



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE

“AMEDEO AVOGADRO”

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

Il mercurio: una seria minaccia per l'ambiente e la salute umana

Relatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Candidato

Carlo Colombani

Anno Accademico 2023-2024

Sessione Autunnale

Sommario

Lista delle abbreviazioni
Scopo della tesi	1
1. Introduzione.....	2
1.1. I metalli di transizione	2
1.1.1. <i>Proprietà chimico-fisiche del mercurio</i>	3
1.1.2. <i>Proprietà chimico-fisiche del metilmercurio</i>	6
1.1.3. <i>Andamento dell'interesse verso il mercurio</i>	7
1.2. Produzione, uso e destino ambientale.....	10
1.2.1. <i>Produzione</i>	10
1.2.2. <i>Usi</i>	11
1.2.3. <i>Ciclo geo-biochimico del mercurio</i>	13
1.3 La storia del mercurio	15
2. Esposizione nell'uomo	17
2.1. Livelli di mercurio nell'ambiente.....	17
2.2. Cenni sull'esposizione al mercurio	19
2.3. Il caso di Minamata	21
3. Legislazione	24
4. Tossicità	27
4.1. Tossicocinetica mercurio elementare	27
4.2. Tossicocinetica del mercurio inorganico	28

4.3.	Tossicocinetica del metilmercurio.....	28
4.4.	Effetti tossici del mercurio sulla salute umana	31
4.4.1.	<i>Effetti cellulari</i>	32
4.4.2.	<i>Fetotossicità</i>	32
4.4.2.1.	<i>Studi di coorte su alterazioni neurologiche associate all'esposizione al mercurio</i>	34
4.4.3.	<i>Effetti sul sistema nervoso</i>	35
4.4.4.	<i>Effetti sul sistema cardiovascolare, ematologico e polmonare</i>	37
4.4.5.	<i>Effetti sull'apparato digerente e renale</i>	38
4.4.6.	<i>Effetti sul sistema immunitario</i>	38
4.4.7.	<i>Effetti sul sistema endocrino e riproduttivo</i>	39
5.	Meccanismi di tossicità dei metalli.....	40
5.1.	Affinità con gruppi sulfidrilici	40
5.2.	Danno ossidativo	41
5.3.	Genotossicità e cancerogenesi.....	41
5.4.	Mimetismo molecolare dei metalli.....	42
5.5.	Ruolo protettivo della selenocisteina.....	42
6.	Trattamenti da avvelenamento.....	45
6.1.	Soluzioni e meccanismi di detossificazione del mercurio: le metallotioneine	45
6.2.	Trattamenti attuali per l'intossicazione da mercurio.....	46
6.3.	Primo soccorso	47
7.	Metodi di monitoraggio	49
7.1.	Metodi di analisi e quantificazione.....	49

8. Smaltimento	50
8.1. Metodi di smaltimento	50
8.2. Amalgamazione.....	51
8.3. Solidificazione - immobilizzazione	52
8.4. Gestione e smaltimento di mercurio: regolamento UE	53
Conclusioni e prospettive future.....	54
BIBLIOGRAFIA.....	55
SITOGRAFIA	61

Lista delle abbreviazioni

AChE: l'acetilcolina esterasi

BAL: British anti-Lewisite o 2,3-dimercapto-1-propanolo

$C_{20}H_8Br_2HgNa_2O_6$: merbromina o mercurocromo

C_2H_6Hg : di-metilmercurio

C_6H_5Hg : fenilmercurio

$C_9H_9HgNaO_2S$: tiomersale

CE: Comunità Europea

CEE: Comunità Economica Europea

CH_3- : gruppo metilico

CH_3HgCl : cloruro di metilmercurio

CH_3HgNO_3 : nitrato di metilmercurio

CH_3HgOH : idrossido di metilmercurio

ChE: colinesterasi

Cl⁻: ione cloro

Cu: rame

CV-AAS: Cold Vapor Atomic Absorption Spectroscopy

CV-AFS: Cold Vapor Atomic Fluorescence Spectroscopy

Cys: cisteina

DMPS: acido 2,3 dimercapto 1-propansolfonico

DMSA: acido meso-2,3-dimercaptosuccinico

DPA: D-Penicillamina

EFSA: European Food Safety Authority

ESRF: European Synchrotron Radiation Facility

EV: endovenosa

FAO: Organizzazione delle Nazioni Unite per l'Alimentazione e l'Agricoltura

Fe: ferro

FSH: ormone follicolo-stimolante

GABA: acido gamma-aminobutirrico

GSH: glutatione

H₂O: acqua

H₂O₂: perossido di idrogeno

Hg(CNO)₂: fulminato di mercurio

Hg(P): mercurio associato a particolato

Hg: mercurio

Hg⁰: mercurio elementare

Hg²⁺: catione mercurico

HgCl₂: cloruro di mercurio

HgS: solfuro di mercurio

Hg-Se: composto di mercurio e selenio

HgX: composti mercuriosi

HgX₂: composti mercurici

IBD: Inflammatory Bowel Disease

IL-2: interleuchina 2

INF- γ : interferone γ

JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

LDL: Low Density Lipoprotein

LH: ormone luteinizzante

MAO: monoamminossidasi

MB: middle binding

MeHg: metilmercurio

ML: livelli massimi

MT: metallotioneine

NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

Ni: nichel

NMDA: N-metil-D-aspartato

NO³⁻: ione nitrato

O₂: ossigeno

OH⁻: ione idrossido

OMS: Organizzazione mondiale della sanità

OSHA: Occupational Safety and Health Administration

P-450: citocromo P-450

PCB: Policlorobifenili

PEG: polietilenglicole

ROS: radicali liberi dell'ossigeno

-S: gruppo tiolo

-Se⁻: selenolo

-SH: gruppo sulfidrilico

SOD2: superossido dismutasi 2

THg: mercurio totale

Ti: titanio

Txr: tireodossina ossidata

w.w.: world wild

XAS: assorbimento di raggi X

Scopo della tesi

Recentemente è stato possibile notare un costante aumento di interesse verso il benessere umano, ciò anche grazie ad un rafforzamento delle misure preventive e un'ampia diffusione di informazioni tra la popolazione. Tra le misure preventive emerge l'educazione della popolazione alla salute e quindi la promozione di uno stile di vita sano. Per questo scopo si presta attenzione all'alimentazione del soggetto ma anche all'ambiente in cui si vive. Tra gli elementi potenzialmente pericolosi per la popolazione emerge il mercurio. Questo metallo è presente nell'ambiente in diverse forme e può avere effetti dannosi sulla salute umana quando viene inalato o ingerito. Lo scopo del lavoro è quello di descrivere, attraverso una revisione della letteratura, gli effetti del mercurio e della sua forma più tossica, il metilmercurio, sulla salute umana. Nello specifico, verranno sviluppati i seguenti punti:

- presentazione delle caratteristiche chimico-fisiche del mercurio,
- valutazione della distribuzione dell'elemento nell'ambiente per capire al meglio quali sono le modalità in cui l'uomo può venire a contatto con esso,
- valutazione della tossicocinetica del mercurio e dei meccanismi di danno per l'uomo.

Nell'elaborato vengono infine analizzate e discusse diverse soluzioni per affrontare e mitigare i problemi ambientali e sanitari causati dall'inquinamento da mercurio. Vengono quindi trattati diversi approcci per affrontare l'avvelenamento dovuto al metallo e la cura del paziente. Al fine di prestare attenzione all'aspetto ambientale si sono invece valutati diversi metodi di monitoraggio dell'elemento e smaltimento dello stesso. Queste soluzioni includono innovativi approcci tecnologici e strategici anche per la gestione del metallo improntata sulla sostenibilità e sulle più recenti politiche di regolamentazione, che sempre più si avvalgono di rigorose metodiche con l'obiettivo di ridurre l'impatto negativo del mercurio sull'ecosistema e sulla salute umana.

1. Introduzione

1.1. I metalli di transizione

Il grande blocco di elementi situati nella parte centrale della tavola periodica riporta i cosiddetti elementi di transizione, chiamati anche metalli di transizione o ancora elementi del blocco *d*.

Tavola periodica degli elementi

The image shows a standard periodic table of elements. The transition metals, located in the d-block (groups 3-10), are highlighted with a red background and a red bracket underneath. Mercury (Hg, atomic number 80) is highlighted with a green background and a green arrow pointing to it. The table includes element symbols, names, atomic numbers, and atomic masses. The lanthanide and actinide series are shown as separate rows at the bottom.

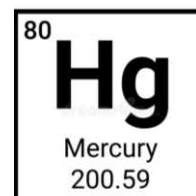
Figura 1. Tavola periodica, mercurio in evidenza

All'interno di questa categoria sono compresi anche due sottogruppi, chiamati elementi di transizione interni, che comprendono i lantanidi e gli attinidi (Kotz & Treichel 2002). Tra questi elementi possiamo trovare il metallo più comune tra quelli utilizzati per le costruzioni (ferro Fe), metalli utilizzati per la produzione di monete (nichel Ni ed il rame Cu), per le nuove tecnologie (titanio Ti) e per processi produttivi. Emerge inoltre il mercurio molto utilizzato in passato in diversi processi produttivi ma con notevoli effetti negativi sulla salute umana e sull'ambiente (Whitacre 2014). Gli elementi di transizione sono metalli e come tali riportano quindi proprietà tipiche metalliche come:

- l'aspetto solido, per la maggior parte di essi,
- relativamente alti punti di fusione e di ebollizione,
- ottime capacità di conduzione di calore ed elettricità; anche se non mancano eccezioni come per il mercurio (Kotz & Treichel 2002).

1.1.1. Proprietà chimico-fisiche del mercurio

Il mercurio (simbolo Hg, numero atomico 80, peso atomico 200,59 u) (**Figura 2**) appartiene alla classe dei metalli di transizione pesanti ed è estremamente tossico. Esso può essere rilasciato nell'ambiente da fonti sia naturali che antropiche. Nella tavola periodica si ritrova tra i metalli di transizione (gruppo IIB). Il Hg è l'unico metallo ad essere liquido a temperatura ambiente, appare di colore argento e risulta inodore. Il punto di fusione del Hg è a $-38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ e il punto di ebollizione è invece a $356,73\text{ }^{\circ}\text{C}$ (PubChem). Una volta rilasciato, il mercurio subisce una serie di complesse trasformazioni e cicli da parte di atmosfera, oceano e terra (Stone et al. 2009). Il mercurio si trova in tutto l'ambiente ed è possibile trovarlo in quantità pari a $80\text{ }\mu\text{g/kg}$ nella crosta terrestre ed a una concentrazione media nelle acque oceaniche pari a $0,3\text{ ng/L}$. Inoltre è presente in abbondanza in aree vulcaniche dove ci sono giacimenti di mercurio, denominati cinture mercurifere (Gonzalez-Raymat et al. 2017).



*Figura 2.
Elemento
mercurio tavola
periodica.*

In natura le tre forme chimiche del mercurio sono:

- **Mercurio gassoso elementare (GEM o Hg₀):** Questa forma di mercurio è presente come gas elementare Hg₀ (volatile a temperatura ambiente) e risulta essere poco solubile in ambiente acquoso. È la forma più comune di mercurio nell'atmosfera e si trova principalmente come vapore sopra le superfici terrestri e marine. Tra le specie gassose, il mercurio rientra sicuramente tra le sostanze più volatili, caratterizzato da un'elevatissima stabilità (tempo di permanenza compreso tra i 6 mesi e 1 anno). A causa di queste peculiari caratteristiche è facile dedurre quanto il mercurio possa essere trasportato per chilometri dalla sua sorgente di rilascio (Ciani et al. 2024).
- **Mercurio inorganico (Hg⁺ e Hg²⁺)** che dà origine a composti mercurici (HgX₂) e mercuriosi (HgX). È spesso ottenuto da processi chimici, può essere trasportato per lunghe distanze, tuttavia queste forme sono altamente solubili in acqua, quindi il loro tempo di residenza nell'atmosfera è sensibilmente inferiore a quello dei GEM (Gustin et al. 2021).
RGM (mercurio gassoso reattivo) si riferisce principalmente a specie inorganiche bivalenti come solfuro mercurico (HgS), ossido mercurico (HgO) e cloruro

mercurico (HgCl_2), anche se talvolta può essere in forme metilate (metil- e dimetil-Hg). Hg monovalente si trova raramente nell'atmosfera perché instabile e rapidamente ossidato allo stato stabile (cioè Hg^{2+}) (Xiu et al. 2005).

- **Mercurio organico:** racchiude tutti quei composti contenenti mercurio a cui è legato almeno un atomo di carbonio, attraverso un legame covalente. Tra i composti organici del mercurio, la forma più comune nella catena alimentare e nell'ambiente è di gran lunga il metilmercurio (MeHg) (**Figura 3**), esso è fortemente legato al muscolo e si accumula sensibilmente con l'aumento della massa muscolare e della durata dell'esposizione (C.L. Galli- E.Corsini- M. Marinovich 2016).

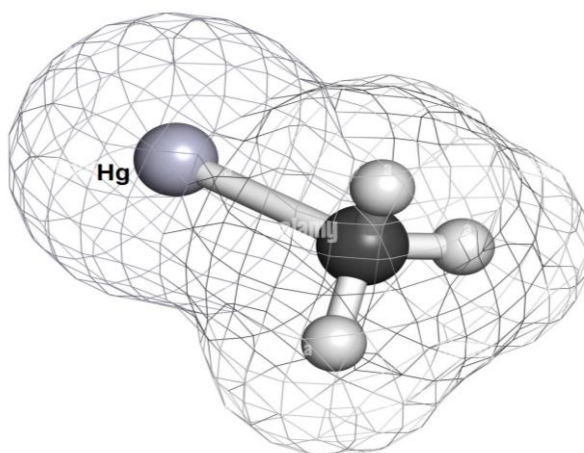


Figura 3. Raffigurazione struttura chimica tridimensionale metilmercurio.¹

Altri composti organici del mercurio (**Figura 4**) sono il fenilmercurio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}$), il tiomersale ($\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$) e il merbromina ($\text{C}_{20}\text{H}_8\text{Br}_2\text{HgNa}_2\text{O}_6$; noto anche come mercurocromo), utilizzati in passato come fungicidi e in prodotti farmaceutici (Panel and Chain 2012). Le “specie” particolari di mercurio (PBM) sono tra le forme organiche di mercurio che possono essere più tossiche rispetto ai composti inorganici (Zhang et al. 2019).

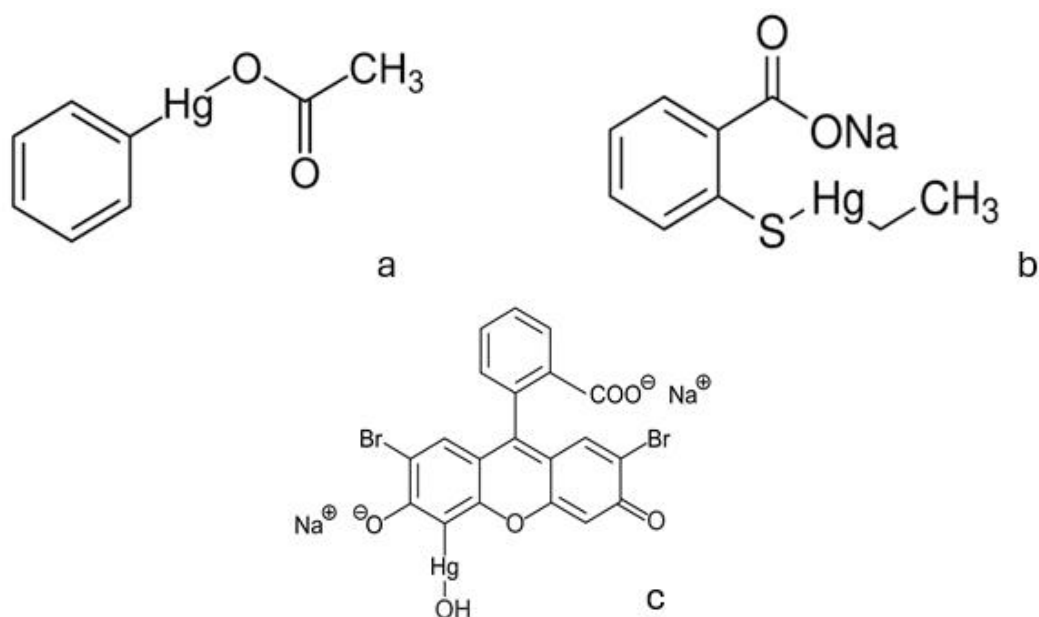


Figura 4. Composti organici derivanti dal mercurio a) Fenilmercurio, b) Tiomersale c) Merbromina.

La somma di tutte le specie presenti nell'aria è indicata come Hg totale (THg) **Tabella 1**).

		<i>Numero CAS</i>	
<i>Mercurio elementare</i>		Hg ⁰	92786-62-4
<i>Mercurio inorganico ioni</i>	Ione Mercurioso	Hg ²⁺	7439-97-6
	Ione mercurico	Hg ⁺	7439-97-6
<i>Mercurio organico ioni/specie</i>	Metilmercurio	CH ₃ Hg ⁺	22967-92-6
	Dimetilmercurio	(CH ₃) ₂ Hg	593-74-8
	Etilmercurio	CH ₃ CH ₂ Hg ⁺	627-44-1
	Fenilmercurio	C ₆ H ₅ Hg ⁺	23172-37-4

Tabella 1. Mercurio elementare e principali ioni/specie di mercurio in campioni ambientali e biologici (Panel and Chain 2012).

1.1.2. Proprietà chimico-fisiche del metilmercurio

Il metilmercurio è noto per essere il più velenoso tra i composti del mercurio, infatti è una forma organica di mercurio altamente tossica. È costituito da un gruppo metilico (CH_3^-) legato a uno ione mercurio (II) ed ha la formula chimica CH_3Hg^+ . Si forma quando il mercurio inorganico circolante nell'ambiente viene dissolto in acqua dolce e acqua di mare attraverso l'azione di microrganismi come batteri solfato riduttori e batteri ferro-riduttori (Hong, Kim, and Lee 2012). Considerando che il fenomeno della metilazione abiotica è un processo chimico esso può avvenire anche quando sono disponibili donatori di metili adeguati; resta comunque un processo facilmente influenzabile al variare dell'attività microbica o della concentrazione di mercurio biodisponibile. Tutti fattori che a loro volta possono essere condizionati da variazioni di temperatura, pH, potenziale redox e dalla presenza di agenti complessanti inorganici e organici (Panel and Chain 2012). La forma metilata del mercurio, il metilmercurio, si ottiene dalla sostituzione di un atomo di idrogeno con un gruppo metile.

