



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Dipartimento di Agronomia Animali Alimenti Risorse naturali
e Ambiente**

Corso di Laurea in
Scienze e Tecnologie Agrarie

Tesi di Laurea

**L'evoluzione delle sostanze attive ad uso insetticida
in Italia ed Europa**

Relatore:
Prof. Carlo Duso

Laureando:
Simone Lando
Matricola:
2112659

Anno Accademico 2024/2025

INDICE

ABSTRACT	1
INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1: INTRODUZIONE E CONTESTO NORMATIVO	
1.1 Cenni storici sull'uso degli insetticidi	5
1.2 Quadro normativo europeo	6
1.3 Quadro normativo italiano sugli insetticidi	8
CAPITOLO 2: CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI DI AZIONE	
2.1 Principali gruppi chimici di insetticidi	11
2.1.1 Cloroderivati	11
2.1.2 Esteri fosforici	11
2.1.3 Carbammati	11
2.1.4 Piretroidi	12
2.1.5 Neonicotinoidi	12
2.1.6 Regolatori di crescita (IGR)	12
2.1.7 Nuove classi di insetticidi	12
2.2 Principali meccanismi di azione degli insetticidi	13
2.2.1 Inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE)	13
2.2.2 Modulazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti	13
2.2.3 Interferenza con i canali del cloro GABA-dipendenti	13
2.2.4 Attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR)	14
2.2.5 Interferenze endocrine e regolazione della crescita	14
2.2.6 Disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa	14
2.2.7 Modulazione di neurotrasmettitori specifici	14
2.3 Differenza tra molecole di sintesi e di origine naturale	15
2.3.1 Molecole di sintesi	15
CAPITOLO 3: EVOLUZIONE DELLE SOSTANZE NEL TEMPO	
3.1 Prime sostanze attive utilizzate	15
3.2 Seconda generazione dei prodotti fitosanitari ad uso insetticida	16
3.3 Terza generazione di sostanze attive ad uso insetticida	17
3.4 Quarta generazione di sostanze attive ad uso insetticida	18

CAPITOLO 4: IMPATTO ECOLOGICO E PROSPETTIVE FUTURE

<i>4.1 Effetti sugli ecosistemi</i>	19
<i>4.1.1 Impatto sulla biodiversità entomologica</i>	20
<i>4.1.2 Contaminazione ambientale: suolo e acqua</i>	20
<i>4.1.3 Specie invasive e squilibri ecosistemici</i>	21
<i>4.1.4 Approccio eco-compatibile e mitigazione degli effetti</i>	21
<i>4.2 Resistenza</i>	21
<i>4.3 Innovazioni tecnologiche</i>	22
<i>4.3.1 Formulazioni avanzate e rilascio controllato</i>	22
<i>4.4 Biotecnologie molecolari: RNAi e SIGS</i>	22
<i>4.5 Digitalizzazione: DSS, sensori, agricoltura di precisione</i>	23
<i>4.6 Lotta integrata e accenno alle biotecnologie</i>	23
<i>4.7 Biotecnologie</i>	24
<i>4.8 Piante geneticamente modificate</i>	24
BIBLIOGRAFIA	26
SITOGRAFIA	29
RINGRAZIAMENTI	31

English Abstract

This thesis examines the evolution of insecticidal active substances in Italy and Europe, highlighting the interplay between scientific progress, chemical innovation, and regulatory development. The analysis traces the historical transition from early mineral and plant-based formulations to synthetic compounds like DDT, organophosphates, and carbamates ("second generation"). Subsequent environmental and toxicological concerns drove the development of a third generation of more selective molecules (e.g., neonicotinoids, diamides) and the current fourth generation of biopesticides compatible with Integrated Pest Management (IPM). Concurrently, European regulations (Reg. EC No. 1107/2009; Dir. 2009/128/EC) and the Italian National Action Plan (PAN) have progressively guided the use of insecticides toward sustainability. Ultimately, this evolution represents a significant cultural shift toward a crop protection model based on innovation, selectivity, and environmental safety.

Abstract Italiano

Questa tesi esamina l'evoluzione delle sostanze attive insetticide in Italia ed Europa, evidenziando l'interazione tra progresso scientifico, innovazione chimica e sviluppo normativo. L'analisi traccia la transizione storica dalle prime formulazioni minerali e vegetali ai composti di sintesi come DDT, organofosforati e carbammati ("seconda generazione"). Le successive preoccupazioni ambientali e tossicologiche hanno guidato lo sviluppo di una terza generazione di molecole più selettive (es. neonicotinoidi, diamidi) e dell'attuale quarta generazione di bioinsetticidi compatibili con la Difesa Integrata (IPM). Parallelamente, le normative europee (Reg. CE n. 1107/2009; Dir. 2009/128/CE) e il Piano d'Azione Nazionale (PAN) italiano hanno progressivamente orientato l'uso degli insetticidi verso la sostenibilità. In definitiva, questa evoluzione rappresenta un significativo cambiamento culturale verso un modello di protezione delle colture basato su innovazione, selettività e sicurezza ambientale.

Introduzione

L'evoluzione delle sostanze attive ad uso insetticida in Italia e in Europa è una storia di innovazione scientifica, necessità produttive e crescente attenzione alla sicurezza della salute e dell'ambiente (Rattan, 2010). Dalle prime applicazioni dei derivati minerali e vegetali agli insetticidi di sintesi, per arrivare alle biotecniche, il percorso della difesa dagli insetti ha accompagnato, e spesso guidato, la modernizzazione dei sistemi agricoli europei (Barbagallo, 2000).

Per noi sarà fondamentale comprendere come sono cambiati nel tempo gli insetticidi nei meccanismi d'azione, le modalità d'impiego, il quadro regolatorio; è essenziale interpretare gli scenari attuali della protezione delle colture per orientare le scelte future (IRAC, 2020). Questo lavoro si concentra specificamente sugli insetticidi (e non sui prodotti fitosanitari in generale), limitando l'analisi al contesto italiano ed europeo. Il testo prevede una prima ricostruzione storica che riguarda il passaggio dalle sostanze naturali e dagli arseniati a cloroderivati, l'avvento della "seconda generazione" di insetticidi (esteri fosforici e carbammati), lo sviluppo della "terza" e della "quarta" generazione, caratterizzate da nuovi bersagli molecolari, da maggiore selettività e dall'obiettivo di ridurre le dosi (Hawkins, 2018).

Un secondo argomento è rappresentato dall'inquadramento normativo ovvero il sistema UE che governa l'approvazione delle sostanze attive (Reg. (CE) 1107/2009) e l'uso sostenibile (Dir. 2009/128/CE), con il recepimento italiano tramite D.Lgs. 150/2012 e PAN 2014 (EFSA, 2013).

Il terzo argomento riguarda, gli impatti e le prospettive quindi gli effetti sulla biodiversità, i rischi di resistenza, le innovazioni tecnologiche, le prospettive nella difesa integrata (Trematerra & Gullino, 2009).

Dal punto di vista storico, il percorso si apre con gli usi tradizionali di sostanze naturali e minerali. Gli arseniati (ad es. arseniato di piombo) hanno trovato spazio tra fine Ottocento e inizio Novecento anche in Italia, soprattutto nei frutteti del Nord, con efficacia ma elevati rischi tossicologici e ambientali (Barbagallo, 2000). In quegli anni erano molto impiegati anche i polisolfuri, gli oli minerali e gli estratti vegetali. La svolta arriva con il DDT: un insetticida di enorme successo per efficacia e persistenza, introdotto in Europa nell'immediato dopoguerra e rapidamente diffuso anche in agricoltura italiana. La stessa persistenza che ne determinò il successo pose però le basi per il successivo declino, a causa del **bioaccumulo**, degli effetti sugli organismi non bersaglio e delle prime evidenze di resistenza (Oberemok, 2015; Majori, 2012). Il DDT fu il capostipite degli insetticidi cloroderivati, insieme a lindano, aldrin, dieldrin ed endrin, caratterizzati da elevata lipofilia e lunga persistenza ambientale;

questi composti furono progressivamente limitati e poi vietati per motivi ecotossicologici e sanitari (WHO, 1979; Casida, 2017).

Questi passaggi storici e le loro ricadute sull'agricoltura europea e italiana sono contestualizzati nei "Cenni storici" del lavoro, che ricostruiscono la transizione dai rimedi empirici alle classi di sintesi moderne, con attenzione specifica al quadro europeo e nazionale contemporaneo (Casida, 1973). La seconda generazione di insetticidi (esteri fosforici, e carbammati) nasce proprio per superare i limiti dei cloroderivati: minore persistenza, ampio spettro e grande efficacia, ma costi in termini di rischio acuto per operatori e organismi non bersaglio (Colella, 2011). L'uso intensivo di anticolinesterasici in Europa e in Italia, oltre a sostenere l'intensificazione produttiva della seconda metà del Novecento, ha reso evidente la necessità di gestire il rischio e la pressione selettiva; quindi, si cominciò a pensare a strategie integrate in cui si prevedeva una gestione più razionale dei mezzi chimici, da integrare con mezzi agronomici e altri strumenti (Hawkins, 2018).

Con la terza generazione di insetticidi (anni '80 e '90) si affermano principi attivi più sostenibili come i neonicotinoidi, le diamidi, le spinosine e i regolatori della crescita (Pasqualini & Preti, s.d.). L'adozione su larga scala specie nei sistemi specializzati europei ha portato a benefici in termini di efficacia e compatibilità ambientale, ma ha anche richiamato l'attenzione sulle vie di esposizione ambientali; si veda il caso della guttazione e dell'esposizione degli impollinatori documentata in Italia (Girolami et al., 2009)

La quarta generazione non coincide soltanto con l'avvento di nuove famiglie chimiche, ma con un cambio di paradigma quindi l'idea di utilizzare dosi ridotte e sostanze attive più selettive che restringe gli impieghi o revoca rapidamente principi attivi con profili di rischio sfavorevoli (ISS, 2025). Questo passaggio concettuale è strettamente legato al quadro regolatorio UE, organizzato su due pilastri: il Reg. (CE) 1107/2009 per l'approvazione delle sostanze attive (criteri tossicologici, ecotossicologici, ambientali e riesami periodici) e la Dir. 2009/128/CE sull'uso sostenibile (formazione, controlli, attrezzature, protezione aree sensibili, adozione dell'IPM come principio generale) (EFSA, 2013). Questa cornice ha orientato ricerca e industria verso principi attivi più selettivi e compatibili con gli ausiliari, e gli Stati membri verso pratiche di impiego più attente alle buone prassi (ugelli, tarature, gestione residui, riduzione deriva), con l'obiettivo di ridurre uso e rischio a parità di efficacia (Trematerra & Gullino, 2009). Sul piano nazionale, il D.Lgs. 150/2012 ha creato le basi per la formazione degli operatori attraverso patentini, controlli funzionali delle irroratrici, tutela delle aree sensibili e divieto (salvo deroghe) di irrorazione aerea (Ministeri competenti, 2014). La difesa integrata è obbligatoria dal 2014 con rafforzamento delle misure di prevenzione, monitoraggio e selezione del prodotto "a minor impatto" disponibile. Questo approccio ha contribuito a ridisegnare i calendari di difesa e la gerarchia degli interventi negli ambienti produttivi italiani (Trematerra & Gullino, 2009).

