

Martedì 17 gennaio 2023 presso la 10^a Commissione del Senato, audizione in merito ad alcune osservazioni urgenti inerenti il recepimento della Direttiva europea 2020/2184 sulla qualità delle acque destinate al consumo umano.



Estratto dall'intervento del dottor Giovanni Ghirga, pediatra, componente del Comitato Scientifico dell'Associazione medici per l'ambiente ISDE Italia (International Society of Doctors for the Environment)

*

Effetti di alcune neurotossine presenti nelle acque destinate al consumo umano, come Bifenolo A, PFAS e Microcistina-LR, sullo sviluppo del sistema nervoso dei bambini. L'evidenza scientifica perché il loro valore nelle acque ad uso umano sia pari a zero

Le acque destinate al consumo umano non devono contenere tossine che possano compromettere il normale sviluppo neurologico dei bambini.

DATI UNICEF 2021 : Oltre il 13% degli adolescenti (più di 1 su 7) di età compresa tra 10 e 19 anni vive con un disturbo mentale diagnosticato secondo le definizioni della Organizzazione Mondiale della Sanità. Questi disturbi mentali includono il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) ed il Disturbo da Deficit dell'Attenzione associato ad Iperattività (ADHD).

Il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) colpisce l'1-2% di tutti bambini nati in Europa, Nord America e altri Regioni sviluppate del mondo. Questa stima rappresenta una cifra media e la prevalenza riportata varia sostanzialmente tra i diversi studi ed i paesi.

Negli Stati Uniti, i tassi di prevalenza da parte dell'Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network (ADDM) del CDC, dei Disturbi dello Spettro Autistico (ASD) hanno mostrato un aumento della prevalenza nel corso degli anni: 1 su 150 bambini nel 2007 (dati 2000 e 2002), 1 su 110 bambini nel 2009 (dati 2006), 1 su 88 bambini nel 2012 (dati 2008) e 1 su 68 bambini nel 2014 (dati 2010), 1 bambino su 59 nel 2018 (dati 2014) e 1 bambino su 54 nel 2020 (dati 2016).

In Italia un bambino ogni 77 (nella fascia di età 7-9 anni) è affetto dal Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) con una prevalenza maggiore nei maschi (4,4 maschi per ogni femmina).

Le disabilità dello sviluppo neurologico, tra i quali il Disturbo dello Spettro Autistico, il Disturbo da Deficit di Attenzione / Iperattività, la dislessia e altri disturbi cognitivi, colpiscono milioni di bambini in tutto il mondo e la prevalenza di alcune diagnosi sta aumentando in modo molto preoccupante.

L'esposizione ad elementi e sostanze chimiche tossiche quali piombo, metilmercurio, bifenili policlorurati, arsenico, Bifenolo A, PFAS, Microcistina-LR e molte altre, può danneggiare il cervello in via di sviluppo e rappresenta una delle cause conosciute di questo aumento della prevalenza. Per controllare quella che ormai rappresenta una vera e propria pandemia di

neurotossicità dello sviluppo è stata proposta una strategia di prevenzione globale ormai da numerosi anni, strategia largamente ignorata da tanti paesi.

Le neurotossine sono elementi e sostanze chimiche capaci di influenzare negativamente lo sviluppo del cervello, in particolare dal periodo prenatale all'infanzia, con conseguenze a lungo termine che influenzano la funzione motoria, l'apprendimento ed il comportamento.

Queste neurotossine dello sviluppo neurologico non solo derubano ai nostri figli il loro pieno potenziale dello sviluppo neurologico, ma aumentano anche gli oneri sociali poiché un anormale sviluppo neurologico può portare ad un numero più basso di laureati, ad un aumento della criminalità e ad una riduzione dei guadagni per tutta la vita.

I relativi costi economici sono stati calcolati in miliardi di euro, spese a carico dell'intero sistema sociale ma anche a carico delle famiglie che hanno figli affetti da disturbi del neurosviluppo.

Gli esseri umani si distinguono per un sistema nervoso centrale altamente complesso che si è evoluto nel corso di milioni di anni. La complessità del nostro cervello richiede un lungo periodo di eventi molecolari pre e postnatali che coinvolgono una cascata temporale di migrazione, differenziazione e comunicazione cellulare e il "cablaggio biologico" dei circuiti neurali. Anche altri sistemi fisiologici, compresi i sistemi immunitario ed endocrino, contribuiscono a regolare lo sviluppo del cervello.