Da qui partirono le sperimentazioni di un gruppo di ricercatori svedesi ed americani del Centro Europeo sulla Radiazione (ESRF), i quali utilizzarono luce di sincrotrone per caratterizzare la speciazione del mercurio in materia naturale organica in concentrazioni rilevanti per l'ambiente. Ciò fu realizzato usando tecniche di spettroscopia ad assorbimento di raggi-X (XAS) (Panel and Chain 2012). Fu così possibile dimostrare la rapida reattività con anioni, come ioni cloro (Cl^-), lo ione idrossido (OH^-) o lo ione nitrato (NO_3^-) ottenendo rispettivamente CH_3HgCl , CH_3HgOH e CH_3HgNO_3 (Matthews et al. 2013) (**Figura 5**).

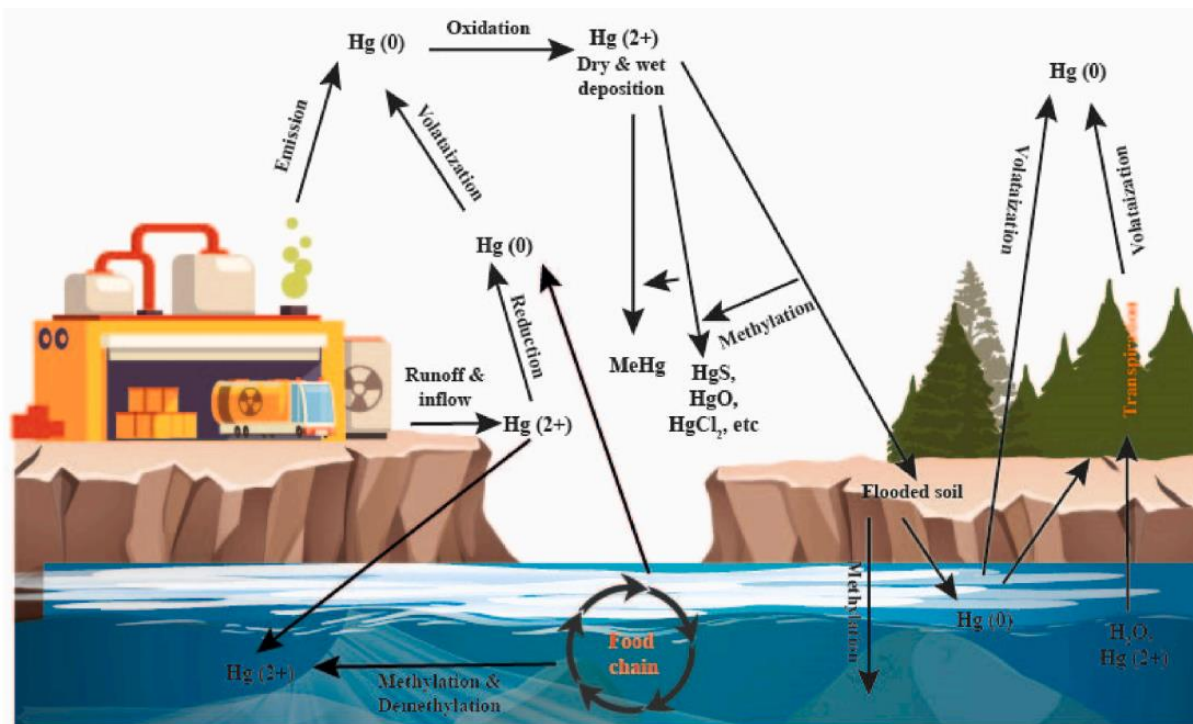


Figura 5. Trasporto del mercurio in acqua, suolo ed aria (Pavithra et al. 2023)

1.1.3. Andamento dell'interesse verso il mercurio

Ricercando nel database “scopus” tutti gli articoli contenenti la parola mercurio in titolo, abstract o keywords risulta evidente come l’attenzione dei ricercatori si sia focalizzata su questo focus. Analizzando i dati ricavati dalla letteratura si possono studiare 3 diversi aspetti: il numero di articoli pubblicati da 1930 al 2023, come il mercurio sia stato il soggetto di diverse aree tematiche e quali paesi hanno avuto più interesse in questo metallo. Come è possibile notare dal grafico a linee (**Figura 6**) con il passare degli anni e specialmente con l’aumentare dei casi di sintomi tossici dovuti ad avvelenamento da mercurio, l’attenzione verso questo metallo è cresciuta sempre di più. Se si osserva la linea indicatrice è facile accorgersi come verso la fine degli anni 50’ si ebbe una crescita di interesse che esponenzialmente aumentò col passare degli anni fino ai giorni nostri. Il primo campanello d’allarme che accese i primi segnali fu il caso di Minamata a partire dal 1956 quando ormai gli effetti tossici del mercurio non erano più trascurabili. Risulta evidente che da quel giorno svariati settori si sono interessati al mercurio ed ai suoi derivati; il settore che ha posto maggior interesse a riguardo è sicuramente il chimico (15,5%) poiché il mercurio, elemento che fino ad allora era stato molto utilizzato per le sue proprietà, fu riscoperto completamente anche per le tue doti negative (**Figura 7**). A seguire il settore chimico anche tutti gli altri

settori in cui il mercurio veniva usato iniziarono a studiare in maniera più approfondita il metallo. Scoperti in seguito anche gli effetti tossici che il metallo provocava per l'ambiente e l'uomo, non mancò anche l'interessamento da parte delle scienze ambientali (12,5%) e del settore medico (8,9%), al fine di cercare di limitare il più possibile un disastro già iniziato. Tra i paesi più attivi sull'argomento, sicuramente, sono gli Stati Uniti (42.540 articoli) (Figura 8) ad aver contribuito maggiormente alla stesura di testi. Ciò risulta in linea con il ruolo che il paese ebbe nello studio e nello sviluppo del mercurio, data la sua vasta quantità di giacimenti.

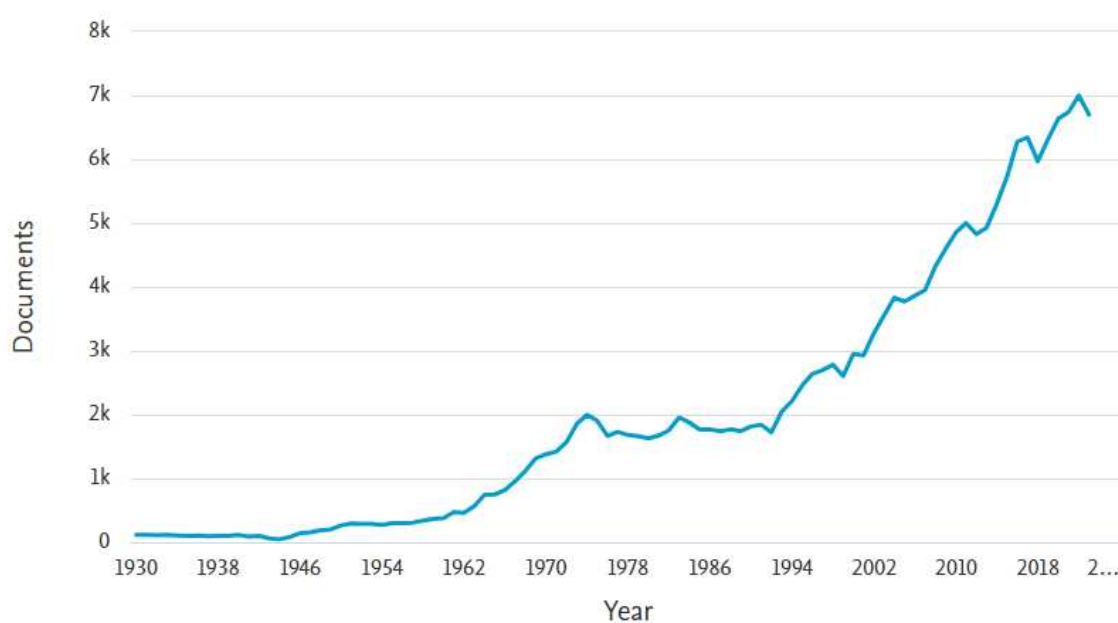


Figura 6. Articoli presenti in letteratura sul mercurio tra 1930 e 2023.²

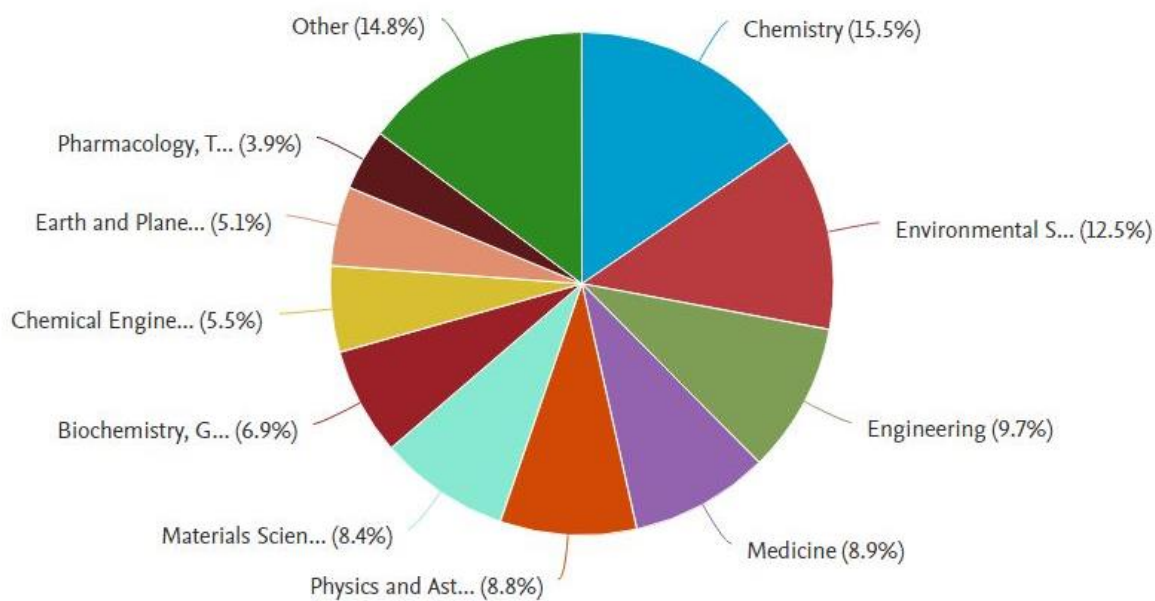


Figura 7. *Articoli pubblicati sul mercurio divisi per area.*²

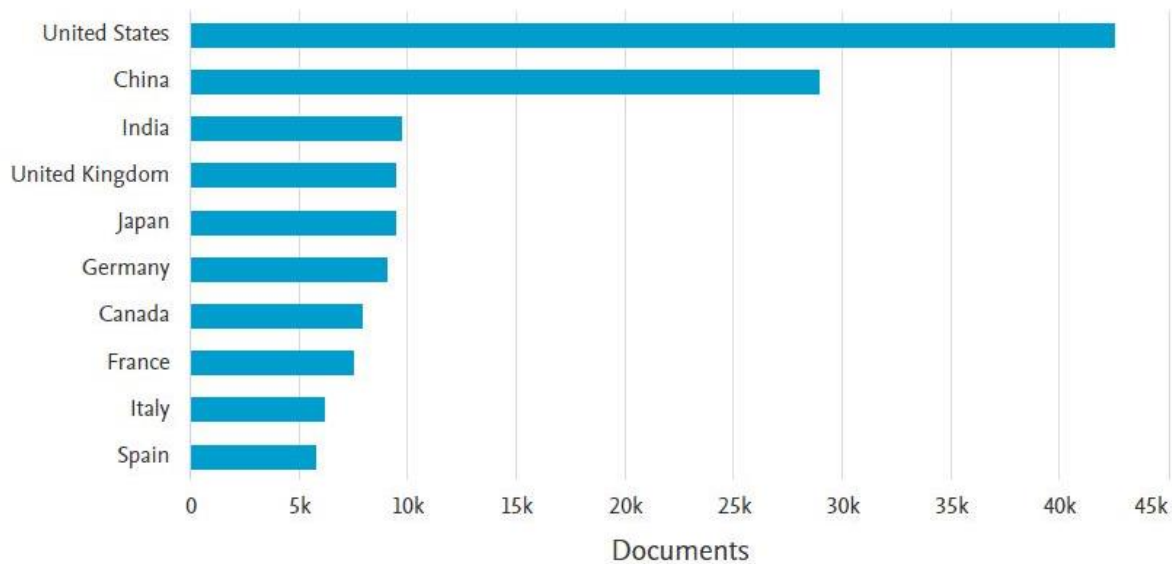


Figura 8. *Confronto degli articoli nei 10 paesi con più pubblicazioni sul mercurio.*²

1.2. Produzione, uso e destino ambientale

1.2.1. Produzione

Il mercurio presente a livello mondiale proviene da differenti fonti; quella principale risulta sicuramente essere l'estrazione da giacimenti siti in tutto il mondo, alla quale segue il recupero da sottoprodotti di lavorazione; per esempio, il mercurio può essere isolato e recuperato come prodotto di scarto dall'estrazione di zinco, rame e ferro, in quanto risultano molto comuni giacimenti di metalli grezzi misti che dovranno essere raffinati successivamente. Altre fonti secondarie possono essere il riciclaggio di lampade fluorescenti o le eccedenze di industrie dei cloroalcali (Panel and Chain 2012). Inoltre, l'attività di cementifici, arrostitimento di minerali solforati per la produzione di solforico acido e fonderie che trattano minerali solforati (vale a dire la produzione di metalli come oro, rame, piombo e zinco) contribuiscono alla dispersione di mercurio nell'ambiente (Veiga, Maxson, and Hylander 2006). A livello globale, circa un milione di tonnellate di mercurio metallico è stato estratto dal cinabro e da altri minerali negli ultimi cinque secoli. La produzione di mercurio "primaria", ovvero, l'estrazione diretta da giacimenti, è cambiata molto nel corso degli anni, anche in base alle disponibilità del terreno. Il maggior quantitativo di mercurio deriva dalle regioni che si estendono dal mediterraneo occidentale all'Asia centrale (**Figura 9**).

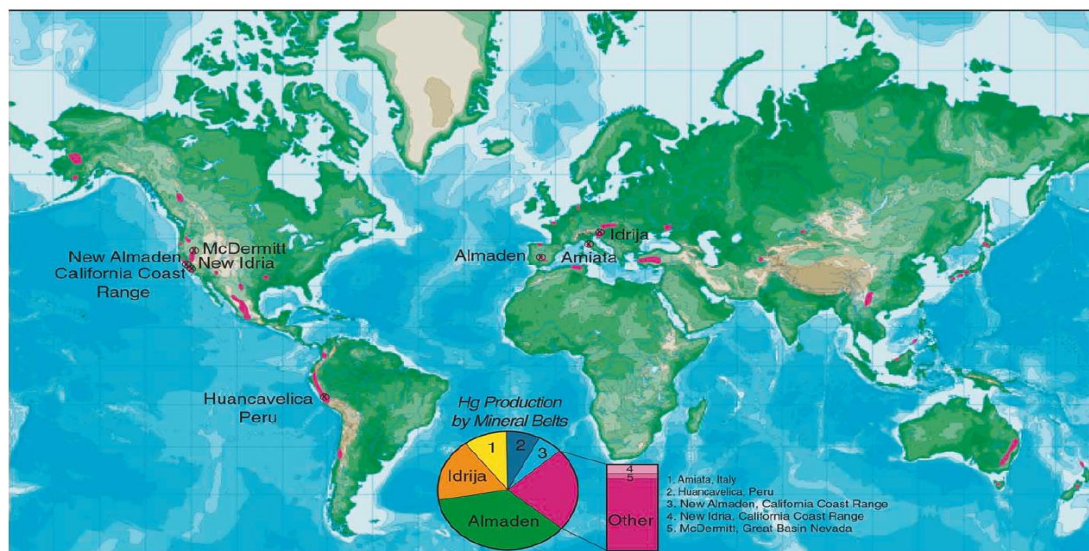


Figura 9. zone di produzione del mercurio ordinate in ordine decrescente: Almaden, Idrija, Amiata (1), Huancavelica (2) e la catena costiera della California (3), che contiene i Depositi di Nuova Almaden e Nuova Idria. Modificato da Bailey e altri (1973) (Rytuba 2003)

A livello mondiale invece, circa un terzo della produzione di mercurio deriva da miniere spagnole, alla quale seguono le miniere americane ed asiatiche. Attualmente, le miniere di mercurio dominanti si trovano ad Almadén in Spagna (236 t di mercurio prodotte nel 2000), Khaydarkan in Kirghizistan (550 t), Algeria (stimato 240 t) e Cina (circa 200 t). La sottoproduzione di mercurio derivante dall'estrazione di altri metalli (ad esempio rame, zinco, oro, argento) nel 2000 comprende 48 t dal Perù, 45 t dalla Finlandia e almeno 15 t dagli Stati Uniti (Hylander and Meili 2003).

1.2.2. Usi

La presenza di mercurio nell'ambiente deriva da numerose fonti: dalla produzione e dall'uso di esplosivi/armi (Sun et al. 2016), dall'estrazione dell'oro e dell'argento per amalgamazione (Veiga, Angeloci-Santos, and Meech 2014), da colori e vernici (Jacobs and Goldwater 1965), dall'industria del cappello da feltro (Martin and Kite 2006), da quella elettro-chimica e da quella farmaceutica. Inoltre contengono mercurio anche strumenti di misura come manometri e termometri (Pecoraro et al. 2021), preparati odontoiatrici (Langan, Fan, and Hoos 1987), pile a mercurio (Powers 1995), raddrizzatori di corrente a vapori di mercurio (PRINCE 1927) e lampade a vapori (Emleh et al. 2015). Il metallo è anche presente in pesticidi e biocidi usati in agricoltura (Laplaine et al. 1977), in cosmetici, in prodotti topici (Risher, Murray, and Prince 2002), vaccini e nella produzione di denaro falso e di display a cristalli liquidi (Panel and Chain 2012). A partire dal 20° secolo la produzione mondiale di mercurio è notevolmente aumentata. Uno dei principali settori era ed è tuttora l'industria dei cloro-alcali, dove le celle al mercurio sono utilizzate per la produzione di cloro e idrossido di sodio per elettrolisi di una soluzione 2. 822di salamoia. Nel 1996, circa 1344 t di mercurio sono stato utilizzate dall'industria dei cloro-alcali, che solo negli Stati Uniti ha contato nel 1996 per il 35% del consumo interno di mercurio, circa 136 t, mentre nel 2000 ha contribuito per quasi il 50%. La maggior parte delle celle a mercurio si trovano in Europa. In Europa, la produzione del 60% del cloro e di alcali avviene attraverso l'utilizzo di celle a mercurio, la percentuale corrispondente per gli Stati Uniti è del 13%, mentre in Giappone, a partire dagli ultimi 15 anni, tutto il cloro e alcali vengono oramai prodotti con tecnologie prive di mercurio. Negli ultimi anni, gli impianti cloro-alcali in Europa occidentale hanno ridotto notevolmente il loro consumo di mercurio, tuttavia vengono ancora oggi utilizzate circa 100 t all'anno di mercurio. Non è chiaro se il consumo apparente risulta basso a causa del

riciclaggio di mercurio da celle dismesse. Purtroppo, negli ultimi anni, tuttavia, solo un decimo di tutto il mercurio utilizzato dagli impianti cloro-alcali è registrato per il suo uso e il resto viene rilasciato intorno agli impianti delle industrie situate in Europa occidentale, perdendo così ogni possibile traccia di quello che dovrebbe essere il corretto smaltimento. Ulteriore utilizzo del mercurio, in passato, fu nel settore dell'industria bellica e nelle fabbriche produttrici di esplosivi, in quanto il fulminato di mercurio $\text{Hg}(\text{CNO})_2$ risultava essere un buon detonatore per ordigni esplosivi e altri armamenti; ad oggi trova utilizzo limitato in questo settore poiché sostituito da nuove tecnologie meno tossiche. Questo uso ha contribuito alla grande produzione di mercurio durante la prima e la Seconda guerra mondiale e nel 1970 per la guerra del Vietnam. Altra parte delle scorte di mercurio della difesa nazionale degli Stati Uniti, attualmente pari a 4435 t, era destinata alla produzione di bombe all'idrogeno (Hylander and Meili 2003). Attualmente, la questione riguarda il destino del mercurio in uso, una volta che non sarà più indispensabile grazie allo sviluppo di nuove tecnologie e lavorazioni industriali. Inoltre, ci si interroga su come avverrà lo smaltimento del mercurio, prestando la massima attenzione per limitare gli effetti negativi sulla salute e sull'ambiente che ne potrebbero derivare da un'errata modalità di smaltimento.