La tesi affronta i temi trasversali che condizionano oggi la scelta e l'uso degli insetticidi in Italia e in Europa: in primo luogo gli effetti su biodiversità, organismi non bersaglio e risorse ambientali (Amelii, 2020); in secondo luogo, le resistenze, un fenomeno evolutivo inevitabile, da gestire con rotazioni di meccanismi d'azione (IRAC, 2020), soglie d'intervento, valorizzazione degli ausiliari e integrazione di mezzi alternativi (Hawkins, 2018); in terzo luogo, le innovazioni tecnologiche: formulazioni avanzate, concianti e sistemi di rilascio, feromoni e disorientamento sessuale, sensoristica e supporto decisionale, nonché le frontiere biotecnologiche (RNAi, bio-insetticidi microbici e "bio-ispirati"), che promettono ulteriore selettività ed efficienza (Lorito & Scala, 2012). Questi aspetti sono ricondotti, nell'ultimo capitolo, all'orizzonte della difesa integrata con riguardo alle prospettive future (Pennacchio & Giordana, 2012).

CAPITOLO 1: INTRODUZIONE E CONTESTO NORMATIVO

1.1 Cenni storici sull'uso degli insetticidi

L'uso di sostanze ad azione insetticida ha origini antichissime e si è evoluto assieme allo sviluppo dell'agricoltura. Fin dalle civiltà più antiche, l'uomo osservò come alcune sostanze naturali potessero esercitare effetti tossici sugli insetti, riducendo le perdite di raccolto e migliorando la conservazione dei prodotti agricoli. Le prime testimonianze scritte risalgono all'epoca di Omero, che nelle sue opere descriveva l'impiego dello zolfo come fumigante per eliminare parassiti e insetti infestanti (Oberemok et al., 2015). Successivamente, intorno al 1000 a.C., si diffusero altri preparati di origine minerale e vegetale, come i derivati dell'arsenico e i decotti, che vennero impiegati sia in ambito agricolo sia domestico per il controllo degli insetti nocivi (Popov et al., 2003; Oberemok et al., 2015).

Il piretro fu una delle prime sostanze impiegate per la difesa delle piante dai fitofagi. È ricavato dai capolini di *Tanacetum cinerariifolium*, una specie erbacea originaria della costa adriatica dei Balcani, in particolare della Dalmazia, ricca di piretrine naturali. Il fiore, una volta essiccato e ridotto in polvere, veniva utilizzato come repellente e insetticida già in epoca antica in diverse regioni dell'Asia Minore e del Medio Oriente, dove si faceva uso di specie affini, note come "piretro persiano". Tale polvere giunse poi in Europa, dove si diffuse tra il XIX e il XX secolo come rimedio naturale contro mosche, cimici e scarafaggi, aprendo la strada all'uso moderno delle piretrine (Isman, 2006; Davies et al., 2007; Casida, 2017). Altri esempi storici di insetticidi naturali includono l'impiego dell'estratto di tabacco contro gli afidi e dell'assenzio contro i tonchi dei cereali (Ignatowicz & Wesolowska, 1994).

Con l'avvenire del XVIII secolo gli insetticidi divengono più sofisticati e performanti. L'espansione della coltivazione della patata, soprattutto in Irlanda, fu accompagnata dalla diffusione della dorifora (*Leptinotarsa decemlineata*). La volontà di preservare le culture spinse alla ricerca di sostanze più efficaci: nel 1871 venne introdotto il verde di Parigi (rame acetoarseniato), largamente impiegato sia in Nord America che in Europa (Alyokhin, 2009). Questo composto, nonostante l'elevata tossicità, si dimostrò estremamente efficace e inaugurò l'uso esteso degli arseniati come insetticidi, che rimasero in commercio fino alla metà del XX secolo (Oberemok et al., 2015; Barbagallo, 2000).

Momento di svolta nell'utilizzo degli insetticidi corrisponde alla sintesi del DDT (diclorodifeniltricloroetano) nel 1874. La molecola fu identificata dal chimico Othmar Zeidler, ma le sue proprietà insetticide vennero comprese soltanto nel 1939 dallo svizzero Paul Hermann Müller, che per questa scoperta fu premiato con il Nobel per la Medicina nel 1948 (Davies et al., 2007). L'impiego del DDT, durante e dopo la Seconda guerra mondiale, ebbe un impatto rivoluzionario non solo in agricoltura ma anche sulla sanità pubblica grazie al suo impiego per il controllo dei vettori del plasmodio della malaria (Majori, 2012). La sua persistenza ambientale e gli effetti negativi su uccelli,

mammiferi e uomo ne decretarono la progressiva messa al bando a partire dagli anni '70, segnando l'inizio di una nuova fase della regolamentazione dei prodotti fitosanitari (Bate, 2007).

Gli studi sulla tossicità del DDT e il timore di perdere la sostanza che sino a quel momento costituiva la principale risposta agli insetti infestanti, crearono grande fermento all'interno dell'industria chimica che sviluppò nuove classi di molecole: gli esteri fosforici (es. diclorvos e parathion) e i carbammati (es. carbaryl e aldicarb), che si diffusero a partire dagli anni '50 (Casida e Durkin, 2013). Tuttavia, anche queste sostanze si dimostrarono pericolose per la salute umana e per l'ambiente. Emblematico è il disastro di Bhopal (India, 1984), dove la fuoriuscita di metilisocianato da un impianto di produzione di carbammati causò la morte di almeno 22.000 persone (Broughton, 2005).

Negli anni '70 e '80, crebbe l'interesse verso i piretroidi di sintesi, derivati strutturalmente dalle piretrine naturali. Composti come permetrina e cipermetrina divennero popolari grazie alla loro limitata tossicità per i vertebrati e alla rapida degradabilità (Davies et al., 2007). L'introduzione dei neonicotinoidi negli anni '90, con il capostipite imidacloprid, aprì una nuova era di molecole ad azione sistemica (Yamamoto, 1999; Jeschke et al., 2011). Questi composti si diffusero rapidamente, e nel 2008 rappresentarono quasi un quarto del mercato globale degli insetticidi anche se i loro effetti collaterali sugli insetti impollinatori, come le api, sollevarono ampie controversie scientifiche e regolatorie (Blacquière et al., 2012).

Oggi la ricerca è orientata verso molecole a basso impatto ambientale, biopesticidi di origine microbica o vegetale, e gli insetticidi a base di acidi nucleici, come piccoli frammenti di DNA capaci di interferire selettivamente con l'espressione genica degli insetti dannosi (Oberemok et al., 2015). L'evoluzione deriva dalla necessità di bilanciare efficacia e sostenibilità, in un contesto in cui gli insetti continuano a rappresentare un fattore critico di perdita produttiva; le avversità biotiche, senza difesa chimica, possono ridurre le rese del 40/50% (Oberemok et al., 2015)

Ciò che appare chiaramente è come lo sviluppo degli insetticidi si sia sempre mosso tra due poli opposti, una sorta di tensione tra innovazione chimica spinta dalle esigenze produttive e crescente consapevolezza dei rischi ambientali e sanitari. Una tensione che non solo può, ma deve essere risolta attraverso un'interconnessione tra ricerca scientifica e contesto normativo.

1.2 Quadro normativo europeo

Nel contesto dell'Unione Europea, gli insetticidi sono disciplinati all'interno dei prodotti fitosanitari (Plant Protection Products, PPP). I pilastri del quadro regolatorio fanno capo all'autorizzazione delle sostanze attive (Regolamento (CE) n. 1107/2009) e all'uso sostenibile dei prodotti lungo tutto il ciclo di vita (Direttiva 2009/128/CE). Pur riferendosi ai PPP in generale, sia il regolamento che la normativa si applicano direttamente agli insetticidi, imponendo standard elevati di tutela della salute umana e animale, protezione dell'ambiente e armonizzazione tra Stati membri.

Il Reg. (CE) 1107/2009 stabilisce un percorso in due stadi. Il primo stadio è costituito dall'approvazione comunitaria della sostanza attiva (es. una molecola insetticida), basata su dossier tossicologici, ecotossicologici e ambientali. Il secondo stadio prevede l'autorizzazione nazionale dei singoli prodotti commerciali che contengono quella sostanza, con valutazione delle condizioni d'uso e dell'etichettatura per le colture e gli organismi bersaglio previsti (Regolamento (CE) n. 1107/2009). Gli aspetti innovativi del Regolamento sono i criteri particolarmente stringenti per la protezione degli organismi non bersaglio (impollinatori inclusi) e per i comparti ambientali, e la previsione di un riesame periodico delle approvazioni in funzione dell'evoluzione delle conoscenze scientifiche.

Elemento che caratterizza il Reg. (CE) 1107/2009 è l'adozione di un approccio precauzionale e di criteri di esclusione per le sostanze più problematiche poiché le sostanze con specifiche classificazioni di pericolo (es. cancerogene, mutagene o tossiche per la riproduzione) o con profili ambientali critici (persistenti, bioaccumulabili e tossiche; possibili interferenti endocrini) non sono approvabili, tranne in ipotesi particolari e comunque strettamente normate. Questo ha portato allo sviluppo di insetticidi con principi attivi più selettivi e profili di rischio più favorevoli. In parallelo, il Regolamento impone etichettature dettagliate, *good labelling practices* e condizioni d'uso vincolanti (colture, dosi, epoche e modalità), che diventano legalmente cogenti per l'operatore in campo (Bassi et al., s.d.; European Commission, 2009).

