



DIPARTIMENTO
AMBIENTE E SALUTE



CENTRO NAZIONALE PER LA PREVENZIONE
E IL CONTROLLO DELLE MALATTIE
Network per la prevenzione e la sanità pubblica



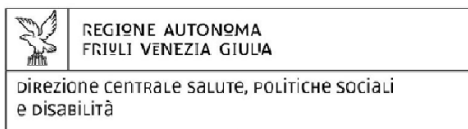
Valutazione VIS tramite approccio tossicologico

Emanuela Testai e Franca M. Buratti

ISS Dipartimento Ambiente e Salute – Reparto Meccanismi Biomarcatori e Modelli

Corso

***La Valutazione di Impatto Sanitario (VIS): strumenti per una
valutazione efficace***



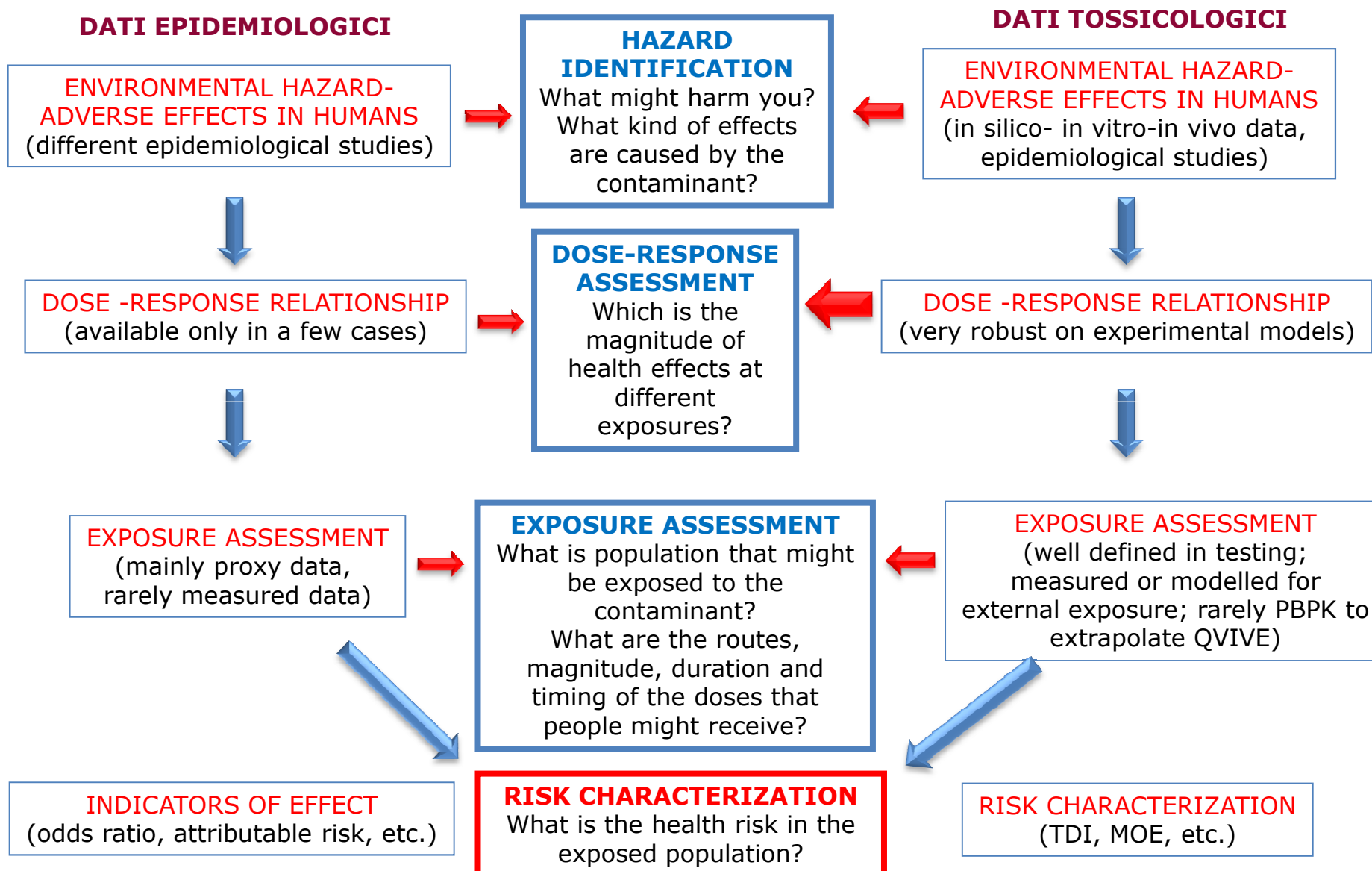
29-30 novembre 2022

Sala Tergeste, Savoia Excelsior Palace

Riva del Mandracchio, 4 TRIESTE



I 4 STEP DEL RISK ASSESSMENT

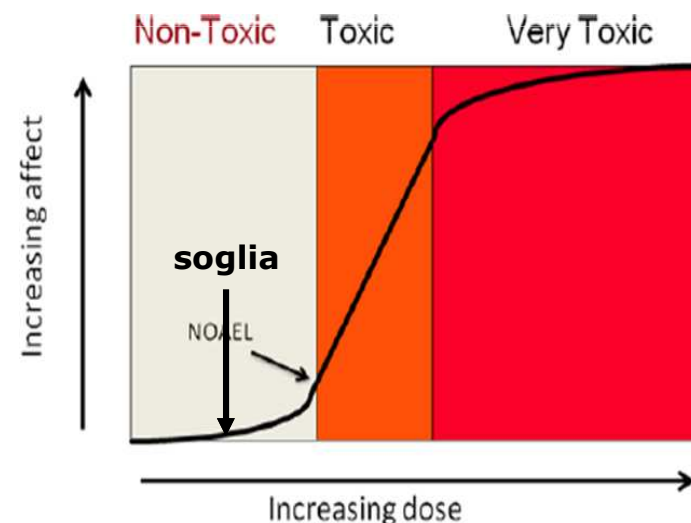


1. Hazard identification
2. Dose-response relationship

Principalmente basata su studi tossicologici e più raramente su studi epidemiologici

1. L' **hazard** (pericolo) è una caratteristica intrinseca della sostanza identificare il pericolo equivale a rispondere qualitativamente alla domanda: **Che tipo di effetti è in grado di indurre?** (SCOPING)

2. **Aspetto Quantitativo** : a quale concentrazione/dose/livello si manifesta l'effetto? Quale è la soglia al di sotto della quale non si osserva l'effetto? (ASSESSMENT)



Per le sostanze chimiche senza potenziale genotossico esiste una **dose soglia** al di sotto della quale non ci sono effetti avversi

- ✓ La **relazione dose-risposta** è fondamentale per identificare le dosi da cui partire per valutare i rischi (o ***Point of Departure***)
- ✓ Ne sono un esempio **la dose più alta a cui non si osservano effetti (NOAEL)** o la dose con effetti noti (LOAEL o la **Benchmark Dose (BMDL)** da studi sperimentali) da cui derivare, attraverso l'applicazione di opportuni fattori di sicurezza/ incertezza, **valori di riferimento "health based"** per l'esposizione umana.
- ✓ Vengono più frequentemente usati dati sperimentali ottenuti su animali, perché sono pochi gli studi epidemiologici con una relazione dose-risposta chiara e robusta :
 - *Acute Reference Dose* o **ARfD** per l'esposizione acuta
 - *Acceptable Daily Intake (ADI)* o *Tolerable Daily Intake (TDI)* , *Reference Concentration (RfC)*, *Reference Dose (RfD)* per l'esposizione cronica ad un inquinante
 - *Tolerable Weekly Intake (TWI)* per sostanze che tendono a bioaccumulare

I valori di riferimento *health based* a cui ci si riferisce in ambito VIS sono quelli derivati per la **popolazione generale** (al più considerando gruppi di popolazione più suscettibili come possono essere bambini, anziani o donne in gravidanza). **Non ci si riferisce quindi ad esposizioni di tipo professionale.**

Tra le tipologie di valori di riferimento *health based* sopra menzionati **non** sono stati inclusi

- i **TLV** (*Threshold Limit Value*), utilizzati come valori soglia per le esposizioni alle sostanze chimiche in aria negli ambienti di lavoro;
- gli **AOEL** (*Acceptable Operator Exposure Level*), cioè il quantitativo di sostanza al quale l'operatore potrebbe essere esposto senza avere effetti significativi per la salute.

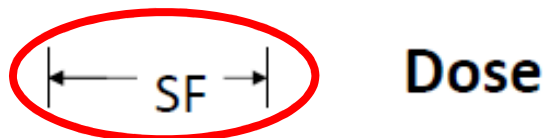
I lavoratori hanno un pattern di esposizione diverso da quello della popolazione generale, legata all'orario lavorativo; in secondo luogo si tratta di una popolazione con una variabilità minore in quanto costituita da individui sani, compresi in una fascia di età adulta e spesso è previsto l'uso di DPI

HBV → $ADI \text{ (human dose)} = \frac{NOAEL \text{ (experimental dose)}}{\text{Safety Factor(s)}}$



