

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***LE SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE E LORO EFFETTI
SULLA SALUTE UMANA: IL CASO SPINETTA MARENCO***

Relatore

Prof. Salvatore Terrazzino

Candidato

Ylenia Crudo

Anno Accademico 2022-2023

Sessione Straordinaria (marzo)

*A mia mamma, che crede in me, gioisce per me e sa sempre essere fiera di me,
più di chiunque altro.*

*A mio papà, che mi ha insegnato ad ottenere con fermezza e determinazione ciò
che il mio cuore desidera.*

A mio fratello Alessandro, che ha sempre creduto in me.

*Agli amici straordinari che l'università mi ha fatto incontrare, che mi hanno
supportato e sopportato, con i quali ho condiviso ansie, paure, gioie e
soddisfazioni.*

Ai miei nonni, in particolare a te, Nonna Rosa, mi sei vicina anche se lontana.

Alla mia compagna di vita a quattro zampe, Asia.

*Al mio relatore Salvatore Terrazzino, per i suggerimenti, le preziose indicazioni
e il sostegno che mi ha dimostrato in questi mesi.*

*A me stessa, per non aver mai mollato di fronte a tutti gli ostacoli e difficoltà
che mi si sono posti davanti.*

*“È il tempo che hai perduto per la tua rosa che ha fatto la tua rosa così
importante.”*

Da “Il Piccolo Principe” di Antoine de Saint-Exupéry

INDICE

1. Legenda degli acronimi e delle abbreviazioni	6
2. Introduzione	11
3. Bioaccumulo e biomagnificazione	13
4. I PFAS	16
4.1. Classificazione dei PFAS	16
4.2. Proprietà chimico- fisiche dei PFAS	19
4.3. Metodi di sintesi dei PFAS	21
5. Utilizzi dei PFAS	22
5.1. Settori di utilizzo	22
5.2. Goretex	24
5.3. Teflon	25
6. Accumulo dei PFAS	28
6.1. La contaminazione delle acque, del suolo e dei pesci	28
6.2. La contaminazione da PFAS in Veneto	33
7. Accumulo dei contaminanti nei vegetali	36
8. Studi in vitro e in vivo	39
8.1. Studi in vitro	39
8.2. Studi in vivo	40
9. Effetti dei PFAS sull'uomo	43
9.1. Sistema lipidico	43
9.2. Ormoni tiroidei	44
9.3. Sistema immunitario	44

9.4. Sistema renale	45
9.5. Sistema epatico	45
9.6. Fertilità femminile	46
9.7. Fertilità maschile	47
9.8. Trasferimento madre- feto	48
9.9. Sistema scheletrico	49
10. La contaminazione da PFAS in Italia	51
10.1. Il caso della ditta Miteni	51
10.2. Il caso Spinetta Marengo	55
11. Misure per mitigare l’impatto dei PFAS sulla salute umana e sull’ambiente	62
11.1. Tecnologie per la rimozione dei PFAS	62
11.2. La sonolisi	63
11.3. La tecnologia IER	64
11.4. La GAC	64
11.5. La nanofiltrazione e l’osmosi inversa	65
11.6. Tecnica di irradiazione a microonde	70
12. Conclusioni	71
13. Bibliografia	73

1. LEGENDA DEGLI ACRONIMI E DELLE ABBREVIAZIONI

AFFF= aqueous film forming foam agents, schiume acquose filmogene

ALP= alkaline phosphatase

ALT= alanine aminotransferase

ARPAV= Regional Agency for Environmental Protection and Prevention

AST= aspartate aminotransferase

Bax= Bcl-2 associated X protein

BMD= Body Mineral Density

CaMKII= Calcium/ calmodulin- stimulated protein kinase II

cAMP= Adenosina monofosfato ciclico

CYP= Cytochrome

DNA= acido desossiribonucleico

DWR= durable water repellency, idrorepellenza durevole nel tempo

ECHA= European Chemical Agency

EF= fluorurazione elettrochimica

EPA= United States Environmental Protection Agency

FAI= free androgen index

FOSA= perfluoroalchilsolfonamidi

FOSE= perfluoroalchilsolfonamidoetanoli

FRTL-5 cells= Fischer rat thyroid cells

FT= free testosterone index

FTAC= fluorotelomeri acrilati

FTOH= alcool fluorotelomerici

GABA= Acido gamma ammino butirrico

GAC= granular activated carbon

GAP-43= Growth Associated Protein 43

GFR= glomerular filtration rate

GGT= gamma glutamyl transferase

HDL= High Density Lipoprotein

IER= Resine a scambio ionico

IF5= pentafluoruro di iodio

IgA = Immunoglobulina di tipo A

IgE= Immunoglobulina di tipo E

IL-10= Interleuchina IL-10

ISS= Istituto Superiore di Sanità

L-02= L-02 human embryo liver cell line

LC/MS= cromatografia liquida con rilevatore a spettrometria di massa

LC3-II= Microtubule- associated proteins 1A/1B light chain 3B

LDL= Low Density Lipoprotein

NF= Nanofiltrazione

NMDA= N-metil D- aspartato

OCP= pesticidi organoclorurati

PBDE= eteri di polibromurato

PFAA= acido perfluoroalchilico

PFAS= per-and polyfluoroalkyl substances, sostanze perfluoroalchiliche

PFBA= acido perfluorobutanoico

PFBS= acido perfluorobutansolfonico

PFCA= acido perfluoroalchilcarbossilico

PFDA= acido perfluorodecanoico

PFDoA= acido perfluorododecanoico

PFHPA= acido perfluoroeptanoico

PFHxA= acido perfluoroesanoico

PFHxS= acido perfluoroesansolfonico

PFNA= acido perfluorononanoico

PFOA= acido perfluoroottanoico

PFOS= acido perfluoroottansolfonico

PFPeA= acido perfluoropentanoico

PFPeA= acido perfluoropentanoico

PFPeA= acido perfluoropentanoico

PFSa= acido perfluorosolfonico

PFTE= politetrafluoroetilene

PFTrA = Acido perfluorotridecanoico

PFUdA= Acido perfluoro-n-undecanoico

PFUnA= Acido perfluoroundecanoico

PKC= Protein chinasi C

POP= Persistent Organic Pollutant, inquinanti organici persistenti

PPAR alfa= peroxisome proliferator-activated receptor alpha

PPAR gamma= peroxisome proliferator-activated receptor gamma

RNA= acido ribonucleico

RO= Osmosi inversa

ROS= Reactive Oxygen Species

StAR= Steroidogenic Acute Regulatory protein

T3= triiodotironina

T4= tiroxina

TM= telomerizzazione

TSH= ormone tireotropo

2. INTRODUZIONE

Il termine PFAS è un nome collettivo che sta a indicare una serie di sostanze perfluoroalchiliche, costituite da catene di atomi di carbonio di lunghezza variabile e caratterizzate dalla presenza di gruppi solfati, carbossilati e fosfati. Sono sostanze che richiedono grande attenzione per via della loro stabilità, in quanto risultano altamente persistenti nell'ambiente grazie alla forza del legame C-F, quindi difficilmente degradabili. Inoltre, hanno bassi punti di ebollizione e debole tensione superficiale, elevata viscosità e stabilità a processi ossidativi che favoriscono la loro resistenza alle alte temperature e a valori di pH estremi.

Essendo idrosolubili, migrano nelle falde acquifere e quindi sono facilmente trasportabili a lunga distanza tramite le acque.

La contaminazione dei PFAS è un serio problema nel mondo: i primi studi sono stati condotti all'estero e oltreoceano, più recentemente in Italia, con particolare attenzione alle località del Veneto, Lombardia e Piemonte, dove c'è elevata concentrazione di industrie, ritenute tra le maggiori responsabili della diffusione di tali sostanze nelle acque, nell'aria e nel terreno. Hanno per cui origine antropica, e la loro concentrazione nell'ambiente dipende proprio dalla loro produzione a livello industriale.

Tra le principali fonti di esposizioni ai PFAS per l'uomo sono il consumo di acque potabili e l'ingestione di alimenti contaminati: come conseguenza gli esseri umani sono frequentemente esposti a questi inquinanti, con un rischio non di poco conto sulla salute umana e di interferenza con vari apparati.

In questo elaborato, dapprima verranno analizzate tali sostanze in termini di proprietà chimico-fisiche e tossicologiche in relazione alla loro struttura.

Successivamente verranno messi in evidenza gli usi dei PFAS in ambito commerciale, tra i quali il rivestimento antiaderente delle pentole (Teflon), la produzione di indumenti impermeabili (Goretex) e l'antimacchia per i tessuti (Scotchgard). Tra le altre applicazioni troviamo le schiume antincendio e la produzione di materiali ignifughi, i ritardanti di fiamma, le applicazioni biomediche, i prodotti per la pulizia di tappeti, le vernici, i prodotti per la cura personale e tanti altri.

Poi sarà data grande attenzione alle reazioni avverse da esposizione cronica ai PFAS, con riferimento a danni al sistema immunitario, endocrino, il rischio di sviluppare patologie quali diabete di tipo 2 e obesità, l'esposizione della donna in gravidanza con ripercussioni sul feto. Ancora, uno sguardo sarà rivolto a due dei grandi produttori di PFAS presenti nel nostro paese, ovvero la ditta ormai fallita Miteni e l'impianto Solvay.

Nell'ultimo capitolo invece verranno affrontate le metodologie che possono essere utilizzate per ridurre la concentrazione dei PFAS nelle acque, come opere di bonifica, ma anche processi biologici e chimici di ossidazione.

3. BIOACCUMULO E BIOMAGNIFICAZIONE

L'ecotossicologia è una disciplina che studia gli effetti ecologici e tossicologici degli inquinanti chimici sulla popolazione, comunità ed ecosistema, ed il loro destino nell'ambiente nei termini di trasporto, trasformazione e degradazione.

I contaminanti ambientali sono sostanze che alterano gli ecosistemi, causando danni all'ambiente. Queste però coinvolgono non solo gli oceani, fiumi o foreste, ma anche i prodotti che finiscono sulle nostre tavole, secondo il processo della biomagnificazione, strettamente correlato al bioaccumulo.

Quest'ultimo è il processo attraverso il quale sostanze estranee all'organismo, si accumulano all'interno dello stesso a concentrazione maggiori rispetto all'ambiente circostante.

L'esposizione a questi xenobiotici può avvenire per inalazione, ingestione o contatto.

Per biomagnificazione invece si intende l'aumento della concentrazione di tali sostanze passando da una rete trofica ad un'altra; quindi, si ha un aumento della loro concentrazione da preda a predatore, lungo la piramide ecologica. La biomagnificazione riguarda vari contaminanti, tra cui il mercurio, metalli pesanti ed altri composti: in origine questo termine è stato coniato in seguito all'osservazione dell'accumulo di pesticidi clorurati nelle reti alimentari acquatiche.

La Figura 1 riporta schematicamente la differenza tra i due processi di accumulo di sostanze contaminanti.

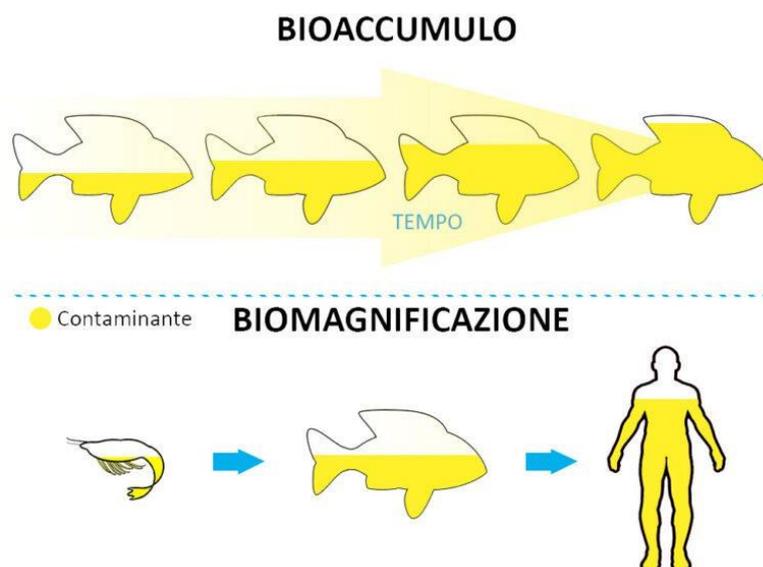


Fig.1 Rappresentazione schematica dei processi di bioaccumulo e biomagnificazione

Quindi il bioaccumulo è l'accumulo delle sostanze all'interno di un organismo vivente, mentre la biomagnificazione è l'aumento della concentrazione della sostanza quando si passa da uno step all'altro della catena alimentare.

Molte delle sostanze che interessano il tema del bioaccumulo hanno elevata resistenza, sono difficili da degradare e smaltire, poiché non idrosolubili, non eliminabili attraverso le urine, per cui si accumulano facilmente nel tempo. Effetti avversi legati al bioaccumulo di sostanze interessano sistema nervoso centrale, sistema immunitario, apparato riproduttivo, disordini neurologici e comportamentali, effetti mutageni e cancerogeni.¹

I cosiddetti POPs (Persistent Organic Pollutants) sono inquinanti organici persistenti, ovvero che permangono nell'ambiente e si accumulano nella catena alimentare; tra questi ci sono i farmaci, gli agrofarmaci, i metalli pesanti come Mercurio, Cadmio, Piombo e Metilmercurio, sostanze chimiche di sintesi e radionuclidi.

I PFAS, sostanze su cui c'è stata e c'è tuttora grande attenzione, sono tra i "Forever Chemicals", ovvero "inquinanti eterni", per via delle loro caratteristiche che li rendono particolarmente resistenti e mobili, ovvero facilmente trasportabili attraverso le correnti acquatiche e aeree. A tal proposito, nel 2001 sono stati inseriti nella lista dei POPs della Convenzione di Stoccolma², la quale prevede la riduzione al minimo delle emissioni globali delle sostanze inserite nella lista, la loro limitazione o cessazione di produzione.

Nel mese di febbraio dell'anno 2023, la ECHA³ (Agenzia Europea per le sostanze chimiche) ha pubblicato una proposta di restrizione sui PFAS: questa era stata predisposta dalle autorità di Danimarca, Paesi Bassi, Norvegia, Germania e Svezia all'inizio dello stesso anno. Quanto è richiesto riguarda l'intera categoria di sostanze perfluoroalchiliche, poiché a detta di molti esperti, le soglie fissate dall'Unione Europea sono ancora troppo elevate per proteggere la salute umana. Questo dovrà fare in modo che il rilascio di questi contaminanti sia ridotto al minimo per evitare che la loro concentrazione nell'ambiente e nell'uomo sia tale da provocare danni permanenti. Inoltre, la ECHA ha come prossimo obiettivo quello di limitare le sostanze PFAS nelle schiume antincendio, la produzione e l'utilizzo da parte delle aziende di nuove molecole di PFAS allo stesso modo pericolose.

La problematica attuale sono i costi e la difficoltà nel poter eliminare i PFAS presenti nell'ambiente tramite opere di bonifica.

4. I PFAS

4.1 Classificazione dei PFAS

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche sono caratterizzate da spiccate capacità di bioaccumulo, in quanto di difficile degradazione e quindi persistenti.

Sono sostanze non presenti in natura, ma originano da attività antropica e hanno numerose applicazioni, come sarà illustrato nel paragrafo successivo.

Per quanto riguarda la loro struttura, possiedono almeno un gruppo metilico o metilenico perfluorato, quindi con un numero variabile di atomi di carbonio, con grado di fluorurazione e altri gruppi chimici.

I PFAS hanno catena di atomi di carbonio che può variare dai quattro atomi di C ai diciassette, e questo è un discriminante e predittore per diversificarli in termini di proprietà, bioaccumulo, legame alle proteine e distribuzione nell'ambiente. Sono distinti tra molecole polimeriche e non polimeriche; quelle non polimeriche sono suddivise in perfluoroalchilici e polifluoroalchilici. Il primo comprende molecole in cui la catena del carbonio è completamente fluorurata con eccezione l'estremità terminale che ospita un gruppo funzionale polare come il carbossilato, solfonato o fosfato, che attribuiscono idrofilia.