L'uso industriale del mercurio è diminuito nel corso degli ultimi decenni grazie ad una maggior consapevolezza riguardo la sua tossicità. Praticamente in tutte le applicazioni esso può essere sostituito da elementi meno dannosi oppure eliminato grazie all'uso di tecniche alternative. L'elemento nei termometri e in altri dispositivi di misurazione, come sfigmomanometri, può infatti essere rimpiazzato da etanolo e altri sistemi ad oscillazione, o ancora è possibile utilizzare termometri digitali e dispositivi di misurazione elettronici (von Rein and Hylander 2000) (Buchanan, Orris, and Karliner 2011). Inoltre è stato soppiantato l'utilizzo del mercurio per l'estrazione di oro su piccola scala, utilizzato in precedenza per amalgamare l'oro estratto e nel peggiore dei casi rilasciato poi nell'ambiente, oggi sostituito da nuovi macchinari e tecnologie estrattive non inquinanti che non prevedono assolutamente l'utilizzo di mercurio (Davies 2014). La produzione di lampade a fluorescenza che possono arrivare a contenere fino a 40 mg di mercurio per ogni lampada, oggi sostituite da lampade contenenti con meno del 80% di mercurio al loro interno (Hu and Cheng 2012). Largo utilizzo di composti del mercurio ci fu anche nell'industria delle vernici, dove fino a poco tempo fa svolgevano un ruolo di biocidi e conservanti in vernici a base acquosa. Quattro sono stati i composti del mercurio precedentemente registrati per questo uso: l'acetato di fenilmercurio,

l'acetato di 3-(clorometossi)propilmercurio, il di(fenilmercurio) dodecenylsuccinate e l'oleato di fenilmercurio.

1.2.3. Ciclo geo-biochimico del mercurio

Il mercurio in natura ha origine da fonti geologiche e dalle superfici terrestri, come ad esempio aree circostanti a vulcani, ma anche oceaniche, come si riscontra da periodiche rilevazioni che stimano una concentrazione media di mercurio in acque oceaniche e marittime comprese tra l'1 e i 10 ng/L; la principale forma chimica in cui è possibile trovare il mercurio è nella sua forma elementare [Hg⁰]. Tuttavia, parallelamente alle emissioni naturali, col passare del tempo sono aumentate sempre di più le emissioni derivanti dalle attività antropiche come da parte di centrali elettriche a carbone. È fondamentale in questo contesto definire le varie forme chimiche che si possono trovare disperse nell'ambiente per mano dell'uomo, ovvero: mercurio bivalente [Hg(II)] e mercurio associato a particolato [Hg(P)]. Hg(0) è la forma più abbondante di mercurio nell'atmosfera, con una concentrazione media globale di circa 1,6 ng m⁻³ presenti nell'aria. La sua persistenza nell'atmosfera risulta essere di circa 0,5–1 anno, e per di più con un ottimo grado di miscelazione con l'aria atmosferica globale. Per quanto riguarda invece Hg(II) e Hg(P), essi sono più solubili in acqua rispetto al Hg(0), e infatti dispersi in atmosfera hanno una durata inferiore rispetto a Hg(0), essendo inferiore al mese. Le rispettive concentrazioni rilevate per Hg(II) e Hg(P), variano da 1–100 m⁻³. È importante conoscere le conversioni tra Hg(0) e Hg(II)/(P) nell'atmosfera e i loro processi di deposizione, per poter comprendere il ciclo geo-biochimico del mercurio (**Figura 10**).

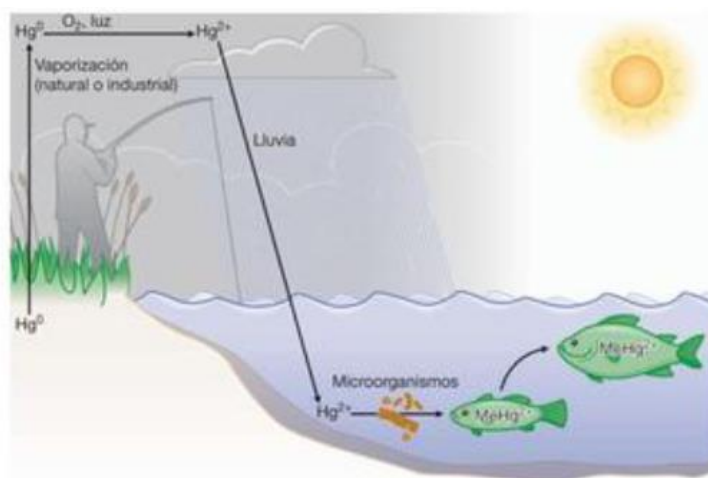


Figura 10. Ciclo del mercurio (Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner n.d.)

Il mercurio viene continuamente mobilitato, depositato e rimobilitato nell'atmosfera, nell'oceano e sulla terra (Selin 2009). Il mercurio (Hg) disperso in atmosfera derivante da industrie, scarti o semplicemente per la sua presenza nel terreno, può essere ossidato rapidamente alla sua forma ossidata (Hg^{2+}) grazie ad un processo definito di fotossidazione, e viceversa; processo che mediamente avviene dopo un anno dal rilascio di mercurio in forma elementare. Altra fonte di mercurio, presente sotto forma di vapore, sono i vulcani, capaci di disperdere enormi quantità di mercurio in forma elementare, anch'esso facile bersaglio di ossidazione. Il metallo una volta ossidato in Sali di mercurio nell'atmosfera può essere direzionato da venti e piogge verso suolo e mari. Successivamente essendo molto solubile in acqua finisce per formare zone di accumulo (specialmente in fondali melmosi), dove, per opera di alcuni batteri, può essere trasformato nelle sue forme organiche:

- Metilmercurio [$(\text{CH}_3\text{Hg})^+$]
- Di-metilmercurio [$\text{C}_2\text{H}_6\text{Hg}$]

Questi composti del mercurio, più tossici ed inquinanti degli altri, entrano facilmente a far parte della catena alimentare grazie alla biomagnificazione, insieme di processi che avvengono in un determinato ecosistema in cui si ha una concentrazione più elevata di contaminanti negli organismi posti a vertice della catena alimentare. Il processo si conclude con l'assimilazione del metallo da parte dell'uomo mediante il consumo di pesce (**Figura 11**).

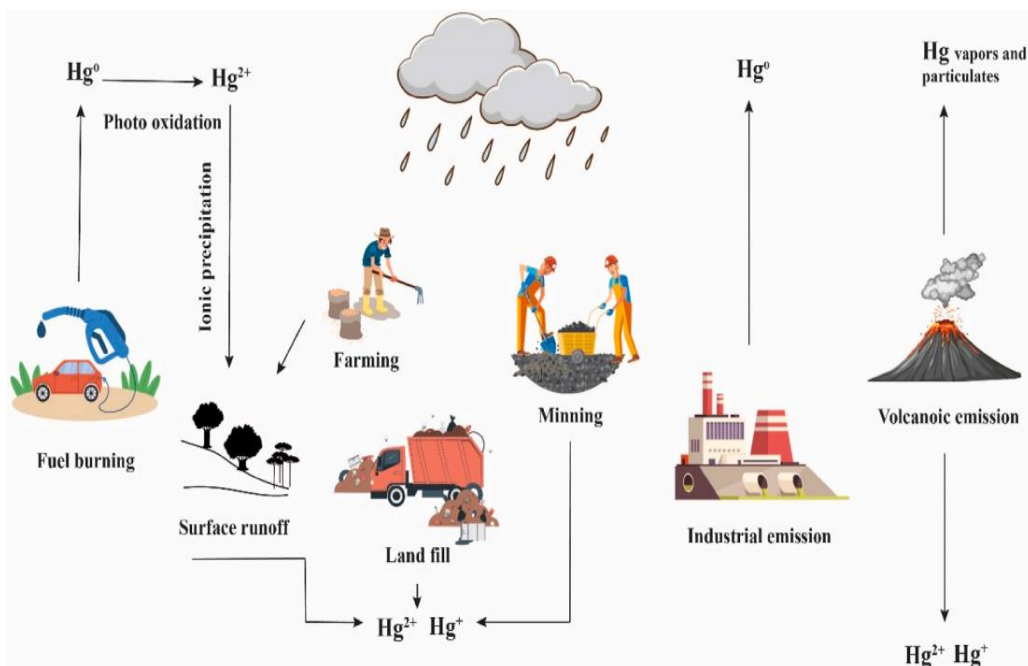


Figura 11. Ciclo geo-biochimico del mercurio (Pavithra et al. 2023)

1.3 La storia del mercurio

La storia del mercurio inizia nel 1100 a.C. circa, quando dei minatori cinesi estrassero e utilizzarono per la prima volta una sostanza denominata come cinabro. Questa sostanza, in realtà altro non è che il solfuro di mercurio (HgS). L'estrazione di Hg elementare dal cinabro avviene tramite distillazione (ad esempio, tostatura del cinabro, seguita dalla condensazione di Hg) (Figura 12). Il cinabro è stato usato anche come conservante per ossa umane durante l'era Neolitica in Italia e Spagna. Il vivido colore rosso vermiglio del cinabro lo rendeva anche un pigmento molto ricercato per la decorazione di templi antichi, tombe egizie e ville romane ed inseguito anche per la realizzazione di fard e altri prodotti di bellezza (Parsons and Percival 2005). Intorno al 400 a.C., Aristotele chiamò il mercurio "argento rapido", nome che è rimasto fino ad oggi, ma anche noto come "argento vivo". L'omonimo pianeta fu denominato date dai mesopotamici, che diedero ai pianeti i nomi dei metalli, ma Mercurio è l'unico pianeta che mantiene tutt'ora il nome del suo metallo.



Figura 12 Illustrazione tratta da *De Re Metallica* (Agricola 1556) che raffigura l'estrazione di Hg dal cinabro in focolari aperti. Numerosi pezzi di minerale di cinabro frantumato venivano posti in vasi di terracotta semisferici, questi venivano poi sigillati con muschio e depositati sottosopra su vasi a fondo piatto infine sepolti nel terreno. I vasi venivano riscaldati su un fuoco, permettendo all'Hg di volatilizzarsi e condensare sulla loro superficie superiore (Parsons and Percival 2005).

Il mercurio è stato utilizzato nel trattamento delle ustioni fin dal 50 d.C. e nel 77 d.C. Plinio, oltre ad attribuirgli il simbolo Hg, l'ha etichettato come "argento d'acqua". Nel corso dei secoli, sono stati descritti i rischi della lavorazione del mercurio, come la tossicità dei vapori di mercurio in Germania e l'avvelenamento da mercurio nei minatori. Nel 1713, Ramazzini ha scritto il trattato "Malattie degli operai", riportando le manifestazioni tossiche del mercurio sui chirurghi che trattavano pazienti con sifilide. Anche l'uso medico del mercurio risale al passato, il metallo è stato infatti il trattamento di prima scelta per la sifilide fino al 1940, fino alla scoperta della penicillina. Durante questo periodo, il mercurio è stato anche utilizzato per il trattamento di altre malattie come la lebbra. Nel campo dell'odontoiatria, i fratelli Crawcour hanno introdotto la prima amalgama di argento e mercurio nel 1833 a New York, offrendo un trattamento economico e indolore per la carie dentale.

Inoltre, nel 1991, negli Stati Uniti è stato vietato l'uso del mercurio nelle vernici al lattice, sostituite con vernici a base acquosa. Nonostante i numerosi utilizzi passati del mercurio in vari settori, il suo utilizzo attuale è stato limitato a causa dei suoi noti effetti tossici sulla salute umana e sull'ambiente.

Nel 1967, l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) aveva stabilito un limite di sicurezza per i vapori di mercurio a 100 g per m³ per non più 8 ore al giorno, limite che poi è stato ridotto a 50 g per m³. Nota anche l'intossicazione di contadini iracheni, del 1972, in seguito al consumo di pane derivante da semi di farina trattati con fungicidi a base di etilmercurio. Nonostante gli avvertimenti ufficiali, i macinati in farina e utilizzati per fare il pane, causarono un avvelenamento di massa che ha portato alla morte di non meno di 500 persone e il ricovero di oltre 6500. Lo stesso anno, l'Organizzazione per l'Alimentazione e l'Agricoltura (FAO) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno stabilito che la dose settimanale massima di mercurio nel cibo fosse di 0,3 grammi, di cui non più di 0,2 picogrammi di metilmercurio.

Nel 2018 l'EFSA (Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare) ha stabilito una dose settimanale tollerabile di mercurio inorganico di 4 mg/kg di peso corporeo e una dose massi di metilmercurio pari ad 1,3 µg/kg di peso corporeo, dose ancor inferiore rispetto al valore fissato dal JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) di 1,6 µg/kg di peso corporeo (Ozuah 2000).

2. Esposizione nell'uomo

2.1. Livelli di mercurio nell'ambiente

Il mercurio naturalmente si presenta in tutti gli ecosistemi. La sua dispersione può derivare dalla rottura di rocce minerali e di terreni per cause naturali, come agenti atmosferici quali piogge e venti, oppure a causa dell'intervento umano (Tchounwou et al. 2003). Negli ultimi secoli, attraverso il rilascio e l'import/export globale di mercurio di origine antropogenica, le concentrazioni dell'inquinante rilevate sono aumentate anche in zone non adiacenti alle fonti di estrazione. Più del 98% di mercurio nel suolo è presente nella forma inorganica Hg^{2+} , associato ai composti più vari. Risulta quindi evidente che la maggior parte del mercurio nell'ambiente deriva da azioni antropogeniche (utilizzo di fossili) e che una piccola quota delle emissioni di mercurio provenga invece da fonti naturali. Nella Figura 13, riportata sotto, si evince come i livelli totali di mercurio ambientali siano aumentati esponenzialmente con l'inizio dell'era industriale.

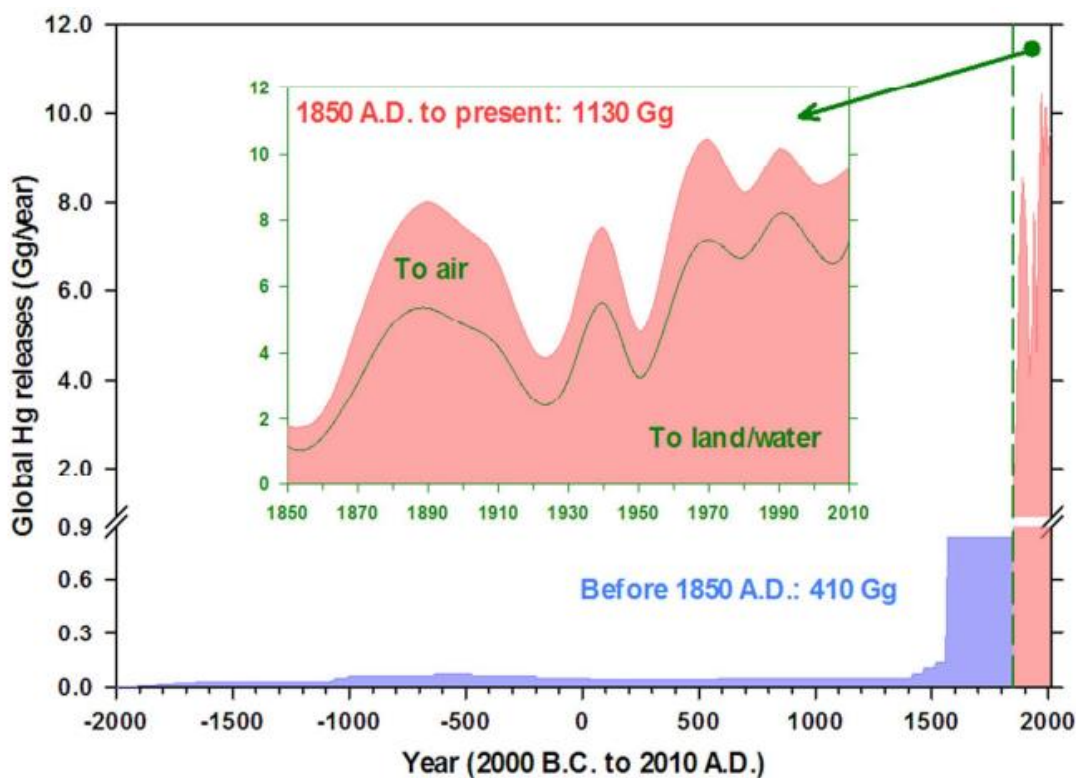


Figura 13. Emissioni ambientali di Hg di origine antropica nel corso del tempo (Streets et al. 2017).

I livelli attuali sono quasi quintuplicati rispetto a quell'epoca, portando così ad un vero e proprio pericolo per la contaminazione globale dell'ecosistema marino e terrestre (Miller, Driscoll, and Hinckley 2024). Le emissioni globali di mercurio raggiunsero il primo picco nel 1890 con 9.000 tonnellate l'anno, successivamente si ebbe una riduzione nel suo rilascio negli anni a cavallo tra le due guerre, e poi un aumento costantemente dopo il 1950 fino ai livelli attuali di circa 10.000 tonnellate l'anno (Streets et al. 2017). Prendendo ora in considerazione tutti i continenti che nel tempo hanno rilasciato mercurio nell'ambiente, emerge chiaramente che il Nord America e l'Europa hanno avuto un impatto significativo sulle emissioni alla fine del XIX secolo. Attualmente invece il quadro che si presenta viene dominato dall'Asia, che ha registrato un costante aumento dalla fine della Seconda Guerra Mondiale, mentre il Nord America e l'Europa hanno visto una drastica riduzione (**Figura 14**) (Streets et al. 2011).

