

Progetto CISAS: ecosistema e salute umana

Fabrizio Bianchi, Liliana Cori, Francesca Gorini

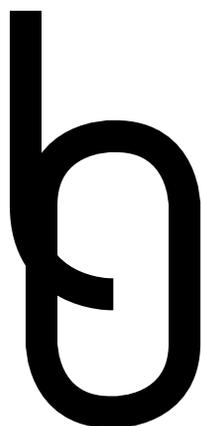
CISAS è un progetto multi e interdisciplinare all'interno di una complessa azione di ricerca scientifica volta alla comprensione dei fenomeni di inquinamento ambientale e del loro impatto sull'ecosistema e sulla salute umana, finalizzato all'avanzamento della conoscenza e al trasferimento dei risultati in questi campi

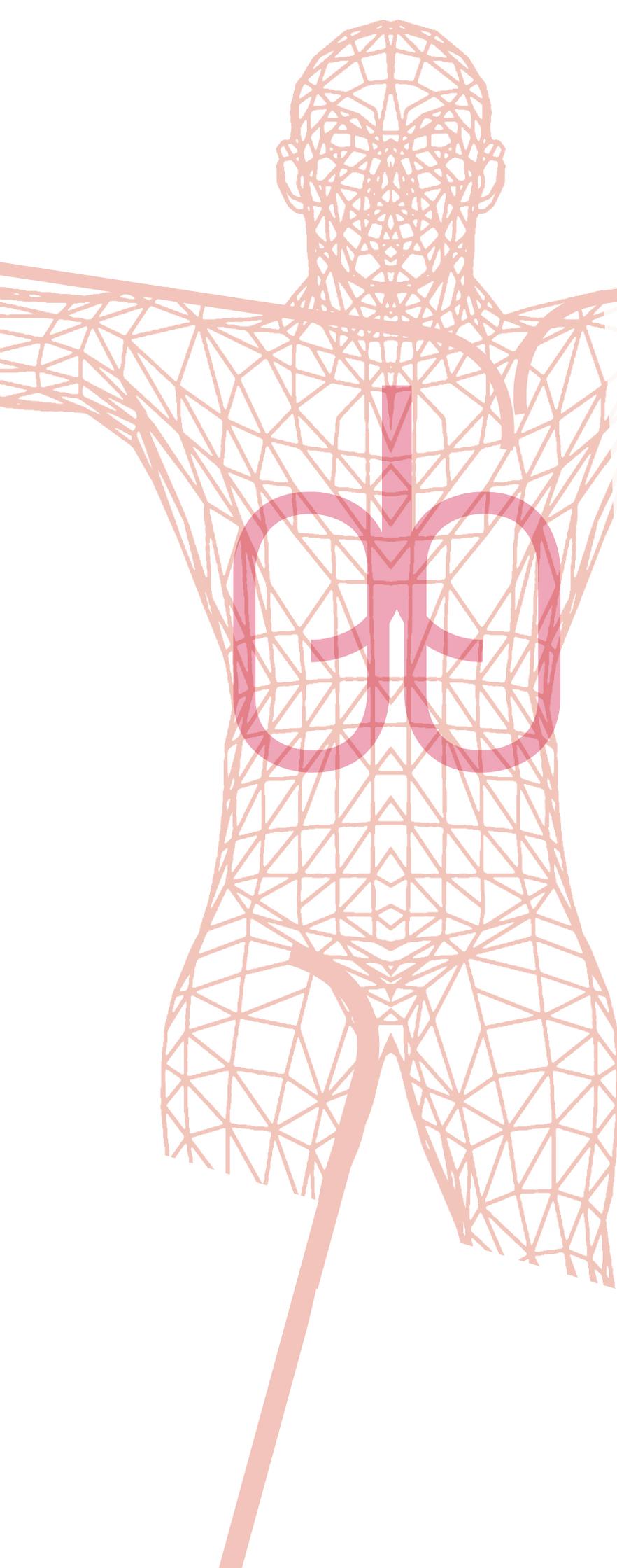
La ricerca in tema di ambiente e salute ha un'importanza strategica per la società contemporanea alla luce del ritmo sempre più rapido dei cambiamenti ambientali e delle conseguenti minacce per la salute umana. Tale ambito rappresenta un elemento prioritario per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) impegnata ad adempiere al proprio mandato, tramite linee guida e raccomandazioni basate sull'evidenza, indirizzate allo sviluppo di ambienti sani, al benessere e al rafforzamento della resilienza delle comunità agli impatti ambientali sulla salute. Per stabilire un ordine di priorità di intervento e massimizzare i benefici per la società la ricerca in ambiente e salute dovrebbe seguire criteri condivisi, e a tale proposito l'OMS ha recentemente aggiornato l'agenda in una conferenza a Cascais, in Portogallo, alla quale hanno partecipato molti ricercatori esperti su ambiente e salute¹.