La Direttiva 2009/128/CE completa il quadro intervenendo su formazione, attrezzature, pratiche d'uso e gestione del rischio lungo la filiera. Al centro della Direttiva vi è l'uso sostenibile degli agrofarmaci. Nell'ambito di questa tesi, possiamo dire che:

- adozione dell'IPM (Integrated Pest Management) come principio generale, che privilegia la prevenzione, il monitoraggio delle soglie d'intervento, e ricorrendo all'uso dell'insetticida solo quando necessario e con i prodotti a minore impatto disponibili nel mercato;
- formazione obbligatoria di utilizzatori professionali, conoscenza dei rischi, DPI, prevenzione della deriva, lettura dell'etichetta, miscelazione e gestione residui;
- controllo funzionale periodico delle attrezzature di distribuzione per assicurare qualità di applicazione e il contenimento delle perdite;
- misure per la protezione di aree sensibili e corpi idrici (fasce di rispetto, tecniche di riduzione deriva), prestando molta attenzione ai contaminanti puntiformi derivanti da riempimento/lavaggio delle botti (Bassi et al., s.d.; European Commission, 2009).

Queste prescrizioni sono obbligatorie per tutti gli Stati membri e valgono anche quando il prodotto impiegato è un insetticida con l'obiettivo di ridurre, a parità di efficacia fitosanitaria, l'uso e rischio netto, orientando la difesa verso strategie integrate e mezzi alternativi (biocontrollo, sostanze naturali,

feromoni), ove tecnicamente ed economicamente praticabili (Bassi et al., s.d.; European Commission, 2009).

Il quadro europeo assegna un ruolo centrale alle valutazioni scientifiche indipendenti a supporto delle decisioni regolatorie. La selettività d'azione, la salvaguardia degli organismi utili e la gestione del rischio per gli impollinatori sono aspetti chiave nelle procedure di approvazione e nelle condizioni d'uso in etichetta. Da ciò ne deriva l'integrazione tra norme di autorizzazione (Reg. 1107/2009) e norme d'uso (Dir. 2009/128/CE) che funge da doppia garanzia, visto che i nuovi insetticidi entrano sul mercato solo se soddisfano requisiti tossicologici ed ecotossicologici rigorosi, facendo notare inoltre che tutti gli insetticidi sia quelli già autorizzati che quelli di nuova generazione devono essere impiegati secondo buone pratiche che minimizzino esposizione dell'operatore, deriva, residui e impatti ambientali (Bassi et al., s.d.; European Commission, 2009).

I documenti tecnici e le linee guida operative convergono sulla necessità di ridurre i rischi connessi all'uso degli insetticidi, promuovere innovazione a basso impatto, e accrescere l'efficienza applicativa (ugelli, tarature, *best practices* in campo) quale leva immediata per mitigare gli impatti senza compromettere la protezione delle colture (Bassi et al., s.d.; Ministero dell'Ambiente, 2014). Questo processo porta a un sistema nel quale l'insetticida è considerato strumento tecnico dentro una strategia di difesa gerarchizzata, scientificamente fondata e normativamente presidiata in ogni sua fase, partendo dall'approvazione fino ad arrivare all'uso.

1.3 Quadro normativo italiano sugli insetticidi

Sul tema degli insetticidi, il quadro normativo italiano si colloca all'interno della cornice comunitaria, pur contraddistinguendosi per una serie di strumenti legislativi e amministrativi specifici che ne disciplinano l'autorizzazione, la vendita, l'impiego e il controllo. L'obiettivo principale è garantire un uso consapevole e più sicuro degli insetticidi, con l'obiettivo di ridurre i rischi per la salute umana, la biodiversità e l'ambiente, assicurando allo stesso tempo la protezione delle colture e la competitività del settore agricolo nazionale.

Come riferimento principale si riscontra il Decreto legislativo 14 agosto 2012, n. 150, che ha dato attuazione in Italia alla Direttiva 2009/128/CE. Questo decreto ha introdotto una nuova concezione della gestione dei prodotti fitosanitari, inclusi gli insetticidi, ponendo al centro la riduzione dei rischi e l'adozione obbligatoria della difesa integrata. Le norme contenute nel D. lgs. 150/2012 riguardano aspetti cruciali come la formazione degli operatori, la vendita, l'uso e il controllo delle attrezzature di distribuzione, e stabilisce responsabilità precise per agricoltori, distributori e consulenti (pubbl_PAN, 2014). Il PAN, che perfeziona il decreto legislativo e, rappresenta uno strumento di rilievo per la gestione nazionale degli insetticidi, è entrato in vigore con un decreto interministeriale ormai più di dieci anni fa, il 22 gennaio 2014. Il Piano è stato elaborato in sinergia dal Ministero delle Politiche

Agricole Alimentari e Forestali, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell’Ambiente e, ha definito obiettivi e misure per ridurre i rischi connessi all’impiego degli agrofarmaci e promuovere pratiche agricole più sostenibili (pubbl_PAN, 2014).

Le principali **aree di intervento del PAN** sono le seguenti:

1. **Formazione e abilitazioni** – L'avvento del PAN ha introdotto l'obbligo di formazione ma anche di aggiornamento periodico per quanto riguarda le conoscenze sui rischi, sulle modalità di applicazione, sullo smaltimento e sullo stoccaggio dei prodotti. Inoltre è stato introdotto l'obbligo di conseguimento del patentino per l'acquisto e l'uso di prodotti insetticidi. Non da meno è stato applicato anche l'obbligo di specifici certificati per coloro che fanno attività di consulenza e di distribuzione lungo l'intera filiera (pubbl_PAN, 2014).
2. **Informazione e sensibilizzazione.** Il PAN ha introdotto programmi di informazione sia per agricoltori sia per cittadini, con l’obiettivo di aumentare la consapevolezza sui rischi legati all’uso degli insetticidi a favore di comportamenti più sicuri. Al fianco di questo è stato attivato anche un sistema di sorveglianza nazionale per monitorare i casi di intossicazione acuta da prodotti fitosanitari, così da raccogliere dati utili e predisporre misure preventive (pubbl_PAN, 2014).
3. **Controllo delle attrezzature di distribuzione** – Le macchine irroratrici usate per la distribuzione degli insetticidi devono essere sottoposte a controlli periodici di funzionalità e taratura, così da ridurre il rischio di deriva e garantire lo svolgimento di trattamenti più efficaci. In Italia l’obbligo di controllo è entrato in vigore nel 2016, con verifiche previste a intervalli regolari negli anni successivi (Bassi et al., s.d.; Ministero dell’Ambiente e della Sicurezza Energetica, 2014).
4. **Limitazioni all’irrorazione aerea** – Per tutelare la popolazione e gli organismi non bersaglio, è stato deciso di vietare l’utilizzo di insetticidi con distribuzione per via aerea, tranne in alcuni casi esigenti di deroga (pubbl_PAN, 2014).
5. **Tutela delle aree sensibili** – il PAN, per tutelare ancor di più la popolazione, ha messo in vigore stringenti regole di limitazione dell’uso di insetticidi nei pressi di aree molto frequentate come scuole, parchi o qualsiasi complesso pubblico molto affollato. (pubbl_PAN, 2014).
6. **Difesa integrata e agricoltura biologica** – Dal 1° gennaio 2014, la difesa integrata è diventata obbligatoria per tutti gli agricoltori italiani. Ciò implica l’uso di pratiche preventive, come rotazioni colturali, l’impiego di varietà resistenti e il monitoraggio delle popolazioni di insetti, e il ricorso agli insetticidi solo in caso di superamento delle soglie di intervento. Oltre a questa forma obbligatoria, esiste anche una forma volontaria di difesa integrata, promossa attraverso

il Sistema di Qualità Nazionale Produzione Integrata (SQNPI), che certifica le aziende aderenti e consente loro di accedere a incentivi e vantaggi di mercato, vengono usati degli incentivi economico-finanziari per far aumentare il numero di addetti che aderiscono in maniera volontaria (pubbl_PAN, 2014).

7. **Gestione e smaltimento** – La normativa nazionale regola con precisione l’uso e lo smaltimento degli insetticidi e dei loro imballaggi. Le aziende agricole devono disporre di locali adeguati e di sistemi per la raccolta dei rifiuti. I contenitori, invece, vanno smaltiti seguendo procedure autorizzate, come ad esempio il risciacquo accurato dopo l’utilizzo, così da ridurre il rischio di contaminazioni ambientali (Bassi et al., s.d.; Ministero dell’Ambiente e della Sicurezza Energetica, 2014).

Un altro aspetto non trascurabile del PAN riguarda la sorveglianza ambientale; sono previsti programmi di monitoraggio delle sostanze attive degli insetticidi nelle acque superficiali e sotterranee e inoltre ci sono controlli sui residui negli alimenti. Questo sistema di monitoraggio consente di individuare in maniera rapida possibili problematiche e adottare misure correttive per garantire il controllo adeguato delle sostanze (pubbl_PAN, 2014).

Negli ultimi anni, il dibattito normativo italiano sugli insetticidi si è intrecciato con gli obiettivi del Green Deal europeo e della strategia Farm to Fork, che mirano a una riduzione del 50% nell’uso dei prodotti fitosanitari entro il 2030. Per questa motivazione, l’Italia ha avviato l’aggiornamento del PAN. Il quadro normativo italiano sugli insetticidi rappresenta un sistema articolato e complesso. Le norme italiane, pur in coerenza con quelle comunitarie, hanno introdotto misure proprie, come il patentino, i controlli obbligatori delle macchine, il divieto di irrorazione aerea e la protezione delle aree sensibili come le scuole. Ne deriva un approccio che cerca di bilanciare la competitività agricola con la tutela della salute pubblica e dell’ambiente per garantire un adeguato livello di sicurezza e di produzione.

CAPITOLO 2: CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI DI AZIONE

2.1 Principali gruppi chimici di insetticidi

La classificazione degli insetticidi rappresenta uno strumento di importanza fondamentale per comprendere il funzionamento ma anche l'impatto e i possibili rischi connessi. Sono considerati vari aspetti come la struttura molecolare e la natura della sostanza attiva, ma soprattutto, il meccanismo di azione nei confronti dell'organismo bersaglio.