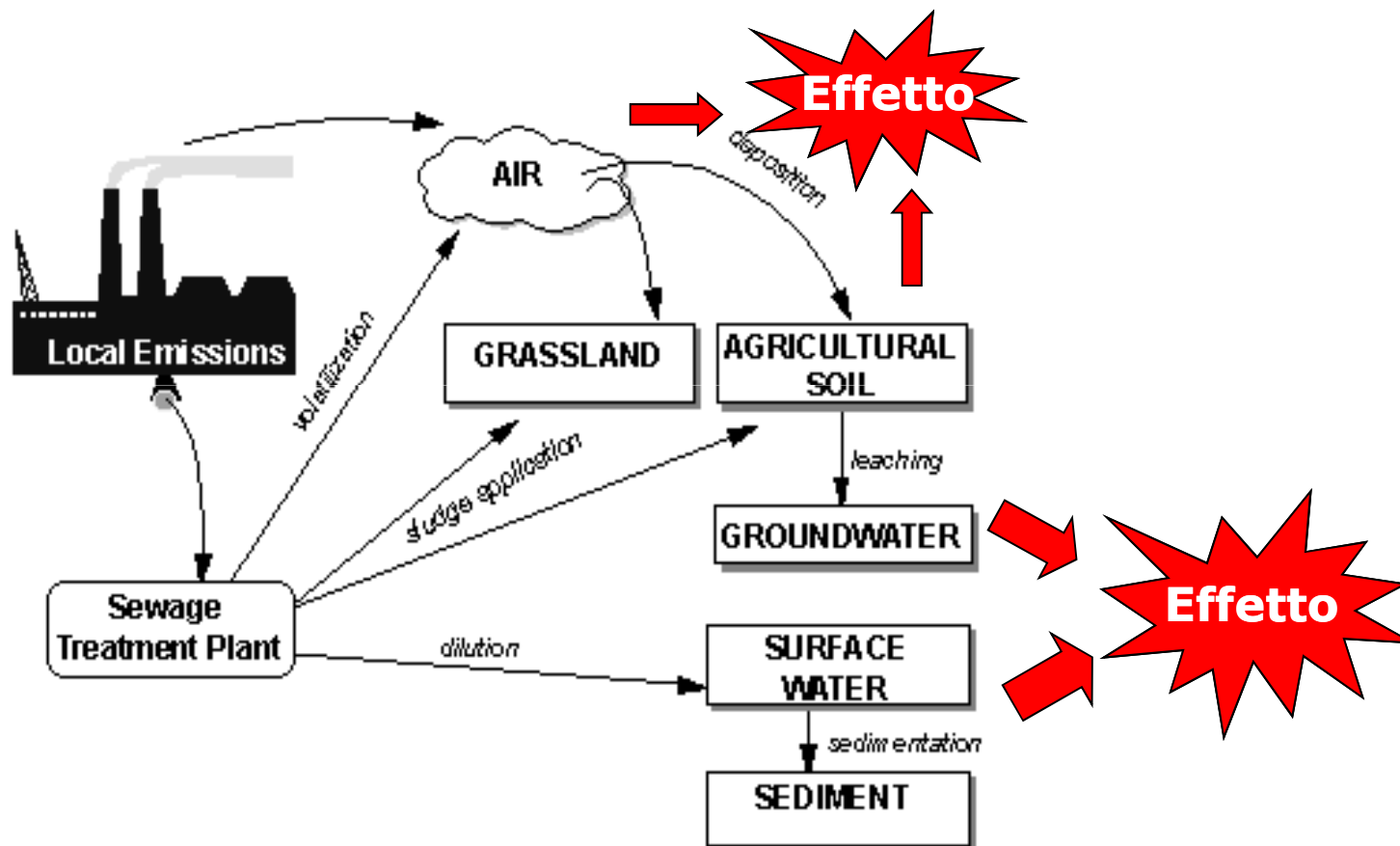
HBV = Livello di esposizione al di sotto del quale si assume che gli effetti avversi abbiano una probabilità tendente a zero di manifestarsi nelle popolazioni esposte

- Observed Adverse Effect Level (NOAEL)
- Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL)
- Benchmark dose (BMD)
- Benchmark dose lower limit (BMDL)
- SF = Safety Factor



3. EXPOSURE ASSESSMENT

Qual è il livello di esposizione della popolazione impattata?



4. CARATTERIZZAZIONE DEL RISCHIO

Che previsione può essere fatta in merito alla frequenza e alla severità degli effetti nella popolazione esposta ad uno specifico livello del contaminante ?

I dati della relazione dose-risposta sono comparati con i livelli di esposizione per stimare la **probabilità di osservare un effetto tossico nella popolazione esposta**



$$\text{RISK} = \text{HAZARD} \times \text{EXPOSURE}$$

Il rischio è la risultante del prodotto tra pericolosità intrinseca dell'agente ed esposizione

Le fasi fondamentali della VIS :

Screening : è necessario procedere alla valutazione dei possibili impatti sulla salute?

Scoping : quali sono i potenziali impatti sulla salute e gli indicatori di salute ?

Assessment : qual è la valutazione e la quantificazione degli impatti sulla salute identificati durante lo scoping?

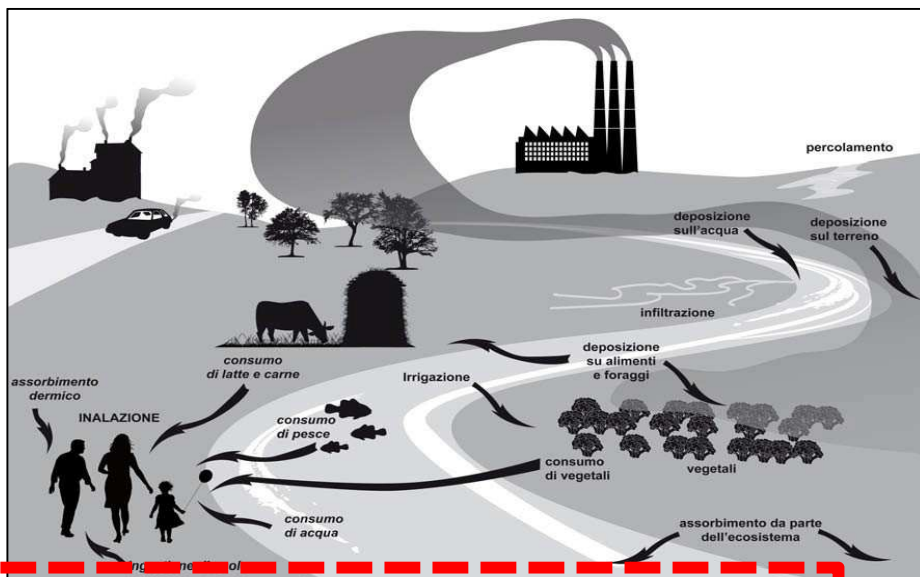
Monitoring : dato il significato previsionale della fase precedente, il monitoraggio verifica che tali previsioni siano rispettate (ambientale: esposizione esterna; ecotossicologico: marcatori; biomonitoraggio: esposizione interna; stato di salute)

Reporting: stesura del rapporto deve riportare tutte le attività condotte e il percorso logico utilizzato durante la valutazione

In quale ambito si utilizzano le informazioni e le valutazioni tossicologiche ?

- ✓ **Scoping:** per l'**identificazione dei potenziali fattori di rischio** e degli indicatori sanitari dove è necessaria l'integrazione completa e la collaborazione tra la tossicologia e l'epidemiologia
- ✓ **Assessment :** la **valutazione di rischi** determinati da un'opera in **modo predittivo** sarà più frequentemente utilizzata la metodologia tossicologica per la maggiore disponibilità di dati in relazione alla **relazione dose-risposta**, ove possibile integrata con i dati epidemiologici
- ✓ **Assessment e Monitoring :** lo studio della **esposizione interna**, informata dalla componente **tossicocinetica** e modellistica nella fase predittiva o come studi di **biomonitoraggio** nella fase di monitoring.

Per la VIS si tratta di condurre una attività predittiva (prevenzione primaria) per un'opera non presente sul territorio : **le stesse metodologie** possono essere utilizzate per identificare fattori di rischio e valutare l'impatto sulla salute di opere già esistenti

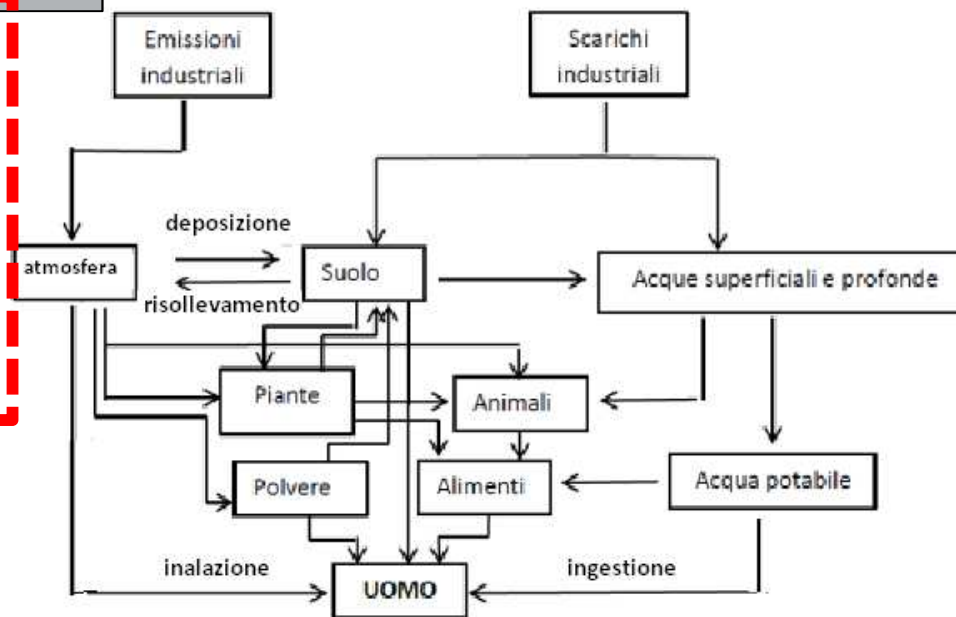


Identificazione **popolazione esposta** sulla base del destino ambientale dei contaminanti collegati al ciclo produttivo e che possono interessare tutte le componenti ambientali e le relazioni tra queste

Identificazione degli SCENARI DI ESPOSIZIONE

Identificazione dei potenziali fattori di rischio e degli indicatori sanitari dove è necessaria l'integrazione completa e la collaborazione tra tossicologia e epidemiologia

(Descrizione dei profili di salute *ante-operam*: metodi di epide-scrittiva o geografica)



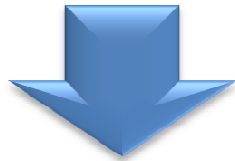
Scoping : quali sono i potenziali impatti sulla salute e gli indicatori di salute ?

L'identificazione dei fattori di rischio deve essere condotta sulla base delle conoscenze scientifiche aggiornate e selezionate secondo criteri rigorosi è necessario che le **fonti di informazione** siano **attendibili e verificate**.