I pilastri rimangono la rilevanza per la salute pubblica (gravità dell'impatto sulla salute, livelli di esposizione, variabilità degli effetti); il potenziale dell'azione politica (possibilità di azioni correttive, fattibilità); il contenuto innovativo (produzione di nuove conoscenze o affinamento delle conoscenze esistenti). In particolare, il Centro europeo per l'ambiente e la salute dell'OMS, con sede a Bonn, assume funzioni di interfaccia tra scienza e politica per gli Stati membri allo scopo di sostenere l'uso delle evidenze scientifiche nella consulenza politica. In base al programma Salute 2020, che si pone come obiettivo il miglioramento della salute per tutti e la riduzione delle disuguaglianze attraverso una migliore leadership e *governance* per la salute, l'Ufficio Regionale dell'OMS supporta i Paesi della Regione

Europea, mettendo in risalto la necessità di sviluppare risorse e resilienza all'interno delle comunità, potenziare la crescita individuale e di gruppo (*empowerment*) e creare ambienti favorevoli, oltre che rafforzare il ruolo dei servizi di sanità pubblica e del sistema sanitario². Più recentemente, il lavoro dell'OMS è stato anche guidato dall'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile, un programma d'azione per le persone, il pianeta e la prosperità, sottoscritto nel settembre 2015 dai governi dei 193 Paesi membri delle Nazioni Unite, che ingloba 17 Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile - Sustainable Development Goals (SDGs). Gli SDGs comprendono, tra gli altri, la promozione di azioni per combattere il cambiamento climatico, la conservazione e l'uso sostenibile degli oceani, dei mari e dell'ecosistema marino; la protezione ed il ripristino di un uso sostenibile dell'ecosistema terrestre; la protezione della salute³. Gli SDG hanno bisogno di un approccio multisettoriale che includa le istituzioni di ricerca, i responsabili politici ed i portatori di interessi. In questo contesto, occorre anche considerare che la ricerca in tema di ambiente-salute si sta indirizzando verso un approccio olistico, in cui sono presi in considerazione anche i determinanti distali di salute, ossia i fattori più lontani agli esiti di salute nella catena causale, che agiscono attraverso una o più cause intermedie, e che considera in maniera complessiva il contesto espositivo delle popolazioni e gli ecosistemi nella loro totalità.

Il panorama sopra tratteggiato è arricchito dalle molte iniziative e opportunità di ricerca e sviluppo tecnologico promosse dalla Commissione europea, in primo luogo quelle della filiera Horizon 2020





