

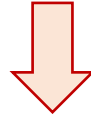


Tossicologia degli inquinanti ambientali

Prof Claudia Cristiano
claudia.cristiano@unina.it

Microinquinanti organici (POPs)

Con il termine POPs si intende i contaminanti organici persistenti



sono sostanze persistenti in quanto resistono alla degradazione e possono percorrere anche lunghe distanze dai loro punti di emissione. Gli inquinanti persistenti non conoscono confini: si diffondono attorno al globo trasportate dalle correnti dell'aria e del mare. Sono poco volatili, idrofobiche (liposolubili, motivo per cui sono resistenti alla degradazione e si bioaccumulano nei tessuti adiposi) e tossiche.

Le sostanze chimiche identificate come POP comprendono:

- **pesticidi** (come il DDT);
- **prodotti chimici industriali** (come i bifenili policlorurati, ampiamente utilizzati nelle apparecchiature elettriche);
- **sottoprodotti non intenzionali** formati durante processi industriali, degradazione o combustione (come le diossine e i furani).

I 12 POPs

I dodici POP prioritari, che comprendono sia POP prodotti intenzionalmente, sia quelli accidentali, identificati dalla Convenzione di Stoccolma, sono:

- 1. Alrin** – insetticida ad ampio spettro
- 2. Clordano** – insetticida ad ampio spettro
- 3. Diclorodifeniltricloroetano (DDT)** – pesticida
- 4. Dieldrin** – pesticida, utilizzato principalmente nei campi tessili, si dimezza in 5 anni
- 5. Endrin** – insetticida, avvelenava falde acquifere, persistente fino a 12 anni
- 6. Eptacloro** – Insetticida
- 7. Esaclorobenzene (HCB)** – fungicida, ancora presente negli alimenti
- 8. Mirex** – insetticida o ritardante di fiamma per plastiche, gomma, materiali elettrici
- 9. Toxafene** – pesticida per cotone, cereali, frutteti e orti
- 10. Biofenili policlorurati (PCB)** – composti usati per fluidi-scambiatori di calore, additivi in vernici, colle, lubrificanti, plastica
- 11. Diossine (PCDD)** – composti chimici non intenzionalmente presenti nei processi produttivi per combustione imperfetta o produzione di pesticidi.
- 12. Furani (PCFD)** – prodotto di scarto processi di fabbrica

Nel maggio 2009 la convenzione ha introdotto altri 9 POPs.

Microinquinanti organici

Per alcuni di essi non sono del tutto chiari gli effetti nocivi sugli uomini, tuttavia è sempre maggiore l'evidenza che un'esposizione prolungata di **piccole dosi** di queste sostanze possa avere conseguenze rilevanti sulla salute umana, a causa del processo di bioaccumulo nei tessuti adiposi degli organismi superiori.

Lipofilicità

Una misura della lipofilicità delle molecole è data dal coefficiente di ripartizione acqua/n-ottanolo (K_{ow}), che esprime la capacità di accumulo dei composti in "fasi" apolari, quali ad esempio i tessuti lipidici degli organismi

$$K_{ow} = [S]_{ottanolo} / [S]_{acqua}$$

[S] = concentrazione della sostanza S espressa in molarità o ppm

Piu spesso si usa il $\log K_{ow}$

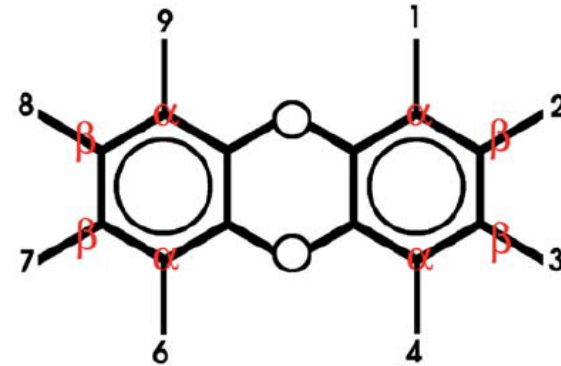
L'EPA afferma che i composti per i quali $\log K_{ow}$ è maggiore di 3.5 devono essere considerati potenzialmente pericolosi.

Diossine & Furani

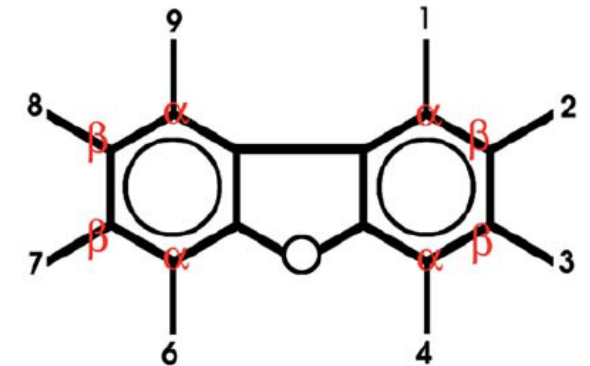
Diossine & Furani

Con il termine generico di “diossine” si indica un gruppo di 210 composti chimici aromatici policlorurati, ossia formati da **carbonio, idrogeno, ossigeno e cloro**, divisi in due famiglie:

- **dibenzo-p-diossine (PCDD o “diossine”)**
- **dibenzo-p-furani (PCDF o “furani”).**



dibenzo-p-diossine (PCDD o diossine)



dibenzo-p-furani (PCDF o furani)

Si tratta di idrocarburi aromatici clorurati, per lo più di origine antropica, lipofili con un’alta temperatura di fusione (>593°K), una bassa tensione di vapore (<10⁻⁶ Pa), particolarmente stabili e persistenti nell’ambiente, tossici per l’uomo, gli animali e l’ambiente stesso.

Esistono in totale 75 specie di diossine e 135 di furani: di questi però solo 17, 7 PCDD e 10 PCDF rispettivamente, destano particolare preoccupazione dal punto di vista tossicologico.

Il **cloro** aumenta la stabilità di questi composti ostacolandone la degradazione enzimatica (in particolare in posizione 2,3,7,8 come nella TCDD) ed incrementandone la tossicità poiché favorisce il legame all’Aryl Hydrocarbon Receptor (Ah).

Diossine & Furani: origine

Esse possono originarsi dai processi chimici di sintesi relativi ai composti clorurati e dai processi di combustione non controllata che coinvolgono vari prodotti quali:

materie plastiche, termoplastiche, termoindurenti nonché reflui e rifiuti contenenti composti clorurati; per questo motivo tali processi vengono indicati come **“sorgenti primarie”**.