I PFAS perfluoroalchilici possono ulteriormente essere suddivisi in sottogruppi eterogenei, come i PFOS (acido perfluoroottano) e PFOA (acido perfluoroottanoico). I PFAS comprendono molecole i cui atomi di carbonio sono parzialmente fluorurati e legati ad atomi di ossigeno o idrogeno e sono quelli polifluoroalchilici.

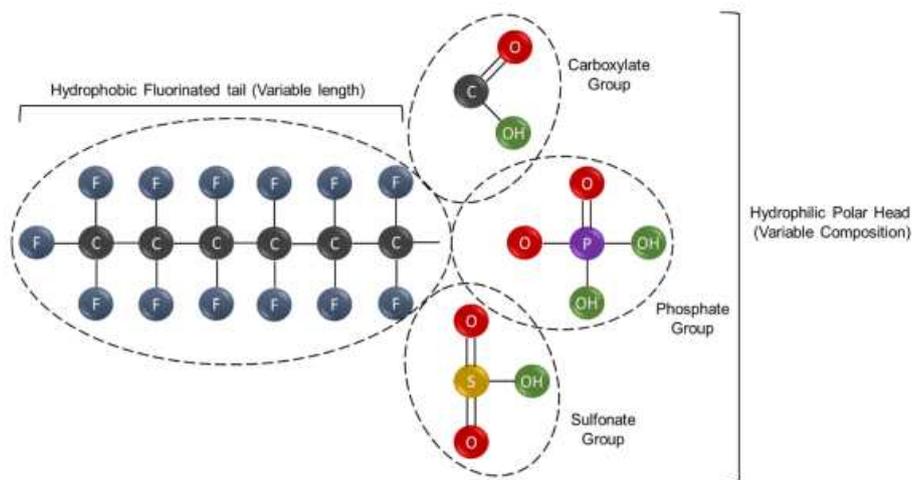


Fig.2 Rappresentazione generale dei PFAS⁴

Come si può osservare dalla Fig.2, che rappresenta la struttura generale dei PFAS non polimerici, questi possono avere composizione e proprietà chimico- fisiche variabili, ma tutti condividono la coda idrofoba, costituita da un numero variabile di atomi di carbonio a diverso grado di fluorurazione, e la testa idrofila, che contiene gruppi polari.

I PFAS polimerici, invece, includono fluoropolimeri, sostanze in cui la maggior parte, se non tutti gli atomi di idrogeno della catena del carbonio, sono sostituiti da atomi di fluoro, ma anche polimeri fluorurati a catena laterale, cioè costituiti da carbonio non fluorurato, catene di composizione variabile e catene laterali poli e perfluoroalchiliche, inoltre perfluoropolieteri, sostanze la cui struttura principale contiene atomi di ossigeno e atomi di fluoro direttamente legati alla catena del carbonio.

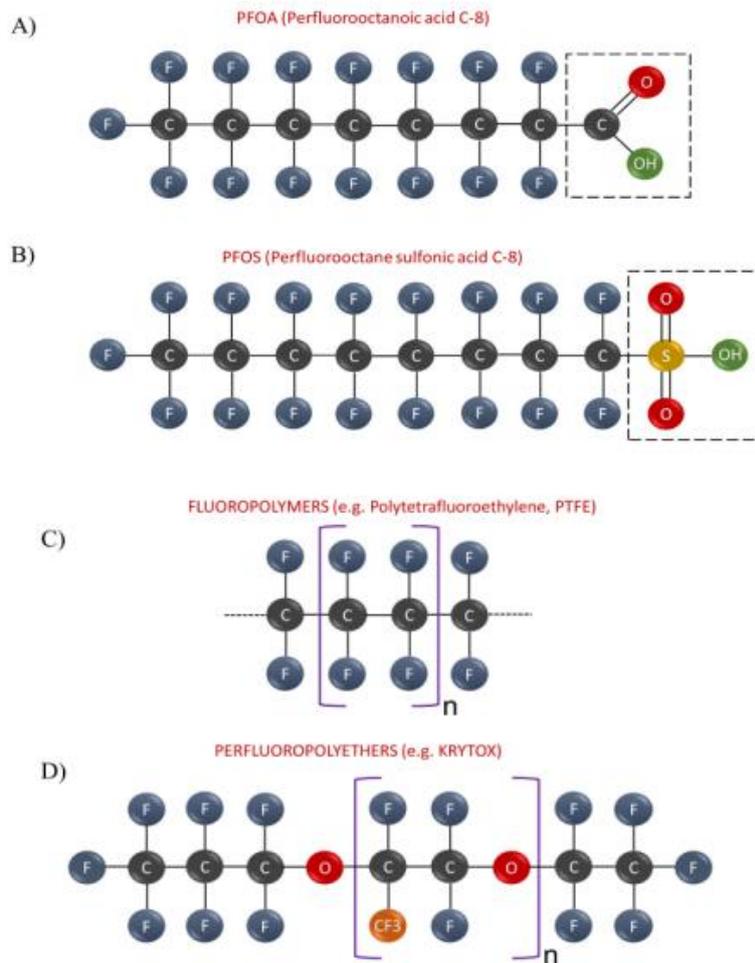


Fig.3 Strutture generali dei principali contaminanti

Dall'immagine soprastante si individuano esempi di sostanze PFAS polimeriche e non: i PFOA (A) e PFOS (B) sono non polimerici, entrambi hanno una coda relativamente lunga di otto atomi di carbonio fluorurato, ma differiscono nella composizione chimica del gruppo polare di testa, che nel primo caso è un acido carbossilico, mentre è un acido solfonico per il secondo; in base al pH questi gruppi possono dissociarsi nelle rispettive forme anioniche (carbossilato e solfonato).

Il politetrafluoroetilene (C), molto conosciuto come Teflon, è costituito da una porzione di atomi CF₂-CF₂ che si ripete n volte fino alle migliaia; l'ultimo, il perfluoroetiletere (C), conosciuto come un lubrificante Krytox, con una porzione (CF [CF₃]-CF₂-O) ripetuta dalle dieci alle sessanta volte.

Il legame C-F conferisce un'elevata stabilità termica e chimica; invece, la variabilità di lunghezza della catena e la contemporanea presenza di gruppi idrofobici e idrofilici conferisce

diverse proprietà chimico- fisiche.

4.2 Proprietà chimico- fisiche dei PFAS

Tra le proprietà chimico- fisiche si fa riferimento a:

- Peso molecolare
- Solubilità
- Volatilità
- Polarità
- Adsorbibilità
- Biodegradabilità

Tra le caratteristiche principali, sono da evidenziare l'elevato grado di stabilità termica e chimica, dovuta alla forza dei legami C-F, in quanto sono tra i più difficili da rompere e di conseguenza, hanno un'alta inerzia chimica; per quanto riguarda la solubilità, gli elevati valori testimoniano la maggior probabilità di trovarli disciolti nelle acque o nell'aria.

Per quanto riguarda il peso molecolare, questo varia in base alla lunghezza della catena.

Oltre a queste proprietà, c'è anche la contemporanea natura idrofobica e oleofobica, che arricchiscono queste molecole di capacità di fungere da surfattanti ed emulsionanti, agiscono diminuendo la tensione superficiale dei liquidi e ne favoriscono la bagnabilità a livello dell'interfaccia: la componente idrofila si attacca alla superficie, mentre quella fluorurata rimane esposta verso l'esterno.

Più nel dettaglio dei due principali PFAS:

- Il PFOA è composto da una catena di otto atomi di carbonio completamente fluorurata e da un terminale carbossilico; in soluzione, ad un pH di 4, le molecole si trovano quasi tutte in forma dissociata; la catena rimane all'interfaccia aria /acqua, in superficie, mentre il gruppo carbossilico sta nell'acqua. Tende ad accumularsi nelle acque. Si concentra nell'ambiente in seguito a processi di produzione, utilizzo ed eliminazione, ma anche da processi come la degradazione dei precursori attraverso ozonolisi e biodegradazione.

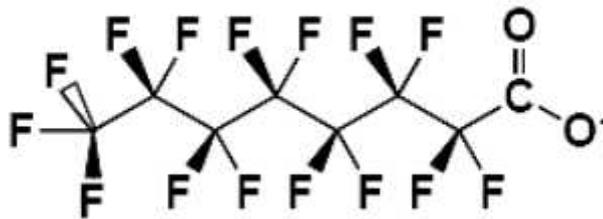


Fig.4 Rappresentazione del PFOA

- Il PFOS, assomiglia al PFOA, ha una catena di otto atomi di carbonio completamente fluorurata con, in posizione terminale, il gruppo solfato. Prevale sotto forma di sale di ammonio, sodio o potassio o in forma polimerizzata; si dissocia in acqua a valori di pH compresi tra 3 ed 8. La sua presenza nell'ambiente è dovuta a processi industriali o di degradazione da precursori, risulta essere resistente alla fotolisi e all'idrolisi.

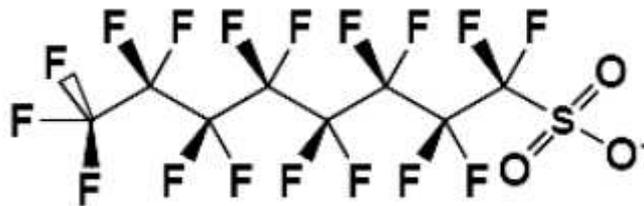


Fig.5 Rappresentazione del PFOS

Riassumendo, questi due principali PFAS vengono rapidamente assorbiti, ma non vengono metabolizzati. Si accumulano nel fegato, sangue e reni, legandosi alle proteine plasmatiche tra cui l'albumina e anche alle beta- lipoproteine e globuline. Possono attraversare la barriera placentare e raggiungere il feto, dove si avrebbe accumulo epatico, ma possono concentrarsi nel bambino anche tramite il latte materno.

4.3 Metodi di sintesi delle sostanze perfluoroalchiliche

Le sostanze perfluoroalchiliche possono essere sintetizzate mediante due processi tecnologici^{5,6}: la fluorurazione elettrochimica (EF) e la telomerizzazione (TM).

La prima consiste nell'elettrolisi di un composto organico all'interno di una soluzione di acido fluoridrico anidro, alla quale consegue sostituzione di tutti gli atomi di idrogeno del composto di partenza con atomi di fluoro; ciò che si ottiene è una miscela di composti con un numero di atomi di carbonio variabili tra i quattro e i nove. Questi possono essere isomeri lineari per il 70%-80%, o ramificati, per il 20%-30%. Questa tecnica è stata poi gradualmente abbandonata.

La telomerizzazione, invece, comporta la produzione di sostanze quasi esclusivamente dalla struttura lineare ed il prodotto sintetizzato risulta puro. Consiste nel far reagire il tetrafluoroetilene con il pentafluoruro di iodio (IF₅), per ottenere fluorotelomeri con catena alchilica lineare ed un numero pari di atomi carbonio, che verranno poi condotti al PFOA. Le sostanze così ottenute risultano resistenti a qualsiasi tipo di processo di degradazione, rendendoli idonei per svariate applicazioni industriali.

5. UTILIZZI DEI PFAS

5.1 Settori di utilizzo dei PFAS

Questi composti vengono impiegati in vari settori, inclusi in formulazione di pesticidi, schiume antincendio, cosmetici, aviazione, rivestimenti tessili, produzione di petrolio, prodotti medici, edilizia e costruzioni, energia, carta e imballaggi, elettronica, semiconduttori, etc...⁷. Si trovano nei rivestimenti dei contenitori per il cibo, nei cartoni delle pizze d'asporto, nella produzione del politetrafluoroetilene, dalle note proprietà antiaderenti, e nel campo tessile.

Sono usate come sostanze impermeabilizzanti, si trovano nei contenitori per alimenti, per evitare l'assorbimento di grassi, nei tessuti (Teflon®, Scotchgard®, Goretex®), come emulsionanti e tensioattivi in detergenti, insetticidi, vernici, schiume antincendio.

Il rivestimento film per pentolame e il tessuto sintetico impermeabile sono a base di politetrafluoroetilene (PTFE), mentre l'antimacchia è a base di PFOS.

Grazie alla loro trasparenza ai raggi UV e ad un vantaggioso rapporto peso/superficie, sono usati come sostituti del vetro nei pannelli solari o nelle serre; hanno proprietà antimacchia e idrorepellenti, per questo impiegati nella sagomatura di raccordi e tettucci apribili, in quanto leggeri.⁸

SETTORE DI UTILIZZO	TIPO DI UTILIZZO
	PFAS NON POLIMERICI
Prevenzione incendi	Schiume antincendio (AFFF)
Biocidi	Prodotti per regolazione della crescita delle piante
Elettronica	Ritardanti di fiamma
Aviazione e aerospaziale	Additivi per fluidi idraulici
Placcatura dei metalli	Umettanti e agenti antiappannanti
Prodotti per la casa	Tensioattivi per pulizia dei pavimenti; trattamento tessuti, pelle, tappeti; cere per auto
Edilizia e costruzioni	Additivi in rivestimenti e vernici
Prodotti medicali	Articoli antimacchia e idrorepellenti, filtri anti-raggi-X
Prodotti per la cura personale	Cosmetici, trucchi, smalti, shampoo

Produzione petrolifera e mineraria	Tensioattivi usati per la produzione di pozzi petroliferi e nella flottazione mineraria
Sintesi di PFAS	Utilizzo come monomeri per la sintesi di fluoropolimeri con catena laterale fluorurata
Settore automobilistico	Trattamento di superfici esterne e rivestimenti interni in pelle, tessuti o moquette
Tessili e pelle	Trattamento mirato a creare rivestimento con proprietà oleo-idrorepellenti
Semiconduttori	Utilizzo nella produzione di chip semiconduttori
	PFAS POLIMERICI
Prevenzione incendi	Materie prime per attrezzature antincendio, indumenti protettivi e repellenti per carburanti
Elettronica	Isolanti e materiali per la saldatura
Aviazione e aerospaziale	Isolanti, manicotti
Prodotti per la casa	Rivestimenti antiaderenti
Edilizia e costruzioni	Rivestimento di materiali architettonici, additivi in vernici, coloranti e sigillanti
Prodotti medici	Utilizzo in cerotti chirurgici, impianti umani biocompatibili e protesi mediche
Prodotti per la cura personale	Filo interdentale e lozioni
Produzione petrolifera e mineraria	Rivestimento di tubi del gas
Settore automobilistico	Componenti meccanici, guarnizioni e lubrificanti
Tessili, pelletteria e vestiario	Utilizzo nella produzione di abbigliamento e articoli per la casa
Semiconduttori	Utilizzo come fluidi nelle pompe per vuoto meccaniche
Energia	Film protettivo per pannelli solari
Carte e imballaggio	Utilizzo in materiali idro-oleorepellenti, cartone e sacchetti per imballaggio alimentare
Cavi e cablaggi	Rivestimenti resistenti agli agenti atmosferici, alla fiamma e allo sporco
Trasformazione dei prodotti alimentari	Produzione di materiali per la cottura di alimenti (padelle antiaderenti) e per la loro conservazione (contenitori)

Tab.1 Tabella riassuntiva del settore e del tipo di utilizzo dei vari PFAS

Come già accennato, le caratteristiche dei PFAS ne permettono l'impiego nelle industrie per la formazione di tessuti impermeabili e di materiali resistenti ed antiaderenti. Nell'ambito alimentare le loro peculiarità sono sfruttate nella produzione di padelle antiaderenti e di involucri per il cibo, mentre, nell'ambito del vestiario, è molto conosciuto come Goretex⁹.

5.2 Goretex

Quest'ultimo è un tessuto sintetico dalle caratteristiche impermeabili, traspirabili e protettive dal vento, limita il raffreddamento e quindi viene impiegato in indumenti per alpinismo e sport estremi: la composizione vede sovrapposizione di dieci membrane Gore-Tex, ognuna fatta da PTFE espanso termodinamicamente. Ogni pollice quadrato di uno strato è formato da circa nove miliardi di piccolissimi pori, più piccoli di una goccia d'acqua ma più grandi di una molecola di vapore acqueo, permettendo l'impermeabilità al tessuto, ma al contempo la sua traspirabilità.