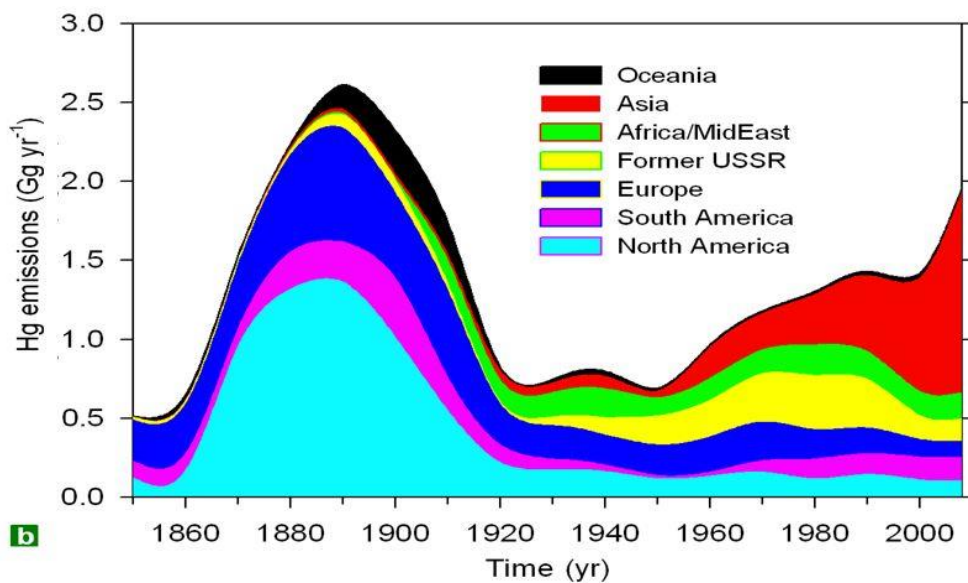


Figura 14. Andamento delle emissioni di Hg per (a) tipo di fonte e (b) regione del mondo (Streets et al. 2011).

2.2. Cenni sull'esposizione al mercurio

La maggior parte dei dati forniti dall'EFSA riguarda il mercurio totale e poiché si ha uno scarso numero di dati disponibili per il metilmercurio questo è difficile da combinare con i dati sul mercurio totale, i dati sul metilmercurio sono stati quindi esclusi da ulteriori analisi. A causa della mancanza di informazioni specifiche sul metilmercurio e sul mercurio inorganico nel database, ad eccezione del latte umano, la valutazione dell'esposizione da parte dell'EFSA si è quindi basata sui dati presentati per il mercurio totale. Il mercurio totale analizzato è stato convertito in metilmercurio e mercurio inorganico applicando dei fattori di conversione basati sul contributo del metilmercurio al mercurio totale derivati dai dati di letteratura. Le stime dell'esposizione sono state calcolate per 28 diverse indagini dietetiche condotte in 17 Paesi europei (indicati come popolazione totale). Il minimo, la mediana e il massimo dell'esposizione alimentare media e del 95th percentile al metilmercurio per tutte le fasce d'età nelle indagini sono riassunti nella **Tabella 2**. La dieta rappresenta attualmente la principale fonte di esposizione al mercurio, con un contributo significativo derivante dal consumo di specie ittiche. I pesci predatori, come il pesce spada, lo squalo e il tonno, mostrano le concentrazioni di biomagnificazione più elevate di mercurio totale, con il tonno che presenta le concentrazioni più alte di metilmercurio. Diversi studi hanno confermato una correlazione tra i livelli ematici di mercurio negli esseri umani e il consumo di pesce. L'esposizione alimentare media al metilmercurio varia da 0,06 µg/kg p.c. a settimana nei gruppi di anziani e molto anziani a 1,57 µg/kg p.c. a settimana nei bambini. L'esposizione alimentare al 95° percentile di MB variava da 0,14 µg/kg di peso corporeo a settimana nei gruppi molto anziani a 5,05 µg/kg di peso corporeo a settimana negli adolescenti. Il mercurio totale negli alimenti, escludendo pesce e frutti di mare, sono nell'intervallo < LOD/LOQ - 50 µg/kg. Tuttavia, il pesce e i frutti di mare mostrano livelli di mercurio più alti, con il JECFA (Comitato di esperti congiunto FAO/OMS sugli additivi alimentari) che ha documentato concentrazioni fino a 11.400 µg/kg nel 2011. La quantità di mercurio nel pesce è influenzata dalla sua età e dal suo posto nella catena alimentare; i pesci predatori e più vecchi tendono ad avere livelli più alti di mercurio. A differenza di altri contaminanti, il mercurio non è correlato al contenuto di grassi del pesce, quindi non è considerato un problema specifico per il pesce azzurro. Squalo, pesce spada e marlin sono tra le specie che di solito hanno livelli più alti di mercurio, che possono superare i 1.000 µg/kg. Il tonno fresco spesso ha livelli di mercurio tra 100 e 1.500 µg/kg. I pesci predatori d'acqua dolce sono

anche una fonte di esposizione al mercurio attraverso la dieta. La concentrazione di mercurio varia a seconda delle caratteristiche specifiche dell'ecosistema (Panel and Chain 2012).

Tabella 2. Statistiche riassuntive dell'esposizione alimentare cronica al metilmercurio ($\mu\text{g Hg/kg p.c.}$ a settimana) per classe di età. Sono riportati i valori di esposizione minimi, mediani e massimi della media e del 95th percentile nei Paesi europei e nelle indagini dietetiche. (Panel and Chain 2014)

	Minimo			Mediano			Massimo		
	LB	MB	UB	LB	MB	UB	LB	MB	UB
Esposizione alimentare media nella popolazione totale									
Bambini piccoli	0.09	0.09	0.09	0.26	0.27	0.28	1.49	1.57	1.65
Altri bambini	0.13	0.14	0.14	0.31	0.32	0.32	1.45	1.49	1.54
Adolescenti	0.07	0.08	0.08	0.31	0.31	0.32	1.06	1.09	1.12
Adulti	0.07	0.07	0.07	0.24	0.24	0.25	1.04	1.08	1.12
Anziani	0.06	0.06	0.07	0.25	0.26	0.26	0.61	0.63	0.65
Molto anziani	0.05	0.06	0.06	0.24	0.25	0.25	0.37	0.38	0.39
Esposizione alimentare P95 nella popolazione totale									
Bambini piccoli	0.66	0.68	0.70	1.57	1.59	1.62	2.70	2.72	2.74
Altri bambini	0.73	0.75	0.76	1.59	1.60	1.62	4.60	4.96	5.04
Adolescenti	0.41	0.42	0.42	1.32	1.38	1.48	5.04	5.05	5.06
Adulti	0.50	0.51	0.53	1.11	1.13	1.14	3.00	3.04	3.08
Anziani	0.34	0.34	0.35	1.23	1.24	1.26	2.49	2.49	2.49
Molto anziani	0.13	0.14	0.16	1.15	1.17	1.19	1.40	1.42	1.42

b.w.: peso corporeo; Hg: mercurio; LB: limite basso; MB: limite medio; P95: 95th percentile; UB; limite alto.

2.3. Il caso di Minamata

L'esposizione al mercurio, in varie forme, è dannosa per la salute umana, influenzando numerosi sistemi organici e funzioni cellulari. Grazie a numerosi studi epidemiologici sulla tossicità del mercurio è aumentata la comprensione degli effetti del mercurio sull'uomo. Nella storia sono stati individuati numerosi esempi di tossicità del mercurio, con la morte per esempio di circa 60 uomini durante la costruzione della Cattedrale di Sant'Isacco in Russia tra il 1818 e il 1858 a causa dell'amalgama d'oro utilizzate per la doratura degli ornamenti, la morte dell'attrice Olive Thomas nel 1920 per l'ingestione di una pillola di mercurio, l'evento presso l'impianto di confezionamento delle sementi di Norwich

England nel 1930 che ha dato origine al termine "sindrome di Hunter-Russell", la fuoriuscita industriale a Minamata e Niigata in Giappone negli anni '50, l'avvelenamento rurale in Iraq tra il 1971 e il 1972 da un fungicida a base di MeHg, e la morte di Karen Wetterhahn al Dartmouth College nel 1996 a causa di una goccia di dimetilmercurio (Rice et al. 2014). Tra tutti gli eventi riportati il disastro di Minamata, città del Giappone, risulta essere sicuramente il primo con un impatto a livello mondiale. Minamata è una città industriale situata all'estremità meridionale dell'arcipelago giapponese di Kyushu e si affaccia sul mare



Figura 15. Cartina topografica Minamata. (Ministry of the Environment of Japan n.d.)

Shiranui sulla costa occidentale di circa 30.000 abitanti. La malattia di Minamata prende il suo nome da un avvelenamento da metilmercurio che ha colpito moltissimi abitanti locali che consumavano pesce e crostacei contaminati da metilmercurio rilasciato nelle acque reflue di un impianto chimico. Poiché la città sorge su un fiume questo portò ad iniziare lì lo sviluppo di industrie chimiche e la conseguente produzione di un'elevata quantità di sostanze chimiche. La posizione di Minamata era infatti altamente strategica per garantire un rapido sviluppo del Paese e per aumentare la produttività e la redditività del Giappone devastato dalla guerra (**Figura 15**).

Il Giappone, a seguito della Seconda Guerra Mondiale, aveva la necessità di andare verso una rapida industrializzazione e ripresa economica, trascurando la sicurezza dell'individuo e l'impatto sull'ambiente. Il colosso Chisso Corporation decise quindi di iniziare lì la produzione di un'elevata quantità di sostanze chimiche, costruendo un impianto di sintesi dell'ammoniaca nel 1908. Iniziò con la produzione di cloruro di vinile, acetoaldeide, acido acetico e ottanolo con tecnologia all'avanguardia per l'epoca. Ben presto raggiunse la maggiore produzione di acetoaldeide in Giappone. Nel 1959, l'impianto di Minamata produceva il 64% della produzione totale di acetoaldeide del Giappone. L'ossido di mercurio, utilizzato come catalizzatore nella produzione di acetoaldeide, veniva scaricato nelle acque reflue dell'impianto come metilmercurio. Tuttavia, il canale di drenaggio dell'impianto di Chisso si affacciava sulla baia di Minamata che grazie alle correnti si accumulavano in una sorta di serbatoio naturale. L'industria effettuava continui sversamenti di materiale di scarto dell'impianto e trascurava le lamentele della popolazione attraverso ingenti pagamenti in denaro e grazie alla presenza di personale della Chisso Corporation all'interno del consiglio comunale della città di Minamata e alla carica di sindaco anch'essa occupata da un dipendente dell'impianto di raffinazione. Il primo risultato del mercurio si vide nella sofferenza dell'industria del pesce poiché si ebbe l'avvelenamento e la morte di molte specie già all'inizio del 1950. Dopo poco tempo le persone iniziarono a sviluppare strane malattie e successivamente di 2.255 persone diagnosticate con la malattia, 1.096 erano già decedute nel gennaio 1993 (**Figura 16**) (Harada 1994).



Figura 16. Una vittima della sindrome di minimata settembre 1973.³

Nessuno prestò tuttavia attenzione a questi primi segnali, si noti infatti che l'industria generava lavoro per tutta la città e che il pesce era l'alimento principale della popolazione. La politica del governo era quella di dare priorità all'industria chimica per lo sviluppo economico ignorando l'impatto dei rifiuti chimici sulla pesca e sull'agricoltura. Il primo caso di malattia di Minamata si verificò nel 1953, si pensò tuttavia che fosse di natura epidemica con effetti sul sistema nervoso centrale. Ben presto, nonostante l'eziologia della malattia non fosse chiara, vi furono chiari segnali che era legata al consumo di pesce, come indicato dalla morte dei gatti del porto che avevano mangiato pesce o scarti di pesce. Gli effetti del mercurio si videro in primo luogo sulle persone stretto contatto con la natura, come i bambini e gli anziani. La malattia di Minamata ha avuto effetti tragici, danneggiando principalmente il sistema nervoso centrale dei pazienti. La consapevolezza della contaminazione ambientale è aumentata quando si è scoperto che il feto di una madre contaminata può subire danni ancora più gravi. Le persone residenti nella zona mostrarono violenti attacchi di convulsioni, paralisi delle estremità, disturbi della parola e della vista e morirono in modo frenetico. I registri testimoniano che 16 persone morirono entro tre mesi dall'inizio della malattia e altre 4 entro sei mesi (Harada 1994). Solamente nel 1968 cessò definitivamente il rilascio del metilmercurio nelle acque reflue dell'industria chimica Chisso corporation, ed iniziò un periodo di continuo monitoraggio degli effetti sulla salute dei cittadini.

3. Legislazione

Al fine di garantire la salute pubblica e limitare le emissioni di mercurio nell'ambiente, diverse normative e direttive sono state emanate a livello nazionale, europeo ed internazionale.

Uno dei primi provvedimenti arrivò nel 1993 da parte della Comunità Economica Europea (CEE), la quale emanò l'articolo 2 del Regolamento n. 315/93 del Consiglio, che stabilisce le tolleranze massime per i contaminanti ammesse nei prodotti alimentari. In particolare, quando necessario, devono essere fissati limiti massimi di concentrazione per specifici contaminanti per garantire che gli alimenti siano sicuri per il consumo umano.

Gli attuali livelli massimi (ML) per il mercurio nei prodotti alimentari, in maniera più specifica per i prodotti ittici, sono stabiliti nell'allegato "Tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari", sezione 3.3, del Regolamento (CE) n. 1881/2006 della Commissione E, modificato dal Regolamento (CE) n. 629/2008 della Commissione. I livelli massimi stabiliti dalla CEE (Commissione delle Commissioni Europee), per il mercurio, si basano sui risultati di una valutazione dell'esposizione alimentare dal Scientific Co-operation (SCOOP) Task 3.2.11 ed i risultati ottenuta da EFSA sul mercurio e il metilmercurio negli alimenti (EFSA, 2004).

Attualmente l'EFSA ha stabilito dei limiti di tolleranza per il mercurio nei prodotti della pesca e nei muscoli dei pesci e negli integratori alimentari. Un limite di 0,5 mg/kg di peso fresco (w.w.) si applica ai prodotti della pesca e alla carne dei pesci (compresi i crostacei, esclusa la carne marrone del granchio ed esclusa la carne della testa e del torace dell'aragosta e di grandi crostacei simili (Nephropidae e Palinuridae).

Sono previste eccezioni per le carni di alcuni pesci specifici, ai quali sono stati applicati ML di 1,0 mg/kg p.c. (rana pescatrice specie *Lophius*, anguilla, halibut, marlin *Makaira*, cefalo, luccio *Esox Lucius*, merluzzo *Tricopterus Minutes*, orata, sgombro, tonno *Euthynnus* e *Katsuwonus pelamis*). Le caratteristiche di prestazione per la determinazione analitica del mercurio sono stabilite dal Regolamento (CE) n. 333/2007, modificato dal Regolamento (UE) n. 836/2011 della Commissione. La direttiva 2008/84/CE della Commissione, modificata dalla direttiva 2009/10/CE della Commissione, e la direttiva 2008/128/CE della Commissione, modificata dalla direttiva 2011/3/CE della Commissione, prevedono tutti ML compresi tra 0,1 e 3 mg/kg per il mercurio come impurezza in numerosi additivi alimentari.

Tabella 3. Stralcio dell'Allegato del Regolamento (CE) n. 1881/2006 (tenori massimi di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari) - sezione 3 (Triassi n.d.)

	Prodotti alimentari	Tenori massimi (mg/kg di peso fresco)
3.3	Mercurio	
3.3.1	Prodotti della pesca e muscolo di pesce, escluse le specie elencate al punto 3.3.2. Il tenore si applica ai crostacei, escluse le carni scure del granchio, della testa e del torace dell'aragosta e di grossi crostacei analoghi (<i>Nephropidae e Palinuridae</i>).	0,50
3.3.2	Muscolo dei seguenti pesci: rana pescatrice (<i>Lophius species</i>) pesce lupo (<i>Anarhichas lupus</i>) palamita (<i>Sarda sarda</i>) anguilla (<i>Anguilla species</i>) pesce specchio (<i>Hoplostethus species</i>) pesce topo (<i>Coryphaenoides rupestris</i>) ippoglosso (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>) marlin (<i>Makaira species</i>) rombo del genere <i>Lepidorhombus</i> (<i>Lepidorhombus species</i>) triglia (<i>Mullus species</i>) luccio (<i>Esox lucius</i>) palamita bianca (<i>Orcynopsis unicolor</i>) cappellano (<i>Trisopterus minutus</i>) squalo portoghese (<i>Centroscymnus coelolepis</i>) razze (<i>Raja species</i>) scorfano del genere <i>Sebastes</i> (<i>Sebastes marinus</i> , <i>S. mentella</i> , <i>S. viviparus</i>) pesce vela del Pacifico (<i>Istiophorus platypterus</i>) pesce sciabola (<i>Lepidopus caudatus</i> , <i>Aphanopus carbo</i>) pagello (<i>Pagellus species</i>) squali (tutte le specie) tirsite (<i>Lepidocybium flavobrunneum</i> , <i>Ruvettus pretiosus</i> , <i>Gempylus serpens</i>) storione (<i>Acipenser species</i>) pesce spada (<i>Xiphias gladius</i>) tonno e tonnetto (<i>Thunnus species</i> , <i>Euthynnus species</i> , <i>Katsuwonus pelamis</i>)	1,0

I livelli armonizzati di mercurio nell'acqua potabile, invece, vengono stabiliti dalla Direttiva 98/83/CE del Consiglio, che stabilisce che gli Stati membri fissino valori limite di 1 µg/L per il mercurio nelle acque destinate al consumo umano. Anche la Direttiva 2003/40/CE della Commissione stabilisce un limite massimo di 1 µg/L per il mercurio nelle acque minerali naturali (Panel and Chain 2012).

Sono di seguito riportate alcune delle principali normative emanate, sia per quanto riguarda l'ambito alimentare che industriale:

- Regolamento (CE) n. 1881/2006 della Commissione: Stabilisce i livelli massimi di mercurio nei prodotti alimentari, come il pesce e i prodotti ittici.
- Regolamento (CE) n. 1102/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio: Stabilisce che dal 15 marzo 2011 è vietato l'esportazione di mercurio metallico e di alcuni composti e miscele di mercurio dall'UE.
- Direttiva 2011/65/UE del Parlamento europeo e del Consiglio (RoHS 2): Limita l'uso di mercurio e di altre sostanze pericolose nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche.
- Regolamento (UE) n. 2017/852 del Parlamento europeo e del Consiglio: Stabilisce norme per la protezione dell'ambiente e della salute umana contro il rilascio di mercurio e di composti del mercurio.
- Convenzione di Minamata sul mercurio: Un trattato internazionale firmato nel 2013 per proteggere la salute umana e l'ambiente dagli effetti negativi del mercurio. La convenzione richiede ai firmatari di adottare misure per ridurre le emissioni di mercurio e vietare l'estrazione primaria di mercuri.

