesti.

Situazione dei Food Supplements in Europa

Un “food supplement” (integratore alimentare), al pari di qualsiasi altro alimento, deve essere prodotto secondo la normativa vigente in materia di igiene e sottoposto ai relativi controlli. La Direttiva comunitaria 2002/46/CE (10 giugno 2002), intesa a uniformare le legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari (recepita in Italia dal D.L. 169 del 2004), stabilisce che per garantire ai consumatori un elevato livello di tutela ed una maggior facilità di scelta e comprensione sulla natura degli integratori, i prodotti commercializzati devono essere etichettati secondo norme ben precise. Tutti gli Stati membri vengono invitati a predisporre ulteriori mezzi (oltre a quelli già a disposizione delle autorità di vigilanza) per agevolarne un più efficace controllo. L’efficacia di un estratto vegetale dipende dal suo contenuto di principi attivi. Si richiede una determinazione precisa del contenuto della/delle sostanze attive oppure delle sostanze “marker” che – anche se non sempre rappresentano le sostanze biologicamente attive del fitocomplesso – è comunque indispensabile conoscere e quantificare per la standardizzazione dell’estratto. In questa logica, si inserisce il ruolo della European Food and Safety Authority, EFSA, cui spetta il compito di suggerire i claims ammissibili per gli estratti

vegetali da poter usare negli integratori alimentari, ottemperando così a quanto richiesto dal Regolamento comunitario 1924/2006 riguardante le indicazioni nutrizionali e sulla salute fornite sui prodotti alimentari.

Considerazioni finali

Attualmente in Europa, ed abbiamo visto anche in altre parti del mondo, stiamo attraversando un momento di passaggio in cui si stanno delineando i criteri che permettano la commercializzazione di integratori alimentari efficaci, sicuri e di qualità.

In effetti la normativa si sta sempre più indirizzando a favore della qualità, sicurezza ed efficacia dei prodotti medesimi a tutto vantaggio della salute del consumatore. Perciò da un lato, in questi anni, stiamo assistendo al necessario sforzo delle Aziende del settore per adeguarsi alle stringenti e del resto indispensabili Direttive e Regolamenti comunitari al riguardo. D’altro canto occorre predisporre una

corretta campagna di informazione e di sensibilizzazione culturale diretta - con modalità diverse - sia alla classe medica che al consumatore finale, che nella maggior parte dei casi è fermamente convinto della innocuità dei prodotti naturali e della possibilità che un integratore alimentare possa anche sostituire un farmaco o addirittura essere anche “meglio” di un farmaco.

Referenze bibliografiche

- Science 1999, 285, 375
- Chem. Res. Toxicol., 2007, 20 (4), 572
- PNAS 2006, 103 (47), 17589
- Science 1999, 285, 375
- Nature Biotechnology, 26 Oct 2008, doi: 10.1038/nbt.1506
- Phytochem Rev 2008, 7: 213
- Pharm Res 2007, 55, 224
- Phytochem Rev 2008, 7: 281
- J Nutr 2008, 138: 747
- Phytochem Rev 2008, 7: 261
- Pharm Res 2007, 55, 207
- Am J Cardiol 2008, 101, supp 1 : 50D–57D