La membrana Gore-Tex è troppo sottile da essere utilizzata in quanto tale, per cui viene applicata a rivestimenti e materiali da esterno.

Il trattamento effettuato sui capi è definito DWR (durable water repellency, cioè idrorepellenza durevole nel tempo), applicato sullo strato del tessuto più esterno in modo tale che le gocce scivolino via e non vengano assorbite. Esistono in commercio però varie tecnologie Gore-tex in base al numero di strati e alla loro composizione.¹⁰

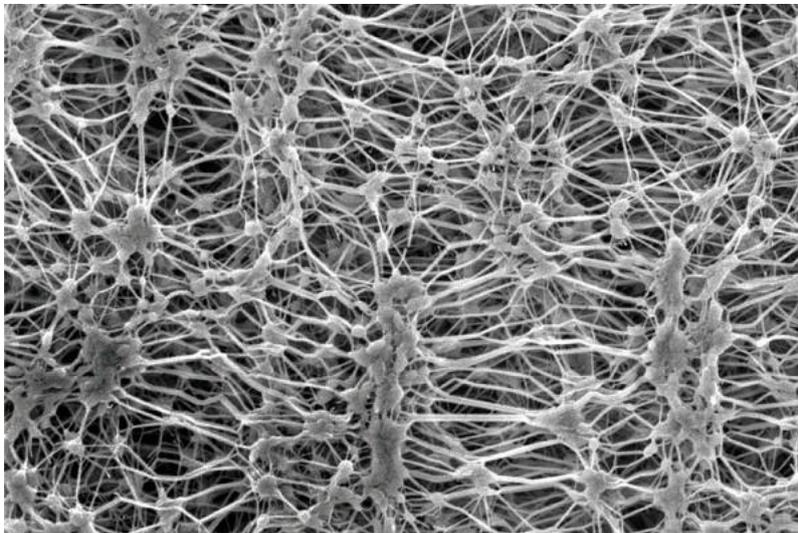


Fig.6 Struttura microporosa della membrana Gore-Tex

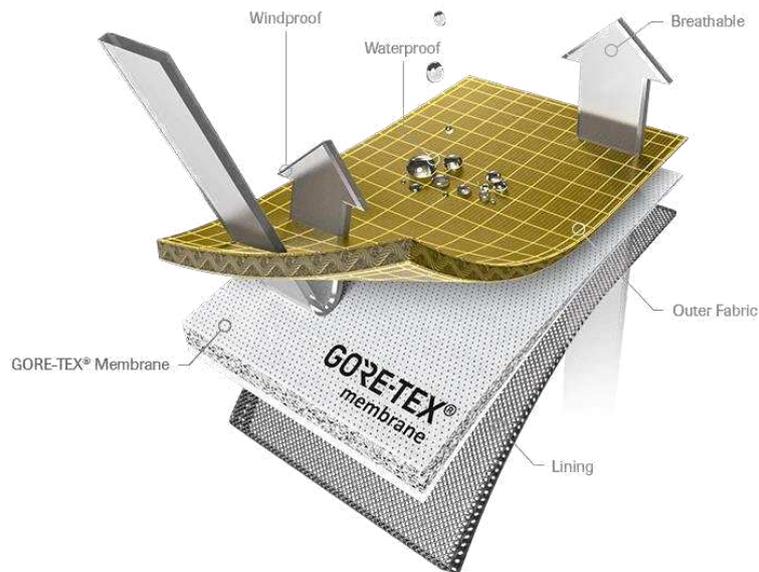


Fig.7 Esempio di Gore-Tex a tre strati

5.3 Teflon

Il Teflon è un polimero detto anche politetrafluoroetilene, composto da carbonio e fluoro, che esiste sotto forma di polvere bianca che galleggia, resistente a sostanze chimiche, difficile da degradare con solventi, non conduce elettricità e resiste a temperature molto alte, ad esempio fino ai 300°

Per quanto riguarda i contenitori alimentari, i PFAS vengono utilizzati in modo tale da prevenire l'assorbimento dei grassi, ma queste risultano pericolose poiché penetrano negli alimenti. Ancora, il loro impiego nel rivestimento dei tegami è di particolare interesse poiché, pur garantendo l'anti aderenza, possono risultare pericolosi se la cottura degli alimenti avviene ad una temperatura troppo alta: ciò potrebbe provocare la degradazione termica del PTFE, con conseguente rilascio delle sostanze tossiche laddove la superficie di cottura non sia integra. Un modo per ovviare al rilascio di tali sostanze sarebbe quello di sostituire il Teflon con altri materiali quali ferro, acciaio inox, titanio e ceramica atossica.

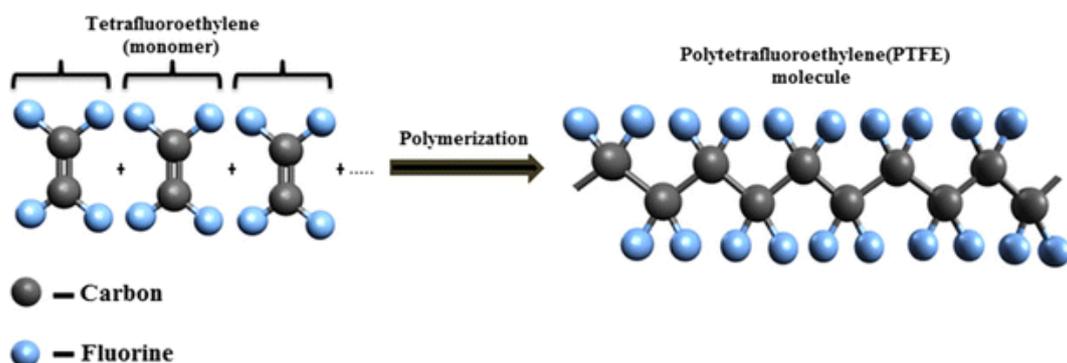


Fig.8 Struttura del tetrafluoroetilene (monomero) e del politetrafluoroetilene (polimero)

I PFAS sono considerati dei veri e propri inquinanti, proprio per la loro capacità di persistere ad alte temperature e di accumularsi nella catena alimentare; inoltre, nella loro forma anionica, che risulta essere solubile in acqua, questi possono migrare dal suolo alle acque sotterranee.

Ulteriori rilasci sono dati dallo smaltimento di prodotti cosmetici, prodotti tessili, per la casa e materiali per alimenti; le principali fonti di inquinamento derivano dagli impianti di trattamento delle acque reflue industriali e comunali, che contribuiscono nel rilascio nell'aria e nelle acque dolci tramite lo scarico di effluenti contaminati, oppure nel suolo attraverso l'applicazione di fanghi contaminati in terreni agricoli. Ancora, l'incenerimento di prodotti contenenti PFAS, lo smaltimento in discarica di rifiuti che filtrano nel suolo e raggiungono le acque sotterranee; processi di volatilizzazione, deposizione, lisciviazione e dilavamento¹¹.

6. ACCUMULO DEI PFAS

6.1 La contaminazione delle acque, del suolo e dei pesci

Il PFOS e il PFOA sono assorbiti nel tratto gastrointestinale nei mammiferi, compreso l'uomo e si distribuiscono prevalentemente nel plasma e a livello epatico; non vengono metabolizzati e sono eliminati tramite l'urina e le feci. Nella specie umana però, l'eliminazione è molto lenta a causa del fatto che subiscono un processo di riassorbimento, messo in atto da dei trasportatori che favoriscono che vengano riportati in circolo. C'è da tenere in considerazione che i PFAS sono quasi sempre presenti come miscele, a volte con composizione scarsamente definita, e spesso coesistono con altri inquinanti, portando quindi ad un'esposizione cronica e quindi bioaccumulo nell'organismo.

Queste sostanze, ed in particolare i PFAS a lunga catena, tendono a sedimentare e persistere nelle acque e nel biota e di conseguenza ciò avrà un forte impatto sugli ecosistemi e sugli organismi viventi che ci vivono.

Molti PFAS hanno una bassa tendenza ad evaporare a causa del basso livello di pressione di vapore, costante di Henry e punto di ebollizione elevato, ma alcune specie neutre quali i FOSA (perfluoroalchilsolfonamidi), FOSE (perfluoroalchilsolfonamidoetanoli), FTOH (alcol fluorotelomerici) e FTAC (fluorotelomeri acrilati) risultano volatili o semivolatili, per cui hanno la capacità di partizionarsi nell'atmosfera.

Ad esempio, è stato condotto uno studio nella Groenlandia Settentrionale¹³, tra il 2008 e il 2013, il quale, in seguito a campionamento e analisi dell'aria per l'individuazione anche di altri contaminanti come i pesticidi organoclorurati (OCP) e gli eteri di polibromurato (PBDE), ha permesso di riscontrare elevati livelli di FTOHs e i FOSA, considerati tra i precursori dei PFAS, nell'atmosfera.

Ciò comporta ad un loro successivo trasporto in molteplici ambienti, possono diffondersi nell'uomo e in altri recettori biologici pur distanti dalla fonte di emissione.

Numerosi studi hanno permesso di comprendere come l'accumulo di queste sostanze non solo dipende dalle numerosi fonti industriali e non, ma anche dalle variazioni stagionali, come ad

esempio un loro aumento è riscontrato nel periodo estivo; inoltre non sono solo i PFAS a lunga catena ad accumularsi per via della loro persistenza, ma anche i nuovi a corta catena.

Inoltre, è stato constatato come la loro presenza determina grave tossicità in specie che abitano le acque contaminate da queste sostanze, in particolare in base alle specie coinvolte, ai tipi di PFAS presenti e alla fase della vita in cui sono le varie specie viventi. Numerosi rapporti hanno infatti evidenziato la presenza dei PFAS in vari siti di acqua dolce in tutto il mondo, come nel fiume Vall in Sud Africa¹⁴, arrecando rischi alla salute in seguito ad ingestione di pesce contaminato. Questo fiume funge da serbatoio di liquami e acque reflue provenienti da fiumi secondari contaminati a causa di lavori minerari, industriali e di trattamento di acque reflue e difatti, i valori individuati di contaminanti tra cui PFBA, PFTrA e PFDA, come i PFOS risultano sovrapponibili o superiori rispetto a quello di altri paesi come Stati Uniti, Asia ed Europa.

La contaminazione ha interessato anche le acque svedesi, con accumulo di PFAS in laghi, stagni e sedimenti situati nelle vicinanze di un centro di formazione antincendio, per l'utilizzo di AFFF, cioè di schiume filmogene acquose utili per estinguere gli incendi; le loro formulazioni comprendono tensioattivi fluorurati.¹⁵

Un monitoraggio avvenuto a partire dal 2014 delle acque contaminate in Renneby, Svezia, ha accertato la diretta correlazione tra l'esposizione a tali sostanze con un aumento dei livelli di lipidi nel sangue, in particolare di colesterolo e LDL, con rischio associato di cardiopatia ischemica.¹⁶ La fonte principale di contaminazione era proprio l'uso di schiume filmogene acquose nel vicino aeroporto militare, che causavano accumulo di vari PFAS, prevalentemente PFOA e PFHxS.

L'utilizzo delle schiume acquose filmogene¹⁷ è partito sin dagli anni '70 per estinguere gli incendi nelle basi militari, negli aeroporti, nelle raffinerie di petrolio e nelle strutture di addestramento dei vigili del fuoco. Le loro formulazioni contengono tensioattivi sia idrocarburi che fluorocarburi per migliorare la diffusione di AFFF lungo le interfacce idrocarburi-acqua e aria-acqua. Il loro uso ha fatto rilevare elevate concentrazioni di sostanze poli e perfluoroalchiliche nel biota, nelle acque superficiali e nelle acque sotterranee. Più nel dettaglio, ciò che viene individuato sono i precursori dei PFAA, i quali possono avere forte affinità per i solidi del suolo e delle falde acquifere; inoltre, a causa della presenza di porzioni alchiliche anioniche, cationiche e zwitterioniche, è probabile che i precursori subiscano

processi di scambio ionico; possono inoltre accumularsi nella materia organica del suolo, specie quelli contenenti gruppi perfluorati con più di sette atomi di carbonio.

Sono stati condotti test che utilizzano il radicale ossidrilico per ossidare i precursori in carbossilati perfluorati: la perfluoroesano sulfamidico ammina, un precursore, è stata osservata in numerosi suoli altamente contaminati, inoltre la frazione di PFAS costituita da carbossilati e solfonati perfluorati era elevata, il che suggerisce che la maggior parte dei precursori contenuti nelle AFFF, una volta rilasciata nel sito dove agiscono, viene convertita in carbossilati e solfonati perfluorati, che possono generarne degli altri in seguito ad opere di bonifica delle acque sotterranee o dei solidi della falda acquifera contaminati.

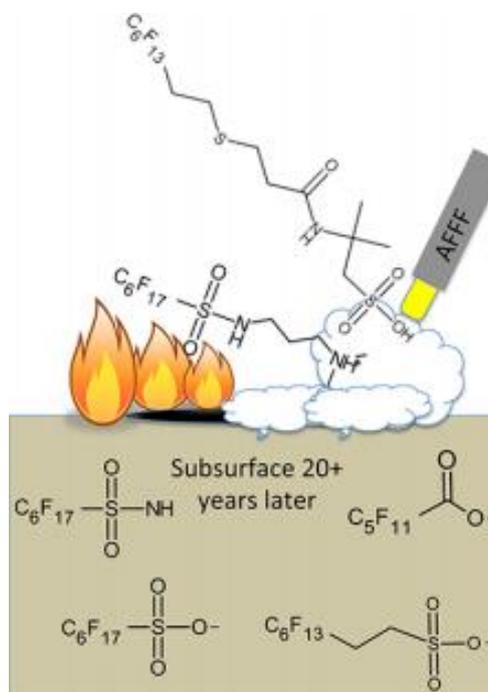


Fig.10 I composti perfluorurati negli AFFF sono estremamente persistenti, bioaccumulabili e tossici, permangono nei terreni per molti anni

Estrema importanza è data alla tossicità dei PFAS sui pesci¹⁸ a causa dei collegamenti diretti con il consumo umano e dei potenziali effetti sulla salute attraverso la biomagnificazione: sono stati condotti studi sulla trota iridea (*Oncorhynchus mykiss*) e pesce persico europeo (*Perca fluviatilis*), inoltre è stata rilevata tossicità da PFAS nelle aquile calve e nei visoni che consumavano rispettivamente salmone e carpe contaminate.

Ancora, sono stati condotti degli studi in Nord America su nove specie di anfibi¹⁹, dei quali sono state allevate le uova in 150 litri di acqua di pozzo invecchiata. Di tre specie sono state allevate le larve per seguire l'andamento della tossicità nelle varie fasi della vita: queste venivano mantenute acclimatate a 21°, soggette ad un ciclo luce buio 12:12.

La concentrazione di PFAS a cui erano esposte le acque variava da 0 a 500 mg/L o da 0 a 2000 mg/L per PFOA e PFHxS. L'unità sperimentale era costituita da una singola larva in 200 ml di soluzione di PFAS; queste erano nutrite a terra con mangimi per pesci, ma non durante gli esperimenti.

Per tutte le specie coinvolte, è risultato esserci una minor probabilità di sopravvivenza relativa ad un aumento delle concentrazioni di PFOA o PFOS, ma ciò è risultato dipendente anche dalla specie coinvolta: le rane toro sono risultate essere meno sensibili ad entrambe le sostanze, le salamandre dalla bocca piccola lo erano maggiormente, mentre le rane verdi sono risultate essere più sensibili ai PFAS rispetto ai PFOS.

Letali per tutte le specie sono risultati essere esposizioni di tali sostanze alle concentrazioni di centinaia di migliaia di parti per milione.

Nei laghi del Minnesota è stato studiato il persico trota maschio, con quantità variabili di PFAS appartenenti a tredici diverse classi, il cui più presente era il PFOA. I pesci colpiti hanno mostrato, in seguito a test su fegato²⁰ e testicolo²¹, alterazioni dose-dipendenti sull'espressione genica, sui processi di maturazione dell'RNA, sul turnover proteico. I PFAS si distribuiscono negli organi dei pesci in modo differenziale, con il seguente ordine: sangue > rene > fegato > cistifellea > altri tessuti. Ci sono infatti impatti pesanti dei PFAS nei tessuti epatici dovuto in parte al ricircolo enteroepatico.