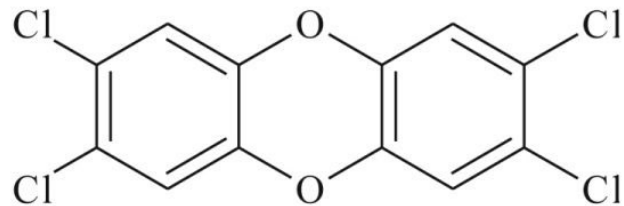
Una volta immesse nell'ambiente le diossine sono soggette a vari destini ambientali e danno origine a processi di accumulo in specifici comparti/matrici ambientali (suoli e sedimenti) e di bioaccumulo in specifici prodotti (latte e vegetali a foglia larga) ed organismi (fauna ittica ed erbivori) per divenire a loro volta **“sorgenti secondarie”**, ossia successive ed aggiuntive a quelle primarie.

Tra i processi chimici emergono quelli di produzione delle plastiche, di composti chimici, della carta e degli oli combustibili e come tali sono anche i responsabili diretti nella produzione di precursori e di riserve.

Diossine & Furani

Tempi di emivita di alcune PCDD/F

Congenero	T _{1/2} (anni)
2,3,7,8-TCDD	6-10
1,2,3,7,8-PeCDD	9-16
1,2,3,4,7,8-HxCDD	8
1,2,3,6,7,8-HxCDD	13-70
1,2,3,7,8,9-HxCDD	5-9
2,3,7,8-TCDF	0.4
1,2,3,7,8-PeCDF	0.9
2,3,4,7,8-PeCDF	5-20
1,2,3,4,7,8-HxCDF	3-6



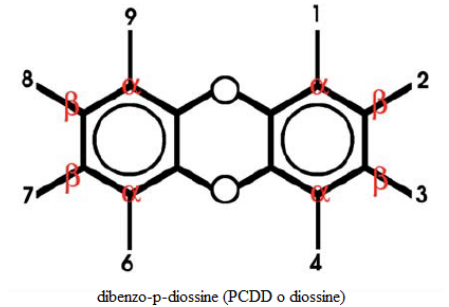
2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-diossina

Tossicità

La tossicità delle diossine dipende dal numero e dalla posizione degli atomi di cloro sull'anello aromatico

Le più tossiche possiedono 4 atomi di cloro legati agli atomi di carbonio β dell'anello aromatico e pochi o nessun atomo di cloro legato agli atomi di carbonio α dell'anello aromatico.

La **2,3,7,8-tetracloro-dibenzo-p-diossina (TCDD)**, è congenere maggiormente tossico (unico riconosciuto possibile cancerogeno per l'uomo) che ha 4 atomi di cloro.



Modalità di ingresso di questi contaminanti nella catena alimentare

Tramite la deposizione atmosferica in fase di vapore sulle foglie delle piante, parzialmente sul terreno, nell'ambiente acquatico e ingeriti successivamente dagli animali attraverso quindi il fenomeno di *bioconcentrazione* e *bioaccumulo*, verranno trasferite nella catena alimentare. Si accumulano nei tessuti grassi degli organismi, quindi un accumulo di queste sostanze nei grassi delle loro carni e nei grassi del latte prodotto.

L'assunzione di latte e latticini contaminati rappresenta approssimativamente il 37% dell'esposizione, tuttavia una percentuale apprezzabile del totale deriva dall'assunzione di carni bovine, suine e di pesce.

I prodotti di origine vegetale contribuiscono in piccola percentuale.

Meccanismo d'azione della TCDD

L'analisi dei meccanismi molecolari ha permesso l'identificazione a livello del citosol del fegato e di altri tessuti, di un recettore ad alta affinità per la 2, 3, 7, 8-TCDD. **Questo recettore, denominato Ah è un fattore di trascrizione, e deve essere attivato per poter esplicare la sua azione.**

- Nella sua forma inattiva il recettore Ah è localizzato a livello citosolico e fa parte di un complesso solubile accoppiato con due heat shock proteins 90 (Hsp90) che fungono da trasportatori, una proteina XAP2 ed una proteina scoperta recentemente (23kDa). Hsp90 impedisce il legame del recettore al DNA, finché non è presente alcun complesso recettore-legante.
- Quando Ah si lega con la diossina si ha un cambiamento conformazionale del recettore che promuove la traslocazione del complesso recettore-attivato dal citoplasma al nucleo.
- Quando è nel nucleo il complesso ligando-Ah si libera per legarsi ad una Ah related nuclear translocator “proteina trasportatrice nucleare del recettore Ah” o ARNT. Il complesso Ah-ligando-ARNT interagisce a livello di una regione specifica del DNA denominata dioxin-responsive element (DRE) **che contiene i geni che codificano per diversi enzimi biotrasformativi, tra cui il citocromo P4501A1.** La distribuzione di DRE determina infine quali geni possono essere influenzati nelle loro espressione da 2,3,7,8-TCDD.

Tossicità

Per riuscire a esprimere la tossicità dei singoli congeneri, è stato introdotto il concetto di **fattore di tossicità equivalente (TEF)**. I fattori di tossicità equivalente si basano sulla considerazione che i PCDD e i PCDF sono composti strutturalmente simili che presentano il medesimo meccanismo strutturale di azione (attivazione del recettore Ah) e producono effetti tossici simili: proprio il legame tra le diossine e il recettore Ah è il passo chiave per il successivo innescarsi degli effetti tossici.



I TEF vengono calcolati confrontando l'affinità di legame dei vari composti organo-clorurati con il recettore Ah, rispetto a quella della 2,3,7,8-TCDD, considerando l'affinità di questa molecola come il valore unitario di riferimento.

Per esprimere la concentrazione complessiva di diossine nelle diverse matrici si è introdotto il concetto di **tossicità equivalente (TEQ)** che si ottiene sommando i prodotti tra i valori TEF dei singoli congeneri e le rispettive concentrazioni, espresse con l'unità di misura della matrice in cui vengono riscontrate.

Tossicità

L'esposizione limitata nel tempo ma ad alti livelli di diossine (acuta) può causare gravi effetti:

- *malattie della pelle* (come la cloracne, che si manifesta con eruzioni cutanee e pustole simili all'acne giovanile, localizzate su tutto il corpo, che possono persistere per anni, lasciando cicatrici permanenti)
- *alterazioni delle funzioni del fegato*
- *difficoltà nel metabolismo del glucosio*

Questo tipo di esposizione, benché rara, si è verificata in passato sia a seguito di incidenti industriali (come quello del 1976 allo stabilimento chimico di Seveso, in Italia, dove si ebbe la fuoriuscita e diffusione di una nube ricca di una sostanza fra le più tossiche: la diossina TCDD).