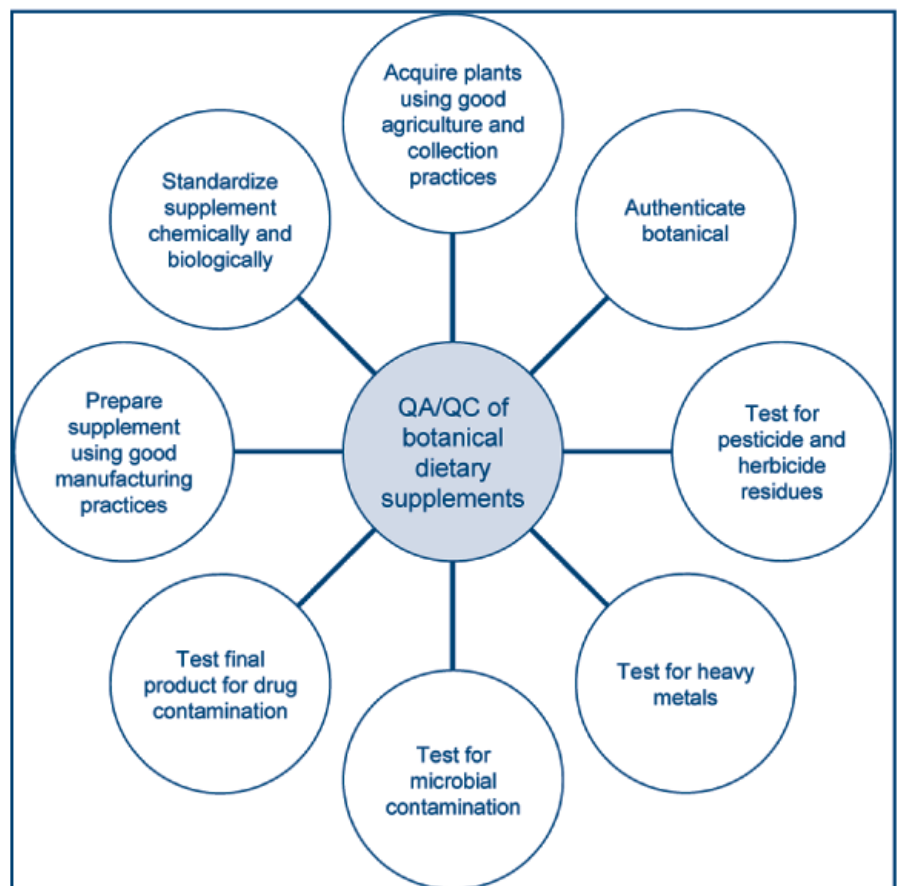


Figura 1 - Chem. Res. Toxicol., 2007, 20 (4), 577.

Inquinamento e percezione pubblica del rischio

Gli interventi della SITOX, dalle carni alla diossina ai distruttori neuroendocrini

Marco Pivato

Polo Scientifico e Didattico di Rimini, Università di Bologna

Numerose cronache recenti hanno chiamato in causa la tossicologia e le scienze correlate. Il caso delle carni contaminate da diossine e il rapporto della società ambientalista *ChemTrust* sugli effetti dei distruttori neuroendocrini (ED) negli animali hanno versato quantità di inchiostro scuro. Ma a fianco dell'allarmismo, spazio è stato dato anche al parere della scienza, un dialogo su temi contingenti ma di periodico interesse e cronica importanza. In più di un'occasione, dall'interessamento de *La Repubblica*, a *Il Sole24ore* e *La Stampa*, la SITOX ha comunicato al pubblico la sua posizione per bocca del Presidente Giorgio Cantelli Forti.

Il caso delle diossine irlandesi.

Maiali di cinquantasei allevamenti irlandesi sono stati esposti a diossine. A partire da settembre sono state esportate in ventuno paesi diciottomila tonnellate di carne sospetta. Solo lo 0,3% dei 1,7 milioni di kg di maiale che l'Italia ha importato dall'estero nel 2008 viene dall'Irlanda. I sequestri sono scattati tempestivamente: in Emilia Romagna, Campania e Veneto. Altre partite di carne sono finite in Lombardia, Toscana, Calabria e Puglia, ma destinate all'industria della trasformazione e non al commercio. Dunque nessun banco dei supermercati nostrani, pare, sia stato sfiorato dalle carni irlandesi dopo l'intervento dei NAS ordinato da Silvio Borrelli, direttore generale della sicurezza degli alimenti e della nutrizione del Ministero della Salute.