Sono stati riscontrati livelli crescenti delle AST epatiche in relazione all'aumento delle concentrazioni di PFOS nell'animale, ma anche un aumento dell'albumina sierica, dovuta all'aumento dell'espressione dell'albumina epatica. Inoltre, è stata individuata una potenziale alterazione del sistema immunitario, in quanto un aumento dei contaminanti e in particolare dei PFOS era correlato positivamente all'aumento del lisozima, importante marcatore dell'infiammazione sistemica, che determina un aumento dell'attività del sistema immunitario innato. L'aumento dell'attività sierica del lisozima è considerato un biomarcatore fondamentale dell'immunotossicità dei PFAS.

Inoltre è stata scoperta una sotto-regolazione dell'omeostasi del colesterolo, della risposta agli amminoacidi, della migrazione cellulare e dell'organizzazione del citoscheletro; al contrario, è stata dimostrata un'accentuazione dell'efflusso di colesterolo. Ancora, un'alterazione dell'espressione enzimatica, quale del CYP1A, della caspasi 3, dell'acil-coenzima A deidrogenasi e dell'annessina A2a, CYP450, CYP3A, glutatione perossidasi e calmodulina citoscheletrica, proteina 9, glutatione perossidasi 1a e calmodulina 3 (alcune specifiche per il fegato, altre per il testicolo).

Inoltre, tra i processi biotecnologici sotto regolati sono emersi la trasmissione sinaptica, la risposta farmacologica, la risposta immunitaria innata, la risposta al 17betaestradiolo. Tutto questo suggeriva la presenza di fattori di stress che interferivano con la loro crescita e la capacità di resistere alle malattie, per cui risultavano più suscettibili alle stesse.

Le acque sotterranee possono essere considerate come la somma di tutte le falde acquifere situate sotto la superficie del suolo e costituiscono circa il 30% del contenuto mondiale di acqua dolce; sfociano in fiumi, laghi e zone umide, sono una risorsa per la fauna selvatica e le piante, sono la fonte principale per i processi industriali e per l'agricoltura. Purtroppo, contribuiscono in gran parte all'esposizione umana indiretta ai PFAS, tant'è che studi condotti hanno rivelato la presenza di questi nelle verdure e addirittura nelle uova²².

Le acque potabili sono però la fonte maggiore di inquinanti per l'uomo, poiché anche bassi livelli di PFAS possono dare a loro volta carichi elevati nel sangue nell'intera vita. È stato stimato che le riserve idriche contengono livelli decisamente superiori rispetto ai limiti fissati dalle agenzie ambientali nazionali, ma gli effetti negativi sulla salute si possono manifestare anche con la continua esposizione all'acqua potabile contenente livelli di PFAS inferiori ai 70 ppt.

Sono necessari dei campionamenti delle acque per determinare la presenza di tali contaminanti, ed è per questo motivo che vengono utilizzati metodi di rilevamento altamente sensibili come la cromatografia liquida o spettrometria di massa o HPLC accoppiata a quadrupolo a tempo di volo elevato MS con risoluzione.²³

6.2 La contaminazione da PFAS in Veneto

Più vicino a noi, è stato studiato il caso delle acque contaminate del Veneto, con particolare attenzione alle acque del bacino Agno- Fratta- Gorzone, da cui pescano gli acquedotti che raggiungono i comuni più contaminati, nelle quali sono stati trovati elevati livelli di queste sostanze nel 2006. È la prima investigazione epidemiologica condotta in Italia sulla popolazione che vive in aree contaminate dai PFAS presenti nelle acque potabili. Da questi studi sono emerse delle relazioni tra l'esposizione a queste sostanze e il tasso di mortalità, diabete, malattie cerebrovascolari, infarto del miocardio, Parkinson e Alzheimer, come carcinoma mammario e cancro al rene.²⁴

Nel Gennaio del 2014, a causa proprio dell'individuazione di contaminanti nelle acque potabili mediante l'ARPAV²⁵ (Regional Agency for Environmental Protection and Prevention), la quale ha programmato monitoraggi di screening delle acque interne del Veneto, sia sotterranee che superficiali (Retrone-Bacchiglione, Acquetta- Fratta- Gorzone, Brendola- Guà-Frassine-Santa Caterina), il Governo Italiano ha incaricato l'ISS (Istituto Superiore di Sanità) di definire il massimo livello di PFAS nell'acqua potabile al fine di proteggere le persone da eventuali rischi sulla salute, valore non ancora definito fino a quel momento in Italia come nel resto dell'Europa.

I livelli indicati dall'ISS furono i seguenti: PFOS $\leq 30\text{ng/l}$, PFOA $\leq 500\text{ng/l}$, altri PFAS $\leq 500\text{ng/l}$. Per la conduzione dello studio sono stati selezionati comuni che avessero almeno uno dei tre valori dei contaminanti superiore al limite, rilevati grazie al monitoraggio del Sistema Informativo Regionale sull'acqua potabile: alcuni di essi hanno superato il limite solo per PFOS, altri sia per PFOS che PFOA, altri anche per i PFAS, tra i quali acido perfluorobutirrico (PFBA), acido perfluorobutansolfonato (PFBS), acido perfluorododecanoico (PFDoA), acido perfluoroesanoico (PFHxA), perfluoroesanosolfonato (PFHxS), acido perfluorononanoico (PFNA), acido perfluoropentanoico (PFPeA) e acido perfluoroundecanoico (PFUnA).

Dalle evidenze scientifiche in seguito a questo studio, i PFAS sono stati considerati come responsabili dello sviluppo di effetti neurotossici, come causa di compromissione del comportamento e delle funzioni cognitive; inoltre fungono da interferenti ormonali in quanto

si legano all'albumina, proteina di trasporto che dovrebbe legare e mobilitare gli ormoni, impedendo il legame degli stessi.

Le aree contaminate individuate comprendevano ventiquattro comuni: in queste aree la percentuale dei fumatori era più o meno analoga a quella dell'incontaminato, così come le condizioni socio-economiche. In entrambi i sessi il rischio di mortalità, espresso come risk ratio (RR), è risultato aumentato (1,19 e 1,21, rispettivamente in maschi e femmine), diabete (1,21 e 1,48), malattie cerebrovascolari (1,34 e 1,29), infarto del miocardio (1,22 e 1,24), malattia di Alzheimer (1,33 e 1,35). Nelle donne inoltre sono stati individuati parametri statisticamente significativi per quanto riguarda il cancro al rene (1,32), cancro al seno (1,11) e morbo di Parkinson (1,35).

Table 1 Number of deaths (Deaths), standard mortality rates (SMRate) and relative standard errors (SE) for PFAS contaminated and uncontaminated municipality areas in males in the period 1980–2013. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals are also reported. Statistically significant RR are evidenced in bold

Mortality causes	Contaminated area			Uncontaminated area			
	Deaths	SMRate	SE	Deaths	SMRate	SE	RR
All causes	21149	1201.57	8.28	73745	1007.45	3.72	1.19 (1.17–1.21)
Liver cancer	242	16.68	0.88	1132	15.31	0.46	0.89 (0.78–1.03)
Kidney cancer	155	8.69	0.70	602	8.09	0.33	1.07 (0.90–1.28)
Bladder cancer	225	12.96	0.87	830	11.54	0.40	1.12 (0.97–1.30)
Pancreatic cancer	361	20.55	1.08	1355	18.48	0.50	1.11 (0.99–1.25)
Leukemia	210	11.71	0.81	749	10.11	0.37	1.16 (0.99–1.35)
Non-Hodgkin's lymphoma	155	8.81	0.71	610	8.24	0.34	1.07 (0.90–1.28)
Breast cancer	4	0.22	0.11	18	0.24	0.06	0.89 (0.30–2.65)
Prostate cancer	401	23.46	1.17	1654	23.47	0.58	1.00 (0.90–1.12)
Testicular cancer	8	0.44	0.16	19	0.24	0.05	1.86 (0.81–4.27)
Diabetes	292	0.98	0.98	1002	13.83	0.44	1.21 (1.06–1.38)
Cerebrovascular disease	1871	2.51	2.51	5776	80.97	1.07	1.34 (1.27–1.41)
Myocardial infarction	1900	2.48	2.48	6478	88.43	1.10	1.22 (1.16–1.28)
Alzheimer's disease	89	0.55	0.55	274	3.91	0.24	1.33 (1.05–1.70)
Parkinson's disease	88	0.55	0.55	307	4.39	0.25	1.18 (0.93–1.50)

Table 2 Number of deaths (Deaths), standard mortality rates (SMRate) and relative standard errors (SE) for the PFAS contaminated and uncontaminated municipality areas in females in the period 1980–2013. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals are also reported. Statistically significant RR are evidenced in bold

Mortality causes	Contaminated area			Uncontaminated area			
	Deaths	SMRate	SE	Deaths	SMRate	SE	RR
All causes	20692	1040.54	7.24	69327	826.31	3.72	1.21 (1.19–1.23)
Liver cancer	95	4.82	0.50	412	5.16	0.46	0.93 (0.75–1.17)
Kidney cancer	103	5.24	0.52	316	3.96	0.33	1.32 (1.06–1.65)
Bladder cancer	57	2.88	0.38	199	2.50	0.40	1.15 (0.86–1.55)
Pancreatic cancer	302	15.33	0.88	1235	15.48	0.50	0.99 (0.87–1.12)
Leukemia	166	8.36	0.65	609	7.47	0.37	1.12 (0.94–1.33)
Non-Hodgkin's lymphoma	113	5.75	0.54	528	6.56	0.34	0.88 (0.71–1.07)
Breast cancer	809	40.87	1.44	3013	36.90	0.06	1.11 (1.02–1.20)
Ovarian cancer	201	10.24	0.72	771	9.49	0.58	1.08 (0.92–1.26)
Diabetes	595	29.98	1.23	1620	20.29	0.44	1.48 (1.34–1.62)
Cerebrovascular disease	2721	136.91	2.63	8508	106.33	1.07	1.29 (1.23–1.34)
Myocardial infarction	1458	73.50	1.93	4733	59.27	1.10	1.24 (1.17–1.32)
Alzheimer's disease	178	8.96	0.67	527	6.61	0.24	1.35 (1.14–1.61)
Parkinson's disease	115	5.77	0.54	340	4.27	0.25	1.35 (1.09–1.67)

Table 3 Number of deaths (Deaths), standard mortality rates (SMRate) and relative standard errors (SE) for the PFAS contaminated and uncontaminated municipality areas in the total population (males and females) in the period 1980–2013. Relative risk (RR) and 95% confidence intervals are also reported. Statistically significant RR are evidenced in bold

Mortality causes	Contaminated area			Uncontaminated area			RR
	Deaths	SMRate	SE	Deaths	SMRate	SE	
All causes	41841	1032.55	5.06	143072	932.56	2.47	1.11 (1.10–1.12)
Liver cancer	337	8.43	0.46	1544	10.07	0.26	0.84 (0.74–0.94)
Kidney cancer	258	6.39	0.40	918	5.96	0.20	1.07 (0.93–1.23)
Bladder cancer	282	7.15	0.43	1029	6.88	0.21	1.04 (0.91–1.19)
Pancreatic cancer	663	16.52	0.64	2590	16.93	0.33	0.98 (0.90–1.06)
Leukemia	376	9.24	0.48	1358	8.74	0.24	1.06 (0.94–1.19)
Non-Hodgkin's lymphoma	268	6.69	0.41	1138	7.38	0.22	0.91 (0.79–1.04)
Breast cancer	813	19.68	0.69	3031	19.15	0.35	1.03 (0.95–1.11)
Diabetes	887	21.76	0.73	2622	17.17	0.34	1.27 (1.17–1.37)
Cerebrovascular disease	4592	113.51	1.68	14284	94.05	0.79	1.21 (1.17–1.25)
Myocardial infarction	3358	83.23	1.44	11211	73.38	0.69	1.13 (1.09–1.18)
Alzheimer's disease	267	6.59	0.40	801	5.30	0.19	1.24 (1.08–1.43)
Parkinson's disease	203	5.05	0.35	647	4.33	0.17	1.17 (1.00–1.37)

Tab.2 Tabelle (1-2-3) riassuntive del rischio di mortalità associato a diverse patologie per individui viventi in aree contaminante e non contaminate

Il limite dello studio è che sono stati presi in considerazione unicamente gli abitanti serviti dall'acqua pubblica, non sono stati quindi considerati i pozzi privati, né la possibile tossicità indotta dall'assunzione alimentare, principalmente di carne e pesce, ma anche latticini, frutta e verdura²⁶, o indirettamente da imballaggi alimentare come involucri di cartone, carta e tazze. Questo studio è però stato un campanello d'allarme che ha permesso di continuare a monitorare la presenza dei PFAS nelle acque, per evitare ulteriori esposizioni a tali sostanze. Come si evince, vari studi hanno evidenziato che la problematica della contaminazione dai PFAS è una questione globale, che coinvolge molti paesi Europei ed extraeuropei.

7. Accumulo dei contaminanti nei vegetali

Importante è tenere in considerazione il fatto che l'utilizzo di acque contaminate per irrigare i campi o assetare il pollame possa comportare l'accumulo di sostanze contaminanti nelle verdure o nelle uova. Uno studio recente condotto in Corea del Sud nel periodo 2013-2017, ha riscontrato PFOS e PFOA in sei diverse colture commestibili, tra cui cavolo bianco, cipolle verdi, prezzemolo, lattuga, prugne e riso²⁷, di cui quest'ultimo è stato identificato come la principale fonte.

Allo stesso modo, anche l'applicazione di biosolidi, cioè di fanghi prodotti da impianti di depurazione per arricchire il terreno, oppure fertilizzanti per scopi agricoli, può avere impatto diretto sulle fonti alimentari.

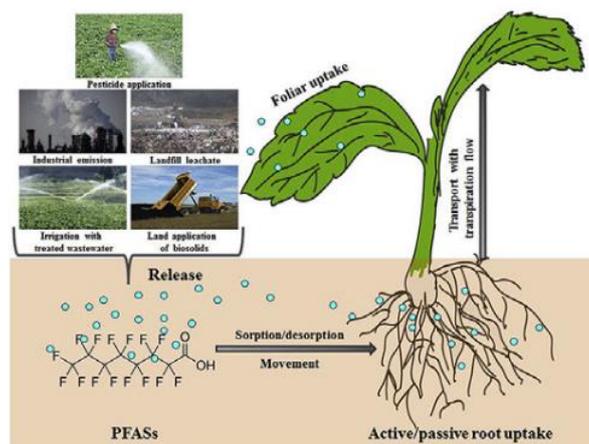


Fig.11 Accumulo dei contaminanti nei vegetali

Nel 2009 è stata condotta la prima ricerca di queste sostanze nei cereali²⁸, come avena, grano primaverile, patate, mais e piante perenni, in cui è risultato un accumulo prevalente di PFOA rispetto ai PFOS, e il loro accumulo aumenta con l'aumentare delle concentrazioni di inquinanti nel suolo, e con livelli maggiori nelle parti verdi rispetto al cereale. Quindi, stabilito che la concentrazione di PFAS che si accumula nel cereale è proporzionale al quantitativo presente nel terreno, è noto che le differenze dei livelli di accumulo nelle piante dipendono dalla lunghezza della catena, ovvero quelli a catena più lunga hanno tassi di accumulo minori, e dipende dai gruppi funzionali associati; ancora, la paglia ne accumula

molti di più rispetto ai chicchi. Nelle radici, si accumulano prevalentemente i PFAS a catena lunga, quelli a catena corta vengono più facilmente assorbiti e traslocati dalle proteine di trasporto.^{29,30} Numerosi studi convergono sul fatto che il mais abbia tendenza ad accumulare elevati livelli di composti fluorurati a catena corta come PFBA e PFPeA nelle parti verdi rispetto al grano, mentre la paglia di frumento accumula più PFOA rispetto alla paglia di mais; i chicchi di grano e derivati possono essere una fonte diretta di PFBA per gli esseri umani maggiore rispetto al mais.

