



**Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici  
Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo**

**Dicembre 2021 numero 54**



# **IL CESALPINO**

- **Filosofia della medicina**
- **Sperimentazione Animale e nuovi approcci metodologici**
- **Ambiente e salute**
- **Prevenzione: progetto di ricerca ambientale**

## Editoriale

- 2 ■ Lorenzo Droandi

## Filosofia della medicina

- 3 ■ **Filosofia per la medicina. Gli insegnamenti degli antichi**  
F. Bottaccioli

## Sperimentazione Animale e nuovi approcci metodologici

- 7 ■ **Organi su chip: una valida alternativa alla sperimentazione animale.**  
S. Cagno

## Ambiente e salute: la terapia forestale

- 11 ■ **Malattie croniche e terapie forestali: la sfida della “complessità”**  
P.F. Piras, G. Barbiero
- 17 ■ **L'importanza di alberi e boschi per la salute delle persone e del nostro pianeta**  
U. Corrieri

## Ambiente e salute

- 21 ■ **Inquinamento da sostanze chimiche: dimensioni del problema e conseguenze sulla salute umana**  
V. Murgia
- 29 ■ **Farmaci nell'ambiente: quali rischi per la salute umana?**  
S. Bernasconi

## Progetto di ricerca EcoFoodFertility

- 34 ■ **Valutazione precoce dell'impatto ambientale, prevenzione e resilienza**  
L. Montano

## Opinioni Scientifiche a confronto

- 41 ■ Mauro Sasdelli

### IL CESALPINO

*Rivista medico-scientifica  
dell'Ordine dei Medici Chirurghi  
e degli Odontoiatri  
della Provincia di Arezzo*

**Dicembre 2021**

anno 21 - numero 54

**Editore:** Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

**Presidente Ordine dei Medici Arezzo:**  
Lorenzo Droandi

**Direttore responsabile:** Roberto Romizi  
**Coordinatore Redazionale:** Amedeo Bianchi

#### Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

#### Comitato Scientifico e Revisori

*Ambiente e salute:* Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallese Domenico, Tamino Gianni.

*Appropriatezza in medicina:* Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Parca Gino, Vernero Sandra.

*Altri lavori scientifici:* Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Pieri, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

#### Segreteria redazionale e

#### progetto grafico

Simona Ghezzi  
redazionecesalpino@gmail.com  
c/o Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri  
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo  
tel. (+39) 0575 22724  
fax (+39) 0575 300758  
chirurgi@omceoar.it  
odontoiatri@omceoar.it  
www.omceoar.it

Aut. Trib. n°7 - 2001  
del registro stampa n° 522/2001  
La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

## Pandemia e dintorni

LORENZO DROANDI

Presidente Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

Care Colleghe e cari Colleghi,

dopo due anni di pandemia, nonostante i vaccini, siamo ancora in mezzo ad una ulteriore ondata di contagi, dovuta quasi per intero alla contagiosità della cosiddetta variante Omicron.

Non entro nel tema dei vaccini, ma mi limito a rilevare che il nostro sistema sanitario è nuovamente in grave affanno, per non dire quasi al collasso, con le degenze COVID e le terapie intensive avviate verso la saturazione, con la conseguenza che qualcuno già paventa il ricorso al cosiddetto "codice nero", cioè dover operare la drammatica scelta di chi curare.

Speriamo che ciò non avvenga mai.

Preso atto di questa situazione, si deve tuttavia rilevare che negli ospedali non sono state fatte le necessarie assunzioni, fors'anche per carenza di professionisti con adeguata qualifica.

Ma, se tale è il problema, poco si è fatto per ovviare ad esso: non si è provveduto alla necessaria riorganizzazione ma neppure alla opportuna predisposizione modulare, tale da consentire la immediata implementazione di reparti e servizi in base alle necessità.

Così, la gravissima e cronica carenza di personale in area critica (pronto soccorso e 118) è stata superata durante l'estate con provvedimenti tampone, ma in questo momento le strutture devono affrontare difficoltà ancora maggiori rispetto al passato, per il continuo incremento degli accessi al servizio.

Sarebbe necessario, dunque, che la medicina territoriale riuscisse a fare da filtro ed a curare efficacemente a domicilio.

Ma il gran numero di richieste di intervento, peraltro non sempre giustificato, è tale per cui i singoli medici e servizi non sempre riescono a farvi fronte.

Inoltre, bisogna riconoscere che il medico che visita non può rispondere al telefono

e viceversa.

C'è di peggio. La medicina del territorio è stata abbandonata a se stessa, con notizie e informazioni confuse e contraddittorie, con la conseguenza che medicina generale, continuità assistenziale e USCA, loro malgrado, si trovano tempestati da una miriade di telefonate, da parte di cittadini che si sentono soli e disorientati, con richieste di informazioni sui percorsi da seguire.

Molto spesso i medici non sono in grado di dare risposte corrette agli interlocutori perché essi stessi non sono correttamente e tempestivamente informati.

Così, i diversi operatori si rimpallano doveri e responsabilità che sono di pertinenza di altri servizi, a loro volta in grave difficoltà per la cronica carenza di personale e la totale disorganizzazione, come più sopra rilevato.

Se Consideriamo, poi, anche la pessima abitudine della politica di diffondere le notizie alla stampa o attraverso i profili social ben prima che agli operatori del sistema, la confusione è davvero completa. Ecco dunque che molti cittadini si rivolgono al DEU nella erronea speranza di ottenere le risposte che non trova altrove, senza rendersi conto che né l'area della assistenza primaria né l'area critica possono garantirle tutte.

Insomma, il gatto si morde la coda: o gli si mette davanti un topino da inseguire, oppure non ne usciamo.

E intendo dire non solo che non ne usciamo ora, ma che non ne usciremo neppure in futuro quando si verificheranno altre criticità, non necessariamente pandemiche.

Auguri a tutti voi ed alle vostre famiglie.

## Filosofia per la medicina. Gli insegnamenti degli antichi

### *Philosophy for medicine. The teachings of the ancients*

#### Riassunto.

Tradizionalmente, gli storici della filosofia antica traducono la parola *sofía* con “sapere” e quindi la filosofia è “amore del sapere”. In realtà, in greco antico, la parola ha altri due significati: abilità e sapienza, indicando quindi una componente eminentemente pratica, che troviamo anche nel concetto cinese di *dao*, che indica, al contempo, abilità, sapienza e conoscenza del mondo. Quindi la filosofia è conoscenza e sapienza al tempo stesso. Conoscenza del mondo, conoscenza, governo e autogoverno della vita umana. Da qui la sua stretta unione con la medicina. Unione che nell'antichità era teorizzata e praticata e che il paradigma biomedico contemporaneo non ha accolto, anzi esplicitamente combattuto, anche per la contemporanea fuga della filosofia dalla vita. Tuttavia, in un'epoca di crisi del paradigma riduzionista in biomedicina, sembra utile riesaminare gli insegnamenti degli antichi per prospettare una nuova sintesi del sapere, che sia conoscenza e guida della vita umana.

**Parole chiave:** Filosofia della medicina; Sapere antico; Unità della medicina e della filosofia

#### Abstract

*Traditionally, historians of ancient philosophy translate the word *sofía* as “knowledge” and therefore philosophy is “love of knowledge”. In fact, in ancient Greek language, the word has two other meanings: skill and wisdom, thus indicating an eminently practical component, which we also find in the Chinese concept of *dao*, which at the same time indicates skill, wisdom and knowledge of the world. So philosophy is knowledge and wisdom at the same time. Knowledge of the world, knowledge, government and self-government of human life. Hence its close union with medicine. A union that was*

*theorized and practiced in ancient times and that the contemporary biomedical paradigm did not accept, rather explicitly fought, also for the contemporary escape of philosophy from life. However, in an era of crisis of the biomedical reductionist paradigm, it seems useful to reexamine the teachings of the ancients to envisage a new synthesis of knowledge, which is knowledge and guide of human life.*

**Keywords:** *Philosophy of Medicine; Ancient knowledge; Philosophy and medicine union*

Nella dialettica delle differenze che, nel mio volume *Filosofia per la medicina. Medicina per la filosofia. Oriente e occidente a confronto*, II ed. ampliata, Tecniche Nuove Milano 2020, ho cercato di rappresentare all'interno e tra la medicina e la filosofia occidentale e orientale, mi pare si possano individuare alcuni motivi unitari di fondo che sono di grande interesse per l'oggi, in quanto rispondono a domande che hanno attraversato tutto il secolo scorso e a cui oggi, a mio avviso, è necessario e possibile rispondere.

#### ■ Innanzitutto la visione unitaria dell'essere umano.

Sia i greci che i cinesi antichi non avevano una visione dualistica (anima e corpo) dell'essere umano.

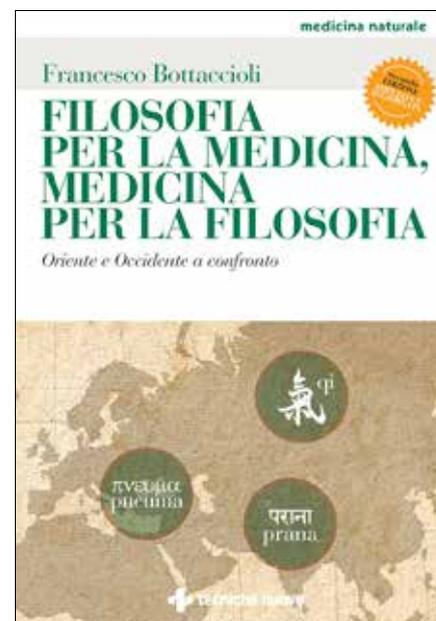
Pur esaltandone la dimensione psichica e culturale, che è il principio vitale per eccellenza, ciò che dà all'uomo la capacità di regolare la propria vita, non è un principio trascendente, un frammento della divinità calato in un corpo: è invece il prodotto dell'organizzazione della vita.

Questa visione unitaria, in Occidente, verrà spezzata dall'avvento del cristia-

#### FRANCESCO BOTTACCIOLI

Filosofo della scienza e psicologo neurocognitivo, Docente di Psiconeuroendocrinologia nella Formazione post-laurea dell'Università dell'Aquila, Fondatore e Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia

Per corrispondenza:  
francesco.bottaccioli@gmail.com



nesimo come religione e filosofia (teologia) di stato, a partire dal IV secolo d.C.

Come documentano Hadot, Foucault e Horn negli studi citati nel libro, il cristianesimo utilizzerà molti materiali della tradizione greco-romana cambiandone il segno: come edificherà le proprie cattedrali sulle basiliche romane, così costruirà la propria visione dell'essere umano su materiali platonici e neoplatonici, e costruirà la propria teologia su materiali aristotelici. Ma come le cattedrali gotiche sono ben altro dalla base romanica su cui sono state edificate, così la filosofia e la medicina medioevali sono ben altro dalla filosofia e dalla medicina greca.

Per circa 12 secoli, in Occidente, la visione dominante dell'uomo è stata di negazione del corpo e di esaltazione dell'anima come principio metafisico. Il dualismo cartesiano, con la sua rivalutazione del corpo, la messa sullo sfondo dell'anima e il tentativo di descrizione naturalistica delle funzioni fisiologiche, ha rappresentato una rottura radicale con una tradizione che sembrava eterna come la Chiesa cattolica e ha aperto la via alla scienza<sup>1</sup>.

Su quel dualismo ha preso fiato la ricerca scientifica, che negli ultimi due secoli ha strutturato una visione dell'essere umano che ha consentito un enorme accumulo di conoscenze sull'organizzazione delle basi della vita, al prezzo però della polverizzazione dell'idea stessa di essere umano.

Tuttavia, a partire dagli anni Trenta del secolo scorso, dall'interno dell'edificio scientifico riduzionista sono emerse visioni della realtà fisica (meccanica quantistica) e della realtà biologica (Psiconeuroendocrinoimmunologia) che hanno rimesso in primo piano lo studio dell'essere umano nella sua interezza superando definitivamente l'approccio dualista.

E non è un caso che sia i fisici quantistici sia gli studiosi di psiconeuroendocrinoimmunologia sentano la necessità di riconnettere la propria riflessione con la filosofia e la medicina antiche<sup>2,3</sup>.

Questo ci introduce al secondo aspetto comune all'antichità orientale e occidentale.

## ■ L'intreccio tra filosofia e medicina.

Molto spesso, nell'antichità greca e cinese, ma anche nel mondo musulmano, i filosofi erano anche medici e viceversa. La riflessione in un campo si nutre di quella dell'altro campo. E anche quando i filosofi non praticavano la medicina, comunque hanno dato contributi fondamentali allo studio della vita. L'ultimo grande esempio di filosofo occidentale all'altezza della medicina del suo tempo, anzi in posizione avanzata rispetto a quella, è rappresentato da René Descartes. Dopo di lui e in particolare dopo Kant ed Hegel, la filosofia occidentale, crescendo il dominio della scienza, ha perso la sua capacità di parlarle ad armi pari, ritraendosi sempre più in ambiti specialistici (filosofia della scienza, teoria della conoscenza, logica) riducendosi infine, come efficacemente afferma Pierre Hadot, a "discorso sul di-

scorso". Oppure ha tentato una ripresa di possesso del suo campo di ricerca, l'uomo, senza averne però le basi conoscitive adeguate al livello scientifico raggiunto<sup>4</sup>.

Eppure la filosofia è essenziale per la scienza in generale e per le scienze della vita e per la medicina in particolare. Intanto perché da Thomas Kuhn e da Imre Lakatos in avanti è in frantumi il mito della conoscenza oggettiva che si forma per via sperimentale a prescindere dall'apparato teorico che mette in campo il ricercatore. L'esame di quell'apparato teorico, la sua formazione storica, le sue caratteristiche sono proprio l'oggetto peculiare della ricerca epistemologica. Una scienza che non è in grado di criticare i propri fondamenti categoriali è per definizione il contrario di se stessa: è dogma. Compito della ricerca filosofica è fornire gli strumenti teorici e storici di critica degli apparati categoriali, dei paradigmi, per dirla con Kuhn, che usa la ricerca scientifica. È ovvio che, per svolgere questo ruolo attivo nella ricerca scientifica, la filosofia dev'essere all'altezza delle scienze con cui apre un dialogo: servono quindi nuove generazioni di filosofi che, rinnovando la migliore tradizione degli antichi, sappiano di scienza e di medicina.

Inoltre, la filosofia, se vuole uscire dalla marginalità in cui si trova, deve rinnovare le modalità con cui affronta il suo peculiare campo di ricerca, che è costituito dall'essere umano nella sua interezza. E quindi valorizzare, attualizzandolo, l'aspetto essenziale della filosofia antica, il suo essere arte della vita. Come abbiamo visto nel libro, su cui questo articolo si basa, la "nutrizione della vita" in Cina, la "diata" in Grecia, il "regime" nelle opere arabe erano il terreno comune al medico e al filosofo, ognuno con le sue peculiarità, ma entrambi intenzionati e capaci di fornire all'essere umano strumenti di autoregolazione.

Le "tecnologie del sé", di cui parla Foucault<sup>5</sup>, oggi hanno una diffusione tendenzialmente di massa e sono diventate oggetto di ricerca e di sperimentazione scientifica e clinica. Questo fenomeno di dimensioni planetarie, che unisce le società ricche dell'Occidente a quelle emergenti dell'Estremo Oriente, dà un'occasione eccezionale alla filosofia di scendere in campo segnalando che sarebbe oltremodo riduttivo se esse restassero tecniche e non invece strumenti per una vita consapevole e quindi filosoficamente guidata<sup>6</sup>. Inserire le tecnologie del sé in una nuova visione della vita, oltre agli intuibili, rilevanti vantaggi sociali, accrescerebbe notevolmente la loro efficacia medica, di mantenimento della salute. Qui si presenta il terzo aspetto del lascito degli antichi:

## ■ L'interdipendenza tra la cura degli altri e la cura di sé.

Ripetutamente, nei testi greci e cinesi si paragona l'azione del medico a quello di governo: di una nave come di una città. Governo degli altri e governo di sé, come ricorda Socrate ad Alcibiade che aspira a comandare la città: "Come fai a occuparti degli altri se non ti curi di te?". Non è quindi possibile una medicina esercitata da

chi non ha il controllo della propria salute. O, peggio, come dice Galeno, da medici che hanno solo lo scopo di far soldi. La guarigione, per gli antichi, è opera del paziente medesimo, che rettificherà il suo stato di salute, ma con l'aiuto fondamentale di un altro essere umano, il medico, che può essere d'aiuto solo nella misura in cui è capace di praticare in se stesso la via della salute. Una delle manifestazioni più visibili e discusse della moderna industrializzazione della medicina è l'insoddisfacente qualità del rapporto terapeuta-paziente. Anche se – si dice – il terapeuta deve essere gentile, rispettoso, educato, attento, non deve però essere coinvolto nella relazione con chi chiede aiuto. Il terapeuta deve occuparsi della malattia non del malato, e della malattia come di un fenomeno che non lo coinvolge: nella relazione non deve comunicare la sua condizione di umano che ha gli stessi problemi di fondo dell'altro che chiede aiuto. La malattia è un oggetto fuori dal terapeuta che va conosciuto il più esattamente possibile e trattato secondo le regole. Questo in medicina e in psicologia garantirebbe professionalità ed efficienza. Nella separazione medico-paziente ritroviamo la separazione soggetto-oggetto, mente-corpo, uomo-donna, cultura-natura, uomo-ambiente.

A fondamento di queste rotture c'è l'idea che la conoscenza vera (oggettiva) è possibile solo se il soggetto si appropria cognitivamente dell'oggetto in modo neutro e senza la contaminazione della propria soggettività. Non bisogna quindi mai mettersi nei panni dell'altro. Questo modello epistemologico, su cui si fonda la pratica moderna dei professionisti della salute, poggia sulle sabbie mobili del mito dell'oggettività che è stato demolito non solo dalla filosofia della scienza del Novecento, ma anche dalla ricerca neurobiologica contemporanea che dimostra che "mettersi nei panni dell'altro"<sup>7</sup> è la regola delle procedure percettive, dell'apprendimento, della vita sociale e anche della relazione terapeutica, che, per essere efficace, deve imparare a sfruttare al meglio il ruolo delle parole e dei modelli che guariscono evitando parole e modelli che fanno ammalare<sup>8</sup>. La via della saggezza è quindi rivolta a tutti ed è praticabile, testimoniano gli antichi, senza affidarsi a un principio metafisico.

A mio avviso è questa probabilmente la più grande eredità democratica del pensiero antico. Una democrazia di fondo, che precede e sopravanza la stessa democrazia politica di cui non bisogna dimenticare i profondi limiti delle civiltà antiche che, per esempio (nel caso della Grecia e di Roma), si fondavano su o ammettevano (nel caso della Cina) la riduzione in schiavitù di altri uomini. Il fatto che fosse concepibile una via di autodeterminazione e quindi di felicità possibile, non metafisicamente fondata e quindi non dipendente dalla fede in un essere trascendente, mi pare abbia un valore universale enorme, che unifica tutti gli esseri umani, indipendentemente dai loro convincimenti religiosi, mettendo nelle nostre mani, nella nostra capacità di autoregolazione individuale e collettiva, la nostra salvezza. È il grande tema del senso della vita, che il pensiero occidentale da ultimo ha affrontato con F. Nietzsche in un tormentato

rapporto con l'Oriente e con la filosofia greca antica, e che oggi, in un quadro di crescente angoscia planetaria, si riaffaccia con prepotenza.

Ed ecco l'ultimo punto che voglio segnalare.

### ■ Il posto dell'uomo nel mondo

Dalla civiltà greca e cinese, ma anche da alcuni autori arabi, ci viene un'idea del posto dell'uomo nel mondo che volta pagina rispetto a una tradizione millenaria, che dalla Bibbia al cristianesimo fino al rinascimento e alla modernità, ha messo l'uomo al centro e al vertice del creato.

Per gli antichi, l'essere umano è parte integrante e non dominante dell'universo: è una delle espressioni della vita e dei principi che la guidano. Non è quindi possibile conoscere e curare l'essere umano senza inserirlo nel suo ambiente che è fisico e sociale insieme.

È un fatto talmente intuitivo che veramente lascia stupefatti la sciocca arroganza con cui la medicina novecentesca ha liquidato l'ambiente e il clima quali fondamentali modulatori del network umano e ha delegato alla psicologia e alla sociologia lo studio delle relazioni sociali come se esse riguardassero un'altra sfera, diversa da quella in cui si costruisce la salute umana.

Poi, sul finire del secolo scorso, sono intervenuti gli studi allarmanti sui mutamenti climatici e sui loro possibili catastrofici effetti, poi gli allarmi per l'inquinamento dell'aria delle città, per le morie di anziani durante le estati torride. Tutto ciò ha innescato una forte ripresa degli studi sui determinanti sociali delle malattie, che, superando la vecchia epidemiologia sociologica, centrata sul concetto di soglia di povertà, ridefinisce la "privazione materiale", che, nelle società occidentali, non significa più non avere cibo, ma incapacità a partecipare pienamente alla società e a controllare la propria vita.

Entrano quindi in gioco concetti come certezze, controllo sulle condizioni di lavoro, ambiente sociale stabile, tutto ciò che compone il contemporaneo concetto di disuguaglianza tra le persone. Concetto che spiega come il livello di compattezza della compagine sociale abbia un'influenza diretta sulla mortalità: più la società è competitiva, più aumentano i delitti e la mortalità<sup>9,10</sup>. E qui giungiamo a una conclusione che sarà oggetto di altri studi.

### ■ Superare l'analfabetismo iperspecialistico

Viviamo in un'epoca ipertecnologica e iperspecialistica, nella quale convivono forme spettacolari di intervento sul vivente (biotecnologie) e sull'organismo umano (trapianti, ingegneria genetica) con un diffuso analfabetismo sugli aspetti di fondo della regolazione del benessere psicofisico e della salute umana.

Questo analfabetismo moderno riguarda le persone, che sempre più vanno alla ricerca di un aiuto per af-

frontare in modo unitario malesseri e problemi fisici e psichici, ma interessa anche gli operatori della salute, che vivono la contraddizione tra l'aumento delle conoscenze scientifiche e la riduzione del campo di indagine e di intervento terapeutico, sempre più ingabbiato in ambiti superspecialistici.

In questo quadro, la persona che chiede aiuto sparisce come unità biopsichica, venendo vista come un contenitore di organi non relazionati su cui si applicano le diverse competenze. Non a caso la frustrazione è uno dei sentimenti più diffusi tra gli operatori sanitari: essa deriva, per l'appunto, dal sentirsi meccanici del corpo o della mente e non promotori della salute.

Eppure è sempre più evidente, dai grandi studi epidemiologici e da studi sperimentali mirati, che gran parte dei malanni che affliggono l'umanità si radica nelle cattive relazioni che gli esseri umani instaurano tra di loro e con l'ambiente.

La struttura dell'alimentazione, quella del lavoro e della vita sociale contemporanee plasmano ambienti urbani, stili di vita e comportamenti che costituiscono le radici delle principali patologie moderne: cardiopatie, tumori, malattie autoimmuni e allergiche, disturbi dell'umore, del comportamento, dell'alimentazione.

Il cambiamento di questo stato di cose comporta una molteplicità di cambiamenti, tra le persone, tra gli operatori e le istituzioni, ma richiede anche un'innovazione del modello scientifico di riferimento, superando definitivamente la separazione mente corpo, che porta con sé la separazione tra cura del corpo e cura della psiche, tra medicina e psicologia, tra farmaci e parole.

È necessaria una nuova scienza dell'uomo e un nuovo modello di cura che usi tutti gli strumenti per aiutare la salute umana: da quelli farmacologici e chirurgici ultramoderni fino a quelli antichi e non convenzionali, ma in un quadro che metta al centro l'essere umano, le sue competenze e la sua capacità di autoregolazione.

È lui l'attore principale ed è su di lui che vanno fatti i principali investimenti, culturali ed economici.

Dopo duemila anni occorre rimparare a nutrire la vita. Con la scienza e le tecnologie moderne, ma con la stessa ispirazione degli antichi, orientali e occidentali.

### Bibliografia

1. Bottaccioli F *Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia*, Edra, Milano, 2014, con una Appendice su *Cartesio biologo della psiche*
2. Bottaccioli F, Bottaccioli AG *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano 2020. Traduzione inglese e spagnola 2017
3. Rovelli C. *Helgoland*, Einaudi, Torino 2020
4. Hadot P., *La philosophie comme manière de vivre. Entretiens avec Jeannie Carlier et Arnold I. Davidson*, Paris, 2001, tr. it. *La filosofia come modo di vivere. Conversazioni con Jeannie Carlier e Arnold I. Davidson*, Einaudi, Torino, 2008.
5. Foucault M. *Il governo di sé e degli altri. Corso al Collège de France (1982-1983)*, Feltrinelli, Milano 2009
6. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Carosella A, Cofini V, Muzi P, Bologna M. Psychoneuroendocrinoimmunology-based meditation (PNEIMED) training reduces salivary cortisol under basal and stressful conditions in healthy university students: Results of a randomized controlled study. *Explore (NY)*. 2020;16(3):189-198. doi:10.1016/j.explore.2019.10.006
7. Iacoboni M. *I neuroni specchio. Come capiamo ciò che fanno gli altri*, Bollati Boringhieri, Torino, 2008.
8. Benedetti F. *Effetti placebo e nocebo. Dalla fisiologia alla clinica*, Fioriti, Roma, 2016
9. Marmot M.G., *La salute diseguale, Il pensiero scientifico*, Roma 2016.
10. Wilkinson R., Pickett K. *L'equilibrio dell'anima*, Feltrinelli, Milano

## Organi su chip: una valida alternativa alla sperimentazione animale.

### *Organs on a chip: a valid alternative to animal experimentation.*

#### Riassunto

Il superamento della sperimentazione animale passa per l'implementazione di tutti quegli approcci che utilizzano i modelli di ricerca che le nuove tecnologie rendono possibili. Tra i tanti già disponibili sono presentati e discussi gli organi su chip.

**Parole chiave:** Organi su chip - Metodi alternativi - Sistemi microfisiologici

#### Abstract

*The overcoming of animal experimentation passes through the implementation of all those approaches that use the research models that new technologies make possible. Among the many already available, organs on chips are presented and discussed.*

**Keywords:** Organ on a chip , Alternative methods, Microphysiologic systems

#### ■ Introduzione

All'inizio del terzo millennio si è assistito ad un'accelerazione dello sviluppo di nuove tecnologie come non si era mai visto in precedenza. Ciò è accaduto, e continua ad accadere, in campo industriale, ma anche nel settore della ricerca medico-scientifica. Si sono così in breve tempo sviluppati e perfezionati decine di modelli di ricerca che mettono ulteriormente in discussione l'affidabilità della sperimentazione animale. L'estrapolazione dei dati ottenuti nelle ricerche sugli animali è sempre stato un problema che per molto tempo è stato fondamentalmente ignorato, o sottovalutato, poiché non esistevano alternative più affidabili. Tuttavia Lester Crawford, un membro della Food and Drug Administration statunitense (FDA) ha già da tempo segnalato come solo l'8% dei farmaci che avevano superato i test preclinici, sia in vitro che

in vivo, si dimostravano efficaci e sicuri durante la sperimentazione umana e quindi commercializzati<sup>1</sup>.

