

Le micotossine, protagoniste nella storia dell'umanità

Gianfranco Piva ¹⁾

Paola Battilani ²⁾, Amedeo Pietri¹⁾

III Conferenza Regionale Ambientale
"L'ambiente e l'alimentazione:
micotossine un pericolo invisibile

Pescara, 17 Marzo 2005

¹⁾ Istituto di Scienze degli Alimenti e della Nutrizione, Fac. Agraria UCSC, Piacenza

²⁾ Istituto di Entomologia e Patologia vegetale, Fac. Agraria UCSC, Piacenza



MICOTOSSINE: AGRICOLTURA!!!

- **Inizio agricoltura, coltivazione dei cereali, Mesopotamia: 5-6.000 A.C.**
- **Dinamica delle civiltà: nel Medio Oriente, Yucatan funzione della fertilità dei suoli**
- **Civiltà Egizia da 4.000 anni A.C.: terreni a fertilità rinnovabile**
- **Popolazioni stanziali legate all'agricoltura**



ANTICO TESTAMENTO

Piaghe d'Egitto – (ES. 7, 14-13,16 - 1250-1300 a.C.)

- acqua mutata in sangue
- invasione di rane, - zanzare, - mosche velenose
- *pestilenza fra il bestiame*
- *pustole/piaghe*
- grandine, locuste, tenebre
- *morte dei primogeniti degli egiziani*
(probabile inalazione di *Stachybotris*)



Micotossine

Un problema
vecchio quanto
l'agricoltura?



Anatura (Arte rupestre, Val Camonica)

Autunno 943 d.C., regione Limoges

Strana malattia:

convulsioni, dolori lancinanti
alle estremità e vaste lesioni
cutanee, febbre alta,
bruciore insopportabile

CASI PIÙ GRAVI

gangrena
morte se non si
amputava l'arto colpito

CASI MENO GRAVI

decorso in modo subacuto

=====

(*cause contaminazioni da
ergotamina
da Segale cornuta*)

**“Mal des ardents” in Francia
“Fuoco di S. Antonio” o
“Ignis Sacer” in Italia**

**Ordine degli Antoniani del Delfinato
S. Antonio Patrono protettore**

- *“Fuoco di S. Antonio” è anche attribuita all’Herpes zoster;*
- *Denominazione comune deriva da una similitudine della sintomatologia principale, l'intenso bruciore della zona del corpo interessata.*





"I mendicanti" - Peter Brugel il Vecchio (ca 1525-1569)
(CAST, 2003)



**L'Europa ha sofferto
di ricorrenti situazioni
di depressione
demografica fino al
secolo scorso**

**Particolarmente
gravi quelle che
hanno
caratterizzato il
periodo che va dal
1350 al fine al 1490**



POPOLAZIONE RESIDENTE ED INCIDENZA DI EPIDEMIE IN ITALIA ED EUROPA NORD-OCCIDENTALE DAL 1351 AL 1499

(McEvedy *et al.*, 1978; Biraben, 1978; cit. da Matossian M.A.K. (1989))

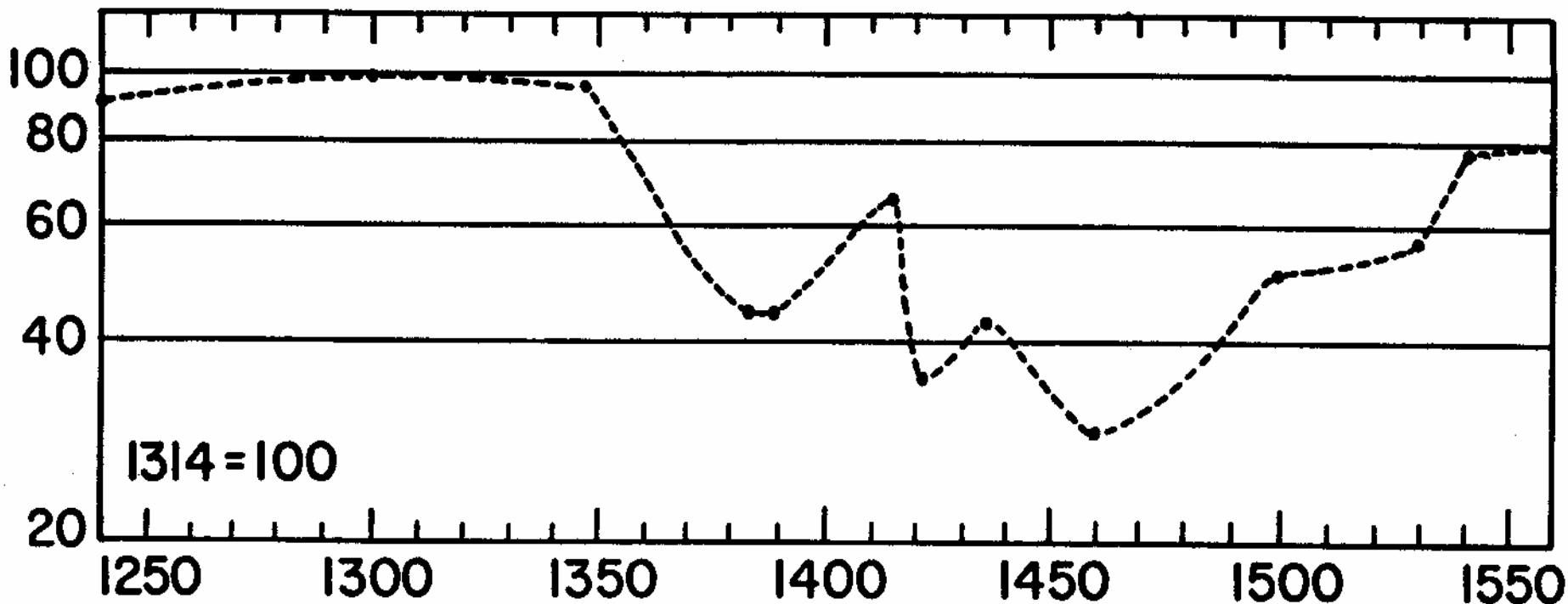
Popolazione stimata (milioni)			Numero di epidemie		
Epoca	Italia	Europa N-O	Epoca	Italia	Europa N-O
1400	7	26.75	1351- 1430	235	625
1500	10	23.40	1431- 1499	220	710

1) Isole britanniche, Francia, Paesi Bassi, Germania, Austria, Boemia, Svizzera
N.B. - Irlanda praticamente indenne dalle epidemie. Alto consumo di latticini??