Questi cereali sono veicolo di diffusione dei vari PFAS, mentre il loro utilizzo nell'alimentazione animale può contaminare la catena alimentare.

Per quanto riguarda frutta e verdura, un report pubblicato nel 2009³¹ ha messo in correlazione l'accumulo di PFOA e PFOS in buccia e polpa di alcuni di questi tra cui patate, carote e cetriolo in terreno trattato con fanghi di depurazione contaminati. I germogli sono risultati essere i maggior siti di accumulo; fortunatamente le parti commestibili ne risultarono meno contaminate, tra queste la carota risulta la più ricca, sia nella buccia, che all'interno.

Le sostanze chimiche possono viaggiare attraverso la corteccia radicale tramite l'apoplasto (spazio extracellulare) o il simplasto (spazio intracellulare), fino a raggiungere la striscia caspariana sull'endoderma, per poi superare la membrana cellulare. Le sostanze neutre e idrofobe possono superarla facilmente, mentre quelle idrofile e/o ionizzate potrebbero superarla tramite canali anionici o le acquaporine. Una volta superata la banda del Caspary a livello radicale, i PFAS entrano nello xilema e si spostano verso l'alto nelle altre strutture vegetali secondo il flusso di traspirazione.³²

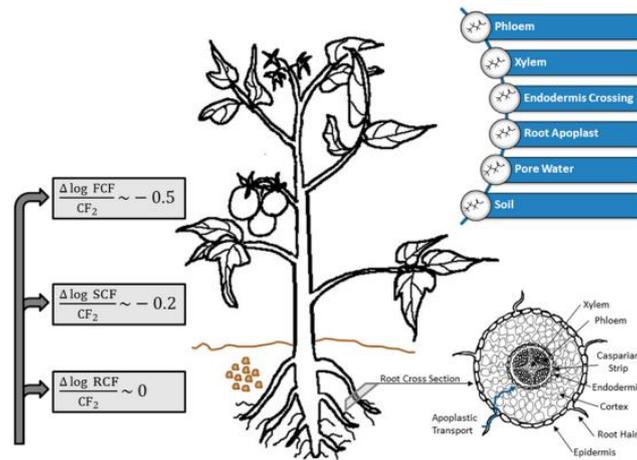


Fig.12 Modello concettuale dell'assorbimento del perfluorocarbossilato in una pianta di pomodoro; i valori espressi di lato esprimono la variazione del fattore di bioaccumulo logaritmico

8. STUDI IN VIVO E IN VITRO

8.1 Studi in vitro

Numerosi studi in vitro hanno messo in evidenza l'incidenza dei PFAS e PFOS sulla funzionalità tiroidea ed epatica. L'esposizione delle cellule tiroidee da 1 a 100 mM a tali sostanze ha messo in evidenza come queste hanno influito negativamente sull'accumulo di ioduro da parte dei tiroцити, ma è risultato inibito anche l'assorbimento dello ione ioduro mediante il trasportatore, riducendo la concentrazione intracellulare dello stesso³³. Questo può avere un impatto rilevante nei soggetti suscettibili ed esposti accidentalmente a livelli alti di contaminanti.

I PFOS e PFOA si presuppone entrino nelle cellule tiroidee tramite diffusione passiva a gradiente di concentrazione.

Alle concentrazioni di 10⁵ nM i PFAS e PFOA hanno la capacità di inibire la proliferazione cellulare, con aumento dell'apoptosi, con elevata percentuale di morte delle cellule FRTL-5, una linea differenziata di cellule tiroidee di ratto³⁴. Effetti dannosi si potrebbero verificare anche ad esposizione prolungata ai contaminanti, seppur a basse concentrazioni.

Gli effetti di disturbo sulla tiroide sono rappresentati principalmente dalla diminuzione dei livelli sierici di tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), senza che TSH aumenti.

Studi in vivo su cellule epatiche hanno messo in evidenza la tossicità dei PFAS con il conseguente aumento dello stress ossidativo, quello dell'autofagia e i livelli di colesterolo/acidi biliari. Tutti i PFAS, ad eccezione di PFDoA, hanno aumentato i ROS; inoltre è stata notata un conseguente innalzamento dell'espressione di Bax, caspasi-3 e LC3-II; da ciò è stata dedotta che l'autofagia dipendente dai ROS potrebbe essere la causa dell'apoptosi indotta da PFOS nelle cellule L-02.³⁵ Ancora, tutti PFAS inducono un aumento dei trigliceridi, con inibizione dell'espressione genica del colesterolo e riduzione della sintesi degli acidi biliari, dovuta ad una diminuzione dell'enzima CYP7A1, chiave nel passaggio della sintesi di acidi biliari dal colesterolo.

L'attenzione è stata rivolta anche ai neuroni e astrociti ippocampali primari dei ratti, i quali sono stati esposti ai PFOS, con conseguente squilibrio redox, aumento dell'apoptosi e autofagia anormale, ma anche un'alterazione delle concentrazioni di glutammato e

glutammina³⁶. Rilevante risulta anche l'alterazione dell'omeostasi del calcio, e la sovra-regolazione del recettore PPAR gamma e inibizione della corrente del GABA in modo antagonista non competitivo, con conseguente ipereccitazione.³⁷

Sono stati condotti studi che hanno permesso di mettere in risalto l'incidenza sull'apparato riproduttivo di 0-100 µg/ml di PFOA su testicoli di ratto fetale e segmenti di tubulo seminifero di ratto adulto, con conseguente esito di ridotti livelli di cAMP, progesterone, testosterone e di StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein), ridotto numero di cellule diploidi, proliferative, meiotiche e in fase G2/M. Non è stato riscontrato nessun effetto invece sulle cellule del Sertoli fetali, proliferanti o del ratto adulto.³⁸

L'esposizione al PFOA per 24 ore in vitro ha inibito la steroidogenesi testicolare nel feto di ratto. Interruzioni dei livelli ormonali possono portare criptorchidismo, ovvero la mancata discesa di uno o di entrambi i testicoli nella borsa scrotale, ipospadia, cioè un'alterazione dell'uretra, breve distanza anogenitale, micropene e diminuzione del numero degli spermatozoi.

8.2 Studi in vivo

Negli studi condotti su animali i tossicologi hanno osservato che alte concentrazioni di PFOA e PFOS possono causare cancro, ritardi nello sviluppo fisico, alterazione endocrine e mortalità neonatale.

I principali studi in vivo sono stati condotti su topi e ratti, dai quali è risultato un collegamento tra l'esposizione ai PFOS e l'alterazione del metabolismo dei lipidi epatici, una sovra espressione di sedici glicoproteine, associate alla degranulazione dei neutrofilo, alle risposte cellulari allo stress e all'elaborazione delle proteine nel reticolo endoplasmatico. Gli inquinanti in questione hanno elevata capacità di accumulo nel fegato dei topi, ma anche in polmoni, reni, milza, cuore e cervello.

Una sovra regolazione della ceramide e della lisofosfatidilcolina potrebbero portare ad apoptosi delle cellule epatiche, mentre una diminuzione dei contenuti dei trigliceridi nel fegato può comportare un apporto di energia insufficiente e danni morfologici al fegato.

Inoltre, l'esposizione alimentare dei ratti a 20 o 100 ppm di PFOS per sette giorni ha causato un aumento del peso del fegato, una diminuzione del colesterolo plasmatico, dell'alanina aminotransferasi e dei trigliceridi, un aumento della concentrazione epatocellulare citosolica di CYP450, un aumento dell'attività dell'acilCoA ossidasi, di CYP4A, CYP2B e CYP3A ed un aumento dell'indice proliferativo epatico e una diminuzione dell'indice apoptotico epatico. Un'esposizione di 5mg/kg di peso corporeo al giorno per ventotto giorni ha causato un aumento della funzionalità epatica (GGT, ALT, AST e ALP) e renale (urea e creatinina), un aumento della perossidazione lipidica e della citochina pro infiammatoria IL-1beta nel fegato e nei reni, con diminuzione della IL-10.³⁹

Per quanto riguarda la tiroide, è stata riscontrata una diminuzione dose dipendente dell'ormone tiroideo nelle madri e nella prole, mentre il TSH, il peso, l'istologia e l'espressione dei geni marcatori della ghiandola tiroidea non erano influenzati.

La neurotossicità⁴⁰ è testimoniata dalla down regulation del gene GAP-43 e CaMKII, attraverso le vie PKC mediate dai recettori NMDA nei topi dopo l'esposizione neonatale, insieme ad un significativo deterioramento della memoria nei topi adulti.

Numerosi test cellulari su preadipociti di topo e umani hanno dimostrato che i PFAS hanno un potenziale aumento della produzione di lipidi; inoltre, l'esposizione di femmine di topo gravide ad alte dosi di PFOA ha indotto obesità nella prole femminile, un risultato che ha poi corroborato il nesso anche tra le donne danesi in seguito a esposizione in utero ai PFOA. Da questo studio è infatti emersa la netta correlazione e il conseguente aumento di peso, aumento della circonferenza alla vita nella prole femminile all'età di 20 anni.⁴¹

Ci sono diversi meccanismi attraverso i quali il PFOA può interferire col peso della prole se esposta in gravidanza, tra cui una ridotta sintesi degli estrogeni oppure tramite interazione con i recettori attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR alfa e PPAR gamma). Anche gli ormoni tiroidei potrebbero svolgere un ruolo cardine come vedremo successivamente, in quanto i contaminanti possono aumentare il rischio di malattie della tiroide, che colpiscono le donne più frequentemente rispetto agli uomini.

Sono state segnalate malformazioni ossee fetali nei roditori con esposizione prenatale ai PFOS, i quali tendevano a depositarsi rapidamente nel tessuto osseo. L'esposizione anche durante l'allattamento è importante, con conseguente accumulo specialmente in ossa lunghe e riduzione della densità ossea.⁴²

Il PFOA mostra un'affinità piuttosto elevata per l'idrossiapatite.⁴³

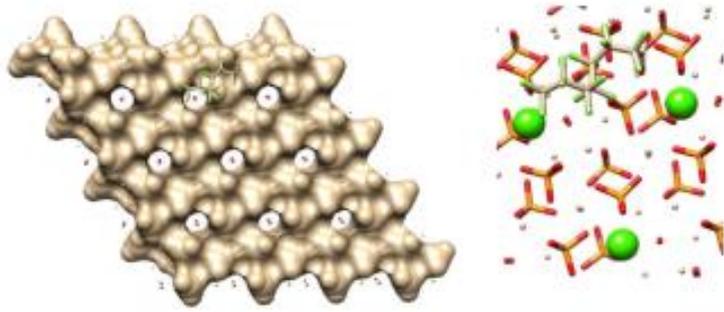


Fig.13 Simulazione del PFOA alla struttura tridimensionale (sinistra) e molecolare (destra) dell'idrossiapatite; il modello mostra il legame probabile del PFOA all'interno dei pori tra i cristalli, circondato da atomi di ossigeno (verde)

Gli esami macroscopici e scheletrici hanno rilevato un aumento significativo nell'incidenza della palatoschisi, sternebre difettosa, ovvero un difetto della saldatura e fusione dello sterno, ingrandimento dell'atrio destro e difetti del setto ventricolare, soprattutto nei feti esposti ai massimi livelli di PFOS.⁴⁴

Recentemente sono stati condotti studi su esemplari di *Stenella Striata*⁴⁵ (*Stenella coeruleoalba*) spiaggiati sulle coste della Toscana: nel 2020-2021 venivano condotte le necropsie su quattro tipi di tessuto, cioè fegato, sangue, muscolo e cervello su esemplari di diverse età.

Gli estratti dei campioni sono stati analizzati con la tecnica della cromatografia liquida accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione, alla ricerca di 18 tipi di PFAS. Dai risultati ottenuti da questi campionamenti si può attestare una capacità di questi composti di attraversare la membrana encefalica. Inoltre, maggiori quantitativi di PFAS e PFCA si sono accumulati nei cetacei con peso minore rispetto a quelli negli individui più anziani, probabilmente dovuto al trasferimento dei PFAS dalla madre alla prole attraverso il latte materno, come attestato da molti altri studi.

9. Effetti dei PFAS sull'uomo

Evidenze oggi disponibili correlano l'esposizione a composti perfluoroalchilici (che può avvenire tramite acqua, cibo⁴⁶, polveri domestiche) a diverse patologie: ipercolesterolemia, colite ulcerosa, malattie tiroidee, cancro del testicolo, della prostata, del rene, linfoma non-Hodgkin, ipertensione in gravidanza, diabete. Si è notata inoltre un'associazione con patologie cardiovascolari, come arteriosclerosi, ischemie cerebrali e cardiache. Questi composti si legano alle proteine plasmatiche, e si accumulano principalmente nel fegato e nel rene. In virtù della grande stabilità chimica, la loro emivita nell'organismo umano è di 3,5 anni (l'emivita stimata dei PFOS è di circa 5 anni, mentre i PFOA hanno emivita compresa tra i 2 e 4 anni).

Emivita di alcuni PFAS nel siero/plasma ⁴⁷			
PFBA (C ₄)	PFBS(C ₄)	PFOA(C ₈)	PFOS(C ₈)
3 giorni	30 giorni	2,3/3,8 anni	5,4 anni

Tab.3 Esempio di emivita di alcuni PFAS

9.1 Sistema lipidico

Dal 2010 ad oggi sono stati condotti vari studi sugli effetti dei PFAS sull'uomo: in uno studio condotto su partecipanti minori di 18 anni⁴⁸, è stato scoperto che PFOS e PFAS sierici erano correlati a elevati livelli di colesterolo totale e LDL, indipendentemente da età, sesso, etnia, indice di massa corporea, attività fisica, stato sociale o livelli sierici di cotinina, mentre nessuna dimostrazione in merito ai livelli di trigliceridi e HDL.

Tramite estrazione automatizzata in fase solida accoppiata a cromatografia liquida ad alte prestazioni con diluizione isotopica e spettrometria di massa su campioni di sangue, è stato rilevato nel siero PFOA e PFOS in oltre il 98% dei partecipanti.

Studi pregressi hanno dimostrato che il PFOA ha un'emivita di concentrazione dipendente di

2,9 anni a livelli sierici più alti e di 8,5 anni a livelli più bassi, suggerendo che a livelli sierici inferiori, i PFAS persistono nel corpo per un periodo di tempo più lungo.

Altri studi si sono invece concentrati sulla correlazione tra PFAS e ormone tiroideo, ormoni sessuali e lo sviluppo fetale.

9.2 Ormoni tiroidei

Molte analisi hanno dato risultati che dimostrano associazioni negative tra PFOS e testosterone, testosterone libero (FT), indice androgeni liberi (FAI) e ai rapporti T/LH, FAI/LH E FT/LH.

Inoltre durante l'adolescenza questi contaminanti potrebbero comportare un aumento del TSH tra i maschi e una diminuzione del TSH nelle femmine.⁴⁹

Infatti, c'è una probabile correlazione tra le concentrazioni dei PFAS e patologie a carico della tiroide, con conseguente ipotiroidismo negli uomini e ipertiroidismo nelle donne, anche se l'attenzione è ricaduta su esiti ipotiroidei nelle donne in seguito alla presenza di anticorpi anti-perossidasi circolanti. Gli autoanticorpi tiroidei sono correlati con varie tipologie di PFAS, tra cui PFOA e PFHxS; ciò merita attenzione perché, non solo possono insorgere patologie a carico della tiroide, come già accennato, ma una stimolazione della stessa all'inizio e durante la gravidanza può essere associata a diversi esiti materni e fetali.

9.3 Sistema immunitario

Alti livelli di PFAS inducono una riduzione della risposta immunitaria.