Ma cosa sarebbe successo, ha chiesto *Repubblica* al Presidente SITOX Giorgio Cantelli Forti, se i consumatori avessero ingerito la carne contaminata? Tre i dati sintetizzati dal pro-

fessore nell'intervista pubblicata dal quotidiano il 9/12/2008: a) il rischio varia a seconda dell'età, della salute del soggetto e dell'esposizione, che a sua volta dipende dalla possibilità che la carne – se effettivamente avesse raggiunto i supermarket – fosse finita più di una volta nel piatto dello stesso consumatore; b) i limiti di legge previsti per la diossina TCDD sono abbattuti, per cautela, rispetto a quelli suggeriti dalla sperimentazione e l'allarme riportato dalle agenzie stampa sul superamento può essere quindi ridimensionato di misura (L'Oms dal 1998 suggerisce la dose tollerabile giornaliera tra 1 e 4 pg per kg di peso corporeo, che pur non corrispondendo al "rischio zero" è il compromesso tra il rischio dovuto alla concentrazione naturalmente presente nel cibo, nell'acqua, e nell'aria e un rischio aggiuntivo); c) se viene segnalata la possibilità che un agente cancerogeno sia in circolazione, le autorità devono attivarsi e quelle del nostro paese hanno risposto in tempo.

Di concerto ai comunicati del Ministero, Cantelli Forti ha dichiarato a *Il Sole24ore*: «Il rischio è significativo non tanto per l'ingestione occasionale di una fetta di carne, ma semmai per l'esposizione prolungata agli agenti cancerogeni». Veicolo delle diossine nelle carni pare siano gli oli industriali usati normalmente come additivi nei mangimi, ma la polizia irlandese ha aperto un'inchiesta per confermare la fonte.

Distruttori neuroendocrini e femminilizzazione.

Non solo diossine. Anzi, il caso dei maiali contaminati è antecedente all'allarme dei distruttori neuroendocrini, un tormentone rimbalzato

qualche giorno prima delle diossine, amplificando l'allarme inquinamento.

È stato infatti sull'onda emotiva suscitata dal rapporto di *ChemTrust* che si è versato l'inchiostro più nero. *ChemTrust* è una Ong ambientalista britannica (<http://www.chemtrust.org.uk>) che ha lanciato un comunicato basato sugli studi scientifici che documentano la relazione tra ED e processo di "femminilizzazione" osservato in specie animali (la modificazione delle funzionalità endocrine con alterazione delle capacità riproduttive e di sviluppo di un organismo). *La Stampa* dell'8/12/08 riprende *ChemTrust* e scrive che «maschi di migliaia di specie, dagli orsi polari alle aquile, dagli anfibi agli alligatori, dai roditori ai grandi predatori, stanno assumendo da qualche anno tratti femminili, con una riduzione delle dimensioni dei loro organi riproduttivi, una tendenza all'ermafroditismo e la presenza di ormoni non appartenenti al loro genere».

I meccanismi d'azione dei ED vanno da interazioni recettoriali, interazione con enzimi e con il trasporto degli ormoni, a influenze sull'asse ipotalamo-ipofisario. L'azione estrogeno-modulatrice viene esplicitata per interazione con i recettori degli estrogeni e per inibizione degli enzimi coinvolti nel metabolismo e nella biosintesi degli estrogeni medesimi (aromatasi, 17-beta-idrossisteroidoreduttasi, solfatasi e solfotransferasi). I fitoestrogeni esercitano anche altre azioni: modulano la biosintesi degli ormoni tiroidei, inibiscono la proteinchinasi e interagiscono con i componenti del ciclo cellulare, esercitando così un'azione di controllo sulle fasi del ciclo cellulare. Infine,

hanno azione antiossidante e di inibizione dell'angiogenesi.

I principali ED sono contaminanti organici persistenti (POP, *persistant organic pollutant*) altamente lipofili e costituiti principalmente da pesticidi e biocidi (policlorobifenili), sostanze ad uso industriale (ftalati e ritardanti di fiamma) e composti all'arsenico.

All'indirizzo <http://www.iss.it/inte> è visibile un rapporto completo sulla classificazione dei ED, caratterizzazione del rischio e attività di studio e controllo a cura dell'Istituto Superiore di Sanità, sotto la responsabilità del Dottor Alberto Mantovani. La SITOX ricopre un ruolo di primo piano nella ricerca sugli interferenti endocrini, contribuendo alla formazione di una rete multidisciplinare di competenze, interne ed esterne all'ISS.