L'indice della popolazione della Normandia orientale ha un andamento drammatico a partire da metà del 1300 al 1550

(Matossian M.K., 1989)

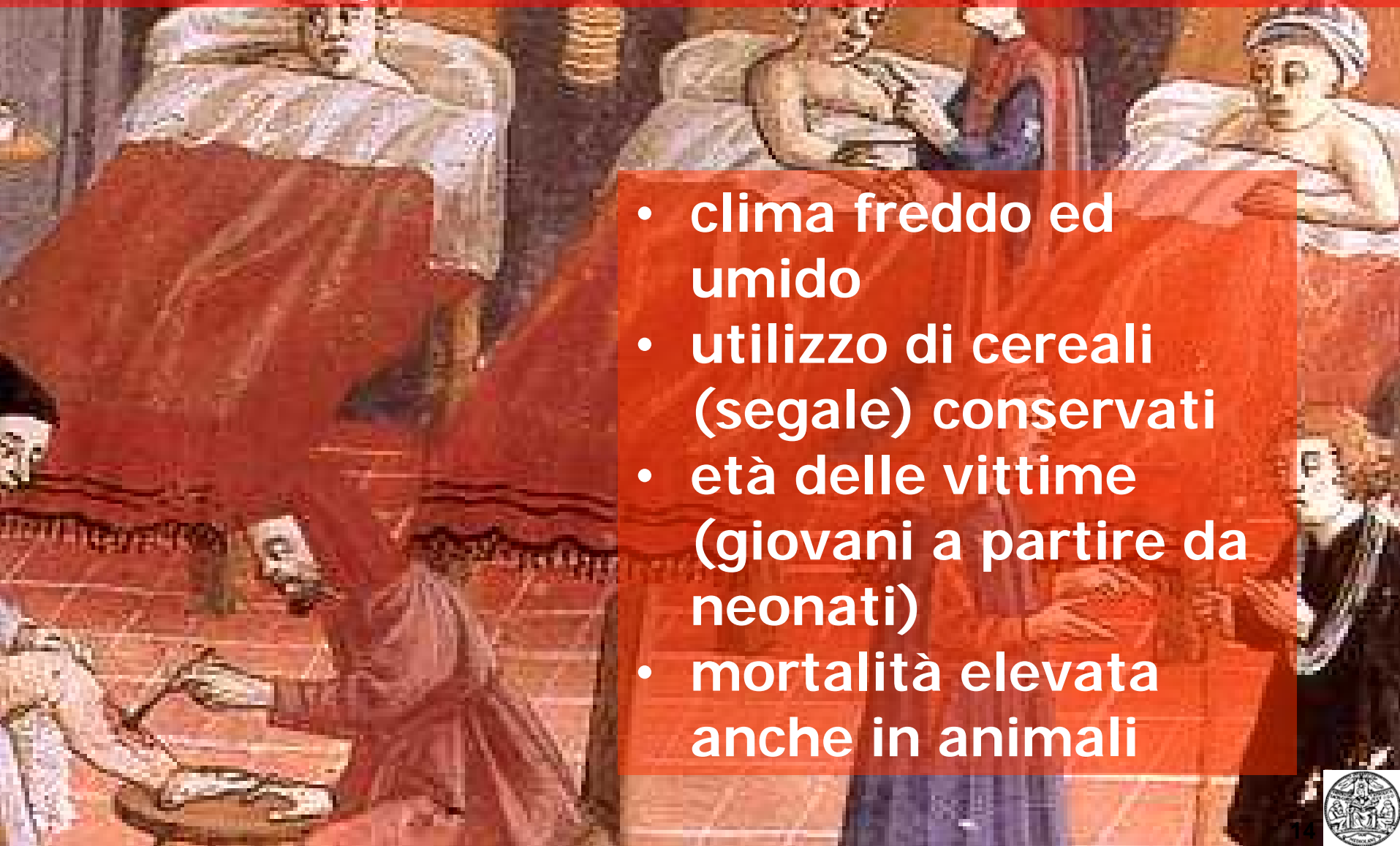


**Nei due anni precedenti
la pandemia del 1348,
il clima é stato straordinariamente
piovoso ed umido in tutta l'Europa
ed i raccolti di cattiva qualità
Mutamenti climatici?**



Notizie storiche evidenziano una notevole associazione fra manifestazioni epidemiche di "peste" ed alcune variabili:

- clima freddo ed umido
- utilizzo di cereali (segale) conservati
- età delle vittime (giovani a partire da neonati)
- mortalità elevata anche in animali





Inverni e
primavera
freddi

Accuse di stregoneria
(Consumo segale - Ergotismo)

(Depressione fertilità)

Depressione
demografica



EPIDEMIE: fattori predisponenti

Andamenti climatici: umido e freddo

Tipologia di alimenti: cereali, segale
e non solo



Manifestazioni epidemiche e variazioni nella composizione della dieta dal 1300 al 1500

(Matossian M.K., 1989)

	% di frumento/cereali
1300-1350	30,8
1350-1400	51,5
1400-1450	66,0
1450-1500	78,8