Il lungo processo di maturazione del sistema nervoso, il quale incomincia all'inizio della gestazione e continua nell'adolescenza, presenta un lungo periodo di vulnerabilità e obiettivi multipli attraverso i quali le esposizioni dannose possono interrompere e alterare la sequenza di sviluppo richiesta per un cervello normale. Le neurotossine dello sviluppo neurologico, presenti anche nelle acque destinate all'uso umano, interagiscono anche con la genetica per influenzare la probabilità e la gravità della neurotossicità. Inoltre, poiché la traiettoria temporale dello sviluppo del cervello non è completamente ripetibile, gli eventi avversi precoci possono avere impatti persistenti.

Molte popolazioni svantaggiate, in particolare i bambini, sono anche a maggior rischio di esposizione alle neurotossine ambientali dello sviluppo neurologico, comprese quelle che contaminano le acque destinate all'uso umano. Inoltre, i bambini che vivono in comunità ad alto rischio o con servizi insufficienti, non sono spesso in grado di accedere a interventi educativi e di altro tipo che possono migliorare l'impatto delle esposizioni precoci alle neurotossine.

Prove sostanziali indicano che il Bisfenolo A (BPA), una sostanza chimica ambientale onnipresente, anche nelle acque destinate al consumo umano, tossica a dosi infinitesimali, può compromettere lo sviluppo del cervello. Studi clinici ed epidemiologici che esplorano le potenziali connessioni tra BPA e disturbi dello sviluppo neurologico negli esseri umani hanno ripetutamente identificato correlazioni tra l'esposizione precoce al BPA e i disturbi del neurosviluppo, come il Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) ed il Disturbo da Deficit dell'Attenzione associato ad Iperattività (ADHD). L'esposizione gestazionale al BPA deve essere quindi considerata un fattore di rischio per i disturbi dello sviluppo neurologico.

Studi recenti hanno dimostrato che l'esposizione prenatale ad alcuni tipi di sostanze Perfluoro Alchiliche (PFAS), presenti anche nelle acque destinate al consumo umano, è stata associata ad un aumentato rischio del Disturbo dello Spettro Autistico (ASD) e del Disturbo da Deficit dell'Attenzione associato ad Iperattività (ADHD), soprattutto nei maschi. La letteratura epidemiologica che collega l'esposizione ai PFAS con gli esiti dello sviluppo neurologico necessita

di ulteriori ricerche per chiarire il potenziale neurotossicologico del PFAS durante lo sviluppo iniziale.

La Microcistina-LR (MCLR), presente anche essa nelle acque destinate al consumo umano, è una potente epatotossina la cui esposizione può aumentare il rischio di essere affetti da disturbi del neurosviluppo, il meccanismo è tuttavia poco conosciuto. Uno studio recente ha messo in evidenza che la tossicità per il sistema neurologico dei bambini, indotta da MCLR, potrebbe attribuirsi al disturbo del sistema colinergico, alla segnalazione dopaminergica e allo sviluppo dei neuroni.

Ricerche recenti hanno dimostrato l'effetto significativo che l'esposizione paterna alla Microcistina N-LR (MCLR) può avere sui pattern di metilazione del DNA gene-specifici nei testicoli. Le alterazioni epigenetiche ereditate attraverso la linea germinale possono essere il meccanismo che porta alla neurotossicità dello sviluppo nella prole.

Gli studi epidemiologici non si sono storicamente concentrati sulle esposizioni simultanee a più elementi e sostanze tossiche e i conseguenti effetti additivi, sinergici, antagonisti o potenzianti sugli endpoint neurologici. L'indagine sull'impatto delle miscele chimiche rilevanti per l'ambiente, compresi i metalli pesanti e le sostanze chimiche che alterano il sistema endocrino, riflette maggiormente le esposizioni umane e può portare a politiche ambientali più raffinate per proteggere la popolazione.

**

Una minima bibliografia di riferimento

Silbergeld EK. Drinking Water and the Developing Brain. *Cerebrum*. 2016 Jul 1;2016:cer-09-16.

Arora M, Reichenberg A, Willfors C, Austin C, Gennings C, Berggren S, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Tammimies K, Bölte S. Fetal and postnatal metal dysregulation in autism. *Nat Commun*. 2017 Jun 1;8:15493. doi: 10.1038/ncomms15493. PMID: 28569757; PMCID: PMC5461492.

CDC. Autism Spectrum Disorders: Data & Statistics, 2020.

Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico, 2019.
<https://www.iss.it/?p=3421>

Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *The Lancet Neurology*, Volume 13, Issue 3, Pages 330 - 338, March 2014.

Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *The Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.

Attina TM, Trasande L. Economic costs of childhood lead exposure in low- and middle-income countries. *Environmental Health Perspectives*. 2013;121(9):1097–1102. doi:ehp.1206424.

Boutwell BB, Nelson EJ, Emo B, Vaughn M, Schoofman M, Rosenfeld R, et al. The intersection of aggregate level lead exposure and crime. *Environmental Research*. 2016;148:79–85.

Trasande L, Schechter C, Haynes KA, Landrigan PJ. Applying cost analyses to drive policy that protects children: Mercury as a case study. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1076:911–923. doi:1076/1/911.

Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, Heindel JJ. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: An updated analysis. *Andrology*. 2016 doi: 10.1111/andr.12178.

Wright JP, Dietrich KN, Ris MD, Hornung RW, Wessel SD, Lanphear BP, Rae MN. Association of prenatal and childhood blood lead concentrations with criminal arrests in early adulthood. *PLoS Medicine*. 2008;5(5):e101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050101.

Harrill JA, Chen H, Streifel KM, Yang D, Mundy WR, Lein PJ. Ontogeny of biochemical, morphological and functional parameters of synaptogenesis in primary cultures of rat hippocampal and cortical neurons. *Molecular Brain*. 2015;8 doi: 10.1186/s13041-015-0099-9.

Frazier TW, Thompson L, Youngstrom EA, Law P, Hardan AY, Eng C, Morris N. A twin study of heritable and shared environmental contributions to autism. *J Autism Dev Disord*. 2014;44(8) doi: 10.1007/s10803-014-2081-2.

Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: A mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environmental Epigenetics*. 2016;2(1):dvv012. doi: 10.1093/eep/dvv012. Epub 2016 Jan 30

Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiologic Reviews*. 2002;24(2):137–153. doi: 10.1093/epirev/mxf010.

Budday S, Steinmann P, Kuhl E. Physical biology of human brain development. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015;9 doi: 10.3389/fncel.201500257.

Balazs C, Morello-Frosch R, Hubbard A, Ray I. Social disparities in nitrate-contaminated drinking water in California's San Joaquin valley. *Environmental Health Perspectives*. 2011;119(9):1272–1278. doi: 10.1289/ehp.100287.

Cushing L, Morello-Frosch R, Wanter M, Paston M. The haves, the have-nots, and the health of everyone: The relationship between social inequality and environmental quality. *Annual Reviews*. 2015;36:109–209. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122646.

Welch C, Mulligan K. Does Bisphenol A Confer Risk of Neurodevelopmental Disorders? What We Have Learned from Developmental Neurotoxicity Studies in Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 7;23(5):2894. doi: 10.3390/ijms23052894. PMID: 35270035; PMCID: PMC8910940.

Skogheim TS, Weyde KVF, Aase H, Engel SM, Surén P, Øie MG, Biele G, Reichborn-Kjennerud T, Brantsæter AL, Haug LS, Sabaredzovic A, Auyeung B, Villanger GD. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and associations with attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children. *Environ Res*. 2021 Nov;202:111692. doi:10.1016/j.envres.2021.111692.

Oh J, Shin HM, Kannan K, Busgang SA, Schmidt RJ, Schweitzer JB, Hertz-Picciotto I, Bennett DH. Childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and neurodevelopment in the CHARGE case-control study. *Environ Res*. 2022 Dec;215(Pt 2):114322. doi: 10.1016/j.envres.2022.114322.

Wu Q, Yan W, Liu C, Li L, Yu L, Zhao S, Li G. Microcystin-LR exposure induces developmental neurotoxicity in zebrafish embryo. *Environ Pollut*. 2016 Jun;213:793-800. doi: 10.1016/j.envpol.2016.03.048. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27038211.

Zhao S, Xu J, Zhang W, Yan W, Li G. Paternal exposure to microcystin-LR triggers developmental neurotoxicity in zebrafish offspring via an epigenetic mechanism involving MAPK pathway. *Sci Total Environ*. 2021 Oct 20;792:148437. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148437. Epub 2021 Jun 16. PMID: 34153754.

Vuong AM, Yolton K, Braun JM, Lanphear BP, Chen A. Chemical mixtures and neurobehavior: a review of epidemiologic findings and future directions. *Rev Environ Health*. 2020 Sep 25;35(3):245-256. doi: 10.1515/reveh-2020-0010. PMID: 32598325; PMCID: PMC7781354.