4. Tossicità

4.1. Tossicocinetica mercurio elementare

Prendendo in considerazione il mercurio allo stato elementare (Hg^0), esso ha un assorbimento inferiore allo 0,01% attraverso il tratto gastro intestinale. Il maggior assorbimento si ha attraverso la via inalatoria, in quanto è presente sotto forma di vapori di mercurio, con un tasso di assorbimento di circa l'80% a livello polmonare, da cui poi riesce a passare rapidamente nel circolo ematico ed essere distribuito in tutti gli organi. In questa conformazione di vapori, una volta inalato, il mercurio riesce anche ad attraversare rapidamente la barriera ematoencefalica, così come la barriera placentare. Una volta in circolo il mercurio viene rapidamente ossidato alla forma ionica di mercurio 2+ (Hg^{2+}), la quale non è in grado di passare la barriera ematoencefalica, ma questo dopo un lasso di tempo sufficientemente necessario per essere prima assorbito a livello cerebrale.

L'emivita del mercurio ha una range variabile tra i 30 e i 60 giorni nell'organismo, mentre per quanto riguarda l'emivita cerebrale seppur non del tutto chiara, può arrivare anche a 20 anni. Un'emivita così duratura è dovuta ad un forte legame con gruppi sulfidrilici (-SH), possibile dopo l'ossidazione a livello eritrocitario e nel cervello, con accumulo principalmente nel sistema renale.

Le principali vie di escrezione sono attraverso l'apparato urinario e fecale quando presente in maggior concentrazione, con un andamento di tipo bifasico, rapida inizialmente e lenta in un secondo intervallo; parte del mercurio inalato può essere eliminato anche attraverso la sudorazione, la salivazione ed il respiro, sebbene in quantità non rilevanti dal punto di vista clinico (Park and Zheng 2012).

4.2. Tossicocinetica del mercurio inorganico

Il mercurio inorganico (Hg^{2+}) viene assorbito principalmente nel tratto gastrointestinale per circa il 7-15%; in misura ridotta può essere assimilato anche per via cutanea, sfruttando i follicoli piliferi e le ghiandole sebacee e sudoripare. Il principale organo bersaglio in questo caso sono i reni, specialmente il tubulo prossimale, per la presenza di trasportatori aminoacidici della cisteina (Cys). A questo livello il mercurio può infatti legarsi ai suoi numerosi gruppi -SH presenti. La distribuzione risulta essere limitata in quanto il mercurio nella sua forma inorganica non presenta caratteristiche lipofile, e di conseguenza non sarà in grado di oltrepassare le barriere fisiologiche. La sua emivita è stimata di circa 60 giorni, al termine dei quali verrà escreto per via urinaria o fecale. Gli effetti collaterali derivanti dall'intossicazione di mercurio inorganico possono avere manifestazione in dolore toracico, colorazione scura della mucosa orale, gravi sintomi gastrointestinali e dermatiti, per quanti riguarda effetti di tipo acuto; per quanto riguarda invece le manifestazione dipendenti da tossicità cronica possono essere all'apparato renale specialmente nefropatia, poliuria e proteinuria (Park and Zheng 2012).

4.3. Tossicocinetica del metilmercurio

L'esposizione al metilmercurio avviene più comunemente tramite la catena alimentare acquatica; il processo mediante il quale il metallo si accumula negli organismi arrivando fino a quelli più grandi include la "biomagnificazione" ed il "bioaccumulo". Il mercurio nell'ambiente viene infatti bioaccumulato dai microrganismi vista l'elevata presenza dell'elemento nell'acqua, prede naturali di piccoli invertebrati marini. Gli invertebrati più grandi si nutrono poi di questi ultimi portando all'accumulo del metallo ed al suo trasferimento ad invertebrati ancor più grandi. Tale processo, descritto in precedenza, è la biomagnificazione e può portare a livelli elevati di mercurio anche negli esseri umani che consumano questi alimenti.

L'isoforma più tossica del mercurio è sicuramente nella sua conformazione organica, il metilmercurio; assorbito per il 95% attraverso il tratto gastrointestinale, viene poi rapidamente distribuito in polmoni, reni, cuore ed epidermide. L'emivita del metilmercurio si aggira tra i 70 e gli 80 giorni. Esso grazie alla sua elevata lipofilia riesce ad oltrepassare le barriere fisiologiche, in particolar modo la barriera ematoencefalica, portando allo sviluppo di quella che è stata definita sindrome di Minamata, denominazione derivante dalla

città in cui furono accertati i primi casi, la quale è caratterizzata da neurotossicità a livello della corteccia cerebrale e del cervelletto con necrosi focale dei neuroni, edema cerebrale e gliosi. Altri effetti dannosi per l'organismo sono parestesia ad arti e muscoli facciali, atassia e disfagia nella fase iniziale, sintomi che col tempo possono degenerare fino a neuroastenia, debolezza generalizzata, perdita di vista e udito, spasmi muscolari, coma e morte. La maggior parte del quantitativo assunto viene escreta attraverso le feci (Park and Zheng 2012) (Langford and Ferner 1999).

Tabella 4. Caratteristiche tossicocinetiche del mercurio elementare, inorganico ed organico (Langford and Ferner 1999) (Park and Zheng 2012)

	Mercurio elementare	Mercurio inorganico	Mercurio organico
Assorbimento	Inalatoria, gastrointestinale (0,01%)	Gastrointestinale, transcutaneo (lieve)	Gastrointestinale 95%,
Organo bersaglio	Sistema nervoso centrale (lega saldamente i gruppi -SH previa ossidazione nel cervello)	Rene (assorbimento mediante trasportatore di aminoacido cisteina)	Polmoni Reni Epidermide Cuore
Emivita	30-60 giorni nell'organismo; circa 20 anni nel cervello	Fino a 60 giorni	70-80 giorni
Attraversamento barriere (ematoencefalica e placentare)	SI	NO	SI
Tossicità acuta	<ul style="list-style-type: none"> - dermatite, - danno polmonare (fino a morte per ipossia), - danni al sistema nervoso centrale (tremori, parestesia, perdita di memoria, ipereccitabilità, ritardo nei riflessi, eretismo, neuroastenia) 	<ul style="list-style-type: none"> - dolore toracico - colorazione scura della mucosa orale - gravi sintomi gastrointestinali (ulcera corrosiva, necrosi gastrointestinale) - dermatite 	<ul style="list-style-type: none"> - parestesia - formicolio bocca, labbra, mani e piedi - atassia - disfagia
Tossicità cronica	<ul style="list-style-type: none"> - danni al sistema nervoso centrale (tremori, disturbi psichici, eretismo) - immunodeficienza (sviluppo di allergie, malattie autoimmuni, cancro) - danni renali (proteinuria) 	<ul style="list-style-type: none"> - nefropatia - poliuria - proteinuria 	<ul style="list-style-type: none"> - neuroastenia - debolezza generalizzata - perdita della vista e dell'udito - spasmi - coma - morte
Escrezione	Urine, feci, liquidi corporei	Urine, feci	Escrezione biliare mediante fegato, feci

I principali protagonisti della distribuzione di metilmercurio a livello sistemico sono i globuli rossi, data l'elevata presenza di gruppi -SH nell'emoglobina e in minima parte anche nel plasma. Sfruttando degli specifici trasportatori amminoacidici è in grado di attraversare sia la barriera ematoencefalica che la barriera placentare.

Il mercurio all'interno dell'organismo non si trova mai in forma libera, ma è possibile notare un frequente legame ad albumina, glutatione o alla L-cisteina.

Parte del MeHg una volta penetrato nel cervello subisce rapidamente una reazione di demetilazione alla sua forma inorganica Hg²⁺. Le più gravi alterazioni che debilitano gli esposti ad elevate concentrazioni di MeHg, sono sicuramente a livello del sistema nervoso

centrale, che si manifestano come disfunzioni neurologiche dovute all'accumulo di Hg negli astrociti (cellule gliali del sistema nervoso centrale, con una degradazione dei recettori NMDA posizionati su quest'ultimi). L'effetto finale sarà una mancata rimozione da parte degli astrociti del Glutammato in eccesso, neurotrasmettitore eccitatorio per eccellenza. I principali siti di accumulo del MeHg sono sicuramente le cellule granulari cerebellari esprimono un' elevata quantità di recettori NMDA, così come la corteccia visiva primaria. I livelli di recettori GABA (acido gamma-aminobutirrico) e di recettori della dopamina D2, le attività della monoamminossidasi (MAO) e della colinesterasi (ChE) sono diminuite all'aumentare dei livelli di mercurio. Nei pesci, i disordini biochimici indotti dal mercurio nel sistema nervoso si limitano all'inibizione di enzimi chiave per la funzione neurologica come la Na⁺/K⁺-ATPasi, la MAO e l'acetilcolina esterasi (AChE). Altra mutazione avviene a livello di specifiche proteine con funzione di detossificare i radicali liberi dell'ossigeno in eccesso, aumentando così del rischio di malattie cardio e cerebro-vascolari.

Diversi studi hanno rivelato che l'esposizione a basse concentrazioni di MeHg può favorire dei ripiegamenti anomali della proteina α -sinucleina, componente principale delle placche fibrillari coinvolto nel morbo di Parkinson, e aumentare la secrezione della proteina β -amiloide 1-40 e 1-42, coinvolta nell'eziopatogenesi del morbo di Alzheimer (Fitsanakis and Aschner 2005).

4.4. Effetti tossici del mercurio sulla salute umana

Risulta chiaro che il mercurio è un metallo pesante altamente tossico che può avere effetti negativi sulla salute umana e sull'ambiente. Tuttavia, l'associazione tra l'esposizione al mercurio e l'induzione di più di 250 sintomi può rendere difficile una diagnosi precisa. L'approccio diagnostico inizia con un'accurata anamnesi del paziente e un esame fisico per la valutazione degli effetti dell'esposizione al mercurio. I test di laboratorio comunemente utilizzati includono:

- ❖ esami del sangue,
- ❖ esami delle urine, compresi l'analisi delle urine delle 24 ore e i test di provocazione delle urine con un agente "chelante",
- ❖ analisi dei capelli,
- ❖ biopsia tissutale.

È importante sottolineare che, dato che il mercurio può essere rapidamente eliminato dal sangue e ridistribuito e sequestrato in vari tessuti, potrebbe non esserci una correlazione diretta tra la concentrazione di mercurio nel sangue e la gravità dell'avvelenamento da mercurio. Si ritiene che, una volta entrato nell'organismo, il mercurio sia rapidamente legato nel cervello, nel midollo spinale, nei gangli e nei motoneuroni periferici. Tuttavia, sebbene il sistema nervoso sia il principale deposito per l'esposizione al mercurio, la distribuzione sistemica transitoria e residua del mercurio ha il potenziale di causare sintomi in diversi organi e sistemi (Rice et al. 2014). Il tempo di dimezzamento del mercurio allo stato di Hg^0 può variare da 3 fino a 18 giorni, per poi essere escreto prevalentemente attraverso la respirazione.

4.4.1. Effetti cellulari

Gli effetti del mercurio derivano dalla sua elevata affinità per i gruppi tiolici (-S), contenuti in varie proteine, fattori di trascrizione e acidi nucleici. Importante effetto tossico causato dal mercurio è la disfunzione mitocondriale. Essa risulta essere la principale causa di espansione clonale di specie reattive dell'ossigeno (ROS), le quali possono innescare svariati effetti avversi in numerosi processi cellulari. L'esposizione a Hg porta anche a morte cellulare mediante un danno progressivo alla morfologia della cellula. È stato infatti possibile dimostrare che l'Hg raggiunge più bersagli contemporaneamente, causando la perdita di funzione mitocondriale, acidificazione citoplasmatica, endoplasmatica, disfunzione del reticolo e disorganizzazione dei microfilamenti, fino ad arrivare a morte cellulare per via apoptotica o autofagica.

Poiché il mercurio si lega a molecole contenenti gruppi -S, sarà anche in grado di imitare alcune di queste molecole per funzione e/o struttura, portando così ad una possibile inibizione di proteine ed enzimi che comporteranno alterazioni in membrane cellulari e processi mitocondriali (Vergilio, Carvalho, and Melo 2015).

4.4.2. Fetotossicità

Il caso di Minamata è un chiaro esempio di quanto il mercurio sia collegato a problemi di fetotossicità (aborto spontaneo, morti alla nascita e casi di bambini sottopeso alla nascita). È infatti noto che i vapori di mercurio attraversino la placenta e che possano inibire lo sviluppo

del cervello fetale, causando paralisi cerebrale e ritardo psicomotorio nelle fasi avanzate dello sviluppo (Rice et al. 2014).

I vapori di mercurio (Hg^0) sono in grado di attraversare la barriera placentare andandosi così ad accumulare nel fegato del feto, per poi essere ridistribuito agli altri organi. Nello specifico il mercurio nel feto andrà a legarsi alle metallothioneine, proteine a basso peso molecolare con elevati gruppi di cisteina, che fungono da trasportatori di metalli essenziali come zinco e rame.

Tramite una metallografia è stato possibile scoprire che il mercurio a livello fetale tende a localizzarsi nei vasi sanguigni del sistema nervoso centrale e nelle cellule gliali.

Il mercurio può avere effetti teratogeni nello sviluppo del cervello fetale, poiché presenta una maggior sensibilità al mercurio se paragonato a quello della madre.

L'esposizione al mercurio può infatti portare nel feto allo sviluppo anormale di alcuni organi durante la gravidanza ed alla conseguente nascita di un bambino che presenta difetti congeniti. In effetti, sono stati osservati numerosi effetti embrionali e fetali, che hanno causato diversi tipi di malformazioni e letalità negli embrioni e nei feti di animali da esperimento. Diversi effetti teratogeni di tali metalli pesanti sono stati collegati all'assenza di meccanismi protettivi contro la tossicità dei metalli pesanti; ai loro effetti inibitori sulla sintesi di DNA e RNA; alla riduzione della capacità del sangue di trasportare ossigeno al feto e al trasporto di amminoacidi e nutrienti essenziali tra cui magnesio, Zn, Cu e vitamina B12. Il trasferimento placentare e nel latte materno (soprattutto negli esseri umani) di questi metalli indica un potenziale rischio nella vita prenatale e postnatale per i loro bambini. A causa dell'aumentata incidenza di tali contaminanti ambientali nel cibo umano; l'esposizione fetale a tali metalli potrebbe implicare un potenziale rischio nella vita embrionale e infantile umana (Mobarak 2008).

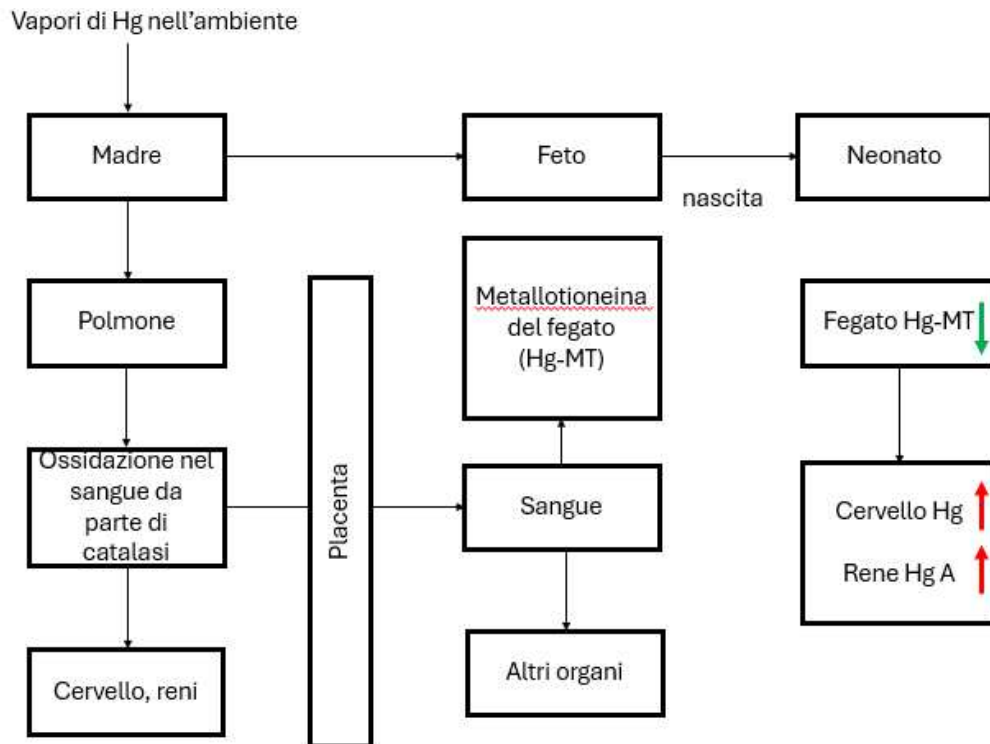


Figura 17. Lo schema rappresenta il trasporto, la distribuzione e l'ossidazione dei vapori del mercurio inalato dalla madre in gravidanza (Yoshida 2002).

4.4.2.1. Studi di coorte su alterazioni neurologiche associate all'esposizione al mercurio

Diversi autori in letteratura hanno focalizzato la loro attenzione sugli effetti neurotossici del mercurio a livello fetale. Tuttavia, non risulta ancora chiaro da quali elementi e/o sostanze può essere influenzata in maniera positiva l'intossicazione da mercurio e metilmercurio. Sono stati condotti studi epidemiologici su diverse popolazioni ittiofaghe per valutare gli effetti dell'esposizione cronica a basso dosaggio di metilmercurio sullo sviluppo neurocognitivo. Inoltre, è stato anche considerato l'impatto di fattori antropologici e abitudinari come l'età del concepimento, il livello di istruzione, il paese di nascita, il parto, esposizione a tabacco durante la gravidanza, lo stato occupazionale, l'indice di massa corporea pregravidica e la dieta seguita dalla madre. Tuttavia, si è osservato che alcuni antiossidanti possono influenzare il metabolismo e la tossicità del mercurio. Tra gli elementi più consigliati, paradossalmente, sono presenti i pesci, poiché contenenti elevate quantità di selenio, elemento in grado di legarsi al mercurio per formare complessi stabili (HgSe), meno tossici rispetto al mercurio libero, riducendo così la disponibilità di mercurio che non sarà

più in grado di danneggiare molecole e cellule dell'organismo. È stato dimostrato che, come il selenio, anche una dieta ricca di frutta è associata ad una diminuzione dei livelli di mercurio grazie alla presenza di vitamina E e C. Il latte materno ha un elevato contenuto di acidi grassi polinsaturi a lunga catena e di altri micronutrienti che possono anche avere effetto attenuante verso la tossicità deleteria del mercurio. Uno studio di coorte in particolare riporta una meta-analisi per valutare l'associazione tra l'esposizione prenatale al mercurio totale e lo sviluppo neurologico infantile, al fine di confrontare l'eterogeneità tra i diversi studi di coorte presenti in letteratura (Llop et al. 2012). I risultati ottenuti sono stati eterogenei, tuttavia, non è stata riscontrata un'associazione significativa tra i livelli di mercurio presenti nel sangue del cordone ombelicale ed i ritardi nello sviluppo nei bambini al di sotto del terzo anno di età valutando dati ottenuti da diversi paesi. Nonostante ciò, sembra che numerosi casi di intossicazioni a partire dai 3 anni di età. I risultati stratificati per sesso indicano che le bambine possono essere più suscettibili agli effetti negativi del mercurio sullo sviluppo psicomotorio. È stata notata una diversa vulnerabilità tra maschi e femmine, sebbene i dati non siano conclusivi. Fattori interni come genetica, ormoni e specialmente la nutrizione possono interagire in maniera non indifferente, influenzando la suscettibilità al mercurio. Non è stata trovata un'associazione tra la contemporanea esposizione a mercurio ed altri composti neurotossici, come i congeneri PCB o il piombo, e lo sviluppo cognitivo dei bambini nella coorte presa in esame. La natura longitudinale dello studio ha permesso di ottenere dati sufficienti su morfologie materne e infantili che possono influenzare lo sviluppo mentale e psicomotorio, così come quelle che possono agire come elementi di disturbo sullo studio dell'esposizione. Bisogna specificare però che potrebbe esserci una distorsione nell'analisi condotta derivante da una classe di bambini, i quali non era disponibile il sangue del cordone ombelicale, sono stati esclusi dall'analisi. Dallo studio è risultato evidente come sia necessario condurre ulteriori ricerche per chiarire al meglio l'impatto del mercurio a livello fetale (Llop et al. 2012).