TRE ONDATE DI GLOBALIZZAZIONE

ultimi 500 anni

- rivoluzione geo-mercantile
- rivoluzione industriale
- rivoluzione info-telematica

(Quadrio Curzio, 2001)



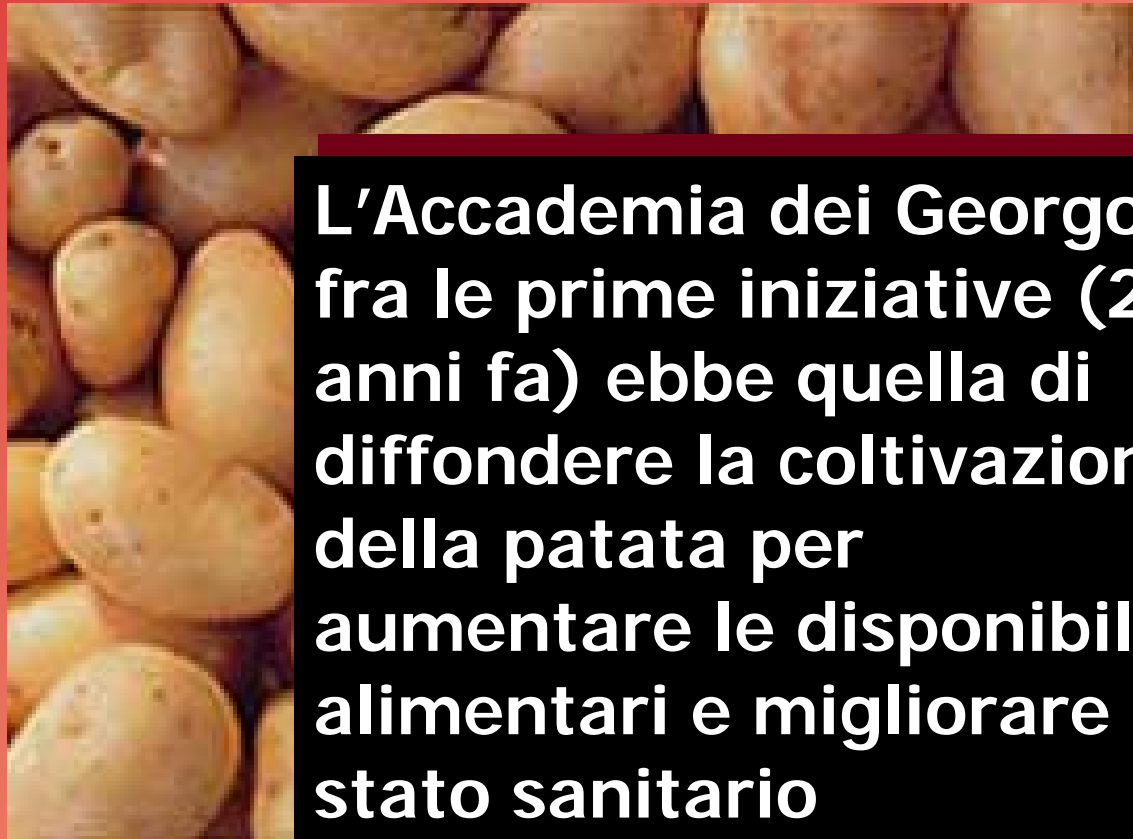
RIVOLUZIONE GEO-MERCANTILE (dal 1500 al 1750)

Nuove tecniche di navigazione (latitudine, ricerca per definizione longitudine):

- scoperta nuove terre;
- flussi nuove piante, animali, materie prime, mano d'opera;
- in Europa cambia il sistema produttivo agricolo (**patata**, *mais*, ecc.);
- lento miglioramento della situazione sanitaria ed alimentare



Nuovi alimenti



**L'Accademia dei Georgofili
fra le prime iniziative (250
anni fa) ebbe quella di
diffondere la coltivazione
della patata per
aumentare le disponibilità
alimentari e migliorare lo
stato sanitario**



Europa declino mortalità associato aumento consumo patata - Irlanda con dieta a base di latte e patata ottime condizioni sanitarie fino a grande carestia 1846-47. Un milione di morti.



1845 eruzione vulcano Hekla in Groenlandia modifica clima per 2-3 anni in Europa. Aumenta di nuovo mortalità soprattutto dei bambini e si riduce la fertilità



Nel 1897, in Russia mortalità infantile: 260 su 1000 nati, contro 156/1000 di Italia ed Inghilterra.

- Situazione migliorata poco prima della 1° guerra mondiale con diffusione del consumo della patata e riduzione consumo cereali si ebbe anche diminuzione della mortalità da ergotismo
- Ergotismo associato ad ATA

Prevenzione alimentare solo per militari con cereali di ottima qualità conservati secchi



Il Ministero della Salute Sovietico
nel 1943 descrive
l'aleuchia tossica alimentare (ATA)
prodotta da *fusariotossina T-2*

BIOSUBSTRATI: *riso, segale,
frumento, mais bianco,
orzo, mais giallo, miglio*

*Patate
non danno problemi!!!*



**Sintomi simili a pellagra (mais-polenta?):
dermatiti, diarrea, disturbi mentali,
morte**

**Ma anche:
ulcerazioni in gola e
manifestazioni emorragiche**

**Depressione sistema immunitario:
soppressione linfociti B,
neutrofili e linfociti T**

**Confusione
con malattie infettive
di origine microbica o virale**



**La demografica storica
evidenzia che l'allungamento della vita
ed
un buono stato di salute delle popolazioni,
anche nei paesi industrializzati,
sono un fatto recente,
molto recente caratteristico degli ultimi
decenni (Matossian, 1989)**