2.1.1 Cloroderivati

Rappresentano il primo grande gruppo di insetticidi di sintesi e comprendono il DDT. Il loro successo deriva dall'elevata efficacia contro numerosi fitofagi e dal basso costo ma questi vantaggi sono bilanciati dall'elevata persistenza ambientale e dagli effetti negativi sulla fauna. Il meccanismo di azione su cui si basano è la capacità di interferire con i canali del sodio delle membrane neuronali provocando ipereccitazione, tremori e successivamente, la morte dell'insetto. Le stesse proprietà chimiche che li rendono efficaci sono in parte responsabili della loro dannosità ambientale (bioaccumulo, biomagnificazione lungo la catena alimentare, tossicità per vari organismi non bersaglio). È proprio sulla scorta di tali effetti dannosi che l'uso dei cloroderivati è stato vietato a partire dagli anni Settanta (Vijgen et al., 2017).

2.1.2 Esteri fosforici

Gli insetticidi che presentano sostanze attive quali parathion, malathion, diazinon e clorpirifos sono invece da ricondurre alla categoria degli esteri fosforici. Questi composti inibiscono l'enzima acetilcolinesterasi, essenziale per la trasmissione nervosa, portando all'accumulo di acetilcolina, provocando di conseguenza la paralisi e successivamente la morte dell'insetto. Rispetto alla categoria precedente, presentano una minor persistenza ambientale ma una tendenziale maggiore tossicità per l'Uomo. A fronte di queste problematiche la normativa Europea ha portato alla graduale eliminazione di queste molecole (Jokanović, 2018).

2.1.3 Carbammati

Questo gruppo di insetticidi condivide con quello precedente il bersaglio molecolare, ovvero l'acetilcolinesterasi. Di questo gruppo fanno parte molecole quali carbaryl, carbofuran e aldicarb. La differenza principale con gli insetticidi del gruppo precedente sta nella (quasi totale) reversibilità dell'inibizione, elemento che riduce parzialmente la tossicità per l'uomo (Tomizawa & Casida, 2005). Questo gruppo di insetticidi è stato ampiamente utilizzato in agricoltura soprattutto contro gli insetti fitofagi. Come per i gruppi precedenti, tuttavia, i rischi tossicologici e ambientali hanno portato ad una graduale restrizione dei prodotti utilizzabili. Alcuni di questi sono stati del tutto vietati mentre altri sono soggetti a forti restrizioni nell'uso. Non tutti i Paesi hanno maturato una consapevolezza in questo

senso. Il carbofuran è un esempio lampante di questo fenomeno. Il suo impiego è stato vietato nell'UE nel 2008 (elevata tossicità per gli organismi acquatici), ma l'insetticida è ancora ampiamente utilizzato in Sud America, Asia e Australia (Schulz et al., 2021).

2.1.4 Piretroidi

Sono derivati di sintesi delle piretrine naturali, i piretroidi operano prolungando lo stato di apertura dei canali del sodio delle cellule nervose, con conseguente ipereccitazione e morte dell'insetto. Notiamo che rispetto alle sostanze attive precedenti, i piretroidi presentano un migliore profilo tossicologico per i mammiferi, al tempo stesso, però, permane l'effetto dannoso per pesci e insetti utili. Tra gli aspetti positivi di questa categoria vi sono l'efficacia a basse dosi ma anche l'azione rapida e la buona stabilità. L'insieme di questi fattori ha portato ad una loro rapida diffusione su larga scala. Tuttavia, l'uso intensivo ha favorito l'insorgenza di resistenza in diverse specie come alcuni afidi, alcune mosche bianche e la *Drosophila suzukii* (Soderlund, 2012).

2.1.5 Neonicotinoidi

Imidacloprid, thiamethoxam e clothianidin fanno parte della categoria dei neonicotinoidi. Sono insetticidi che imitano la molecola dell'acetilcolina legandosi quindi ai recettori nicotinici e provocando iperattivazione neuronale, paralisi e morte. Essi si rivelano particolarmente efficaci contro gli insetti fitomizi come gli afidi e le cicaline. Anche i neonicotinoidi, come molte delle sostanze finora citate, sono stati oggetto di numerosi studi che ne hanno evidenziato gli effetti negativi sugli insetti impollinatori, per questo sono stati sottoposti a numerose restrizioni nell'Unione Europea (EFSA, 2013; Jeschke et al., 2020).

2.1.6 Regolatori della crescita (IGR)

I regolatori di crescita degli insetti (Insect Growth Regulators, IGR) sono, molecole che interferiscono con il ciclo vitale e lo sviluppo degli insetti portandoli alla morte. Alcuni inibiscono la sintesi della chitina compromettendo la formazione dell'esoscheletro; altri invece agiscono sull'ormone giovanile o sull'ormone della muta. Sono stati considerati con favore nella difesa integrata vista la loro maggiore selettività e il ridotto impatto sugli organismi non bersaglio (Dhadialla et al., 2010).

2.1.7 Nuove classi di insetticidi

Questo gruppo rappresenta la nuova frontiera della chimica insetticida, con molecole progettate per superare i limiti degli insetticidi tradizionali attraverso meccanismi d'azione innovativi e selettivi.

Tra le principali figurano le diamidi, come il clorantraniliprole, che agiscono sui recettori rianodinici del calcio, provocando contrazioni muscolari incontrollate e successiva paralisi (Lahm, 2009). Un'altra classe è quella delle spinosine, derivate da *Saccharopolyspora spinosa*, che modulano allostericamente i recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR), causando iperattività neuronale e morte dell'insetto (Sparks, 2021).

Negli ultimi anni sono comparse classi ancora più recenti, come le sulfoximine (es. *sulfoxaflor*) e le butenolidi (es. *flupyradifurone*), che agiscono anch'esse sui recettori nAChR ma con legami diversi dai neonicotinoidi, riducendo la resistenza e l'impatto ecotossicologico (Nauen, 2015). Tra le innovazioni più promettenti vi sono infine gli insetticidi basati su RNA interference (RNAi), che sfruttano piccoli frammenti di RNA per silenziare geni vitali degli insetti bersaglio (Christiaens, 2022).

2.2 Principali meccanismi di azione degli insetticidi

Gli insetticidi colpiscono le funzioni vitali degli insetti, la trasmissione nervosa, i processi di crescita, il metabolismo energetico. A seconda della classe chimica cui appartengono, possono colpire bersagli diversi. Nei paragrafi che seguono verranno descritti i meccanismi principali (Sparks & Nauen, 2015).

2.2.1 Inibizione dell'acetilcolinesterasi (AChE)

Storicamente, uno dei bersagli principali degli insetticidi è l'enzima acetilcolinesterasi (AChE). Questo enzima è il responsabile della degradazione dell'acetilcolina nelle sinapsi. Gli insetticidi impediscono il funzionamento dell'enzima legandosi al sito attivo dello stesso in modo irreversibile nel caso dei fosforici o reversibile nel caso dei carbammati. L'acetilcolina si accumula nello spazio sinaptico, determinando iperattivazione neuronale e, a cascata, tremori, paralisi e morte dell'insetto (Colella, 2019). Questi insetticidi manifestano un elevato grado di tossicità nei confronti dei vertebrati (Rattan, 2010).

2.2.2 Modulazione dei canali del sodio voltaggio-dipendenti

Un altro meccanismo chiave coinvolge invece i canali del sodio (Na^+) presenti nelle membrane neuronali. È il caso dei piretroidi derivati di sintesi del piretro naturale, che agiscono prolungando l'apertura dei canali del sodio e causando una depolarizzazione persistente. Questo processo si manifesta con un'ipereccitazione ma anche con spasmi, paralisi e morte (Davies, 2007).

2.2.3 Interferenza con i canali del cloro GABA-dipendenti

Gli antagonisti del recettore GABA (γ -amminobutirrico) impediscono la normale trasmissione inibitoria a livello sinaptico. Ne fanno parte molecole come il fipronil o i ciclodieni, che si legano ai canali del cloro associati al GABA bloccandone l'apertura. Il risultato è una perdita di controllo

sull'attività neuronale che si manifesta con convulsioni e morte dell'insetto (Bloomquist, 2003). Questo meccanismo offre un certo grado di selettività, poiché il recettore, pur essendo presente anche nei vertebrati, mostra differenze strutturali negli insetti tali da renderli più sensibili all'azione degli insetticidi.

2.2.4 Attivazione dei recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR)

I neonicotinoidi agiscono come agonisti dei recettori nicotinici postsinaptici quindi il loro meccanismo consiste nel legarsi ai recettori in modo persistente, inducendo una stimolazione continua che determina paralisi e morte dell'insetto. Si è notato che la loro ridotta tossicità nei confronti dei mammiferi è legata al fatto che, a differenza della nicotina naturale, presentano una selettività molto più alta per i recettori degli insetti rispetto a quelli dei vertebrati (Jeschke & Nauen, 2008). Tuttavia, la loro persistenza ambientale e gli effetti negativi sugli impollinatori hanno portato in Europa a diverse restrizioni.

2.2.5 Interferenze endocrine e regolazione della crescita

Questo gruppo di insetticidi (IGR), interferisce con i processi di sviluppo e di metamorfosi degli insetti. Alcuni esempi più importati sono i *Juvenile hormone analogues*, anche dette JHA, che simulano l'attività dell'ormone giovanile impedendo la metamorfosi. In questo gruppo osserviamo anche i chitino-inibitori che ostacolano la sintesi della chitina durante la muta, causando malformazioni letali (Dhadialla et al., 2010) e gli ecdisteroidi che accelerano il processo della muta.

2.2.6 Disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa

Alcuni insetticidi agiscono sul metabolismo energetico. Questi insetticidi sono in grado di disaccoppiare la fosforilazione ossidativa nei mitocondri bloccando la produzione di ATP con conseguente esaurimento energetico cellulare e morte dell'insetto. Oggi questo tipo di meccanismo trova scarso utilizzo a causa dell'elevata tossicità per i vertebrati (Colella, 2019).