- prendendo in considerazione in prima battuta la classificazione di pericolo armonizzata e assegnata secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008, noto come CLP.
- consultando le valutazioni effettuate da agenzie internazionali come EFSA, ECHA, WHO, USEPA, EU-SC, ATSDR, Health Canada.....

Lo scoping è in realtà un continuum con la fase di assessment, di cui rappresenta la prima parte. Proprio per la sua importanza è necessario che le fonti di informazione di cui sopra siano anche **aggiornate**.

Si possono usare le Schede di Sicurezza?



Le informazioni presenti nelle SdS non sempre sono corrette/verificate:

- ✓ possono riferirsi a sostanze il cui ciclo di produzione prevede la presenza di una impurezza (classificabile per effetti diversi) non presente nella sostanza emessa
- ✓ potrebbero essere frutto di auto-classificazione (**la classificazione non è armonizzata**)

Il Regolamento (CE) n. 1272/2008 (CLP) prevede :

Armonizzata : la decisione relativa alla classificazione di una sostanza per un particolare pericolo è adottata a livello di UE.

Autoclassificazione : stabilita dal produttore/distributore

Lo stesso vale per alcune delle informazioni reperibili sul sito ECHA, redatte dall'applicant, che non sono state oggetto di valutazione.

In analogia con *l'hazard identification*, durante la fase di *scoping* si può partire prendendo in considerazione **la classificazione di pericolo** assegnata secondo CLP, reperibile sul sito ECHA



L'utilizzo della classificazione '**armonizzata**' è giustificato in questa fase in cui è importante conoscere il **tipo** di effetti che **qualitativamente** la sostanza identificabile come potenziale fattore di rischio è in grado di produrre.

Per esempio l'UE utilizza la classe «tossicità specifica per **organi bersaglio** in seguito ad esposizione ripetuta» (*Specific Target Organ Toxicity Repeated Exposure*, **STOT-RE**) (classe che include tutti gli effetti significativi per la salute identificabili nell'uomo o negli animali da laboratorio, cambiamenti che compromettano la funzione o la morfologia di un tessuto o di un organo, o inducano modifiche biochimiche o ematologiche rilevanti per la salute umana).

La scelta dei fattori di rischio determina la successiva selezione degli **indicatori sanitari**. Questi ultimi dovranno essere riconducibili ad effetti **correlati causalmente** all'esposizione della popolazione agli inquinanti emessi dall'opera.

La sola presenza in un'area di un contaminante in un comparto ambientale e di una patologia suggerisce una possibile associazione ma non è la prova che il contaminante abbia causato la patologia: **due fenomeni concomitanti non sono necessariamente legati da una relazione causa effetto (nesso causale)**

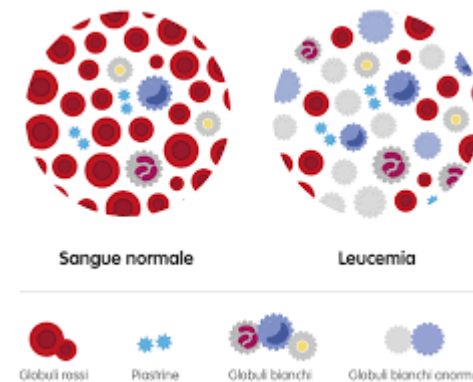
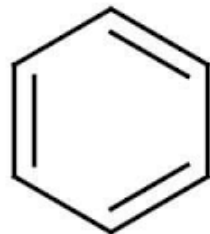


CAUSA - EFFETTO



Lo scoping indica

- che uno degli inquinanti maggiormente emessi dall'opera sarà **benzene (potenziale fattore di rischio)**,
- Dalla classificazione armonizzata del pericolo si può dedurre che il benzene è classificato come cancerogeno e mutageno e il sito ECHA riporta il midollo osseo come possibile bersaglio
- le conoscenze scientifiche (tox & epi) indicano che l'esposizione cronica al benzene può causare una depressione del midollo osseo espressa come leucopenia, anemia e/o trombocitopenia, portando a pancitopenia e anemia aplastica (identificazione del pericolo, fattore di rischio identificato)
- tutte queste patologie ematologiche rappresentano gli **indicatori di salute** da valutare.



Lo scoping indica

- che uno degli inquinanti maggiormente emessi dall'opera sarà **Piombo** (fattore di rischio),
- La sola classificazione non è sufficiente a dare tutte le informazioni necessarie: lo stesso sito ECHA indica che esistono varie classificazioni armonizzate, da verificare manualmente.
- Il Pb è classificato per gli effetti riproduttivi che però si verificano a dosi >rispetto agli effetti critici
- Gli effetti critici sono diversi in dipendenza dell'età (studi tossicologici, epidemiologici e di biomonitoraggio)
- 0-7 anni: effetti neurotossici (ridotto quoziente di intelligenza e ridotte funzioni cognitive (**Indicatori di salute**))
- Adulti: aumento della pressione sistolica e malattie croniche renali (**Indicatori di salute**)



B)



Quanto può essere importante l'identificazione dell'**effetto critico** di uno specifico fattore di rischio per una corretta interpretazione dei profili di salute e controllo della plausibilità biologica di un effetto osservato nella popolazione ?

In una popolazione si nota un **eccesso di incidenza per i tumori al rene nelle donne esposte ad Arsenico e Cadmio (emessi dall'opera)**

Per As e Cd la IARC riporta una limitata evidenza di tumorigenicità renale (*hazard*).

E' sufficiente a stabilire un **nesso causale**?

Generalmente sono associate ai due metalli altre patologie che si manifestano generalmente prima della comparsa del tumore:

- ❖ insufficienza renale e lesioni cutanee per Arsenico e
- ❖ malattie renali e cardiovascolari, ipertensione e osteoporosi per Cd

Per tali patologie non si osserva un eccesso di rischio nella stessa popolazione. Nel caso specifico quindi:

Il tumore renale non è verosimilmente associabile all'esposizione ad As e Cd nella popolazione in esame.

La **presenza** di una sostanza in un prodotto (o matrice ambientale o alimento) **non è automaticamente sinonimo della presenza di un danno.**

1. Dipende dalla

2.

cir

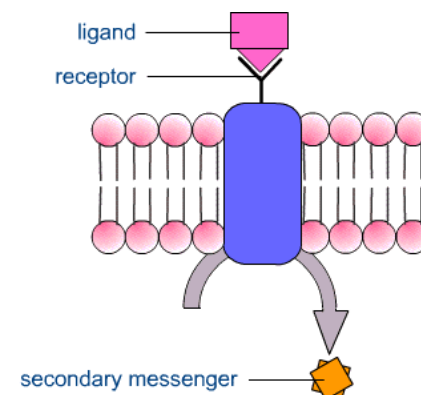
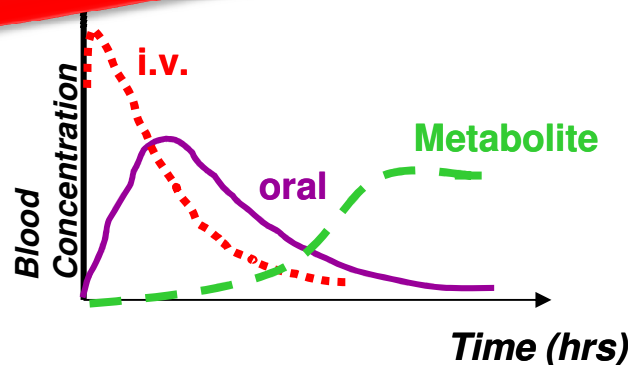
co

det

inte

Non è la dose esterna che provoca un effetto sistemico. La tossicità sistemica di una sostanza è infatti dipendente dalla concentrazione della sostanza a livello del sito d'azione nell'organo bersaglio (dose interna)

Exposure



Che fare se

- si prevede che l'opera emetta o immetta in ambiente un numero molto elevato di sostanze : sono tutte rilevanti?
- non ci sono informazioni tossicologiche su molte delle sostanze identificate come potenziali fattori di rischio?



E' possibile utilizzare il **read across** o la metodologia nota come **soglia di allarme tossicologico o TTC** per

- dare priorità ad alcune sostanze
- trattare pragmaticamente quelle sostanze per le quali gli effetti sulla salute non siano noti.

L'approccio della TTC è già applicato in vari contesti scientifici e regolatori internazionali come EFSA, FAO/OMS, Health Canada ed è basato su evidenze scientifiche per fare screening e dare priorità alla valutazione di sicurezza di sostanze chimiche.



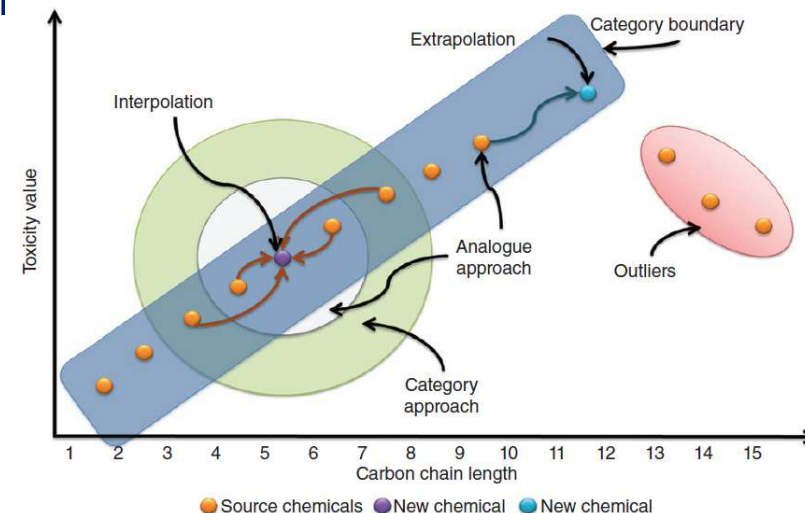
Il read-across è un approccio che può essere particolarmente utile quando le informazioni tossicologiche su alcuni composti identificati come potenziali fattori di rischio sono scarse e non sufficienti a derivare un valore di riferimento *health based*

Read Across : If information on structurally similar mixtures are available it is possible to apply the read across principle

The toxicological profile of mixture A is known (source mixture), scant info available for mixture B

If you can support the similarity of the two mixtures with **in silico analysis**, or the similarity of A and B toxicological profile with **'bridging studies'** (both in vitro and in vivo) can be applied.