della Direzione Generale (DG) per la Ricerca e l'Innovazione, i bandi LIFE della DG Ambiente e HEALTH della DG Salute e tutela dei consumatori. Le crescenti preoccupazioni pubbliche derivanti dall'impatto dei determinanti ambientali sulla salute dell'uomo e la conseguente necessità di fornire solide evidenze scientifiche per la formulazione di nuove raccomandazioni e linee guida, hanno indotto l'Unione Europea a supportare con finanziamenti progressivamente maggiori la ricerca in tema di ambiente e salute. A partire dal 1998 con il Quinto Programma Quadro e successivamente con il Sesto (2002-2006) ed il Settimo (2007-2013), sono stati finanziati circa 365 progetti di ricerca su ambiente e salute per un totale di oltre 1 miliardo di euro. Nei primi due anni Horizon 2020 ha finanziato quaranta progetti di collaborazione nell'ambito delle seguenti aree tematiche: esposizione alle sostanze chimiche, aria pulita e ambienti urbani sostenibili, esposizioni lungo il corso della vita ed impatti sulla salute, prevenzione e promozione della salute. Nel gennaio 2017 ha avuto inizio HBM4EU, un programma congiunto di biomoni-



Nell'ambito del progetto CISAS sono in corso tre studi nei SIN, per valutare lo stato di compromissione di aria, acqua e suolo

toraggio umano a cui partecipano 26 Paesi unitamente alla Commissione Europea, con l'obiettivo di utilizzare dati di biomonitoraggio per una migliore comprensione dell'esposizione della popolazione europea alle sostanze chimiche e degli impatti associati sulla salute, e un uso appropriato nella valutazione del rischio chimico⁴. I recenti avanzamenti scientifici e tecnologici nei settori della biologia molecolare e della caratterizzazione dell'esposoma sono ritenuti elementi fondamentali nel guidare il cambiamento della ricerca su ambiente e salute da una nozione – ormai datata - “unica esposizione-unica malattia” ad un approccio olistico in grado di considerare esposizioni multiple a fattori ambientali e esiti diversificati di salute. Vi sono poi le moltissime attività promosse dai Paesi membri, che in vario modo contribuiscono alla crescita delle conoscenze su ambiente e salute in ambito europeo e delle relative collaborazioni internazionali. Anche in Italia le attività di

ricerca in campo ambiente e salute sono numerose e diversi gruppi di ricerca italiani hanno contribuito e contribuiscono in modo significativo a livello internazionale oltretutto nazionale.

Già il piano d'azione europeo per l'ambiente e la salute 2004-2010, varato dall'Unione Europea nel 2004, mirava a ridurre il rischio di malattie provocate dall'inquinamento ambientale⁵. Con lo scopo di sviluppare un sistema comunitario, il piano individuava 13 azioni che comprendevano iniziative per una migliore comprensione del rapporto tra ambiente e salute e per individuare le vie attraverso le quali l'esposizione ambientale provoca effetti epidemiologici. Le azioni 9-13, in particolare, affrontavano rigorosamente la componente di governance, attraverso un miglioramento della comunicazione con lo sviluppo contestuale di attività di sensibilizzazione, comunicazione del rischio, formazione ed istruzione. In Italia, in anni recenti, sono state avviate numerose attività di studio su inquinamento e salute in grandi aree urbane e in aree industriali o ex-industriali, ed in particolare nei siti caratterizzati da grave degrado ambientale e definiti di interesse nazionale o regionale per le bonifiche (rispettivamente SIN e SIR). Il razionale comune di questi studi è la necessità di aumentare le conoscenze sull'impatto ambientale sulla salute di popolazioni e comunità residenti in tali aree.

Citiamo di seguito una esperienza in corso a guida CNR, denominata CISAS (Centro Internazionale di Studi avanzati su Ambiente, ecosistema e Salute umana), che ci pare condivida diverse priorità e criteri stabiliti a livello internazionale ed europeo (<http://www.cisas.cnr.it/>).

CISAS è uno studio multi-ed interdisciplinare strutturato secondo una complessa azione di ricerca finalizzata alla comprensione dei fenomeni di inquinamento ambientale e del loro impatto sull'ecosistema e sulla salute umana in siti contaminati.

