



Ministero della Salute

SEZIONE SICUREZZA ALIMENTARE - CNSA (COMITATO NAZIONALE PER LA SICUREZZA ALIMENTARE)

AGGIORNAMENTO DOCUMENTO DI LAVORO
VALUTAZIONE TOSSICOLOGICA – MISCELE DIMICOTOSSINE - DEL CNSA 2021

Valutazione Tossicologica - Miscela di Micotossine 2022 -23 - RACCOMANDAZIONI

Approvato il 1° febbraio 2023

Introduzione

Le micotossine sono metaboliti secondari prodotti principalmente da funghi delle specie *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium*. Sono contaminanti naturali dei prodotti di origine vegetale, trovandosi prevalentemente nei cereali in grani, ma anche in noci, semi oleosi, frutta, frutta secca, verdura, cacao e chicchi di caffè, vino, birra, ma anche erbe e spezie. Le micotossine possono, inoltre, essere trovate anche in alimenti di origine animale come carne, uova, latte e derivati del latte [1,6].

Il problema legato alla valutazione delle contaminazioni per una corretta stima del rischio è stato affrontato a livello nazionale (CNSA e ISS) e internazionale (EFSA). La definizione dei limiti tossicologici è fatta principalmente per i composti singoli, tuttavia, sono numerosi i casi documentati in cui si trova la co-presenza di micotossine di diversa origine e con diverso meccanismo d'azione. La co-presenza di micotossine diverse nelle filiere alimentari più vulnerabili è riportata con un'incidenza considerevole, con livelli in alcuni casi maggiori del 20% dei campioni esaminati. Accanto a questo, inoltre, occorre considerare la compresenza nello stesso alimento del composto parentale e delle sue forme modificate [1, 7].

Sulla base delle premesse la definizione del rischio rappresenta ancora oggi un problema di difficile soluzione, soprattutto in relazione alla elevata variabilità delle combinazioni, in termini qualitativi e quantitativi, a cui si può andare incontro.

Obiettivo

L'obiettivo del presente *documento di lavoro* è quello di aggiornare il quadro e le conclusioni cui il gruppo di lavoro era giunto nel 2021 [8]. L'aggiornamento si avvale anche del contributo della Dott.ssa Barbara De Santis, attuale responsabile del LNR, riguardo all'elaborazione dei dati del controllo ufficiale per gli alimenti relativi al 2021, nei quali è compreso un certo numero di analisi multi-micotossine ed un discreto riscontro di co-presenza, soprattutto in spezie e cereali. Il documento prende in considerazione lo studio dei dati italiani derivanti dal controllo ufficiale degli alimenti (Database NSIS 2021 comprendente i dati analitici del CU 2021), ne emergono elementi atti ad approfondire la valutazione del rischio per il consumatore delle esposizioni combinate a micotossine differenti.

Esposizioni combinate.

Sulla base del documento CNSA 2021 gli alimenti che hanno mostrato la maggiore contaminazione da miscele di micotossine sono i cereali e le micotossine più importanti per l'esposizione combinata sono prodotte dal genere *Aspergillus*, l'Aflatossina B1 (AF) e l'Ocratossina A (OTA)(il 20% dei campioni mostrava combinazioni fra AF+OTA).

Combinazioni sono state evidenziate anche per il genere *Fusarium* con frequenze del 12-15% per le esposizioni a DON+ZEA, DON+NIV, e DON+T2.

I dati ottenuti dal Database NSIS 2021 sono comprensivi di oltre 8891 record relativi alle analisi di 3802 campioni, di questi, 165 campioni (4%) sono stati analizzati per la presenza di più micotossine (Tabella 1-4) (Figure 1- 3). Fra questi, 27 campioni (16%) **hanno mostrato una contaminazione a 2 o più micotossine (21 a due, 5 a 3 e 1 a 4 micotossine)**, mentre 29 (18%) hanno dato positività ad una sola micotossina fra tutte quelle analizzate.

Le categorie di alimenti studiate sono state:

- Frutta e derivati primari
- Erbe, spezie e simili
- Prodotti alimentari per la popolazione giovane
- Cereali e prodotti a base di cereali

Tabella 1. Numero di campioni per ciascuna categoria, numero di positivi >LOQ e micotossina >LOQ.

CATEGORIA	N CAMPIONI	MICOTOSSINA >LOQ	N CAMP >LOQ	%
FRUTTA E DERIVATI PRIMARI	1	-	0	0
ERBE, SPEZIE E SIMILI	22	AFB1/OTA	11	50
PRODOTTI ALIMENTARI PER LA POPOLAZIONE GIOVANE	22	AFB1/OTA	0	0
CEREALI E PRODOTTI A BASE DI CEREALI	120	Afs/OTA/FBs/ZEN/DON	45	38

Tabella 2. Divisione delle categorie dei campioni in sottocategorie.