Esistono documenti ECHA e OECD che possono essere utilizzati per il read across



In relazione alla nuova opera si stimano emissioni di
4-clorobenzotrifluoruro (4 cloro BTF, CAS 98-56-6)
3,4 diclorobenzotrifluoruro (3,4 cloro BTF, CAS 328-84-7)
4-cloro-3-nitro-benzotrifluoruro (4-cloro-3-nitro-BTF, CAS 121-17-5)
2,4-dicloro-5-nitrobenzotrifluoruro (4 cloro-3,5-nitro BTF, CAS 393-75-9)

Le sostanze sono tutti dei benzotrifluoruri: ma sono davvero simili?

4 cloro BTF : esistono valori di RfD e RfC dell'US EPA, considerati accettabili come *Point of Departure* (PoD). Si può quindi proseguire con la valutazione.

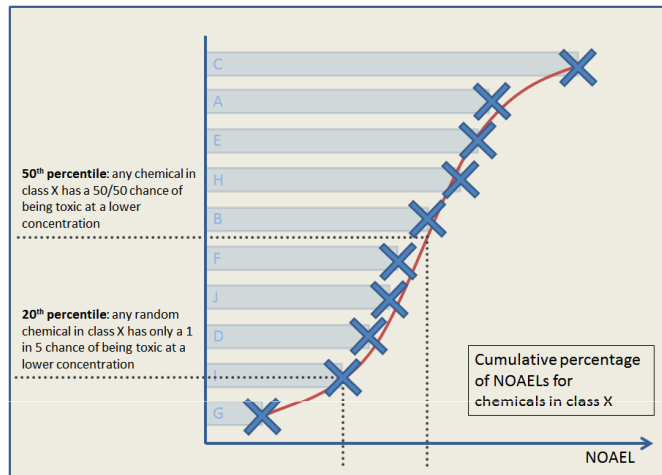
3,4 cloro BTF : non sono disponibili valori di riferimento: utilizzando relazioni struttura-attività sulla base di analogie strutturali e dati tossicologici disponibili (*bridging studies*) è possibile concludere che **il read across** è accettabile e usare i valori di RfD e RfC del 4 cloro BTF.

4-cloro-3-nitro-BTF e il 4 cloro-3,5-nitro BTF: non disponendo di dati sufficienti per verificare se sia possibile utilizzare il *read across*, è possibile utilizzare l'approccio **TTC** (valore di 1,5 µg/kg pc/giorno) considerando una classe di Cramer 3.

Threshold of Toxicological Concern (TTC)

- *The TTC approach is a **science-based pragmatic tool for screening and prioritizing chemicals** for their safety assessment when hazard data are lacking or incomplete and human exposure can be estimated.*
- It has been developed to qualitatively assess the risk of low-level substances in the diet. It can be used for an initial assessment of a substance to determine whether a comprehensive risk assessment is required or to **prioritise chemicals** that require more data over those that can be presumed to present no appreciable human health risk.
- If the chemical structure of a substance is known, health risk can be evaluated on the basis of **generic human thresholds of exposure – “TTC values”**. TTC values have been established for substances of similar chemical structure and likelihood of toxicity, based on extensive published toxicological data.

There are three broad categories of low, moderate or high toxicity defined as substances in **Cramer class 1, 2 and 3**, respectively, based on the chemical structure and various alerts.



Category	Description	TTC mg/ person/day
1. Low toxicity	Substances with simple structures for which efficient modes of detoxification exist in our body	1.8
2. Moderate toxicity	Substances that are less innocuous than those in category 1, but which do not contain features suggestive of toxicity	0.54
3. High toxicity	Substances suggesting significant toxicity or containing reactive functional groups	0.09

Class 3

TTC uses distributions of NOAELs for substances.

The 5th percentile value is divided by an uncertainty factor (100) to give a TTC value.

Substances are conservatively assessed by comparing the appropriate TTC value with reliable human exposure data. If human exposure to a substance is below the TTC value, the likelihood of adverse effects is considered to be very low.

- ✓ **Scoping**: per l'identificazione dei potenziali fattori di **rischio** e degli indicatori sanitari dove è necessaria l'integrazione completa e la collaborazione tra la tossicologia e l'epidemiologia
- ✓ **Assessment** : la **valutazione di rischi** determinati da un'opera in **modo predittivo** sarà più frequentemente utilizzata la metodologia tossicologica per la maggiore disponibilità di dati in relazione alla **relazione dose-risposta**, ove possibile integrata con i dati epidemiologici
- ✓ **Assessment e Monitoring** : lo studio della **esposizione interna**, informata dalla componente **tossicocinetica** e modellistica nella fase predittiva o come studi di **biomonitoraggio** nella fase di monitoring.

Nella stragrande maggioranza dei casi davanti alla necessità di condurre una VIS vi troverete nella condizione di non dover derivare voi stessi i valori di riferimento *health based*, che saranno disponibili da valutazioni già effettuate da Agenzie internazionali (le famosi fonti citate per lo scoping)

Sapere come tali valori sono stati derivati e il significato dei vari passaggi del calcolo e dei meccanismi che generano un effetto avverso con soglia (es: pendenza della curva, differenze di genere, completezza e qualità dei dati disponibili), permette di identificare la solidità della derivazione, le incertezze relative e valutare in modo appropriato eventuali scostamenti/superamenti che dovessero verificarsi.

È necessario che le motivazioni che portano a ciascuna valutazione siano rese trasparenti e comprensibili, documentando tutte le informazioni utilizzate, tutte le fasi del processo di valutazione e tutte le conclusioni tratte.

File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?
File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?
File Modifica Visualizza Preferiti Strumenti ?

benzene atsd - Cerca con

benzene atsd

Tutti Notizie Immagini Shopping Video Altro Impostazioni Strumenti

Circa 103.000 risultati (0,29 secondi)

ATSDR - Toxicological Profile: Benzene
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=40&tid=14> ▼ Traduci questa pagina
Toxicological Profile for Benzene ... The ATSDR toxicological profile succinctly characterizes the toxicologic and adverse health effects information for the ...

[PDF] toxicological profile for benzene - Agency for Toxic Substances and ...
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf> ▼
A Toxicological Profile for Benzene, Draft for Public Comment was released in ... Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and the Environmental ...

ATSDR - ToxFAQs™: Benzene - Agency for Toxic Substances and ...
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/TF.asp?id=38&tid=14> ▼ Traduci questa pagina
12 mar 2015 - Benzene is a widely used chemical formed from both natural processes and human activities. Breathing benzene can cause drowsiness, ...

ATSDR - ToxFAQs™: Benzene - Agency for Toxic Substances and ...
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/TF.asp?id=40&tid=14> ▼ Traduci questa pagina
25 ott 2011 - Toxicological Profile for Benzene ... The ATSDR toxicological profile succinctly characterizes the toxicologic and adverse health effects ...

[PDF] Benzene - ToxFAQs - Agency for Toxic Substances and Disease ...
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/TFacts3.pdf> ▼ Traduci questa pagina
HIGHLIGHTS: Benzene is a widely used chemical formed from both natural ... dizziness, and unconsciousness; long-term benzene exposure causes ToxFAQsTM Internet address via WWW is <http://www.atsdr.cdc.gov/toxfaqs/index.asp>.

ATSDR - Public Health Statement: Benzene
<https://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=37&tid=14> ▼ Traduci questa pagina
Benzene, also known as benzol, is a colorless liquid with a sweet odor. Benzene evaporates into air very quickly and dissolves slightly in water. Benzene is ...

ATSDR - Toxic Substances - Benzene
<https://www.atsdr.cdc.gov/substances/toxsubstance.asp?toxid=14> ▼ Traduci questa pagina
Benzene is a colorless liquid with a sweet odor. It evaporates into the air very quickly and dissolves

Nella stragrande maggioranza dei casi davanti alla necessità di condurre una VIS vi troverete nella condizione di non dover derivare voi stessi i valori di riferimento *health based*, che saranno disponibili da valutazioni già effettuate da Agenzie internazionali (le famosi fonti citate per lo scoping)

Le informazioni su come si conduce una valutazione del rischio sono fondamentali per essere in grado di scegliere il valore più appropriato per la specifica valutazione in dipendenza di

- ✓ Tempo, frequenza e durata dell'esposizione (acuta, subcronica e cronica)
- ✓ Via di esposizione (inalatoria, orale, cutanea)
- ✓ Popolazione target (bambini, anziani, adulti sani)

in una parola rispetto agli scenari espositivi definiti

I valori di riferimento *health based* possono essere molto diversi considerando i fattori sopra indicati

❖ Variabile tempo di esposizione:

Ammoniac:

RfC inalatoria per esposizione cronica di $500 \mu\text{g}/\text{m}^3$

RfC inalatoria per esposizione acuta di $3200 \mu\text{g}/\text{m}^3$

❖ Variabile via di esposizione:

Cicloesanone:

RfC inalazione subcronica: $716 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Degenerazione epatica)

DNEL subcronico orale: $2.4 \text{ mg /kg per day}$ (diminuito incremento p.c.)

❖ Variabile Target

Piombo:

Adulti : BMDL01 relative agli effetti sulla pressione sanguigna e per gli effetti sul rene corrispondono ad una dose esterna di $1,50 \mu\text{g}/\text{kg pc}$ al giorno e $0,63 \mu\text{g}/\text{kg pc}$ al giorno;

bambini : BMDL01 di $12 \mu\text{g}/\text{L}$ (B-Pb) pari ad una dose esterna di $0,50 \mu\text{g}/\text{kg pc}$ al giorno vale a dire una dose corrispondente ad un rischio aggiuntivo dell'1% per problemi dello sviluppo neurologico.

Caratterizzazione del rischio

Il Rapporto tra esposizione (*Estimated Human Exposure*, esposizione umana stimata) e valori di riferimento è dall'US EPA indicato come HQ (o *Hazard Quotient*) nell'ambito della valutazione del rischio di sostanze a cui si è esposti per inalazione, tanto è vero che il valore di riferimento a cui ci si riferisce è sempre la RfC (*Reference Concentration*).