In CISAS sono in corso tre studi su ambiente e salute nei SIN di Priolo e Milazzo (Regione Sicilia) e nel SIN di Crotone (Regione Calabria) per valutare il livello di inquinamento delle matrici ambientali, le

vie di contaminazione, i profili di esposizione delle comunità locali e l'associazione tra esposizione ad inquinanti specifici ed indicatori precoci di rischio pre-clinico di malattia. Ai soggetti arruolati nei tre studi campionari sarà somministrato un questionario con domande relative non solo ad abitudini alimentari, stile di vita, condizioni ambientali e socio-economiche, esposizioni occupazionali, storia medica e riproduttiva, ma anche a percezione del rischio e pericoli ambientali. Il progetto prevede inoltre l'attivazione di pacchetti formativi su ambiente-salute destinati agli operatori agenziali regionali e di comunicazione del rischio, unitamente alla comunicazione pubblica dei risultati, rivolta alle autorità, ai portatori di interessi, alle organizzazioni ambientaliste, ai comitati dei cittadini. Secondo l'OMS, le strategie di diffusione dovrebbero essere infatti parte integrante dei progetti di ricerca su ambiente e salute, e anche la collaborazione con le ONG è pensata come un meccanismo per rafforzare le strategie di comunicazione e di decisione basata su evidenze scientifiche. La formazione ed istruzione multi- ed interdisciplinare, se pure con grado e modalità diverse tra esperti del settore, responsabili politici, pubblico, possono contribuire a rendere la ricerca uno strumento più efficace per orientare le politiche su ambiente e salute¹. Nel corso del meeting organizzato nel 2017 in Portogallo dall'Ufficio Regionale per l'Europa dell'OMS, è stato riconosciuto che la ricerca su ambiente-salute è estremamente eterogenea, basandosi su studi descrittivi, in cui è riportata la distribuzione spaziale e temporale di malattie e di rischi noti per la salute, studi eziologici, che indagano l'associazione tra fattori di esposizione ed insorgenza di esiti di malattia, e studi di esplorazione in cui sono utilizzati i dati esistenti per proporre ipotesi sul ruolo di determinanti ambientali nella salute umana¹. In CISAS sono rappresentate tutte le tipologie di studio, in quanto che, sulla base dei risultati dello studio Sentieri su mortalità e ricoveri ospedalieri nella popolazione dei 3 SIN⁶, sono in corso di realizzazione studi epidemiologici *cross-sectional* finalizzati a valutare l'associazione tra esposizione ed esiti di



malattia in due passaggi consecutivi: il primo basato sulla residenza nei comuni all'interno dei SIN e in aree esterne di riferimento, il secondo basato sulla somministrazione di questionari e sulla misura individuale di biomarcatori di esposizione e di effetto precoce. In particolare, i tre studi eziologici di tipo campionario indagheranno l'associazione tra esposizione a contaminanti organici e aumento dei fattori di rischio, presenza di biomarcatori epatici e di carcinoma epatocellulare nel SIN di Priolo; associazione tra esposizione a metalli pesanti ed incremento del rischio di ipotiroidismo clinico e subclinico e indicatori precoci di cancro tiroideo nel SIN di Milazzo; associazione tra esposizione a metalli pesanti e alterazioni precoci di rischio cardiovascolare danno renale nel SIN di Crotona.

Sul versante ambientale CISAS prevede un programma di monitoraggio dei livelli di inquinanti indice nelle matrici ambientali aria, acqua, suolo e organismi marini e terrestri. Al monitoraggio ambientale è affiancato un biomonitoraggio di liquidi biologici (siero, plasma, urina) in soggetti reclutati in ciascun SIN e nelle aree di riferimento. L'approfondimento su determinanti ambientali e indicatori di malattia e sulle loro interazioni può anche contribuire alla costruzione di sistemi mirati di sorveglianza ambiente-salute, con l'obiettivo di fornire una corretta misura dei rischi e dare indicazioni per efficaci interventi di bonifica nelle aree ad alto rischio. Con CISAS sono dunque sviluppati altri tre aspetti caratterizzanti la ricerca su ambiente e salute: i) lo sviluppo di metodi e strumenti per lo studio dei processi chimico-fisici dei principali inquinanti