CATEGORIA		N° Camp.
FRUTTA E DERIVATI PRIMARI		1
	FRUTTA SECCA DELLA VITE (UVA PASSATA ECC.)	1
ERBE, SPEZIE E SIMILI		22
	PEPERONCINI	10
	CAPSICUM ROCOTO	12
PRODOTTI ALIMENTARI PER LA POPOLAZIONE GIOVANE		22
	BISCOTTI, FETTE BISCOTTATE E BISCOTTI PER BAMBINI	18
	FORMULAZIONE PER LATTE, LIQUIDA A BASE DI LATTE	1
	ALTRI ALIMENTI PER NEONATI E BAMBINI	1
	PASTO PRONTO PER NEONATI E BAMBINI	2
CEREALI E PRODOTTI A BASE DI CEREALI		120
	CEREALI (FARRO, ORZO, SEGALE, GRANO TENERO, GRANO DURO, CEREALI (E SEMENTI), PANE E PANINI, MULTICEREALI (NON SEGALE-FRUMENTO)	18
	BISCOTTI	13

	PANE, PANE SENZA GLUTINE, PANE E PANINI DI FRUMENTO, BIANCO CON MAIS	14
	FARINE, (FARINE DI CEREALI E SIMILI, FARINA DI FARRO, FARINA INTEGRALE DI FRUMENTO)	15
	COLAZIONE (CEREALI IN FIOCCHI E ASSIMILATI, CEREALI DA COLAZIONE MISTI)	10
	PASTA (PASTA ESSICCATA E FRESCA DI GRANO DURO)	22
	FARINE, (FARINA DI MAIS, SEMOLA, FARINA DI MAIS)	17
	CRACKER E GRISSINI, TORTILLA, FETTE BISCOTTATE	7
	PASTE DOLCI LIEVITATE	1
	SEMOLE DI GRANO	1
	RISO E SIMILI	1
	PRODOTTI DA FORNO RAFFINATI	1

Tabella 3. Micotossine in singolo, intervalli di contaminazione, numero di positivi (valori > LOQ).

	RANGE	N POSITIVI	CAMP TOTALI	% POSITIVI
AFB1	(0,2-11,2) µg/kg	8	122	7%
AFS*	(1-12,6) µg/kg	6	118	5%
DON	(27-473,6) µg/kg	25	130	19%
FB1	(41,7-2364,8) µg/kg	21	27	78%
FBS^Y	(41,7-3200) µg/kg	21	27	78%
OTA	(1-28) µg/kg	7	113	6%
ZEN	(6-19,4) µg/kg	4	91	4%

*somma AFB1, AFB2, AFG1, AFG2

^Y somma FB1, FB2

Tabella 4. Combinazioni di micotossine.

GRUPPO DI MICOTOSSINE	N MICOTOSSINE	N CAMPIONI
AFS*/DON	5	4
AFS/DONS#/NIV	9	4
AFS/DONS/ZEN	9	3
AFS/OTA	5	30
AFS/OTA/DON	6	21
AFS/OTA/DONS	10	1
AFS/OTA/FBS§/DON	8	1
AFS/OTA/FBS/ZEN/DON	9	16
AFS/OTA/ZEN	6	1
AFS/OTA/ZEN/DON	7	42
DON/OTA/ZEN	3	1
DONS/NIV	5	4
FBS/DONS	6	8
FBS/ZEN	3	1
ZEN/DON	2	27

*AFS, SOMMA DI AFB1, AFB2, AFG1, AFG2.

DONS, SOMMA DI DON, DON3G, 3ACDON, 15ACDON

§ FBS, SOMMA DI FB1 E FB2

Il maggior numero di campioni del database analizzati per multi-micotossina è quella dei cereali (Tabella 1; Figura 1) per i quali è anche stata eseguita un'indagine multi-tossina con il maggior numero di analiti con un numero di positivi pari al 38%. Il valore maggiore è stato riscontrato nella categoria spezie con il 50%. La figura 2 illustra che questa categoria ha dato anche il maggior numero di campioni positivi.

Fra i campioni della categoria “Prodotti alimentari per la popolazione giovane” non si sono riscontrati campioni positivi.

La combinazione multi-micotossine più frequentemente analizzata è quella che riguarda AFs, OTA, ZEN, DON.

Gli intervalli di contaminazione si differenziano in funzione della micotossina di interesse (Figura 3). La disponibilità di dati relativi a campioni analizzati con analisi multi-micotossina è ridotta, risulta comunque evidente che la problematica della positività a più micotossine sia da approfondire per una corretta analisi del rischio.