HQ (Hazard Quotient) =

EHE (Estimated Human Exposure)/TDI (Tolerable Daily Intake)

Quando $HQ \geq 1$ sono attesi rischi per la salute (l'esposizione è > del HBGV)

In ambito europeo non ci si riferisce all'HQ anche per evitare di fare confusione tra il concetto di *Hazard* (pericolo) e *Risk* (rischio). Si confronta esposizione con HBV senza dare un nome al confronto. Oppure si usano

MoS (*Margin of Safety*, margine di sicurezza) o
MoE (*Margin of Exposure*, margine di esposizione).
MoS e MoE confrontano l'entità di NOAEL o BMDL con quella dell'EHE (*Estimated Human Exposure*). Il rapporto MoS o MoE viene confrontato con l'UF (fattori di incertezza) utilizzato per calcolare i valori di riferimento (ADI, TDI, DNEL).

MoS o MoE = NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) o BMDL/
EHE (Estimated Human Exposure)

MoE (Margin of Exposure) \leq UF **Attesi rischi per la salute**

MoE (Margin of Exposure) $>$ UF **Rischi per la salute NON Attesi**



Esempio 6

Si stima che le emissioni giornaliere dell'opera di nuova costruzione porteranno ad avere una concentrazione in aria nella zona abitata circostante l'opera stessa di:

1.5 mg/m³ di toluene e
0.1 mg/m³ di monoclorobenzene

che rappresentano i **fattori di rischio** da considerare e i livelli della **esposizione esterna** nel comparto identificato come impattato dall'opera da chi valuta la parte emissioni/esposizione. Si stima che rispetto agli scenari le vie di esposizione cutanea e orale siano trascurabili

Dovendo valutare il **rischio associato alla esposizione per via inalatoria**, la ricerca dei valori *health based* (HBV) per i due fattori di rischio dovrà essere mirata ai dati tossicologici ed epidemiologici disponibili per la via inalatoria

TOLUENE

Effetti dipendenti dalle dosi e dalla durata dell'esposizione da dati disponibili su animali sperimentali e soprattutto uomo (esposizione occupazionale) per **esposizione inalatoria**:

- **irritazione** oculare e delle mucose di naso e gola,
- **mal di testa** e senso di spossatezza soprattutto per esposizioni occupazionali a dosi relativamente elevate;
- **effetti neurologici** su memoria a breve termine, difetti di attenzione e difficoltà di concentrazione, disturbi visivi e uditivi come evidenziato da numerosi studi sull'uomo.

Sono stati riportati anche alcuni effetti sulla riproduzione e sullo sviluppo ma i dati degli studi **non** riportano una valutazione dell'esposizione, spesso concomitante con altre sostanze. Il peso da dare a questi dati è basso e i risultati dubbi.

Il peso dell'evidenza relativa ai dati disponibili indica che il toluene **non è genotossico né cancerogeno** (per USEPA e la IARC Gruppo 3 : *not classifiable as to its carcinogenicity to humans*)

TOLUENE

Air Quality Guidance del WHO (2000): valore di riferimento per esposizione cronica inalatoria = **0.26 mg/m³** (media settimanale)
Il **PoD è un LOAEL** di 332 mg/m³ (88 ppm) da uno studio del 1990 su lavoratori esposti a toluene, aggiustato per esposizione continua (i lavoratori sono esposti 5 giorni a settimana per 8 ore, quindi il valore è stato diviso per 4.2), e diviso per un fattore di incertezza di 300 (10 per le differenze interindividuali, 10 per l'uso di un LOAEL anziché di un NOAEL, e 3 per i potenziali effetti sullo sviluppo del sistema nervoso).

L'USEPA nel 2005 ha derivato un valore di **34 ppm (128 mg/m³)** come **PoD per effetti neurologici in lavoratori NOAEL** da uno studio più recente.

Dal PoD è stata derivata una **RfC cronica per via inalatoria** pari a **5 mg/m³**, dopo aver estrapolato il valore del PoD per una esposizione continua e l'applicazione di un fattore di incertezza di 10, che tenesse conto della variabilità intra-individuale, coprendo così anche soggetti più suscettibili.

Molti dati consistenti tra animali e uomo : valore di riferimento considerato solido

MONOCLOROBENZENE

- Studi su **animali** indicano che gli organi bersaglio sono **fegato, rene e sistema nervoso centrale**; sebbene i dati siano limitati, non ci sono evidenze di alterazioni della fertilità né di effetti sul nascituro.
- Effetti riportati su **lavoratori esposti** a dosi relativamente elevate: sono mal di testa, nausea e vomito, sonnolenza e annebbiamento, (compatibili con gli **effetti sul SNC** visti negli animali) anche se spesso è stata notata la contemporanea esposizione ad altri solventi per cui non è chiaro se possano essere attribuiti al solo clorobenzene.
- Relativamente agli effetti cancerogeni, non ci sono evidenze certe nel modello animale: su questa base l'EPA ha concluso che **non è classificabile come cancerogeno** per evidenza inadeguata.

L'EPA ha calcolato una "**provisional Reference Concentration**" (**RfC**) di **0.02 mg/m³** per il clorobenzene basata sugli effetti tossici su rene e fegato nei ratti. Poiché la concentrazione in aria (0.1 mg/m³) è maggiore rispetto al valore di riferimento, **dovranno essere messe in atto misure di mitigazione del rischio** per evitare l'esposizione della popolazione potenzialmente impattata.

Scoping & assessment utilizzano le informazioni prodotte da

- studi tossicologici sperimentali *in vitro* e *in vivo*
- approcci non sperimentali o *in silico*
- studi epidemiologici o su volontari umani

per identificare gli *end-point* critici per la valutazione del rischio (vale a dire quelli che si verificano alle dosi più basse e sono tossicologicamente rilevanti).

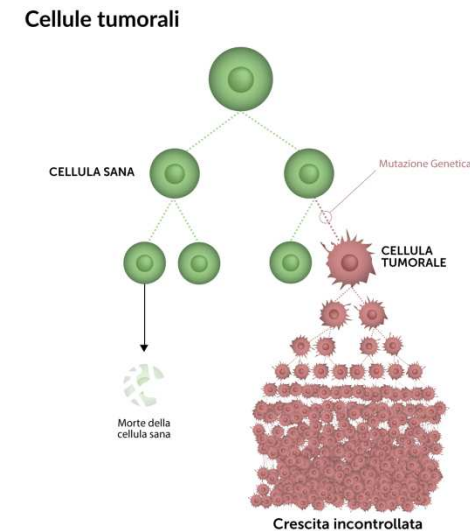
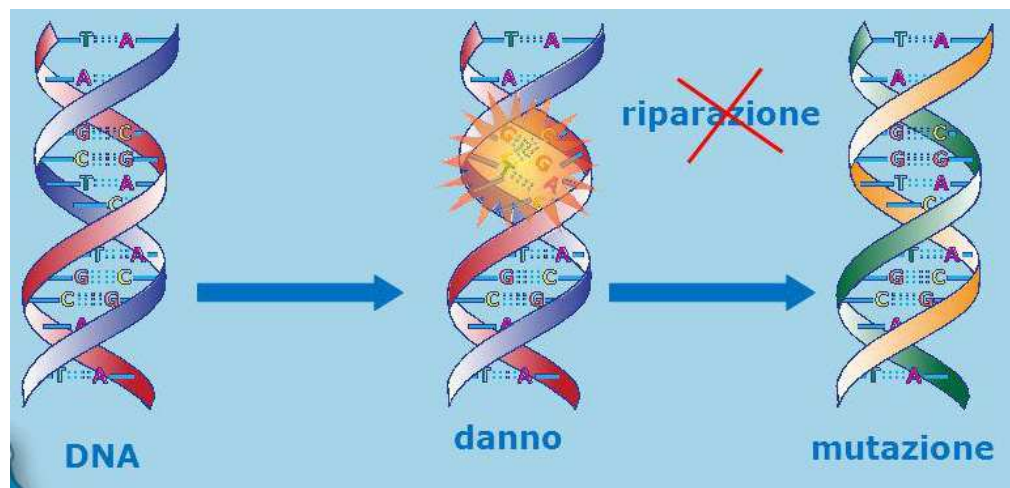
Dati sull'uomo: se presenti e di qualità sono il **golden standard**. Ma...il livello di esposizione è raramente definito (uso di proxy molto lontani dalla realtà), i fattori confondenti non sempre esclusi e il numero di individui limitato. In mancanza di relazione dose-risposta non è opportuno derivare valori di riferimento da dati umani ma utilizzarli come importanti **supporting information**

Dati negativi sull'uomo non cancellano dati positivi ottenuti su animali a meno che dati sul meccanismo di azione non dimostrino che la risposta è specie-specifica e non rilevante nell'uomo

La metodologia da utilizzare per la valutazione dei rischi è diversa per:

- i) fenomeni infiammatori cronici (con soglia) con produzione di specie radicaliche dell'ossigeno in grado di indurre danno ossidativo al DNA o
- ii) presenza di necrosi epatica (con soglia): la proliferazione cellulare compensatoria sfrutta un sistema di sintesi del DNA veloce ma soggetto ad errore, e un sistema di riparazione del DNA meno efficiente, inducendo mutazioni.