Sempre la FDA nel 2004 pubblicava il report, *Innovation or Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*<sup>2</sup> con l'intento d'identificare le cause che portano ad una percentuale così alta di potenziali farmaci che sono, però, scartati nell'ultima fase del processo sperimentale. La conclusione fu che gli attuali modelli di ricerca preclinici non sono adeguati a selezionare le molecole promettenti da quelle che devono essere scartate a priori, senza passare attraverso la sperimentazione umana. L'invito fu quello d'implementare le nuove tecnologie in grado di sostituire gli attuali modelli di ricerca preclinici.

I nuovi approcci sperimentali potenzialmente in grado di sostituire la sperimentazione animale possono essere sinteticamente divisi in quattro grandi gruppi: l'intelligenza artificiale con i modelli in silico, quelli matematici e informatici; le scienze-omiche con la genomica, la trascrittomica, la proteomica, la metabolomica e l'esposomica; le tecnologie chimiche e biomolecolari con la cromatografia, la spettrometria di massa e, infine, i modelli in vitro e in chemico con le diverse colture cellulari, gli organoidi, le cellule staminali e i sistemi microfisiologici come gli organi umani su chip, i sistemi multiorgano su chip e corpo umano su chip.

Di seguito analizzeremo le potenzialità, i limiti e i possibili sviluppi degli organi umani su chip.

#### ■ Organi su chip

Un sistema microfisiologico è un sistema di colture cellulari che interagiscono tra loro su un microchip, attraverso un circuito microfluidico, in condizioni controllate. I sistemi micro e nanoelet-

CAGNO STEFANO

Consigliere OSA  
Dirigente Medico ospedaliero, disciplina  
Psichiatria - ASST Brianza (MB)

Per corrispondenza:  
cagnos@iol.it

tromeccanici (MEMS e NEMS) in un sistema microfluidico integrano funzioni meccaniche ed elettriche e grazie a sensori integrati, possono monitorare risposte cellulari agli stimoli meccanici in tempo reale. Si possono così simulare le interazioni tra cellule, tessuti (organi su chip), fino ad arrivare a far interagire organi diversi (sistemi multiorgano su chip e corpo umano su chip), riproducendo ciò che accadrebbe in vivo.

Molti organi e apparati sono già disponibili su chip, di seguito alcuni esempi.

Per studiare il funzionamento dei polmoni viene utilizzata una micro-lastra di vetro trasparente con tre micro canali paralleli, quello centrale è separato in due metà da una membrana porosa sui due lati della quale si trovano due strati di cellule endoteliali dei capillari e cellule del rivestimento degli alveoli polmonari, quindi metà del canale funziona come via aerea e metà da vaso sanguigno. I due canali laterali hanno una funzione meccanica e simulano i movimenti respiratori. Ciò ha permesso d'identificare potenziali terapie per patologie polmonari, nonché le reazioni avverse di chemioterapici come l'Interleuchina 2<sup>3</sup>.

È stata assemblata su chip una rete di cellule muscolari cardiache e così riprodotto un tessuto cardiaco umano sul quale si possono studiare patologie cardiache geneticamente determinate, nonché farmaci che agiscono sulla contrattilità e il ritmo cardiaco<sup>4</sup>.

Sono state inserite su chip cellule epatiche e intestinali umane (enterociti e cellule secernenti mucina), rendendo così possibile lo studio dell'effetto dell'ingestione di nanoparticelle, oltre a osservare i danni indotti a livello epatico dalle nanoparticelle anche a basse concentrazioni<sup>5</sup>.

I singoli componenti del nefrone, tra cui il glomerulo, il tubulo prossimale e il tubulo distale/dotto collettore midollare, sono stati studiati con successo utilizzando gli organi su chip e fornendo ottime premesse per ulteriori progressi nel campo dei test di tossicità dei farmaci ex vivo, nonché nella creazione di nuove terapie per le patologie renali<sup>6</sup>.

È stato studiato anche il cervello e la barriera emato-encefalica, mettendo neuro-sferoidi tridimensionali per ricreare un microambiente cerebrale e così analizzato l'effetto dei fluidi sulle reti neuronali, il differenziamento neurale e gli effetti tossici della beta-amiloide il cui accumulo si riscontra, ad esempio, nella malattia di Alzheimer<sup>7</sup>.

Partendo da cellule staminali umane riprogrammate sono state create arterie, vene, capillari e vasi linfatici su chip. Ciò è stato reso possibile sottoponendo le cellule staminali ad adeguati stimoli biochimici, stimolando una riorganizzazione delle cellule in strutture tubolari tridimensionali che riproducono il sistema sanguigno e linfatico umano<sup>8</sup>.

Anche nel campo della ricerca sul fegato sono stati costruiti organi su chip che hanno mostrato risultati promettenti nel simulare le condizioni in vivo, ricapitolando la struttura sinusoidale del fegato, mantenendo un'elevata vitalità cellulare e i fenotipi cellulari, oltre alle funzioni epatiche<sup>9</sup>.

Un osso su chip è stato realizzato per studiare la crescita spontanea di un tessuto osseo in 3D. È stato così creato un tessuto osteoblastico maturo contenente fibre di collagene fortemente mineralizzate. Inoltre, una coltura di cellule di carcinoma mammario metastatico è stata studiata in rapporto con i tessuti osteoblastici. Il nuovo osso su chip non solo aumenta il rendimento sperimentale grazie alla miniaturizzazione, ma massimizza anche le possibilità d'interazione delle cellule cancerose con la matrice ossea in un'area superficiale concentrata e di facile osservazione<sup>10</sup>.

È stata creata anche la placenta su chip utilizzando una membrana semipermeabile tra due micro-camere, la prima riempita con cellule materne derivate da una placenta umana e la seconda riempita con cellule fetali ottenute da un cordone ombelicale umano. È stato così possibile studiare come avviene il trasferimento del glucosio tra i due compartimenti tra madre e feto<sup>11</sup>.

Per quanto riguarda il midollo osseo una recente review ha dimostrato come il comportamento cellulare, la simulazione dei loro processi e le risposte sono stati i parametri maggiormente studiati. I risultati hanno dimostrato l'efficacia degli organi su chip per scopi di ricerca rispetto alle colture cellulari convenzionali. Inoltre in questo campo gli organi su chip hanno un'ampia gamma di potenziali applicazioni<sup>12</sup>.

In conseguenza della creazione dei diversi organi su chip sopra descritti, si è venuta a creare la possibilità di collegarli tra loro, mimando in modo più realistico le condizioni che si verificano nell'organismo intero. Edington<sup>13</sup> ha collegato diversi organi utilizzando piattaforme microfluidiche riutilizzabili e compatibili con lo studio quantitativo di una gamma di composti, inclusi i farmaci lipofili. Inizialmente ha collegato tra loro 4, poi 7 e infine 10 organi su chip, creando il così detto "fisioma umano su chip".

### ■ Discussione

Uno dei principali limiti dei modelli animali è quello di mimare solo alcuni aspetti grossolani delle patologie umane, tuttavia ciò raramente si avvicina alla realtà, poiché i meccanismi molecolari e cellulari sottostanti possono essere molto diversi e naturalmente variano per ogni patologia. Quindi uno stesso modello animale, simulando di solito un sintomo o un aspetto di una determinata malattia e non la sindrome, viene utilizzato per ricerche su diverse patologie, mentre per uno stesso organo possono esistere più organi su chip, ognuno dei quali può essere utile a studiare una singola condizione patologica esattamente di quell'organo, riferita alla biologia umana.

Naturalmente si possono creare organi su chip anche per la ricerca in campo veterinario poiché con gli organi su chip si possono realizzare modelli specie-specifici.

Non ha quindi senso pensare ad un organo su chip che sostituisca uno specifico modello animale poiché, di solito, ognuno di loro viene utilizzato per studiare condizioni differenti, mentre ogni organo su chip indaga una sola condizione.

Un ulteriore utilizzo degli organi su chip riguarda il campo della medicina personalizzata. Prelevando un frammento di pelle, e grazie alle nuove tecnologie, si può già ora produrre a partire dalle cellule staminali pluripotenti una vasta gamma di tipi cellulari, praticamente tutti quelli che compongono i nostri tessuti. Collegando i vari organi su chip si potrà generare un "paziente su chip" su cui si potrà compiere ogni tipo di esperimento per comprenderne il funzionamento o, ad esempio, le risposte alla somministrazione di una determinata terapia per quel preciso soggetto del quale avevamo prelevato inizialmente il frammento di pelle, tutto ciò in un ambiente controllato<sup>14</sup>.

Un ricercatore che vuole iniziare a utilizzare gli organi su chip non deve possedere particolari competenze da un punto di vista tecnologico. Qualcuno pensa che per questo tipo di ricerche, ad esempio, si debba possedere una preparazione in campi non biologici come ad esempio l'ingegneria. Al contrario, poiché molti organi su chip sono già da tempo in commercio, il ricercatore deve solo decidere quale acquistare in base al suo disegno sperimentale e alle condizioni che vuole studiare.

Una contestazione ai metodi alternativi alla sperimentazione animale è sempre stata che non è possibile riprodurre in vitro il funzionamento dell'intero organismo, mancando elementi fondamentali come il sistema immunitario. Gli organi su chip possono essere una valida risposta a questa contestazione, offrendo persino maggiori opportunità rispetto ai modelli animali.

Inizialmente si possono studiare i sistemi più semplici, come ad esempio l'interazione tra le cellule di un determinato organismo e quelle dell'endotelio dei vasi e per questa ricerca non sono necessari le cellule immunitarie. Da questo esperimento si possono ottenere risposte su un sistema che è semplice, avendo eliminato tutte le altre variabili presenti in un sistema complesso come quello di un animale. Successivamente, però, si possono aggiungere le componenti che interessano, sino a ricreare sistemi sempre più complessi. Quindi, a questo punto è possibile, ad esempio, aggiunge altri componenti come il sistema immunitario.

Seguendo la stessa logica si possono disaccoppiare gli effetti della meccanica e del flusso dei fluidi sempre usando i chip.

Per promuovere su larga scala l'utilizzo degli organi su chip sarà fondamentale migliorare i materiali che li costituiscono. Attualmente è impiegato soprattutto il Polidimetilsilossano (PDMS) poiché è semplice, economico e impermeabile ai gas, tuttavia è importante proseguire nella ricerca e lo sviluppo di materiali migliori che siano otticamente chiari, biocompatibili e flessibili. Riuscire inoltre a diminuire i costi, aumenterebbe la possibilità di commercializzazione. Infine bisogna essere sicuri che le tecniche che uniscono gli strati di materiale siano affidabili per impedire che con il flusso del liquido i materiali si stacchino.

Inoltre sarebbe importante, integrando i sensori tra di loro, poter effettuare più letture contemporaneamente, soprattutto per quanto riguarda i parametri cellulari, biochimici e genetici, oppure, aggiungendo visualizza-

zioni ad alta risoluzione e analisi molecolari automatizzate, si potrebbero analizzare più canali singoli in parallelo, ottenendo un rendimento più elevato.

Uno degli ostacoli alla diffusione dei sistemi microfisiologici complessi e in particolare degli organi su chip è rappresentato dal fatto che molti revisori non sono a conoscenza nemmeno dell'esistenza di tali modelli sperimentali, o ne hanno una conoscenza molto superficiale. I revisori hanno una competenza approfondita su quanto hanno sempre utilizzato e moltissimi hanno lavorato solo sui modelli tradizionali, come le colture cellulari statiche in 2 dimensioni e gli animali.

Se si vuole che tutti i validi metodi alternativi alla sperimentazione animale che utilizzano le nuove tecnologie vengano presi in seria considerazione, e quindi utilizzati e imposti dai revisori, bisogna che questi ultimi acquisiscano una competenza nel campo delle tecnologie avanzate.

Una recente proposta del National Institutes of Health è stata di creare un nuovo istituto con il preciso compito di addestrare i ricercatori sui modelli in vitro innovativi, ciò potrebbe raggiungere quella massa critica di ricercatori che permetterà in futuro di sostituire in maniera obbligatoria i test sugli animali con quelli tecnologici, sia nei protocolli di ricerca che per l'accettazione delle pubblicazioni sulle riviste scientifiche, nonché orientare le sovvenzioni pubbliche e private verso questi test. Istituire percorsi di formazione riconosciuti dalle istituzioni sarebbe la premessa, non solo per formare ricercatori più competenti, ma anche per stimolare un meccanismo virtuoso in grado di spingere un numero sempre maggiore di aspiranti ricercatori a interessarsi delle nuove metodologie. Attualmente è molto più semplice specializzarsi nel campo della sperimentazione animale, poiché in questo settore esistono percorsi formativi ufficiali e standardizzati che aprono le porte a molti sbocchi occupazionali. Al contrario chi inizia ad interessarsi alla ricerca che impiega tecnologie innovative come gli organi su chip, avrà molta più difficoltà a formarsi e quindi a trovare un'occupazione stabile e queste condizioni scoraggiano molti giovani ricercatori ad intraprendere un percorso i cui sviluppi, allo stato attuale, sono ancora incerti.

## Bibliografia

1. Crawford L., More compounds fail in Phase I. *The Scientist*. 6.8.2004.
2. Food and Drug Administration. Innovation or stagnation: Challenge and opportunity on the critical path to new medical products, Washington DC, USA, 2004.
3. Huh D.C., Leslie B.D., Matthews J.P. e altri. A human Disease Model of Drug Toxicity-Induced Pulmonary Edema in a Long-on-a-chip Microdevice. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (159):159ra147.
4. Wang G., McCain M.L., Yang L. e altri. Modeling the mitochondrial cardiomyopathy of Barth syndrome with IPSC and heart-on-chip technologies. *Nature Medicine*. 2014; 20 (6): 616-623.
5. Esch M.B., Mahler G.J., Stokol T. e altri. Body-on-a-chip Simulation with Gastrointestinal Tract and Liver Tissue Suggests that Ingested Nanoparticles Have the Potential to Cause Liver Injury. *Lab on a chip*. 2014; 14(16): 3081-3092.
6. Ashammakhi N., Wesseling-Perry K., Hasan A. e altri. Kidney-on-a-chip: untapped opportunities. *Kidney Int.* 2018; Dec;94 (6): 1073-1086.
7. Park B.K., LeeJeong G.S., Hyun J.K. e altri. Tree Dimensional

- Brain-on-a-chip with an Interstitial Level of Flow and its Application as an in Vitro Model of Alzheimer's Diseases. *Lab Chip*. 2015; vol. 15, n 1, 141-150.
8. Seunggyu K., Wanho K., Seongjin L. e altri. Vasculature-on-a-Chip for In Vitro Disease Models. *Bioengineering (Basel)*. 2017; Jan 24;4(1):8.
  9. Beckwitt C.H., Clark A.M., Wheeler S. e altri. Liver 'organ on a chip'. *Exp Cell Res*. 2018; Feb 1;363(1):15-25.
  10. Hao S., Ha L., Cheng G. e altri. A Spontaneous 3D Bone-On-a-Chip for Bone Metastasis Study of Breast Cancer Cells. *Small*. 2018; Mar;14(12):e1702787.
  11. Blundell C., Yi I.S., Ma L. E altri. Placental Drug Transport-on-a-Chip: A Microengineered in Vitro Model of Transporter-Mediated Drug Efflux in the Human Placental Barrier. *Adv. Healthcare Mater*. 2018; Jan;7(2):10.1002/adhm.201700786.
  12. Santos Rosalem G., Gonzáles Torres L.A., de Las Casas E.B. e altri. Microfluidics and organ-on-a-chip technologies: A systematic review of the methods used to mimic bone marrow. *PLoSOne*. 2020; Dec 11;15(12): e0243840.
  13. Edington C.D. e altri. Interconnected, Microphysiological Systems for Quantitative Biology and Pharmacology Studies. *Sci Rep*. 2018; Mar 14;8(1):4530.
  14. Cassotta M. e Marchi V.. *Le nuove frontiere della scienza. Modelli sperimentali per la ricerca biomedica del XXI secolo*, ed Aracne Editrice, 2019.

## Malattie croniche e terapie forestali: la sfida della “complessità”

*Chronic diseases and Forest Therapy: the challenge of "complexity"***Riassunto**

Le Terapie Forestali (TF) sono una pratica di sanità pubblica basata sull'evidenza (*Evidence-Based Medicine*), che propone attività in ambienti caratterizzati da un ampio range di naturalità. Numerose ricerche sono state condotte per individuare i singoli elementi delle foreste che possono agire sulla salute umana, anche in relazione all'osservata efficacia nei confronti delle malattie croniche. L'approccio riduzionista lineare risulta tuttavia insufficiente per descrivere la complessità dell'ecosistema forestale, con il quale i sensi e il corpo umano interagiscono da decine di migliaia di anni. Le malattie croniche condividono con le foreste la complessità e le proprietà emergenti. Per rappresentare l'analisi sistematica dei fattori non genetici che influenzano la salute umana, superando la linearità delle associazioni "una esposizione-un risultato", è stato introdotto il concetto di *exposoma*. L'exposoma consente di studiare anche gli effetti della frequentazione delle foreste sull'organismo umano in termini sistemici, superando l'idea che organi e apparati siano indipendenti l'uno dall'altro e che su ciascuno possano essere efficaci singoli elementi forestali. In ambito medico, le TF possono essere l'ambiente ideale per affrontare alcune malattie croniche. Tuttavia, la prescrizione medica delle TF dipende da una precisa descrizione e comprensione dei diversi ecosistemi forestali e dei loro effetti sulla salute umana, soprattutto nelle Immersioni in Foresta. L'inquadramento sistemico delle TF richiede una collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte in esse, per definire Linee Guida alle quali i medici prescrittori, i conduttori in foresta e gli operatori forestali potranno riferirsi.

**Parole chiave:** Terapie forestali, Im-

mersioni in Foresta, malattie croniche, biodiversità, medicina sistemica, esposoma

**Abstract**

*Forest therapy is a form of evidence-based medicine involving activities in environments that offer a wide range of natural characteristics. A substantial body of research has been carried out to identify the specific features of forests that can act on human health, including their observed efficacy concerning chronic diseases. A linear reductionist approach is, however, inadequate for describing the complexity of forest ecosystems, which have interacted for tens of thousands of years with the human senses and body. Chronic diseases exhibit the same complexity and emergent properties as the forest. The concept of exposome has been introduced to represent the systematic analysis of non-genetic factors that influence human health, superseding the linearity of the "one exposure-one result" association. The exposome enables study of the effects of being in the forest on the human organism in systemic terms, going beyond the idea that organs and systems are independent of each other and that for each one single features of the forest can be efficacious. In the medical field, forest therapy activities can provide an ideal environment for dealing with certain chronic diseases. At the same time, a medical prescription of forest therapy must be based on a precise description and understanding of different forest ecosystems and their effects on human health, above all as regards the practice of forest immersion. A systemic overview of forest therapy requires collaboration between various professional figures to define guidelines to which doctors who prescribe the therapy, its practitioners in the forest and forest workers can refer.*

**Keywords:** Forest Therapy, Shinrin-Yoku

PIERANGELA FIAMMETTA PIRAS\*  
GIUSEPPE BARBIERO\*\*

\*MD, Responsabile Terapie Forestali, Rete Terapie Forestali in Foreste Italiane (TeFFit-OE), Il Bosco di Puck, Cortona, Italy

\*\*GREEN LEAF - Groupe de Recherche en Education à l'Environnement et à la Nature, Laboratorio di Ecologia Affettiva, Università della Valle d'Aosta - Université de la Vallée d'Aoste - Italy

Per corrispondenza:  
pierangela.piras@virgilio.it

(*Forest Bathing*), *Chronic Diseases*, *Biodiversity*, *System Medicine*, *Exposome*

## ■ Introduzione

Le Terapie Forestali sono una pratica di sanità pubblica basata sull'evidenza (Evidence-Based Medicine)<sup>1</sup>, che prevede la proposta di attività, perlopiù di per sé salutari, in ambienti caratterizzati da un certo grado di naturalità<sup>2</sup>. In quest'ottica, si è a lungo ritenuto che i benefici osservati risultassero dalla sommatoria di quelli già noti dell'attività svolta, ad esempio l'esercizio fisico, con quelli sempre meglio definiti del verde, parchi urbani compresi, come luoghi capaci di mitigare gli effetti dannosi degli ambienti urbani: inquinamento da smog, luminoso e da rumore, isola di calore e così via.

L'osservazione di come e quanto fosse benefica la sola frequentazione di foreste selvatiche, senza la pratica di alcuna attività, ma con un atteggiamento fisicamente e psicologicamente ricettivo e relazionale nei confronti dell'ecosistema circostante, Shinrin-Yoku o Immersione in Foresta, ha però comportato la necessità di individuare gli elementi presenti in tali ambienti potenzialmente attivi sulla salute umana, e di comprendere come e quali interazioni tra questi e l'organismo umano risultassero efficaci, anche per determinate patologie. E' infatti specificato che lo Shinrin-Yoku *non è una forma di esercizio fisico, un'escursione o una variante dello jogging: consiste semplicemente nell'entrare in contatto con la natura, nel connettersi ad essa attraverso le sensazioni fisiche e che non è necessario alcun impegno mentale*<sup>3</sup>. E' stato quindi ipotizzato che l'efficacia dell'"atmosfera" forestale sulla salute umana fosse principalmente legata all'azione dei fitoncidi, olii essenziali del legno come l' $\alpha$ -pinene e il limonene, che in vitro hanno dimostrato di indurre significativamente l'attività citolitica delle cellule Natural Killer così come i livelli di espressione di perforina, granzima A e granulisina<sup>4</sup>.

Tuttavia, gli studi concentrati su singoli elementi della foresta, come appunto i fitoncidi ma anche i paesaggi visivi e altri, rapportati a singole funzioni umane<sup>5</sup>, hanno dato e continuano a dare risultati discordanti. Soltanto l'impegno ad osservare sia gli ecosistemi forestali sia l'organismo umano quali sistemi complessi sta conducendo verso la comprensione di un possibile meccanismo d'azione tanto complicato da dettagliare quanto plausibile da comprendere nella sua immediata e progressivamente sempre più incisiva efficacia per la salute umana, quando inserito in una prospettiva sistemica. Una prospettiva sempre più diffusa in ambito medico, soprattutto per meglio comprendere e affrontare le malattie croniche.

## ■ Natura complessa delle malattie croniche

Le malattie croniche rappresentano infatti uno dei principali problemi di salute pubblica dei Paesi occidentali e una sfida alla sostenibilità dei loro Sistemi Sanitari. In Italia esse sono state stimate come responsabili del 91% di tutte le morti ed è osservata una crescente prevalenza di pazienti con più patologie – un terzo della

popolazione adulta e oltre due terzi della popolazione anziana<sup>6</sup>. Questa situazione ha costretto ad avviare cambiamenti organizzativi nell'assistenza sanitaria e, soprattutto, concettuali in ambito medico<sup>7</sup>.

Nell'approccio biomedico "riduzionista", infatti, la singola malattia è una rappresentazione formale (ontologia) definita sulla base del consenso dei clinici, che corrisponde ad un insieme di caratteristiche manifestate (fenotipo) unico e stabile, al quale l'agire del medico si riferisce come guida: la diagnosi viene effettuata cercando la corrispondenza tra il quadro clinico del paziente e una determinata malattia-ontologia già nota. La diagnosi così effettuata determina un iter altrettanto condiviso per la ricerca dei rimedi e, dove possibile, il ripristino della salute.

Nella realtà, quando la guarigione non è completa, in ogni individuo gli esiti della malattia si cronicizzano in modo diverso, complicandosi in modi spesso imprevedibili, con disfunzioni a carico di altri organi e sistemi e con la comparsa di altre patologie (co-morbilità). La co-morbilità, così come la multi-morbilità, corrisponde a quadri clinici complessi differenti in ogni individuo e per i quali, dunque, non esistono né possono esistere "rappresentazioni formali" condivise alle quali fare riferimento certo, sia per la diagnosi sia per la terapia. Ma, soprattutto, non è risultato efficace trattare questi quadri clinici come somma delle singole malattie osservate<sup>8</sup>. La difficoltà nasce, però, proprio dal metodo scientifico che ha consentito di giungere a rappresentare formalmente le singole malattie e gli atti medici opportuni per ciascuna. Infatti, allo scopo di ottenere quadri "puri", cioè privi di interferenze e variabili confondenti, gli studi scientifici effettuati per la definizione delle Linee Guida mediche arruolano popolazioni il più possibile omogenee, escludendo proprio, tra gli altri, i soggetti con ulteriori condizioni morbose o in fasce d'età e target di popolazione considerati di per sé variabili. Una revisione sistematica dei criteri di selezione per l'arruolamento nei trials clinici randomizzati del 2007<sup>9</sup> riporta, ad esempio, che malattie molto diffuse e limiti di età predefiniti erano motivo di esclusione, rispettivamente nell'81% e nel 72% degli studi. Le donne, i bambini e soprattutto gli anziani e i pazienti con condizioni morbose comuni erano quelli esclusi con maggiore frequenza.

Se ne evince che i quadri di riferimento "puri" rappresentino una situazione relativamente rara da incontrare nella pratica clinica e alla quale ci si deve invece riferire per situazioni reali molto diverse e diversificate, il che induce ad un agire necessariamente sommatorio, dove ogni specialista identifica la malattia di pertinenza, per la quale opera la diagnosi e prescrive la terapia, e quindi il paziente passa al vaglio di un altro specialista, e così via. Il risultato è, tra l'altro, una sovra-prescrizione di farmaci che possono interferire tra loro e addirittura aggravare il quadro clinico globale. Questa situazione costringe i medici ad operare in una costante incertezza, combattuti tra la scelta di aderire alle prassi considerate consolidate, anche quando scarsamente efficaci, o agire di iniziativa, operando scelte che, sulla

base della loro competenza, sembrerebbero più aderenti alla situazione del singolo paziente, ma senza avere elementi di oggettività a supporto.

In altre parole, la Scienza Medica si trova oggi in una fase di grande transizione nella quale si sta avviando verso un cambiamento radicale che possa rispondere efficacemente alla realtà complessa che deve affrontare.

Per tali ragioni è stato necessario inserire in Medicina il concetto di "complessità", il quale considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo in quanto compresenti, ma nella loro interazione multidimensionale (comorbilità, multi morbilità a genesi comune o differente, convergenza su elementi clinici comuni, interconnessione con diversi gradi di acuzie, intensità o severità, ecc).

In questa nuova prospettiva i sistemi biologici dell'organismo umano costituiscono una realtà unitaria che supera le singole parti, per cui la comprensione del sistema richiede la valutazione contemporanea delle sue componenti, senza regole gerarchiche.