Oltre al monitoraggio ambientale il CISAS si prefigge anche un biomonitoraggio di liquidi biologici in soggetti reclutati in ciascun SIN

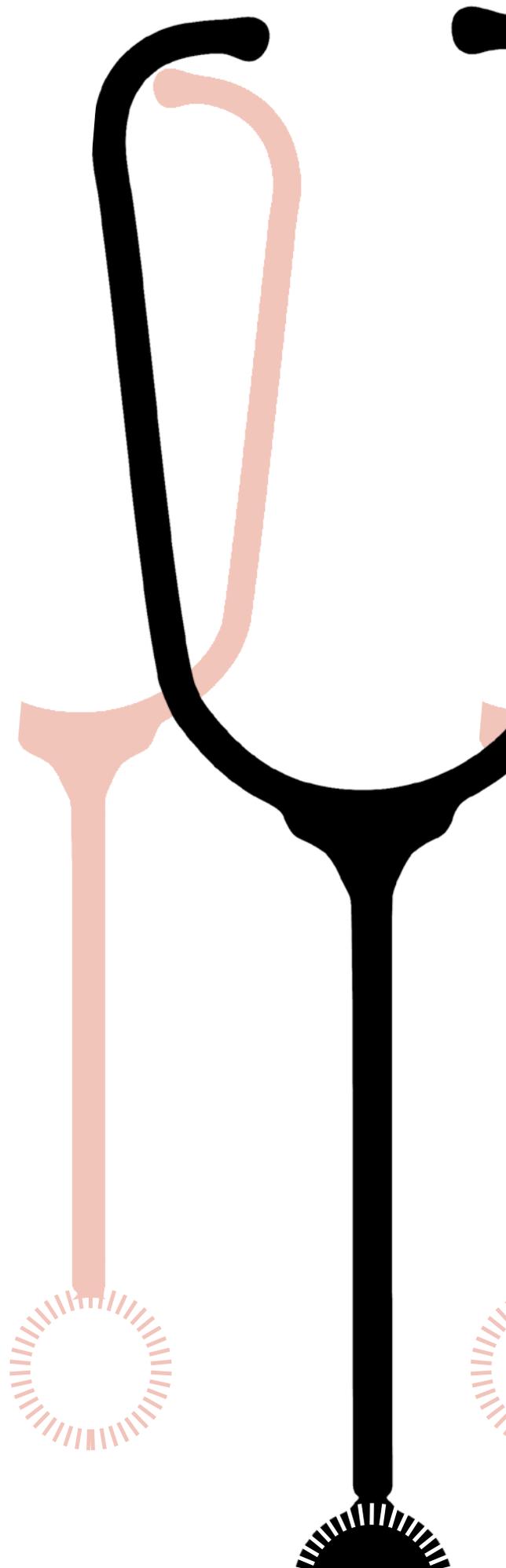
(identificati nelle diverse matrici ambientali delle aree di studio) e del loro trasferimento nelle catene trofiche marina e terrestre, ii) la caratterizzazione dell'esposizione della popolazione attraverso la quantificazione di marcatori di esposizione (esposoma), iii) la valutazione di marcatori di danno precoce e di rischio pre-clinico. In campo ambiente e salute esiste sia la ricerca tradizionale, orientata verso

politiche di salute pubblica in cui le prove esistenti tendono ad essere replicate e perfezionate, sia quella cosiddetta “ad alto rischio” o anche “curiosity driven”, finalizzata a confermare ipotesi di recente formulazione o a esplorare nuove frontiere, spesso non sostenuta da adeguate fonti di finanziamento. In CISAS l’attenzione principale è rivolta verso la prevenzione primaria e la promozione della salute, ma una parte significativa dei finanziamenti è finalizzata alla ricerca ad alto rischio. È indispensabile che la ricerca tradizionale e quella “ad alto rischio” siano bilanciate, soprattutto quando la popolazione in esame si trovi a fronteggiare un problema urgente di salute pubblica.