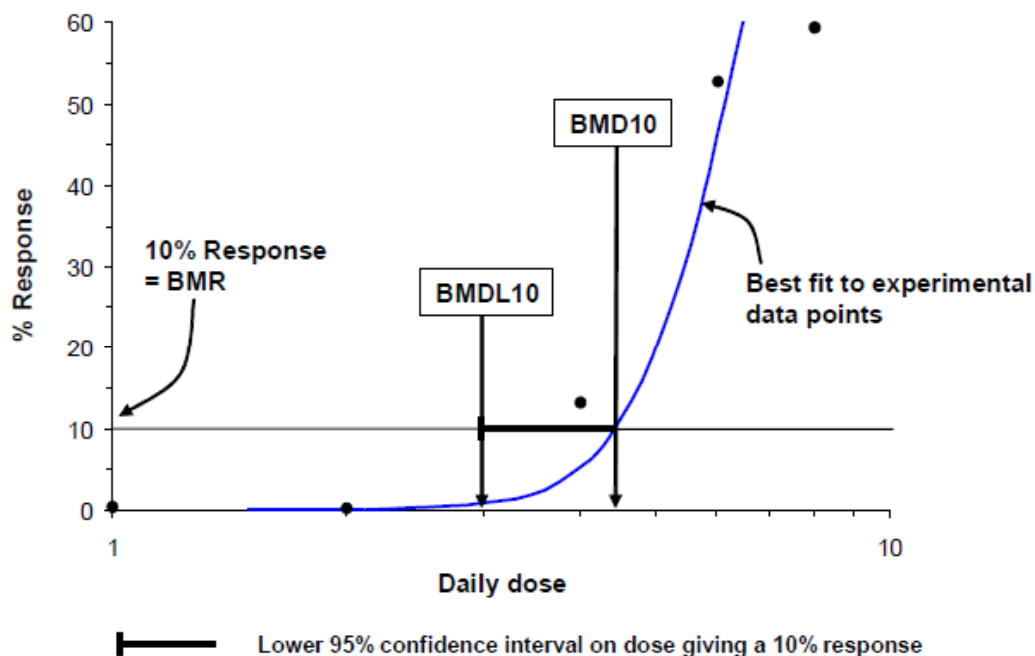
2) Sostanze cancerogene con meccanismo genotossico: si considera cautelativamente che non ci sia una soglia



L'Unione
(MoE, M
esprime
associato

La dose (o
ovvero il
dei dati)

$$\text{MoE} = \frac{E_0}{E}$$

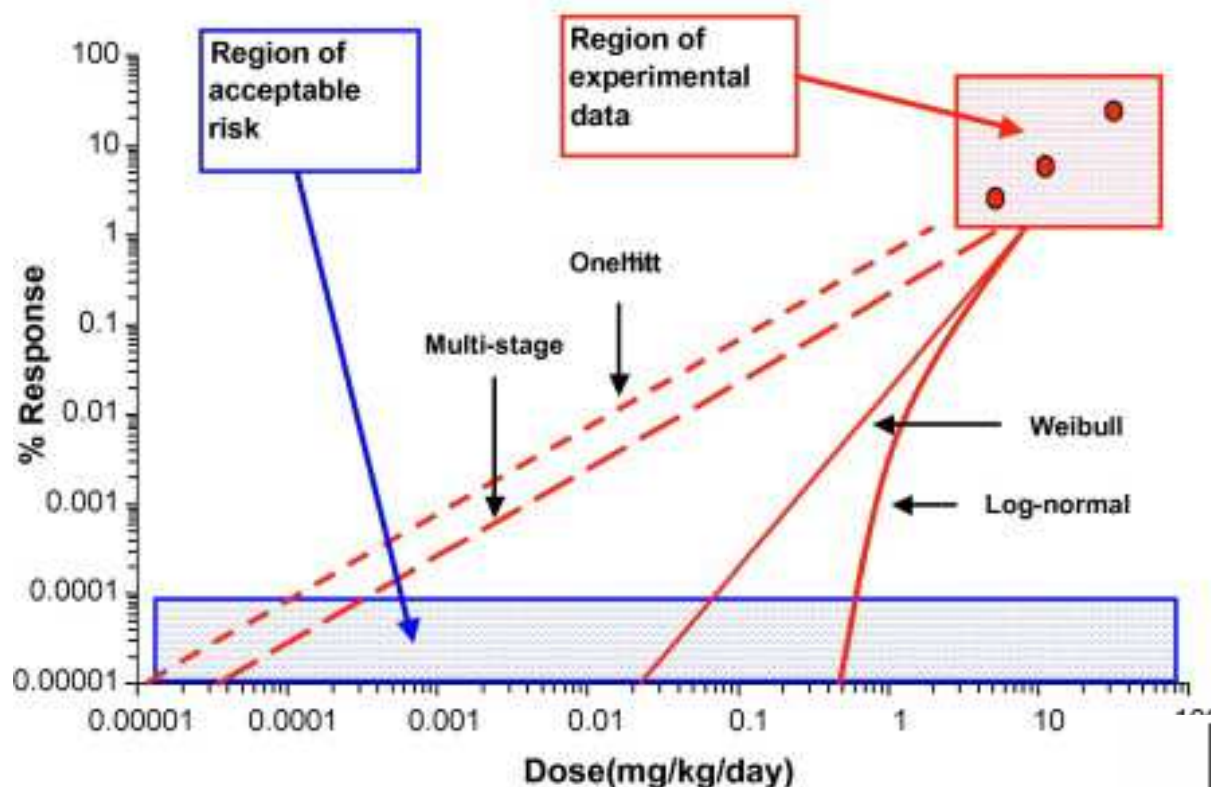


one
che
quello

IDL₁₀
MD (fitting)

esposizione
tollerabile

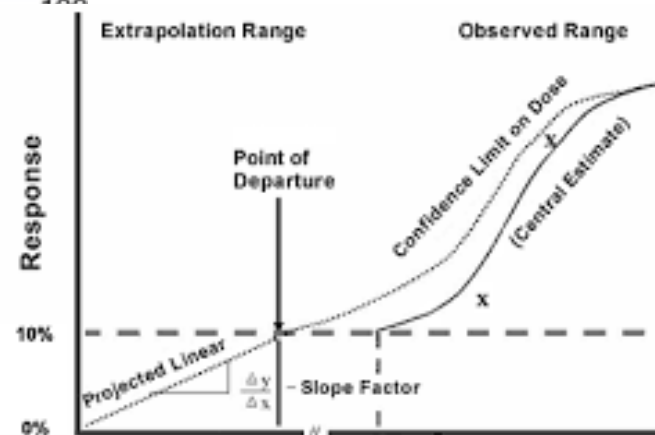
In assenza di BMD, si usa la T25 (definita puntualmente come il NOAEL), ovvero la dose associata ad un incremento del 25% di tumori e il MoE di *low concern*, è proporzionalmente maggiore = 25.000.



lineare alle basse
 cerogena sono espresse
 rischio unitario **Unit**

di casi di tumore
 re, esposta ad un dato

Le conoscenze scientifiche sui meccanismi biologici fondamentali implicati nel processo di cancerogenesi non permettono di predire attraverso un modello matematico, in termini quantitativi, gli esiti dell'esposizione a basse dosi di un cancerogeno.



Acrilammide è genotossica e cancerogena



European Food Safety Authority

Per tumori associati ad esposizione orale $BMDL_{10} = 0.17 \text{ mg/kg bw/d}$ (per effetti non cancerogeni la $BMDL_{10} = 0.43 \text{ mg/kg bw/d}$, quindi prevenire l'effetto cancerogeno è sufficiente a prevenire anche gli altri effetti)

Confronto con l'esposizione attraverso la dieta: MoE varia tra 425 per i consumatori medi adulti, e 50 per i ragazzi forti consumatori.
In ogni caso si ravvisa una situazione di *high concern*.



Quantitative Estimate of Carcinogenic Risk from Oral Exposure

(PDF) (34 pp, 324 K)

Oral Slope Factor: 5×10^{-1} per mg/kg-day

Extrapolation Method: Multistage model with linear extrapolation from the point of departure (BMDL), summed risk.

Tumor site(s): Reproductive, Endocrine

Tumor type(s): thyroid tumors and tunica vaginalis mesotheliomas (Johnson et al., 1986)

Note: ADAF -- EPA has concluded that acrylamide is carcinogenic by a mutagenic mode of action. Application of age-dependent adjustment factors (ADAFs) to the oral slope factor is recommended in combination with appropriate exposure data when assessing risk associated with early-life exposure.

Quantitative Estimate of Carcinogenic Risk from Inhalation Exposure

(PDF) (34 pp, 324 K)

Inhalation Unit Risk: 1×10^{-4} per $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Extrapolation Method: Multistage model with linear extrapolation from the point of departure (BMDL), summed risk.

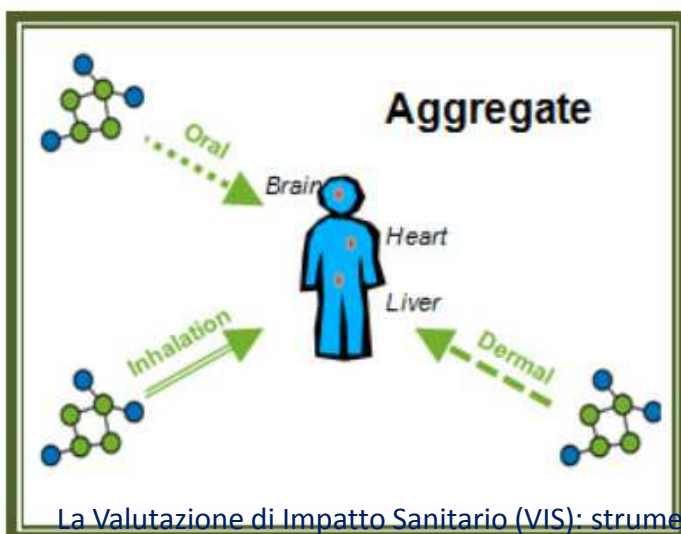
Tumor site(s): Reproductive, Endocrine

Tumor type(s): thyroid tumors and tunica vaginalis mesotheliomas (Johnson et al., 1986)

Note: ADAF -- EPA has concluded that acrylamide is carcinogenic by a mutagenic mode of action. Application of age-dependent adjustment factors (ADAFs) to the inhalation unit risk is recommended in combination with appropriate exposure data when assessing risk associated with early-life exposure.

Valutazione del rischio per il singolo fattore

1. Va valutato il **contributo dell'opera**, ma anche la somma tra il contributo dell'opera con i **valori di background** misurati da attività di monitoraggio sul territorio. Il contributo dell'opera in sé può essere limitato, ma diventare rilevante se sommato ai livelli di fondo (es: PM10 e PM2.5 se la qualità dell'aria è critica per la zona)
2. si possono presentare scenari dove la combinazione delle caratteristiche degli impatti determinati dal progetto ed il contesto territoriale suggeriscono di procedere con quella che viene chiamata **valutazione dell'esposizione aggregata**.



Un'esposizione si definisce aggregata quando l'individuo può assumere la singola sostanza chimica attraverso più percorsi (cibo, acqua potabile, aria), che attivano quindi più vie (orale, cutanea, inalatoria).