L'esposizione a dosi più basse di diossine, ma per periodi di tempo più lunghi (cronica), può:

- *provocare danni sia al sistema immunitario che a quello endocrino*
- *interferire con l'equilibrio fisiologico degli ormoni tiroidei e steroidei* (azione da interferenti endocrini)
- *determinare effetti sullo sviluppo del feto*, quando l'esposizione avviene durante la gravidanza (esposizione prenatale) o nelle fasi immediatamente successive alla nascita (esposizione postnatale)

Alcune tra le policlorodibenzodiossine ed i policlorodibenzofurani e tutti i policlorobifenili sono considerati **cancerogeni** per l'uomo. Possono infatti determinare tumori del tessuto linfatico, tumori del tessuto emopoietico (colpendo, quindi, organi e tessuti responsabili della produzione di globuli rossi, bianchi e piastrine) diverse forme di leucemia, linfomi non-Hodgkin e tumore al seno. Per questo motivo alcune diossine sono classificate nel *gruppo 1* tra gli elementi cancerogeni per l'uomo.

PCB: policlorobifenili

Policlorobifenili (PCB)

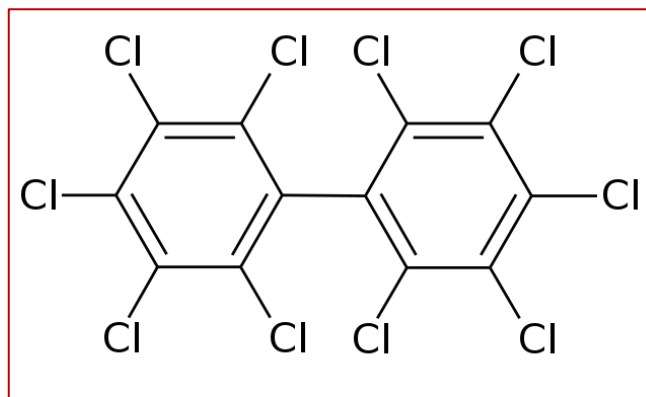
I policlorobifenili (**PCB**) e policlorotrifenili (**PCT**) sono composti clorurati che, al contrario delle diossine e dei furani, **sono sintetizzati appositamente mediante processi industriali.**

Costituiscono un gruppo di 209 composti aromatici caratterizzati da un nucleo bifenilico con vari atomi di cloro in posizioni diverse. Solo 12 presentano caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche paragonabili alle diossine e ai furani: questi vengono definiti **PCB diossina simili (PCBDL).**

A temperatura ambiente si presentano come solidi cristallini incolori; la loro struttura è composta da 2 anelli aromatici (PCB) o 3 anelli aromatici (PCT) formati da atomi di carbonio, idrogeno e cloro.

Caratteristiche chimico-fisiche: stabilità, isolanti termici ed elettrici, scarsa infiammabilità, resistenti ad acidi, alcali e fotodegradazione (non sono ossidabili e non attaccano i metalli), liposolubili e inodori.

La resistenza al calore è direttamente proporzionale al grado di clorurazione.



decaclorobifenile

Policlorobifenili (PCB)

Sono state utilizzate fin dagli anni '30 nell'industria elettrotecnica, come oli lubrificanti, in fluidi per gli impianti di condizionamento, nelle vernici e nei sigillanti.

I lavoratori impiegati negli impianti di produzione del PCB erano la porzione più esposta all'assorbimento cutaneo, polmonare ed orale.

Particolarmente interessanti risultano gli studi epidemiologici delle **vie respiratorie** e **cardiovascolari** in quanto i PCB vengono assorbiti sottoforma di vapori attraverso l'apparato respiratorio e, per contatto, attraverso la cute.

La via gastrointestinale è la principale via di assorbimento dei PCB per la popolazione generale. Il suolo e le acque contaminati da questi composti favoriscono un progressivo accumulo in vegetali ed animali inserendosi così nella catena alimentare umana. **Gli alimenti** con significative concentrazioni di PCB sono quelli a più alto contenuto lipidico di origine animale (carni, pesce, uova e latte).

Il passaggio interumano è possibile nei neonati, che assumono latte contaminato dalla madre.

Oggi ne è vietata la produzione in molti paesi, In altri invece sono ancora prodotti (Russia) nonostante sono stati inclusi nei POPs.

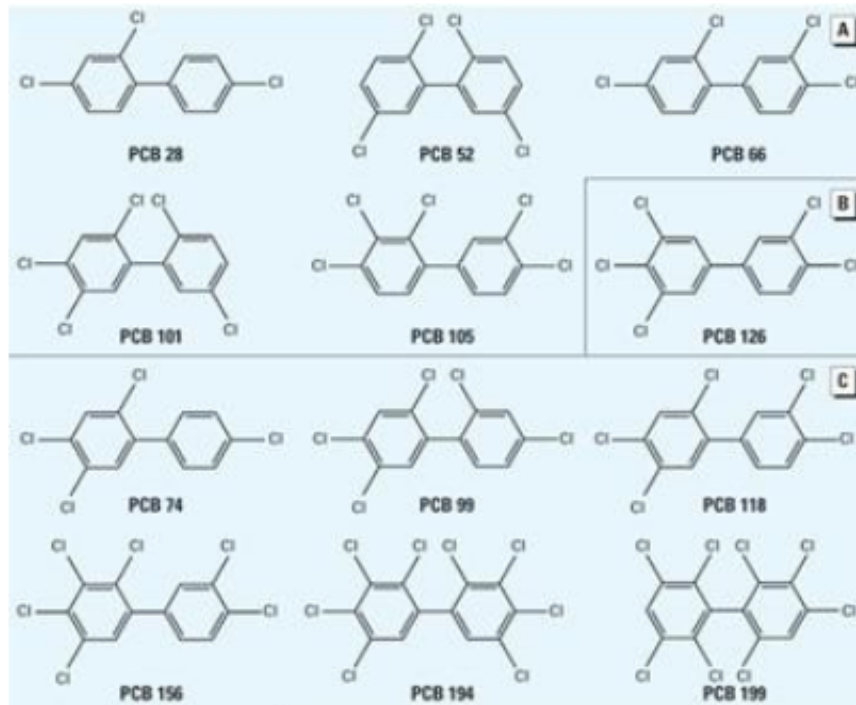
Tossicità di diossine, furani e PCB

La **tossicità** delle diossine sembra essere legata principalmente alla conformazione planare.

Secondo un meccanismo proposto, la planarità e la idrofobicità permetterebbero loro di legare il **recettore Ah** e/o di **mimare** le basi azotate, **intercalandosi** nel DNA ed inducendo distorsioni nella doppia elica (continua...)