2.2.7 Modulazione di neurotrasmettitori specifici

Le spinosine, come lo spinosad, agiscono modulando i recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) del sistema nervoso degli insetti, e non quelli per l'octopamina. Queste molecole naturali, prodotte dal batterio *Saccharopolyspora spinosa*, si legano a un sito allosterico specifico dei recettori colinergici, provocando un'iperstimolazione neuronale che altera la trasmissione nervosa. Ne derivano tremori, perdita di coordinazione e paralisi, fino alla morte dell'insetto. Le spinosine costituiscono una classe di insetticidi naturali con meccanismo d'azione unico e selettivo per gli insetti (IRAC Gruppo 5). (Sparks et al., 2021)

2.3 Differenza tra molecole di sintesi e di origine naturale

Volendo ricondurre lo studio delle sostanze ad azione insetticida a due grandi categorie, si possono distinguere le molecole di origine naturale, derivate da organismi vegetali o microbici, dalle molecole di sintesi, ottenute attraverso processi chimici. Questa distinzione ha differenze fondamentali dal punto di vista pratico poiché si riflette su vari fattori come efficacia, selettività, persistenza ambientale, ma anche tossicità e accettabilità normativa della sostanza attiva. Gli insetticidi naturali derivano da sostanze prodotte da piante o microrganismi che si sono sviluppati come metaboliti secondari con funzione difensiva. Il classico esempio è costituito dalle piretrine, estratte dai fiori di *Chrysanthemum cinerariaefolium*; queste sostanze agiscono a livello dei canali del sodio neuronali, causando paralisi dell'insetto, ma sono fotolabili; quindi, hanno la tendenza a degradarsi velocemente alla luce solare (Soloway, 1976). Un altro importante esempio è la nicotina, alcaloide naturale del tabacco con azione agonista dei recettori nicotinici. Possiamo osservare quindi che negli ultimi decenni hanno acquisito importanza anche i metaboliti di origine microbica, come lo spinosad, derivato da *Saccharopolyspora spinosa*, che agisce sui recettori nicotinici e GABAergici, e le tossine prodotte da *Bacillus thuringiensis* (Bt), utilizzate come bioinsetticidi specifici contro le larve dei lepidotteri (Copping & Menn, 2000). Le molecole naturali si caratterizzano per una degradazione rapida e un impatto ambientale ridotto, ma presentano limiti legati alla scarsa stabilità, alla minore persistenza e, talvolta, una tossicità acuta significativa per l'uomo.

2.3.1 Molecole di sintesi

Introdotti a partire dal XX secolo per superare i limiti di efficacia e di stabilità delle molecole naturali, gli insetticidi di sintesi ormai sono di uso comune e quindi largamente impiegati in agricoltura. L'aumento degli studi nella chimica di sintesi ha permesso di sviluppare i piretroidi come permetrina e deltametrina che vanno ad imitare le piretrine naturali ma danno maggiore stabilità. Altre molecole di sintesi di grande rilevanza sono i neonicotinoidi, capaci di agire sistemicamente nella pianta, e le diamidi, con meccanismi innovativi sui recettori rianodinici del calcio. Questi principi attivi ci dimostrano come la sintesi chimica abbia ampliato notevolmente la gamma di bersagli molecolari, offrendo strumenti più specifici e versatili (Sparks & Nauen, 2015).

CAPITOLO 3: EVOLUZIONE DELLE SOSTANZE NEL TEMPO

3.1 Prime sostanze attive utilizzate

A partire dalla seconda metà del XIX secolo, contemporaneamente all'intensificazione delle colture, ha portato allo sviluppo delle prime sostanze attive ad azione insetticida in Europa e in Italia (Matthews, 2018). Tra i primi composti utilizzati su larga scala troviamo gli arseniati. Negli stessi decenni si diffusero i polisolfuri di calcio e gli oli minerali (Smith & Secoy, 1975). I primi, ottenuti

dalla combinazione di zolfo e calce, avevano l'effetto di agire come prodotti caustici sulle forme svernanti, mentre i secondi operavano tramite azione asfissiante. In Italia questi prodotti si diffusero principalmente sulle culture frutticole del Nord. Per controllare la diffusione degli afidi e di altri insetti ad apparato boccale pungente-succhianti vennero utilizzate diverse sostanze, tra cui la nicotina (sostanza estratta dal tabacco) e il rotenone (sostanza ricavata dalle leguminose tropicali). Queste sostanze mostravano scarsa stabilità e rapidità di degradazione che, assieme all'elevata tossicità per i mammiferi, ne limitarono la diffusione su larga scala (Casida, 1973).

Successivamente con il DDT inizia l'era degli insetticidi di sintesi. Ben presto, si aggiunsero altre molecole riconducibili alla categoria dei cloderivati quali aldrin, dieldrin e lindano (Hawkins, 2018). Questi prodotti erano caratterizzati da elevate efficacia e persistenza, caratteristiche che comportano effetti nefasti sulla fauna selvatica e rischio di contaminazione delle catene alimentari. Non tardarono ad arrivare studi che descrivevano la riduzione delle popolazioni di uccelli in aree agricole intensamente trattate (WHO, 1979). Inoltre, venivano posti in evidenza fenomeni di resistenza. Uno studio rilevò come le popolazioni di mosca domestica e di afidi erano divenuti tolleranti ai trattamenti a base di DDT (Hawkins, 2018).

3.2 Seconda generazione dei prodotti fitosanitari ad uso insetticida

Agli inizi degli anni '50, la chimica si trova a dover affrontare, due grandi situazioni: la persistenza ambientale degli insetticidi e la necessità di combattere fitofagi resistenti. Si cerca di fornire una risposta con gli insetticidi di seconda generazione, gli esteri fosforici e i carbammati (Casida, 1973).

Tra i primi troviamo parathion e malathion che trovano largo impiego su svariate colture. Ciò che avvantaggia gli esteri fosforici rispetto ai cloderivati è la minore persistenza e di conseguenza il minor bioaccumulo (Rattan, 2010). Sul piano operativo gli esteri fosforici si diffusero piuttosto rapidamente dal momento che consentivano efficacia e flessibilità di impiego. Alcuni studi ne misero in luce l'elevata tossicità per l'uomo e per i vertebrati (Tomizawa & Casida, 2005). Questo portò a limitarne l'uso, fino alla revoca totale delle sostanze maggiormente pericolose (Colella, 2011). Un altro elemento che determinò l'eclissi degli esteri fosforici fu l'insorgenza di resistenze (Hawkins, 2018).

I carbammati, pur condividendo con gli esteri fosforici il bersaglio enzimatico, portano all'inibizione (generalmente) reversibile dell'acetilcolinesterasi (Casida, 1973). A partire dagli anni '60 si diffusero il carbaryl e il carbofuran. L'aspetto che ha favorito la diffusione di queste molecole è la ridotta persistenza accompagnata dall'efficacia su specie resistenti (Ware & Whitacre, 2004). I carbammati venivano usati in alternanza o in miscela con gli esteri fosforici per ampliare lo spettro di azione ed evitare l'insorgenza di resistenze. Se i vantaggi pratici sono evidenti (ampio spettro, buona efficacia, minore persistenza) dall'altro sussistono dubbi. I carbammati, infatti, presentano anch'essi criticità dal

punto di vista tossicologico (Tomlin, 2009). La disponibilità di formulati differenziati (ingestione, contatto, attività translaminare ma anche sistemica) permise di stabilire con precisione i calendari di intervento in funzione del ciclo dei fitofagi e della fenologia della coltura. Con lo scopo di prevenire il diffondersi di resistenze multiple in alcune popolazioni (talvolta sotto forma di resistenza incrociata), i tecnici adottarono non solo la rotazione dei meccanismi di azione, ma anche il monitoraggio delle popolazioni e l'integrazione con metodi agronomici e biologici. Si realizzò dunque una sorta di lotta integrata *ante-litteram* (Hawkins, 2018). L'impiego degli insetticidi di seconda generazione portò altresì allo sviluppo di due consapevolezze fondamentali: gestire il rischio acuto per gli operatori sviluppare strategie anti-resistenza per preservare l'efficacia delle molecole stesse.

3.3 Terza generazione di sostanze attive ad uso insetticida

La terza generazione di insetticidi è nata con lo scopo principale di superare i limiti associati alla seconda generazione di insetticidi. Tra gli anni '80 e '90 emergono gli insetticidi nicotinergici ovvero: IRAC 4A (neonicotinoidi), 4C (sulfoximine) e 4D (butenolidi). I neonicotinoidi agiscono come antagonisti e competitori dell'acetilcolina sui recettori nicotinici post-sinaptici (nAChR), e grazie alla loro sistemicità queste molecole si rivelano particolarmente efficaci contro i fitomizi (Jeschke & Nauen, 2008). Alcuni studi evidenziarono gli effetti collaterali di questi insetticidi: la moria degli impollinatori e di alcuni entomofagi. L'insieme di queste evidenze contribuì alla stretta del quadro normativo circa l'uso dei principali nicotinergici almeno in ambito europeo (Girolami et al., 2009).

La terza generazione di insetticidi non si limita ai nicotinergici ma si allarga agli insetticidi a bersaglio muscolare. Rientrano in questa categoria le diamidi (IRAC 28), tra cui troviamo il clorantraniliprole, il quale agisce sui recettori rianodinici del calcio provocando contrazioni irreversibili della muscolatura; e le spinosine (IRAC 5), che derivano dai metaboliti di *Saccharopolyspora spinosa* (già osservate in precedenza) e presentano un'azione prevalente sui nAChR (con componenti GABAergiche) (Sparks et al., 2012).

In questo periodo si diffondono gruppi come i fenilpirazoli (tra cui troviamo il fipronil, modulatore GABA/Cl⁻), le ossadiazine (bloccanti dei canali del sodio in stato aperto) e le avermectine/milbemicine (IRAC 6), efficaci su acari e alcuni fitomizi con forte attività per ingestione e translaminare (Tomlin, 2009).

Sono "trasversali" alla terza generazione i regolatori della crescita (IGR) come gli inibitori della sintesi della chitina (diflubenzuron e teflubenzuron), gli inibitori dell'ormone giovanile (come il methoprene) e gli agonisti dell'ecdisone (Ishaaya & Horowitz, 1995). Lo scopo degli insetticidi di terza generazione era contenere le resistenze. La strategia europea ha puntato su nuovi MoA e su rotazione strutturale (IRAC) per mantenere l'efficacia sul campo. È stato necessario adottare questa linea di azione consapevoli del fatto che per gli insetticidi le resistenze emergono tramite combinazioni di mutazioni nei siti bersaglio e resistenze metaboliche da variazione pre-esistente (Hawkins et al., 2018).