In questo caso, può essere non desiderabile, o addirittura controproducente, attendere i risultati dello studio, specialmente quando le evidenze già disponibili diano indicazione di un impatto sulla salute umana. Studi epidemiologici estesi possono distogliere l’attenzione dalla comunità a rischio e ritardare o addirittura interrompere qualsiasi intervento. In altre situazioni, rimane stringente condurre un’indagine epidemiologica completa, o a seguito di indirizzi politici, o nel caso in cui si conosca o si sospetti una seria esposizione ambientale di una ampia quota della popolazione. Comunque sia è sempre auspicabile che le iniziative di nuovi studi derivino da un interscambio tra ricercatori, decisori politici e portatori di interessi¹. Nel caso di CISAS non solo

CISAS prevede il coinvolgimento dei cittadini per legare lo svolgimento degli studi ai bisogni della comunità locale

gli studi epidemiologici previsti valutano l’associazione tra esposizione a contaminanti specifici di ciascuna area selezionata ed insorgenza di marcatori precoci di malattia, ma sono condotti in aree ad elevato grado di crisi ambientale e sanitaria, in cui vi sono sia l’interesse politico sia la consapevolezza e l’attenzione dell’intera comunità verso l’approfondimento delle conoscenze scientifiche e l’attivazione



di azioni di bonifica ambientale. Sebbene l'interscambio sia fondamentale, è altrettanto importante che laddove siano necessari rapporti stretti tra finanziatori e ricercatori per raggiungere gli obiettivi del progetto, sia garantita una netta separazione tra coloro che decidono l'avvio di una ricerca e coloro che la realizzano, per evitare conflitti di interesse.

Una ulteriore raccomandazione ben richiamata dal documento dell'OMS riguarda l'attenzione che deve essere prestata alla produzione scientifica affinché oltre ad essere di buona qualità sia in grado di apportare almeno un effettivo avanzamento della conoscenza, e possibilmente anche un'utilità per la società¹.

Nella valutazione di studi esistenti e indagini già pubblicate o in fase di pubblicazione, dovrebbero essere applicati criteri multipli che tengano conto del disegno di studio, della validità interna, della potenza statistica, della completezza, oltre che di parametri quali originalità, grado di innovazione e contributo all'espansione delle conoscenze disponibili. Il progetto CISAS è improntato a tali criteri e si propone di dare un contributo scientifico su cinque domini:

- **pertinenza per la salute pubblica:** dai risultati degli studi eziologici e di monitoraggio ambientale condotti nelle aree di studio sarà possibile ottenere informazioni sull'entità e la gravità degli impatti sulla salute e/o sugli ecosistemi;
- **distribuzione disomogenea di esposizione, effetti e impatti:** per ciascuno degli studi campionari in CISAS sono reclutati un campione di popolazione residente nell'area comprendente il SIN, considerata di esposizione, ed un ugual numero di soggetti residenti in un'area limitrofa di riferimento, considerata di non esposizione. In base ai risultati derivanti da studi descrittivi, è noto come nei SIN vi sia un incremento di mortalità, di ricoveri ospedalieri e di incidenza di patologie specifiche. In CISAS è ipotizzabile una conferma dei dati esistenti, ed una possibile differente distribuzione nei fattori di rischio pre-clinico tra la popolazione esposta e quella considerata non esposta;

- **pertinenza delle politiche di prevenzione:** i risultati di CISAS, dopo che saranno resi pubblici, in collaborazione con le autorità sanitarie e ambientali locali e regionali, forniranno la base scientifica per azioni correttive e di bonifica nei siti contaminati, una volta considerata la fattibilità degli interventi ed i bisogni specifici della comunità residente;