4.4.3. Effetti sul sistema nervoso

Avendo descritto gli effetti che il mercurio può causare sul sistema nervoso, come osservato in alcuni episodici drammatici avvenuti nel corso della storia, gli studi riguardanti il metilmercurio si sono focalizzati sul suo effetto sul cervello. In particolare, il sistema nervoso in via di sviluppo sembra essere più sensibile di quello di un adulto (come osservato, ad esempio, durante il caso Minamata). L'esposizione al metilmercurio durante lo sviluppo

embrionale ha infatti portato ad effetti che persistono e continuano a svilupparsi anche dopo la cessazione dell'esposizione. La minima dose tossica rilevata durante gli studi in roditori e primati è risultata essere di 0,01 mg/Kg di peso corporeo al giorno espressa come metilmercurio (Panel and Chain 2014). Si pensa che il mercurio causi problemi neurologici bloccando il processo enzimatico P-450. Gli effetti dell'avvelenamento da mercurio nel sistema nervoso centrale includono:

- depressione
- paranoia
- irritabilità estrema
- allucinazioni
- incapacità di concentrazione
- perdita di memoria
- tremori
- perdita di peso
- temperatura corporea costantemente bassa
- sonnolenza
- mal di testa
- insonnia e affaticamento.

Oltre agli effetti sul sistema nervoso, il mercurio ha dimostrato di avere vari effetti su altri sistemi sensoriali speciali, tra cui cecità, retinopatia, neuropatia ottica, perdita dell'udito, riduzione del senso dell'olfatto e sensazione tattile anormale. L'autismo, una sindrome caratterizzata da deficit nelle relazioni sociali, nel linguaggio e nella comunicazione, un bisogno di routine e uniformità, movimenti anormali e disfunzione sensoriale, può essere causato dal mercurio, che può causare disfunzioni immunitarie, sensoriali, neurologiche, motorie e comportamentali simili ai tratti che definiscono o sono associati all'autismo. Questo ha portato alcuni a suggerire che molti casi di autismo possono essere una forma di avvelenamento da mercurio.

Ad esempio la maggior parte delle specie di mercurio (esclusi gli inorganici bivalenti) penetra facilmente nel sistema nervoso centrale, distribuendosi nella materia grigia e nel tronco encefalico. L'avvelenamento da mercurio compromette la barriera ematoencefalica e provoca disturbi sensoriali, atassia, tremori e problemi mentali. Di conseguenza, diverse regioni cerebrali, come la corteccia parietale, il cervelletto e la corteccia occipitale, sono coinvolte nella patogenesi del mercurio. Tuttavia, è importante notare che le diverse specie

di mercurio producono segni e sintomi neurologici leggermente differenti. Negli anni '80, è stato riportato che il trattamento di ratti con metilmercurio per 3 o 20 giorni ha aumentato il numero totale di siti di legame delle benzodiazepine sulle cellule GABAergiche, sebbene il legame del GABA non sia cambiato. Questo aumento dei siti di legame delle benzodiazepine ha probabilmente determinato un aumento della frequenza di apertura del canale, senza alterare la conduttanza o la durata della sua apertura **Tabella 5**.

Tabella 5 Effetti del mercurio su GABA, Gly e Glu

Amminoacidi	Effetti del mercurio osservati
GABA	<ul style="list-style-type: none"> + Numero totali di siti di legame per le benzodiazepine + GABA corrente (HgCl₂) - GABA corrente (MeHg) Interazione di mercurio con gruppi -SH dei recettori del GABA_A Alterazione dello stato di fosforilazione del recettore GABA
Gly	<ul style="list-style-type: none"> - Livelli di Gly nel midollo ventrolaterali - Assorbimento intestinale della Gly
Glu	<ul style="list-style-type: none"> + Concentrazione di Glu Alterazione dei recettori NMDA - Abilità degli astrociti di pulire le sinapsi dal Glu - Attività della glutammina sintetasi degli astrociti

4.4.4. Effetti sul sistema cardiovascolare, ematologico e polmonare

Numerosi studi su animali hanno evidenziato che il cloruro di metilmercurio porta ad un aumento della pressione arteriosa sistolica in ratti adulti ed aumento di lipoproteine a bassa densità (LDL), infiammazione sistemica e svariate disfunzioni endoteliali associate (Panel and Chain 2014). Diversi sono stati i casi di accumulo a livello cardiaco, e di conseguenza anche le manifestazioni avverse come cardiomiopia ed angina pectoris; casi più frequenti nei pazienti di età inferiore a 45 anni. Si sono inoltre riscontrati casi di manifestazioni anemiche poiché considerando la struttura chimica del mercurio esso è anche in grado di

competere con il ferro destinato alla formazione dell'emoglobina causandone così una carenza non indifferente.

I vapori tossici di mercurio derivanti dal suolo o dalla combustione di materiali contenenti mercurio una volta inalati passano rapidamente dal sistema respiratorio al sistema circolatorio sanguigno, con possibile comparsa di tremori, episodi di insonnia, compromissione delle capacità cognitive, in un range di concentrazione che varia da 0,7 a 42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'avvelenamento da mercurio può in certi casi anche essere associato a condizioni polmonari quali bronchiti e fibrosi polmonari.

4.4.5. Effetti sull'apparato digerente e renale

Il metilmercurio può anche causare danni ai reni. Esistono prove che suggeriscono un legame tra l'esposizione al mercurio e una serie di condizioni renali, tra cui adenomi, adenocarcinomi, carcinomi renali, iperplasia delle cellule renali. I danni renali possono portare infine a neoformazione di masse tumorali. Quando ingerito, prevalentemente consumando carne di pesce, il mercurio provoca gravi effetti anche sull'apparato gastrointestinale, con il presentarsi di dolore addominale, indigestioni, malattia infiammatoria intestinale (IBD), ulcere e diarree sanguinolente; sono stati riscontrati anche casi di distruzione della flora intestinale che sono poi sfociate in reazioni immunomediate ed immunodeficienza.

4.4.6. Effetti sul sistema immunitario

E' ormai appurato che il mercurio danneggia il sistema immunitario, aumentando la possibilità di sviluppare allergie, asma e sintomi autoimmuni di tipo reumatoide. Il mercurio è inoltre in grado di sopprimere la produzione di adrenocorticosteroidi, ormoni prodotti dalla corteccia surrenale che comprendono il cortisolo, che sta alla base dell'espansione clonale di neutrofili e allo stesso tempo riduce eosinofili, basofili e monociti, bloccando così la completa maturazione dei leucociti, e quindi la loro capacità di debellare agenti estranei. Altro effetto può essere una risposta immunitaria scatenante alterazioni nella produzione delle cellule immunitarie, modulando la produzione di interferone gamma ($\text{INF-}\gamma$) ed interleuchina 2 (IL-2). Questa compromissione può rendere una persona cronicamente suscettibile alle infezioni.

4.4.7. Effetti sul sistema endocrino e riproduttivo

L'esposizione al mercurio a basse dosi può influenzare il sistema endocrino, interferendo con diverse ghiandole annesse come l'ipofisi, la tiroide, le ghiandole surrenali e il pancreas. Il mercurio è in grado di compromettere la funzione endocrina riducendo il legame con i recettori ormonali e inibendo alcuni enzimi o fasi chiave della produzione degli ormoni. Gli ormoni più influenzati sono l'insulina, gli estrogeni, il testosterone e l'adrenalina. Il mercurio può anche impedire la degradazione delle catecolamine, attraverso l'inattivazione della S-adenosil-metionina, portando ad accumulo di epinefrina e sintomi come iperidrosi, tachicardia, ipersalivazione e ipertensione. L'esposizione al mercurio è associata a una diminuzione dei livelli di corticosterone nella corteccia surrenale, causando una compensazione con un aumento dell'ormone adrenocorticotropo e iperplasia surrenalica. Il mercurio può anche accumularsi nell'ipofisi e nella tiroide, causando effetti neurotossici e citotossici. È noto che il mercurio disturba la funzione della tiroide, causando alterazioni della termoregolazione corporea, ipotiroidismo, infiammazioni e depressione. Infine, il mercurio può interferire con l'insulina nel pancreas, poiché ha tre siti leganti lo zolfo che possono essere legati dal mercurio, causando una disregolazione dei livelli di glucosio nel sangue.

Inoltre, dopo esposizione ad elevati livelli di mercurio si sono riscontrati infertilità sia negli uomini (effetti avversi sulla spermatogenesi), che nelle donne (riduzione del rilascio di FSH ed LH).

5. Meccanismi di tossicità dei metalli

I metalli pesanti sono definiti tali per l'elevato peso atomico e la densità superiore di almeno cinque volte rispetto a quella dell'acqua. Le applicazioni di questi metalli sono estremamente varie e comprendono il settore industriale, agricolo, tecnologico e sanitario; l'elevato utilizzo di questi ne hanno comportato una sempre più frequente dispersione e preoccupazione. La loro tossicità può variare a seconda di numerosi fattori soggettivi, come l'età, il sesso, la genetica e anche dallo stato nutrizionale del soggetto ed eventuali carenze alimentari, oltre che dalla dose, dalla specie chimica e dalla modalità di esposizione. Queste sostanze sono considerate tossiche poiché capaci di indurre danni multipli ad organi e tessuti anche a minime concentrazioni in determinati casi. I meccanismi di danno avvengono in seguito a determinate caratteristiche strutturali dei metalli. Ciò permette loro di interagire con gruppi -SH, formare addotti con DNA o sostituirsi a substrati enzimatici, proteici e metalli essenziali.

5.1. Affinità con gruppi sulfidrilici

Quando i metalli pesanti vengono assimilati attraverso alimenti o acqua, subiscono un processo di acidificazione mediato dagli acidi gastrici. In questo ambiente acido, essi vengono ossidati nei rispettivi stati di ossidazione (ad esempio Zn^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , As^{2+} , As^{3+} , Ag^+ , Hg^{2+}) e possono facilmente legarsi a molecole biologiche come proteine ed enzimi, formando legami molto stabili. Il gruppo funzionale più affine per i metalli pesanti è il gruppo tio (gruppo SH della cisteina e gruppo S-CH₃ della metionina). Per esempio, è stato comprovato che il cadmio abbia la capacità di inibire la tioredossina reduttasi, la glutatione reduttasi e la tioredossina in vitro, legandosi ai residui di cisteina presenti nei loro siti attivi. In queste interazioni, il metallo ossidato sostituendosi all'idrogeno del gruppo SH o al gruppo metile del gruppo S-CH₃, compromettendo così la funzione della proteina o l'attività dell'enzima. L'inibizione delle tiolo transferasi porta a un incremento dello stress ossidativo e a danni cellulari. Ad esempio, l'arsenico presente in fungicidi, erbicidi e insetticidi, riesce a legarsi ai gruppi -SH di enzimi, inibendone così l'attività catalitica. Il cadmio invece può sostituire gli ioni zinco e ioni calcio in proteine e metalloproteine, e ancora può rimpiazzare lo zinco in alcuni enzimi deidrogenanti, causando tossicità. I principali metalli pesanti in grado di formare composti biotossici molto stabili e di difficile dissociazione con proteine

ed enzimi sono Pb^{2+} , Cd^{2+} , Ag^+ , Hg^{2+} e As^{3+} (Godwill Azeh Engwa, Paschaline Udoka Ferdinand).

5.2. Danno ossidativo

Studi recenti hanno rivelato che i metalli pesanti e nello specifico quelli di transizione possono agire come catalizzatori di reazioni ossidative i quali coinvolgono macromolecole biologiche, evidenziando che le tossicità associate a questi metalli potrebbero derivare da danni ai tessuti dovuti a processi ossidativi. I metalli redox-attivi, come ferro, rame e cromo, partecipano a cicli redox, mentre i metalli redox-inattivi, tra cui piombo, cadmio e mercurio, hanno la capacità interferire con gli antiossidanti cellulari principali, in particolare con quelli contenenti gruppi tiolici ed enzimi antiossidanti. Entrambe le categorie di metalli, sia redox-attivi che redox-inattivi, possono aumentare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) come il radicale idrossile ($\bullet OH$), il radicale superossido ($\bullet O_2^-$) e il perossido di idrogeno (H_2O_2). L'incremento della produzione di ROS può superare le difese antiossidanti endogene delle cellule, portando a quello che viene definito "stress ossidativo" del nostro organismo. La conseguenza di questa sovrabbondanza di ROS provoca varie disfunzioni cellulari a lipidi, proteine e DNA. Di conseguenza, si ipotizza che lo stress ossidativo indotto dai metalli possa contribuire in parte agli effetti tossici dei metalli pesanti. È essenziale esaminare i meccanismi biochimici sottostanti allo stress ossidativo indotto dai metalli per comprendere meglio l'importanza dell'uso degli antiossidanti nel trattamento dell'avvelenamento da metalli pesanti (Godwill Azeh Engwa, Paschaline Udoka Ferdinand).

5.3. Genotossicità e cancerogenesi

È noto che alcuni metalli pesanti hanno un effetto cancerogeno. Diverse proteine di segnalazione o proteine regolatrici cellulari che partecipano all'apoptosi, alla regolazione del ciclo cellulare, alla riparazione del DNA, alla metilazione del DNA, alla crescita e alla differenziazione cellulare sono bersagli dei metalli pesanti. Pertanto, i metalli pesanti possono indurre un effetto cancerogeno prendendo di mira un certo numero di queste proteine. Inoltre, gli effetti cancerogeni di alcuni metalli pesanti sono stati correlati all'attivazione di fattori di trascrizione sensibili al redox come AP-1, NF-kB e p53 attraverso il riciclaggio di elettroni da parte del sistema immunitario. Questi fattori di trascrizione controllano l'espressione di geni protettivi che inducono l'apoptosi, arrestano la proliferazione delle cellule danneggiate, riparano il DNA danneggiato e alimentano il

sistema immunitario. La proteina p53 è una proteina importante nella divisione cellulare in quanto funge da controllore del ciclo cellulare e della divisione cellulare. L'inattivazione di p53 porta ad una divisione cellulare incontrollata e quindi all'alterazione del gene p53 è associata nella maggior parte ai tumori umani. Inoltre, la famiglia di fattori di trascrizione AP-1 e NF- κ B è coinvolta sia nella proliferazione cellulare che nell'apoptosi programmata e regola anche p53 (Godwill Azeh Engwa, Paschaline Udoka Ferdinand).

5.4. Mimetismo molecolare dei metalli

Nella biologia dei mammiferi, l'esposizione a determinati metalli può mettere a repentaglio la salute dell'individuo attraverso molteplici meccanismi di tossicità. Uno dei più noti meccanismi che si possono verificare consiste in una vera e propria imitazione da parte di metalli per una questione di somiglianza strutturale, denominato molecular mimicry, ossia mimetismo molecolare. Le problematiche insorgono però quanto un metallo essenziale con diverse funzioni biologiche viene ad essere sostituito con un metallo non essenziale; che verrà assimilato dall'organismo perché erroneamente riconosciuto da substrati e metallo proteine, e provocherà svariate alterazioni fisiologiche dell'organismo. L'esempio più comune di questo meccanismo di tossicità avviene con calcio, zinco e ferro, metalli essenziali molto suscettibili all'inganno del cadmio, che invece è un metallo non essenziale in grado di provocare effetti collaterali a livello renale, delle ossa e cardiovascolare (Martelli et al. 2006).

5.5. Ruolo protettivo della selenocisteina

Il mercurio (Hg^{2+}) si lega alla forma dissociata della frazione selenolo ($-\text{Se}^-$) del residuo catalitico di selenocisteina attraverso un meccanismo di legame covalente. Questo legame avviene perché il mercurio ha una forte affinità per i gruppi tiolici e selenolici, che sono presenti nella selenocisteina **Figura 18**.

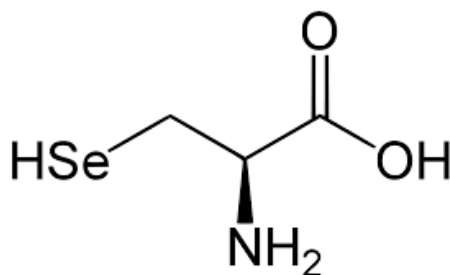


Figura 18 Selenocisteina

Quando il mercurio si lega al gruppo selenolo, forma un complesso stabile Hg-Se, che impedisce alla selenocisteina di partecipare alle reazioni catalitiche. Questo legame covalente inattiva gli enzimi come la glutazione perossidasi e la tioredossina reduttasi, che dipendono dalla selenocisteina per la loro attività catalitica. Di conseguenza, questi enzimi non possono più svolgere il loro ruolo di protezione contro lo stress ossidativo e di mantenimento dell'equilibrio redox cellulare **Figura 19**.