3.4 Quarta generazione di sostanze attive ad uso insetticida

Con l'inizio del terzo millennio si avverte la necessità di operare verso una maggiore selettività sugli organismi utili e uso di dosi ridotte di impiego (Barzman et al., 2015). La quarta generazione di insetticidi prevede l'introduzione sul mercato di nuove classi come le diamidi, i fenilpirazoli e le ossadiazine e di nuovi gruppi di nicotinergici post-neonicotinoidi. Le nuove classi sono rappresentate principalmente dalle diamidi (clorantraniliprole e cyantraniliprole), i quali agiscono sui recettori rianodinici del calcio andando a causare contrazioni muscolari irreversibili. Un ulteriore gruppo riconducibile alla quarta generazione è quello dei fenilpirazoli, sono in grado di modulare i canali GABAergici (rientra all'interno di questa categoria il fipronil). È bene notare tuttavia come si tratti di molecole altamente rischiose per gli impollinatori e gli ecosistemi acquatici (Gunasekara et al., 2007).

Un'altra classe appartenente alla quarta generazione è quella delle ossadiazine (tra cui troviamo l'indoxacarb) che agisce sui canali del sodio voltaggio-dipendenti (Wing et al., 2000). La quarta generazione di insetticidi vede la diffusione dei nuovi nicotinergici post-neonicotinoidi, molecole sviluppate per affiancare o sostituire i neonicotinoidi classici, ormai soggetti a severe restrizioni nell'Unione Europea, con l'obiettivo di mantenere l'efficacia fitosanitaria e allo stesso tempo rafforzare la sicurezza alimentare (ISS, 2025). Questi composti condividono lo stesso bersaglio fisiologico dei neonicotinoidi, ma presentano strutture chimiche differenti che riducono il rischio di resistenze incrociate e gli effetti sugli impollinatori (IRAC, 2024).

Tra i principali rappresentanti di questa nuova categoria figurano le sulfoximine, come il sulfoxaflor, che agiscono come agonisti dei recettori nicotinici ma con siti di legame diversi rispetto ai neonicotinoidi tradizionali (Nauen, 2015); i butenolidi, di cui il flupyradifurone è la molecola capostipite, caratterizzate da elevata efficacia contro afidi e aleurodidi e da una maggiore selettività verso gli insetti utili (Jeschke, 2015); e, infine, i mesoionici, come il triflumezopyrim, attualmente in via di diffusione, che modulano i nAChR con un meccanismo ancora distinto dalle classi precedenti (Sparks, 2020).

La quarta generazione ha visto l'affiancamento di composti di sintesi a bio-insetticidi e molecole naturali ad azione selettiva. Un esempio sono le spinosine, di cui si è discusso nel capitolo 2, che hanno trovato ampia applicazione in frutticoltura e orticoltura grazie alla loro efficacia su ditteri e lepidotteri e alla buona compatibilità con gli insetti utili (Sparks et al., 2012). Pur derivando da metaboliti naturali, vengono oggi prodotte anche in forma semisintetica e rappresentano una delle più importanti classi di insetticidi di origine biologica.

Le migliori conoscenze nel campo della genetica hanno permesso notevoli innovazioni anche nelle tecnologie di controllo dei fitofagi. Queste tecnologie hanno lo scopo di “silenziare” specifici geni degli insetti bersaglio mediante l’applicazione di frammenti di RNA a doppio filamento. Ne è un esempio lo *Spray-induced gene silencing* (SIGS). È bene notare come tali tecnologie non siano ancora diffuse a livello commerciale in Europa, ma le sperimentazioni in atto sono numerose, spinte dalla promessa di un’estrema selettività (Cagliari et al., 2019).

La quarta generazione non ha portato solamente all’introduzione di nuove sostanze ma anche a una maggiore consapevolezza ambientale. Per questo motivo, contemporaneamente allo sviluppo in laboratorio e alla comparsa nel mercato di nuove sostanze si è avuto anche un cambio di atteggiamento negli “usi e costumi” inerenti al loro impiego.

CAPITOLO 4: IMPATTO ECOLOGICO E PROSPETTIVE FUTURE

4.1 Effetti sugli ecosistemi

L’impiego degli insetticidi ha avuto un ruolo determinante nel garantire elevati livelli produttivi e nel contenimento dei principali fitofagi, ma ha generato nel tempo effetti rilevanti sugli ecosistemi agricoli e naturali. L’impatto ecologico si manifesta sia in modo diretto sugli organismi bersaglio e non bersaglio, sia indirettamente attraverso modifiche della struttura trofica, della biodiversità e della qualità dei comparti ambientali quali suolo, acqua e aria (Oberemok et al., 2015). Tra gli effetti diretti, particolare attenzione è rivolta alla mortalità di insetti utili impollinatori, predatori e parassitoidi che rappresentano componenti fondamentali per la stabilità biologica dell’agroecosistema. Diversi studi hanno evidenziato come l’esposizione prolungata o subletale a residui di insetticidi possa compromettere l’attività degli impollinatori e ridurre l’efficacia del controllo biologico (Biondi et al., 2012).

Gli effetti indiretti riguardano invece la semplificazione delle reti ecologiche, la perdita di biodiversità funzionale e l’alterazione dei processi biogeochimici. Il declino di artropodi utili e di microrganismi del suolo può indebolire i meccanismi naturali di autoregolazione, aumentando la vulnerabilità dei sistemi agricoli e favorendo fenomeni di resistenza o ricomparsa di specie secondarie (Girolami et al., 2009).

A ciò si aggiungono le conseguenze ambientali legate ai residui: numerosi monitoraggi condotti a livello nazionale hanno confermato la presenza di tracce di insetticidi in acque superficiali e sotterranee, talvolta con concentrazioni superiori ai limiti ecotossicologici per gli organismi acquatici, e con potenziali effetti a cascata sulle catene alimentari (ISPRA, 2024).

Nel complesso, questi risultati mostrano come l’efficacia agronomica degli insetticidi debba essere bilanciata da una valutazione più ampia dei rischi ecologici. La gestione sostenibile della difesa fitosanitaria si orienta oggi verso strategie a basso impatto ambientale, basate su principi di selettività, rotazione dei meccanismi d’azione e integrazione con pratiche biologiche e agronomiche, in linea con

gli obiettivi dell'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari fissati a livello europeo (Trematerra & Gullino, 2009; ISPRA, 2024).

4.1.1 Impatto sulla biodiversità entomologica

La riduzione di biodiversità colpisce in particolare gli insetti pronubi. Un esempio lampante sia in Italia, come in altri Paesi europei, è stato l'uso dei neonicotinoidi per la concia del seme di mais e girasole, il quale ha sollevato forti preoccupazioni per la sopravvivenza delle api. Studi condotti dall'Università di Padova hanno dimostrato che le gocce di guttazione prodotte da piante germinate da semi conciatati contengono concentrazioni elevate di insetticidi sistemici, letali per le api in pochi minuti (Girolami et al., 2009).

Gli insetticidi incidono non solo sugli insetti utili, ma anche su invertebrati e vertebrati che fanno parte delle catene trofiche agricole: la diminuzione dei predatori naturali riduce l'efficacia della lotta biologica (Rattan, 2010). Questo fenomeno è stato riscontrato negli agroecosistemi frutticoli italiani, dove l'uso prolungato di piretroidi ha favorito la comparsa di acari fitofagi.

Sebbene i bioinsetticidi presentino una persistenza ambientale ridotta rispetto agli insetticidi tradizionali, studi recenti indicano che il loro impiego può comunque modificare temporaneamente la composizione microbica del suolo, influenzando alcune funzioni biogeochimiche essenziali per la fertilità agronomica (Amelii, 2020).

4.1.2 Contaminazione ambientale: suolo e acqua

Tra gli effetti ambientali più rilevanti degli insetticidi si annoverano i fenomeni di lisciviazione e deriva, che determinano il trasferimento dei principi attivi al di fuori del bersaglio colturale. La lisciviazione comporta la migrazione dei residui attraverso il profilo del suolo fino alle acque sotterranee, mentre la deriva è dovuta alla dispersione delle particelle di prodotto durante o subito dopo il trattamento. In Italia, le campagne di monitoraggio ISPRA hanno evidenziato la presenza ricorrente di residui di insetticidi e fungicidi nei corpi idrici superficiali e sotterranei, con superamenti dei limiti ecotossicologici fissati per gli organismi acquatici sensibili, in particolare crostacei e insetti acquatici (ISPRA, 2020).

Nel suolo, l'accumulo cronico di residui può alterare le comunità microbiche, riducendo la funzionalità dei processi biogeochimici legati al ciclo dell'azoto e del carbonio (Amelii, 2020). La persistenza ambientale varia fortemente in funzione della classe chimica: i cloroderivati, oggi vietati, presentavano un'emivita di mesi o anni, mentre i composti moderni, come neonicotinoidi e piretroidi, mantengono comunque una stabilità sufficiente a contaminare i drenaggi superficiali. Tali contaminazioni generano effetti a cascata sugli ecosistemi acquatici, compromettendo la biodiversità e la qualità ecologica complessiva (EFSA, 2022; FAO, 2021).

4.1.3 Specie invasive e squilibri ecosistemici

Un ulteriore impatto ecologico si ha dall'interazione tra insetticidi e diffusione di specie aliene invasive. Nel territorio Italiano, l'arrivo di fitofagi alieni ha richiesto inizialmente un forte ricorso alla chimica, andando però così ad intaccare la biodiversità locale, riducendo la resilienza degli agroecosistemi e favorendo ulteriormente l'insediamento di specie esotiche (Siscaro et al., 2012).

4.1.4 Approccio eco-compatibile e mitigazione degli effetti

Alla luce di questi impatti, l'orientamento europeo e italiano è stato quello di ridurre l'impronta ecologica degli insetticidi attraverso le linee seguenti:

- uso mirato (solo quando si superano soglie economiche di danno);
- sostituzione con bioinsetticidi e molecole naturali;
- integrazione con strategie non chimiche (feromoni, lotta biologica, pratiche colturali);
- monitoraggi e PAN (Piani di Azione Nazionali) per garantire l'applicazione della difesa integrata (Reg. CE 1107/2009; Dir. 2009/128/CE).