Per la stessa definizione di complessità si fa riferimento all'origine etimologica del termine complesso, *cum+plècto* ovvero intrecciato, tessuto insieme, rispetto al termine complicato, *cum+plicum* ovvero con pieghe e quindi che può essere s-piegato.

In tal senso, la base concettuale della "Medicina riduzionista", secondo la quale l'individuo malato poteva essere semplicemente "de-strutturato" nelle singole patologie dalle quali era affetto, valutate in maniera analitica e isolata dal "tutto-individuo", e s-piegate pienamente dalla conoscenza delle loro parti costituenti o da semplici regole causa-effetto, viene sostituita da quella della *Systems Medicine*, che considera l'individuo, sano o malato, come un sistema complesso, strutturato su sistemi e apparati, organi, tessuti e cellule, in cui le singole parti che lo compongono interagiscono fra loro in modo dinamico, fisiologicamente e fisiopatologicamente, realizzando un unico sistema funzionale, capace anche di auto organizzarsi in relazione all'ambiente che lo circonda. In tal senso, anche il malato complesso può essere raffigurato come *una rete composta da nodi e fili di unione, in cui non tutti i nodi sono in connessione fra loro con la stessa quantità e qualità di interazioni (positiva, negativa, feedback ecc.)*<sup>10</sup> e che mostra dunque proprietà e regolarità che non sono pienamente spiegate dalla conoscenza delle loro parti costituenti.

A tali considerazioni teoriche devono necessariamente seguire modellizzazioni applicabili nella pratica medica reale e, paradossalmente, le prime a dotarsi di una metodologia riferita proprio alla complessità sono state le discipline che studiano gli elementi più piccoli del corpo umano. Lo sviluppo tecnologico ha infatti consentito di analizzare su vasta scala DNA, mRNA, proteine e metaboliti, comprendendone le complesse interrelazioni e contribuendo al progresso di quella che viene definita *Systems Biology*. La *Systems Biology* raccoglie informazioni rilevanti per l'identificazione di nuovi approcci innovativi di diagnosi e terapia che consentiranno, a loro volta, di sviluppare un approccio personalizzato

di *Systems Medicine* e modelli gestionali che le siano consoni<sup>11</sup>. Dalla *System Biology* si è ritenuto che potesse sorgere dunque la "*Network Medicine*"<sup>12</sup>, che poteva prendere in considerazione le reti biologiche a molti e diversi livelli (geni, trascritti, proteine, metaboliti, organelli, cellule, organi, apparati, organismi), consentendo obiettivi e modelli medici sempre più utili: medicina personalizzata, medicina predittiva, "*4Ps Medicine*" (predittiva, preventiva, personalizzata, partecipativa). Quest'ultima prevede la personalizzazione dell'assistenza sanitaria in grado di conciliare le differenze individuali durante tutte le fasi del processo (prevenzione, diagnosi, trattamento, follow-up)<sup>13</sup>. Ma alle 4P è già stato proposto di aggiungerne una quinta, che riguarda gli aspetti psico-cognitivi e che quindi indaga le caratteristiche patologiche individuali e istantanee, considerando i fattori genetici e biologici, epigenetici e ambientali, stili di vita e, appunto, aspetti psico-cognitivi<sup>14</sup>.

### ■ Il modello dell'esposoma

Non ultimo, a complementarità del genoma umano<sup>15</sup>, è stato concettualizzato e si sta evolvendo, soprattutto in Europa<sup>16</sup>, l'"esposoma", per rappresentare l'analisi sistematica e completa dei fattori non genetici che influenzano la salute umana e per comprendere le basi dei meccanismi etiopatogenetici delle malattie complesse<sup>17</sup>. L'obiettivo è quello di superare anche la linearità riduzionista di associazioni "una esposizione-un risultato", per giungere a mettere in relazione la vulnerabilità individuale con la globalità dei rischi ambientali, su piccola e vasta scala, rivedendo pertanto anche l'intera progettazione della promozione della salute e della prevenzione delle malattie. Del resto, l'attuale pandemia di COVID-19 ha reso evidente come le disuguaglianze riscontrate, sia nella diffusione sia nella gravità, siano legate all'esposizione ambientale e non solo a fattori genetici.

Anche se in molti Stati, come l'Italia, la temporanea mancanza di certezze metodologiche e di studio fa sì che l'approccio alla complessità sia tutt'ora per gran parte escluso dalla formazione curriculare dei nuovi medici e sia discusso prevalentemente negli eventi di confronto scientifico e di aggiornamento professionale, fervono protocolli sperimentali in tutto il mondo, Italia compresa, e via via che si ottengono informazioni utili vengono tentate operazioni di sintesi, a loro volta nuovamente sperimentate, e devono essere rivisti tutti i sistemi di studio e di verifica di riferimento. Non ultimi quelli dell'epidemiologia che, per le sue analisi, necessita che vengano descritti i nuovi quadri patologici complessi, gli esiti delle nuove analisi dei rischi, comprese le nuove strategie preventive. Infatti, anche l'esposoma rappresenta una nuova sfida, perché gli attuali metodi statistici non sono ancora in grado di districare in modo efficace le esposizioni ambientali che impattano dinamicamente sulla salute umana<sup>18</sup>.

Per ora, molti studi si concentrano sulla temporalità dell'esposizione, a partire dal concepimento e quindi nell'arco della vita, e su specificità come i contaminanti

chimici e gli agenti infettivi, o su generalità, come il clima e le condizioni socioeconomiche, valutando ciò che è presente nell'ambiente. Nel loro insieme, questi fattori rappresenterebbero un carico allostatico capace di innescare sia l'infiammazione acuta sia la sua cronicizzazione. Il carico allostatico derivato rappresenterebbe, quindi, il meccanismo etiopatogenetico comune alla gran parte delle malattie croniche<sup>19,20</sup>.

Ma altri filoni di ricerca, benché ancora troppo spesso sviluppati in ambiti settoriali separati, ad esempio tra biologia e psicologia, sono interessati invece all'eventuale influenza di ciò che nell'ambiente manca. In particolare, si osserva come la ridotta esperienza precoce della biodiversità rappresenta un fattore primario per la disregolazione immunitaria e una maggiore propensione all'infiammazione di basso grado, aumentando il rischio di allergia e di molte altre malattie non trasmissibili ad esordio tardivo, anche attualmente implicata nella suscettibilità all'infiammazione acuta nell'infezione da COVID-19 e, contemporaneamente, porterebbe all'apatia emotiva e a comportamenti irresponsabili nei confronti dell'ambiente<sup>21</sup>.

### ■ Le terapie forestali per la prevenzione e la cura delle malattie croniche

Le premesse a queste nuove sfide che la Medicina sta affrontando consentono di comprendere come le Terapie Forestali possano e debbano essere inquadrare proprio in una prospettiva non di "riduzionismo" ma di "complessità". Una complessità per la quale la System Medicine è ancora un working in progress al quale si può contribuire senza poter tuttavia giungere a conclusioni definitive e dove, al contempo, l'incertezza non può rappresentare la rinuncia ai criteri di rigore metodologico della scienza medica. Ciononostante, paradossalmente, le Terapie Forestali potrebbero contribuire alla System Medicine come un trattamento "semplice" ed efficace proprio per le malattie complesse, su più livelli. Sono indicativi in tal senso gli studi clinici controllati randomizzati (RCT) che analizzano gli effetti della sola pratica delle "Immersioni in Foresta", cioè la frequentazione di foreste con passeggiate tranquille al loro interno, senza la proposta di ulteriori attività o esercizi salutari e adatta pertanto anche a soggetti fragili. Ad esempio, un RCT che ha interessato soggetti anziani affetti da malattia polmonare ostruttiva cronica (BCPO)<sup>22</sup>, dopo 4 giorni e 3 notti di Immersione in Foresta, ha osservato una significativa diminuzione delle espressioni di perforina e granzima B, accompagnata da livelli ridotti di citochine pro-infiammatorie e ormoni dello stress, insieme ad una diminuzione dei punteggi nelle sottoscale negative del Profilo degli Stati dell'Umore (POMS), contrariamente a quanto osservato nel gruppo di controllo in città. La stessa proposta è stata attuata in un altro RCT, che ha coinvolto soggetti anziani con insufficienza cardiaca cronica (CHF)<sup>23</sup>: rispetto al gruppo cittadino, nei partecipanti che hanno effettuato l'Immersione in Foresta è stata osservata una significativa riduzione del peptide natriuretico cerebrale (BNP), valori inferiori dei

fattori patologici correlati alle malattie cardiovascolari, tra cui endotelina-1 (ET-1) e costituenti del sistema renina-angiotensina (RAS) quali renina, angiotensinogeno (AGT), angiotensina II (ANGII) e recettori ANGII 1 o 2 (AT1 o AT2), oltre ad un livello ridotto di citochine infiammatorie, una migliore funzione antiossidante e un alleviamento dell'umore negativo valutato con il POMS. Uno studio pilota effettuato su donne con carcinoma mammario in stadio III, in trattamento standard<sup>24</sup>, ha osservato che 14 giorni di permanenza in foresta hanno migliorato in modo significativo gli indici immunitari misurati (livelli di perforina e granzyme B, numero di cellule Natural Killer), suggerendo che le Immersioni in Foresta possano risultare efficaci anche nel contrastare l'immunosoppressione e la citotossicità naturale indotta dalle terapie antitumorali.

Ulteriori studi hanno evidenziato il beneficio delle Terapie Forestali su altre patologie considerate complesse, come il diabete<sup>25</sup>, l'ipertensione<sup>26</sup>, le malattie renali croniche<sup>27</sup>, asma e malattie allergiche<sup>28</sup>, le dermatiti atopiche<sup>29</sup>, su patologie o disturbi non ben inquadrati, come il dolore cronico<sup>30</sup> e su disturbi correlati ad altre patologie, come l'insonnia nei malati di cancro<sup>31</sup> o ansietà e depressione nell'ictus cronico<sup>32</sup>. Ciò suggerisce che le Terapie Forestali possano rappresentare l'opportunità di diminuire anche la sovra prescrizione e l'abuso di farmaci con le loro conseguenze: quelle direttamente individuali, come gli effetti collaterali, e quelle sugli ecosistemi, per l'inquinamento ambientale che provocano, tornando, attraverso questo, ad impattare indirettamente sulla salute individuale. La capacità di modulare e migliorare un ampio spettro di parametri fisiologici, insieme alla loro accessibilità, fa pertanto ritenere che le Terapie Forestali rappresentino un'efficace pratica per la promozione della salute<sup>33</sup> e la prevenzione primaria e secondaria delle malattie croniche<sup>34,35,36</sup>.

Per meglio comprendere il meccanismo d'azione della frequentazione delle foreste sull'organismo umano è già stato avviato un approccio in termini sistemici, abbandonando l'idea che organi e apparati siano indipendenti l'uno dall'altro. In questa nuova ottica, si è visto che le Immersioni in Foresta agiscono sull'intera rete psico-neuro-endocrino-immunitaria e a questa azione sistemica sono dovuti gli effetti positivi per la salute umana<sup>37</sup>.

Benché molti degli studi sinora effettuati denunciino limiti metodologici<sup>38</sup>, vi sono numerose prove a sostegno del fatto che le Terapie Forestali possano agire contemporaneamente su più livelli, da quello epigenetico, probabilmente ad opera della biodiversità microbica<sup>39</sup>, a quello di organo e sistema<sup>40</sup> e a quello psicologico, cognitivo e sociale<sup>41</sup>. Risulta inoltre sempre più evidente che l'azione sistemica delle foreste sia correlata alle caratteristiche dell'ecosistema forestale che, quando realmente sano e ricco di biodiversità, risulta efficace indipendentemente dagli eventuali esercizi svolti in essi<sup>42</sup>. Anzi, questi possono talvolta essere di ostacolo all'ottenimento degli ulteriori benefici attesi rispetto alla pratica indoor<sup>43</sup>.

In altre parole, l'efficacia sembra dovuta esclusivamen-

te alle foreste che, in una prospettiva esposomica e correttamente approcciate, consentirebbero l'auto organizzazione adattiva dell'organismo umano, offrendo sollievo immediato al carico allostatico ambientale, ma agendo anche attivamente e positivamente sull'infiammazione ormai cronicizzata, come nelle malattie complesse, e persino in soggetti anziani. Esse faciliterebbero anche il ripristino di una fisiologica immuno-modulazione, laddove questa risultasse disregolata per una prolungata mancanza di contatto con la Natura, come è descritto nelle malattie allergiche. Infine, favorirebbero il ripristino del senso di appartenenza al mondo naturale, a sua volta risultato direttamente benefico per la salute individuale e facilitante l'adozione di comportamenti salutari e sostenibili<sup>44</sup>.

Naturalmente, perché ciò sia vero è necessario che esse siano studiate e applicate con criteri metodologici appropriati a ciascun ambito scientifico, incluso quello medico, e non siano oggetto di improvvisazioni o, ancora una volta, di prospettive unidisciplinari.

A tal fine, sono richieste procedure precisamente descritte e un monitoraggio accurato, sia dei singoli interventi sia delle caratteristiche dei partecipanti sia degli ambienti dove vengono svolti, comprese le loro variabili dinamiche. Le procedure attuative e i monitoraggi devono inoltre tenere via via in considerazione i progressi di conoscenza relativi alla complessità in Medicina, aggiornandosi per essere più efficaci sui singoli individui e per sempre meglio inserirsi e agevolare le metodologie gestionali della sanità pubblica, per la promozione della salute ma anche nella riabilitazione e in contesti terapeutici residenziali. Per tali aspetti saranno necessari esperti in statistica ed epidemiologia a loro volta aggiornati. Lo sviluppo delle Terapie Forestali non deve pertanto realizzarsi in modo isolato e avulso, ma partecipare attivamente e in modo propositivo, dimostrandosi capace di adattarsi alle realtà locali e a quelle nazionali.

La richiesta è quella di una professionalità interdisciplinare, con solide competenze nell'ambito delle Terapie Forestali e della "complessità", quest'ultima riferita sia alla persona umana sia agli ecosistemi forestali che, a loro volta, devono essere osservati nell'ottica esposomica e non in quella riduzionista "un elemento o caratteristica-un effetto", andando dunque oltre, ad esempio, le preferenze paesaggistiche o l'azione dei singoli fitoncidi.

Così sviluppate, le Terapie Forestali potranno integrarsi utilmente con terapie affini svolte in ambienti urbani e periurbani, ad esempio con la sport terapia, e contribuire in modo incisivo sulla cultura e i comportamenti pro-ambiente di ampie fasce di popolazione, che sono diventanti ormai urgenti e irrinunciabili.

Esse accettano inoltre la sfida dell'inclusione, anziché dell'esclusione, di tutti gli aspetti psicofisici umani, compresi quelli culturali e sociali, senza attribuire ad essi gerarchie, e delle molteplici variabili individuali, anche quando descrivono quadri fisiopatologici complessi.

Infine, le Terapie Forestali, per il loro alto gradimen-

to, garantiscono la compliance partecipativa necessaria proprio per la promozione della salute e per il trattamento delle patologie croniche complesse.

## ■ Conclusioni

Benché il meccanismo d'azione delle Terapie Forestali non sia stato ancora ben definito, esse hanno dimostrato di agire positivamente su un ampio spettro di parametri fisiologici umani, da quelli immunitari a quelli metabolici, cardiovascolari e respiratori, e sulla salute mentale. Ciò consente di proporle come una efficace e accessibile pratica di promozione della salute e di prevenzione, anche nei confronti delle patologie croniche. In particolare, le Immersioni in Foresta, che non prevedono alcun impegno fisico o mentale, risultano adatte anche alle fasce di popolazione fragili, garantendone la compliance per la loro semplicità e gradevolezza.

In un'ottica sistemica, i benefici ottenibili da ciascun paziente dipendono sia dalle sue esigenze e caratteristiche psicofisiche sia dalle peculiarità delle foreste frequentate, compresa la biodiversità che contraddistingue ciascuna e la dinamicità dei suoi comportamenti, in relazione alle stagioni, al clima e all'orario. Anche le caratteristiche abiotiche, come l'altitudine e la pendenza dei percorsi, vanno prese in considerazione per eventuali indicazioni o controindicazioni.

Per poter dunque orientare ciascun paziente alle attività e agli ambienti che gli sono via via più consoni, oltre che accessibili, è necessario definire Linee Guida alle quali possano riferirsi i medici prescrittori, i conduttori in foresta e gli operatori forestali. Per la loro stesura, così come per l'approfondimento della ricerca scientifica, per la definizione di modelli operativi territoriali e per la pianificazione terapeutica individuale, è richiesta una collaborazione interdisciplinare di figure professionali appartenenti ai diversi ambiti scientifici coinvolti ma, ciascuno, con almeno alcune competenze di base sulle Terapie Forestali

## Bibliografia

- 1) Kotte, D., Li, Q., Shin, W.S., Michalsen, A. (2019), *International Handbook of Forest Therapy*. Cambridge Scholars Publishing: Newcastle, UK
- 2) Barbiero, G., Berto, R. (2021) Biophilia as Evolutionary Adaptation: An Onto- and Phylogenetic Framework for Biophilic Design. *Frontiers in Psychology*, 12, 700709. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.700709>
- 3) Qing Li (2018) *Shinrin-Yoku: the art and science of forest bathing*. Edito in Italia da Rizzoli, 2018
- 4) Li Q, Nakadai A, Matsushima H, Miyazaki Y, Krensky AM, Kawada T, Morimoto K. Phytocides (wood essential oils) induce human natural killer cell activity. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2006; 28:319-333.
- 5) Kuo M. (2015) How might contact with nature promote human health? Promising mechanisms and a possible central pathway. *Front Psychol*. 6: 01093 <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01093>
- 6) World Health Organization, *Noncommunicable diseases country profiles* [https://www.who.int/nmh/countries/2018/ita\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/2018/ita_en.pdf?ua=1) consultato il 15 giugno 2020
- 7) Ahn AC, Tewari M, Poon C-S, Phillips RS (2006) The Limits of Reductionism in Medicine: Could Systems Biology Offer an Alternative? *PLoS Med* 3(6): e208. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030208>

- 8) Fortin M, Soubhi H, Hudon C, et al. (2007) Multimorbidity's many challenges. *BMJ* 334: 1016-7
- 9) Van Spall, Harriette & Toren, Andrew & Kiss, Alex & Fowler, Robert. (2007). Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 297. 1233-40.
- 10) Ministero della Salute, Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso, Quaderni del Ministero della salute, n. 23 settembre-ottobre 2013 [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2560](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2560) , consultato il 23 marzo 2015
- 11) Hood L, Heath JR, Phelps ME, Lin B. (2004) Systems biology and new technologies enable predictive and preventative medicine. *Science*. Oct 22;306(5696):640-3.
- 12) Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J (2011) Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 12:56–68
- 13) Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. (2013) P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med*. 10(6):565-576
- 14) Gorini, A., Pravettoni, (2011) G. P5 medicine: a plus for a personalized approach to oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 8, 444.
- 15) Wild CP. (2005) Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Aug;14(8):1847-50.
- 16) European Human Exposome Network (<https://www.humanexposome.eu/>) consultato il 12 novembre 2020
- 17) Vermeulen, Roel & Schymanski, Emma & Barabasi, Albert-Laszlo & Miller, Gary. (2020). The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 367. 392-396.
- 18) Siroux V, Agier L, Slama R. (2016) exposome concept: a challenge and a potential driver for environmental health research. *Eur Respir Rev*. Jun;25(140):124-9.
- 19) Furman, D., Campisi, J., Verdin, E. et al. (2019) Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 25, 1822–1832.
- 20) Zhong J and Shi G (2019) Editorial: Regulation of Inflammation in Chronic Disease. *Front. Immunol*. 10:737.
- 21) Prescott, Susan. (2020). A Butterfly Flaps its Wings: Extinction of Biological Experience and the Origins of Allergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 125.
- 22) Jia BB, Yang ZX, Mao GX, et al. (2016) Health effect of forest bathing trip on elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Environ Sci*. 29(3):212-218.
- 23) Chen, S.; Chen, X.; Wang, G.; Yan, J. (2017) The Salutary Influence of Forest Bathing on Elderly Patients with Chronic Heart Failure. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 14, 368
- 24) Kim BJ, Jeong H, Park S, Lee S. (2015) Forest adjuvant anti-cancer therapy to enhance natural cytotoxicity in urban women with breast cancer: a preliminary prospective interventional study. *Eur J Integr Med*. 7(5):474-478.
- 25) Ohtsuka, Y., Yabunaka, N. & Takayama, S. (1998) Shinrin-yoku (forest-air bathing and walking) effectively decreases blood glucose levels in diabetic patients. *Int J Biometeorol* 41, 125–127
- 26) Mao, Gen-Xiang et al. (2012). Therapeutic effect of forest bathing on human hypertension in the elderly. *Journal of cardiology*. 60. 10.1016
- 27) Kang, H.; Chae, Y. (2021) Effects of Integrated Indirect Forest Experience on Emotion, Fatigue, Stress and Immune Function in Hemodialysis Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18, 1701
- 28) Seo, Sung et al (2015). Clinical and Immunological Effects of a Forest Trip in Children with Asthma and Atopic Dermatitis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. 14. 28-36
- 29) Suk, Seo & Son, Chang-Gue. (2017). Beneficial Effects of Natural Environment Therapy for Atopic Dermatitis. *Journal of Korean Medicine*. 38. 1-6. 10.13048/jkm.17012.
- 30) Han, Jin-Woo et al. (2016). The Effects of Forest Therapy on Coping with Chronic Widespread Pain: Physiological and Psychological Differences between Participants in a Forest Therapy Program and a Control Group. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- 31) Kim, H.; Lee, Y.W.; Ju, H.J.; Jang, B.J.; Kim, Y.I. (2019) An Exploratory Study on the Effects of Forest Therapy on Sleep Quality in Patients with Gastrointestinal Tract Cancers. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16, 2449
- 32) Chun MH, Chang MC, Lee SJ. (2017) The effects of forest therapy on depression and anxiety in patients with chronic stroke. *Int J Neurosci*. Mar;127(3):199-203.
- 33) Oh B, Lee KJ, Zaslowski C, Yeung A, Rosenthal D, Larkey L, Back M. (2017) Health and well-being benefits of spending time in forests: systematic review. *Environ Health Prev Med*. Oct 18;22(1):71.
- 34) Song, C.; Ikei, H.; Miyazaki, Y. (2016) Physiological effects of nature therapy: A review of the research in Japan. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 13.
- 35) Miyazaki Y, Lee J, Park BJ, Tsunetsugu Y, Matsunaga K. (2011) [Preventive medical effects of nature therapy]. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. Sep;66(4):651-6. Japanese.
- 36) Hartig, T.; Mitchell, R.; de Vries, S.; Frumkin, H. (2014) Nature and Health. *Annu. Rev. Public Health* 35, 207–228.
- 37) Li Q, Kawada T. (2011) [Effect of forest therapy on the human psycho-neuro-endocrino-immune network]. *Nihon Eiseigaku zasshi*. Japanese Journal of Hygiene. Sep;66(4):645-650.
- 38) Piras, P.F. (2021). Return to Forests. Therapeutic Potential of Woodland Environments. *Visions for Sustainability*, 16, 1-8
- 39) Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, et al. (2013) The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J*. 6(1):3. Published 2013 Jan 31
- 40) Chong C. (2019). Nature's pathways on human health. In *International Handbook of Forest Therapy* (pp.12-31) Publisher: New-castle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing
- 41) Shin, W.S., Yeoun, P.S., Yoo, R.W. et al. (2010) Forest experience and psychological health benefits: the state of the art and future prospect in Korea. *Environ Health Prev Med* 15, 38
- 42) Kang B, Kim T, Kim MJ, et al. (2015) Relief of Chronic Posterior Neck Pain Depending on the Type of Forest Therapy: Comparison of the Therapeutic Effect of Forest Bathing Alone Versus Forest Bathing With Exercise. *Ann Rehabil Med*. 39(6):957-963.
- 43) Toda, M., Den, R., Hasegawa-Ohira, M., & Morimoto, K. (2013). Effects of woodland walking on salivary stress markers cortisol and chromogranin A. *Complementary therapies in medicine*, 21 (1), 29-34.
- 44) Oh, K.H., Shin, W.S., Khil, T.G., Kim, D.J. (2020) Six-Step Model of Nature-Based Therapy Process. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 685.

## L'importanza di alberi e boschi per la salute delle persone e del nostro pianeta.

*Trees and woods are basic for the health of people and our planet.*

### Riassunto

Le piante sono fondamentali per la vita sulla terra, hanno numerosi effetti benefici ed anche veri e propri effetti terapeutici sulle persone. Tra l'altro, hanno un potente effetto anticancerogeno, migliorano le capacità cardiocircolatorie e respiratorie, il sistema immunitario, la salute mentale, le condizioni di benessere, la resistenza alle malattie, la socialità e la collaborazione tra le persone. Camminare regolarmente nei boschi contrasta numerose malattie croniche e patologie neurodegenerative quali il Parkinson e l'Alzheimer. Inoltre, alberi e boschi hanno anche potenti effetti di contrasto ai cambiamenti climatici, per cui favorire la crescita di foreste naturali su tutto il pianeta e cessare il taglio indiscriminato di alberi, attualmente praticato in tutto il mondo, è di fondamentale importanza per evitare il disastro climatico.

**Parole chiave:** Alberi, terapia forestale, cambiamenti climatici.

### Abstract

*Plants are the basis of life on earth; they have many beneficial effects and also real therapeutic ones on people. Among others, they have a powerful anticarcinogenic effect, improve cardio-circulatory and respiratory functions, immune system, mental health, conditions of well-being, resistance to disease, sociability and collaboration between people. Walking regularly in the woods counteracts many chronic diseases and neurodegenerative ones as Parkinson's and Alzheimer's. Furthermore, trees and forests have powerful effects in counteracting climate change, so that promoting the growth of natural forests all over the planet and ceasing the indiscriminate logging currently practiced all over the world, is mandatory to avoid climate disaster.*

**Keywords:** *Trees, forest therapy, climate change*

### 1. Le piante sono alla base della nostra vita.

C'è una verità fondamentale alla base della vita sul nostro pianeta, una verità che spesso ignoriamo: sono le piante che rendono possibile l'esistenza di tutte noi specie animali. Mediante la sintesi clorofilliana, le piante utilizzano l'energia che proviene dall'irraggiamento del sole per trasformare acqua e anidride carbonica in zuccheri e ossigeno, che sono i loro prodotti di scarto e nello stesso tempo sono le sostanze fondamentali per la respirazione e la nutrizione degli animali, i quali mediante processi di ossidoriduzione eliminano a loro volta acqua e anidride carbonica e il ciclo della vita sulla terra, in questo modo, si chiude.