Molteplici studi hanno messo in evidenza come le concentrazioni di anticorpi della difterite diminuivano all'aumentare della concentrazione dei PFAS. Sono stati individuati risultati statisticamente significativi per bambini dai 7 ai 13 anni.⁵⁰

In particolare le associazioni erano tali per il perfluorodecanoato (PFDA) a 7 anni e per il perfluorooctanoico (PFOA) a 13 anni. Inoltre, è stato dimostrato che il raddoppio dell'esposizione ai PFAS comporta perdite della concentrazione di anticorpi per la difterite per il 10-30%. Poche sono state invece le associazioni per gli anticorpi antitetano, ma hanno

dimostrato associazioni negative.

Un aumento della concentrazione dei composti perfluorurati nel siero infantile, specialmente dei PFOA, induce una down regulation della risposta a carico della proteina C reattiva, importante marcatore dello stato infiammatorio.⁵¹

Non solo nei bambini, ma anche negli adulti, l'esposizione al PFOA dovuta ad ingestione di acqua potabile ha fatto riscontrare concentrazioni sieriche minori di IgA e IgE; inoltre, un ridotto numero anticorpale dopo la vaccinazione antinfluenzale è stata riscontrata in soggetti più esposti.⁵²

In adolescenti esposti a concentrazioni maggiori di PFOS sono stati individuati minori livelli di anticorpi in casi di vaccinazioni per la rosolia e la parotite.⁵³

9.4 Sistema renale

Un'esposizione prolungata ai PFAS può comportare un'alterazione della funzionalità renale ed una ridotta capacità di filtrazione glomerulare⁵⁴, in particolare a causa di PFNA, PFHxS e PFDeA con eGFR(estimated glomerular filtration rate).

Il marcatore che indica il corretto funzionamento del rene è l'acido urico: elevate concentrazioni di sostanze perfluoroalchiliche, andrebbero ad inficiare negativamente sulla capacità di filtrazione, impedendo all'acido urico di essere eliminato e quindi si accumula. Sono stati individuati come responsabili dell'iperuricemia alcuni isomeri ramificati del PFOA.⁵⁵

Inoltre, è stato dimostrato un aumento dell'incidenza di cancro al rene.

9.5 Sistema epatico

Come già detto, non necessariamente le quantità di contaminanti devono essere alte per recare danni agli organi: infatti, un'esposizione prolungata ai PFAS, seppur a basse concentrazioni, induce alterazione della funzionalità del fegato, tra cui un aumento dell'attività di enzimi quali ALT, ALP e GGT⁵⁶; sono stati anche evidenziati valori anomali della prealbumina, cioè di una proteina che è prevalentemente prodotta a livello del fegato.

Un rischio di fibrosi epatica lieve o moderata è associato a elevate concentrazioni di PFHxS⁵⁷; quest'ultimo e il PFOA possono causare steatoepatite non alcolica.

I PFAS a lunga catena favoriscono un aumento dell'infiltrato del grasso epatocitario, ma comportano anche un'induzione dell'apoptosi e della via del CYP450.

Possono indurre steatosi epatica, che a lungo andare potrebbe promuovere il cancro epatico.

Potrebbe esserci interruzione del metabolismo epatico, con conseguente aumento della ricaptazione degli acidi biliari ed accumulo dei grassi nel fegato.

9.6 Fertilità femminile

È dimostrato che le donne mestruate hanno in genere meno livelli di PFAS rispetto alle donne in menopausa o che assumono contraccettivi oppure rispetto agli uomini, in quanto le mestruazioni sono considerate come via di eliminazione di tali sostanze.⁵⁸

C'è un'associazione dimostrata tra livelli di PFOS, PFOA, PFNA e PFHxS e la probabilità di avere cicli mestruali irregolari e lunghi, in particolare a causa dei primi due.⁵⁹

Lo stesso si è manifestato su topi femmine esposti ai PFOS, i quali hanno mostrato una diminuzione del numero di follicoli preovulatori ed un aumento dei follicoli atresici, ovvero che non raggiungono maturazione, mentre permanevano pochi follicoli antrali tardivi sani e corpo luteo. Questo probabilmente è dovuto alla riduzione, a causa del contaminante, degli estrogeni. Il tutto suggerisce quindi una compromissione dell'ovulazione⁶⁰ in seguito ad esposizione cronica ai PFOS.

La sintesi degli estrogeni potrebbe essere interrotta dai PFAS, che hanno come target l'enzima aromatasi. L'aromatasi è un enzima cardine nella conversione degli androgeni verso gli estrogeni, e favorisce il mantenimento dell'equilibrio ormonale; la sua attività è concentrata negli organi riproduttivi, quindi gonadi, ovaie, testicolo, placenta, ma anche nel fegato, tessuto adiposo, in alcune aree cerebrali, intestino e pelle.

Nello studio condotto da Gorrochategui e colleghi, sono stati individuati come potenti inibitori dell'enzima i PFAS a catena più lunga, tra i quali il PFOA e il PFOS, ma anche il PFHxS e il PFBS esercitano il loro effetto inibitorio seppur a basse concentrazioni, impedendo la conversione da testosterone in beta-estradiolo, nella linea cellulare di

coriocarcinoma placentare umano⁶¹. Ciò spiegherebbe la carenza dell'ormone in seguito ad esposizione prolungata a queste sostanze.

In secondo luogo, è stata osservata una diminuzione del livello di espressione genica dell'uridina difosfato, della glucuronosiltransferasi nel polmone e nel fegato di feti di topo, suggerendo un'interruzione del metabolismo degli estrogeni da parte dei PFAS.⁶²

Associazioni positive tra esposizione a PFOA e PFHxS con probabilità di subire un aborto tra la dodicesima e la ventiduesima settimana di gravidanza sono evidenziate in uno studio condotto nel 2015.⁶³

9.7 Fertilità maschile

Il tutto non è limitato alla figura femminile, ma anche l'uomo può esserne colpito; anzi, spesso vengono individuati concentrazioni di PFAS maggiori negli uomini rispetto a quelli individuati nelle donne. In queste ultime, infatti, il ciclo mestruale risulta importante perché, attraverso la perdita di sangue, si favorisce l'escrezione dei contaminanti accumulati.⁶⁴

I PFAS hanno un effetto nocivo sulla qualità degli spermatozoi⁶⁵. Uno studio condotto su 212 giovani di età compresa tra i 18 e i 20 anni, ha permesso di osservare come l'elevata concentrazione dei PFAS nel plasma nel liquido seminale fosse correlata ad una riduzione del numero di spermatozoi fecondanti, del volume testicolare, della lunghezza del pene e della distanza ano-genitale.⁶⁶

Osservazioni recenti hanno permesso di intuire come la modifica della motilità degli spermatozoi avvenisse tramite troncamento della loro membrana plasmatica; ciò faceva aumentare di tre volte il numero di quelli non mobili. Il PFOA si accumula all'interno del doppio strato lipidico della membrana plasmatica degli spermatozoi, alterando la fluidità e il potenziale elettrochimico, quindi anche il consumo dell'ossigeno. Questo è ulteriormente supportato dal trattamento con beta-ciclodestrina, sostanza che agisce sequestrando il contenuto di PFOA, e ciò favorisce il ripristino delle proprietà biochimiche e di motilità cellulare. Molto probabilmente i PFAS inducono un aumento dello stress ossidativo⁶⁷, dovuto alla produzione di specie radicaliche, le quali possono causare danni al DNA e disfunzione mitocondriale durante la spermatogenesi.

9.8 Trasferimento madre-feto

Moltissime evidenze confermano che, il passaggio dei PFAS tra madre e feto avviene tramite la placenta ed il cordone ombelicale.

Sono stati analizzati tessuti embrionali fetali del primo trimestre, a partire da cuore, fegato, polmone, midollo spinale e placenta, ottenuti da successive interruzioni di gravidanza per motivi diversi da anomalie fetali. Altri tessuti invece sono stati prelevati dal secondo e terzo trimestre in seguito a gravidanze che hanno provocato morte fetale intrauterina; sono stati raccolti 225 organi fetali umani.⁶⁸

Questo studio dimostra come, attraverso la placenta, le sostanze perfluoroalchiliche raggiungano gli organi fetali: tra le sostanze più rilevate, compaiono i PFOS, PFOA e PFNA. Tra questi ultimi, i PFAS sono stati rilevati maggiormente in fegato e polmoni, seguiti poi da tessuto adiposo, cuore e sistema nervoso centrale. Un elevato carico di PFAS a cui viene esposta la madre, suggerisce quindi un elevato carico fetale, che però non risulta lineare con l'andamento della gravidanza: infatti, in alcuni casi sono stati individuati elevati livelli di contaminanti nel secondo trimestre rispetto al primo e al terzo. Invece, il carico di PFOS, PFOA e PFNA è aumentato nel corso della gravidanza e ciò ne conferma il bioaccumulo. Un lavoro simile su animali da laboratorio quali topi e ratti è di difficile compimento, in quanto gli organi risultano di dimensioni molto ridotte, ma anche a causa della differente capacità di eliminazione del contaminante, che risulta in questi ultimi casi più rapida rispetto all'uomo.

Durante l'allattamento⁶⁹ invece, i livelli di PFAA nella madre diminuiscono, in quanto questo rappresenta una via di escrezione; al contrario, nel bambino i livelli saranno superiori, dato che per quest'ultimo risulta essere una via di esposizione ai contaminanti.

È da tenere in considerazione che il trasporto e l'accumulo nel plasma materno, nella placenta e nel latte sono favorevoli ai PFAS a catena corta, come PFBA, PFPeA e PFHxA, il loro trasporto risulta infatti più efficiente rispetto a quelli a catena lunga.⁷⁰

Ancora, sembra che ci sia un maggiore rischio per i primogeniti di entrare a contatto con maggiori quantità di contaminanti, in quanto le concentrazioni dei PFOA e PFOS pare siano superiori nei campioni di latte di donne primipare.⁷¹ Infatti, da uno studio condotto in Italia a partire dal 2010, in seguito a raccolta di campioni di latte materno, sono risultati valori medi

di PFOS pari a 57 ng/L nei campioni di latte di donne primipare e di 36 ng/L nei campioni di donne multipare; per il PFOA, il valore medio era rispettivamente di 76 ng/L e di 43 ng/L: questi dati sono stati raccolti da un numero non ingente di campioni, ma comunque i valori risultano significativi a dimostrare la tendenza di questi composti a diminuire nel latte materno dopo la prima lattazione. È stato ipotizzato che un lungo intervallo tra le gravidanze possa consentire al carico corporeo della madre di aumentare significativamente.

Importante anche la correzione dei PFAS sullo sviluppo fetale, ovvero questi possono influenzare l'omeostasi degli estrogeni e la crescita del feto⁷². Nello studio in questione, dopo selezione di 424 coppie madre-bambino, sono stati misurati nel siero del cordone ombelicale l'acido perfluorooottanoico e l'acido perfluoroottilsolfonico, e i tre estrogeni tipici, l'estrone, il beta- estradiolo e l'estriolo. Il PFOS è risultato correlato positivamente all'estrone e all'estriolo, ma negativamente all'estradiolo; viceversa, il PFOA risulta correlato positivamente all'estrone, ma negativamente alla circonferenza della testa; il PFOS sierico era risultato correlato negativamente al peso alla nascita delle bambine e ciò suggerisce l'effetto inibitore dei PFOS sulla crescita fetale.

Una revisione condotta nel 2014 ha riportato che l'esposizione al PFOA risulta associata ad una diminuzione del peso alla nascita dei neonati, stimando che un aumento di 1 ng/mL di tale sostanza comporta una riduzione di circa 19 grammi di peso.⁷³

9.9 Sistema scheletrico

È stato ipotizzato che i PFAS circolanti possano ridurre la densità minerale ossea e alcune evidenze emerse da studi condotti su madre- figlio suggerirebbero che possono esserne colpiti anche i bambini. I PFAS influenzano l'osso attraverso vari meccanismi, ad esempio attivano il recettore gamma attivato dal proliferatore del perossisoma nucleare, il quale sopprime la linea osteoblastica delle cellule staminali mesenchimali, possono agire come antagonisti dei recettori degli androgeni, possono inibire l'attività degli enzimi steroidogenici sulla via di secrezione degli androgeni o si possono intercalare direttamente nell'osso. Studi statunitensi hanno riportato valori che a concentrazioni elevate di PFAS corrispondono a BMD (Body Mineral Density) inferiore tramite ecografia quantitativa calcaneare, indagine diagnostica che permette di esaminare la struttura ossea del calcagno con ultrasuoni.⁷⁴ È dimostrato difatti

che, in seguito ad esposizione prolungata a tali contaminanti durante l'età pediatrica, nella quale l'osso è nella fase di sviluppo, possa essere accumulato meno tessuto osseo, con una conseguente riduzione della salute dello stesso, un rischio aumentato di osteoporosi ed un aumento dell'incidenza di fratture nell'età adulta.⁷⁵

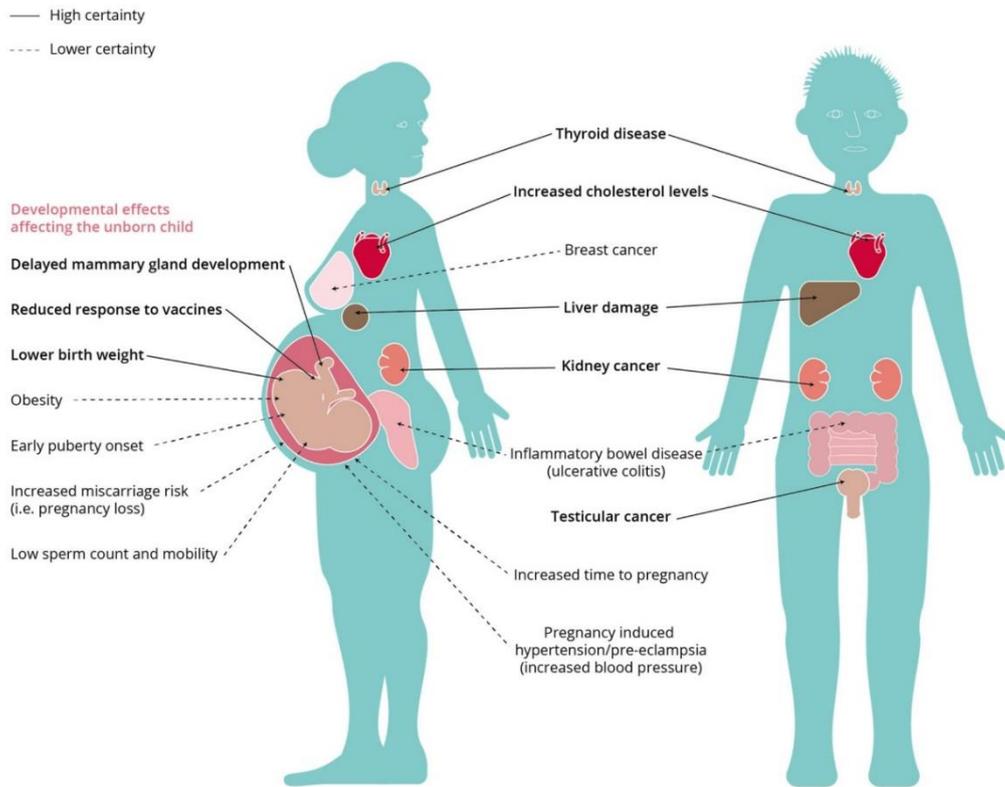


Fig.14 Immagine rappresentativa delle possibili conseguenze ad esposizioni ai PFAS; le linee continue indicano effetti più probabili

10. LA CONTAMINAZIONE DA PFAS IN ITALIA

10.1 Il caso della ditta Miteni

Nel lontano 1966 a Trissino, in provincia di Vicenza, si cominciano a produrre composti perfluoroalchilici nella ditta Miteni⁷⁶ (ex Rimar), la quale riversava nel torrente Poscola, immissario del Fratta Gorzone. Questa ditta si occupava del settore tessile e dell'abbigliamento, da qui l'interesse per i PFAS che rendono impermeabili i tessuti. Successivamente, l'interesse è ricaduto anche sulla produzione di intermedi fluorurati per i settori farmaceutico e agrochimico (erbicidi, pesticidi, fungicidi).