Fonti alimentari di fitoestrogeni sono soia, cereali, noci, legumi e crucifere. La quantità di fitoestrogeni presenti nella dieta delle popolazioni (uomo compreso) varia notevolmente a seconda delle condizioni di crescita delle piante.

Il Professor Erminio Giavini del Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università degli Studi di Milano ha fornito al quotidiano La Stampa una bibliografia sul ruolo dei fitoestrogeni nel fenomeno di femminilizzazione: l'isoflavone produce effetti sullo sviluppo postnatale di maschi di ratto in dosi dell'ordine dei 500 - 1000 ppm (Akingbemi *et al.*, Università di Auburn - Alabama, USA). Isoflavonoidi hanno effetto sul ciclo estrale di femmine di ratto (Whitten *et al.*, Emory University - Atlanta, USA). È verificato che i fitoestrogeni - misurati nel sangue materno e nel cordone ombelicale - possono alterare il quadro ormonale del feto umano (Sakurai *et al.*, Chiba University - Giappone). L'attività dei fitoestrogeni è stata confrontata con quella degli estrogeni di sintesi: si è osservato che alte dosi di fitoestrogeni possono alterare l'asse sistema nervoso centrale-gonadi nel maschio di ratto in maniera simile al dietilstilbestro-

lo, ma sono necessarie dosi molto più elevate (Santi *et al.*, Turku University - Finlandia).

L'analogia tra fitoestrogeni e inquinanti di origine industriale introduce un fattore confondente nella valutazione dell'impatto sul mondo animale, giacché anche la natura potrebbe avere un ruolo nei fenomeni di femminilizzazione.

Sull'argomento La Stampa ha chiesto l'opinione al Presidente Cantelli Forti, che il 10/12/08 replica all'articolo pubblicato dal quotidiano due giorni prima, dal titolo *Sarà un mondo di femmine. La chimica cancella i maschi*. Le obiezioni del professore all'apocalisse maschile evocata da *ChemTrust* non minimizzano il rischio, ma propongono prudenza nella valutazione di fenomeni complessi come le dinamiche ambientali, dipendenti da variabili sia antropiche sia naturali. E cita a questo proposito studi dell'Istituto Zooprofilattico di Brescia che documentano la periodicità di disordini metabolici e femminilizzazione in bovini dovuti alla presenza di fitoestrogeni nell'alimentazione. Un dato che, assieme a quelli messi a disposizione dal Professor Giavini, suggerisce un approccio a tutto campo alla valutazione dell'inquinamento ambientale da ED, escludendo il più possibile conclusioni frettolose e allarmistiche.

Nella trasformazione delle società agricole verso quelle di tipo industriale è cresciuto il numero di inquinanti, ma «diversamente a cinquant'anni fa - spiega Cantelli Forti a La Stampa - , grazie alla ricerca è cresciuto anche il numero delle molecole a veloce degrado ed eco-compatibili». Non solo: il percorso degli inquinanti nell'ambiente è oggi più facilmente monitorabile. «Le strutture ospedaliere gestiscono, ogni giorno e secondo norma, grandi quantità di tossici: per esempio gli agenti antitumorali escreti dai pazienti in trattamento, e qualunque altra sostanza registrata, stoccata o smaltita attraverso procedure collaudate. Analogamente nelle industrie». Il Presidente conclude ribadendo la filosofia di fondo della tossicologia

moderna, emendata dai vecchi approcci *top-down* di valutazione del rischio e riconcepita invece «come scienza della prevenzione».

Tossicologia e società.

La presenza della SITOX sui media nazionali, in questo contesto e in questo momento, è stata essenziale per promuovere chiarezza nella percezione pubblica del rischio. La presenza pubblica della Società e il suo 'expertise' sono fondamentali al fine di sostenere un atteggiamento dialogico con tutti gli interlocutori, rispettando le legittime preoccupazioni, valorizzare i diversi saperi, sostenere ogni azione che possa favorire il coinvolgimento attivo di tutte le parti. Studi sociologici dimostrano che maggiore alfabetizzazione scientifica non assicura maggiore consenso nei confronti di applicazioni tecnologiche controverse: l'*accettazione del rischio* è in realtà un processo mediato socialmente che chiama in causa portatori di interessi differenti, valori morali e giudizi politici, perciò differisce la *valutazione del rischio*. Il sistema di comunicazione pubblica della scienza è dunque una rete di canali tra molteplici gruppi sociali e i media sono l'agorà della negoziazione sociale. È fondamentale la presenza delle società scientifiche sui media come attori sociali della mediazione.