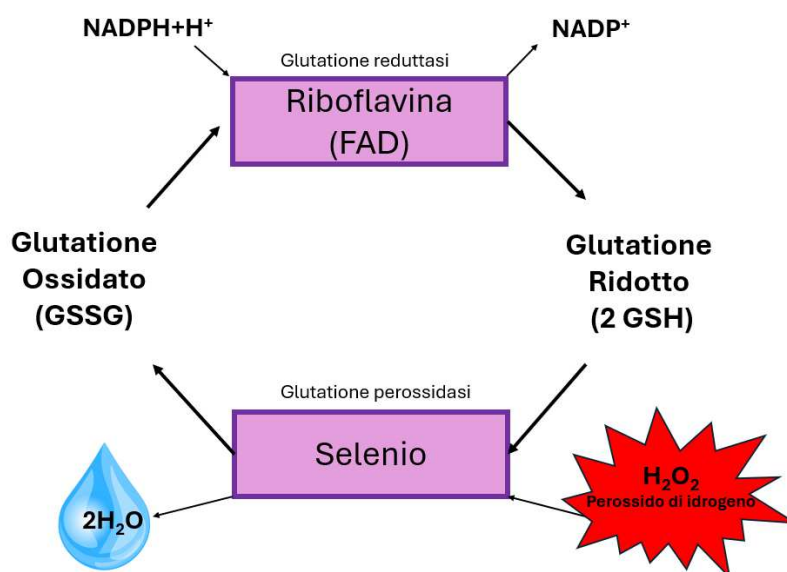


Figura 19 Meccanismo d'azione dell'enzima Glutazione perossidasi

La glutazione perossidasi e la tioredossina reduttasi sono enzimi appartenenti alla classe delle ossidoreduttasi e sono degli enzimi antiossidanti importanti per contrastare lo stress ossidativo. In particolare, la glutazione perossidasi converte H₂O₂ in 2 molecole di H₂O a spese di 2 molecole di glutazione ridotta (GSH), che vengono ossidate a GSSG; la tioredossina reduttasi riduce la tioredossina ossidata (Txr) a spese di NADPH, consentendo così alla Txr ridotta di preservare lo stato redox delle cisteine proteiche (P) dall'ossidazione mediata da H₂O₂. I mitocondri sono considerati un'importante fonte di specie reattive dell'ossigeno (ROS) all'interno delle cellule. Queste ROS vengono generate quando gli elettroni sfuggono dalla catena respiratoria e si combinano con l'ossigeno (O₂) per formare l'anione superossido (O₂^{•-}). Successivamente, l'anione superossido viene convertito in perossido di idrogeno (H₂O₂) dall'enzima superossido dismutasi mitocondriale (SOD2) (**Figura 20**) (Zefferino et al. 2017).

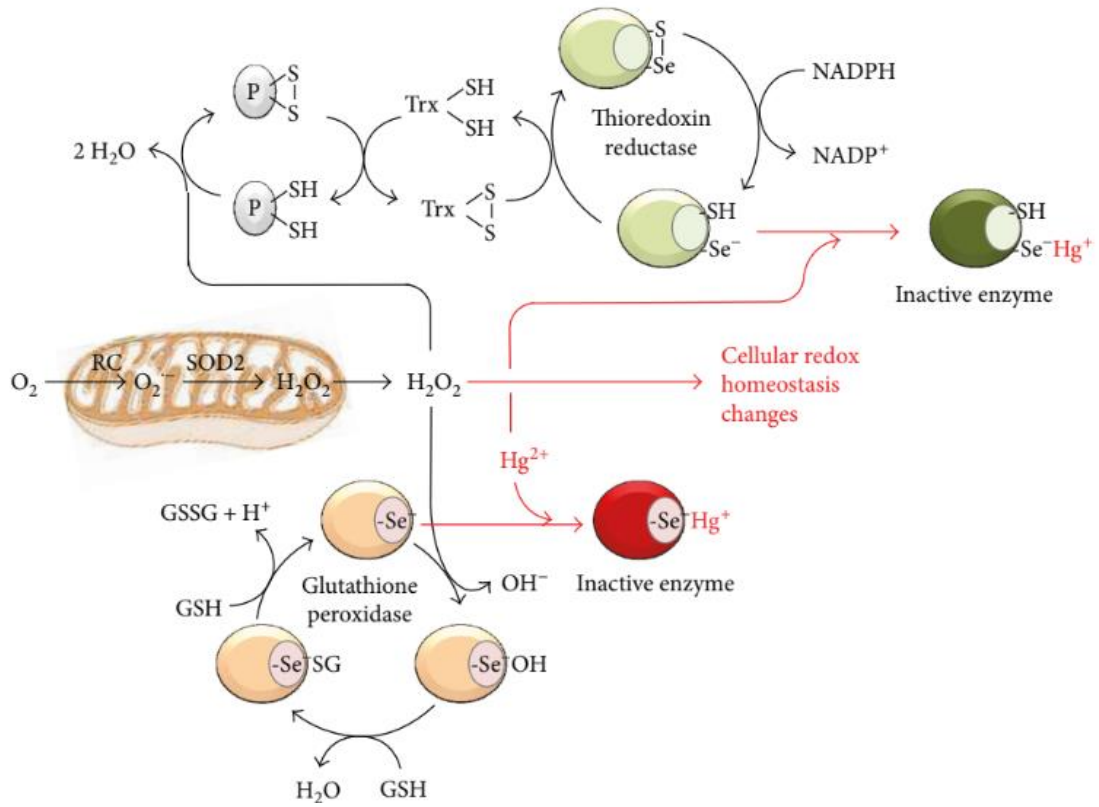


Figura 20. Possibile meccanismo d'azione del mercurio nell'inibizione degli enzimi (Zefferino et al. 2017).

6. Trattamenti da avvelenamento

6.1. Soluzioni e meccanismi di detossificazione del mercurio: le metallotioneine

Gli avvelenamenti da mercurio in passato sono stati trattati mediante l'utilizzo di chelanti come 2,3-di-mercapto propanolo (BAL) e D-penicillamina. Solo dopo approfondimenti sono stati riscontrati casi di avvelenamento da BAL, in quanto esso era in grado di causare un aumento dell'accumulo di mercurio inorganico e organico in aree cerebrali. Il nostro organismo è predisposto fisiologicamente con sistemi di detossificazione di metalli pesanti, grazie alla presenza di metallotioneine, metalloproteine situate nell'apparato del Golgi che presentano anche un notevole potere benefico verso lo stress ossidativo. Il ruolo principale delle metallotioneine resta però quello di chelare metalli pesanti, al fine di non renderli più liberi di agire. Nei mammiferi, una singola molecola di MT è composta da 61-68 amminoacidi, a seconda dell'isoforma, e la sequenza proteica è composta da un massimo di 20 residui di cisteina (Cys). I residui di Cys sono i domini di legame al metallo della molecola di MT chiamati domini α e β . I due domini di legame al metallo sono separati da una sequenza non contenente cisteina, spesso chiamata distanziatore o linker. Il dominio α è composto dagli amminoacidi 31-68 e si trova sul bordo C-terminale, mentre il dominio β N-terminale contiene gli amminoacidi 1-30. È stato dimostrato che il dominio α lega fino a quattro, e il dominio β fino a tre, ioni metallici bivalenti come zinco, cadmio, mercurio o piombo. Le metallotioneine sono anche in grado di reagire con un massimo di 12 ioni metallici monovalenti. Gli ioni di zinco, che si trovano naturalmente nel corpo, sono considerati il principale partner di legame dell'apo-MT. Tuttavia, altri ioni metallici non essenziali che possono accumularsi nell'organismo, come piombo, rame, cadmio, mercurio, platino, cromo, bismuto e argento, hanno spesso una maggiore affinità per i siti di legame dell'apo-MT. L'effetto protettivo delle metallotioneine è mediato dal rilascio di zinco. Inoltre, gli ioni di zinco rilasciati antagonizzano l'effetto pro-ossidativo di altri metalli tossici come cadmio o mercurio, spostando lo stato redox verso l'effetto riducente/antiossidante. Inoltre, il ruolo protettivo delle metallotioneine è ulteriormente supportato dalla loro capacità di eliminazione dei ROS (**Figura 21**) (Dziegiel, P., Pula, B., Kobierzycki, C., Stasiolek, M., Podhorska-Okolow 2016).

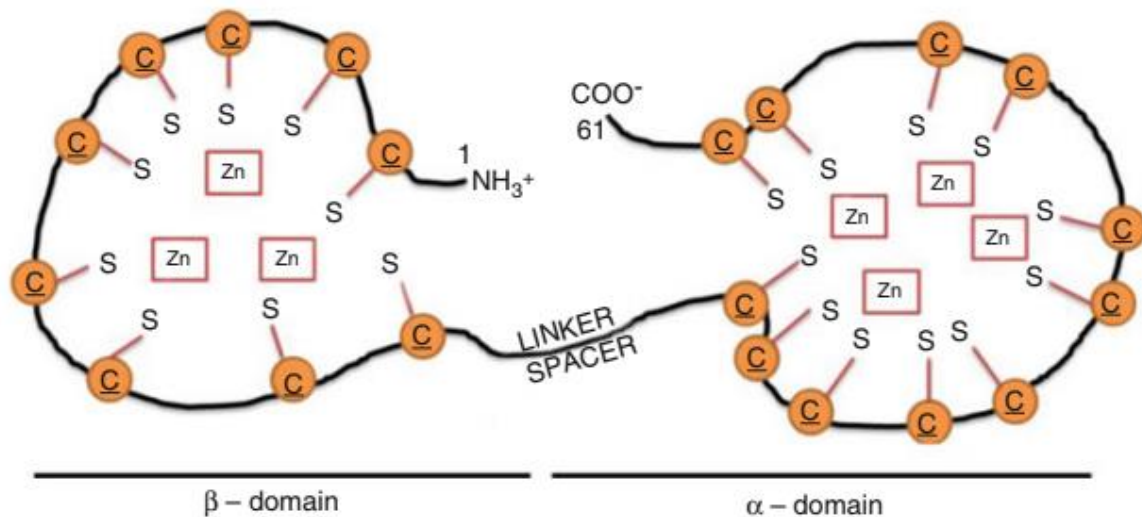


Figura 21. Siti di legame degli ioni metallici di una molecola di metallothioneina, con ioni metallici bivalenti come zinco, cadmio, mercurio o piombo (*Metallothioneins: Structure and functions* 2016).

6.2. Trattamenti attuali per l'intossicazione da mercurio

Uno tra i primi trattamenti per l'intossicazione da mercurio fu la somministrazione di D-Penicillamina (DPA), in particolare l'isomero D poiché è meno tossico dell'isomero L. Utile nella gestione della tossicità derivata da metalli pesanti, la DPA veniva utilizzata esclusivamente per l'intossicazione da mercurio elementare ed inorganico, attraverso un'augmentata escrezione dei metalli (piombo e mercurio soprattutto) attraverso le urine. Il suo utilizzo però cessò in quanto in grado di causare gravi effetti collaterali di carattere ipersensibile e nefrotossico. Le attuali terapie consistono sempre in un approccio con sostanze in grado di andare a sequestrare e redistribuire o espellere ioni metallo dall'organismo, i chelanti. L'approccio terapeutico contro le intossicazioni da mercurio prevede infatti l'utilizzo di acido meso-2,3-dimercaptosuccinico (DMSA) (**Figura 22**) o acido 2,3 dimercapto 1-propansolfonico (DMPS).

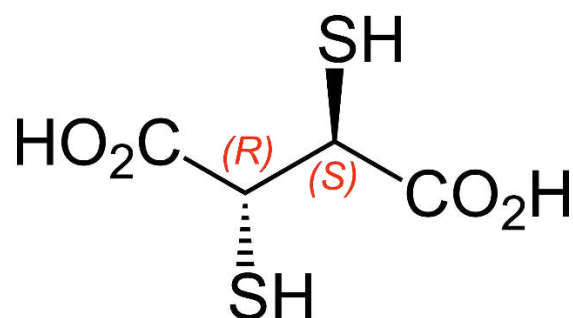


Figura 22. Acido meso-2,3-dimercaptosuccinico

Entrambi i composti hanno rivelato degli esponenziali aumenti dell'escrezione urinaria di mercurio; uno studio condotto su un gruppo di minatori filippini e su un gruppo di consumatori di prodotti ittici inquinati, ha riscontrato in entrambi i casi, alti livelli di metilmercurio. Dopo una sperimentazione di 14 giorni di somministrazione di DMPS a dosaggio 400 mg/die, il mercurio escreto nelle urine risultò aumentato di ben 85 volte, e sebbene la concentrazione ematica non abbia subito variazione, nei soggetti sono stati osservati importanti miglioramenti per tremore e atassia, percezione visiva, progressi mnemonici, insonnia, diminuzione di sapore metallico, affaticamento, ansia e parestesie. L'efficacia di questo trattamento è risultata sovrapponibile nel gruppo del mercurio metallico (minatori) e nel gruppo del metilmercurio (mangiatori di pesce) (Dziegiel, P., Pula, B., Kobierzycki, C., Stasiolek, M., Podhorska-Okolow 2016), (Cao et al. 2015).

6.3. Primo soccorso

In caso di esposizione acuta ai vapori di mercurio è necessario sottoporre il soggetto a numerosi trattamenti, in particolare si raccomanda di ricorrere alla ventilazione meccanica e di fornire ossigeno supplementare o intubazione endotracheale. Il lavaggio bronchiale è sconsigliato al fine di evitare ulteriore dispersione di mercurio nei polmoni, ed un più rapido assorbimento dovuto alla riduzione delle gocce di mercurio diluite. Per quanto riguarda invece l'ingestione di mercurio di tipo inorganico, che ricordiamo essere capace di provocare gravi lesioni corrosive a livello orofaringeo, è necessario effettuare un esame endoscopico il prima possibile, e successivamente intervenire con una fluidoterapia EV (infusione diretta di fluidi nel circolo venoso). Resta comunque utile un'abbondante irrigazione dell'interno dell'intestino con una soluzione di polietilenglicole (PEG), per la rimozione di residui di

mercurio. Il contatto con la cute deve essere interrotto immediatamente e subito lavato con abbondante acqua e sapone.

Tabella 6 Accorgimenti preventivi e norme di primo soccorso per intossicazione da mercurio.⁴

EVITARE OGNI CONTATTO! IN OGNI CASO CONSULTARE UN MEDICO			
	SINTOMI	PREVENZIONE	PRIMO SOCCORSO
Inalazione	Tosse. Mal di gola. Respiro affannoso. Febbre. Vomito. Diarrea. Dolore addominale. Mal di testa. Debolezza.	Utilizzare aspirazione localizzata o dispositivi di protezione delle vie respiratorie.	Aria fresca, riposo. Può essere necessaria la respirazione artificiale. Richiedere assistenza medica immediata.
Cute	PUO'ESSERE ASSORBITO! Arrossamento.	Guanti protettivi. Vestiaro protettivo.	Rimuovere i vestiti contaminati. Sciacquare e poi lavare la cute con acqua e sapone. Sottoporre all'attenzione del medico
Occhi		Indossare visiera o protezione oculare abbinata a protezione delle vie respiratorie.	Prima sciacquare con abbondante acqua per alcuni minuti (rimuovere le lenti a contatto se è possibile), quindi sottoporre all'attenzione del medico.
Ingestione		Non mangiare, bere o fumare durante il lavoro. Lavarsi le mani prima di mangiare.	Sottoporre all'attenzione del medico

7. Metodi di monitoraggio

7.1. Metodi di analisi e quantificazione

Risulta di cruciale importanza determinare la quantità di mercurio negli alimenti, per questo scopo vengono utilizzate diverse tecniche. Si tenga in considerazione che può essere complesso preservare la distribuzione iniziale delle specie di mercurio nel campione a causa delle perdite e/o delle trasformazioni interspecifiche che possono verificarsi. Il campione raccolto, conservato in determinate condizioni di pH, luce e temperatura viene poi analizzato. Per l'analisi del mercurio totale si usa solitamente la spettrometria di assorbimento atomico a vapore freddo (CV-AAS) o la spettrometria di fluorescenza atomica a vapore freddo (CV-AFS). I metodi di analisi delle specie di mercurio sono stati esaminati da diversi autori, la scelta è basata sulla tipologia di matrice da analizzare e sulla sensibilità del metodo utilizzato. Le metodiche possono essere classificate in due approcci generali: metodi cromatografici (tra cui la gascromatografia (GC), la cromatografia liquida e l'elettroforesi capillare) e metodi non cromatografici basati sulle proprietà chimiche e fisiche delle diverse specie di mercurio (Panel and Chain 2012).



Figura 23. Esempio di laboratorio di analitici con HPLC.⁴

8. Smaltimento

8.1. Metodi di smaltimento

La gestione dei rifiuti contenenti mercurio è regolata da specifiche direttive per il corretto smaltimento, riportate nella Convenzione di Minamata e nella Convenzione di Basilea (2011). Il corretto smaltimento di questi rifiuti mercuriosi prevede l'uso di apposite discariche dove il deposito di mercurio avviene in forma stabile e solida. Il metallo viene sottoposto al processo di amalgamazione, descritto nel paragrafo successivo, e in certi casi confinato in appositi involucri appositamente sviluppati. Il permanente deposito avverrà poi in strutture sotterranee di cemento armato (**Figura 24**); in certi paesi come la Germania sono stati sfruttate delle miniere di sale per lo stoccaggio. Tuttavia, permane una significativa discrepanza tra le normative della Convenzione di Minamata e le strategie di gestione implementate dai diversi paesi. Infatti, ad oggi solo una minoranza di paesi può permettersi per ragioni economiche determinate tecnologie, e di conseguenza uno smaltimento idoneo. Si presuppone pertanto che possano essere numerosi i paesi dove lo smaltimento di mercurio non venga effettuato in maniera adeguata, poiché tali operazioni risultano essere molto complesse e dispendiose in termini economici.



Figura 214. Discarica appositamente progettata in cemento armato a tenuta stagna e coperta con materiale che impedisce l'afflusso di acqua piovana

Le politiche attualmente vigenti in Stati Uniti, Europa e Giappone dovrebbero essere i modelli di riferimento per gli altri paesi, come per esempio l'Australia, che ancora oggi non ha adottato queste normative. Anche la Cina presenta un elevato grado di ritardo nelle tecnologie utilizzate per lo smaltimento del mercurio, contribuendo in maniera notevole all'inquinamento ambientale. La Cina, infatti, è infatti sprovvista di un centro di raccolta e stoccaggio di questo materiale tossico, che risulta essere smaltito insieme ai rifiuti urbani.

8.2. Amalgamazione

L'amalgama è il trattamento fisico del mercurio mediante dissoluzione in un altro metallo come rame, zinco, nichel e stagno per formare un prodotto solido e non volatile. Poiché il pericolo di volatilizzazione o di lisciviazione non è eliminato, l'amalgama è tipicamente accompagnata dall'incapsulamento in una matrice solida. Per l'amalgama del mercurio si utilizzano in genere processi di sostituzione acquosa e non acquosa. Nel processo acquoso le acque reflue, che contengono sali di mercurio, vengono mescolate con un metallo di base fine per ridurre Hg^{2+} a Hg^0 . Quest'ultimo viene poi disciolto nel metallo per produrre la lega metallica. Nel processo non acquoso, i rifiuti contenenti Hg^0 vengono mescolati con polveri metalliche fini per formare un amalgama solidificato. Il trattamento acquoso può essere utilizzato sia per l' Hg^0 che l' Hg^{2+} , mentre la sostituzione non acquosa è limitata al trattamento dell' Hg^0 . La stabilizzazione del mercurio nella sua fase solida avviene tramite processo di digestione in un metallo amalgamante, sottoponendolo a riduzione in situ in ossido metallico anfotero. L'idrossido di rame $\text{Cu}(\text{OH})_2$ si è dimostrato un ottimo stabilizzatore di mercurio nella fase solida a basse concentrazioni (**Figura 25**) (Chalkidis et al. 2020).