4.2 Resistenza

Il fenomeno della resistenza agli insetticidi rappresenta uno dei principali ostacoli alla sostenibilità della difesa fitosanitaria. Con il termine resistenza si intende la capacità acquisita da popolazioni di insetti fitofagi di sopravvivere a dosi di insetticida che sarebbero letali per la maggior parte degli individui sensibili della stessa specie. Tale adattamento, dovuto a processi evolutivi rapidi e guidati dalla pressione selettiva esercitata dai trattamenti chimici, è stato documentato per numerosi fitofagi di rilevanza agraria in diversi contesti colturali (IRAC, 2020).

I primi casi di resistenza in Italia si sono osservati a partire dagli anni '60 in relazione agli afidi e successivamente su *Cydia pomonella*, divenuta un modello di studio per comprendere i meccanismi di adattamento dei lepidotteri agli insetticidi (Manicardi e Cassanelli, 2012). In Europa, la resistenza ha riguardato altre specie di interesse come la mosca bianca (*Bemisia tabaci*) e la dorifora della patata (*Leptinotarsa decemlineata*). Si tratta di specie caratterizzate da elevata fecondità e cicli biologici rapidi, condizioni che favoriscono l'accumulo e la fissazione di mutazioni vantaggiose (IRAC, 2020).

Dal punto di vista biologico, i meccanismi di resistenza sono molteplici e comprendono:

- resistenza metabolica, legata alla capacità di detossificazione tramite enzimi;
- resistenza per modificazione del sito d'azione;
- resistenza comportamentale;
- resistenza a livello di penetrazione cuticolare, con ispessimento della cuticola che limita l'assorbimento della sostanza attiva (Hawkins et al., 2018).

In Italia e in Europa, le problematiche di resistenza sono particolarmente rilevanti in colture ad alto impiego di insetticidi come frutteti, vigneti e orticole protette. Il quadro europeo riflette l'ampia eterogeneità delle situazioni colturali e dei regimi fitosanitari. L'introduzione della Direttiva 2009/128/CE sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari ha incentivato l'adozione della difesa integrata (IPM), che prevede l'impiego prioritario di mezzi non chimici e l'uso razionale degli insetticidi. Queste regolamentazioni rispondono anche all'esigenza di contrastare il dilagare delle resistenze (Trematerra e Gullino, 2009). Le strategie di gestione della resistenza si basano su alcuni principi fondamentali: la rotazione dei meccanismi di azione, il rispetto delle soglie di intervento e l'integrazione con metodi biologici (IRAC, 2020).

Nonostante tali misure, la resistenza rimane un problema crescente, accentuato dalla riduzione del numero di principi attivi autorizzati in Europa e dall'impiego di poche molecole. Le nuove tecnologie, incluse le biotecnologie, offrono prospettive promettenti, anche se il loro inserimento nelle strategie di difesa richiede ancora un solido supporto sperimentale e soprattutto, visti i precedenti, anche normativo (Lorito e Scala, 2012).

4.3 Innovazioni tecnologiche

Nel contesto italiano ed europeo, l'evoluzione degli insetticidi non dipende più soltanto dalla scoperta di nuove sostanze attive, ma dall'introduzione di innovazioni tecnologiche che ne modificano la formulazione, il rilascio, la distribuzione e la gestione. Queste innovazioni mirano a tre obiettivi convergenti ovvero: l'efficacia a dosi più basse, la selettività verso gli organismi non bersaglio e, non per ultimo, la tracciabilità/razionalità d'impiego, seguendo gli standard scientifici e regolatori europei (Hawkins et al., 2018).

4.3.1 Formulazioni avanzate e rilascio controllato

Un settore molto importante riguarda le formulazioni. Alle tradizionali polveri bagnabili e ai concentrati emulsionabili si sono oramai affiancati formulati microincapsulati che consentono di avere un rilascio graduale della sostanza attiva e un migliore profilo ambientale, limitando derive e picchi di concentrazione (Campolo et al., 2018).

4.4 Biotecnologie molecolari: RNAi e SIGS

Le biotecnologie a RNA sono rappresentate, in particolare dall'RNA interference (RNAi) e dallo Spray-Induced Gene Silencing (SIGS). L'idea di base è silenziare i geni chiave dell'insetto mediante l'applicazione esogena di molecole di RNA a doppio filamento (dsRNA), facendo così sviluppare un effetto mirato e, almeno in prospettiva, conciliabile con la presenza degli organismi utili (Lorito & Scala, 2012). La ricerca europea ha testato l'RNAi su lepidotteri e coleotteri di interesse agrario,

evidenziandone l'efficacia e almeno per il momento alcune criticità tecniche (stabilità delle molecole sulla superficie fogliare, costi di produzione, metodi di veicolazione) (Mezzetti et al., 2020).

4.5 Digitalizzazione: DSS, sensori, agricoltura di precisione

Un altro settore in forte sviluppo è quello dell'innovazione digitale. In Italia e in Europa si diffondono Decision Support Systems (DSS), ovvero sistemi basati su modelli previsionali che stimano lo sviluppo dei fitofagi e la finestra di massima suscettibilità, evitando trattamenti inutili (Trematerra & Gullino, 2009).

A queste piattaforme si affiancano:

- sensoristica di campo (stazioni meteo, trappole “smart” con riconoscimento automatico),
- remote/proximal sensing (satelliti, droni, multispettrale) per mappare stress e focolai,
- distribuzione a rateo variabile, che consente di dosare l'insetticida solo nelle aree realmente infestate.

Come risultato si può notare una riduzione delle quantità distribuite (Campolo et al., 2018).

4.6 Lotta integrata

La lotta integrata si articola su più livelli. In primo luogo, prevede l'adozione di pratiche agronomiche preventive, come la scelta di varietà tolleranti, la rotazione colturale, la gestione del suolo e l'eliminazione dei residui colturali che possono fungere da habitat per i parassiti. In secondo luogo si ha il monitoraggio costante delle popolazioni di insetti nocivi, effettuato tramite trappole a feromoni e con adeguate osservazioni in campo e modelli previsionali, strumenti con i quali è possibile valutare la reale necessità di un intervento insetticida (Hillocks, 2012). Un ruolo centrale è svolto dal controllo biologico, mediante l'utilizzo di insetti utili (predatori e parassitoidi) e di microrganismi entomopatogeni.

L'integrazione di questi agenti naturali riduce la necessità di trattamenti chimici e contribuisce a mantenere l'equilibrio ecologico degli agroecosistemi (van Lenteren, 2012). Da notare che, l'uso degli insetticidi di sintesi non viene eliminato, ma reso più mirato. Nella lotta integrata vengono favoriti prodotti a basso impatto ecotossicologico, selettivi nei confronti degli insetti utili e caratterizzati da tempi di carenza ridotti. Inoltre, l'applicazione avviene sulla base di soglie di intervento e secondo strategie di rotazione delle sostanze attive, al fine di prevenire l'insorgenza di fenomeni di resistenza (Hawkins, 2018). Lotta integrata significa anche coinvolgimento attivo degli agricoltori, attraverso formazione e aggiornamento continuo (Barzman et al., 2015). Nonostante i progressi, permangono alcune criticità. La lotta integrata richiede un'organizzazione complessa, il supporto di servizi di assistenza tecnica e di una rete molto folla per il monitoraggio, non sempre presente in tutto il territorio. La pressione del mercato e le esigenze di resa sicuramente non aiutano e possono indurre alcuni operatori a ricorrere ancora a trattamenti chimici preventivi. Tuttavia, la tendenza europea è chiara: la

difesa integrata rappresenta oggi lo standard normativo e tecnico di riferimento, costituendo la base per le future evoluzioni della protezione fitosanitaria, anche in vista dell'adozione sempre più diffusa di strumenti biotecnologici e digitali (Hillocks, 2012).

Parallelamente, le biotecnologie microbiche offrono soluzioni innovative. L'impiego di virus entomopatogeni (come i baculovirus), funghi e batteri modificati consente di sviluppare bioinsetticidi con elevata specificità d'azione e minore impatto ambientale (Moscardi, 1999). Studi recenti hanno dimostrato come i simbionti microbici degli insetti possano essere manipolati per ridurre la capacità di alimentarsi o riprodursi (Douglas, 2015). Anche in questo caso la regolamentazione europea è stringente.

4.7 Accenno Biotecnologie

Negli ultimi decenni, le biotecnologie applicate alla difesa fitosanitaria hanno progressivamente affiancato i tradizionali insetticidi di sintesi, introducendo strumenti innovativi fondati su genetica e biologia molecolare (Pennacchio & Giordana, 2012). In Italia e in Europa il dibattito si è concentrato su tre principali ambiti di ricerca: le piante geneticamente modificate (OGM) resistenti agli insetti, l'impiego di microrganismi ingegnerizzati come bioinsetticidi e lo sviluppo di tecniche di interferenza a RNA (RNAi) e di gene editing (Nap et al., 2003).

L'approccio RNAi si basa sull'introduzione di frammenti di RNA a doppio filamento (dsRNA) capaci di silenziare geni vitali del parassita, con effetti altamente selettivi e minimi impatti ecologici (Baum et al., 2007). In Italia, le prime sperimentazioni in colture orticole e frutticole hanno mostrato buoni risultati in termini di efficacia e specificità. Parallelamente, le tecniche di gene editing, come il sistema CRISPR-Cas9, consentono di generare insetti geneticamente modificati incapaci di trasmettere malattie o meno dannosi per le colture (Burt, 2014).

Queste innovazioni delineano la nuova frontiera della difesa fitosanitaria, orientata a ridurre l'uso di chimici di sintesi e a promuovere un'agricoltura più sostenibile, pur mantenendo aperto il confronto su questioni etiche, normative e sociali nel contesto europeo.

4.8 Piante geneticamente modificate

Iniziamo accennando un caso emblematico, ovvero quello rappresentato dalle piante Bt, che incorporano nei propri tessuti il gene del *Bacillus thuringiensis*. Questa tecnologia, introdotta negli anni '90, è stata autorizzata in diversi Paesi europei, sebbene l'Italia abbia adottato un approccio particolarmente restrittivo. Gli studi hanno dimostrato che le piante Bt riducono sensibilmente la necessità di trattamenti chimici, con benefici sia ambientali che economici. D'altro canto, l'ampio ricorso a tali colture ha sollevato preoccupazioni riguardo all'evoluzione di resistenze negli insetti e agli effetti sugli organismi non target (Romeis et al., 2006). In questo contesto, la normativa europea ha mantenuto un'impostazione prudente, quella della Direttiva 2001/18/CE e il Regolamento

1829/2003 che hanno definito criteri molto severi per l'immissione in commercio e il monitoraggio degli OGM. L'Italia, non da meno, recependo tali norme, ha limitato fortemente la coltivazione di varietà transgeniche sul proprio territorio.