Domanda: cosa distingue un PCB diossina simile da un PCB non diossina-simile?

Risposta: la possibilità o meno di assumere una conformazione planare.



I PCB in cui le posizioni 2 e 6 (2' e 6') sono occupate da atomi di cloro (I **PCB orto**) **non** possono assumere la **conformazione planare** e **non** possono comportarsi come le diossine.

I PCB le cui posizioni orto sono libere sono 12 e sono detti PCB diossina-simili

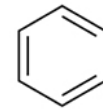
IPA: Idrocarburi policiclici aromatici

Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)

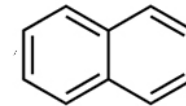
Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) costituiscono una vasta classe di composti organici contenenti due o più anelli aromatici.

Essi si formano principalmente nella combustione o pirolisi incompleta di materia organica e nel corso di vari processi industriali. Gli IPA sono presenti in miscele complesse che possono comprendere centinaia di composti.

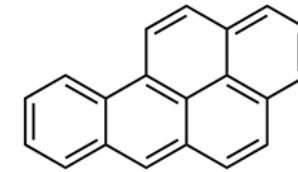
La chimica degli IPA può essere meglio compresa iniziando dal più semplice di essi: il **naftalene**, comunemente noto come naftalina. Strutturalmente il naftalene si può considerare derivante dalla fusione di due molecole di benzene che condividono 2 atomi di carbonio adiacenti.



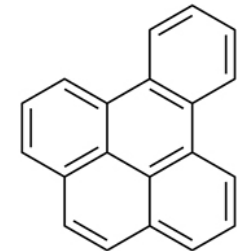
Benzene



Naftalene



Benzo(a)Pirene



Benzo(e)Pirene

Il Naftalene

L'aspetto è quello di una **pallina di colore bianco e dall'odore peculiare** e il suo scopo principale è quello di respingere le tarme, ma anche di profumare il bucato.

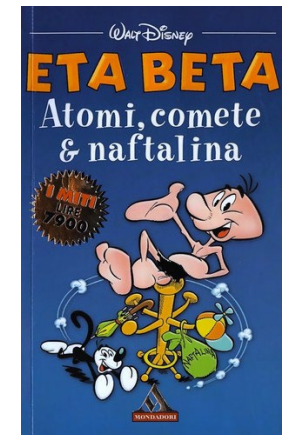
Questa forma cristallizzata di idrocarburo è stata utilizzata anche per la produrre dei profumi, degli antibiotici, e perfino fuochi d'artificio.

È tristemente nota per essere un ingrediente del napalm (se combinata con l'acido palmitico).

TOSSICITA':

L'esposizione eccessiva al naftalene provoca la **distruzione dei globuli rossi**, produce sintomi di **nausea, vomito, diarrea, passaggio di sangue nelle urine e pallore della pelle**.

Per questo la vendita è vietata in Italia e in Europa dal 2008, motivo per cui oggi non è più disponibile nei negozi.



Benzene

Il benzene (C_6H_6) è il composto aromatico più semplice essendo costituito da un unico anello a sei atomi di carbonio.



- ❑ Chiaro, incolore e dotato di un odore caratteristico che risulta piacevole a concentrazioni basse, sgradevole a concentrazioni elevate. Il limite per la percezione olfattiva è di 5 mg/m^3 .
- ❑ E' scarsamente solubile in acqua, ma è miscibile con altri solventi organici come alcool, cloroformio, dietilere, acido acetico e tetracloruro di carbonio.
- ❑ E' abbastanza stabile anche se reagisce nella bassa atmosfera con i radicali $OH\cdot$; la reazione è piuttosto lenta e produce fenoli e aldeidi che sono facilmente rimossi dalle piogge. Può inoltre andare incontro a reazioni di addizione e sostituzione, con formazione di alogeni, nitrati, solfonati e alchilderivati. Può verificarsi anche la rottura dell'anello aromatico.

Benzene: tossicità

A causa della notevole volatilità del benzene, la principale via di esposizione per l'uomo è rappresentata dall'**inalazione**. Viene assorbito circa il 50% del benzene inalato.

L'intossicazione o **benzolismo** che si attua per inalazione di benzolo (o benzene), impiegato specialmente in **estrazione di grassi**; operazione di sgrassamento; fabbriche di **impermeabili, pneumatici, oggetti di gomma, cuoio artificiale, linoleum**; **preparazione di collanti per produzione di calzature, indumenti plastificati, giocattoli, fiori artificiali**; **stabilimenti rotocalcografici: vernici cellulosiche e antiruggine, sverniciatori**; come materia prima per fabbricazione di sostanze farmaceutiche, plastiche e coloranti, esplosivi, insetticidi, detergenti.

L'ingestione è comunque una fonte di esposizione non trascurabile tramite cibo e acqua:

La contaminazione è riconducibile all'inquinamento dell'aria. Infatti, il benzene presente nell'aria, mediante le precipitazioni secche e umide, contamina i prodotti agricoli e, attraverso il trasferimento lungo la catena alimentare, anche le carni e tutti i prodotti di origine animale. Inoltre, poichè il benzene è un costituente normale dei sedimenti che contengono olii fossili, è inevitabile la contaminazione della falda idrica.

Benzene: tossicità

Assorbito e metabolizzato nel fegato, dove avviene l'ossidazione con formazione dell'**eossido instabile** che viene trasformato in numerosi metaboliti (fenolo e, in minor misura, catecolo e idrochinone).

I metaboliti del benzene possono legarsi covalentemente al **DNA, all'RNA e alle proteine**, spiegando le aberrazioni cromosomiche riscontrate nei linfociti e nel midollo di lavoratori esposti, le leucemie, l'inibizione di numerosi enzimi, lo squilibrio nell'attività mitocondriale rilevata nel fegato e nel midollo.

ELIMINAZIONE:

Dopo inalazione viene in parte (per circa il 50%) eliminato immodificato **nell'aria espirata**.

Viene inoltre eliminato sottoforma dei seguenti **metaboliti urinari**:

- Acido trans, trans-muconico (t,t-MA)
- Acido S-fenilmercapturico (SPMA)
- Fenolo
- Metaboliti fenolici

Benzene: tossicità

Gli effetti differiscono a seconda che l'esposizione sia acuta o cronica:

Acuta: azione sul sistema nervoso centrale (SNC).

- a concentrazioni moderate: stordimento, eccitazione e pallore, seguiti da rossore, debolezza, mal di testa, respiro affannoso, senso di costrizione al torace, sensazione di morte imminente.