### 2. I "servizi ecosistemici" del verde.

Le piante compiono numerose altre azioni benefiche. Depurano l'aria. Numerose ricerche eseguite tutto il mondo dimostrano che le piante sono in grado di assorbire il pericolosissimo particolato, in particolare il PM<sub>2,5</sub>, estremamente dannoso per la nostra salute, che secondo i dati dell'European Environmental Agency (Air Quality in Europe – 2020 Report) ha causato nel 2018 ben 52300 morti premature solamente nel nostro paese. Qui mi limito a citare uno studio condotto in 10 città americane<sup>1</sup> che stima che gli alberi rimuovano dell'atmosfera quantità di PM<sub>2,5</sub> che variano dalle 4,7 tonnellate a Syracuse alle 64,5 tonnellate ad Atlanta, con un effetto di beneficio economico che oscilla tra 1,1 milioni di dollari a Syracuse fino a 60,1 milioni di dollari a New York City. Da notare che le piante riducono anche fino a un terzo le concentrazioni atmosferiche di vari altri inquinanti, in par-

UGO CORRIERI

Psichiatra, psicoterapeuta, docente della Scuola Romana di Psicoterapia Familiare di Roma. Associazione Medici per l'Ambiente ISDE

Per corrispondenza:  
ugocorrieri@gmail.com

ticolare i pericolosissimi ossidi di azoto e ossidi di zolfo e che tra le piante più efficaci nel rimuoverli ci sono gli alberi di genere *Pinus*, proprio quelli che vediamo eliminare in varie nostre città.

Una ricerca effettuata in 16 Paesi su 403 specie di alberi<sup>2</sup> dimostra che sono i più grandi e più anziani che assorbono maggiore quantità di inquinanti; un grande albero vetusto può arrivare a fissare ogni anno varie centinaia di kg. di CO<sub>2</sub>. Gli alberi, se non disturbati, possono continuare a crescere e ad assorbire inquinanti per un tempo teoricamente infinito ed è un grandissimo errore tagliare grandi alberi per sostituirli con nuovi impianti, a cui occorreranno decenni per giungere alla capacità di assorbimento che avevano quelli che abbiamo incautamente rimosso. Tra l'altro, di solito si tagliano gli alberi per bruciarli come pellet da riscaldamento e nelle centrali a biomasse, entrambi incentivate come energie falsamente "green", che in realtà contribuiscono alle emissioni di PM<sub>2,5</sub> ed alle conseguenti migliaia di morti precoci, ogni anno in Italia, di cui sopra<sup>3</sup>.

Le piante inoltre mitigano la calura estiva: come tutti i viventi, anch'esse traspirano e l'Università di Padova (2014) ha calcolato che un grande albero può traspirare centinaia di litri di acqua e mitigare il calore intorno a sé come 20 condizionatori d'aria. In base al Report SNPA 13/2020, anche i giardini cittadini contribuiscono a mitigare le escursioni termiche, perché di giorno si scaldano più lentamente e di notte perdono più lentamente calore rispetto al metallo, all'asfalto e al cemento.

Gli alberi ci proteggono dal dissesto idrogeologico; con le radici consolidano i terreni, con le foglie attenuano la forza delle piogge e riducono la velocità delle acque diminuendo i rischi di rovinose esondazioni. Ciononostante assistiamo a tagli a raso di alberi lungo pendii scoscesi e della vegetazione ripariale lungo fiumi e torrenti, operati con la motivazione di realizzare la pulizia delle ripe e che invece tolgono ogni ostacolo alla furia delle acque in caso di pioggia torrenziale.

Altrettanto controproducenti sono progetti antincendio basati su diradamento di alberi ed eliminazione del sottobosco, allo scopo di ridurre la quantità di combustibile. In questo modo, in realtà, si riduce la biomassa viva, perdendone i fondamentali benefici e inviando il materiale legnoso come biomasse da bruciare, mentre gli stessi incendi sono talora addirittura facilitati: studi scientifici mostrano che le sclerofille del sottobosco rallentano, con la loro umidità, la eventuale propagazione del fuoco molto più del tappeto di seccaggine che viene lasciato a terra, dopo i tagli.

Il verde di città e campagne è un prezioso scrigno di biodiversità; inoltre, secondo l'Agenzia Ambientale Europea il verde urbano può assorbire fino all'80% dell'inquinamento acustico favorendo il benessere; la capacità delle piante di assorbire inquinanti viene anche impiegata per bonificare ambienti contaminati attraverso interventi di cosiddetta "*Phytoremediation*".

Secondo importanti studiosi (Schirone, Pedrotti, Piovosan, Bottacci, Landi) gli alberi sono esseri pressoché immortali e possono continuare a proteggere le future generazioni, qualora evitiamo di tagliarli per miopi

scopi commerciali. A tal fine, la Norvegia dal 2019 ha deciso per legge di vietare il taglio degli alberi e di impegnarsi contro le catene di produzione che tagliano alberi.

Il Millennium Ecosystem Assessment, "Ecosystems and human well-being" (2005), definisce questi i "servizi ecosistemici" delle piante, cioè i benefici che ci forniscono gli ecosistemi vegetali.

### 3. Gli effetti sanitari

Non tutti però sanno che alberi e boschi sono vere, potenti medicine per gli esseri umani.

Dai boschi sacri dell'antichità (Grecia, Roma, Europa del Nord), le testimonianze del valore terapeutico del verde si perdono nella notte dei tempi. In una tavoletta di argilla sumera si parla del giardino dell'Eden, chiamato "Dilum", dove per effetto delle piante gli esseri umani sono "intoccabili dalla malattia". Nel "Trattato di Arie, Acque e Luoghi", attribuito a Ippocrate, si sostiene l'importanza del paesaggio per la salute umana. La monaca benedettina medievale Ildegarda di Bingen, venerata come Santa dalla Chiesa cattolica e dichiarata Dottore della Chiesa da Papa Benedetto XVI, chiamava "Viriditas" la forza vitale verde che riteneva alla base della vita, una forma di energia spirituale addensata nei germogli di colore verde. San Francesco, il poverello di Assisi, erigeva i suoi eremi nel folto di boschi ricchi di biodiversità.

Dagli anni '80 del secolo scorso, le dimostrazioni ci vengono dal metodo scientifico. Il primo studioso a occuparsene fu Roger Ulrich<sup>4</sup>, che notò come pazienti colecistectomizzati che dalle finestre della propria camera vedevano un bosco circostante l'ospedale, guarivano prima, chiedevano meno farmaci antidolorifici e venivano dimessi in anticipo rispetto a uguali pazienti, le cui finestre davano sui corridoi interni dell'ospedale. Anni dopo dimostrò che pazienti operati al cuore traevano notevoli benefici da semplici poster di alberi e boschi nelle loro stanze, rispetto ad analoghi pazienti degenti in stanze con poster astratti. Derek Parker<sup>5</sup> scoprì che un ospedale di 300 posti letto può risparmiare 10 milioni di dollari all'anno se è immerso nel verde.

La ricercatrice australiana Nithianantharajah<sup>6</sup> dimostrò che camminare regolarmente nei boschi permette di combattere malattie neurodegenerative quale il Parkinson e l'Alzheimer; vivere immersi nel verde ha addirittura forti capacità neurogenerative: cavie alle quali dopo la nascita sono state causate gravi lesioni cerebrali e sono stati quindi allevate in ambienti silvestri, da adulte sviluppano prestazioni sovrapponibili a quelle di cavie senza danni allevate in normali gabbie di laboratorio<sup>7</sup>. Ciò da una parte ci tranquillizza sui benefici dei boschi, dall'altra ci fa riflettere sulle nostre condizioni cerebrali qualora cresciamo in città ricche solo di cemento.

Uno dei più grandi studiosi dei benefici del verde è lo scienziato giapponese Qing Li, che nel suo libro "Shinrin-Yoku. Immergersi nei boschi"<sup>8</sup>, ci fornisce innumerevoli esempi. Ci presenta innanzitutto una grande ricerca da lui condotta in tutte le prefetture del Giappone,

su oltre 126 milioni di persone, dove dimostra che vi è una relazione diretta tra maggiore copertura arborea e minore incidenza dei principali tipi di cancro sia negli uomini che nelle donne. Cita inoltre numerosi altri studi, tra cui uno americano nel quale si evidenzia come nelle aree cittadine ricche di verde i crimini siano inferiori della metà e si riducano in particolare quelli violenti; altri che evidenziano come dopo una immersione nel verde le persone siano più altruiste e collaborative, presentino migliori capacità intellettive e maggiore creatività; come coloro che vivono in aree ricche di alberi presentino minori rischi di patologie psichiche; come anche solo 10 alberi in più in un quartiere cittadino possano comportare una riduzione significativa dei disturbi cardiovascolari e metabolici e un migliore tono dell'umore, dati che devono far riflettere i nostri amministratori prima di tagliare alberature urbane. Impressionante uno studio che fa vedere come quando muoiono gli alberi aumentano anche le morti tra gli esseri umani: in 15 contee americane nelle quali vi è stata un'estesa moria di frassini per un insetto importato dall'oriente, dal 1990 al 2007 si è verificato anche un notevole aumento delle morti precoci per cause cardiovascolari (oltre 15.000 in più rispetto a quelle attese) e per patologie respiratorie (oltre 6.000 in più).

Andare a spasso nel verde ha grandi effetti benefici anche sulle persone sane, in particolare sulla pressione arteriosa; sulle funzioni cardiache e respiratorie; sul sistema immunitario; sulla psiche, incrementando il benessere e l'energia. Si parla quindi di una vera "Terapia forestale" e sono nate varie associazioni, tra le quali in Italia l'Associazione Italiana di Medicina Forestale (AIMeF) e la Società Italiana di Medicina Forestale (SI-MEF). In Scozia i medici del Sistema Sanitario Nazionale prescrivono "dosi di natura", mandando i pazienti nel verde come parte integrante delle terapie.

A inizio 2021, CNR e CAI hanno presentato la pubblicazione "Terapia Forestale", scaricabile gratuitamente da Internet, dove si valuta il valore economico di tutte le aree naturali protette, limitandosi ai benefici sulla salute mentale dei visitatori, in circa 5 trilioni di Euro: l'8% del PIL mondiale, mille volte superiore al budget delle stesse aree protette.

#### 4. I fattori terapeutici sulle persone

Sono varie le spiegazioni degli effetti sanitari del verde. Secondo la teoria della "Biofilia"<sup>9</sup> il contatto con alberi e boschi ci fa ritrovare il nostro ambiente ancestrale, al quale ci siamo adattati centinaia di migliaia di anni fa quando eravamo scimmie arboricole; solo in questo ambiente noi possiamo ritrovare un benessere completo che non ci è possibile sperimentare in altri modi.

Particolarmente importante pare il ruolo di ormoni vegetali chiamati "monoterpeni", che vengono emessi da vari tipi di essenze, dagli agrumi e da un grande numero di alberi. I principali rappresentanti di questi ormoni sono alfa e beta-pinene, camfene, tricyclene, isoprene, limonene. Vengono emessi in maniera tanto maggiore quanto più grande è la pianta e maggiore è la sua superficie fogliare, specialmente in esposizione al sole e

se la temperatura non è troppo bassa; vi sono spesso due picchi di emissione, al primo mattino e nel primo pomeriggio. Camminare in queste ore in un bosco assolato e ricco di grandi alberi è quindi estremamente benefico. Secondo il professore Qing Li, i monoterpeni raddoppiano il numero e l'efficacia dei linfociti "natural killer" e di varie proteine ematiche con azione anticancro; per ottenere stabilmente questi benefici, secondo i suoi studi può essere sufficiente anche una sola immersione mensile di alcune ore in foresta.

Sono state condotte anche ricerche concernenti il cosiddetto "bioenergetic landscape", cioè i campi elettromagnetici deboli emessi sia dagli alberi che dagli esseri umani, che secondo alcuni autori<sup>10</sup>, tuttavia senza fornirne finora chiara evidenza scientifica, sono benefici per le persone.

#### 5. Gli effetti terapeutici sul nostro pianeta

Alberi e boschi hanno importanza essenziale per salvare il nostro pianeta dal disastro climatico.

Secondo l'International Panel for Climate Change (IPCC) dell'ONU, nel 2030 il riscaldamento globale supererà 1,5 gradi e comporterà eventi atmosferici estremi, una parte della Terra diverrà inabitabile per fenomeni estesi di desertificazione, gli oceani si solleveranno inondando i territori costieri dei continenti. Per evitare questi disastri non è sufficiente azzerare le emissioni di CO<sub>2</sub>, occorre anche rimuovere dall'atmosfera l'anidride carbonica in eccesso che abbiamo emesso dall'inizio dell'era industriale. In soldoni, occorre riassorbire entro il 2100 circa 200 miliardi di tonnellate di carbonio e gli alberi possono farlo. Com'è noto, nel 2011 è stata lanciata la sfida di Bonn ("The Bonn Challenge") per la quale il mondo si è impegnato a ripristinare 350 milioni di ettari di foreste entro il 2030. Si è calcolato che se saranno foreste naturali, entro il 2100 potranno riassorbire dell'atmosfera oltre 40 miliardi di tonnellate di carbonio, più di un quinto del necessario. Se saranno invece 350 milioni di ettari di foreste coltivate, tagliate e ripiantate, rimuoveranno dall'atmosfera al massimo 1 milione di tonnellate di carbonio. Dobbiamo assolutamente smettere di tagliare alberi e boschi e far sì che le foreste naturali possano svilupparsi in tutto il pianeta. Ciò è confermato anche da uno studio pubblicato su Science<sup>11</sup>: attualmente sulla terra vi sono circa 4 miliardi di ettari di foreste; si può aumentare tale estensione di quasi 1 miliardo, senza danneggiare le città né l'agricoltura e questo miliardo in più di ettari di foreste può sequestrare entro il 2100 oltre 200 miliardi di tonnellate di carbonio dall'atmosfera, esattamente il quantitativo di cui abbiamo bisogno.

Invece, nel mondo perdiamo ogni anno 13 milioni di ettari di bosco<sup>12</sup>; ci sono attualmente 3,05 trilioni di alberi, 400 per ogni abitante e ne perdiamo 15 miliardi all'anno, 2 a persona.

In Europa, dal 2011 al 2018 è aumentata del 49% la superficie forestale che viene tagliata, con un aumento del 69% di perdita di biomassa<sup>13</sup>; in Italia, si dice invece che i boschi stiano aumentando, ma in realtà si tratta di abbandono dei terreni agricoli con conseguente au-

mento della superficie arbustiva e non di veri alberi, tanto che, secondo l'ultimo Inventario Nazionale delle Foreste e dei Serbatoi di Carbonio (INFC2015), i boschi italiani sono molto più poveri in biomassa (media di 150 m<sup>3</sup>/ettaro) rispetto a boschi austriaci o tedeschi (media di 350 m<sup>3</sup>/ettaro): come ha detto il famoso Comandante del Corpo Forestale dello Stato, Alfonso Alessandrini, "siamo un Paese ricco di boschi poveri".

Ciononostante, assistiamo a continui tagli di alberi nelle nostre città e nelle nostre campagne: soprattutto, come ho detto, per alimentare l'industria del pellet e delle centrali a biomasse, estremamente inquinanti per le emissioni di particolato e anche di arsenico, mercurio, diossina, furani, inevitabilmente emessi dalla combustione del legno. Come se non bastasse, il recente Testo Unico Forestale (D. Lgs. 03/04/2018 n. 34), teoricamente elenca condivisibili principi di conservazione e tutela, ma di fatto impone il taglio periodico obbligatorio di tutti i boschi italiani, per il combinato disposto dell'Art. 3, che recita: "sono abbandonati i terreni in cui i cedui superano di ½ il turno minimo e i boschi d'alto fusto non sono diradati da più di 20 anni" e dell'Art 12, che impone la "sostituzione della gestione nei terreni abbandonati, dove non sia possibile raggiungere un accordo coi proprietari", con conseguente taglio forzoso imposto dalle Regioni.

Sono i cittadini che devono imporre agli amministratori e legislatori un notevole cambio di rotta; come scrive Papa Francesco nella sua Enciclica *Laudato si'*, la nostra casa Terra è fortemente minacciata e per difenderla e difendere noi stessi e le nostre famiglie "dobbiamo cambiare i nostri stili di vita" ed "esercitare una sana pressione su chi detiene il potere politico, economico e sociale".

## Bibliografia

1. Nowak DJ, Hirabayashi S, Bodine A, Hoehn R. Modeled PM2.5 removal by trees in ten U.S. cities and associated health effects. *Environ Sci Technol* 2013;178:395-402.
2. Stephenson NL, Das AJ, Condit R et al. Rate of tree carbon accumulation increases continuously with tree size. *Nature* 2014;507(7490):90-93.
3. Corrieri U. Le biomasse legnose non sono vere energie rinnovabili e il loro uso causa gravi effetti sulla salute. *Epidemiol Prev* 2019;43(4):300-04.
4. Ulrich RS. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 1984;224(4647):420-21.
5. Berry LL, Parker D, Coile RC Jr, Hamilton DK, O'Neill DD, Sadler BL. The business case for better buildings. *Front Health Serv Manage* 2004;21(1):3-24.
6. Nithianantharajah J, Hannan AJ. Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(9):697-709.
7. Paban V, Chambon C, Manrique C, Touzet C, Alescio Lautier B. Neurotrophic signaling molecules associated with cholinergic damage in young and aged rats: environmental enrichment as potential therapeutic agent. *Neurobiol Aging* 2011;32(3):470-85.
8. Li Q. *Shinrin-Yoku. Immergersi nei boschi. Il metodo giapponese per coltivare la felicità e vivere più a lungo.* Milano, Rizzoli, 2018.
9. Barbiero G, Berto R. *Introduzione alla Biofilia.* Roma, Carocci editore, 2018.
10. Nieri M (Ed). *Il corpo energetico dell'uomo e la biosfera secondo Walter Kunnen. L'approccio energetico in biologia e medicina, magnetoterapia e antenna Lecher.* Roma, Andromeda, 2012.
11. Bastin JF, Finegold Y, Garcia C et al. The global tree restoration potential. *Science* 2019;365(6448):76-79.
12. Crowther TW, Glick HB, Covey KR et al. Mapping tree density at a global scale. *Nature* 2015;525(7568):201-05.
13. Ceccherini G., Duveiller G., Grassi G., Lemoine G., Avitabile V., Pilli R., Cescatti A. Abrupt increase in harvested forest area over Europe after 2015, *Nature* 2020 Jul;583(7814):72-77.

## Inquinamento da sostanze chimiche: dimensioni del problema e conseguenze sulla salute umana

### *Chemical pollution: dimensions of the problem and consequences on human health*

#### Riassunto

I composti chimici di sintesi sono onnipresenti nell'ambiente e negli esseri umani, si ritrovano nel biota acquatico, nelle piante e negli animali selvatici e negli alimenti. Si accumulano da quasi un secolo nelle matrici ambientali, nelle scorte di materiali e nei prodotti. Evidenze solide supportano il danno causato da certe sostanze con azione interferente endocrina, neurotossica dello sviluppo, cancerogena e di alterazione del sistema immunitario. Il mercato globale delle industrie chimiche è fiorente e sempre in crescita. La produzione dell'UE di sostanze chimiche pericolose per la salute è stata di 209 milioni di tonnellate nel 2019, di cui 33 milioni di tonnellate di sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che il carico di malattie da sostanze chimiche selezionate sia di 1,9 milioni di vite perse nel 2019. Le vite di molti di più sono influenzate negativamente. La contaminazione da PFAS delle falde acquifere e dei terreni in una vasta area del Veneto, con ampie fasce di popolazione fortemente contaminate e con esiti già evidenti sulla salute, è un esempio di danno ignorato per molto tempo ed un monito ad agire al più presto con interventi a livello produttivo e regolatorio per limitare la quantità di sostanze tossiche immesse nell'ambiente.

Non possiamo vivere senza prodotti chimici. Né possiamo convivere con le conseguenze della loro cattiva gestione. Aziende, Istituzioni, Organizzazioni e Individui, ciascuno per il proprio ambito, devono attivarsi con scelte che impattino in maniera diretta o indiretta sulla produzione e sulla sostenibilità delle sostanze chimiche.

#### Parole chiave:

Sostanze chimiche, neurotossici dello

sviluppo, interferenti endocrini, PFAS

#### Abstract

*Chemical compounds are ubiquitous in the environment and human bodies. They are found in the biota, in vegetables and wild animals, and in food. They have been accumulating for almost a century in environmental matrices, in stocks of materials and products. Substantial evidence on adverse effects in humans by certain chemicals (e.g. endocrine disruptors, developmental neurotoxicants, carcinogenic and immunotoxicity) exists. The global chemical industry market is thriving and ever-growing. EU production of chemicals hazardous to health was 209 million tonnes in 2019, of which 33 million tons of substances were carcinogenic, mutagenic and toxic for reproduction. The World Health Organization estimated the burden of disease from selected chemicals at 1.9 million lives in 2019. The lives of many more are negatively impacted. The PFAS contamination of aquifers and soils in a large area of the Veneto region (Italy), with groups of the population heavily contaminated and evidence of negative health outcomes, is an example of the damage that has been ignored for a long time. It is also a warning to act as soon as possible with interventions at the productive and regulatory levels to limit the amount of toxic substances released into the environment.*

*We cannot live without chemicals. Nor can we live with the consequences of their bad management. Companies, Institutions, Organizations and Individuals, each for their area, must take actions making choices that impact directly or indirectly on the production and sustainability of chemicals.*

#### Keywords:

Chemicals, endocrine disruptors, developmental neurotoxicants, PFAS

VITALIA MURGIA

Pediatra, Associazione medici per l'Ambiente  
ISDE Italia  
Docente al Master in Nutrizione e Nutraceutica  
dell'età evolutiva Università degli Studi di Pavia.

Per corrispondenza:  
vitalia.murgia@vitmur.net

## ■ Introduzione

I prodotti chimici fanno parte della nostra vita quotidiana; se non vi è dubbio che alcune innovazioni nel campo della chimica, soprattutto farmaceutica, abbiano contribuito a migliorare la nostra salute, la sicurezza alimentare e molto altro, tuttavia, è anche vero che le sostanze chimiche sono una medaglia a due facce. Come ha affermato Margot Wallström (ex vicepresidente della Commissione europea e tra i fautori della normativa Europea REACH, che mira a rendere più sicuro l'uso delle sostanze chimiche), "le sostanze chimiche sono sia una benedizione che una maledizione". Benché la nostra esistenza ne tragga benefici, dobbiamo anche assicurarci di trattarle con attenzione, in modo da ridurre al minimo ogni impatto nocivo derivante dall'esposizione a tali sostanze<sup>1</sup>. Se usati e gestiti male i prodotti chimici pericolosi, e i rifiuti che ne derivano, minacciano la salute umana e l'ambiente. Grandi quantità di sostanze chimiche pericolose e inquinanti continuano ad essere disperse nell'ambiente, contaminando le catene alimentari, accumulandosi nei nostri corpi e nel biota dove provocano gravi danni. Le avvisaglie dei fenomeni negativi dovuti all'uso indiscriminato delle sostanze chimiche di sintesi a carico degli ecosistemi erano già evidenti nel 1962 quando Rachel Carson pubblicò il libro *Silent Spring*. Nel testo l'autrice denunciava la distruzione della fauna selvatica per l'uso diffuso di pesticidi e sostanze chimiche. Questo libro è riconosciuto ora come uno dei più influenti del ventesimo secolo, ma non è riuscito ad evitare settanta anni di pesante immissione nell'ambiente di sostanze chimiche tossiche<sup>2</sup>. Le sostanze chimiche o i gruppi di sostanze chimiche su cui maggiormente si concentra l'attenzione in ambito di ricerca scientifica e in campo politico/regolatorio includono quelle potenzialmente cancerogene; mutagene; pericolose per la riproduzione; bioaccumulative, persistenti e tossiche; quelle con interferenza endocrina, e quelle neurotossiche.

Se si riuscisse a ridurre al minimo i rischi posti dalle sostanze chimiche pericolose si ridurrebbe anche la loro pressione diretta sulla biodiversità. Il ruolo critico dell'inquinamento da sostanze chimiche è stato riconosciuto nel Piano strategico per la biodiversità 2011-2020 (UNEP 2010), e trasferito nell'ambito della Convenzione sulla diversità biologica, e rientra anche nei post-2020 *global biodiversity targets*.

I composti chimici di sintesi sono onnipresenti nell'ambiente e negli esseri umani, si ritrovano nel biota acquatico, nelle piante e negli animali selvatici, oltre che negli alimenti. Stanno accumulandosi nelle scorte di materiali e nei prodotti e si è certi che causano danni alla salute umana. Ciò evidenzia la necessità di intervenire per evitare eredità pericolose alle future generazioni adottando percorsi di gestione sostenibile dei materiali e modelli di economia circolare.

## ■ Contributo della chimica all'economia globale

L'industria chimica è il quinto settore manifatturiero

globale, e ha contribuito nel 2017 con 1,1 trilioni di dollari al Prodotto Interno Lordo (PIL) mondiale, impiegando globalmente 15 milioni di persone<sup>3</sup>. Ogni posto di lavoro nell'industria chimica genera in diverse aree geografiche 8-11 altri posti di lavoro in settori economici differenti<sup>4</sup>. Tra il 2000 e il 2017 la capacità produttiva dell'industria chimica mondiale è quasi raddoppiata, passando da circa 1,2 a 2,3 miliardi di tonnellate di sostanze prodotte. Includendo anche la produzione farmaceutica, le vendite globali hanno raggiunto nel 2017 i 5,68 trilioni di dollari statunitensi, rendendo l'industria chimica la seconda più grande industria manifatturiera al mondo. Si prevede inoltre, che le vendite di composti chimici quasi raddoppieranno dal 2017 al 2030. Le vendite, il volume di produzione e la capacità produttiva dell'industria chimica sono cresciuti nelle economie emergenti e si prevede che continueranno a crescere rapidamente, soprattutto in Cina<sup>5</sup>. L'industria chimica trasforma grandi quantità di risorse in prodotti chimici, inclusi petrolio e gas naturale utilizzati come materie prime primarie. La produzione e il consumo di prodotti chimici si è diffuso in tutto il mondo, con una quota crescente ora localizzata nei paesi a basso e medio reddito, molti dei quali possono avere una capacità normativa limitata. Anche il commercio transfrontaliero di prodotti chimici e derivati è in aumento e quantità crescenti di questi vengono spedite attraverso catene di approvvigionamento globali lunghe e complesse da monitorare.

La produzione dell'UE-27 di sostanze chimiche pericolose per la salute è stata di 209 milioni di tonnellate nel 2019, di cui 33 milioni di tonnellate di sostanze cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione (Carcinogenic, mutagenic and reprotoxic- CMR). A queste si sommano altri 95 milioni di tonnellate di sostanze tossiche per l'ambiente<sup>6</sup>. Sempre nell'UE sono state vendute 360.000 tonnellate di pesticidi<sup>7</sup>, e prodotte 58 milioni di tonnellate di plastica, con un riciclo di soli 9,4 milioni di tonnellate<sup>8</sup>.

A tutto ciò si deve sommare globalmente anche il carico dovuto alle emissioni e ai rifiuti in fase produttiva. Nella produzione di farmaci, ad esempio, vengono generati da 25 a oltre 100 kg di emissioni e rifiuti per ogni kg di prodotto<sup>9</sup>.