MICOTOSSINE

Killer silenziosi

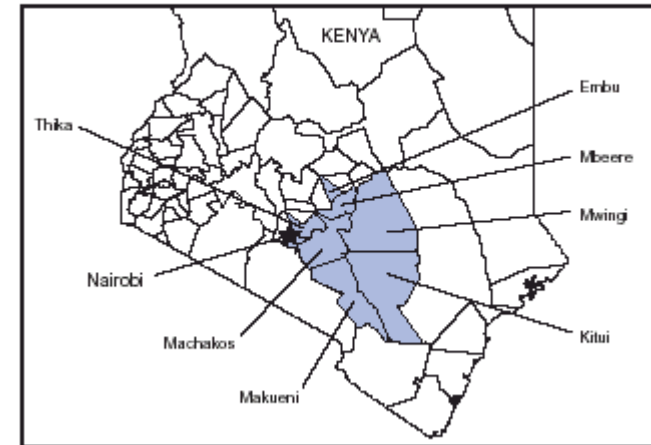


MICOTOSSINE

Altri episodi clamorosi recenti

- **Episodi da AF acuti India, Africa**
- **Episodi da FB₁ in Africa ed Asia**
- **Nefropatia cronica Balcanica OA**





Maggio, 2004 - KENYA

distretti: Kitui, Thika, Embu, Machakos Mbeere

- manifestazioni cliniche: occhi gialli, addome ingrandito, arti gonfi, nausea, vomito e piressia;
- 323 casi
- 119 morti
- 7 ricoveri
- mais contaminato oltre 20 ppb AFB₁



Micotossine

Un problema estremamente attuale

IL MATTINO

NAPOLI

e-mail: cronaca@ilmattino.it fax: 0817947225

GIOVEDÌ 14 OTTOBRE 2004

FARMACIA GIANGRIECO

- OMEOPATIA
- PREPARAZIONI GALENICHE
- ERBORISTERIA

Via Nuova Poggioreale 45 B/C
Tel. 081.261327 - Fax 081.5534624 NAPOLI
giangrieco2002@libero.it

OGGI	PREVISIONI METEO	DOMANI	NOTIZIE UTILI	I NUMERI
Chiarite ed innuvolamenti. Venti deboli o moderati occidentali. Mare generalmente mosso.	<div><div>MIN 14</div><div>MAX 23</div></div> <p>Aumento della nuvolosità con piogge e temporali. Venti moderati da Sud-Ovest. Mare mosso o molto mosso.</p>	<div><div>MIN 16</div><div>MAX 22</div></div> <p>Domani, come tutti i giorni dispari, divieto di circolazione dalle ore 8,30 alle 18,30 per le vetture non catalitiche in osservanza dell'ordinanza anti-inquinamento dell'assessorato comunale alla mobilità.</p>		Tre linee telefoniche a disposizione degli utenti Napoletanagas: 800.010.066 (informazioni), 800.553.000 (segnalazione guasti e dispersioni), 800.900.133 (autolettura consumi).
MIDITÀ giorno 60 % notte 80 %	UMIDITÀ giorno 75 % notte 100 %			

Rilevate sostanze cancerogene sui prodotti importati da Turchia, Brasile e Costa d'Avorio

Cereali contaminati nel porto

Sequestrati carichi di mais con micotossine. Allarme anche per caffè e frutta secca

Da "Il Mattino" di Napoli del 14.10.2004



Micotossine

Un problema estremamente attuale



CRONACHE del 29.10.2004



Al bando la paprika in Ungheria: contiene tossine

Allarmanti i livelli di aflatoxina nella spezia base della cucina ungherese.

Produzione locale mischiata con polvere dai tropici

BUDAPEST - Al bando la spezia più usata dalla cucina nazionale. La decisione del governo ungherese rischia di stravolgere il menù tradizionale ungherese. Niente più goulash. La causa di tutto si chiama **aflatoxina** ed è **una tossina** da muffa che può potenzialmente **danneggiare il fegato** umano ed il sistema immunitario e può addirittura provocare il cancro. Controlli condotti dal governo hanno rilevato nella paprika pronta per essere commercializzata **livelli della sostanza del 20-25% superiori rispetto a quelli consentiti**.

PAPRIKA IMPORTATA - Ma la presenza nella paprika della tossina rivela anche un'altra realtà. «**La aflotoxina è contenuta solo nella paprika che proviene dai tropici** e ciò significa che i produttori interni della spezia hanno mischiato le sostanze, imbrogliando così i clienti», ha spiegato il ministro Racz. **L'importazione di paprika da paesi latino americani è vietata dalla legge**, ma probabilmente, data la scarsità della raccolta dello scorso anno, molti produttori ungheresi hanno deciso di rimboccare la loro scarsa produzione. **Ma l'aflotoxina ha rivelato l'inganno.**



MICOTOSSINE PROBLEMA NUOVO IN ITALIA?

Casi da noi rilevati negli animali allevati

- Anni 60' fine : tacchini / arachide AFB₁
- Anni 70' : suini / mais – zearalenone; DON
- Anni 70': vitelloni / necrosi coda – T₂
- Episodi : LEM – fumonisine
- Varie: tricoteceni, DON, Ocratossina A, ecc.
- AFB₁ AFM₁ : episodi rari fino al 2003
- AFB₁- AFM₁: 2003 mais/latte grave contaminazione.
- AFB₁- AFM₁: 2004 mais/latte episodico??



PROBLEMA CHE VIENE DA LONTANO!!

- Problema del quale, solo in via recente, si è preso coscienza
- Anni '60 - approccio scientifico – “Turkey X disease” (Blount, W.P., *Turkeys*, 9, 52 (1961))



MICOTOSSINE: PERCHÉ PROBLEMA?

- **Micotossine negli alimenti e nell'ambiente associabili a malattie specifiche od a maggiore facilità a contrarre affezioni**
- **Micotossine in cerca di malattia!!**
- **Malattie in cerca di micotossine!!**



MICOTOSSINE: EFFETTI

(ingestione, inalazione, contatto)

- **Citotossico, teratogeno, cancerogeno, danni al DNA**
- **Epato – nefro - enterotossico**
- **Dermatossico, emorragico**
- **Estrogenosimile**
- **Neurotossico, ecc.**
- **Immunosoppressore**



MICOTOSSINE: DIFESE?