Figura 1

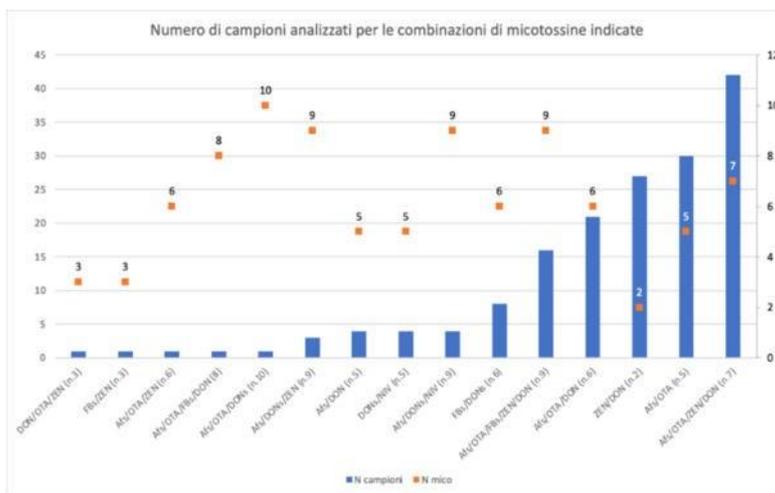


Figura 2

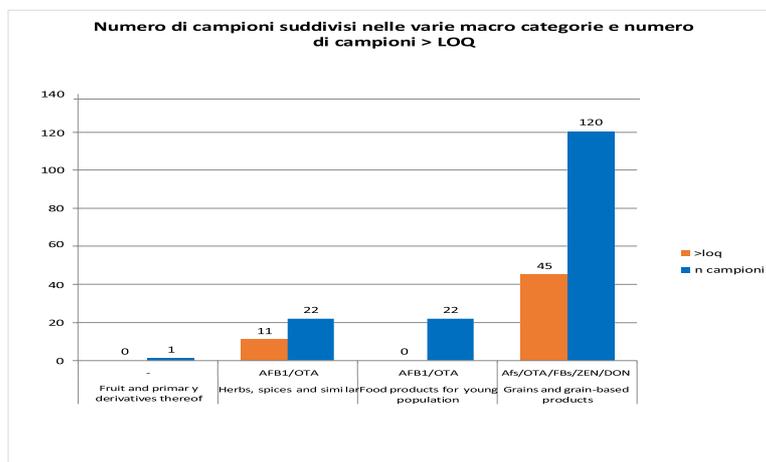
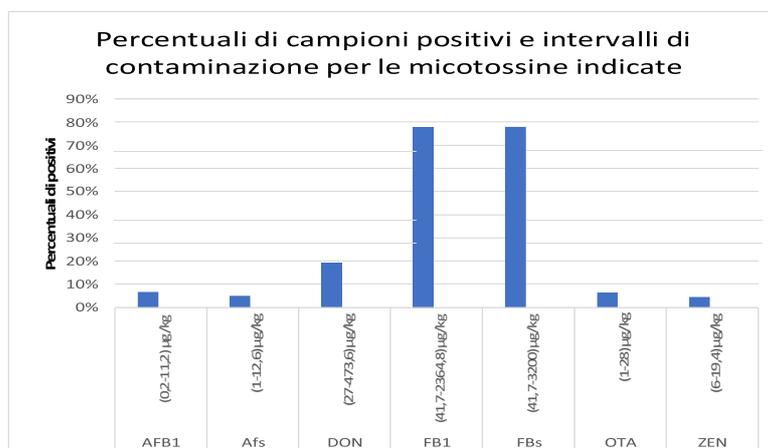


Figura 3



CONSIDERAZIONI FINALI

La compresenza di micotossine diverse in alimenti e/o filiere importanti per la popolazione generale italiana, a partire dai cereali, è possibile e suffragata dai dati limitati disponibili.

Le evidenze sperimentali mostrano che la frequente compresenza di più micotossine negli alimenti deve essere attentamente considerata per i possibili effetti additivi/sinergici utilizzando gli strumenti sviluppati dalla tossicologia delle miscele.

Le informazioni disponibili, ancorché limitate e frammentarie, consentono di concludere che un *potenziale problema esiste*. Tuttavia, la mancanza di una solida base di dati per valutare tali effetti additivi (o anche interazioni) e la ridotta disponibilità di accurate informazioni sulle esposizioni combinate nello scenario italiano precludono una valutazione.

Per quanto riguarda la compresenza di micotossine in campioni di alimenti in Italia, si precisa quanto segue:

- Il numero di campioni del database NSIS con analisi multi-micotossine è di 165 pari al 4%, che sebbene contenuto dimostra che esiste un problema legato alla compresenza di più micotossine, tanto più considerando che a) la positività è in funzione del limite di quantificazione del metodo analitico; b) la positività (di per sé significativa ma non eclatante, 16%) è in realtà *concentrata in alcuni gruppi di alimenti*
- L'analisi dei dati disponibili sui campioni in cui sono presenti residui di multi-micotossine permette di evidenziare che cereali, in particolare la farina di mais, e le spezie sono le categorie alimentari da tenere maggiormente in considerazione.
- La co-presenza di micotossine diverse con target differenti in concentrazioni molto variabili, in combinazione con l'assenza di adeguati studi in grado di verificare l'effetto sinergico o additivo, impediscono, di fatto, una adeguata valutazione del rischio tossicologico.