La preoccupazione maggiore sta nel grande potenziale di accumulo e persistenza nell'ambiente di molte sostanze chimiche.

## ■ Sostanze chimiche industriali in commercio

C'è una profonda incertezza sul numero reale di sostanze chimiche in commercio. Un rapporto sviluppato congiuntamente dall'*United Nations Environment Programme* (UNEP) e dall'*International Council of Chemical Associations* (ICCA), che cercava di fare chiarezza su questo aspetto, riporta una stima di 40.000-60.000 prodotti chimici industriali in commercio in tutto il mondo; circa 6.000 di questi rappresenterebbero oltre il 99 per cento del volume totale di prodotti chimici in commercio a

livello globale<sup>10</sup>.

Le sostanze chimiche esistenti sarebbero molte di più di quelle effettivamente commercializzate; infatti, nell'inventario CLP (Classification, Labelling and Packaging) dell'UE nel 2017, erano registrate 140.000 sostanze chimiche e in quello dell'*Environmental Protection Agency* (EPA) USA sono riportati circa 85.000 prodotti chimici in vendita negli Stati Uniti. Tra i vari fattori che contribuiscono all'incertezza nelle stime del numero reale di sostanze chimiche esistenti, c'è anche il fatto che molti paesi non possiedono un inventario chimico.

Un'ulteriore dimensione dell'inquinamento chimico da considerare è l'arcipelago globale di hot-spot contaminati: città e comunità, case e cortili scolastici inquinati da sostanze chimiche tossiche, radionuclidi e metalli pesanti rilasciati nell'aria, nell'acqua e nel suolo da fabbriche attive e abbandonate, fonderie, miniere e siti di rifiuti pericolosi.

### ■ Le informazioni sui rischi derivanti dall'uso delle varie sostanze chimiche nei database internazionali

Delle molte migliaia di sostanze chimiche riversate nell'ambiente, la maggior parte non è stata testata adeguatamente dal punto di vista della sicurezza e, tra quelle studiate, relativamente poche sono state confermate come sicure per il bambino e il feto<sup>11</sup>.

L'Unione Europea tramite il REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*)<sup>12</sup> valuta dal 2007 le sostanze chimiche per identificarne il possibile rischio per la salute dell'uomo e dell'ambiente. Dopo otto anni di attuazione di REACH, la European Chemical Agency (ECHA) ha osservato che "una percentuale significativa dei fascicoli di registrazione non è ancora di qualità sufficiente"<sup>13</sup>. Nel 2017, il 69% dei fascicoli ricevuti dall'ECHA non disponeva di informazioni complete sui pericoli. Delle circa 4.500 sostanze chimiche considerate prioritarie dall'ECHA, circa 3.000 sono all'interno di una "zona grigia" e non hanno informazioni sufficienti per decidere sui rischi che comportano. L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) stima che tra 20.000 e 100.000 sostanze chimiche esistenti con approvazioni o notifiche storiche non abbiano ricevuto una valutazione o una rivalutazione del rischio sufficiente.

Alcuni dei principali punti deboli dei dossier sulle sostanze chimiche sono: mancanza di chiarezza sull'identità delle sostanze complesse; assenza di informazioni sufficientemente dettagliate sugli usi e sulla potenziale esposizione delle persone alle sostanze; carenza di solide misure di gestione del rischio (o mitigazione) per ogni uso. Per l'uso sicuro delle sostanze chimiche da parte di tutti gli attori della catena di approvvigionamento e per la distinzione tra le sostanze che possono essere utilizzate in sicurezza e quelle che non possono esserlo è di fondamentale importanza avere dati di buona qualità. Senza questi l'Agenzia e gli Stati membri

non sono in grado di definire quali siano le sostanze più pericolose cui dedicare un controllo normativo prioritario.

### ■ Contaminanti di maggiore preoccupazione

Tra i principali contaminanti tossici si trovano: alcuni metalli, come piombo e mercurio; i cosiddetti inquinanti organici persistenti (POPs) come policlorodibenzo-p-diossine (PCDD); i policlorobifenili (PCB), le sostanze perfluoroalchiliche (es. PFOS e PFOA); alcuni pesticidi (erbicidi, insetticidi, fungicidi e rodenticidi). I POPs sono soggetti a un trattato globale, la Convenzione di Stoccolma sugli inquinanti organici persistenti, di cui l'UE è firmataria. Altre sostanze che meritano particolare attenzione sono solventi e composti organici volatili (COV); idrocarburi policiclici aromatici, gli inquinanti atmosferici chimici e il particolato. Alcune sostanze sono preoccupanti perché particolarmente presenti nell'aria interna (abitazioni, scuole, uffici) in cui si soggiorna per oltre l'80% del tempo, tra questi: benzene, formaldeide, naftalene, biossido di azoto, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), tricloroetilene e tetracloroetilene. Tra i contaminanti di "preoccupazione emergente" dell'acqua si trovano: le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS); le nanoplastiche; i farmaci; le sostanze plastificanti (ftalati e bisfenolo A); l'acrilamide e i parabeni.

Alcune sostanze chimiche vengono classificate come "neurotossici dello sviluppo", sono cioè potenzialmente dannose per il cervello in via di sviluppo, in totale sarebbero 312, classificate sulla base di evidenze da studi in vivo o in vitro di effetti negativi sul cervello o sul sistema tiroideo. Esse rientrano in diverse categorie tra cui: pesticidi, sostanze chimiche industriali, contaminanti alimentari. Queste sostanze chimiche sono soggette a comparti regolatori diversi, cosa che complica la limitazione del loro utilizzo<sup>14</sup>. Secondo il programma dell'*Environmental Protection Agency* (EPA, USA) "*Building a Database of Developmental Neurotoxins: Evidence from Human and Animal Studies*" per lo screening e la definizione del livello di neurotossicità dello sviluppo (developmental neurotoxicity, DNT) di differenti sostanze chimiche, sono circa 100 le sostanze con prove sostanziali a sostegno della loro neurotossicità, provenienti da più di un laboratorio di ricerca.

Il progetto DENAMIC (*Developmental neurotoxicity assessment of blends in children*), finanziato dall'UE, ha studiato gli effetti neurotossici di miscele a bassa concentrazione di biocidi (pesticidi, fungicidi, erbicidi) e una serie di inquinanti ambientali comuni nei bambini e in studi sperimentali. L'obiettivo era caratterizzare una serie di singole sostanze chimiche o miscele e inquinanti per il loro effetto neurotossico. Studi in vivo sui roditori hanno rivelato che l'esposizione nei primi anni di vita porta a effetti persistenti sul comportamento, sulla cognizione e sull'attività motoria. I ricercatori hanno anche valutato i tempi di esposizione, le finestre critiche durante lo sviluppo neuronale e le conseguen-

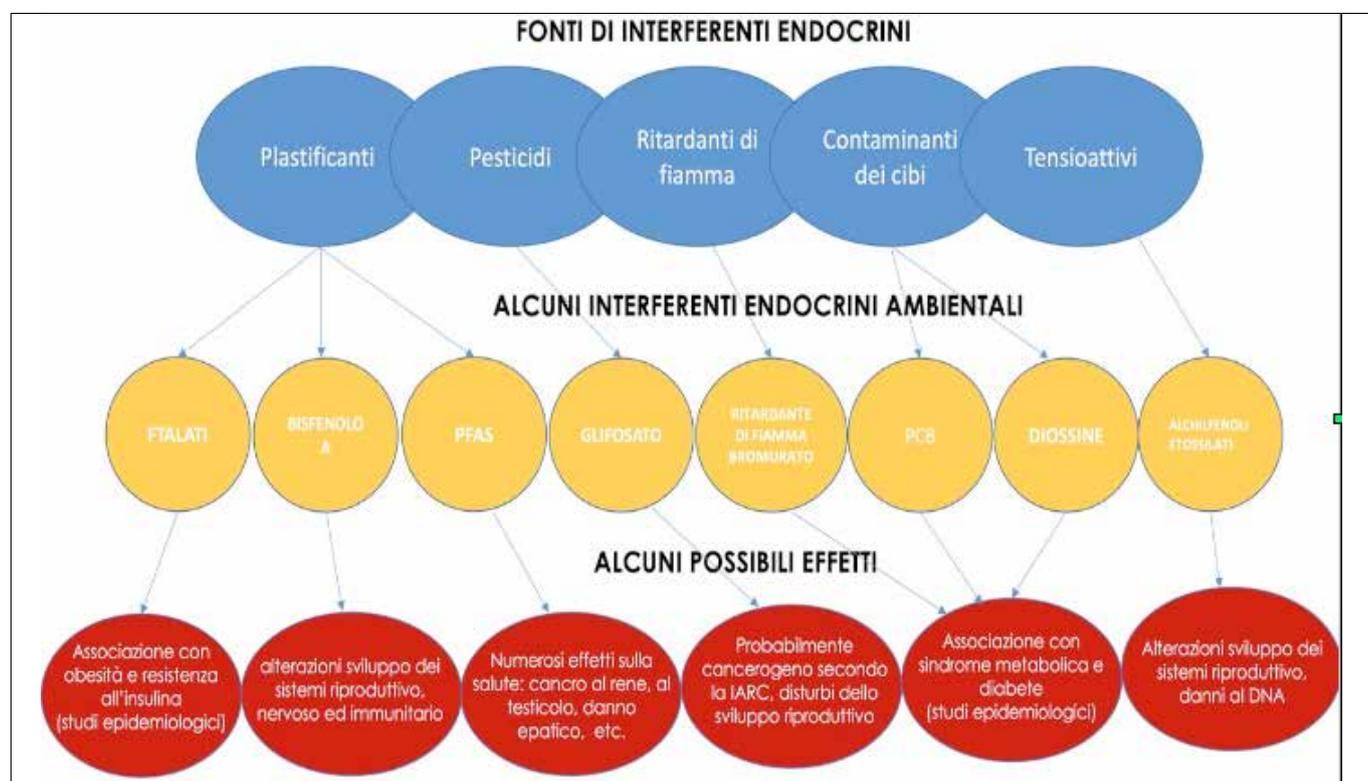
ze sulla suscettibilità. Sono stati anche chiariti i percorsi molecolari responsabili di alcuni dei comportamenti osservati e degli effetti cognitivi. È stato confermato, inoltre, che l'esposizione a una combinazione di sostanze chimiche, ciascuna entro i valori limite ritenuti non tossici, può causare tossicità per lo sviluppo neurologico. Il rischio è elevato per le sostanze chimiche che interferiscono con il sistema endocrino (come il bisfenolo A, presente nella plastica) perché queste sostanze chimiche interferiscono con il sistema ormonale umano e causano effetti sullo sviluppo, sulla riproduzione, sul sistema immunitario e altri effetti sulla salute. In Europa si stima che ogni anno nascano quasi 1,9 milioni di bambini con livelli di mercurio superiori ai valori raccomandati, con effetti permanenti sull'apprendimento e sullo sviluppo del cervello.

Uno studio danese ha esaminato il rischio per i bambini piccoli degli effetti combinati di diverse sostanze chimiche presenti nei prodotti di consumo, nell'aria/polvere interna e negli alimenti e che agiscono come interferenti endocrini. Lo studio ha rilevato che le concentrazioni combinate di diverse sostanze interferenti endocrine provenienti da una serie di fonti diverse erano significative e rappresentavano un rischio per i bambini, raccomandando di ridurre l'esposizione a queste miscele chimiche. La figura 1 illustra alcune classi di sostanze chimiche possibili fonti ambientali di composti Interferenti endocrini e i problemi di salute da loro causati, certi o con evidenze in via di definizione.

L'aggiornamento (del 12 novembre 2021) della pagina web dell'International Agency Research on Cancer (IARC) sulle *Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans* riporta 121 sostanze chimiche nel Gruppo 1, quello che comprende le sostanze sicuramente cancerogene per l'uomo; altre 90 nel gruppo 2A dei probabili cancerogeni per l'uomo, e ulteriori 323 nel gruppo 2B dei probabili cancerogeni per l'uomo. Sostanze chimiche industriali, compresi noti agenti cancerogeni e loro residui, sono state rilevate nel sangue e nei tessuti di tutte le popolazioni, compresi i nati e i bambini e nel latte materno

## ■ Inquinamento chimico ed effetti generali sulla salute umana

L'European Environment Agency (EEA) sostiene che "Il consumo di sostanze chimiche crea benefici per la società; tuttavia, l'esposizione a sostanze chimiche pericolose emesse lungo il ciclo di vita chimico (cioè produzione, uso e smaltimento / incenerimento / riciclaggio) **può generare rischi significativi per la salute e gli ecosistemi**. Il rischio di malattia è il risultato della combinazione della tossicità di ciascuna sostanza chimica, della intensità e del tempo dell'esposizione e della suscettibilità individuale. Il rischio può derivare anche da esposizioni combinate a singole sostanze chimiche provenienti da varie fonti con vari livelli di tossicità. Le persone possono essere esposte a miscele di sostanze chimiche



**Figura 1:** Possibili fonti di Interferenti Endocrini ambientali e alcuni loro effetti sul metabolismo e sulla salute. PFAS = sostanze per-poli fluoroalchiliche; PCB = policlorobifenili (Dioxin-like e Non dioxin-like).

Da Kumar M, et al. *Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases*. *Front Public Health*. 2020 Sep 24;8:553850. Modificata

tossiche simultaneamente e/o in sequenza attraverso più vie di esposizione: orale, inalatoria, cutanea, nella vita di tutti i giorni e in quella professionale. L'esposizione a sostanze chimiche tossiche come pesticidi, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), policlorobifenili (PCB) e acidi perfluorooctanoici (PFOA) è una minaccia per la salute pubblica globale ed è collegata a varie malattie. Le sostanze chimiche persistenti possono accumularsi nei tessuti umani, causando effetti negativi sulla salute dopo un'esposizione a lungo termine.

L'OMS stima che il numero totale di morti dovuto all'effetto diretto delle sostanze chimiche note e sconosciute presenti nell'ambiente sia di circa 1.900.000 all'anno, e che sempre per l'inquinamento chimico vengano persi 47.235.972 Disability-Adjusted Life Years (DALYs), ovvero la somma degli anni persi per disabilità (YLD) e degli anni di vita persi per mortalità prematura<sup>15</sup>.

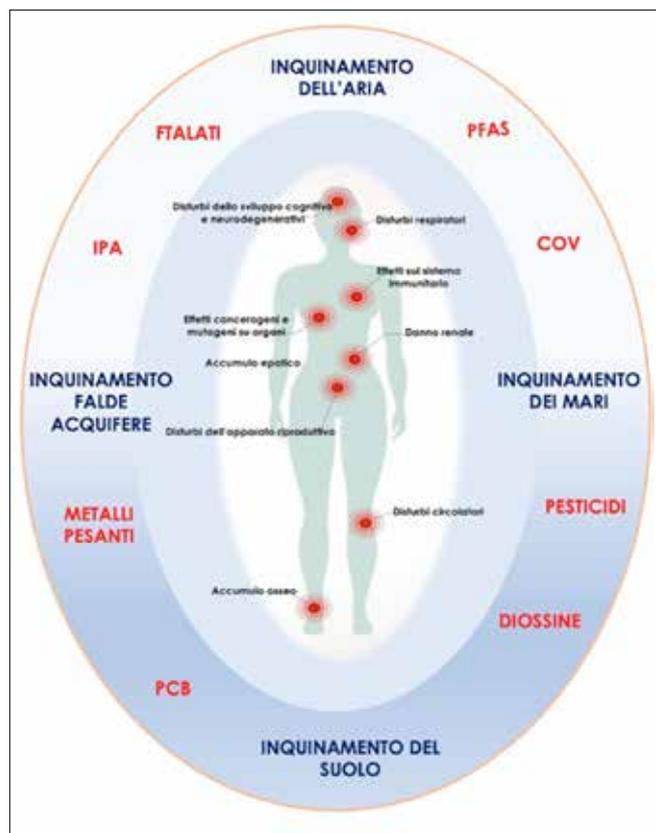
Sostanze chimiche come metalli pesanti, pesticidi, solventi, vernici, detersivi, cherosene e farmaci provocano avvelenamenti involontari in casa e sul posto di lavoro. Si stima che gli avvelenamenti non intenzionali causino 193.000 decessi all'anno, la maggior parte dei quali a causa di esposizioni chimiche prevenibili.

Come abbiamo visto sopra, l'elenco delle sostanze chimiche classificate come cancerogene per l'uomo con prove sufficienti o limitate è lungo. Si stima che gli agenti cancerogeni professionali causino tra il 2% e l'8% di tutti i tumori, che il 14% dei tumori polmonari sia attribuibile a inquinamento atmosferico ambientale, il 17% all'inquinamento atmosferico domestico, il 2% al fumo passivo e il 7% agli agenti cancerogeni professionali. L'esposizione a determinate sostanze chimiche, come il piombo, è associata a un ridotto sviluppo neurologico nei bambini e aumenta il rischio di disturbi da deficit di attenzione e disabilità intellettiva. La malattia di Parkinson è stata associata all'esposizione ai pesticidi. Tra le sostanze che rappresentano un pericolo ambientale riconosciuto dalla U.S. (U.S.EPA) ci sono: formaldeide, mercurio, piombo, amianto, inquinanti atmosferici pericolosi/tossici, sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS), prodotti chimici antiparassitari, glifosato, policlorobifenili (PCB). In Italia, il Veneto è interessato dal più grande sversamento industriale di PFAS d'Europa, sostanze ritenute pericolosamente tossiche anche dall'EEA. La contaminazione è diffusa nelle falde acquifere sotterranee, nelle acque superficiali e in quelle potabili; interessa anche i terreni, le colture (vegetali), alcuni prodotti animali, le uova e altri cibi. Il bioaccumulo delle PFAS raggiunge livelli elevatissimi nelle popolazioni venete residenti nelle aree di contaminazione più elevata. Inoltre, sempre in quell'area, sono stati osservati livelli di mortalità più elevati per alcune cause di morte, possibilmente associati all'esposizione a PFAS, nei comuni contaminati rispetto a quelli non contaminati con status socioeconomico e abitudini al fumo simili<sup>16</sup>.

Gli effetti dell'esposizione umana a PFAS includono cancro ai reni, cancro ai testicoli, malattie della tiroide, danni al fegato e una serie di effetti sullo sviluppo che

colpiscono i feti.

Alcune delle nostre recenti conoscenze sui rischi per la salute derivanti da esposizioni croniche di basso livello a sospetti inquinanti chimici specifici si basano su studi epidemiologici. Un classico esempio è fornito dalle indagini sui lavoratori dell'industria della plastica esposti agli effluenti di cloruro di vinile. In diversi paesi è stato segnalato un aumento significativo dell'incidenza di cancro specifico al fegato, angiosarcoma, nei lavoratori esposti e questi studi hanno confermato le proprietà cancerogene del cloruro di vinile. Studi epidemiologici e sperimentali su alcuni agenti terapeutici, come il dietilsilbestrolo utilizzato per il trattamento del cancro della cervice uterina, hanno rivelato effetti collaterali cancerogeni e mutageni nei pazienti trattati e in alcuni casi anche nella loro progenie. Con gli attuali stili di vita è quasi impossibile evitare l'esposizione agli inquinanti chimici, anche per le persone che cercano di condurre una vita sana; in proposito si veda la Figura 2.



**Figura 2:** Gli esseri umani sono esposti agli inquinanti chimici per tutta la vita attraverso diversi percorsi. Questi includono: l'uso diretto di sostanze chimiche in modi non sicuri noti o sconosciuti (ad esempio prodotti chimici sul posto di lavoro, additivi e conservanti alimentari), vivere in un ambiente inquinato da fonti puntuali o in un'area colpita da inquinanti diffusi (ad esempio vicino a vecchi siti industriali o nelle grandi città) e il consumo di acqua e alimenti provenienti da ambienti contaminati. PFAS = sostanze per- e polifluoroalchiliche, PCB = policlorobifenili, IPA = idrocarburi policiclici aromatici; PCB = policlorobifenili, COV = Composti Organici Volatili.

Da Naidu et al. *Chemical pollution: A growing peril and potential catastrophic risk to humanity*. Modificata

Anche gli animali risentono, a volte pesantemente, dell'inquinamento chimico. Gli eventi di mortalità su larga scala della fauna selvatica (es. morie di pesci) rappresentano un ovvio segno di rilasci chimici acuti; ma i contaminanti chimici possono provocare impatti ecologici più sottili comunque importanti e dannosi, come ad esempio la quasi estinzione degli avvoltoi in alcuni paesi asiatici da intossicazione da diclofenac assunto mangiando carcasse di animali trattate con l'antinfiammatorio o la femminilizzazione dei pesci da estrogeni nelle acque dei fiumi.

I danni da contaminazione chimica dell'ambiente non si limitano alle esposizioni acute e ai problemi che si manifestano a breve termine. Gli effetti delle esposizioni croniche a lungo termine e di basso livello possono essere ugualmente deleteri, e purtroppo sono molto meno facili da correlare con le sostanze chimiche che li provocano.

### ■ Chimica e cambiamento climatico

I rapporti tra contaminazione chimica e cambiamento climatico sono più stretti di quanto in genere venga evidenziato, infatti, con il cambiamento climatico molte specie stanno sperimentando più rapidi e simultanei cambiamenti ambientali. L'esposizione agli inquinanti chimici potrebbe ostacolare la capacità di un organismo di acclimatarsi alle modificazioni che subisce l'ambiente in cui vive ad opera di eventi climatici stravolgenti (es. siccità, inondazioni, innalzamento dei livelli del mare, distruzione di ecosistemi). Per esempio, la capacità di specie e popolazioni di tollerare temperature elevate può essere compromessa da co-esposizioni tossiche. Le alterazioni dei parametri del cambiamento climatico, principalmente quelle che sta subendo la temperatura, agirebbero come co-stressor con le sostanze tossiche chimiche, influenzando così i processi fisiologici e la capacità dell'uomo o della fauna selvatica di mantenere l'omeostasi. Tra clima e chimica l'influenza potrebbe essere reciproca: il cambiamento climatico potrebbe facilitare la diffusione di sostanze chimiche (esempio inondazioni di discariche di rifiuti) e perturbare la risposta di un organismo all'esposizione chimica, a loro volta le esposizioni chimiche potrebbero perturbare le risposte adattative delle specie al cambiamento climatico. Possono influenzare il modo in cui le specie rispondono a queste interazioni clima-chimiche: caratteristiche genetiche e costituzionali individuali, differenze genetiche tra le popolazioni, altri fattori di stress ambientale che possono o meno essere direttamente collegati ai cambiamenti climatici<sup>17</sup>.

I collegamenti di correzione tra clima e ambiente vanno dalla riduzione delle emissioni di gas serra da parte dell'industria chimica, alla potenzialità della chimica di sviluppare soluzioni di adattamento e mitigazione, alla limitazione della ri-mobilizzazione delle sostanze chimiche da discariche di rifiuti urbani ed industriali. L'industria chimica e i settori a valle hanno quindi un ruolo importante da svolgere nel raggiungimento degli obiettivi posti da COP 26.

### ■ I costi sociali dell'inquinamento chimico

Nel valutare il peso dell'inquinamento chimico sull'ambiente non si può non accennare anche solo brevemente agli oneri sociali ed economici che esso determina. Il danno complessivo comprende non solo i problemi sanitari, la sofferenza per morte e disabilità, i giorni di vita attiva persa, ma anche i conseguenti oneri economici per le cure e il supporto sociale, e la mancata produzione di reddito per le famiglie. Di non poca rilevanza sono i costi legati alle procedure di risanamento delle aree inquinate e di risanamento degli ecosistemi alterati.

Un comitato di scienziati ha stimato che i costi sanitari nella EU derivanti dall'esposizione agli interferenti endocrini siano in media di 157 miliardi di euro all'anno che corrispondono ad almeno l'1,23% del PIL del continente<sup>18</sup>. Anche mantenendo le stime a un basso livello, ne risulterebbe un impatto socioeconomico notevole e un onere finanziario per l'UE e per le sue generazioni future potenzialmente elevato. Dominerebbe la stima dei costi, il contributo della perdita di quoziente intellettivo (QI) con 32-184 miliardi di euro. È stato dimostrato, infatti, che quasi tutti i neonati potrebbero perdere alcuni punti di QI a causa dell'esposizione (principalmente) prenatale agli interferenti endocrini. Questa stima interessa solo la perdita indiretta, cioè la perdita di reddito dovuta a un QI inferiore, e quindi non rappresenta le spese effettive sanitarie e sociali come quelle per farmaci e trattamenti. Si stima che sia relativamente elevato anche il costo per altri effetti sullo sviluppo neurologico e comportamentale. I costi comprendono in gran parte quelli sanitari diretti, forniti da istituti specializzati e dall'assistenza residenziale. Anche il gruppo delle malattie metaboliche causa un costo stimato relativamente elevato, con 1,6-17 miliardi di euro per l'obesità e 1,4-17 miliardi di euro per il diabete di tipo 2<sup>19</sup>. Un altro gruppo di esperti stima che ci sia una esposizione probabile dal 40% al 69% agli ftalati nelle donne anziane e che ciò che causerebbe 53.900 casi di obesità con 15,6 miliardi di euro di costi correlati e 20.500 casi di nuova insorgenza di diabete con 607 milioni di euro di costi associati. L'esposizione prenatale al bisfenolo A (probabilità dal 20% al 69%) si stima possa causare 42.400 casi di obesità infantile, con costi associati nel corso della vita di 1,54 miliardi di euro<sup>20</sup>.

Anche i costi per la società derivanti dall'esposizione a PFAS sono elevati. Un recente studio del Nordic Council of Ministers ha stimato che per tutta Europa, i costi annuali relativi alla salute sono 52-84 miliardi di euro. Lo studio fa osservare che questi costi sono probabilmente molto sottostimati, poiché nelle stime è stata inclusa solo una gamma limitata di effetti sulla salute (colesterolo elevato, diminuzione del sistema immunitario e cancro) e legati all'esposizione a pochi PFAS specifici. Inoltre, l'inquinamento da PFAS influisce

I. University of Utrecht. Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division. Health costs that may be associated with Endocrine Disrupting Chemicals. 2016 [https://www.uu.nl/sites/default/files/rijck\\_et\\_al\\_2016\\_-\\_report\\_iras\\_-\\_health\\_cost\\_associated\\_with\\_edcs\\_3.pdf](https://www.uu.nl/sites/default/files/rijck_et_al_2016_-_report_iras_-_health_cost_associated_with_edcs_3.pdf)

anche sugli ecosistemi e genera costi per la necessità di bonifica del suolo e dell'acqua inquinati. Tali costi sono attualmente difficili da valutare poiché le informazioni sul numero e il grado di contaminazione dei siti contaminati da PFAS in Europa e sull'impatto dei PFAS sugli ecosistemi sono carenti<sup>21</sup>.