- Organismo animale poche; meccanismi immunitari inesistenti od inefficaci;
- *Biotrasformazioni*;
- Diversa sensibilità di specie ed in funzione del momento fisiologico;
- Adattamento alle micotossine poco noto (esperienza biologica breve??), ceppi polli resistenti AFB₁;
- Barriere di specie (es. ruminanti)



Micotossine

Cosa sono?

Le **Micotossine** sono metaboliti secondari prodotti da funghi appartenenti ai generi *Aspergillus*, *Pennicilium* e *Fusarium* etc. che determinano effetti indesiderati quando animali o l'uomo vi sono esposti

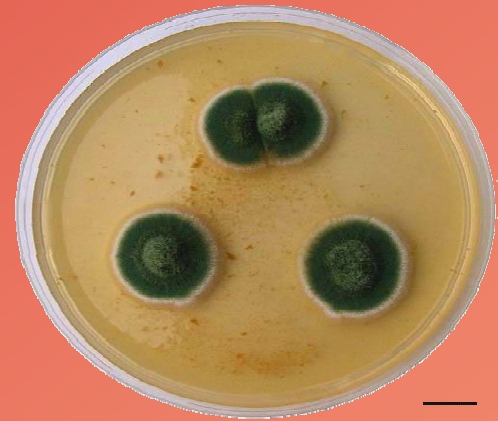


**LA FACCIA BUONA
DELLE MUFFE....**



Antibiotici

.....E QUELLA CATTIVA



Micotossine



MICOTOSSINE: DOVE?

- CEREALI: segale, mais, orzo, frumento, riso, miglio, ecc.; derivati fermentati;
- FRUTTA: pistacchi, fichi secchi, arachidi, mandorle, uva, mele, ecc.; es.: succhi, vino, ecc.;
- ALTRI VEGETALI: caffè, cacao, erbe infusionali, spezie, foraggi, ecc.
- PRODOTTI ANIMALI: latte e latticini, carni suine e derivati (anche latte umano)



Micotossine

La loro pericolosità REALE è certamente superiore alla pericolosità PERCEPITA dai consumatori

Classifica dei rischi di origine alimentare	
Percezione del rischio	Rischio reale
OGM	Errori alimentari
Pesticidi	Tossine batteriche
Additivi	Micotossine
Errori alimentari	Pesticidi
Tossine batteriche	Additivi
Micotossine	OGM?