- **innovazione e sviluppo:** CISAS affina le conoscenze esistenti provenienti da precedenti studi descrittivi, i quali, pur non indagando le cause degli eventi, possono fornire indicazioni in termini di sanità pubblica ma al contempo ne produce di nuove, basandosi su studi eziologici, in grado cioè di valutare associazioni pre-definite tra cause ed effetti;

- **evoluzione e originalità:** in CISAS sarà valutata l'entità dell'impatto su ambiente, ecosistema e salute umana associato ad inquinanti tradizionali quali metalli pesanti, composti policiclici aromatici, diossine e furani, policlorobifenili, e anche a contaminanti emergenti come polibromodifenileteri e farmaci. Negli studi epidemiologici in corso l'utilizzo di dati individuali anziché di dati aggregati, sia di esposizione sia di malattia, potrà fornire nuove evidenze sul ruolo di determinanti ambientali specifici nell'insorgenza di biomarcatori di malattia, nonché identificare rischi emergenti o meno noti.

Tra gli aspetti emergenti nell'ambito della tematica ambiente-salute, dovranno sicuramente trovare spazio adeguato studi sull'inquinamento atmosferico con la formulazione di linee guida e raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per i pazienti. Nella valutazione delle esposizioni, è auspicabile ampliare il numero di studi che prendano in considerazione miscele di inquinanti, per quanto le informazioni sulle miscele riguardanti prodotti commerciali o siti contaminati da industrie siano ancora frammentarie o immature. In ogni caso, dovrebbe essere privilegiata la ricerca "ad alto rischio" per aprire nuove modalità di indagine volte ad ampliare le conoscenze relative agli inquinanti ed alle miscele di inquinanti e migliorare il quadro conoscitivo e di priorità di intervento nella sicurezza della salute pubblica¹.

CISAS prevede il coinvolgimento di cittadini singo-

li e associati per ancorare il più possibile le ipotesi di ricerca e lo svolgimento degli studi a bisogni e domande emergenti dalle comunità locali. Per questo CISAS prevede un programma di presentazione pubblica del rationale, degli obiettivi e dei metodi di ciascun studio, una serie di incontri di ascolto e dialogo con i portatori di interessi, eventi formativi mediante tecniche avanzate, oltre ad una fase partecipata di presentazione dei risultati e delle raccomandazioni. Infine, per migliorare la governance dei rischi i protocolli delle indagini epidemiologiche di CISAS includono studi sulla percezione e attività di comunicazione del rischio nei diversi contesti e condizioni culturali e sociali.

La saldatura tra ricerca e società è improntata a una forte valorizzazione del ruolo delle istituzioni e delle comunità locali, nella consapevolezza che la crescita di cittadinanza scientifica è indispensabile per affrontare le principali sfide sui rischi per la salute umana derivanti dall'inquinamento ambientale.

Bibliografia

¹ World Health Organization, Regional Office for Europe. *Setting research priorities in environment and health. Report of a meeting in Cascais, Portugal, 27-28 April 2017*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.

² World Health Organization, Regional Office for Europe. *Health 2020. A European policy framework supporting action across government and society for health and well-being*. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark.

³ United Nations. *Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development*. Available at: <https://sustainabledevelopment.un.org/post2015/transformingourworld>

⁴ Karjalainen T, Hoeveler A, Draghia-Akli R. European Union research in support of environment and health: Building scientific evidence base for policy. *Environ Int*. 2017; 103: 51-60.

⁵ European Union Law. Environment and Health Action Plan 2004-2010. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=LEGISSUM:l28145&from=EN>

⁶ Pirastu R, Comba P, Conti S, Iavarone I, Fazzo L, Pasetto R, Zona A, Crocetti E, Ricci P, SENTIERI Working Group. SENTIERI. Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio di inquinamento: mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev*, 2014; 38(2 Suppl 1): 1-170.