Esposizione aggregata ad un contaminante presente in diverse matrici che insistono sulla stessa via di esposizione

Pb a cui la popolazione interessata viene in contatto attraverso la contaminazione di **acqua** potabile e **alimenti**, quindi per esposizione per **via orale**: i livelli di esposizione con la giusta metrica e in riferimento allo stesso periodo espositivo possono essere sommati, presupponendo additività di dose.

Se l'esposizione **oltre che orale è anche inalatoria e/o cutanea** i valori ottenuti **non possono essere semplicemente sommati**, ma è necessario conoscere il comportamento tossicocinetico per poterlo fare.

Solo nel caso in cui il **comportamento cinetico sia noto** (ad esempio siano note le % di assorbimento per le varie vie che permettano di stimare una dose interna) e non comporti differenze nella induzione di effetti si può procedere alla somma.

Relativamente alla via di **esposizione cutanea** è necessario distinguere tra la possibilità di indurre **effetti locali** (al sito di contatto) rispetto ad **effetti sistemici** (dovuti alla presenza della sostanza in circolo).

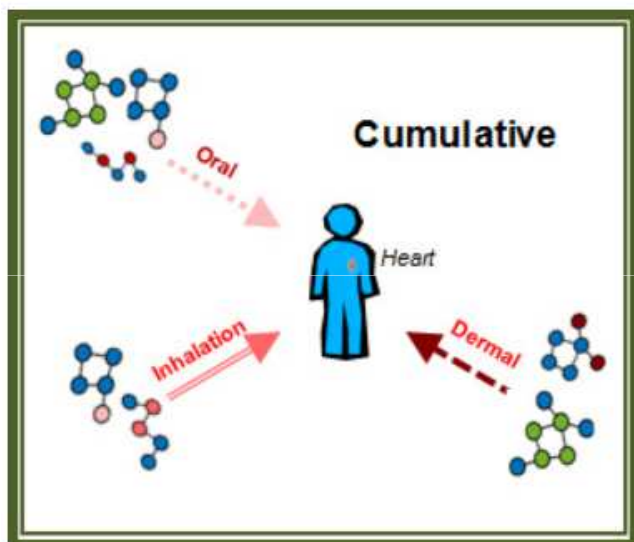
Ad esempio, se l'esposizione cutanea ad una sostanza determina **irritazione** (arrossamento, prurito, bruciore, dolore) o ustioni cutanee (in dipendenza della concentrazione e della tipologia di esposizione in termini di durata e frequenza) mentre l'esposizione per inalazione provoca **danni sistemici ai polmoni**, i due effetti vanno considerati separatamente e non sono necessari calcoli di aggregazione dell'esposizione.



VS



Esposizione combinata



Relativamente alla **esposizione combinata**, in termini di esposizione a sostanze diverse per la stessa via (o per vie diverse), la valutazione dell'esposizione deve mirare a valutare la **plausibilità della co-esposizione**, anche attraverso **interazioni** chimiche tra sostanze diverse in matrice, attraverso la definizione dei vari scenari

Whole mixture approach: la miscela è considerata come una sostanza chimica singola (se stabile)

Testare tutte le miscele non è fattibile (alto numero di componenti e combinazioni; variazione nell'ambiente dovuta al metabolismo batterico; bio/foto e degradazione chimica diversa per le diverse sostanze chimiche, alterandone il relativo contenuto; variazione nel tempo)

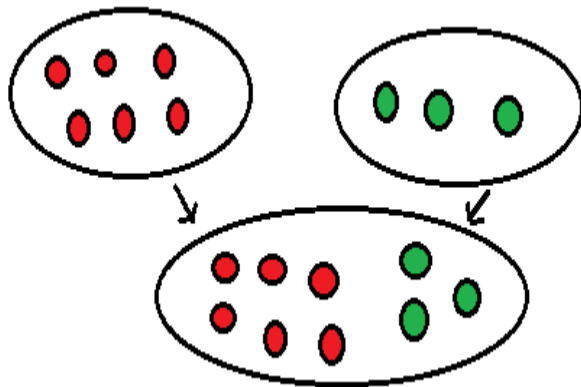
L'alternativa è quella di utilizzare quello che viene indicato come '**component based approach**': si stima la tossicità della miscela conoscendo le caratteristiche dei singoli componenti.

La predizione della tossicità dovuta ad esposizioni combinate si deve basare sulla comprensione del **meccanismo di azione** e delle possibili interazioni a concentrazioni ambientali rilevanti.

The component based approach

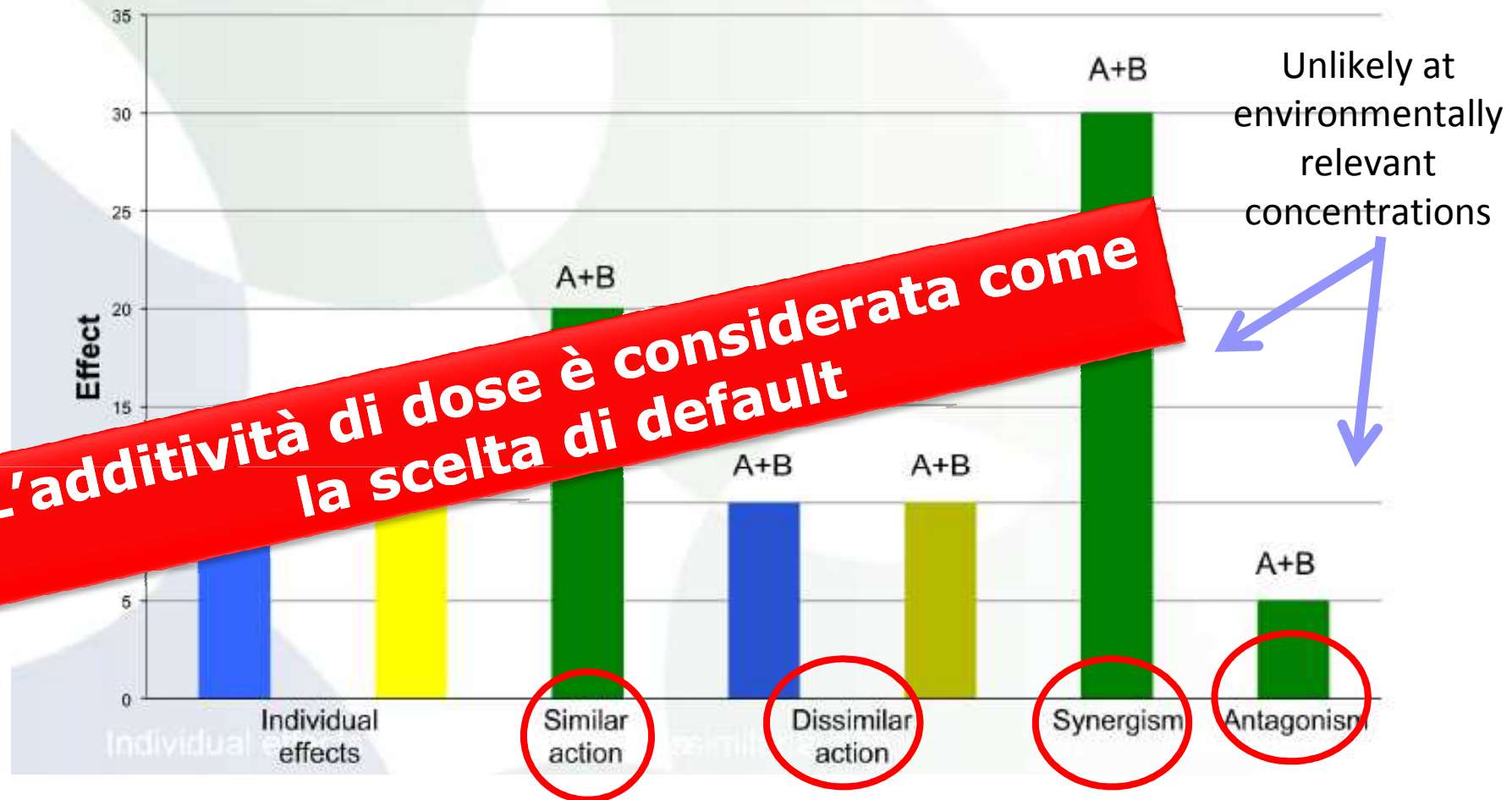
If the components of the mixture and their exposure levels are chemically defined, the CBA can be applied **using exposure and hazard data of the individual components**, often using the **dose addition model as a default**, unless it is known they act independently (dissimilar action)

It is assumed that the chemicals in the mixture act by exerting their effects without diminishing or enhancing each other's toxicity.



Dose addition has been shown to be applicable to a wide range of endpoints and provides sound approximations of observed combination effects

Possible combination effects of substances A and B



Additività di dose: si assume che le sostanze si comportino come semplici diluizioni l'una dell'altra. La potenza tossica relativa si calcola rispetto agli altri componenti o ad una sostanza di riferimento, si sommano e poi si tratta come una sostanza singola. Possibili interazioni considerate assenti/trascurabili

Components are often organized in assessment groups

Table 3: Examples of approaches for grouping chemicals into assessment groups

Grouping approach	Overarching common feature	Example	Comments
Common regulatory domain	Regulatory requirements	Biocides, pesticides, food additives, flavourings	
Common source	Exposure	Multiple biocidal and pesticidal active substances in a formulation, feed and drinking water contaminants	A lower-tier method when assessing the common occurrence for specific exposure scenarios
Environmental media	Exposure	Exposure through presence in common medium (e.g. river, soil)	Grouping driven by common exposure through a particular medium
Common functional group(s)	Common toxophore	Aldehyde, epoxide, ester, specific metal ion	
Common constituents or chemical classes, similar carbon range numbers	Physicochemical characteristics	Substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological material (UVCB substances)	Frequently used with poorly defined mixtures
Groups of chemicals with incremental or constant change across the category	Physicochemical characteristics	Mixtures of polyolefins	For example, a chain-length category or boiling point range
Common breakdown products	Physicochemical characteristics	Related chemicals such as acid/ester/salt	Likelihood of common bioactive breakdown products via physical or biological processes that result in structurally similar chemicals
Common 'critical' target organ(s)	Toxicological or biological properties	Cumulative assessment groups used for pesticides	EFSA, 2013 (EFSA PPR Panel, 2013b)
Common MoA or AOP	Toxicological or biological properties	Acetylcholine esterase inhibitors, AhR agonists, metabolism to similar bioactive metabolite(s)	Chemicals acting via same pathways that converge to common molecular target (US EPA 2007, 2016; OECD, 2017b)

MoA: Mode of Action; AOP: Adverse Outcome Pathways; UVCB: Substances of unknown or variable composition, complex reaction products or biological materials; AhR: Aryl hydrocarbon.