Una cattiva gestione delle sostanze chimiche, dei rifiuti e delle aree contaminate, comporta costi sanitari e sociali, danni agli ecosistemi, perdite di produttività, costi per il risanamento e per i contenziosi e danni alla reputazione delle imprese e delle istituzioni. Al contrario, sia gli interventi normativi, sia le azioni messe in atto volontariamente dalle industrie produttrici per limitare l'inquinamento, possono fornire benefici socioeconomici sotto forma di danni ridotti o evitati sia alla salute umana sia all'ambiente. Una stima prudenziale del 2017 evidenzia che i benefici cumulativi della legislazione sulle sostanze chimiche nell'UE siano "nell'ordine delle decine di miliardi di euro all'anno"<sup>5</sup>.

### ■ Conclusioni: verso una chimica più sostenibile

Complessivamente più di nove milioni di esseri umani muoiono prematuramente ogni anno – un decesso su sei – a causa della contaminazione di aria, acqua, cibo, case, luoghi di lavoro o beni di consumo. Un certo numero di obiettivi dell'Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile (adottata da tutti gli Stati membri delle Nazioni Unite nel 2015) è direttamente o indirettamente rilevante per una corretta e più sana gestione delle sostanze chimiche e dei rifiuti. Alcuni degli Obiettivi di Sviluppo Sostenibile (Sustainable Development Goals, SDGs) prevedono anche specifici obiettivi di sviluppo legati alla gestione delle sostanze chimiche; l'obiettivo di riferimento è SDG 12 "Garantire modelli di produzione e consumo sostenibili" ed altri obiettivi (12.4, 3.9 e 6.3) contengono riferimenti diretti alle sostanze chimiche. Per esempio, SDG 3 su Buona salute e Benessere, nell'obiettivo 3.9 prevede di ridurre sostanzialmente il numero di decessi e malattie da sostanze chimiche pericolose e aria, inquinamento dell'acqua e del suolo e contaminazione entro il 2030. Aziende, Istituzioni, Organizzazioni e Individui, ciascuno per il proprio ambito, devono svolgere un ruolo fondamentale attraverso scelte di tecniche produttive, di smaltimento, regolatorie, di consumo, con azioni che impattano in maniera diretta o indiretta sulla produzione e sulla sostenibilità delle sostanze chimiche. È sempre più riconosciuto che la progettazione e l'uso di prodotti chimici più sicuri e processi di produzione sostenibili sono essenziali per ridurre i rilasci durante i cicli di vita dei prodotti chimici e dei prodotti che li contengono, anche durante le fasi di riutilizzo, riciclaggio e smaltimento. Soluzioni innovative contribuiscono a garantire che le materie prime secondarie re-incanalate in un'economia circolare non siano contaminate da sostanze chimiche pericolose indesiderate. C'è consapevolezza che un passaggio globale verso un consumo e una produzione sostenibili richiede l'impegno di diversi attori in tutto il mondo. La

Conferenza internazionale sulla gestione delle sostanze chimiche (ICCM) nel 2006, ha adottato nella sua prima sessione l'approccio strategico partecipativo e multisettoriale alla gestione internazionale delle sostanze chimiche (SAICM). In Italia, il Gruppo Mind For One Health (M4OH) formato da docenti, ricercatori ed esperti afferenti a diverse discipline accomunate dalle finalità di protezione sia degli ecosistemi e dell'ambiente in cui si vive sia della salute umana e degli organismi viventi, nell'ambito di una serie di proposte per il PNRR ha definito anche le principali azioni necessarie per ridurre l'impatto ambientale delle sostanze chimiche (vedi box 1). Un documento della Comunità Europea Chemicals Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment dell'ottobre 2020 presenta numerosi spunti di riflessione e enuncia molti buoni propositi che ci auguriamo vengano raccolti dai paesi membri e incanalati velocemente in percorsi normativi rigorosi.

#### Le azioni per concorrere alla strategia UE per ambiente privo di sostanze chimiche tossiche

1. Prevedere interventi economici a sostegno della ricerca e della messa a punto di processi produttivi innovativi che permettano la "progettazione" di molecole di sintesi o estrattive, compresi i farmaci, "safe and sustainable by design" con un elevato grado di biodegradabilità per limitarne la persistenza nell'ambiente. Ridurre la produzione involontaria di sostanze chimiche sottoprodotto di processi di produzione, industriali e di combustione.
2. Finanziare percorsi di ricerca e innovazione per la produzione di nuovi materiali primari e secondari e di prodotti sicuri e non tossici. Il risultato finale deve essere un ciclo di produzione e di riciclo di materiali privi di sostanze tossiche. I prodotti di consumo-tra cui, materiali a contatto con gli alimenti, giocattoli, articoli per l'infanzia, cosmetici, detersivi, mobili e tessuti - non devono contenere sostanze chimiche che causano tumori o mutazioni geniche e che possano influenzare il sistema riproduttivo, endocrino e immunitario.
3. Sostenere urgentemente il percorso europeo per la definizione di usi "essenziali" delle sostanze chimiche di tossicità già nota (PFAS, interferenti endocrini, VOC, pesticidi, microplastiche, nanomateriali, etc.).
4. Eliminare immediatamente l'utilizzo di queste sostanze nelle categorie di prodotti con elevato potenziale di circolarità, come tessuti, imballaggi (in particolare quelli alimentari), mobili, elettronica e ICT, edilizia e edifici, dando priorità alle categorie di prodotti che colpiscono le popolazioni più vulnerabili come i bambini.
5. Definire urgentemente misure maggiormente limitative per l'uso di pesticidi in agricoltura e degli antibiotici negli allevamenti di bestiame e nelle acquacul-

ture. Oltre il 40% dei campioni di cibi in Europa contiene residui di pesticidi. In Italia, nel 2019, sono stati stimati maggiori oneri sanitari in Europa rappresentati da > 400 DALY per 100.000 abitanti e 10.762 decessi attribuibili all'antibiotico resistenza.

6. Disincentivare l'uso delle plastiche monouso (es. bottiglie di acqua minerale, bibite, contenitori cibo precotto). Dismetterne da subito l'uso a partire dalle strutture pubbliche (es. scuole, ospedali, uffici amministrativi) con l'obiettivo di ridurre a zero l'uso dei contenitori di plastica entro il 2023. Attuare politiche di defiscalizzazione per favorire una sostituzione progressiva e sostenibile delle plastiche da petrolio incentivando la ricerca per la fabbricazione di prodotti realmente biodegradabili.

7. Finanziare progetti di ricerca o sostenere la partecipazione italiana ai progetti europei che definiscano metodi e procedure standard per la valutazione della tossicità delle miscele di sostanze tossiche. Esseri umani e biota sono esposti a miscele composte da un numero impressionante di sostanze che combinandosi tra loro possono aumentare di tossicità in maniera esponenziale. Evidenze scientifiche sempre più numerose dimostrano che trascurare gli effetti delle miscele chimiche può causare la sottovalutazione dei rischi chimici e danneggiare seriamente la salute delle persone.

8. Proibire con effetto immediato l'incenerimento di materiali di scarto/rifiuti che contengono sostanze tossiche di cui non è certa la completa degradazione con il calore. Rientrano in questa categoria fanghi da percolato di discariche, da percolato di acque reflue industriali contaminate da PFAS e rifiuti contenenti elevate concentrazioni di queste sostanze.

9. Finanziare l'avvio di progetti di bonifica dei siti inquinati di interesse nazionale (SIN) o accelerarne il completamento, privilegiando tecniche di bonifica innovative "in situ" (vedi scheda Risanamento e recupero delle aree con siti contaminati). Sostenere fortemente il coinvolgimento italiano nei processi di regolamentazione europei per restringere/vietare/limitare la produzione e l'uso di sostanze, o definire ogni altra misura opportuna di gestione del rischio, per le quali è già nota l'evidenza delle criticità e per le quali l'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) ha reso nota la "mappatura" per stimolare le Autorità "from science to action".

*A cura del GRUPPO DI LAVORO MIND FOR ONE HEALTH (M4OH). Coordinatrice Maria Grazia Petronio, responsabile relazioni esterne Francesco Romizi, (francesco.romizi@isde.it) [https://www.isde.it/wp-content/uploads/2021/04/Mind-For-One-Health\\_DEF.pdf](https://www.isde.it/wp-content/uploads/2021/04/Mind-For-One-Health_DEF.pdf)*

## Bibliografia

1. Le sostanze chimiche nella nostra vita - perché le sostanze chimiche sono importanti <https://echa.europa.eu/it/-/chemicals-in-our-life-why-are-chemicals-important>
2. Carson Rachel. Silent Spring. Penguin Books. 1962
3. ICCA Report Highlights Chemical Industry's Contribution to Global Economy. [https://sdg.iisd.org/news/icca-report-highlights-](https://sdg.iisd.org/news/icca-report-highlights-chemical-industrys-contribution-to-global-economy/)

4. The Global Chemical Industry: Catalyzing Growth and Addressing Our World's Sustainability Challenges. Report for ICCA. Report for ICCA by Oxford Economics. Report for ICCA. <https://www.oxfordeconomics.com/recent-releases/the-global-chemical-industry-catalyzing-growth-and-addressing-our-world-sustainability-challenges>. March 2019.
5. UNEP. Global Chemicals Outlook II: From Legacies to Innovative Solutions. <https://www.unep.org/resources/report/global-chemicals-outlook-ii-legacies-innovative-solutions>
6. EUROSTAT. Statistic Explained. Chemicals production and consumption statistics. [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Chemicals\\_production\\_and\\_consumption\\_statistics#Total\\_production\\_of\\_chemicals](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Chemicals_production_and_consumption_statistics#Total_production_of_chemicals)
7. Eurostat. Giugno 2020. Sales of pesticides in the EU. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20200603-1>
8. PlasticsEurope (the Association of Plastics Manufacturers in Europe). Plastics – the Facts 2020 An analysis of European plastics production, demand and waste data [https://www.plasticseurope.org/application/files/8016/1125/2189/AF\\_Plastics\\_the\\_facts-WEB-2020-ING\\_FINAL.pdf](https://www.plasticseurope.org/application/files/8016/1125/2189/AF_Plastics_the_facts-WEB-2020-ING_FINAL.pdf)
9. Sheldon RA. The E Factor 25 years on: the Rise of Green Chemistry and Sustainability Green Chem., 2017, 19, 18-43. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/gc/c6gc02157c/unauth>
10. UNEP & ICCA. Knowledge Management and Information Sharing for the Sound Management of Industrial Chemicals. 2019. <http://www.saicm.org/Portals/12/Documents/meetings/OEWG3/inf/OEWG3-INF-28-KMI.pdf>
11. Chance GW. Environmental contaminants and children's health: Cause for concern, time for action. Paediatr Child Health. 2001 Dec;6(10):731-43.
12. Understanding REACH <https://echa.europa.eu/regulations/reach/understanding-reach>
13. ECHA. Report on the Operation of REACH and CLP 2016. [https://echa.europa.eu/documents/10162/13634/operation\\_reach\\_clp\\_2016\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13634/operation_reach_clp_2016_en.pdf)
14. Evans RM, Martin OV, Faust M, Kortenkamp A. Should the scope of human mixture risk assessment span legislative/regulatory silos for chemicals? Sci Total Environ. 2016 Feb 1;543(Pt A):757-764. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.10.162. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26573369.
15. WHO, THE PUBLIC HEALTH IMPACT OF CHEMICALS: KNOWN AND UNKNOWN Data addendum for 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01>
16. Mastrantonio M, Bai E, Uccelli R, Cordiano V, Screpanti A, Crognani P. Drinking water contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy. Eur J Public Health. 2018 Feb 1;28(1):180-185.
17. Noyes PD, McElwee MK, Miller HD, Clark BW, Van Tiem LA, Walcott KC, Erwin KN, Levin ED. The toxicology of climate change: environmental contaminants in a warming world. Environ Int. 2009 Aug;35(6):971-86.
18. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1245-55. doi: 10.1210/jc.2014-4324.
19. University of Utrecht. Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Toxicology Division. Health costs that may be associated with Endocrine Disrupting Chemicals. 2016 [https://www.uu.nl/sites/default/files/rijk\\_et\\_al\\_2016\\_-\\_report\\_iras\\_-\\_health\\_cost\\_associated\\_with\\_edcs\\_3.pdf](https://www.uu.nl/sites/default/files/rijk_et_al_2016_-_report_iras_-_health_cost_associated_with_edcs_3.pdf)
20. Legler J, Fletcher T, Govarts E, Porta M, Blumberg B, Heindel JJ, Trasande L. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1278-88. doi: 10.1210/jc.2014-4326.
21. Nordic Council of Ministers, 2019, The cost of inaction - A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS, TemaNord No 516. <http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:1295959/FULLTEXT01.pdf>

## Farmaci nell'ambiente: quali rischi per la salute umana?

### *Drugs in the environment: what risks to human health?*

#### Riassunto

La dispersione nell'ambiente dei farmaci e dei loro prodotti di trasformazione è diventata oggetto di particolare attenzione soprattutto per quanto riguarda l'apporto che ne può derivare sull'antibiotico resistenza e quindi sulla salute umana. Si rende necessario conoscere meglio i fenomeni di bioaccumulo e le modifiche che i farmaci possono indurre nei vari ecosistemi e in particolare in quello acquatico, rendere più efficaci i sistemi di depurazione, sviluppare nuove generazioni di farmaci maggiormente ecosostenibili e rendere più omogenea e diffusa l'eco-farmacovigilanza. In questo contesto tutti i professionisti impegnati nel sistema sanitario (e i medici in particolare) sono chiamati a svolgere un'opera di educazione dei pazienti che porti ad una utilizzazione farmacologica sempre più razionale, ad una raccolta differenziata più utilizzata e ad evitare una dispersione di farmaci non utilizzati.

**Parole chiave:** Ambiente, Farmaceutico-salute umana

#### Abstract

*The occurrence of pharmaceuticals and their transformation products into the environment has become the object of particular attention, especially as regards the contribution that can derive from it on antibiotic resistance and therefore on human health. It is necessary to know better the phenomena of bioaccumulation and the changes that drugs can induce in the various ecosystems and in particular in the aquatic one, make purification systems more effective, develop new generations of more eco-sustainable drugs and make more homogeneous and widespread the eco-pharmacovigilance. In this context, all professionals involved in the health system (and medical doctors in particular) are called to carry out*

*a work of educating patients that leads to an increasingly rational pharmacological use, to a more widely used separate collection and to avoiding the dispersion of drugs. not used.*

**Keywords:** *Environment, Pharmaceuticals-Human health*

#### ■ Introduzione

Negli ultimi anni è andata aumentando la consapevolezza di come sia necessario approfondire le nostre conoscenze sulla dispersione nell'ambiente dei prodotti farmaceutici (PF) per la possibilità che determinino danni ai diversi ecosistemi, a varie specie animali e all'uomo. Si usa spesso la definizione "pollutants of emerging interest" per indicare come nuove sostanze chimiche (in particolare proprio i PF) debbano essere studiate, non solo per i benefici che derivano dal loro uso ma anche nella prospettiva dell'influenza sull'ambiente, in analogia agli studi da tempo condotti sui metalli pesanti, sui pesticidi, sugli interferenti endocrini. Va inoltre ricordato che i PF sono stati definiti come contaminanti "pseudo persistenti" perché, anche se la loro emivita è generalmente breve, vengono continuamente rilasciati nell'ambiente sotto forma di miscele del farmaco progenitore e dei suoi metaboliti<sup>1</sup>. Il problema è da tempo valutato a livello di Unione Europea e in un recente comunicazione<sup>2</sup> si legge: "diversi Stati membri (come ad esempio i Paesi Bassi e la Svezia), il Parlamento europeo, paesi terzi (ad esempio la Svizzera), organizzazioni internazionali (ad esempio le Nazioni Unite, l'HELCOM, l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economici), associazioni di settore e organizzazioni non governative hanno espresso preoccupazioni e adottato misure per contrastare la

**SERGIO BERNASCONI**

Prof Ordinario di Pediatria  
Microbiome Research Hub University of Parma,  
Italy

Per corrispondenza:  
sbernasconi3@gmail.com

presenza crescente di farmaci nell'ambiente. A livello internazionale, sia l'Agenda 2030 delle Nazioni Unite, in particolare l'obiettivo di sviluppo sostenibile n. 6, sia la dichiarazione ministeriale dell'Assemblea delle Nazioni Unite per l'ambiente del 2017 sanciscono impegni ad agire in tale ambito; inoltre, i paesi del G7/G20 e l'Organizzazione mondiale della sanità hanno concordato un'azione per contrastare la resistenza antimicrobica”.

### ■ Consumo di farmaci

Si calcola che, a livello mondiale, siano circa 4000 le sostanze farmacologicamente attive, comprensive di quelle prescritte ai pazienti, quelle da banco e quelle per uso veterinario, e che il loro impiego sia andato aumentando nel tempo<sup>3</sup>. Nel periodo 2015-2020, per esempio, l'incremento è stato superiore al 20%. Viene inoltre previsto che tale maggiore utilizzazione continui in futuro per vari motivi quali:

- l'accelerazione dei consumi in alcuni Paesi (Cina, Brasile, India, Russia, Indonesia) collegata ad una maggiore disponibilità economica
- l'incremento della popolazione anziana con netto balzo in avanti nei consumi di antiipertensivi, antitumorali, antidepressivi, antidiabetici e ipo-colesterolemizzanti il cui uso è più che duplicato tra il 2000 e il 2013<sup>4</sup>. Si calcola che l'utilizzo di PF sia nell'ultrasessantenne circa venti volte superiore rispetto al venti-ventiquattrenne
- l'ingresso in mercato di nuovi composti
- il progredire o, per lo meno, il non regredire di quella che è stata definita la “pharmaceuticalisation” delle nostre società, termine con cui si fa riferimento all'abuso o cattivo uso dei PF più volte segnalato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità.

### ■ Ciclo vitale del farmaco

Conosciamo bene, sulla base degli studi di farmacologia, come i PF vengono assorbiti e metabolizzati nel nostro organismo ed infine escreti come metaboliti o come molecola originale che può rappresentare dal 30 al 90% della dose somministrata per bocca<sup>5</sup>. Nell'ambiente esterno si formano poi i cosiddetti prodotti di trasformazione (PTs) che includono sia i metaboliti dei farmaci sia i prodotti delle trasformazioni biotiche o abiotiche che si producono nei processi di smaltimento e nell'ambiente stesso. E' questo un aspetto ancora poco conosciuto che necessita di essere studiato in modo più approfondito. Esistono segnalazioni secondo cui i PTs possono raggiungere concentrazioni nettamente più elevate rispetto al farmaco originale e, più in generale, le loro quantità possono essere sottostimate per l'assenza di metodi analitici adatti a quantificarli e/o alla non conoscenza della loro struttura chimica<sup>6</sup>. La complessità del problema è resa ulteriormente evidente dal fatto che anche l'ecotossicità dei PTs può essere simile, inferiore ma anche superiore al farmaco di origine.

### Diffusione nell'ambiente

Secondo alcune stime sono circa 700 i residui farma-

ceutici di cui è stata riscontrata la presenza in vari contesti ambientali<sup>3</sup>.

La diffusione dei medicinali nell'ambiente avviene principalmente attraverso:

a) lo scarico di effluenti provenienti dagli impianti di trattamento di acque reflue urbane (acque di scarico) contenenti sia farmaci escreti dopo l'utilizzazione sia quelli inutilizzati gettati nel lavabo o nel gabinetto. I comuni impianti di trattamento delle acque reflue spesso non sono in grado di rimuoverli completamente<sup>7</sup> anche se l'evoluzione tecnologica ne ha migliorato la capacità. Infatti l'uso di più sofisticati sistemi di filtrazione (micro-nano-ultrafiltrazione, osmosi inversa), di assorbimento con carbone attivato e di processi di ossidazione (ozonizzazione e fotolisi) ha reso più efficiente il sistema di depurazione ma l'applicazione di queste tecniche è molto costosa e rende per ora difficile un impiego su larga scala. Inoltre mentre in Europa, Nord America ed Australia il trattamento delle acque reflue viene eseguito in una percentuale variabile dal 70 all'85%, nel Nord Africa tale valore scende al 50% e ulteriormente al 30% e 20% in Asia e America Latina<sup>4</sup>. Va infine ricordato che non raramente gli scarichi degli impianti di depurazione sono più tossici delle acque reflue immesse<sup>8</sup>.

Per quanto riguarda poi lo scarico diretto casalingo di farmaci non utilizzati vi è un'ovvia variabilità legata a vari fattori quali le condizioni socio-economiche-culturali e le organizzazioni locali di raccolta differenziata. La percentuale di popolazione che elimina in tal modo i farmaci non utilizzati e/o scaduti può però arrivare anche a punte di oltre l'80%<sup>9</sup>.

b) lo spandimento degli effluenti di allevamento; In campo veterinario vengono generalmente usati vari composti (antimicrobici, antielmintici, antifungini, ormoni, anestetici, anti-infiammatori ecc) che si stima vengano diffusi per lo più non metabolizzati nell'ambiente l'acquacoltura, nell'ambito della quale i farmaci vengono spesso somministrati insieme ai mangimi.

c) lo scarico di effluenti provenienti da impianti di produzione;

Questo aspetto viene considerato di scarsa rilevanza nell'ambito della UE<sup>2</sup> mentre non è trascurabile in altre aree geografiche<sup>10</sup>

d) l'utilizzazione di fanghi o acque di depurazione per uso agricolo

In particolare, nei Paesi con clima secco e caldo, dove spesso l'acqua scarseggia, viene favorita l'utilizzazione di acque di riciclo. In Israele, per esempio, oltre 85% di acqua riciclata viene usata per tale scopo. I farmaci eventualmente contenuti possono perciò contaminare il terreno ad uso agricolo ed accumularsi nelle colture alimentari. Non esistono molti studi su questa modalità di contaminazione ma è interessante rilevare che un recente lavoro israeliano dimostra che prodotti farmaceutici sono stati trovati in livelli quantificabili in tutte le acque di irrigazione, i suoli e le piante (>99,6%) e che le verdure a foglia verde hanno mostrato il maggior numero e la più alta concentrazione di prodotti. All'interno dello stesso raccolto, i livelli di contaminazione

variano a causa della fonte delle acque reflue e della qualità del trattamento e delle caratteristiche del suolo<sup>11</sup>.

e) lo smaltimento improprio in discarica di farmaci inutilizzati e di rifiuti contaminati.

La diffusione ambientale è un fenomeno globale, a livello mondiale. Aus der Beek et al<sup>12</sup> hanno eseguito un'ampia analisi della Letteratura internazionale (1016 lavori originali e 150 reviews) e hanno costruito un database delle sostanze farmaceutiche di cui è stata determinata la concentrazione a livello mondiale nelle acque di superficie e di profondità, nell'acqua potabile, nel letame e nel terreno e hanno ritrovato la presenza di tali sostanze in 71 Paesi distribuiti nei vari continenti.

Il compartimento acquatico è quello più studiato. Alcune osservazioni meritano particolare attenzione:

- In una recente revisione dei dati internazionali è risultato che nelle acque dei laghi sono stati ritrovati 289 PF soprattutto in Asia, Europa e Nord America.
- le concentrazioni in varie parti del nostro pianeta variano da 10 nell'acqua potabile a 1540 in quella di superficie e raggiungono 1540 ng/litro in quella di depurazione. Si tratta ovviamente di valori medi con ampie oscillazioni dovute al livello dei consumi, alle condizioni socio-economiche delle popolazioni e loro stili di vita, alle condizioni climatiche e ai sistemi di depurazione.
- concentrazioni significative di PF sono state riscontrate nell'acqua marina in varie zone del Mediterraneo, in particolare dove si scaricano le acque di deflusso dei depuratori e/o dove vi è una maggiore concentrazione di popolazione. Non va però dimenticato che PF sono stati riscontrati anche lungo la costa nord del Portogallo e nello stretto di Gibilterra. La presenza di PF nell'acqua di mare varia nelle stagioni, come dimostrato dagli studi nella baia di Augusta in Sicilia, con picchi estivi riconducibili all'aumento della popolazione locale a ulteriore riprova di provenienza dagli scarichi municipali e/o dalle acque non depurate.
- Come esempio di acqua di fiume si può far riferimento ad un recente studio in cui 52 diversi tipi di PF sono stati riscontrati a concentrazioni superiori al LOQ (li-

mite di quantificazione) in vari tratti del Danubio  
- PF possono essere presenti, in base alle poche ricerche disponibili, in quantità apparentemente non pericolose nell'acqua di profondità utilizzabile per usi domestici.

### ■ Farmaci più frequentemente presenti nell'ambiente

Nella Tabella 1 sono riassunti alcuni farmaci tra quelli che destano maggior preoccupazione

Maggiori informazioni e dettagli possono essere reperite nel database dell'Agenzia Tedesca per l'Ambiente (<https://www.umweltbundesamt.de/dokument/database-pharmaceuticals-in-the-environment-excel>). In Italia Zuccato et al., sulla base delle determinazioni eseguite sulle acque reflue di depuratori urbani e su quelle dei fiumi Lambo e Po, identificano un gruppo di sostanze (Tabella 2) presenti nelle prime in concentrazioni elevate tali da poter rimanere dosabili nelle seconde

### ■ Impatto sugli ecosistemi

La conoscenza dell'ampia diffusione dei PF e dei PTs è di stimolo alle ricerche sulle conseguenze che ne possono derivare a livello dei vari ecosistemi anche perché è dimostrato che varie specie animali e vegetali sono coinvolte (vedi Tabella 3).

Vi è la necessità di comprendere meglio tossicità, bio-concentrazione e stabilità ambientale di PF e PTs e, come sottolineato da Maculewicz et al<sup>6</sup> in un'ampia revisione della Letteratura sui PTs, di coordinare le linee di ricerca utilizzando modelli sperimentali uniformi. E' stato inoltre sottolineata la necessità di non considerare solamente il singolo farmaco ma di tenere presente che spesso vi è la presenza di una miscela di sostanze. Pur tenendo presente la necessità di dati sperimentali più definitivi non va dimenticato che, come evidenziato da Pereira et al.<sup>13</sup> vari studi sul rischio ambientale (environmental risk assessment (ERA)) hanno dimostrato quozienti di rischio (risk quotients (RQs)) significativi, per quanto riguarda l'ambiente acquatico, in alghe, invertebrati e pesci. I farmaci più coinvolti sono ormoni, anti-infiammatori e antibiotici.

Antibiotici	Sulfametoxazolo, Tetraciclina, Trimetropin, Eritromicina, Claritromicina, Ciprofloxacina, Lincomicina, Clindamicina
Antidepressivi	Fluoxetina
Ansiolitici	Diazepam
Antiepilettici	Carbamazepina
Ormoni naturali	Estrone, 17beta-Estradiolo, Estriolo
Ormoni sintetici	17beta-Etinilestradiolo
Analgesici e anti-infiammatori non steroidei	Ibuprofene, acido acetilsalicilico, Acetaminofene
Regolatori lipidici	Clofibrato, Bezafibrato
Beta-bloccanti	Atenolo, Sartani, Propranololo

Tabella 1. Farmaci diffusi nell'ambiente a livello mondiale

Antibiotici	Eritromicina, Spiramicina, Lincomicina, Claritromicina, Ofloxacina
Antiepilettici	Carbamazepina
Analgesici e Anti-infiammatori	Ibuprofene
Diuretici	Furosemide, Idroclorotiazide
Regolatori lipidici	Bezafibrato
Beta-bloccanti	Atenolo

**Tabella 2.** Farmaci riscontrati in concentrazioni significative nelle acque reflue di depuratori urbani e di fiumi italiani (Zuccato. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2006 13:15-21.