- a concentrazioni più elevate: eccitamento, euforia e ilarità, seguiti subito da stanchezza, fatica e sonnolenza. Se la vittima non viene trattata a questo stadio, si determina l'arresto respiratorio, spesso associato a contrazioni muscolari e convulsioni, e quindi la morte.

Cronica: oltre al SNC, emopoiesi e l'induzione di leucemia, mal di testa, stordimento, fatica, anoressia, dispnea, disturbi della vista e dell'udito, vertigini, pallore e perdita di conoscenza.

Benzene: tossicità

I disordini ematici conseguenti all'esposizione cronica del benzene sono essenzialmente dovuti all'azione tossica esercitata sul midollo osseo in quanto organo emopoietico. Si verifica infatti una diminuzione progressiva di ciascuno degli elementi circolanti del sangue: eritrociti, leucociti e piastrine.

E' un fenomeno dipendente sia dalla concentrazione che dalla durata dell'esposizione.

Generalmente, possono essere diagnosticati tre stadi:

Inizialmente, possono manifestarsi difetti nella coagulazione del sangue dovuti ad alterazioni funzionali, morfologiche e quantitative delle piastrine (trombocitosi), come pure una generale diminuzione del numero di tutte le componenti del sangue (pancitopenia e anemia anaplastica). Se diagnosticati e trattati, gli effetti a questo stadio sono facilmente reversibili.

Ad uno stadio più avanzato il midollo diviene prima iperplastico e poi ipoplastico, viene disturbato il metabolismo del ferro e si verificano emorragie interne. A questo stadio la diagnosi e il trattamento dovrebbero essere immediati e sono da evitare tutte le ulteriori esposizioni al benzene. Se il soggetto esposto non viene trattato subito, si può entrare in una terza fase caratterizzata da aplasia midollare progressiva.

Sembra che numerosi fattori possano influire sulla sensibilità degli individui al benzene: stato nutrizionale, caratteristiche genetiche, risposta immunitaria e consumo di alcool e droghe. I giovani sono più vulnerabili.

Le vitamine del gruppo B (B4, B6 e B12) e la vitamina C sono utili nella profilassi e nel trattamento.

Il benzene è classificato dalla International Agency for Research on Cancer (IARC) come **Gruppo 1**, cui appartengono le sostanze per le quali è stato accertato il potere carcinogeno nell'uomo. Nella letteratura sono infatti riportati un gran numero di casi di leucemia mieloblastica ed eritroblastica associati all'esposizione al benzene.

Benzene: monitoraggio biologico

Dosaggio urinario a fine turno di lavoro di:

- acido t,t-muconico (t,t-MA):a bassi livelli di esposizione, la dieta (acido sorbico) può influenzarne la determinazione;
- acido S-fenilmercapturico (SPMA): non è condizionato da fattori dietetici e correla bene con i livelli ematici di benzene.

SORVEGLIANZA SANITARIA:

Per i lavoratori esposti a benzene:

Visita medica preventiva

Visita medica periodica con periodicità annuale:

es. emocromocitometrico, funzionalità renale, epatica

In casi selezionati: visita neurologica con test psicometrici, visita dermatologica

- vanno iscritti nel registro di esposizione (art. 243) dove devono essere riportati:
- attività svolta;
- valore dell'esposizione, se noto.

IPA: come si formano

Gli (IPA) sono formati da processi **pirogeni, petrogenici e biologici**:

(a) Gli IPA **pirogeni** si formano quando la materia organica è esposta a temperature elevate (350°C -1200°C) in condizioni di ossigeno ridotto o senza ossigeno. Esempi di processi pirogeni sono: il cracking termico dei residui di petrolio in idrocarburi più leggeri, la distillazione del carbone, la combustione incompleta dei combustibili nei sistemi di riscaldamento, i carburanti nelle auto e camion e del legno negli incendi boschivi e nei caminetti, ecc.

(b) Gli IPA **petrogenici** sono oli grezzi formati su milioni di anni a basse temperature (100-1500 °C) e durante le attività di trasporto, stoccaggio e uso di petrolio greggio / prodotti petroliferi grezzi, accumulo di piccole emissioni di benzina, olii per motori e sostanze associate al trasporto, la combustione incompleta di sostanze organiche.

(c) Le fonti **naturali** di IPA sono incendi boschivi, vulcani, sintesi di batteri e alghe, infiltrazioni di petrolio e decomposizione della biomassa.

IPA e l'inquinamento delle acque

Gli IPA rappresentano importanti inquinanti delle acque.



Gli IPA derivano anche dalla fuoriuscita del *petrolio* dalle petroliere, dalle raffinerie, etc..

Nell'*acqua potabile*, ammonta a pochi ng/l, tanto da essere considerato trascurabile.

A seconda della loro pressione di vapore, i composti si trovano allo stato gassoso o condensato sulla superficie di particelle.

Una volta immessi nell'atmosfera, il destino degli IPA adsorbiti sulle particelle dipende dalle reazioni che possono subire (ad es. fotodegradazioni) e dalle dimensioni delle particelle stesse.

Il meccanismo di precipitazione al suolo o in mare delle particelle, ovviamente, dipende dalle dimensioni delle stesse. A seconda del tipo di contributo dato alla precipitazione, dai diversi agenti atmosferici, si può avere una "dry deposition" (precipitazione gravitazionale, diffusione) o una "wet deposition" (neve, nebbia, pioggia).

IPA e l'inquinamento atmosferico

Gli IPA sono comuni inquinanti dell'atmosfera e, in alcune città, sono fortemente implicati in disturbi della salute della popolazione.

La concentrazione degli IPA riscontrati nell'aria esterna urbana ammonta ad alcuni nanogrammi per metro cubo. Tale concentrazione può raggiungere livelli dieci volte superiori negli ambienti molto inquinati. La concentrazione di IPA negli ambienti chiusi è dovuta al fumo del tabacco ed alla combustione del legno e del carbone.

Gli IPA contenenti quattro anelli, o un numero inferiore, rimangono in forma gassosa quando vengono immessi nell'atmosfera. Dopo aver stazionato meno di 24 ore nell'aria esterna, vengono degradati attraverso una sequenza di reazioni radicaliche che hanno inizio con la addizione di un radicale OH.

Gli IPA con più di 4 anelli non permangono a lungo nell'atmosfera, ma tendono a venire adsorbiti su particelle di fuliggine o di cenere. Poiché molte particelle di fuliggine hanno dimensioni tali da essere respirate, gli IPA possono penetrare nei polmoni mediante la respirazione.