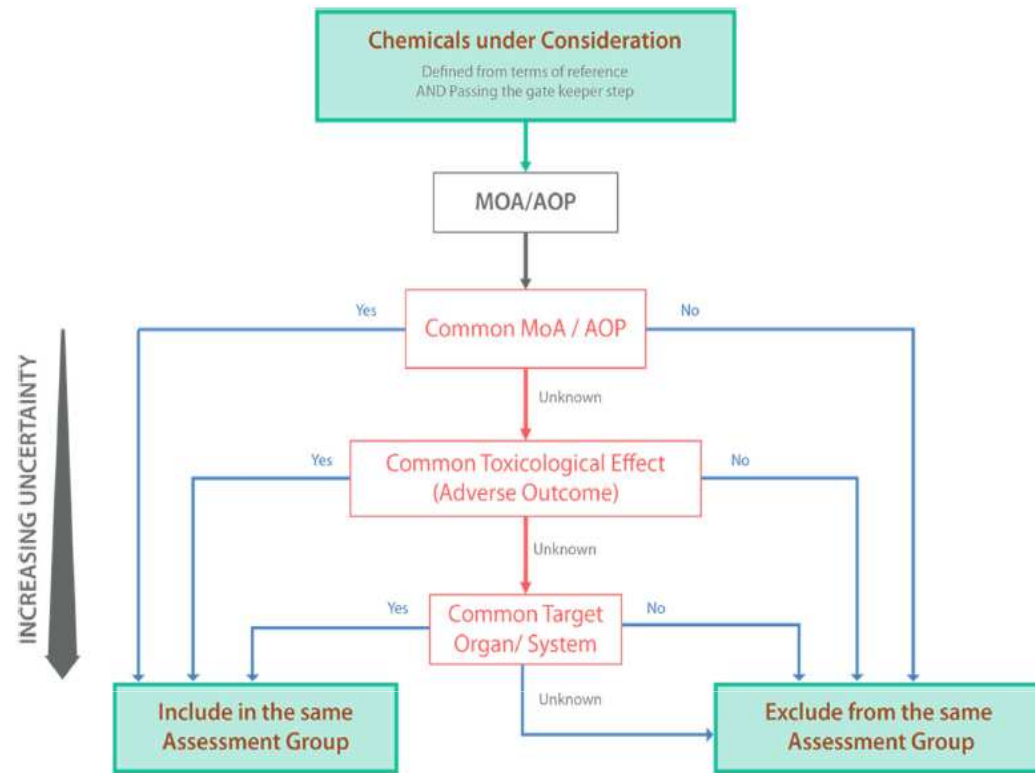
Tiering and grouping relate in the following way.

At a lower tier, the analysis may begin with **all components being grouped together**, e.g. an exposure-driven grouping with neglect of modes of action.

This approach is **simple and conservative** (assuming all components having a common adverse outcome', which is unlikely)

If the outcome of the risk assessment shows **sufficient protection** for the exposed population, the simplified and conservative approach yields sufficient information to **stop the assessment**.

If not, it can be considered **a refinement is needed** (e.g. creating subgroups of chemicals based on hazard criteria, for example based on a common adverse outcome). Toxicokinetic data can also be useful for grouping, particularly when metabolism information is available for a class of compounds and common toxicologically relevant metabolites are shared.



The thickest arrow indicates the gold standard hazard-driven criteria (MoA/AOP) with the lowest uncertainty.

Figure 3: Top-down hierarchical process for grouping chemicals into assessment groups using hazard-

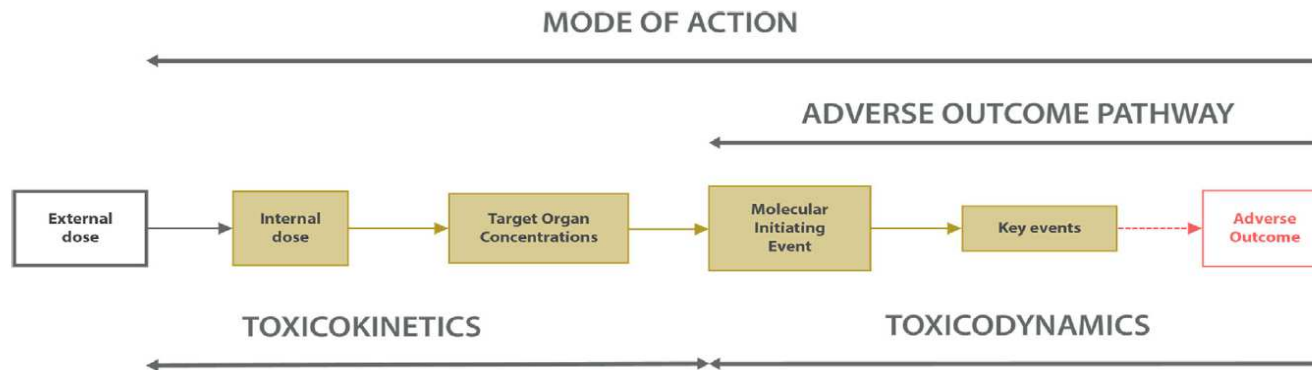


Figure 1: Conceptual representation of the mode of action and adverse outcome pathway frameworks under the exposure-response continuum

In carenza di dati sul meccanismo di azione
HI (Hazard Index) : Si assume che gli effetti dei singoli componenti si cumulino. E' il tier più basso

Data la RfD o dose di riferimento per l'effetto critico (calcolata sulla base del NOAEL o della BMDL) di ciascun componente, il contributo di ogni componente si ottiene dal rapporto tra la sua concentrazione e la RfD. L'HI della miscela si ottiene dalla sommatoria dei singoli contributi :

$$HI = \text{Conc}_1 / \text{RfD}_1 + \text{Conc}_2 / \text{RfD}_2 + \dots + \text{Conc}_n / \text{RfD}_n$$

Quando **HI > 1** si configura una possibile criticità

Quando si dispone di informazioni meccanicistiche:

RPF (Relative Potency Factor) usato per calcolare il rischio da esposizione a pesticidi OPT (chlorophos e inibizione della AChE come composto di riferimento ed effetto critico: la somma delle potenza relativa equivale all'attività inibitoria della miscela di OPT)

TEF (Toxic Equivalent Factor), simile al RPF, utilizzato per miscele complesse di composti diossina-simili (2,3,7,8,-TCDD composto di riferimento e legame al recettore arilico come effetto critico)

$RPF_1 = TS_1 / TS_{ind}$, where TS_1 is the toxicity of the individual substance (S1) and TS_{ind} is the toxicity of the index compound (Sind).

The dose (concentration) is then adjusted: $aD_1 = D_1 \times RPF$, and the mixture dose (D_{mix}) is calculated from the sum of the adjusted doses:

$$D_{mix} = \sum_{i=1}^n aD_i$$

The health effect of the mixture is then assessed by using the dose-response curve of the index substance.

Situazioni possibili da analizzare:

- ✓ I valori di esposizione (*worst case*) sono molto inferiori all'HBV: **nessun rischio per la popolazione**
- ✓ I valori di esposizione (*worst case*) sono molto vicini all'HBV: **nessun rischio immediato**, anche considerando i fattori di incertezza usati; **necessità di 'refinement' della valutazione** (es: diminuzione incertezza nell'esposizione) dopo di che si decide quali **misure di mitigazione** del rischio applicare
- ✓ I valori di esposizione sono superiori all'HBV: **rischio accettabile solo per un periodo limitato** (durante il quale rimuovere la causa della contaminazione-riferirsi alla ARfD per escludere rischi acuti per un'opera esistente; studiare le misure a priori in ambito VIS)
- ✓ I valori molto superiori all'HBV: **rischio non accettabile** **necessità di misure immediate** (es: chiusura immediata dell'acquedotto, ritiro del prodotto dal mercato, parere negativo per la realizzazione dell'opera)

Se i dati di controllo/monitoraggio indicano un superamento dei livelli limite previsti dalla legge Italiana/Europea c'è sempre un rischio per la salute?

Un valore illegale (o una non conformità) non è sempre sinonimo di valore rischioso per la salute o viceversa

- ❖ I limiti di legge previsti per il **PM10 e PM2.5** sono superiori ai valori health based del WHO, quindi sono legali ma non si possono escludere rischi per la salute
- ❖ Il limite previsto per tutti i pesticidi nelle acque potabili (e sotterranee) è fisso **(0.1 µg/L)**.
E' un limite che non distingue tra diversi principi attivi, non è basato su dati scientifici (eco)tossicologici ed è un dato 'politico' definito pragmaticamente per ottenere un buono stato dell'acqua e proteggere questa preziosa risorsa.
La presenza di valori superiori è illegale ma nella maggior parte dei casi non rischiosa (confronto con GV WHO)

Questo tipo di valutazioni implica una conoscenza solida di come i valori health based sono stati derivati (rispetto a valori legali definiti per aspetti politico/pratici) e quindi dei meccanismi che generano un effetto avverso con soglia (es: pendenza della curva, differenze di genere, completezza e qualità dei dati disponibili), con identificazione dei possibili punti di forza e di debolezza. Ciò permette di capire la solidità dei valori *health based* e valutare in modo appropriato eventuali scostamenti

Spirito critico applicato alla valutazione per la definizione dei valori *health based*.

Fare valutazione del rischio non significa solo prendere il valore di legge, e vedere se il valore di contaminazione in aria, al suolo o nell'acqua potabile è sopra o sotto quel valore per stabilire se c'è o non c'è un rischio per la popolazione.

GRAZIE!