INTERESSE DEL MONDO SCIENTIFICO



MICOTOSSINE

Interesse dei governi: limiti legali nel mondo

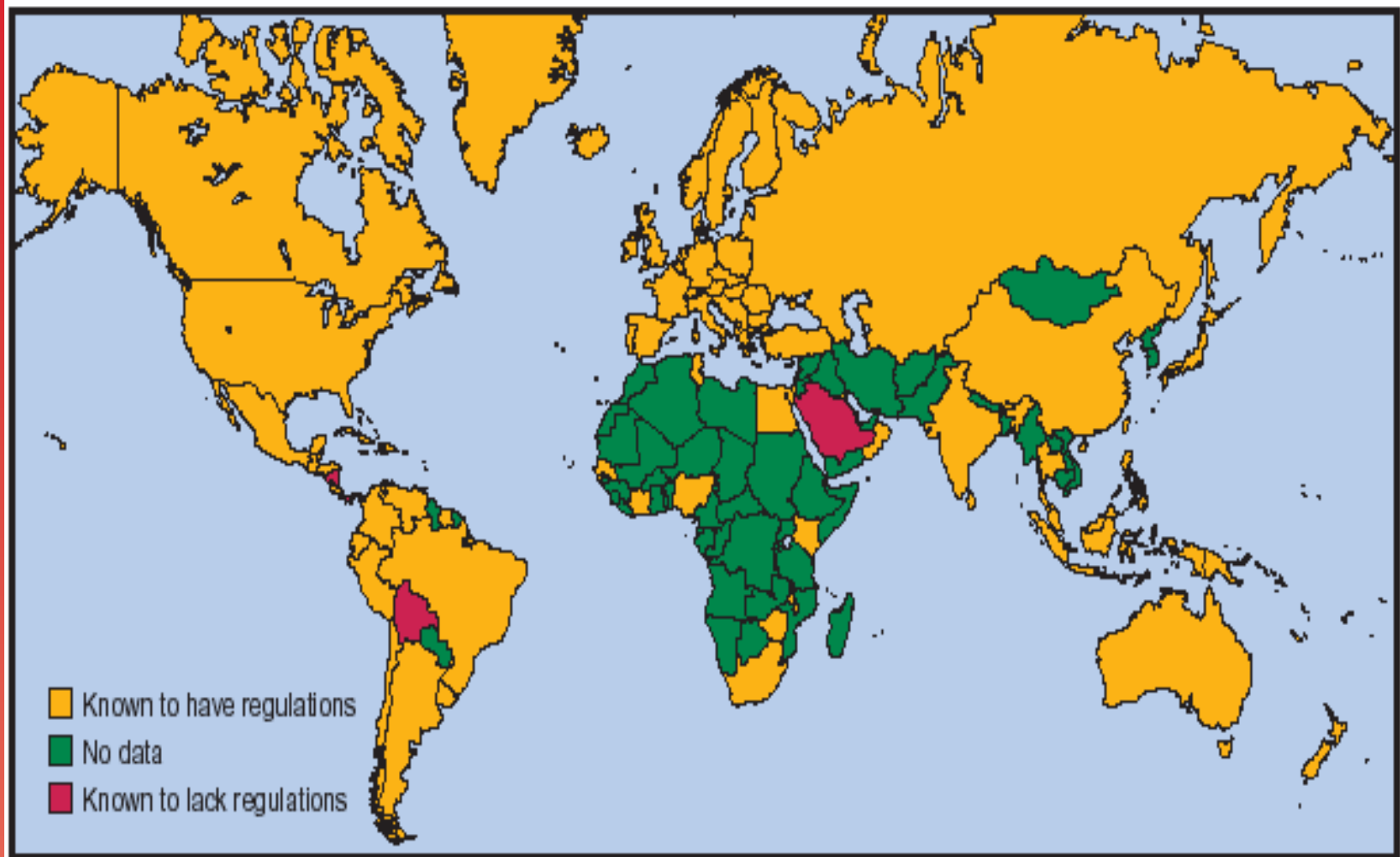


Figure 8.1. Countries known to regulate mycotoxins in food and feed (yellow), those where it is unknown whether regulations exist (green), and nations known to have no specific regulations (red) (Food and Agriculture Organization 1997).



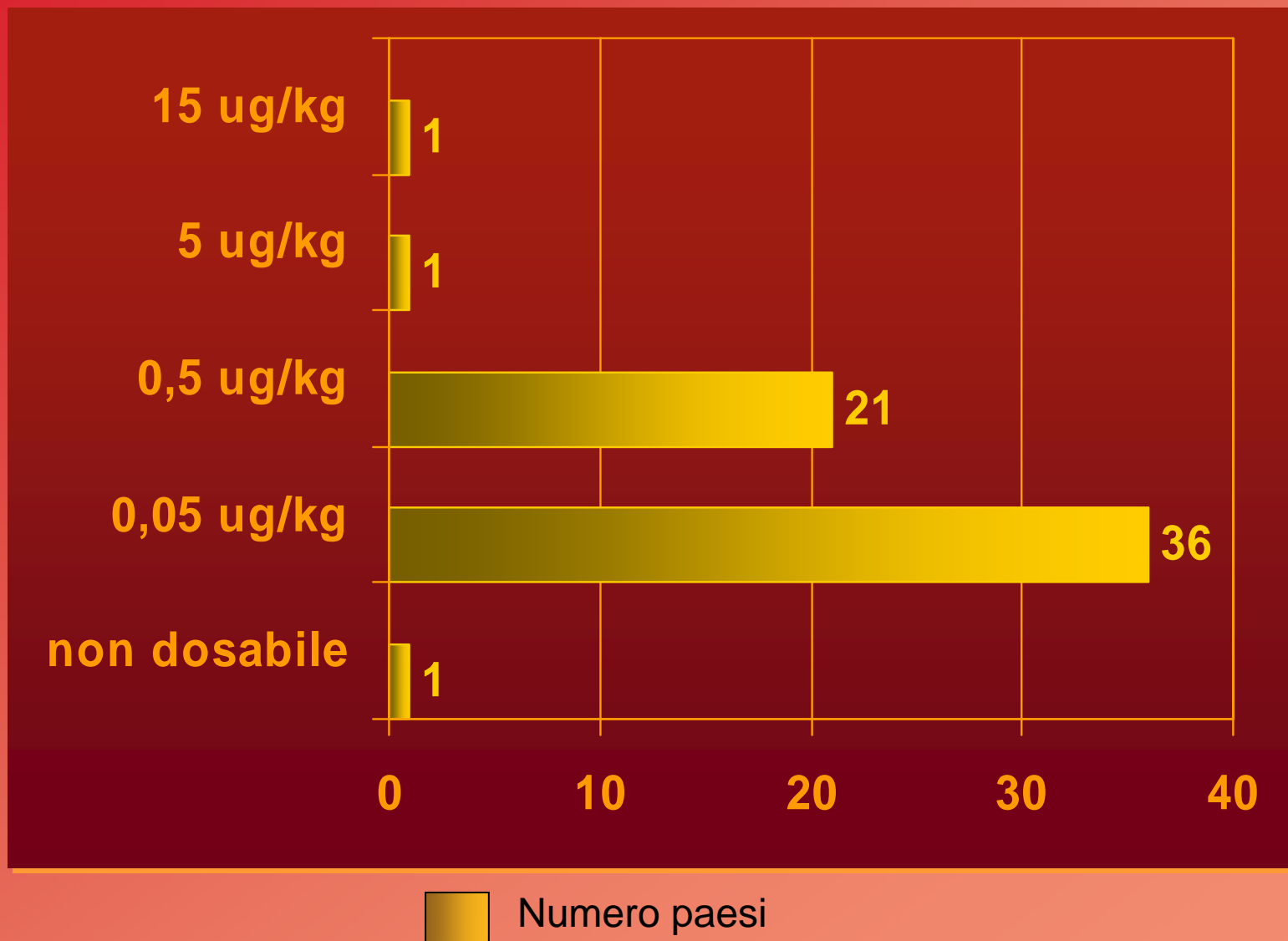
Regolamentazione sulle micotossine negli alimenti per l'uomo e per gli animali (van Egmond & Junger, 2004)

- 2002 - 100 paesi hanno regolamentazione
- Micotossine sottoposte a regolamentazione: **aflatossine (B₁ – M₁), OA, FB₁, FB₂, ZEA**, tricoteceni, DON, diacetossiscirpenolo, T-2, HT-2, ac. agarico, alcaloidi ergotici, patulina, fomopsina, sterigmatocistina)
- 90% della popolazione mondiale è coinvolta
- Aumento del 30% dal 1995 paesi con norme



LIMITI PER AFM₁ IN LATTE DI 60 PAESI (2002)

(van Egmond, M.A. Jonker, 2004)



JEFCA 2001

Valutazione del rischio delle derivato dai due differenti livelli di AFM₁ (0,05 e 0,5 µg/kg)

“The calculation showed that, with worst case assumption, projected risk for liver cancer attributable to use of the proposed maximum levels of aflatoxin M₁ of 0,05 e 0,5 µg/kg are very small, and there is no significant health benefit from reducing a 0,5 µg/kg limit to 0,05 µg/kg .”