Bibliografia

- Bocci M. - La Repubblica 9-12-2008; p.3.
Spazia L. - La Repubblica 10-12-2008; p III (Pagina provinciale di Bologna).
Sabadin V. - La Stampa 8-12-2008; p 21.
Pivato M. - La Stampa 10-12-2008; p V (Insero Tuttoscienze).
Pielke R. A. - Jr *Scienza e politica. La lotta per il consenso* - Editori Laterza, Roma-Bari (2005).
Gibbons M. - Nature 402 C81-C84 (1999) - *Science's new social contract with society*.
Joerges B. and Nowotny H. - The Netherlands: 183-200 (2003) - *Social Studies of Science and Technology*.
Ziman J. - Cambridge University Press, Cambridge: 1-12; 81-90 - *An introduction to science studies* (1995).

Dati scientifici sugli OGM per fugare le fobie

Roberto Defez

IGB-CNR, Napoli

Da molti anni i più prestigiosi osservatori che analizzano lo stato del dibattito mediatico sugli OGM (organismi geneticamente modificati) lamentano la sistematica assenza della voce della ricerca scientifica, benchè sia proprio questa a riscontrare il massimo gradimento del pubblico.

Nel sondaggio di Eurobarometro del marzo 2008 si evidenziano alcuni dati spesso taciuti nel dibattito pubblico sugli OGM. L'Italia è il secondo Stato Europeo più favorevole agli OGM con il 55% di contrari e ben il 30% di favorevoli, nonostante l'assenza di una qualunque pubblicità positiva sul tema. Inoltre tra 15 possibili emergenze ambientali proposte, gli OGM sono percepiti dagli Europei solo all'11° posto, in calo del 4% rispetto alle preoccupazioni dei cittadini di 3 anni fa. Le informazioni sugli OGM gli europei le chiedono in egual misura a scienziati ed associazioni ambientaliste, solo che gli scienziati in 3 anni passano dal 32 al 36% del gradimento del pubblico, mentre Greenpeace e soci scendono dal 42 al 36%.

La scena mediatica è occupata da fortissime lobbies con interessi che vanno dalla grande distribuzione alla ristorazione di lusso, fino al controllo sull'uso di sementi e pesticidi; era quindi indispensabile introdurre dati scientifici nel dibattito. Con questa finalità nasce il 3 settembre 2008 SAgRi (Salute, AGRicoltura, Ricerca), una Onlus tra la Società Italiana di Tossicologia col suo Presidente Prof. Giorgio Cantelli Forti, la Società di Genetica Agraria col suo Presidente Prof. Luigi Frusciante, Futuragra una associazione di liberi imprenditori agricoli col suo Presidente Duilio Campagnolo, l'associazione Luca Coscioni per la libertà di ricerca con il suo Co-Presidente Prof. Gilberto Corbellini (e Presidente di SagRi) ed io stesso col ruolo di coordinatore generale.

Il sito web di SagRi è: <http://www.salmone.org/> che, cercando con la parola chiave "OGM", è già diventato il 14° sito più visitato su internet ed il 3°- 6° cercando da google.it.

La prima uscita pubblica è stata il 21 ottobre scorso presso il Senato della Repubblica con un convegno intitolato "Good Clean and Fair: ma chi l'ha detto che gli OGM non possono essere buoni, puliti e giusti?", organizzato insieme al quotidiano Il Riformista. Il dibattito ha visto la presenza di Gigi Frusciante, SIGA, di Marina Marinovich, SITOX, di Gilberto Corbellini, presidente di SagRi e gli interventi di Christian Fatokun, Nigeria, Klaus Amman, Svizzera, il mio e la superba chiusura dello scenografo e scrittore Antonio Pascale, fresco autore de "Scienza e Sentimento" edito da Einaudi, la cui lettura ha appassionato molti addetti e non addetti. Il convegno scientifico si è chiuso con una tavola rotonda a cui hanno partecipato Emma Bonino, Adolfo Urso, Miriam Mafai e Maurizio Ronconi, coordinata e diretta da Chicco Testa co-fondatore di Legambiente, ex-presidente ENEL, attuale presidente di Metropolitane di Roma e convinto pro-OGM.