L'impianto era costituito da diversi reparti separati l'uno dall'altro, ma tutti collocati nello stesso sito: il primo si occupava della produzione dei perfluorurati, il secondo dei fluoroaromatici, il terzo del benzotrifluoruri e derivati, il quarto fungeva da impianto pilota, nel quale si svolgeva l'interesse su innovazione tecnologica e sperimentazione di nuovi composti.

L'azienda è stata posizionata in prossimità delle acque in quanto venivano richieste ingenti quantitativi di acqua per il raffreddamento dei macchinari e la lavorazione dei prodotti.



Fig. 15 Stabilimento Miteni a Trissino

Indagini successive hanno confermato la responsabilità della ditta in questione dell'inquinamento ambientale: per vent'anni gli impianti di depurazione non sono riusciti ad abbattere queste sostanze altamente stabili e permanenti. In seguito alla rilevazione dei contaminanti delle acque potabili, l'Istituto Superiore di Sanità è intervenuto.

Dal 2013 ad oggi sono state messe in atto alcune misure, tra queste vengono messi in dotazioni gli acquedotti di filtri al carbonio, ma anche programmi di screening per la popolazione e interventi di trattamento di soggetti che hanno elevate concentrazioni di PFAS nel sangue.

Tra questi, la plasmateresi⁷⁷ e lo scambio plasmatico, che paiono ridurre la presenza di inquinanti per il 35% il primo e per il 68% il secondo. La plasmateresi consiste nel rimuovere piccole quantità di plasma, nel quale si accumula il contaminante legato alle proteine plasmatiche; questa procedura non necessita di sostituzione dato che il quantitativo prelevato è poco rilevante. Invece, lo scambio plasmatico è una procedura impiegata in chi ha elevate concentrazioni di inquinanti nel plasma ed infatti consiste nel rimuovere elevati volumi dello stesso, a cui segue una sostituzione di plasma con volume equivalente, attraverso infusione di soluzione fisiologica albuminata al 4%.

Il biomonitoraggio umano⁷⁸, avviato nel 2015 dall'ISS sulla popolazione residente nell'area rossa, cioè quella più esposta agli inquinanti, ha fatto rilevare una media di PFOA almeno 8

volte superiore rispetto a quella individuata nelle persone lontane da tale zona incriminata; inoltre, sono stati condotti studi su donne gravidiche⁷⁹ e osservati aumenti di pre-eclampsia, ovvero ipertensione e proteinuria, e diabete gestazionale nelle donne residenti nell'area rossa, con un gradiente discendente man mano che ci si allontana dalla zona, ma anche un aumento del numero di bambini nati con peso più basso e un aumento delle malformazioni alla nascita e di patologie a carico del sistema nervoso, circolatorio e cromosomico.

Nel 2016 sono stati analizzati gli effetti a lungo termine nei lavoratori della Miteni, tra chi è stato direttamente esposto ai PFAS, quindi in chi lavorava nei reparti di produzione, quelli parzialmente esposti come gli addetti in altri reparti di produzione, e quelli che lo erano meno come gli impiegati negli uffici amministrativi. Ciò che è risultato è stato un eccesso di mortalità a causa di tumori epatici, cirrosi, diabete mellito, malattie cerebrovascolari, Alzheimer, patologie dell'apparato cardiovascolare e casi di ipotiroidismo, possibilmente associati ai PFAS.

Nel 2019 è stato pubblicato uno studio condotto da Girardi e Merler, nel quale sono state osservate l'insorgenza di patologie e la mortalità negli individui direttamente esposti ai PFAS nella Miteni. Questo studio è stato condotto su 462 lavoratori, che hanno lavorato per più di sei mesi nella ditta nel periodo antecedente il 2009. I risultati hanno evidenziato l'associazione tra PFOA e malattie cardiovascolari, un modesto eccesso di ipertensione, un'alterazione del sistema endocrino durante le prime fasi dello sviluppo e la possibile associazione tra PFOA e diabete. È stato inoltre osservato un aumento del rischio di mortalità per neoplasie maligne del tessuto ematopoietico e linfatico trami soggetti coinvolti nella produzione di prodotti chimici e in quelli con esposizione più alta ai PFOA. Ulteriore attenzione è dovuta ai rischi di mortalità per altre neoplasie, come per cancro al fegato, cirrosi epatica e diabete, ma anche per aumento della frequenza dei suicidi.

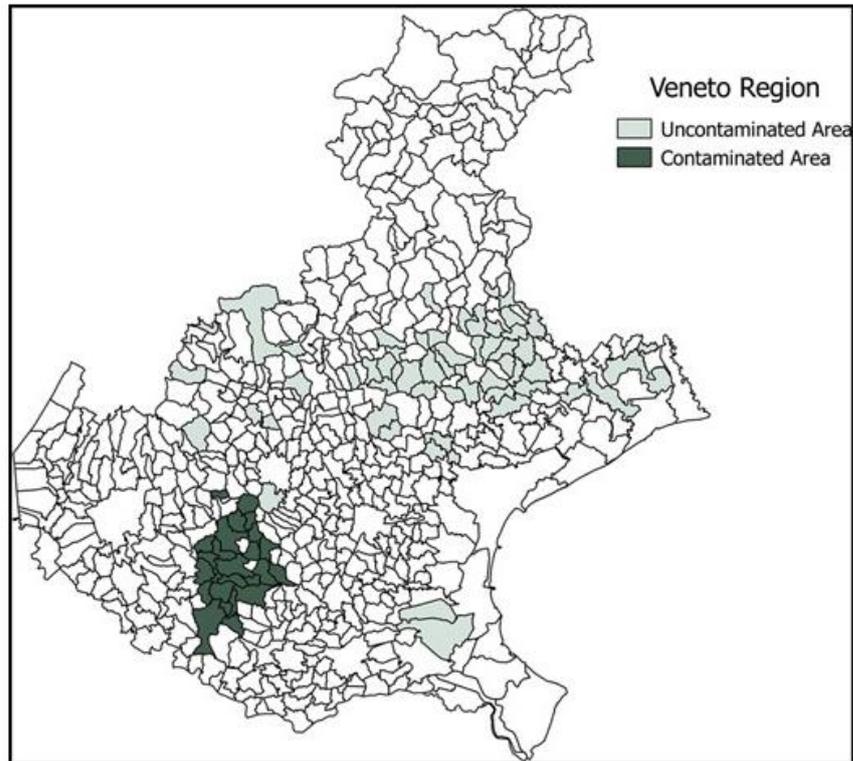


Fig.16

Comuni contaminati e incontaminati sulla base dei limiti prestazionali ISS in acqua potabile nella regione Veneto. Comuni contaminati: Montagnana, Albaredo d'Adige, Arcole, Bevilacqua, Bonavigo, Boschi Sant'Anna, Cologna Veneta, Legnago, Minerbe, Pressana, Roveredo di Guà, Terrazzo, Veronella, Zimella, Brendola, Grancona, Lonigo, Montorso Vicentino, Noventa Vicentina, Orgiano, Poiana Maggiore, San Germano dei Berici, Sarego e Sossano. Comuni incontaminati: Altivole, Arcade, Asolo, Breda di Piave, Cerano di San Marco, Cappella Maggiore, Castelfranco Veneto, Cessalto, Codognè, Conegliano, Cordignano, Cornuda, Follina, Fontanelle, Gaiarine, Giavera del Montello, Godega di Sant'Urbano, Marenco di Piave, Maser, Maserada sul Piave, Montebelluna, Moriago della Battaglia, Nervesa della Battaglia, Oderzo, Ormelle, Pederobba, Ponte di Piave, Ponzano Veneto, Resana, San Biagio di Callata, San Pietro di Felletto, San Polo di Piave, San Vendemiano, San Zenone degli Ezzelini, Santa Lucia di Piave, Sernaglia della Battaglia, Trevignano, Vazzola, Villorba, Volpago del Montello, Zero Branco, Cavarzere, Cona, Portogruaro, Santo Stino di Livenza, Scorzè, Teglio Veneto, Arcugnano, Asiago, Marostica, Montebelluna, Pedemonte, Posina, Thiene, Valdagno e Valstagna

10.2 Il caso Spinetta Marengo

L'inchiesta The Forever Pollution Project ha individuato più di 17000 siti contaminati da vari tipi di PFAS e oltre 21000 coinvolti da presunta contaminazione in tutta Europa; questi dati sono stati ricavati dall'analisi di campioni prelevati in acqua, suolo ed essere viventi a partire da studi effettuati dal 2003 ad oggi. Questa inchiesta è stata messa in atto da un gruppo internazionale di giornalisti investigativi con la partecipazione di agenzie nazionali ed esperti che hanno raccolto i dati inerenti alle concentrazioni dei PFAS in varie località europee. Il tutto è stato fondato dapprima da Francia, Italia, Germania e Paesi Bassi, a cui si sono aggiunti Belgio, Danimarca, Finlandia, Lettonia, Spagna, Svizzera e Regno Unito. Grande responsabilità della contaminazione ambientale è data da circa 20 aziende che producono i composti per- e polifluoroalchilici e di circa 232 impianti e aree industriali che li utilizzano nelle loro produzioni.

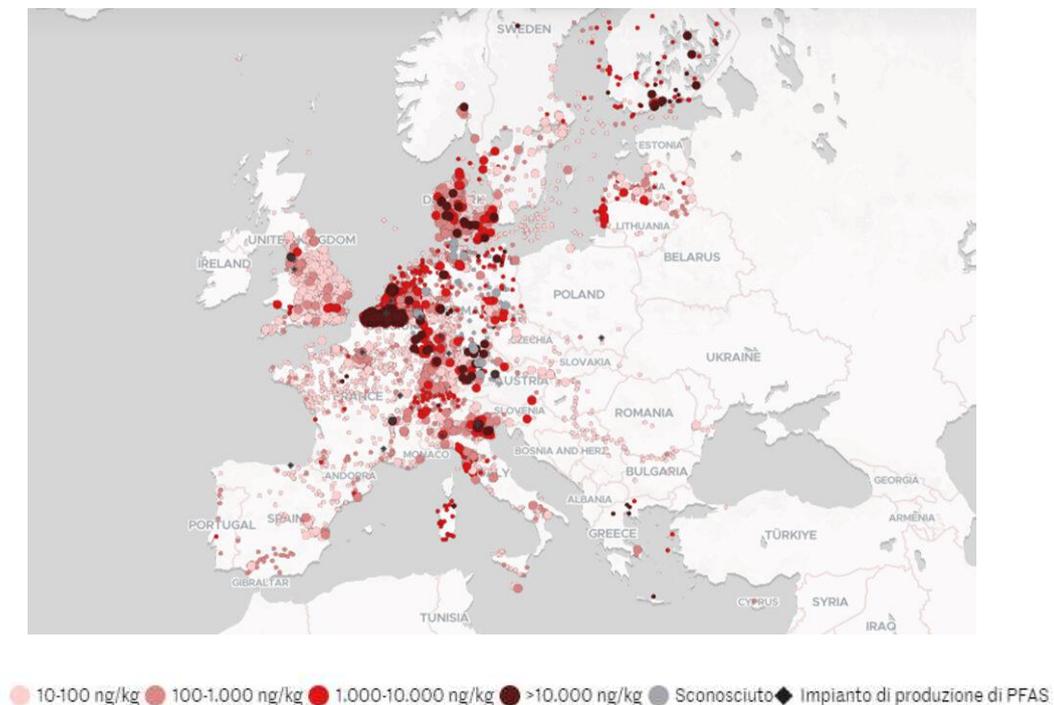


Fig.17 Mappa⁸⁰ rappresentativa della contaminazione europea da PFAS; i valori espressi in ng/kg sono rappresentativi la concentrazione delle sostanze in acqua

In Italia ha fatto scalpore il caso dell'impianto chimico Solvay di Spinetta Marengo, a est di Alessandria, in quanto ha una storia secolare di inquinamento; ad una lunga lista di inquinanti responsabili della contaminazione ambientale, si sono aggiunti i PFAS, i cosiddetti "inquinanti eterni" per via della loro persistenza nell'ecosistema.



Fig.18 Impianto Solvay

All'interno di questo impianto è stato prodotto di tutto, della chimica degli acidi forti come l'acido solforico o l'acido fluoridrico; a partire dagli anni settanta si producevano cromati e bicromati, i quali operai venivano considerati facenti parte della "tribù dei nasi forati", in quanto l'esposizione a tali sostanze causava un consumo delle cartilagini, scavando cavità che univano naso e gola.

Successivamente si occupò della chimica del cloro e dei fluoroderivati, della produzione di elastomeri fluorurati, e ciò richiedeva l'impiego dei PFAS.

Dal 2002 infatti l'impianto appartiene alla multinazionale belga Solvay e produce polimeri fluorurati, utili nella produzione di sostanze che vengono in un secondo momento vendute ad aziende manifatturiere per la produzione di svariati prodotti.

Sono stati condotti numerosi studi e analisi delle acque limitrofe alla zona potenzialmente responsabile della contaminazione ambientale e ciò ha permesso di individuare valori di inquinanti esagerati.

L'indagine condotta ha fatto accertare che, a Spinetta Marengo, le persone si ammalano di più, con vari tipi di tumore, malattie neurologiche, malattie endocrine e metaboliche: la ricerca di sei particolari tipi di PFAS nel sangue di molti abitanti, ha fatto emergere risultati esagerati, in alcuni casi con valori molto alti, soprattutto di PFOA.

Nei dintorni dell'impianto Solvay, ci sono due cabine di monitoraggio per i PFAS nell'aria; in Piemonte è stato fatto un campionamento sulla verdura e sulle uova, ma anche su matrici animali, ed i risultati ottenuti hanno dimostrato che i PFAS sono entrati nella catena alimentare.

A partire dal gennaio 2019 è stato condotto uno studio con l'obiettivo di individuare l'eventuale presenza di sostanze perfluoroalchiliche nelle matrici aria e acqua presenti nel territorio circostante il polo chimico⁸¹ attraverso metodi di campionamento ben precisi. Per quanto riguarda la matrice acqua, venivano effettuati prelievi, a monte e a valle del polo chimico, di 50 ml di acqua inserita in provette falcon e analizzate con la tecnica LC/MS triplo quadrupolo, un metodo già in uso presso Arpa Piemonte. Invece, per la matrice aria venivano usate due tecniche di campionamento:

- un campionamento attivo, che prevedeva l'utilizzo di campionatori ad alto volume con filtri in fibra di quarzo per i PFAS in fase di particolato, in modo tale da raccogliere un volume definito di aria in un tempo preciso e le concentrazioni stabilite in ng/m³. Venivano esposti due campionatori ad alto volume nei dintorni della cabina di monitoraggio ambientale di Spinetta Marengo per 72 ore. Una volta terminato il campionamento i filtri venivano estratti in metanolo con ultrasuoni e poi i campioni recuperati venivano portati a secco con evaporatore rotante e ripresi con acqua ultrapura.



Fig.19 Rappresentazione di un campionatore in fibra di quarzo usato per il campionamento attivo della matrice aria

- un campionamento passivo, che prevedeva deposimetri in polietilene ad alta densità in grado di recuperare la deposizione atmosferica totale, sotto forma di frazione secca e frazione umida, in un'area e in un certo tempo, con i valori espressi come ng/m^2 giorno.

I deposimetri sono costituiti da un imbuto e un bottiglione di raccolta, esposti per 19 giorni; le deposizioni vengono raccolte con acqua ultrapura. Alla fine, vengono raccolte delle aliquote ed analizzate secondo la tecnica LC/MS triplo quadrupolo.