Si ribadisce la necessità evidenziata nella precedente relazione del 2021 di avere le seguenti informazioni ritenute cruciali per poter proseguire con una valutazione del rischio basata su evidenze scientifiche:

- Identificazione e quantificazione delle miscele di micotossine almeno nelle categorie maggiormente interessate alla contaminazione
- Studi su tali esposizioni combinate per identificare il tipo e la relazione dose-risposta di effetti additivi o sinergici riportabili a livelli di esposizione realistici, e che indirizzano ad una valutazione dei rischi per la salute ed a possibili obiettivi di strategie per la prevenzione/riduzione del rischio
- Studi di biomonitoraggio per valutare l'impatto delle esposizioni combinate sulla popolazione, tenendo conto della differente suscettibilità ad effetti tossici legata al genere (ad es., interferenza endocrina) nonché della presenza di gruppi vulnerabili per caratteristiche intrinseche (ad es., bambini) e delle abitudini alimentari (ad es., soggetti con celiachia forti consumatori di mais).

A causa del *cambiamento climatico* in atto le micotossine sono verosimilmente destinate ad assumere una crescente importanza nei paesi temperati, come l'Italia.

In un'ottica *One Health* il CNSA suggerisce di affrontare il problema delle esposizioni combinate a micotossine anche in ambiti diversi dalla sicurezza alimentare, ma comunque ad essa correlati quali la sicurezza dei mangimi e la salute animale, e l'esposizione lavorativa nel settore agro-alimentare.

CONCLUSIONI

Il CNSA sottolineando l'esistenza di una problematica multi-micotossine auspica che il problema critico della valutazione delle esposizioni combinate venga affrontato con un progetto multicentrico e interdisciplinare, dotato di adeguate risorse, per poter effettuare una corretta valutazione del rischio. Il CNSA tiene comunque alta l'attenzione sul problema ed in caso di nuovi dati si procederà all'aggiornamento dei documenti redatti.

IL PRESIDENTE DELLA SEZIONE 1 - CNSA

*F.to Prof Giorgio Calabrese

IL SEGRETARIO DELLA SEZIONE

Direttore Ufficio 2 – DGOCTS

*F.to Dott.ssa Simonetta Bonati

Bibliografia

- [1] Parere CNSA (Sezione Sicurezza Alimentare) del 15 luglio 2020: Micotossine modificate: elementi conoscitivi per la valutazione del rischio e la caratterizzazione delle incertezze
- [2] Parere CNSA (Sezione Sicurezza Alimentare) del 24 febbraio 2021: Micotossine non regolamentate: Metaboliti dell'aflatossina B1 (aflatossina M1 e aflatossicolo) e sterigmatocistina in prodotti lattiero-caseari
- [3] Parere CNSA (Sezione Sicurezza Alimentare) dell'11 maggio 2021: "Micotossine non regolamentate: Ocratossina A in formaggi e prodotti a base di carne suina". Pubblicato il 30/09/2021
- [4] Raccomandazione del 12 settembre 2020 relativa al rischio da esposizione alle aflatossine derivante dal consumo di prodotti a base di mais e frutta secca ed essiccata
- [5] EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc JC, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Marko D, Oswald IP, Piersma A, Routledge M, Schlatter J, Baert K, Gergelova P and Wallace H, 2020. Scientific opinion – Risk assessment of aflatoxins in food. EFSA Journal 2020;18(3):6040, 112 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040>
- [6] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Schrenk D, Bodin L, Chipman JK, del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc J-C, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Schwerdtle T, Vleminckx C, Wallace H, Alexander J, Dall'Asta C, Mally A, Metzler M, Binaglia M, Horvath Z, Steinkellner H and Bignami M, 2020. Scientific opinion – Risk assessment of ochratoxin A in food. EFSA Journal 2020; 18(5):6113, 150 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113>
- [7] Alberto Angioni, Mariateresa Russo, Cinzia La Rocca, Ornella Pinto, Alberto Mantovani. 2022. Modified Mycotoxins, a Still Unresolved Issue. Chemistry 2022, 4, 1498-1514. <https://doi.org/10.3390/chemistry4040099>
- [8] Alberto Mantovani, Alberto Angioni, Cinzia La Rocca, Carlo Locatelli, Carlo Brera. Documento di lavoro "Valutazione Tossicologica - Miscela di Micotossine". 2021. CNSA