	Acqua scarico	Suolo	Acqua di superficie	Acqua profonda	Animali selvatici	Uomini	Bestiame	Piante	Fauna del terreno	Specie acquatiche
Analgesici	X	X	X	X				X		X
Antibiotici	X	X	X	X				X		X
Antidepressivi	X	X	X	X				X		X
Antidiabetici	X		X	X				X		X
Antiepilettici	X	X	X	X		X		X		X
Anti ipertensivi	X	X	X	X				X		X
Anti infiammatori	X	X	X	X	X			X		X
Antineoplastici	X		X	X						X
Antipsicotici	X		X	X				X		X
Antivirali	X		X	X				X		
Fibrati	X	X	X	X				X		X

**Tabella 3.** Distribuzione dei farmaci nell'ambiente naturale (Carter LJ et al. *Environ Sci Process Impacts.* 2019 21:605-622.

## ■ Rischi per la salute umana

Particolare attenzione è da tempo posta su uno dei problemi sanitari che viene considerato di massima importanza a livello della sanità mondiale: la antibiotico-resistenza.

“Ad oggi, il ciclo dell'antibiotico-resistenza in ambiente è ancora in parte oscuro, non tanto nell'identificazione delle sorgenti di contaminazione e del rischio per l'uomo che questa sottende, ma piuttosto per una corretta conoscenza dei fenomeni naturali e delle interazioni ecologiche e ambientali che promuovono la stabilizzazione e anche la proliferazione di resistenze di origine umana in ambiti naturali.”

Questa affermazione è tratta da una recente pubblicazione dell'Istituto Superiore di Sanità<sup>14</sup> dove da un lato viene analizzato lo “stato dell'arte” e stimolata la ricerca per colmare i gaps conoscitivi esistenti e dall'altro vengono avanzate proposte operative per meglio controllare la diffusione ambientale dei PF e per educare la popolazione ad un uso più appropriato. Anche se la nostra conoscenza sull'argomento presenta numerose lacune non va però dimenticato che è stato dimostrato che i microrganismi esposti agli antibiotici a dosi basse, sub-letali o sub-inibitorie possono sviluppare resistenza che può persistere e disseminarsi nell'ambiente. La trasmissione può avvenire anche attraverso geni specifici (ARGs= antibiotic resistance genes) e in grado di integrarsi con i microorganismi con un transfer genetico orizzontale.

Oltre alla giusta preoccupazione sul possibile ruolo

svolto dagli antibiotici e loro metaboliti e prodotti di trasformazione è utile ricordare due ulteriori aspetti che meritano approfondimenti per meglio comprendere i rischi per l'uomo:

- Il rapporto tra interferenti endocrini (Endocrine Disruptors- EDCs) e salute umana è da tempo noto<sup>15</sup>. Meno conosciuto è il fatto che numerosi farmaci, molto diffusi nell'ambiente, (antipsicotici, antiepilettici, antiipertensivi, antivirali e antineoplastici) possono alterare l'omeostasi endocrina e di conseguenza essere considerati nel gruppo degli EDCs. Nella Tabella 4 sono citati i più noti.

- Particolare attenzione è stata recentemente posta sui farmaci usati in Psichiatria sia perché sono ampiamente diffusi nell'ambiente (con probabile aumento in questo periodo di COVID-19) sia perché è stato dimostrato che possono esercitare variazioni anche a livello comportamentale in vari organismi animali e in particolare nei pesci che possiedono vie di neurotrasmissione e neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, norepinefrina) simili a quelle umane<sup>3</sup>.

## ■ Conclusioni

Un numero sempre più significativo di dati di ricerca epidemiologica conferma l'ampia dispersione dei farmaci e dei loro prodotti di trasformazione dando una dimensione mondiale al fenomeno. L'ambiente acquatico è quello maggiormente interessato ma non sono indenni suolo e atmosfera.

Sul piano operativo molte sono le azioni che possono (e

Acetaminofene
Ibuprofene
Tamoxifene
Vincristine
Cisplatin & cyclophosphamide
Valproato
Carbamazepina
Flouxetina

**Tabella 4.** Farmaci con possibile azione da interferenti endocrini in modelli sperimentali umani, cellulari e animali (Sabir S et al. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 26:1277-1286 )

devono) essere intraprese:

- migliorare la tecnologia di depurazione e controllare la presenza dei PT e PTs nelle acque affluenti ed effluenti
- stimolare la produzione di farmaci biodegradabili e non tossici per l'ambiente (ecofarmacologia).
- incentivare anche con campagne mass mediatiche la raccolta differenziata dei farmaci
- sviluppare un sistema di eco-farmacovigilanza per un regolare monitoraggio degli ecosistemi. Ciò presuppone anche un coordinamento a livello internazionale che oggi appare molto carente<sup>16</sup>
- stimolare la creazione di teams di ricerca multidisciplinari che approfondiscano gli studi sul bio-accumulo e sul coinvolgimento di specie vegetali e animali, concordando modelli sperimentali e modalità di calcolo del rischio, e chiariscano i riflessi sulla salute umana. Un ruolo fondamentale dovrebbe poi essere svolto da medici, farmacisti e in generale addetti alla sanità per svolgere un'opera di educazione nei riguardi della popolazione in generale. Alcune semplici raccomandazioni sono state stilate dalla Health Care Without Harm (HCWH) Europe (una coalizione europea senza scopo di lucro che riunisce oltre 70 ospedali, sistemi sanitari, operatori sanitari, autorità locali, istituti di ricerca/universitari e organizzazioni sanitarie e ambientali):
- Ricordare ai pazienti di acquistare farmaci da banco solo se necessario ed invitarli a non fare scorte di farmaci che poi non saranno utilizzati prima della scadenza
- Sugerire ai pazienti di non gettare mai i farmaci non utilizzati o scaduti nello scarico del WC o nel lavandino
- Sugerire ai pazienti un metodo di smaltimento sicuro, raccomandato a livello locale, sia per i farmaci che per le confezioni
- Prescrivere confezioni ridotte di nuovi medicinali
- Prescrivere le confezioni più piccole e ripetere la prescrizione se necessario
- Per quanto possibile, prescrivere terapie non farmacologiche e fare prevenzione
- Limitare la prescrizione di antibiotici allo stretto necessario

Ulteriori informazioni utili possono essere ritrovate

nel "Documento sulle migliori pratiche per una farmacia verde e sostenibile in Europa" redatto dal Gruppo Farmaceutico dell'Unione Europea (PGEU) e sulla wise list dei farmaci redatta dal Stockholm County Council ([www.pharmaenvironment.org](http://www.pharmaenvironment.org)).

### Bibliografia

- 1) Araujo L, Villa N, Camargo N, Bustos M, García T, de Jesus PA. Persistence of gemfibrozil, naproxen and mefenamic acid in natural waters. *Environ Chem Lett* 2011; 9:13-18.
- 2) Approccio strategico dell'Unione europea riguardo all'impatto ambientale dei farmaci. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52019DC0128&qid=1605854880622>
- 3) Argaluz J, Domingo-Echaburu S, Orive G, Medrano J, Hernandez R, Lertxundi U. Environmental pollution with psychiatric drugs. *World J Psychiatry.* 2021;11(10):791-804.
- 4) Mezzelani M, Gorbi S, Regoli F. Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Mar Environ Res.* 2018;140:41-60.
- 5) BIO Intelligence Service. Study on the environmental risks of medicinal products. Final report prepared for Executive Agency for Health and Consumers. 2013. [cited 7 October 2020]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study\\_environment.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/environment/study_environment.pdf)
- 6) Maculewicz J, Kowalska D, Świacka K, Toński M, Stepanowski P, Białk-Bielińska A, Dotzonek J. Transformation products of pharmaceuticals in the environment: Their fate, (eco)toxicity and bio-accumulation potential. *Sci Total Environ.* 2022 (in press)
- 7) Papageorgiou M, Kosma C, Lambropoulou D (2016) Seasonal occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of 55 pharmaceuticals and personal care products in a municipal wastewater treatment plant in Central Greece. *Sci Total Environ* 2016;543:547-569.
- 8) Palli L, Spina F, Varese GC, Vincenzi M, Aragno M, Arcangeli G, Mucci N, Santianni D, Caffaz S, Gori R. Occurrence of selected pharmaceuticals in wastewater treatment plants of Tuscany: An effect-based approach to evaluate the potential environmental impact. *Int J Hyg Environ Health.* 2019 May;222(4):717-725.
- 9) Zorpas AA, Dimitriou M, Voukkali I. Disposal of household pharmaceuticals in insular communities: social attitude, behaviour evaluation and prevention activities. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018; 27:26725-26735
- 10) Świacka K, Maculewicz J, Kowalska D, Caban M, Smolarz K, Świeżak J. Presence of pharmaceuticals and their metabolites in wild-living aquatic organisms - Current state of knowledge. *J Hazard Mater.* 2022;127350.
- 11) Ben Mordehay E, Mordehay V, Tarchitzky J, Chefetz B. Pharmaceuticals in edible crops irrigated with reclaimed wastewater: Evidence from a large survey in Israel. *J Hazard Mater.* 2021;15:416-425
- 12) aus der Beek T, Weber FA, Bergmann A, Hickmann S, Ebert I, Hein A, Küster A. Pharmaceuticals in the environment--Global occurrences and perspectives. *Environ Toxicol Chem.* 2016;35:823835
- 13) Pereira A, Silva L, Laranjeiro C, Lino C, Pena A. Selected Pharmaceuticals in Different Aquatic Compartments: Part II-Toxicity and Environmental Risk Assessment. *Molecules.* 2020;25:1026-1033.
- 14) Giardina S, Sara Castiglioni, Gianluca Corno, Roberto Fanelli, Chiara Maggi, Luciana Migliore, Michela Sabbatucci, Giulio Sesta, Carlo Zaghi, Ettore Zuccato Environmental approach to antimicrobial resistance 2021, iii, 40 p. Rapporti ISTISAN 21/3
- 15) Street ME, Angelini S, Bernasconi S, Burgio E, Cassio A, Catellani C, Cirillo F, Deodati A, Fabbrizi E, Fanos V, Gargano G, Grossi E, Iughetti L, Lazzeroni P, Mantovani A, Migliore L, Palanza P, Panzica G, Papini AM, Parmigiani S, Predieri B, Sartori C, Tridenti G, Amarri S. Current Knowledge on Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) from Animal Biology to Humans, from Pregnancy to Adulthood: Highlights from a National Italian Meeting. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1647-1691.
- 16) Jobin J, Sandra Pinto J, Kotian B, Mathew Thomas A, Narayana Charyulu R. Comparison of the regulatory outline of ecopharmacovigilance of pharmaceuticals in Europe, USA, Japan and Australia. *Sci Total Environ.* 2020;709:134815.

## Valutazione precoce dell'impatto ambientale, prevenzione e resilienza

### *The early assessment of pollution effects, prevention and resilience*

#### LUIGI MONTANO

UroAndrologo, dirigente medico ospedaliero,  
Responsabile Andrologia e Medicina dello Stile di  
Vita in UroAndrologia, ASL Salerno  
Coordinatore Progetto di Ricerca EcoFoodFertility  
Dottorando in Biologia dell'Evoluzione ed  
Ecologia, Università di Roma "Tor Vergata"  
Presidente della Società Italiana di Riproduzione  
Umana

Per corrispondenza:  
l.montano@aslsalerno.it  
luigimontano@gmail.com

#### Riassunto

Gli effetti degli inquinanti chimici e fisici, oltre ai cattivi stili di vita, rappresentano la minaccia più importante per la salute pubblica e il drammatico calo della fertilità, soprattutto maschile, non solo nei paesi occidentali, rappresenta lo specchio più fedele e meglio misurabile delle conseguenze che le attività umane hanno da tempo sul pianeta.

Sebbene l'inquinamento sia diffuso, ci sono aree dello stesso Paese o della stessa regione con elevate criticità ambientali e sanitarie. EcoFoodFertility ([www.ecofoodfertility.it](http://www.ecofoodfertility.it)), un progetto di ricerca interdisciplinare sul biomonitoraggio umano, nasce dalla cosiddetta "Terra dei Fuochi" un'area del Sud Italia, tristemente conosciuta per la molteplicità delle fonti di inquinamento. Il progetto che mira alla prevenzione primaria e preprimaria per le popolazioni che vivono in aree altamente inquinate utilizza approcci omici e in generale di "biologia di sistema" su diverse matrici biologiche, con particolare attenzione al seme umano "Sentinella" di Salute Ambientale e Generale. I risultati fin qui ottenuti indicano come sia possibile valutare i primi segnali di danno alla salute da inquinamento ambientale (suggerendo nuovi modelli di valutazione dell'impatto ambientale e di prevenzione) e come modulare, con corretti stili di vita, alimentari (dieta mediterranea con alimenti biologici) e, quando necessario, sistemi nutraceutico-funzionali, gli effetti degli inquinanti sull'organismo, declinando anche un messaggio educativo per la sostenibilità dei sistemi agroalimentari, l'economia circolare e la tutela dell'ambiente. Attualmente il progetto è in corso in altre zone d'Italia a rischio ambientale e

da poco, grazie alla scoperta di potenziali biomarcatori di esposizione ambientale anche sul versante femminile.

**Parole chiave:** ecofoodfertility, inquinamento, fertilità maschile

#### Abstract

*The effects of chemical and physical pollutants, in addition to bad lifestyles, represent the most important threat to public health and the dramatic decline in fertility, especially male, not only in Western countries, represents the most faithful and best measurable mirror of the consequences that human activities have long been having on the planet.*

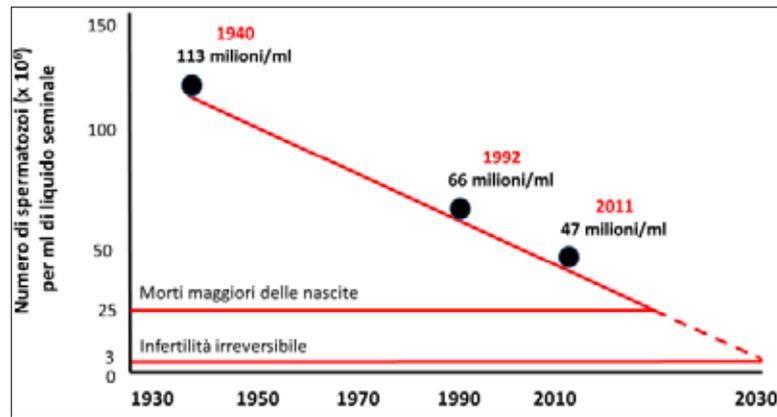
*Even if pollution is widespread, there are areas of the same country or same region with high environmental and health criticalities. EcoFoodFertility ([www.ecofoodfertility.it](http://www.ecofoodfertility.it)), an interdisciplinary human biomonitoring research project was born from the so-called "Land of Fires" an area of Southern Italy, ill-famed for the multiplicity of sources of pollution. The project aims at the primary and pre-primary prevention for the populations living in highly polluted areas using omic approaches and in general of "system biology" on different biological matrices, especially, on the human semen "Sentinel" of Environmental and General Health. The results obtained so far indicate how it could be possible to evaluate the earliest signs of damage to health from environmental pollution (suggesting new models for the evaluation of environmental impact and prevention) and how to modulate, with correct lifestyles, nutrition (diet Mediterranean with organic foods) and, when necessary, nutraceutical-functional systems, the effects of pollutants on the body, also declining an educational mes-*

sage for the sustainability of agri-food systems, the circular economy and environmental protection. Currently the project is in progress in other environmentally-challenged areas of Italy and also be conducted on the female front with the discovery of potential biomarkers of environmental exposure.

**Keywords:** ecofoodfertility, male fertility, pollution

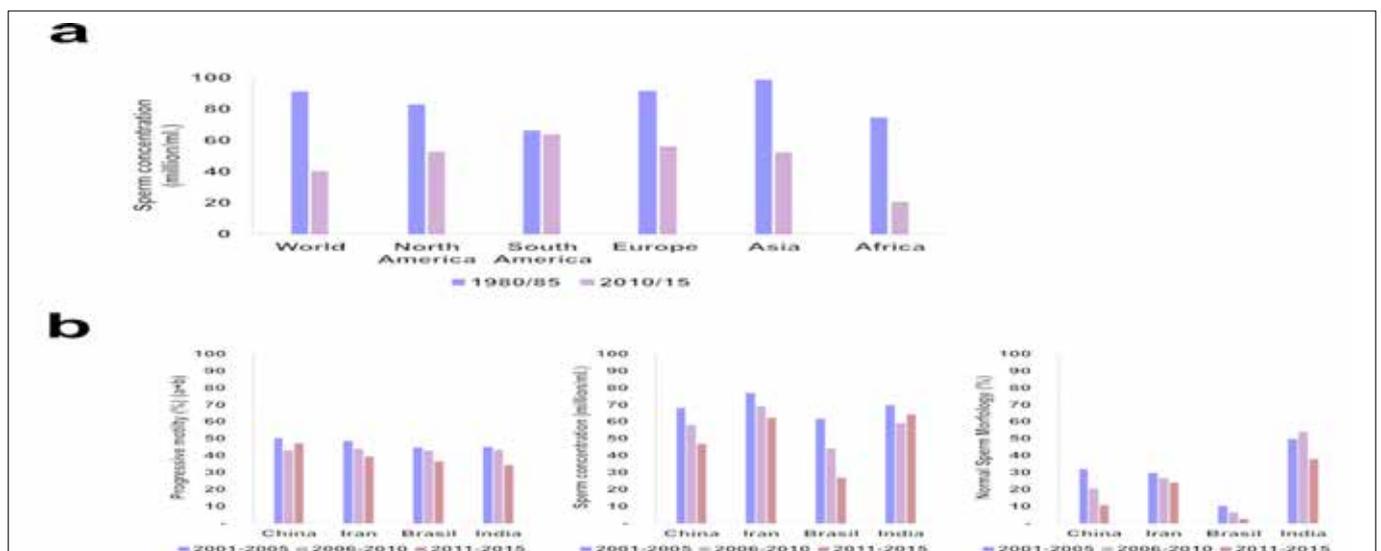
### ■ Introduzione

Gli effetti degli inquinanti chimici e fisici oramai, oltre ai cattivi stili di vita, rappresentano la più importante minaccia alla salute pubblica i cui impatti anche transgenerazionali dovrebbero preoccupare non poco i policy makers. Il calo drammatico della fertilità, in particolare maschile, non solo nei paesi occidentali, rappresenta lo specchio più fedele e meglio misurabile delle conseguenze che le attività umane stanno da tempo avendo sul pianeta. Infatti dal 1939 al 2017 il numero di spermatozoi medi nei paesi occidentali è crollato a ritmi estremamente preoccupanti da 113 Mil/ml a 66 Mil/ml<sup>1</sup> con l'ultima meta-analisi di Levine che ha registrato dal 1973 al 2011 un calo del 54.2 % della conta spermatica<sup>2</sup> (Figura 1). Non sembra andar meglio in Africa centrale, Cina, India, Brasile, dove il declino dal 1980 al 2015<sup>3,4</sup> è ancor più vertiginoso in relazione al massiccio sfruttamento delle risorse territoriali (Figura 2). Tuttavia, anche se l'inquinamento è diffuso ci sono aree all'interno dello stesso paese ed anche della stessa regione che presentano zone in cui le criticità ambientali si accompagnano a maggiore incidenza di patologie cronic-degenerative. L'Italia, paese che registra tassi di inquinamento fra i più alti d' Europa, presenta diverse aree da Nord a Sud con forti criticità ambientali. Lo studio SENTIERI (studio epidemiologico dei residenti nei 45 siti contaminati a priorità nazionale/regionale per le bonifiche, SIN/SIR) dell'Istituto Superiore di Sanità, è stato il primo che ha tracciato,



**Figura 1:** Il drammatico declino spermatico nei paesi occidentali dal 1940 al 2011

in più rapporti, un bilancio sulla valutazione dei livelli di rischio (mortalità e morbilità) nelle comunità che vivono vicino a siti inquinati riconoscendo che l'esposizione ad agenti ambientali svolge un ruolo importante sulla salute pubblica<sup>5</sup>. Nel 2017 su Lancet Oncology, lo IARC, aveva posto l'accento sull'aumento di incidenza delle patologie tumorali nella prima infanzia nei paesi occidentali<sup>6</sup>. Questo aumento di patologie oncologiche infantili essendo, ovviamente, breve il tempo di esposizione ad agenti inquinanti, potrebbe spiegarsi con alterazioni epigenetiche indotte nel periodo embrio-fetale e quindi nell'alterazione del "fetal programming" e/o con alterazioni epigenetiche trasmesse già dai gameti nel concepimento<sup>7</sup>. A tal proposito, il gamete maschile, per la maggiore suscettibilità agli stress endogeni ed esogeni, potrebbe avere un ruolo preminente rispetto a quello femminile nel determinare lo stato di salute della progenie<sup>8</sup>. D'altronde, se diversi studi sperimentali su animali e osservazioni epidemiologiche supportano fortemente l'origine evolutiva della salute e della malattia (Developmental Origin of Health and Disease, DOHaD) considerando la finestra uterina<sup>9</sup>,



**Figura 2:** il declino della qualità seminale nei diversi continenti ed in particolare in India, Cina, Iran, Brasile dal 1980 al 2015

quindi l'esposizione precoce dei processi fisiologici di sviluppo embrio-fetale alle influenze ambientali, un nuovo paradigma dell'origine delle malattie per via paterna (Paternal Origins of Health and Disease (PO-HaD<sup>10</sup>) comincia ad essere sostenuto da prime evidenze sulla base dell'effetto epigenetico che gli inquinanti o i cattivi stili di vita possono avere attraverso marcature sui gameti maschili con trasmissibilità transgenerazionale. Ciò apre una prospettiva del tutto nuova per lo studio sistematico dei biomarcatori riproduttivi nella valutazione dell'impatto ambientale e nella valutazione precoce e predittiva del rischio salute<sup>11</sup>. Corollario di queste nuove informazioni è che interventi effettuati quando la plasticità biologica è ancora alta, ossia a livello prenatale e nelle prime fasi di sviluppo, ma ancor di più sui genitori per favorire processi gametogenici e sviluppo embrionale ottimali, sono quelli che risultano i più efficaci, in virtù della capacità elevata di risposta adattativa dell'organismo.

### ■ Apparato riproduttivo maschile: “Sistema Organo Sentinella”

Generalmente la valutazione del profilo di rischio salute a livello di popolazione nelle aree ambientalmente critiche viene valutata con indicatori statistici (SMR – rapporto standardizzato di mortalità, SIR – rapporto standardizzato di Incidenza e SHR – rapporto standardizzato di ospedalizzazione), mettendo a confronto i casi osservati del fenomeno in esame con quelli attesi sulla base della distribuzione del fenomeno nella popolazione di riferimento e correggendo gli indicatori calcolati per età e deprivazione, permettendo di definire in generale eccessi di rischio per diverse patologie. Il ruolo alle esposizioni ambientali, viene pertanto considerato, ma solo in termini di possibile concausalità, perchè le caratteristiche metodologiche dello studio, l'inadeguata e insufficiente disponibilità di informazioni sulle caratteristiche spaziali e temporali dei processi di contaminazione e del loro possibile disallineamento rispetto agli eventi sanitari, non rendono possibile la stima dell'entità dell'esposizione ambientale in termini, appunto, spaziali e temporali, né di valutare l'estensione dell'area contaminata e la dimensione. Importanti quindi sono i limiti degli studi descrittivi o ecologici di epidemiologia ambientale, senza considerare che la dimensione “temporale” nella valutazione / gestione dei rischi sanitari nelle aree a maggiore pressione ambientale con una forte attenzione al futuro delle comunità, appare estremamente importante sia dal punto di vista etico che scientifico per poter agire e prevenire danni successivi. E' pertanto fondamentale dedicare uno sforzo in più verso la prevenzione o la riduzione degli impatti sulla salute delle popolazioni che vivono nelle aree a maggiore rischio ambientale per dare priorità a misure di prevenzione e/o mitigazione del danno identificando i segni precoci di modificazione funzionale o strutturale prima che si manifesti il danno clinico, valutando soprattutto quei sistemi organo-funzionali

“sentinella” che appaiono essere più sensibili alle modificazioni endogene ed esogene, ossia quelli che prima di altri subiscono gli effetti. In tale ottica, vista la particolare vulnerabilità dell'apparato riproduttivo alle “interferenze” provenienti dall'ambiente, soprattutto in alcuni periodi critici e sensibili dello sviluppo biologico come lo sviluppo intrauterino, l'infanzia e l'adolescenza, dove l'elevato tasso di proliferazione cellulare ed i cambiamenti dei sistemi metabolico, ormonale e immunologico rappresentano delle vere e proprie “finestre” espositive, difendere la Fertilità significa non solo promuovere la salute riproduttiva, ma fare prevenzione primaria per patologie cronico degenerative per le presenti e future generazioni, tenendo conto per queste ultime degli effetti trans-generazionali indotti dalle sostanze inquinanti trasmissibili per via epigenetica attraverso la linea germinale, in particolare, maschile. D'altronde, gli spermatozoi sono più sensibili agli stress endogeni ed esogeni, perché dalla pubertà in poi, a differenza degli ovociti presenti già alla nascita, subiscono repliche continue con più possibilità di subire mutazioni oltre ad avere di per sé una maggiore sensibilità agli stress ossidativi per ridotta presenza di enzimi antiossidanti a causa del minor spazio citoplasmatico e presenza di acidi grassi polinsaturi di membrana, bersagli elettivi dei radicali liberi dell'ossigeno<sup>11-13</sup>. C'è da aggiungere, inoltre, che se il seme risulta estremamente sensibile alle noxae ambientali, diversi studi mostrano una relazione fra infertilità maschile, patologie croniche, comorbilità e addirittura mortalità, indicando una sua utilità come marker ottimale non solo di esposizione ambientale, ma anche di indicatore di salute generale<sup>11-14</sup>. Pertanto, per ridurre le disuguaglianze in termini di salute da fattori di nocività ambientale, bisognerebbe partire proprio dalle aree dove maggiore è la pressione ambientale con programmi innovativi di prevenzione primaria e sorveglianza sanitaria considerando sistemi organo-funzionali estremamente precoci e sensibili alle noxae ambientali, come l'apparato riproduttivo, “Organo Sentinella”, che risulta utile valutare al fine di una salvaguardia attiva della salute pubblica.