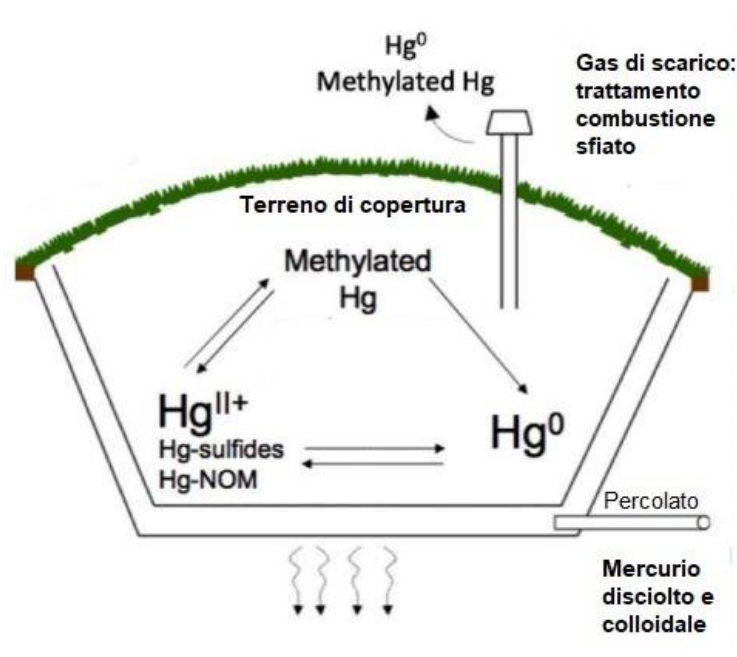


Figura 225. Ciclo di trasformazione del mercurio nelle discariche di rifiuti solidi

8.3. Solidificazione - immobilizzazione

Il processo di solidificazione consiste nell'immobilizzazione fisica del mercurio mediante l'intrappolamento in una matrice impermeabile, come il cemento Portland (ovvero idrossido di calcio, silicati di calcio e alluminati mescolati con acqua a formare una rete tridimensionale di idrati di silicato di calcio una volta indurito), ceramiche fosfatice legate chimicamente e cementi polimerici allo zolfo. Per intrappolare i rifiuti si possono utilizzare sia tecniche di macroincapsulazione che di microincapsulazione. Nel primo caso, i rifiuti vengono mescolati con il materiale di rivestimento prima che avvenga la solidificazione, mentre nel secondo il materiale di rivestimento viene versato sopra ed intorno ai rifiuti, formando un blocco solido. Poiché non vi è alcuna reazione chimica tra il materiale di incamiciatura e il mercurio, nella maggior parte dei processi è necessaria una fase di pretrattamento stabilizzante (ad esempio con HgS). In definitiva, l'obiettivo è quello di immobilizzare il mercurio in una matrice solida e impermeabile, al fine di ridurre i livelli di lisciviazione ottenuti al di sotto delle soglie consentite, rendendo il rifiuto trattato idoneo allo stoccaggio o allo smaltimento permanente.

Di seguito sono citate Aziende che utilizzano processi su larga scala per la stabilizzazione/solidificazione di rifiuti contenenti mercurio:

- **DELA GmbH** (now owned by REMOND, Germany). Hg^0 e zolfo vengono mescolati per formare HgS . Tale processo viene effettuato utilizzando un miscelatore sotto vuoto a <0,9 bar e ad alta temperatura; l'intera quantità di zolfo viene prima aggiunta nel recipiente di reazione, seguita dall'aggiunta graduale di Hg^0 ; il rapporto è quasi stechiometrico tra Hg^0 e zolfo.
- **Bethlehem Apparatus Co** (US). Hg^0 e zolfo si mescolano per formare HgS ; il processo avviene in un contenitore sigillato e non produce emissioni; Condizioni operative: 1-10 bar, 530°C.

8.4. Gestione e smaltimento di mercurio: regolamento UE

Il Regolamento UE 2017/852 pubblicato sulla Gazzetta ufficiale dell'UE nel 2017 ed entrato in vigore nel 2018 specifica che l' Hg^0 necessita della conversione in solfuro di mercurio (HgS) per poter essere scottato permanentemente ed in seguito smaltito. Lo stoccaggio in superficie è consentito esclusivamente previa solidificazione. In situazioni di eccesso la quantità di mercurio eccedente potrà essere depositata temporaneamente in miniere di sale o in profonde caverne rocciose sotterranee. Per quanto riguarda invece i rifiuti contenenti mercurio con valori limite di lisciviazione di 0,2 mg $\text{Hg}\cdot\text{kg}^{-1}$ di sostanza secca con un rapporto liquido-solido di 10 $\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$ possono essere smaltite in discariche per rifiuti non pericolosi e pericolosi. Particolare attenzione va posta verso apparecchiature elettroniche dismesse che devono essere sottoposte a raccolta differenziata e ad un trattamento specifico (Chalkidis et al. 2020).

Conclusioni e prospettive future

Oggigiorno si presta sempre più attenzione alla salute umana e di conseguenza all'ambiente che ci circonda per poter preservare un buono stato di salute e vivere il più a lungo possibile in buone condizioni. Per questo è di centrale importanza salvaguardare l'ambiente in cui viviamo cercando di ridurre al minimo inquinanti pericolosi. Il mercurio è uno degli elementi più pericolosi e dimostrato essere molto dannoso per la salute dell'uomo. Per questo motivo negli ultimi anni si è cercato sempre più di ridurre la presenza nell'ambiente. Il crescente interesse nell'argomento è dimostrato dalle numerose pubblicazioni presenti in letteratura. Attraverso questo elaborato si sono esplorate le proprietà fisiche e chimiche del mercurio come metallo di transizione, nonché i suoi effetti sull'ambiente e sulla salute umana. In seguito, si è condotta un'analisi approfondita delle fonti di emissione e dei metodi di rilevamento. È noto che il mercurio rappresenta ancora una significativa minaccia per gli ecosistemi e per la salute pubblica, come è stato possibile rilevare dal caso di Minamata. Una volta descritti i principali meccanismi di tossicità dell'elemento sono state affrontate le metodiche di trattamento dell'avvelenamento. Al fine di ridurre l'impatto del mercurio sull'ambiente diversi paesi hanno attuato numerose direttive e politiche di regolamentazione, ma non tutti i paesi hanno seguito le stesse linee guida.

Nonostante i progressi ottenuti fino ad ora nella comprensione delle modalità di gestione del mercurio, è fondamentale mantenere monitorato e sotto controllo le emissioni dovute all'attività industriale ed il suo corretto smaltimento. È essenziale inoltre investire nella ricerca volta allo sviluppo di nuove tecnologie più efficaci per la bonifica dei siti tutt'ora contaminati e incentivare l'utilizzo di sostanze prima di tutto meno tossiche e più sostenibili nei processi industriali. In sintesi, una gestione sostenibile del mercurio richiede un approccio integrato che coinvolga scienza, politica e società civile. Solo attraverso una cooperazione globale sarà possibile proteggere l'ambiente e la salute umana dagli effetti dannosi del mercurio.

BIBLIOGRAFIA

- Buchanan, Susan, Peter Orris, and Joshua Karliner. 2011. "Alternatives to the Mercury Sphygmomanometer." *Journal of Public Health Policy* 32(1): 107–20.
<http://dx.doi.org/10.1057/jphp.2010.38>.
- C.L. Galli- E.Corsini- M. Marinovich. 2016. *Tossicologia*.
- Cao, Yang, Marit Aralt Skaug, Ole Andersen, and Jan Aaseth. 2015. "Chelation Therapy in Intoxications with Mercury, Lead and Copper." *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 31: 188–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.04.010>.
- Chalkidis, Anastasios et al. 2020. "Mercury-Bearing Wastes: Sources, Policies and Treatment Technologies for Mercury Recovery and Safe Disposal." *Journal of Environmental Management* 270(March): 110945.
<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110945>.
- Ciani, Francesco, Pilario Costagliola, Pierfranco Lattanzi, and Valentina Rimondi. 2024. "Gaseous Mercury Limit Values: Definitions, Derivation, and the Issues Related to Their Application." *Sustainability (Switzerland)* 16(8): 1–15.
- Davies, George R. 2014. "A Toxic Free Future: Is There a Role for Alternatives to Mercury in Small-Scale Gold Mining?" *Futures* 62: 113–19.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.futures.2013.11.004>.
- Dziegiel, P., Pula, B., Kobierzycki, C., Stasiulek, M., Podhorska-Okolow, M. 2016. *Metallothioneins: Structure and Functions. In: Metallothioneins in Normal and Cancer Cells*.
- Emleh, A., A. S.De Beer, H. C. Ferreira, and A. J.Han Vinck. 2015. "On Mercury Vapor Lamps and Their Effect on the Smart-Grid Plc Channel." *2015 IEEE International Workshop on Applied Measurements for Power Systems, AMPS 2015 - Proceedings*.
- Fitsanakis, Vanessa A., and Michael Aschner. 2005. "The Importance of Glutamate, Glycine, and γ -Aminobutyric Acid Transport and Regulation in Manganese, Mercury and Lead Neurotoxicity." *Toxicology and Applied Pharmacology* 204(3): 343–54.
- Godwill Azeh Engwa, Paschaline Udoka Ferdinand, Friday Nweke Nwalo and Marian N. Unachukwu. "Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans."

In Poisoning in the Modern Works.

- Gonzalez-Raymat, Hansell et al. 2017. "Elemental Mercury: Its Unique Properties Affect Its Behavior and Fate in the Environment." *Environmental Pollution* 229: 69–86.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.101>.
- Gustin, Mae Sexauer et al. 2021. "Development of an Understanding of Reactive Mercury in Ambient Air: A Review." *Atmosphere* 12(1): 1–18.
- Harada, Masazumi. 1994. "Environmental Contamination and Human Rights, Case of Minamata Disease."
- Hong, Young Seoub, Yu Mi Kim, and Kyung Eun Lee. 2012. "Methylmercury Exposure and Health Effects." *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 45(6): 353–63.
- Hu, Yuanan, and Hefa Cheng. 2012. "Mercury Risk from Fluorescent Lamps in China: Current Status and Future Perspective." *Environment International* 44(1): 141–50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2012.01.006>.
- Hylander, Lars D., and Markus Meili. 2003. "500 Years of Mercury Production: Global Annual Inventory by Region until 2000 and Associated Emissions." *Science of the Total Environment* 304(1–3): 13–27.
- Jacobs, Morris B., and Leonard J. Goldwater. 1965. "Absorption and Excretion of Mercury in Man." *Archives of Environmental Health* 11(4): 582–87.
- Kotz & Treichel. 2002. *Chimica*.
- Langan, D. C., P. L. Fan, and A. A. Hoos. 1987. "The Use of Mercury in Dentistry: A Critical Review of the Recent Literature." *Journal of the American Dental Association (1939)* 115(6): 867–80.
- Langford, N J, and R E Ferner. 1999. "Hualde 1999.Pdf." *Journal of Human Hypertension* 13(March): 651–56.
- Laplane, D et al. 1977. "A in M a N." *Journal of the Neurologwal Scwnces* 34(137): 301.
- Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica, Capítulo 67: Toxicología Ambiental:*

Cancerígenos y Metales Pesados.

- Llop, Sabrina et al. 2012. “Prenatal Exposure to Mercury and Infant Neurodevelopment in a Multicenter Cohort in Spain: Study of Potential Modifiers.” *American Journal of Epidemiology* 175(5): 451–65.
- Martelli, A. et al. 2006. “Cadmium Toxicity in Animal Cells by Interference with Essential Metals.” *Biochimie* 88(11): 1807–14.
- Martin, Graham, and Marion Kite. 2006. “Potential for Human Exposure to Mercury and Mercury Compounds from Hat Collections.” *AICCM Bulletin* 30(1): 12–16.
- Matthews, David A. et al. 2013. “Whole-Lake Nitrate Addition for Control of Methylmercury in Mercury-Contaminated Onondaga Lake, NY.” *Environmental Research* 125: 52–60.
- “Metallothioneins: Structure and Functions.” 2016. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology* 218: 3–20.
- Miller, Hannah R., Charles T. Driscoll, and Eve Lyn S. Hinckley. 2024. “Mercury Cycling in the U.S. Rocky Mountains: A Review of Past Research and Future Priorities.” *Biogeochemistry* 167(1): 1–20. <https://doi.org/10.1007/s10533-023-01108-w>.
- Ministry of the Environment of Japan. “Minimata Disease and Mercury Management in Japan.” www.env.go.jp.
- Mobarak, Yomn M. 2008. “Review of the Developmental Toxicity and Teratogenicity of Three Environmental Contaminants (Cadmium, Lead and Mercury).” *Catrina: The International Journal of Environmental Sciences* 3(1): 31–43.
- Ozuah, Philip O. 2000. “Mercury Poisoning.” *Current Problems in Pediatrics* 30(3): 91–99.
- Panel, Efsa, and Food Chain. 2012. “Scientific Opinion on the Risk for Public Health Related to the Presence of Mercury and Methylmercury in Food.” *EFSA Journal* 10(12).
- . 2014. “Scientific Opinion on the Risks to Human and Animal Health Related to the Presence of Beauvericin and Enniatins in Food and Feed.” *EFSA Journal* 12(8).

- Park, Jung Duck, and Wei Zheng. 2012. "Human Exposure and Health Effects of Inorganic and Elemental Mercury." *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 45(6): 344–52.
- Parsons, Michael B., and Jeanne B. Percival. 2005. "A Brief History of Mercury and Its Environmental Impact." *Mercury: sources, measurements, cycles, and effects*. (September): 1–20. <https://academic.oup.com/library/article-lookup/doi/10.1093/library/s3-IV.14.199>.
- Pavithra, K. Grace, P. SundarRajan, P. Senthil Kumar, and Gayathri Rangasamy. 2023. "Mercury Sources, Contaminations, Mercury Cycle, Detection and Treatment Techniques: A Review." *Chemosphere* 312(P1): 137314. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137314>.
- Pecoraro, Valentina et al. 2021. "The Diagnostic Accuracy of Digital, Infrared and Mercury-in-Glass Thermometers in Measuring Body Temperature: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Internal and Emergency Medicine* 16(4): 1071–83. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02556-0>.
- Powers, Robert A. 1995. "Batteries for Low Power Electronics." *Proceedings of the IEEE* 83(4): 687–93.
- PRINCE, D. 1927. "Mercury Arc Rectifier Phenomena." *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers* 46: 1064–71.
- "PubChem."
- von Rein, Kristina, and Lars D. Hylander. 2000. "Experiences from Phasing out the Use of Mercury in Sweden." *Regional Environmental Change* 1(3–4): 126–34.
- Rice, Kevin M. et al. 2014. "Environmental Mercury and Its Toxic Effects." *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 47(2): 74–83.
- Risher, John F., H. Edward Murray, and George R. Prince. 2002. "Organic Mercury Compounds: Human Exposure and Its Relevance to Public Health." *Toxicology and Industrial Health* 18(3): 109–60.
- Rytuba, James J. 2003. "Mercury from Mineral Deposits and Potential Environmental Impact." *Environmental Geology* 43(3): 326–38.

- Selin, Noelle E. 2009. "Global Biogeochemical Cycling of Mercury: A Review." *Annual Review of Environment and Resources* 34: 43–63.
- Stone, Dáith A. et al. 2009. "The Detection and Attribution of Human Influence on Climate." *Annual Review of Environment and Resources* 34: 1–16.
- Streets, David G. et al. 2011. "All-Time Releases of Mercury to the Atmosphere from Human Activities." *Environmental Science and Technology* 45(24): 10485–91.
- . 2017. "Total Mercury Released to the Environment by Human Activities." *Environmental Science and Technology* 51(11): 5969–77.
- Sun, Ruoyu et al. 2016. "Two Centuries of Coral Skeletons from the Northern South China Sea Record Mercury Emissions from Modern Chinese Wars." *Environmental Science and Technology* 50(11): 5481–88.
- Tchounwou, Paul B., Wellington K. Ayensu, Nanuli Ninashvili, and Dwayne Sutton. 2003. "Environmental Exposure to Mercury and Its Toxicopathologic Implications for Public Health." *Environmental Toxicology* 18(3): 149–75.
- Triassi, Maria. *E Delle Professioni Sanitarie*.
- Veiga, Marcello M., Gustavo Angeloci-Santos, and John A. Meech. 2014. "Review of Barriers to Reduce Mercury Use in Artisanal Gold Mining." *Extractive Industries and Society* 1(2): 351–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exis.2014.03.004>.
- Veiga, Marcello M., Peter A. Maxson, and Lars D. Hylander. 2006. "Origin and Consumption of Mercury in Small-Scale Gold Mining." *Journal of Cleaner Production* 14(3–4): 436–47.
- Vergilio, C. S., C. E.V. Carvalho, and E. J.T. Melo. 2015. "Mercury-Induced Dysfunctions in Multiple Organelles Leading to Cell Death." *Toxicology in Vitro* 29(1): 63–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2014.09.006>.
- Whitacre, David M. 2014. "Preface." *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology* 229.
- Xiu, Guangli L. et al. 2005. "Characterization of Size-Fractionated Particulate Mercury in Shanghai Ambient Air." *Atmospheric Environment* 39(3): 419–27.

- Yoshida, Minoru. 2002. "Placental to Fetal Transfer of Mercury and Fetotoxicity." *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 196(2): 79–88.
- Zefferino, Roberto et al. 2017. "Possible Mechanisms of Mercury Toxicity and Cancer Promotion: Involvement of Gap Junction Intercellular Communications and Inflammatory Cytokines." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017.
- Zhang, Hui, Xuewu Fu, Xun Wang, and Xinbin Feng. 2019. "Measurements and Distribution of Atmospheric Particulate-Bound Mercury: A Review." *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology* 103(1): 48–54.
<https://doi.org/10.1007/s00128-019-02663-5>.

SITOGRAFIA

1. Alamy, Il metilmercurio catione inquinante per l'ambiente, la struttura chimica.
<https://www.alamy.it/foto-immagine-il-metilmercurio-catione-inquinante-per-l-ambiente-la-struttura-chimica-questo-tossico-catione-organometallico-e-spesso-riscontrato-nei-pesci-58655355.html>
2. Scopus
later<https://www.scopus.com/sources.uri?zone=TopNavBar&origin=searchauthorfreelookup>
3. Minamata, storia di un disastro colposo (Il Tascabile), Agnese Codignola, 2021
<https://www.iltascabile.com/scienze/minamata-disastro-sindrome/>
4. https://chemicalsafety.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=0056&p_version=1&p_lang=it
5. Technology Networks, UHPLC- Robust Technology Built to Perform, Martin Greiner, 2018
<https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uhplc-robust-technology-built-to-perform-307046>