La sera prima, il 20 ottobre, si era svolta la prima cena OGM il cui menù prevedeva l'uso di alimenti variamente derivati o relazionati ad OGM.

La polenta

La polenta è stata realizzata con farina di mais Bt, che è già coltivato in diversi paesi europei (Spagna, Portogallo, Francia, Germania, etc.). Grazie al gene Bt, la pianta si difende da sola dalla piralide, senza il ricorso a pesticidi. Rispetto al mais convenzionale il mais Bt ha anche il vantaggio di presentare un contenuto più basso di fumonisine, perché le muffe che le producono sfruttano le

gallerie scavate dalle larve per proliferare. In questo caso l'intervento di ingegneria genetica non modifica il sapore rispetto alla controparte convenzionale, ma rende il prodotto più sicuro per i consumatori e per l'ambiente.

I formaggi, i salumi e la carne

Grana (Parmigiano), ricotta e mozzarella di bufala derivano da animali nutriti con soia da OGM. Così come la carne ed i salumi. Secondo i dati Nomisma, la zootecnica italiana ha un fabbisogno di oltre 3 milioni di tonnellate di soia, che è in gran parte OGM. L'opzione Ogm-free non è ipotizzabile neppure per i prodotti Dop e Igp, la cui filiera dipende da soia Ogm per il 64% del suo fabbisogno. L'indiscutibile bontà del tipico italiano dimostra che non c'è alcuna contrapposizione tra OGM e prodotti di qualità.

I pomodori

Avremmo voluto farvi assaggiare dei pomodori prodotti con l'ingegneria genetica – come i San Marzano resistenti ai virus sviluppati da Metapontum Agrobios in Basilicata e dall'Istituto Sperimentale per la Patologia del Ministero dell'Agricoltura - ma sarebbe stato illegale.

Lo strudel

Le mele contenute nello strudel sono della varietà valdostana, la cui sopravvivenza è minacciata dalle larve di un maggiolino che si cibano delle radici della pianta (*Melolonta melolonta*). L'università di Milano ha sviluppato un portainnesto Ogm resistente a questi insetti per proteggere i meli della Valle d'Aosta. Questi frutti non contengono Dna estraneo – che è presente solo nel portainnesto – ma sono sottoposti ugualmente ai divieti in vigore per gli Ogm.

I fiori

I garofani Ogm della serie Moon sono già commercializzati in molti paesi del mondo, tra cui Olanda e Germania, ed è consentito importarli con il gambo reciso. Senza l'ingegneria genetica sarebbe stato impossibile ottenere garofani di queste tonalità, perché questi fiori sono sprovvisti dei geni necessari. Il gene più importante su cui sono intervenuti i biotecnologi è quello dell'enzima (P450) che agisce sulla concentrazione del pigmento blu-viola (delfinidina).

La nascita dell'associazione culturale SAgRi è un evento molto rilevante nel dibattito pubblico sulla tecnologia degli OGM. L'esistenza di una coalizione a base scientifica che si espone nel dibattito pubblico è salutata con sempre più consenso dai media e SAgRi è sempre più spesso citata come fonte di documentazione scientifica. Non esiste d'altronde una organizzazione analoga nel fronte avverso e tutte le coalizioni che osteggiano gli OGM sono di carattere politico, sindacale-agricolo o ambientale, ma soffrono strutturalmente dell'apporto di validi scienziati che possano presentarsi con argomenti comprensibili sulla scena pubblica. A tutti i più rilevanti appuntamenti mediatici a cui abbiamo recentemente partecipato si è sempre verificata la paradossale situazione che ad uno scienziato pro-OGM non si è mai contrapposto uno scienziato anti-OGM.