### ■ Il Progetto EcoFoodFertility

Su tali premesse e analisi è nato il progetto di Ricerca EcoFoodFertility, ([www.ecofoodfertility.it](http://www.ecofoodfertility.it)) studio di biomonitoraggio umano integrato<sup>15</sup>) partito proprio dalla cosiddetta “Terra dei Fuochi” ed oggi esteso in diverse aree ambientali critiche non solo d'Italia. Il progetto multidisciplinare, abbraccia aspetti oltre che medico scientifici anche agroalimentari nell'ottica della One-Health, tanto che intorno ad esso si è costituita una importante rete di ricercatori di diverse università, centri di ricerca, di varia estrazione culturale e scientifica che ha dato vita alla Rete Interdisciplinare per la Salute Ambientale e Riproduttiva (R.I.S.A.R.) (<https://www.ecofoodfertility.it/rete-nazionale/ricercatori>). Il Progetto EcoFoodFertility (figura 3), che ha un obiettivo di prevenzione primaria e preprimaria per ridurre il



**Figura 3:** Le due fasi del progetto di ricerca EcoFoodFertility: i) il “Seme Sentinella della Salute Ambientale e Generale” e il cambio del paradigma dell'intervento di prevenzione; ii) La “bonifica dell'uomo inquinato”, modelli di intervento per ridurre gli effetti degli inquinanti sulla salute (dieta mediterranea bio, alimenti funzionali e/o nutraceutici).

carico delle malattie non solo riproduttive sulle popolazioni più esposte, valuta:

- a) i primi segni di danno da inquinamento ambientale sulla salute umana indagando, in coorti omogenee per stili di vita di maschi giovani sani, residenti in aree a diversa pressione ambientale, un'ampia gamma di esami (contaminanti, biomarcatori ossidativi, immunologici, genetici, epigenetici, proteomici, lipidomici, metabolomici etc.) oltre che sulle classiche matrici biologiche, sul liquido seminale, dove gli spermatozoi sembrano risultare, dalle indagini di confronto effettuate, prime sentinelle dell'inquinamento ambientale, ovvero indicatori precoci, affidabili ed anche potenzialmente predittivi di impatti futuri sulla salute umana (*Spermatozoo sentinella della Salute Ambientale e Generale*);
- b) misure di contenimento e/o di modulazione degli effetti dell'inquinamento ambientale sull'uomo (in attesa dei tempi lunghi del risanamento dei territori, vera opera di prevenzione), attraverso modifiche degli stili di vita individuali, alimentari (dieta mediterranea con prodotti biologici) ed in talune condizioni sostanze nutraceutico/funzionali ad alto potere detossificante (*bonifica naturale dell'uomo inquinato*).

■ **Sintesi dei principali studi effettuati.**

In uno studio di biomonitoraggio umano (il primo mai effettuato su due coorti omogenee e sane di popolazione a differente pressione ambientale nel 2015) in Regione

Campania, un confronto fra 222 maschi sani omogenei per età, non fumatori, indici di massa corporea e stili di vita, equamente distribuiti fra l'area Nord della Provincia di Napoli (Terra dei Fuochi) ed un'area non inquinata nell'Alto Medio Sele, in provincia di Salerno, evidenziò differenze statisticamente significative con più metalli pesanti nel sangue e soprattutto nel seme, alterazioni dell'equilibrio delle difese antiossidanti e detossificanti nel liquido seminale e non nel sangue, ridotta motilità spermatica, aumentato danno al DNA degli spermatozoi e maggiore allungamento dei telomeri spermatici e non in quelli leucocitari, nei residenti della Terra dei Fuochi rispetto a quelli provenienti dall'area dell'Alto-Medio Sele<sup>12-16</sup>. Ancora, in uno studio pubblicato a marzo 2018 furono confrontati 327 campioni di liquido seminale di maschi omogenei per età, provenienti dall'area ad alto inquinamento ambientale della Regione Puglia (lavoratori ILVA di Taranto e residenti di Taranto), area ad alto inquinamento della Regione Campania (residenti in Terra dei Fuochi) e aree a più bassa pressione ambientale (Palermo, ed Alto medio Sele nel Salernitano), misurando i livelli di PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, Benzene, nelle diverse aree e verificando come il parametro seminale più sensibile ai tassi di inquinamento atmosferico risultò essere il DNA spermatico. Infatti i livelli di frammentazione eseguiti con due tecniche (SCD e Tunel test) erano significativamente maggiori di circa il 30% nei maschi provenienti da Taranto e Terra dei Fuochi rispetto a quelli di Palermo e dell'area salernitana<sup>17</sup>. Un altro lavoro pubblicato sull'analisi del rapporto protammine/istoni negli sper-

matozoi (proteine fondamentali per il buono stato del patrimonio genetico) di ragazzi della Terra dei Fuochi in confronto con ragazzi dell'area dell'Alto medio Sele nel Salernitano, dimostrò un'alterazione di tale rapporto e del legame al DNA di queste proteine nell' 84% nei ragazzi di Terra dei Fuochi, scoprendo, fra l'altro, un nuovo meccanismo di danno ossidativo al DNA<sup>18</sup>. A tale lavoro ne seguì un altro pilota che ha aperto uno scenario preoccupante sugli effetti transgenerazionali già in corso valutando due coppie padre/figlio sempre delle due aree, dove i danni seminali maggiori e la minore efficacia dei sistemi enzimatici antiossidanti e disintossicanti, risultarono più evidenti nella coppia padre/figlio residente in Terra dei Fuochi rispetto all'altra coppia padre/figlio nell'Alto Medio-Sele<sup>10</sup>. Nel febbraio 2021 è stato pubblicato il primo dei lavori di un Trial Clinico Randomizzato multicentrico, finanziato dal Ministero della Salute all'ASL Salerno (Studio FAST, Fertilità, Ambiente, Alimentazione) (Figura 4) con la partecipazione dell'Istituto Superiore di Sanità, delle Università di Brescia, Milano, Napoli, del CNR e dell'ENEA su circa 350 giovani maschi sani dai 18 ai 22 anni, non fumatori, non bevitori, non esposti professionalmente e omogeni per indici di massa corporea di tre aree ad alto inquinamento d'Italia: Brescia-Caffaro, Valle del Sacco nel Frusinate ed Area Nord di Napoli<sup>20</sup> Questo primo studio sugli indici di fertilità ha evidenziato importanti rischi riproduttivi nella popolazione giovane sana di queste aree, dove almeno un parametro seminale risultava alterato nella maggioranza dei casi, con il dato della motilità progres-

siva media degli spermatozoi inferiore rispetto ai parametri fissati dal manuale dell'OMS. Dato quest'ultimo particolarmente preoccupante visto che dal protocollo rigido venivano selezionati "i migliori", peraltro giovanissimi; nonostante ciò il trial clinico ha dimostrato, che la dieta mediterranea con buona parte di prodotti bio insieme ad una moderata attività fisica riusciva a migliorare gli indici di fertilità maschile nel gruppo di intervento rispetto a quello di controllo. Altri dati in fase di sottomissione per quanto riguarda la concentrazione dei metalli pesanti, PCB, PCB-dioxin like e IPA indicano differenze significative rilevate fra i tre gruppi di ragazzi nelle tre aree di studio, fra l'altro differenze molto più evidenti nel seme rispetto al sangue rispecchiando in gran parte lo stato di contaminazione delle aree di reclutamento. Un altro lavoro pubblicato nel maggio 2021 sui composti organici volatili (VOCs) nelle matrici sangue, urine e seme su gruppi di giovani di due aree ad alto impatto ambientale (Terra dei Fuochi e Valle del Sacco) ha dimostrato ancora come il liquido seminale a differenza delle altre due matrici sia capace di accumulare queste sostanze ed essere un ottimo indicatore di inquinamento ambientale<sup>21</sup>. Questi lavori, insieme ad altri in corso, sembrano indicare l'affidabilità del liquido seminale come marker sensibile e precoce di Salute Ambientale e potenziale strumento di valutazione di impatto ambientale per la misura del rischio salute non solo di tipo riproduttivo, ma generale per le attuali e anche per le future generazioni, in base alle recenti evidenze sugli effetti transgenerazionali (epigenetica/



**Figura 4:** Rappresentazione sintetica dello studio Fast (Fertilità, ambiente, stili di vita), trial clinico randomizzato, finanziato dal Ministero della Salute all'ASL di Salerno su tre coorti di maschi sani (18-22 anni) in aree ad alto impatto ambientale (Brescia-Caffaro, Valle del Sacco, Terra dei Fuochi), pubblicato su *European Urology Focus* nel febbraio 2021.

gametica)<sup>8-10,22</sup>. Di recente anche sul versante femminile è stato pubblicato un nostro lavoro condotto su donne nelle due aree campane (Terra dei Fuochi Versus Area Sele) dove è stato osservato come il PSA (almeno questa sigla va spiegata) dosato con kit ultrasensibili possa rappresentare un biomarcatore precoce di effetto di inquinamento ambientale. In sintesi, nelle donne residenti in Terra dei Fuochi è stata evidenziata una scarsa oscillazione del PSA nelle tre fasi del ciclo mestruale, con valori in assoluto più alti e con un picco opposto in fase ovulatoria rispetto alle ragazze residenti nell'area del salernitano<sup>23</sup>. Anche in relazione all'impatto del COVID-19 nelle aree a rischio sono stati pubblicati due lavori che non solo indicano nella qualità seminale un potenziale indicatore di suscettibilità agli attacchi del SARS-CoV-2 nelle aree inquinate, ma anche come l'azione sinergica fra Covid-19 ed inquinamento potrebbe accelerare il calo della produzione degli spermatozoi, compromettendo ulteriormente la già ridotta capacità riproduttiva maschile, con un serio rischio per il futuro della specie umana<sup>24</sup>.

Al momento oltre che nelle due aree campane (Terra dei fuochi e Alto-Medio Sele) a Brescia e Valle del Sacco nel Frusinate, sono stati effettuati campionamenti anche a Modena, Taranto e Huelva in Andalusia. Si sono avviati contatti per futuri campionamenti anche nelle aree inquinate siciliane (Priolo, Milazzo) in Veneto (area di Vicenza sulla questione PFOAS) e Toscana. In Europa oltre che quelli già effettuati in Spagna, altri campionamenti sono in programma in Grecia, Croazia, Polonia non appena termina l'emergenza Covid-19.

## ■ Impatti della ricerca per nuovi modelli di prevenzione

Ovviamente, individuare sensibili, precoci e potenzialmente predittivi indicatori di rischio salute potrebbe essere di immediata utilità per i policy makers al fine di orientare interventi di risanamento di aree che hanno criticità ambientali, dunque misure concrete di salvaguardia collettive che investono il territorio e la sua organizzazione sociale e produttiva, monitorando tali interventi attraverso la valutazione dell'indicatore seminale, oltre che programmi innovativi di prevenzione primaria partendo proprio dai biomarcatori riproduttivi per la salvaguardia della salute pubblica<sup>11-13</sup>. Pertanto, per una maggiore efficacia preventiva nei confronti delle patologie cronico-degenerative, in particolare nelle aree a rischio ambientale, bisognerebbe oltre che rendere più rapidi gli aggiornamenti dei registri tumori, che comunque registrano un dato epidemiologico importante, ma di esito, ossia di fatto avvenuto, identificare i segni precoci di modificazione funzionale o strutturale prima che si manifesti il danno clinico monitorando i biomarcatori riproduttivi che danno informazioni più precoci e potenzialmente predittivi di danni futuri, anche di salute generale.

## ■ Conclusioni

In definitiva, i dati che si stanno sempre più consolidando, potrebbero suggerire importanti e nuovi modelli di intervento sul fronte della prevenzione, dove la sfera Andrologica in tale prospettiva potrebbe avere un ruolo fondamentale per costruire "l'Antenna Epidemiologica" precoce nei territori a rischio ambientale e fornire strumenti di indagine precoci e affidabili, come i marcatori seminali, per valutare meglio e con maggiore precocità l'impatto che l'inquinamento ambientale può avere sulla salute umana al fine di avviare tempestivi interventi di prevenzione primaria e preprimaria sulla popolazione.

## Bibliografia

- 1) Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992, 305, 609-613. doi:10.1136/bmj.305.6854.609.
- 2) Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update* 2017;23(6):646-59
- 3) Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. *Am J Mens Health* 2017 Jul;11(4):1279-1304. doi: 10.1177/1557988316643383.
- 4) Montano L\*, Donato F, Bianco PM, Lettieri G, Guglielmino A, Motta O, Bonapace IM\*, Piscopo M\*. Semen quality as a potential susceptibility indicator to SARS-CoV-2 insults in polluted areas. *Journal. Environmental Science and Pollution Research*, may 2021 (), 1-10 DOI 10.1007/s11356-021-14579-x
- 5) Zona A. et al. Sentieri Project: Epidemiological study of residents in national priority contaminated sites. Zona A. et al. Fifth report. *Epidemiol Prev* 2019; 43 (2-3) Suppl 1:1-208. doi: 10.19191/EP19.2-3.S1.032Rapporto Progetto Sentieri 2018
- 6) Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, Soerjomataram I, Bray F, Coebergh JW, Peris-Bonet R, Stiller CA, ACCIS contributors. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2018 Sep;19(9):1159-1169. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6.
- 7) Meenu G, Farzeen K. A Review on Epigenetic Inheritance of Experiences in Humans. *Biochem Genet* 2021 Nov 18. doi: 10.1007/s10528-021-10155-7. Online ahead of print.
- 8) Cauwenbergh O, Di Serafino A, Tytgat J, Soubry A Transgenerational epigenetic effects from male exposure to endocrine-disrupting compounds: a systematic review on research in mammals. *Clin Epigenetics* 2020 May 12;12(1):65. doi: 10.1186/s13148-020-00845-1.
- 9) Suzuki K. The developing world of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*. 2018 Jun;9(3):266-269. doi: 10.1017/S2040174417000691.
- 10) Soubry A. POHaD: why we should study future fathers. *Environ Epigenet*. 2018 Apr 26;4(2):dvy007. doi: 10.1093/eep/dvy007. eCollection 2018 Ap
- 11) Montano L. Reproductive biomarkers as early indicators for assessing environmental health risk. in Marfe G., and Di Stefano C. *Toxic Waste Management and Health Risk*, Bentham Science Publishers eBook eISBN 978-981-14-5474-5 (2020) Doi: 10.2174/97898114547451200101 <https://www.eurkaselect.com/185279/chapter>
- 12) Bergamo P, Volpe MG, Lorenzetti S, Mantovani A, Notari T, Cocca E, Cerullo S, Di Stasio M, Cerino P and Montano L\*. Human semen as an early, sensitive biomarker of environmental exposure of healthy men living in highly polluted areas: a pilot biomonitoring study of trace elements in blood and semen and relationship with sperm quality and RedOx status. *Reproductive Toxicology*. 2016. 66:1-9. *Reprod Toxicol*. 2016 Dec;66:1-9.
- 13) Montano L\*, Bergamo P, Andreassi MG, Lorenzetti S. The role of human semen as an early and reliable tool of environmental impact

- assessment on human health Full Chapter in Final Book Title & ISBN: Spermatozoa - Facts and Perspectives, " 978-1-78923-171-7. InTechOpen June 13th 2018
- 14) Capogrosso P, Ventimiglia E, Boeri L, Cazzaniga W, Chierigo F, Montorsi F, Salonia A. Male infertility as a proxy of the overall male health status. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Jun;70(3):286-299
  - 15) Montano L\*, Iannuzzi L, Rubes J, Avolio C, Pistos C, Gatti A, Raimondo S, Notari T. EcoFoodFertility – Environmental and food impact assessment on male reproductive function *Andrology* 2(Suppl.2):69, 2014
  - 16) Vecoli C, Montano L, Borghini A, Notari T, Guglielmino A, Mercuri A, Turchi S, Andreassi MG. Effects of highly polluted environment on sperm telomere length: a pilot study *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1703
  - 17) Bosco L, Notari T, Ruvolo G, Roccheri MC, Martino C, Chiappetta R, Carone D, Lo Bosce G, Carrillo L, Raimondo S, Guglielmino A, Montano L\*. Sperm DNA fragmentation: an early and reliable marker of air pollution. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2018 Mar;58:243-249
  - 18) Lettieri G, D'Agostino G, Mele E, Cardito C, Esposito R, Cimmino A, Giarra A, Trifuoggi M, Raimondo S, Notari T, Febbraio F\*, Montano L\*, Piscopo M\*. Discovery of the Involvement in DNA Oxidative Damage of Human Sperm Nuclear Basic Proteins of Healthy Young Men Living in Polluted Areas. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 12;21(12):E4198. doi: 10.3390/ijms21124198
  - 19) Lettieri G, Marra F, Moriello C, Prisco M, Notari T, Trifuoggi M, Giarra A, Bosco L, Montano L\*, Piscopo M\*. Molecular Alterations in Spermatozoa of a Family Case Living in the Land of Fires. A First Look at Possible Transgenerational Effects of Pollutants. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 13;21(18):6710. doi: 10.3390/ijms21186710. PMID: 32933216; PMCID: PMC755519930
  - 20) Montano L\*, Ceretti E, Donato F, Bergamo P, Zani C, Viola GCV, Notari T, Pappalardo S, Zani D, Ubaldi S, Bollati V, Consales C, Lettieri G, Trifuoggi M, Amoresano A, Lorenzetti S. Effects of a Lifestyle Change Intervention on Semen Quality in Healthy Young Men Living in Highly Polluted Areas in Italy: The FAST Randomized Controlled Trial *European Urology Focus* (2021), <https://doi.org/10.1016/j.euf.2021.01.017>.
  - 21) Longo V, Forleo Ferramosca A, Notari T, Pappalardo S, Siciliano P, Capone S, Montano L. Blood, urine and semen Volatile Organic Compound (VOC) pattern analysis for assessing health environmental impact in highly polluted areas. *Environmental Pollution*, Available online 24 May 2021, 117410 <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117410>
  - 22) Vecoli C, Montano L, Andreassi MG. Environmental pollutants: genetic damage and epigenetic changes in male germ cells. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016 Dec;23(23):23339-23348
  - 23) Raimondo S, Gentile M, Esposito G, Gentile T, Ferrara I, Crescenzo C, Palmieri M, Cuomo F, De Filippo S, Lettieri G, Piscopo M,\* and Montano L\*. Could Kallikrein-Related Serine Peptidase 3 Be an Early Biomarker of Environmental Exposure in Young Women? *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 8833. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168833>
  - 24) Montano L\*, Donato F, Bianco PM, Lettieri G, Guglielmino A, Motta O, Bonapace IM,\* Marina Piscopo M\*. Air pollution and COVID-19: a possible dangerous synergy for male fertility. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

*In risposta all'articolo di Patrizia Gentilini "Riflessioni di una nonna" pubblicato sul numero 53 ottobre 2021 de Il Cesalpino, riportiamo quanto ricevuto in redazione da parte Dott. Prof. Mauro Sasdelli.*

Caro Direttore,

ho letto con rammarico l'articolo di Patrizia Gentilini dal titolo " Riflessioni di una nonna" pubblicato su l'ultimo numero del Cesalpino . L'autrice riprende il concetto che "il vaccino è un siero sperimentale" argomento tipico dei no-vax. Tutti i maggiori esperti hanno ribadito che la sperimentazione è stata eseguita secondo i criteri dell'OMS e i vaccini anti-Covid hanno dimostrato la loro efficacia nel controllare la diffusione del virus e a ridurre l'incidenza e la gravità delle complicanze. Mi meraviglio che un medico diffonda queste false informazioni. I sospetti su rischi dei vaccini anti Covid 19 vengono dalla sperimentazione accelerata legata alla necessità di contrastare l'esplosione della pandemia. Ma la fase 4 della sperimentazione è stata eseguita su milioni di persone che sono state vaccinate nel mondo e mai nessun farmaco ha avuto una sperimentazione così su larga scala. Tutti i dubbi sono stati fugati dalla valutazione degli effetti collaterali. Il Rapporto AIFA 2021 ha segnalato che gli effetti collaterali non gravi quali dolore in sede di iniezione, febbre, dolori muscolari, astenia si sono verificati in 120 casi su 100.000 e si sono risolti in pochi giorni. Effetti gravi (miocardite, pericardite, infarto, ictus, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in 18 su 100.000 casi, ma quasi tutti in pazienti non vaccinati, quindi causati direttamente dal Coronavirus. La mortalità correlabile ai vaccini anti Covid 19 è di 0,2 casi ogni milione di dosi. Quindi sicuramente i benefici superano i rischi. Altro argomento sollevato dai no-vax: i vaccini sono stati costruiti con la tecnica della manipolazione del mRNA e quindi sono pericolosi perché non sappiamo quali alterazioni possono comportare nel lungo periodo. Quello che succederà tra 10 anni, nessuno può saperlo. Sappiamo però che questi vaccini insegnano alle cellule come produrre una proteina che innesca una risposta immunitaria contro il virus. Questa risposta provoca la produzione di anticorpi e ci protegge dall'infezione. Ma la produzione di proteine da parte delle nostre cellule è un evento comune. Inoltre l'mRNA è una molecola molto fragile che si distrugge facilmente. Come affermato da Michael Linnell dell'università di Gerusalemme : Non conosciamo altri esempi in cui il sistema immunitario abbia deciso di reagire improvvisamente a un vaccino somministrato 10 anni prima". Allora ci sono pochi dubbi che i vaccini siano sicuri ed efficaci. Basta con queste false affermazioni che la pandemia non è causata dal virus, ma da fattori ambientali e socio-economici. I no-vax sono fuori dalla realtà e le loro teorie sono confutate dall'evidenza scientifica. Mi auguro che la collega si ricordi di tutti quei medici morti prima dell'arrivo dei vaccini e le consiglio di fare la nonna a tempo pieno che sicuramente le darà maggiori soddisfazioni. Infine, se non l'ha già fatto, che si vaccini rapidamente per salvaguardare la salute sua e del nipote.

Dott. Prof. Mauro Sasdelli

Medico Nefrologo

Già direttore Dipartimento Area Critica, Nefrologia e Dialisi.

Ospedale S. Donato Arezzo

# Norme editoriali

Il Cesalpino è la Rivista medico-scientifica promossa dall'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo. Pubblica lavori originali, di carattere medico scientifico con periodicità quadrimestrale. La rivista Il Cesalpino è inserita nelle banche dati di EBSCO *Information Services*, una delle più grandi società private di database di ricerca e riviste elettroniche negli Stati Uniti, visionabile al sito [www.ebsco.com](http://www.ebsco.com)

## Norme Editoriali

La rivista accoglie varie tematiche e rubriche scientifiche in particolare quelle attinenti a Appropriatazza in Medicina e Ambiente e Salute.

• I lavori devono essere indirizzati a:  
[redazionecesalpino@gmail.com](mailto:redazionecesalpino@gmail.com)

Le relazioni dovranno essere scritte in programma Word con massimo di 4/5 pagine comprese tabelle, grafici e fotografie.

Il lavoro deve iniziare con il seguente ordine:

- **Titolo** (in italiano e in lingua inglese)
- **Autore** (nome cognome, titolo accademico e sede di lavoro) indicando l'indirizzo mail a cui inviare la corrispondenza.
- **Abstract** in italiano e inglese (250 parole)
- **Parole chiave** in italiano e inglese (tre parole), permettendo così una consultazione rapida e una ricerca veloce nel database di Ebsco.
- **Introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni** (usare font times new roman e comunque caratteri convenzionali in corpo 12). Si precisa che tutte le sigle e acronimi, scritti nel testo, devono riportare la definizione per esteso alla loro prima chiamata.
- **Bibliografia** (le citazioni bibliografiche vanno riportate nel testo in apice 1 o tra parentesi(1) con corrispettivo riferimento alla bibliografia scritta in fondo all'articolo, per un massimo di 15 chiamate). Per gli articoli di Riviste devono essere riportati: il cognome e l'iniziale del nome degli Autori, il titolo del lavoro, la Rivista, il numero, le pagine e l'anno di pubblicazione: es: De Bac C, Stroffolini T, Gaeta GB, Taliani G, Giusti G. Pathogenic factors in cirrhosis with and without hepatocellular carcinoma. A multicenter italian study. *Hepatology* 1994; 20:1225–1230. Nel caso di libri devono essere citati gli Autori, il titolo, l'edizione, l'editore, la città, l'anno. Per gli articoli su Internet dovrà essere indicato il link del sito. I lavori non ancora pubblicati possono essere segnalati con la dizione "in stampa" tra parentesi.
- **Tabelle, grafici e figure** devono essere preceduti da titolo e seguiti dalla fonte. Devono essere numerati in

modo indipendente e riportare l'indicazione nell'ambito del lavoro. Inviare sempre le immagini ad alta definizione.

• La segreteria redazionale (Segretaria redazionale, Coordinatore redazionale e Direttore responsabile) valuta la conformità degli articoli alle norme editoriali e provvede ad inoltrarli per la loro revisione ad alcuni membri del Comitato scientifico.

• La segreteria si fa carico di richiedere agli Autori le modifiche al testo secondo le osservazioni dei revisori. Gli Autori sono tenuti a fornire le correzioni entro 15 giorni e prima della pubblicazione online sarà a loro inviata l'ultima stesura definitiva. Le correzioni devono essere inviate a: [redazionecesalpino@gmail.com](mailto:redazionecesalpino@gmail.com)

• La segreteria invia i lavori corretti al Comitato di Redazione che ha il compito di approvare il numero della rivista e suddividere gli articoli pervenuti secondo le diverse rubriche.

La proprietà dei lavori pubblicati è riservata ed è vietata la riproduzione anche parziale degli articoli e delle illustrazioni non autorizzate dall'Editore. I lavori accettati sono pubblicati gratuitamente.

**Editore:** Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Arezzo

**Presidente Ordine dei Medici Arezzo:** Lorenzo Droandi

**Direttore responsabile:** Roberto Romizi

**Coordinatore Redazionale:** Amedeo Bianchi

## Comitato Redazionale:

Borghesi Simona, Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Nanni Sara, Nassi Rossella, Parca Gino, Pieri Piero, Rinnovati Andrea, Sereni Paolo.

## Comitato Scientifico e Revisori

**Ambiente e salute:** Bianchi Fabrizio, Borghesi Simona, Di Ciaula Agostino, Gentilini Patrizia, Lauriola Paolo, Maurello Maria Teresa, Romagnoli Carlo, Sallèse Domenico, Tamino Gianni.

**Appropriatazza in medicina:** Bonaldi Antonio, Donzelli Alberto, Parca Gino, Vernero Sandra.

**Altri lavori scientifici:** Grifagni Marcello, Linoli Giovanni, Magi Ezio, Martini Marco, Nanni Sara, Nassi Rossella, Pieri Piero, Andrea Rinnovati, Sasdelli Mauro, Sereni Paolo.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΣΕΟΥ ΙΑΤΡΟΥ ΠΑΛΛΙΟΤΑ=

Ἴν, πῶς τῶν ἄλλων κερνυοῖται, βίη  
ἐνὶ ἀνθρώποις.



PRO

BEN



Il Cesalpino - Periodico quadrimestrale

Direttore Responsabile Roberto Romizi - Aut. Trib. n°7 - 2001/del registro stampa n°522/2001