I gas ed il particolato emessi dagli scarichi degli autoveicoli a motore diesel, che recentemente sono stati indicati come "probabili cancerogeni per l'uomo" contengono non solo IPA, ma anche alcuni composti derivati che presentano il nitro-gruppo, NO_2 , come sostituito. Questi composti sono ancora più cancerogeni degli IPA corrispondenti. E' stato inoltre dimostrato che gli IPA si possono combinare con l'acido nitrico dello smog fotochimico.

IPA e l'assunzione

Un contributo significativo di IPA deriva dalla dieta.

Questi composti, infatti, si formano anche durante la cottura dei cibi a temperature troppo elevate (cibi grigliati, affumicati). I vegetali a foglia larga, come lattuga e spinaci, possono rappresentare una fonte ancora più rilevante di IPA cancerogeni, per la deposizione di tali sostanze, trasportate con l'aria sulle foglie durante la crescita.

Contribuiscono significativamente anche i cereali consumati allo stato grezzo.

IPA derivano anche dal fumo di sigaretta.

IPA: tossicità

Gli IPA assorbiti si distribuiscono rapidamente in tutti i tessuti e si accumulano in quelli ad alto contenuto **lipidico**.

Una volta inalati o ingeriti, gli IPA sono rapidamente distribuiti in tutti i tessuti, compresi quelli fetali. La prima reazione che avviene nell'organismo è l'**ossidazione**, finalizzata ad aumentare l'idrofilicità e facilitarne l'escrezione

La conversione metabolica degli IPA avviene nei **sistemi microsomiali ossidativi**, in cui sono presenti **gli enzimi del citocromo P450**. Tali reazioni danno luogo **epossidi** e **diol – epossidi**, capaci di generare specie reattive responsabili dell'attacco al **DNA**. Il prodotto di ossidazione provoca una distorsione nella doppia elica, compromettendone la funzione e promuovendo la fissazione dell'addotto in un'alterazione genetica stabile.

IPA: cancerogenicità

Gli IPA non sono di per sé agenti cancerogeni, ma lo sono alcuni derivati in cui essi vengono convertiti dall'organismo nel tentativo di renderli idrosolubili, e quindi più facilmente eliminabili.

Dalle osservazioni sperimentali è noto che affinché gli IPA siano cancerogeni devono avere una struttura costituita da quattro anelli condensati; infatti la condensazione rende più facile la reazione di **eossidazione** con la formazione di composti dotati di maggiore cancerogenicità.

Alcuni sono estremamente reattivi e in grado di legarsi al DNA, una tappa che può dare inizio al processo di cancerogenesi.

Il fumo di sigaretta contiene diversi IPA, tra cui il benzo(a)pirene, presente in quantità di 20-40 ng/sigaretta e ritenuto l'agente eziologico per il tumore del polmone.

Esposizione prenatale agli IPA e ADHD

Uno studio complesso e lungo, iniziato tra il 1996 e il 2006 nei quartieri di Harlem e del Bronx (NYC), che ha incluso 250 donne afro-americane e sudamericane, di età 18-35 anni, seguite per molti anni e che ha permesso di studiare la relazione tra l'esposizione in utero agli (IPA) e la presenza di ADHD (Disturbo da Deficit di Attenzione Iperattività) a 9 anni nei bambini esposti.

E' stato dosato il danno biologico causato dagli IPA identificando il legame di questi con il DNA (DNA-addotti) in diversi periodi: nell'ultimo trimestre di gravidanza, nel sangue cordonale e poi nel bambino più grandicello, per cercare di capire quale esposizione possa essere stata il fattore favorente la comparsa di ADHD nel bambino.

I risultati, controllati per molti possibili fattori confondenti, hanno evidenziato che il danno biologico presente *in utero* era fortemente associato ad elevato score dei questionari, l'esposizione in utero ad ambienti con IPA può contribuire al determinarsi di problemi comportamentali che rientrano nella diagnosi di ADHD.

La rilevanza dell'ADHD, responsabile di scarso rendimento scolastico, difficoltà nelle relazioni sociali e nel lavoro, non può essere trascurata in considerazione delle precoci alterazioni cerebrali che il bambino riceverebbe durante la vita fetale, momento in cui non sono raggiunte le capacità di riparazione e detossificazione del DNA.

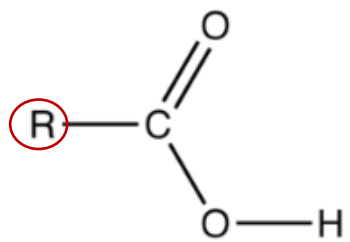
PFAS: sostanze perfluoroalchiliche

PFAS: sostanze perfluoroalchiliche

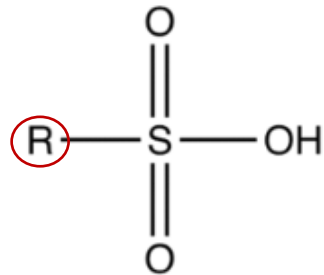
Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono una famiglia di composti organici formati da una catena alchilica lineare o ramificata di lunghezza variabile tra i 4 e i 14 atomi di carbonio e da un gruppo funzionale idrofilico, generalmente un gruppo carbossilico o Solfonico.

La catena carboniosa può essere:

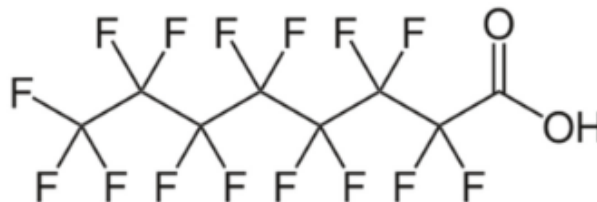
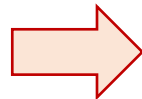
totalmente fluorurata \implies **polifluorurati o PFC (perfluorinated compounds)**
parzialmente fluorurata \implies **fluorotelomeri.**



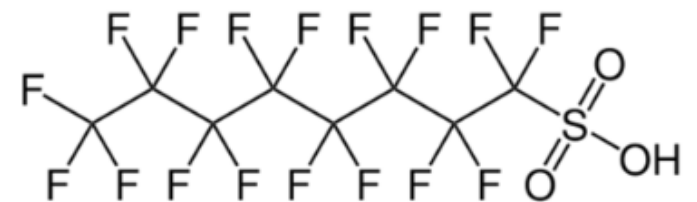
Gruppo carbossilico



Gruppo solfonico



Acido perfluoroottaonico (PFOA)



Acido perfluoroottansolfonico (PFOS)