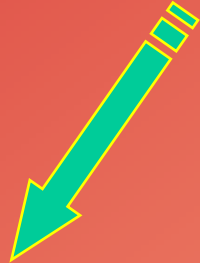


LE MICOTOSSINE NELLA FILIERA ALIMENTARE UMANA

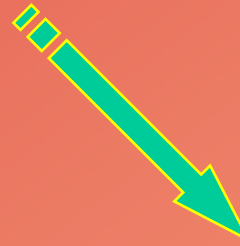
come entrano?



CONTAMINAZIONE



DIRETTA



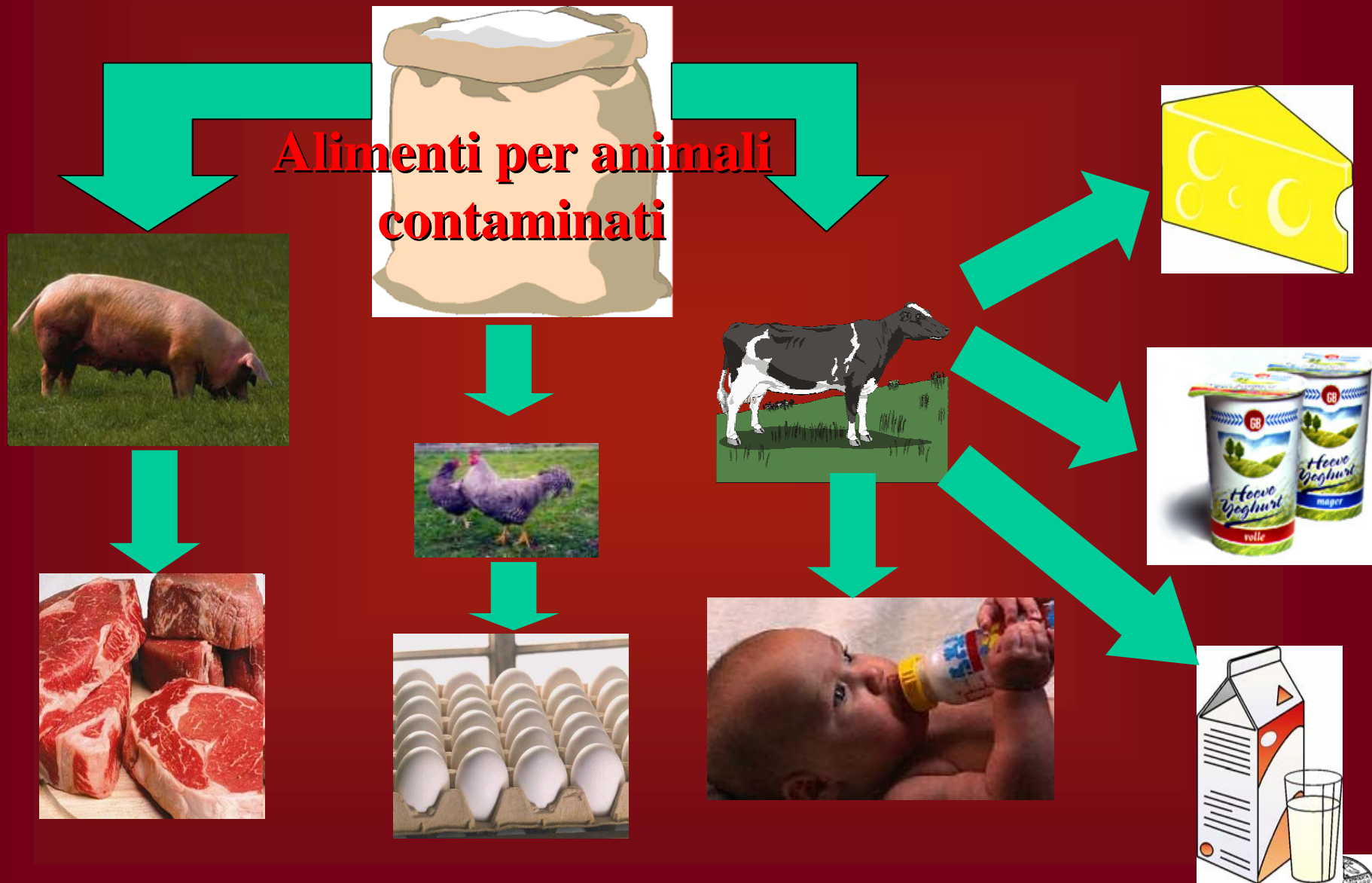
INDIRETTA



CONTAMINAZIONE DIRETTA



CONTAMINAZIONE INDIRECTA



Micotossine

Possibili punti critici per la contaminazione delle granaglie

- Colture in campo
- Raccolta
- Conservazione e immagazzinamento
- Trasporto
- Miscelazione
- Distribuzione
- Immagazzinamento
- Uso finale



Micotossine

Cosa causano?