Il 23 ottobre scorso come coordinatore di SAgRi ho avuto l'onore di

essere il primo esponente ad inaugurare i lavori inerenti all'indagine conoscitiva sugli OGM istruita dalle commissioni 7° e 9° del Senato, ossia le commissioni Agricoltura ed Istruzione e Ricerca. Di fronte alle commissioni riunite in seduta congiunta ho illustrato le ragioni scientifiche della comunità scientifica nazionale di sostenere la tecnologia degli OGM, portando e lasciando in originale i due consensus document redatti nel 2004 e nel 2006, il primo dei quali sotto il coordinamento SITOX. Un resoconto sintetico del mio intervento si trova al sito <http://www.senato.it/service/PDF/PDFServer/DF/204352.pdf>.

Nel dibattito seguito al mio intervento mi è stato fatto notare come la comunità scientifica italiana fosse divisa sul tema degli OGM ed io ho potuto ribattere chiedendo a tutti i senatori presenti il nome di un solo prestigioso scienziato italiano che si oppone agli OGM, senza che nessuno mi abbia indicato tale nome. Io considero di cruciale rilevanza la coesione della comunità scientifica su questa tematica, proprio perché il pubblico incerto si fida più dell'opinione degli scienziati che non di quella di altre categorie e proprio per questo l'opinione cauta (ma non contraria) di alcuni ricercatori è stata a lungo strumentalizzata da politici e media che avevano bisogno di una qualche sponda scientifica per legittimare le loro scelte che sono e restano squisitamente politiche.

Il ruolo di SITOX in questo scenario è stato e resta centrale. La primogenitura di SITOX nel coordinare il

primo consensus document resta una pietra miliare nel dibattito sugli OGM. Sistematicamente tornano ad affacciarsi nel dibattito sugli OGM, oramai in commercio da 12 anni, insinuazioni sulla loro presunta pericolosità per la salute umana ed il non essere mai riusciti a dimostrare una tale posizione in maniera documentata resta uno dei principali crucci delle lobbies anti-OGM.

Negli anni a venire sempre nuovi eventi di modifica vegetale si affacceranno al mercato europeo ed il decisore istituzionale dovrà convincersi ad affidare ai veri specialisti del settore i test di validazione e le prove che ne dimostrino la validità per il consumo e la coltivazione in Italia.

Con l'approvazione, a novembre 2008, di 9 protocolli sperimentali per la sperimentazione per la ricerca scientifica pubblica di OGM in pieno campo si sta aprendo una nuova stagione ed anche alcune leggi regionali (Friuli, Lombardia) sulla coesistenza delle agricolture commerciali tradizionale, biologica e da OGM, segnalano quanto siamo più vicini oggi ad una apertura su questa tematica anche in Italia. Gli stessi consulenti scientifici appena nominati, sia dal Presidente Obama che dal Segretario di Stato Hillary Clinton, sono scienziati fortemente schierati pro-OGM e se uniamo questa informazione a quella che annuncia la coltivazione di 6000 ettari di mais Bt nel 2009 a Cuba si vede quanto i margini politici per l'ottusa avversione italiana a questa tecnologia hanno ormai i giorni contati.

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

Dir. Resp.: Patrizia Hrelia
Anno XII - N. 1
Gennaio 2009

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente:
Giorgio Cantelli Forti

Presidente-eletto
Marina Marinovich

Consiglieri:

Marco Brughera
Orazio Cantoni
Enzo Chiesara
Carlo Locatelli
Annarita Meneguz
Sergio Raimondo

Segretario: *Maria Enrica Fracasso*

Direttore Responsabile: Patrizia Hrelia

Comitato Editoriale: Carlo Locatelli, Annarita Meneguz, Marina Marinovich

Segreteria editoriale: Ida Ceserani

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi, 32 - 20131 Milano - Tel 02-29520311.

Fax 02-29520179 - E-mail: sitox@comm2000.it

Sito Internet: <http://www.sitox.org>

Società Italiana di Tossicologia

Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

SITOX informa

Registrazione del Tribunale di Milano, N. 332 del
31.05.97