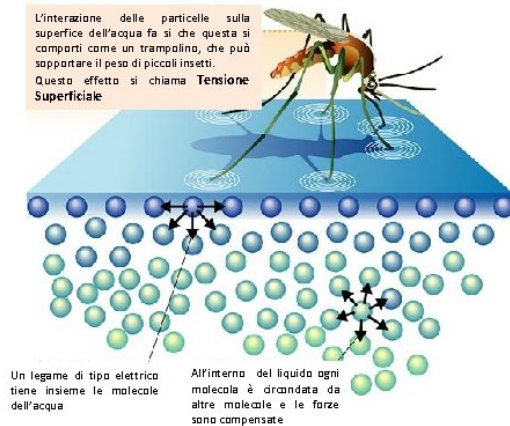
Le molecole più utilizzate e studiate di questa famiglia sono polifluorurati ad 8 atomi di carbonio: l'acido perfluoroottaonico (PFOA) e l'acido perfluoroottansolfonico (PFOS)

PFAS: sostanze perfluoroalchiliche

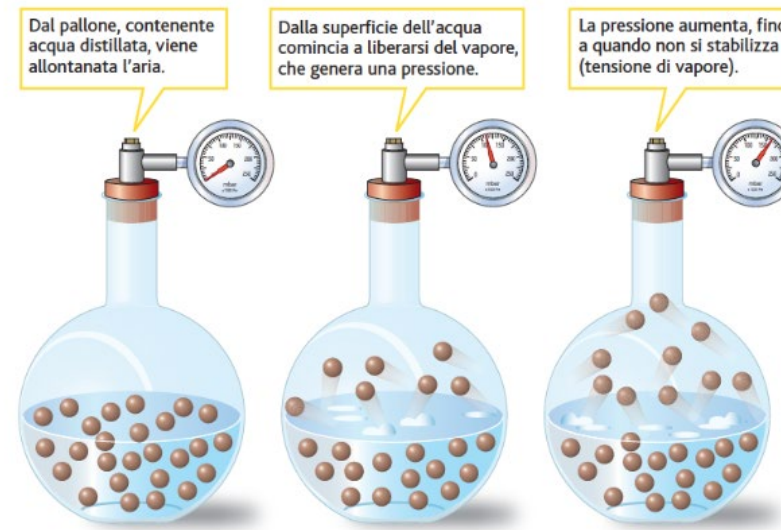
Poiché il **legame fluoro-carbonio** è uno dei più forti in chimica organica gli PFAS risultano composti molto stabili caratterizzati da:

bassa tensione superficiale

Fluidi: Tensione superficiale



bassa tensione di vapore



Le *catene di carbonio perfluorurate* sono estremamente resistenti al calore, ai raggi UV e all'attacco di acidi, basi, agenti ossidanti e riducenti. Il *gruppo funzionale terminale* (sulfonico o alcolico), invece, è più facilmente degradabile sia nell'ambiente che negli organismi.

I polimeri organici fluorurati sono molto stabili all'idrolisi, di conseguenza sono caratterizzati da un'emivita lunga che va dai cinque ai cinquecento anni. Il riscaldamento dei fluoro polimeri ad una temperatura maggiore di 350°C porta alla degradazione in molecole più piccole.

PFAS: sostanze perfluoroalchiliche

Queste sostanze fanno parte di una famiglia di composti chiamati **surfattanti fluorurati**.

Cos'è un "surfattante" ?

- E' l'abbreviazione dell'espressione inglese "surface-active agent" ovvero agente con proprietà tensioattive.
- I surfattanti sono composti chimici che diminuiscono la tensione superficiale dei liquidi e che sono utilizzati ad esempio per rendere miscibili tra loro sostanze come l'olio e l'acqua.
- Questi prodotti sono molto utilizzati nell'industria anche grazie al loro potere detergente.

I più comuni materiali perfluorati prodotti a partire dal PFOA sono:

- politetrafluoroetilene (PTFE)
- polivinildenfluoruro (PVDF)

PFAS: produzione

- ❑ **In natura** l'esistenza di composti organici fluorurati è molto rara, anche a causa dell'energia richiesta dalla formazione del legame tra carbonio e fluoro (C-F).
- ❑ **In laboratorio o su ampia scala di produzione** possono essere sintetizzate molecole parzialmente o totalmente fluorurate.

Per la produzione dei composti fluorurati esistono tre diversi processi:

- *Fluorazione diretta*: attraverso la fluorazione elettro-chimica
- *Telomerizzazione*: formazione di telomeri
- *Oligomerizzazione*: formazione di polimeri costituiti da poche unità monomeriche.

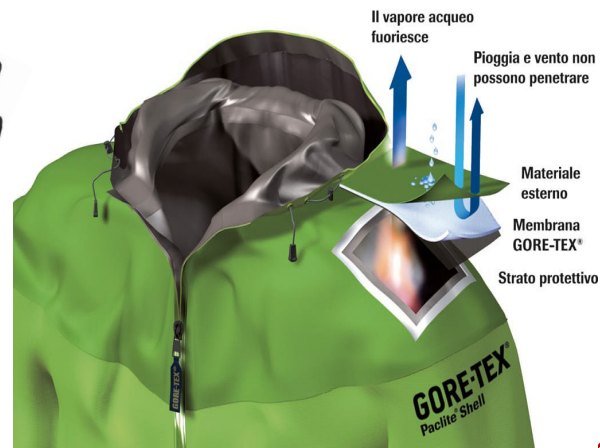
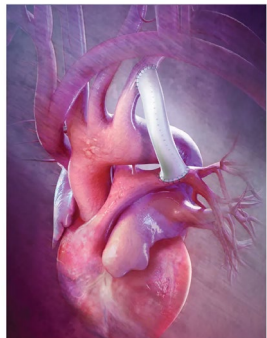
I più utilizzati sono i primi due processi.

PFAS: impiego

- ❑ **Emulsionanti:** sostanze che favoriscono la formazione o il mantenimento di una emulsione, un miscuglio eterogeneo tra due o più liquidi immiscibili sotto forma di minutissime goccioline.
- ❑ **Tensioattivi:** in grado di abbassare la tensione superficiale di un liquido, pertanto trovano impiego in prodotti per la pulizia, insetticidi, rivestimenti protettivi, schiume antincendio e vernici.

Gore-Tex®

materiale resistente, impermeabile, caratterizzato da traspirabilità e biocompatibilità, impiegato nella realizzazione di abbigliamento tecnico-sportivo e di articoli medico sanitari, quali protesi e fili di sutura e tute degli astronauti.



Teflon® (PTFE)

capostipite di tutti i fluoro polimeri. Ha proprietà antiaderenti e l'inerzia chimica, cioè la scarsa o nulla tendenza a partecipare a reazioni chimiche.