BIBLIOGRAFIA

- AMELII F. (2020). “Valutazione degli effetti ecotossicologici dei fitofarmaci sul suolo agrario.” Tesi di laurea, Università degli Studi di Bologna.
- ANGELI G., GIROTTO M., MAZZI A. (2003). “Controllo di *Cydia pomonella* mediante trappole a feromoni e lotta integrata.” *Informatore Fitopatologico*, 53(9): 25-31.
- BARTELL R.J., LAWRENCE L.A. (1973). “Modulation of insect behavior by semiochemicals and environmental factors.” *Journal of Insect Physiology*, 19(2): 275-288.
- BIRCH M.C., HAYNES K.F. (1984). *Chemical Ecology of Insects*. Chapman & Hall, London.
- BIONDI A., DESNEUX N., SISCARO G., ZAPPALÀ L. (2012). “Using organic-certified rather than synthetic pesticides may not be safer for biological control agents.” *Chemosphere*, 87(7): 803-812.
- BRATTI A., CELLI G., MAINI S. (1987). “Effetti collaterali degli insetticidi su artropodi utili in frutticoltura.” *Bollettino dell’Istituto di Entomologia ‘Guido Grandi’ dell’Università di Bologna*, 41: 55-72.
- CARDÉ R.T., HAYNES K.F. (2004). *Advances in Insect Chemical Ecology*. Cambridge University Press, Cambridge.
- CASIDA J.E. (1973). *Insecticide Chemistry and Technology*. John Wiley & Sons, New York.
- CASIDA J.E., QUISTAD G.B. (1998). “Golden age of insecticide research: past, present, or future?” *Annual Review of Entomology*, 43: 1-16.
- CASIDA J.E., DURKIN K.A. (2013). “Neuroactive insecticides: targets, selectivity, resistance, and secondary effects.” *Annual Review of Entomology*, 58: 99-117.
- CELLI G., MAINI S. (1988). “Apicidi e residui di pesticidi nelle api e nell’alveare in Italia (1983-1986).” *Bollettino dell’Istituto di Entomologia ‘Guido Grandi’ dell’Università di Bologna*, 42: 101-112.
- COLELLA A. (2011). “Meccanismi di azione e implicazioni tossicologiche degli insetticidi anticolinesterasici.” *Rivista di Entomologia e Patologia Vegetale*, 21: 45-60.
- DAVIES T.G.E., et al. (2007). “Pesticide mode of action and resistance: making sense of the latest advances.” *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 87(2): 123-132.
- DHADIALLA T.S., et al. (2010). “New insecticides with ecdysteroidal and juvenile hormone activity.” *Annual Review of Entomology*, 55: 483-507.

- FAO – Food and Agriculture Organization. (2021). *Pesticide Residues in Food: Evaluations 2021*. FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Residues.
- GIROLAMI V., MUIR C., MARZARO M., et al. (2009). “Translocation of neonicotinoid insecticides from coated seeds to seedling guttation drops: a novel way of intoxication for bees.” *Journal of Economic Entomology*, 102(5): 1808-1815.
- HAWKINS N.J. (2018). “Integrating crop protection strategies: resistance, regulation and innovation.” *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 373: 20170116.
- IGNATOWICZ S., WESOŁOWSKA M. (1994). “Natural plant extracts in stored-product protection.” *Polish Journal of Entomology*, 63: 89-98.
- ISMAN M.B. (2006). “Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world.” *Annual Review of Entomology*, 51: 45-66.
- JESCHKE P., NAUEN R. (2008). “Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry.” *Pest Management Science*, 64(11): 1084-1098.
- JESCHKE P., NAUEN R., SCHINDLER M., ELBERT A. (2011). “Overview of the status and global strategy for neonicotinoids.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(7): 2897-2908.
- JESCHKE P. (2015). “Status and outlook for flupyradifurone, a novel butenolide insecticide.” *Pest Management Science*, 71(6): 850-862.
- LAHM G.P., et al. (2009). “The discovery of chlorantraniliprole: a novel and selective ryanodine receptor activator.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(16): 4247-4255.
- LASOTA J.A., DYBAS R.A. (1991). “Abamectin as a pesticide for agricultural use.” *Acta Horticulturae*, 288: 67-74.
- MAJORI G. (2012). “DDT and its historical role in public health.” *Annali dell’Istituto Superiore di Sanità*, 48(4): 425-430.
- MEZZETTI B., et al. (2020). “RNAi-based biocontrol of major agricultural pests: achievements and challenges.” *Frontiers in Plant Science*, 11: 571884.
- NAP J.P., METSSEMAKERS J., VAN DEN BERG J. (2003). “New biotechnology for old problems: genetic engineering of crops for insect resistance.” *Trends in Biotechnology*, 21(9): 385-387.
- NAUEN R., et al. (2015). “Sulfoximines as a new class of insecticides acting on nicotinic acetylcholine receptors.” *Pest Management Science*, 71(8): 887-892.
- OBEREMOK S.A., et al. (2015). “Insecticide resistance management and the evolution of

MoA classification.” *Pest Management Science*, 71(9): 1209-1216.

- PENNACCHIO F., GIORDANA B. (2012). “Biotecnologie e controllo degli insetti: prospettive per la difesa integrata.” *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali*, 23(1): 63-69.
- RATTAN R.S. (2010). “Mechanism of action of insecticidal secondary metabolites of plant origin.” *Crop Protection*, 29(9): 913-920.
- ROMEIS J., MEISSLE M., BIGLER F. (2006). “Transgenic crops expressing *Bacillus thuringiensis* toxins and biological control.” *Nature Biotechnology*, 24(1): 63-71.
- SMITH R.F., SECOY D.M. (1975). “A history of insecticides.” *Environmental Studies*, 5: 1-10.
- SPARKS T.C., NAUEN R. (2015). “IRAC: Mode of action classification and insecticide resistance management.” *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 121: 122-128.
- SPARKS T.C., et al. (2020). “Insecticides, biologically inspired chemistry, and new mechanisms of action.” *Pest Management Science*, 76(9): 3281-3290.
- TOMIZAWA M., CASIDA J.E. (2005). “Neurotransmitter targets and selective toxicity of neonicotinoids and related compounds.” *Journal of Pesticide Science*, 30: 75-83.
- VIJGEN J., et al. (2017). “Persistent organic pollutants: a global overview.” *Environmental Science and Pollution Research*, 24(2): 1658-1673.
- YAMAMOTO I. (1999). “Nicotine to nicotinoids: 1962 to 1997.” *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 64(2): 107-113.
- WHO – World Health Organization. (1979). *Environmental Health Criteria for DDT and Related Compounds*. Geneva: WHO.
- ISS – Istituto Superiore di Sanità. (2025). “Valutazione del rischio e sicurezza alimentare nei prodotti fitosanitari.” Roma: Istituto Superiore di Sanità.
- ISPRA – Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale. (2024). “Rapporto nazionale pesticidi nelle acque.” Roma: ISPRA.
- MINISTERO DELL’AMBIENTE E DELLA SICUREZZA ENERGETICA. (2014). “Piano d’Azione Nazionale (PAN) per l’uso sostenibile dei prodotti fitosanitari.” Roma: Ministero dell’Ambiente.

SITOGRAFIA

- APENET (2009). “Effects of coated maize seed on honey bees.” Report based on results obtained from the first year of activity of the ApeNet project.
Online: <http://www.reterurale.it/apenet>
- APENET (2011). “Effects of coated maize seed on honey bees.” Report based on results obtained from the third year of activity of the ApeNet project.
Online: <http://www.reterurale.it/apenet>
- CHEMICAL SAFETY DATABASE – International Labour Organization (ILO).
Online: <https://www.chemicalsafety.ilo.org>
- EFSA – European Food Safety Authority (2013). “Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment for bees for the active substances clothianidin, imidacloprid and thiamethoxam.”
Online: <https://www.efsa.europa.eu>
- EUROPEAN COMMISSION (2009). Regulation (EC) No 1107/2009 concerning the placing of plant protection products on the market.
Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32009R1107>
- EUROPEAN COMMISSION (2009). Directive 2009/128/EC establishing a framework for Community action to achieve the sustainable use of pesticides.
Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0128>
- EUROPEAN COMMISSION (2003). Regulation (EC) No 1829/2003 on genetically modified food and feed.
Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32003R1829>
- EUROPEAN COMMISSION (2001). Directive 2001/18/EC on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms.
Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX:32001L0018>
- EUROPEAN COMMISSION (1979). Directive 79/117/EEC prohibiting the placing on the market and use of plant protection products containing certain active substances.
Online: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/?uri=CELEX%3A31979L0117>
- IRAC – Insecticide Resistance Action Committee (2020). “Mode of Action Classification Scheme.”
Online: <https://irac-online.org/modes-of-action/>
- ISPRA – Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (2020). “Rapporto nazionale pesticidi nelle acque.”
Online: <https://www.isprambiente.gov.it>
- ISS – Istituto Superiore di Sanità (2025). “Valutazione del rischio e sicurezza alimentare nei prodotti fitosanitari.”
Online: <https://www.iss.it>

- MINISTERO DELL'AMBIENTE E DELLA SICUREZZA ENERGETICA (2014). *Piano d'Azione Nazionale (PAN) per l'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari.*

Online: <https://www.politicheagricole.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/7467>

- MINISTERO DELLA SALUTE (2023). "Prodotti fitosanitari autorizzati in Italia." Banca dati ufficiale.

Online: <https://www.salute.gov.it>

- WHO – World Health Organization (1979). "Environmental Health Criteria for DDT and related compounds."

Online: <https://www.who.int/publications>

- FAO – Food and Agriculture Organization (2021). "Pesticide Residues in Food: Evaluations 2021."

Online: <https://www.fao.org>

RINGRAZIAMENTI

Sarò breve ‘’GRAZIE’’.