- Le sindromi tossiche causate dalle micotossine sono indicate come *micotossicosi*
- Gli effetti tossici sono variabili, e dipendono da:
 - Livello d'ingestione
 - Durata dell'esposizione
 - Specie animale, età, sesso e stato fisiologico
 - Eventuali sinergismi tossici tra micotossine simultaneamente presenti



MICOTOSSICOSI UMANE

**NUMEROSI STUDI SCIENTIFICI HANNO DIMOSTRATO
IL COINVOLGIMENTO DI MICOTOSSINE
NELL'INSORGENZA DI ALCUNE MALATTIE**

TUTTAVIA

**IN MANCANZA DI UNA DIRETTA ED INEQUIVOCABILE
RELAZIONE DI CAUSA-EFFETTO, E' CORRETTO
PARLARE DI**

SOSPETTE MICOTOSSICOSI UMANE



SOSPETTE MICOTOSSICOSI UMANE

MALATTIA	ALIMENTO	AGENTE EZIOLOGICO	TOSSINA
Aleukia tossica alimentare	Cereali	<i>Fusarium spp.</i>	Tricoteceni
Nefropatia dei Balcani e nefropatia cronica interstiziale	Cereali	<i>Penicillium</i>	OTA
Beriberi cardiaco	Riso	<i>Aspergillus e Penicillium spp.</i>	Citreoviridina
Ergotismo	Segale, cereali	<i>Claviceps purpurea</i>	Alcaloidi dell'ergotismo
Tumori esofagei	Mais	<i>Fusarium verticillioides</i>	FB₁
Epatocarcinoma (aflatossicosi acuta)	Cereali, arachidi	<i>Aspergillus flavus e parasiticus</i>	AFB ₁
Malattia di Kashin-Beck	Cereali	<i>Fusarium spp.</i>	Tricoteceni
Kwashiorkor	Cereali	<i>Aspergillus flavus A. parasiticus</i>	AFB ₁
Onyalai	Miglio	<i>Phoma sorghina</i>	Indefinito
Sindrome di Reye	Cereali	<i>Aspergillus</i>	AFB ₁
Cancro ai testicoli	Vari	<i>Penicillium</i>	OTA
Difetti al tubo neurale	Mais	<i>Fusarium verticillioides</i>	FB ₁



Micotossine di maggiore interesse:

aflatossine, ocratossina A, fumonisine, tricoteceni, zearalenoni, patulina, alcaloidi ergotici

Micotossine emergenti:

- da *Alternaria* (alternariolo, ac. tenuazonico, ecc.)
- da *Fusarium* (moniliformina, ac. fusarico, ecc.)
- da *Aspergillus* (sterigmatocistina, gliotossine, ecc.)



- Difficile valutare la dose tossica della singola micotossina
- “Gli alimenti naturalmente contaminati da AFB₁ danno effetti tossici maggiori della dose equivalente in purezza (Applebaum et al., 1982)
- Es. Ac. penicillico e citrinina singolarmente innocui, associati letali 100% (Lillehoj e Ceigler, 1975)
- Alimenti contaminati da una costellazione di micotossine in genere
- EFFETTI ASSOCIATIVI!!!!!!!



Micotossine

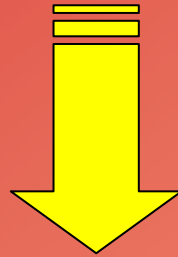
Quali sono i loro effetti sugli animali?

- Riduzione delle performance produttive e riproduttive
- Rifiuto dell'alimento
- Aumento della mortalità
- Aumento della morbidità
- Immunodepressione (ridotta efficacia delle vaccinazioni)



EFFETTO IMMUNODEPRESSIVO

**LE MICOTOSSINE INTERFERISCONO CON I
PROCESSI IMMUNITARI**



**INCREMENTO DELLA SUSCETTIBILITA' UMANA ED
ANIMALE
ALL'AZIONE PATOGENA DI AGENTI INFETTIVI**



Micotossine



Quali sono i loro effetti?

Perdite economiche

- Negli USA da 418 a 1.666 milioni di dollari/anno
- La FAO stima in svariati miliardi \$/anno le perdite dovute alle contaminazioni da MICOTOSSINE
- Circa il 25% del raccolto mondiale di cereali risulta contaminato da MICOTOSSINE
- Le perdite si manifestano nell'intera filiera alimentare, dalla produzione di cereali e alimenti per animali fino alla loro lavorazione e distribuzione, includendo le perdite negli allevamenti
- Esclusi costi sanitari per uomo



ASPETTI ETICI - NUOVE BARRIERE COMMERCIALI

- What price precaution? (Tsuneiro Otsuki et. al, 2001)
- Riduzione 10% limite AF per arachide in Europa riduce import da Africa dell'11%
- L'adozione dei nuovi limiti EU per AF (4 ppb totali) rispetto ai limiti del Codex (15 ppb totali) riduce flusso commerciale del 63%. Perdita di esportazione dell'Africa di 720 miliardi di US\$ (dati rif. 1998)



ASPETTO ETICO

- Livelli sempre più restrittivi sono fattore di sicurezza reale?
- Kofi Annan (2001): *“la Banca Mondiale ha calcolato che questi (limiti UE) possono salvare la vita di un cittadino dell’U.E. ogni due anni. Ma escludendo dalla commercializzazione cereali, frutta secca, nocciole/noci per 670.000 milioni di dollari si getta in una situazione di povertà molte migliaia di africani, che soffriranno di morte precoce per malnutrizione e malattie endemiche”.*



Cosa fare?

Solo una visione globale della filiera, che coinvolga competenze di tipo agronomico, climatologico, fitopatologico, entomologico, chimico, molecolare, zootecnico, nutrizionale a livello animale e dell'uomo, medico ed ingegneristico, può consentire un approccio gestionale sistemico per prevenire e controllare



AFLARID Progetto MiPAF

“programma di ricerca per la riduzione della contaminazione da aflatossine nel latte e derivati si propone di mettere a punto un Sistema di Supporto alle Decisioni (SSD) per gestire la filiera maidicola/lattiero-casearia”



III Conferenza Regionale Ambientale L'ambiente e l'alimentazione: micotossine un pericolo invisibile

- **GRAZIE DELL'ATTENZIONE**
- ***GRAZIE DELL'INVITO***
- **Gianfranco Piva e-mail**
gianfranco.piva@unicatt.it
- **Paola Battilani e-mail**
paola.battilani@unicatt.it
- **Pietri Amedeo e-mail**
amedeo.pietri@unicatt.it