PFAS: diffusione nell'ambiente

Questi composti sono stati spesso rilevati in concentrazioni significative in campioni ambientali (aria, suolo e acqua) e in organismi viventi, incluso esseri umani.

Infatti l'elevata stabilità in condizioni estreme di pH ed alta temperatura li rende **estremamente persistenti e facilmente bioaccumulabili**.

Essi sono in grado di rimanere per lunghi periodi nell'ambiente e accumularsi nei tessuti degli organismi viventi: PFOA e PFOS hanno un tempo di bioeliminazione dal corpo umano rispettivamente di 3,8 e 5,4 anni.

Molti composti sono classificati come **POPs** e sono stati inseriti nella lista dei contaminanti soggetti a forti controlli e limitazioni, sia nella produzione sia nell'utilizzo.

Azione dei PFAS sull'uomo

Tra le possibili e diverse vie di assorbimento da parte dell'organismo umano, la via orale, tramite consumo di acqua potabile ed alimenti, è quella più significativa per la popolazione in generale.

Il cibo può essere contaminato attraverso:

- la contaminazione del suolo e dell'acqua utilizzati per crescere frutta, verdura e cereali
- contenitori, involucri e imballaggi alimentari
- attrezzatura utilizzata nel processo di preparazione del cibo

Assorbimento ed Eliminazione

1. PFOA

L'assorbimento richiede il trasporto attraverso l'intestino, i polmoni e la cute. Essendo moderatamente solubile in soluzioni acquose e oleorepellente (minimamente solubile nei lipidi del corpo), il passaggio attraverso le membrane delle cellule polmonari, gastrointestinali e cutanee avviene per trasporto attivo, cioè contro gradiente di concentrazione, mediante un trasportatore di membrana e con consumo di ATP.

2. PFOS

Il PFOS è molto stabile alla degradazione metabolica e ambientale. Non è facilmente eliminato e ha un'emivita molto lunga nell'uomo e negli animali, proprietà che complica la comprensione del profilo tossicocinetico.

Avendo il PFOS proprietà sia idrofobiche che oleofobiche, il movimento attraverso le membrane di superficie richiede con ogni probabilità l'intervento di trasportatori attivi.

Azione dei PFAS sull'uomo

Distribuzione

1. PFOA

Essendo i PFAS resistenti alla biotrasformazione la loro tossicità è dovuta al composto originario e non a uno o più metaboliti. I PFAS, interagendo con recettori e proteine cellulari, influenzano la biotrasformazione di molecole alimentari, di metaboliti intermedi e di xenobiotici modificano numerose attività enzimatiche e la cinetica di trasporto di molte molecole.

2. PFOS

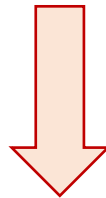
Il PFOS si distribuisce negli organismi mediante legame con le proteine plasmatiche, principalmente **con l'albumina**. Le interazioni fra albumina e PFOS avvengono mediante interazione elettrostatiche di superficie fra il gruppo funzionale solforico del PFOS e i residui di aminoacidi della proteina carichi positivamente. Con l'aumentare delle concentrazioni di PFOS diminuisce la capacità dell'albumina di legare diversi farmaci e gli acidi grassi, i cui siti specifici di legame sono occupati da questa molecola. Le variazioni conformazionali dell'albumina che si verificano dopo il legame con il PFOS, e probabilmente anche con gli altri PFAS, potrebbero influenzare le capacità di trasporto dell'albumina e delle altre proteine di trasporto di numerosi composti endogeni ed esogeni, fra i quali acidi biliari, acidi grassi, vitamine, farmaci e pesticidi. A seguito della loro singolare affinità per le proteine, non si accumulano nel grasso, bensì nel plasma nel fegato, rendendosi così biologicamente più disponibili, con lunghi tempi di eliminazione

Sia il PFOS, sia il PFOA possono attraversare la placenta, con la conseguenza che i neonati sono esposti a queste sostanze contenute nel sangue materno, poiché possono distribuirsi nel sangue del cordone ombelicale e nel latte.

Azione dei PFAS sull'uomo

Sia il PFOS, sia il PFOA **possono attraversare la placenta**, con la conseguenza che i neonati sono esposti a queste sostanze contenute nel sangue materno, poiché possono distribuirsi nel sangue del cordone ombelicale e nel latte.

PFOA e PFOS hanno una notevole affinità di legame con la proteina di legame degli ormoni tiroidei, **la transtiretina (TTR)** che si occupa del trasporto di ormoni tiroidei: tiroxina (T4) e triiodotironina (T3).



interferenti endocrini

Azione dei PFAS sull'uomo

Esiste una probabile associazione tra esposizione a PFOA e:

- Ipercolesterolemia
- ipertensione in gravidanza e pre-eclampsia
- malattie della tiroide e alterazioni degli ormoni tiroidei
- colite ulcerosa,
- tumore del rene
- tumore del testicolo
- alterazioni di livelli di glucosio,
- un aumento dei livelli di acido urico e dell'enzima epatico ALT nel sangue
- moderata riduzione del peso medio alla nascita

In base agli studi finora disponibili non è stato, tuttavia, ancora possibile stabilire relazioni causa-effetto né dose-risposta, e dunque ottenere informazioni certe sulle possibili relazioni tra i livelli di PFOA e PFOS nel sangue e potenziali effetti sulla salute.

Il caso della contaminazione d PFAS in Veneto

In Veneto si ha quello che Greenpeace ha definito **il più grande caso di inquinamento da PFAS a livello europeo.**

- ❑ Nel 2013 diverse indagini hanno accertato un grave episodio di contaminazione caratterizzato dalla dispersione nelle acque sotterranee e superficiali di sostanze PFAS, in corrispondenza dell'area di pertinenza dello stabilimento chimico Miteni S.p.A di Trissino (Vicenza). PFOS e PFOA hanno dimostrato in questa indagine di essere i composti dominanti in tutte le acque analizzate.
- ❑ Interessa oltre 80 mila abitanti residenti in 23 Comuni.
- ❑ Nel febbraio 2017 si è tenuto a Venezia un simposio internazionale, su iniziativa della Regione Veneto, intitolato «Progettare lo studio epidemiologico sulla popolazione del Veneto esposta a Pfas».
- ❑ Nel Maggio 2017 è stato fatto un ampio studio di biomonitoraggio con l'obiettivo la definizione dell'esposizione a PFAS nei soggetti residenti nelle aree del Veneto, ed è stata rilevata la presenza di questi contaminanti.
- ❑ Divieto temporaneo di consumo di pesce pescato proveniente dalle aree positive per i PFAS sino al 31 dicembre 2020 in Veneto.