Fig.20 Raffigurazione di un deposimetro usato per il campionamento passivo della matrice aria

Nel periodo di tempo che va da gennaio 2019 a novembre 2020, sono stati effettuati dei campionamenti, dai quali sono stati raccolti ed esaminati i dati per valutare il grado di inquinamento del corpo idrico in questione. In particolare, nell'acqua del Bormida che scorre a valle dell'industria chimica, sono stati rilevati nel 2019 PFBA, PFPeA, PFBS, PFHxA, PFHPA, PFOA, PFDA, PFNA e cC6O4, ma al di sotto degli standard di qualità imposti dal Decreto legislativo 172/2015.⁸²

Nel 2020 invece sono stati rilevati PFBA, PFPeA, PFBS, PFHxA, PFHPA, PFOA, PFDA, PFNA, PFUdA e C6O4, con il PFOA come unico parametro oltre gli standard di legge, con una media di 0,12 $\mu\text{g/l}$ e col valore più alto riscontrato di 0,21 $\mu\text{g/l}$. Nel complesso la componente cC6O4⁸³ è quella presente in concentrazioni maggiori: questo definisce una miscela multi-componente di diastereoisomeri del composto ammonio ((2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluorometossi)-1,3-diossolan-4-il)ossi) difluoro acetato e corrisponde ad un PFAS sotto forma di polvere, che può essere utilizzato al posto del PFOA in grado di determinare, se

ingerita, irritazioni cutanee, ma anche lesioni oculari e danni al fegato in seguito ad esposizione prolungata o ripetuta per via orale.

Il cC6O4 è di ultima generazione, la cui produzione ha avuto inizio attorno al 2013 per sostituire il PFOA e poter superare i problemi legati alla tossicità e persistenza. Era stato introdotto poiché è stato dimostrato, da test effettuati su animali da laboratorio, avesse una breve emivita rispetto al PFOA o all'ADV, si prevedeva non desse bioaccumulo, né effetti tossici negli organismi acquatici.

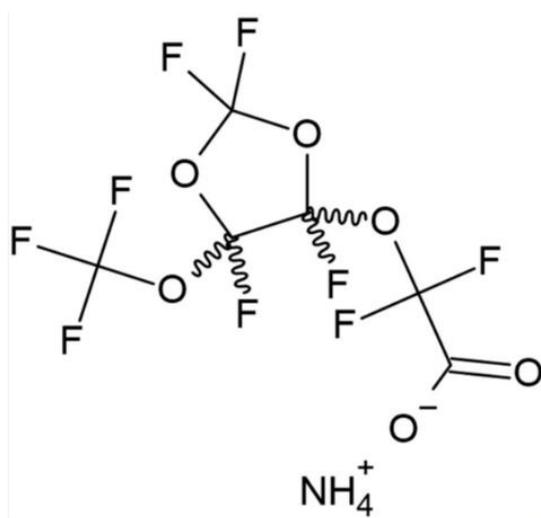


Fig.21 Struttura del cC6O4, PFAS di ultima generazione

Un altro inquinante presente nei pressi del polo di Spinetta Marengo è l'ADV 7800, un altro PFAS a lunga catena.

Con il campionamento effettuato sulle acque, si può stabilire il livello di inquinanti presenti nell'istante in cui si fa il prelievo. Questo studio ha permesso di capire come il campionamento di aria più facilmente attuabile sia quello delle deposizioni ambientali, anche perché è ridotto il numero di manipolazioni del campione e quindi il rischio di contaminazioni successive, inoltre il deposimetro fa sì che questo possa essere posizionato in qualsiasi luogo, diversamente da quello ad alto volume che necessita alimentazione elettrica; ancora, tramite l'aggiunta di acqua ultra pura è possibile recuperare anche i PFAS che si accumulano sulla superficie del deposimetro, essendo essi solubili in acqua. Un aspetto limitante di questo metodo riguarda la variabile meteo, ovvero in caso di pioggia o neve potrebbe essere

influenzato il dato finale. Inoltre, sono molto efficaci nel campionamento laddove si è sicuri che ci possa essere contaminazione anche perché non si può stabilire un limite di rilevabilità, a differenza di quello attivo con cui si è in grado di stabilire ciò e avere traccia di altre variabili.

Nel 2021 sono state condotte le prime campagne di monitoraggio sugli alimenti coltivati e prodotti entro i 5 chilometri di distanza dall'azienda Solvay, in particolare su cavoli, uova e latte: sono stati riscontrati concentrazioni elevate di ADV e cC6O4.

Nel dicembre 2023 sono stati pubblicati da ARPA⁸⁴ i risultati delle campagne di monitoraggio condotte a settembre 2022, dicembre 2022 e marzo 2023 delle acque sotterranee presso il polo chimico di Spinetta Marengo: anche in questo caso, sono stati riscontrate elevate concentrazioni di ADV e cC6O4.

È stato autorizzato un piano di biomonitoraggio sulla popolazione alla fine del mese di dicembre del 2023 per la valutazione di alcuni parametri sanguigni nei soggetti a rischio, con particolare attenzione ai residenti o lavoratori delle aziende agricole nei pressi dell'area in oggetto, già precedentemente sottoposta ad analisi sugli alimenti. Il biomonitoraggio è iniziato a tutti gli effetti a gennaio 2024 su un campione di una centinaia di persone alle quali, su base volontaria gratuita, sarà effettuato un prelievo di sangue, che verrà successivamente fatto esaminare nel Laboratorio di Tossicologia ed Epidemiologia Industriale, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, della Città della Salute di Torino, presso il CTO.

11. Misure per mitigare l’impatto dei PFAS sulla salute umana e sull’ambiente

Un primo passo per limitare la contaminazione da PFAS è stato compiuto negli anni 2000 dall’azienda americana 3M⁸⁵, una delle principali produttrici di PFOS, attraverso l’eliminazione graduale di tali sostanze e composti correlati; sei anni dopo, altri tra i maggiori produttori di composti fluorochimici hanno iniziato a ridurre fortemente le emissioni e il contenuto del prodotto di PFOA, dei suoi precursori e di altre sostanze PFAS con atomi di carbonio a catena lunga.

L’EPA⁸⁶ (United States Environmental Protection Agency) ha chiesto alle otto principali aziende del settore PFAS di impegnarsi a ridurre il 95% delle emissioni degli impianti e la riduzione della loro concentrazione nei prodotti entro il 2010, e di lavorare per eliminare il PFOA dalle emissioni e dal contenuto dei prodotti entro il 2015.

Da qui si è iniziato poi ad individuare sostituti alternativi alle singole sostanze PFAS, prediligendo molecole a catena più corta come PFBS o PFHxS, presupponendo un profilo più sicuro; ciò in realtà è smentito, data la medesima persistenza e l’elevata mobilità attraverso i diversi comparti ambientali.

11.1 Tecnologie per la rimozione di PFAS

La maggior parte degli sforzi per la rimozione dei PFAS si è concentrata sullo sviluppo di metodi efficaci nel sequestro e nella rimozione degli stessi dai flussi liquidi contaminati come le acque sotterranee, l’acqua potabile, le acque reflue e altri effluenti industriali, mentre successivamente anche ad opere di bonifica del suolo.

Ad oggi, la tecnica più utilizzata per la rimozione dei contaminanti dalle acque è l’estrazione eseguita dall’adsorbimento tramite carbone attivo e/o resine scambiatrici (IER), ma sono valide anche tecniche che prevedono l’osmosi inversa (RO), con successivo incenerimento della fase concentrata, oppure tramite nanofiltrazione (NF); anche la sonolisi, ovvero la generazione di reazioni chimiche utilizzando un campo acustico in una soluzione ha mostrato potenziali applicazioni.⁸⁷

11.2 La sonolisi

Quest'ultima consiste nell'applicare un'irradiazione acustica nel mezzo contaminato, che possono essere le acque trattate oppure il GAC (Granular Activated Carbon) esaurito contaminato da PFAS. Questa tecnica fa sì che vengano generate, attraverso delle onde sonore, delle micro bolle al cui interno si ha graduale aumento di pressione e temperatura fino al punto critico e quindi collassano; l'energia che queste rilasciano è tale da riuscire a decomporre i PFAS⁸⁸; vengono generati anche dei radicali dell'ossigeno che vanno a distruggere i contaminanti. Il meccanismo di decomposizione dei PFAS non è ben chiaro, ma si presuppone possa essere dovuto alla scissione dei legami C-C e C-F, con conseguente formazione degli ioni fluoruro, senza che si creino sottoprodotti a catena corta. Uno studio recente ha però scoperto che i composti polifluoroalchilici risultano essere meno suscettibili alla distruzione sonochimica rispetto agli analoghi perfluoroalchilici.

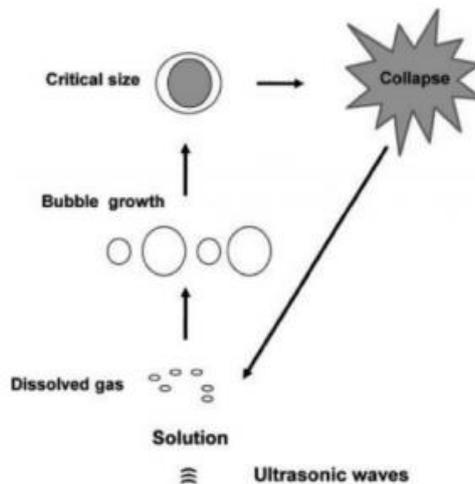


Fig.22 Processo attraverso il quale una bolla formata tramite sonolisi collassa

Relativamente al suolo, la rimozione fisica comporta lo scavo seguito dallo smaltimento a discarica o incenerimento; questa rimuove costantemente i PFOS con un'efficienza superiore al 90%. L'incenerimento ad alta temperatura (800°) è necessario per completarlo, poiché distruggono quanto adsorbito dal GAC⁸⁹. In seguito, si dà stabilizzazione del suolo con reagenti come carbonio, minerali argillosi, cemento Portland o una loro combinazione: tali

risultano utili per impedire la migrazione dei PFAS, ma non ne favoriscono la loro rimozione dall'ambiente.⁹⁰

11.3 La tecnologia IER

La tecnologia IER prevede l'utilizzo di resine a scambio ionico, sfruttando le interazioni elettrostatiche tra i gruppi funzionali carichi positivamente dei polimeri di cui sono formate le resine e la testa carica negativamente dei PFAS. Di conseguenza i PFAS vengono trasferiti dall'ambiente acquoso alla matrice solida con elevata selettività ed efficienza.⁹¹

Esistono diverse resine, classificate in base all'efficienza: tra le prime troviamo quelle poliacriliche che hanno valori elevati di assorbimento iniziale e all'equilibrio, poi seguono quelle di polistirene macroporose e poi quelle di tipo gel e ciò varia in base alle diverse matrici e porosità della membrana. Le matrici poliacriliche sono maggiormente idrofile rispetto al polistirene e questo garantisce che il PFOS possa essere più facilmente trasportato nella resina.⁹²

11.4 La GAC

La tecnica usata prevalentemente è l'impiego di GAC colloidale, cioè di carbone attivo granulare: questa permette che le sostanze da trattare, come i PFAS, passino dalla fase liquida, quindi dall'acqua, a quella solida, ovvero vengono adsorbite dal carbone. Con questo processo, però, non si va a ridurre significativamente la presenza dei PFAS in quanto, una volta che il carbonio si satura, tende a liberare nuovamente i contaminanti adsorbiti, oppure c'è il rischio che il carbonio si saturi di altro materiale organico diverso dai PFAS. È necessario che il carbone venga periodicamente rigenerato o sostituito affinché si possa garantire una rimozione ottimale dei contaminanti dalle acque.

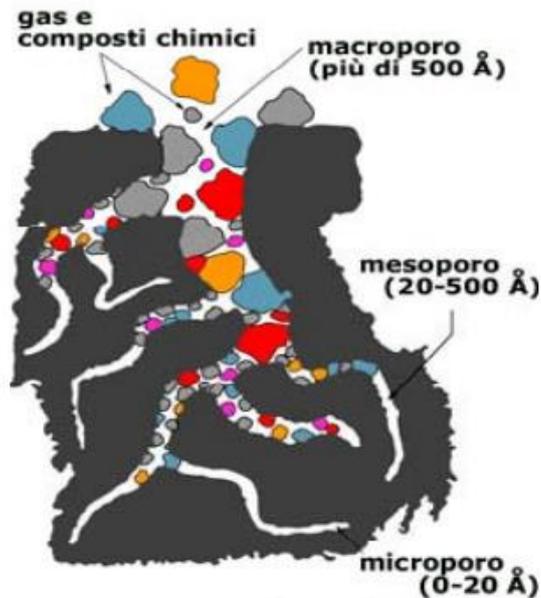


Fig.23 Esempio di carbone attivo con diverse porosità

11.5 La nanofiltrazione e l'osmosi inversa

La nanofiltrazione e l'osmosi inversa sono procedure valide, ma purtroppo prevedono accumulo e quindi incrostazione dei PFAS sulle membrane, e questo provocherebbe una riduzione del flusso di filtrazione. Queste due tecniche prevedono un processo di diffusione di flussi di acqua pressurizzati in modo tale da forzarne il passaggio attraverso membrane semipermeabili realizzate con polimeri. Ne consegue che l'acqua si decontamina e le membrane trattengono i PFAS concentrati, pronte per poi essere trattate o smaltite; queste hanno efficienze attorno il 90-99%, e sono utili nella rimozione di PFAS a catena lunga e corta, ma purtroppo richiedono costi elevati.

Molto efficace è ad esempio la combinazione della nanofiltrazione con un processo di ossidazione elettrochimica.⁹³ Gli ossidanti che vengono in genere utilizzati singolarmente o combinati tra loro o con la radiazione ultravioletta, sono il Perossido di Idrogeno (H_2O_2), Ozono (O_3) e specie radicaliche quali ad esempio i radicali idrossilici. Questo però può portare alla formazione di sottoprodotti di ossidazione che possono risultare più tossici rispetto ai precursori.

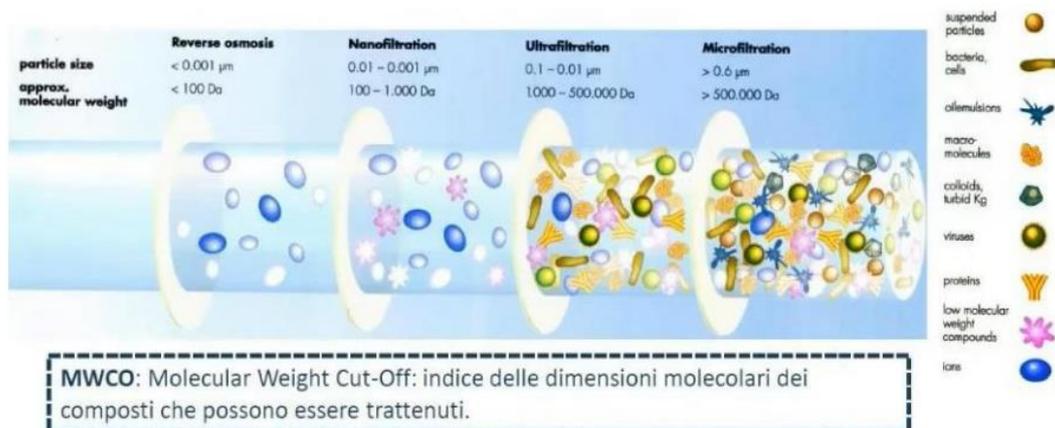


Fig.24 Rappresentazione dei processi di filtrazione in base alla tipologia di membrana utilizzata

La rimozione diretta del contaminante è garantita dalla nanofiltrazione e dall'osmosi inversa, poiché i pori utilizzati per costituire le membrane che fanno da filtro risultano di dimensioni inferiori rispetto a quelle per la microfiltrazione (600 nm) e per l'ultrafiltrazione (10 nm). Dato che le dimensioni di una molecola perfluorata si aggirano attorno a 1- 2 nm, queste ultime tecniche risulterebbero molto meno efficaci.

L'osmosi inversa è un processo che vede il passaggio dell'acqua attraverso una membrana semipermeabile: è una tecnica molto utilizzata per rendere potabili acque che contengono elevate concentrazioni di sali e inquinanti.

Mentre l'osmosi consiste nel passaggio di una soluzione più diluita verso quella più concentrata attraverso la membrana semipermeabile, il processo inverso, cioè quello dell'osmosi inversa, è il processo in cui si forza il passaggio delle molecole di solvente dalla soluzione più concentrata alla soluzione meno concentrata ottenuto applicando alla soluzione più concentrata una pressione maggiore della pressione osmotica. La membrana è costituita da pori che hanno dimensioni tale da impedire il passaggio delle molecole e contaminanti presenti nella soluzione salina e ciò permette di ottenere acqua allo stato puro. Le sostanze di cui sono costituite le membrane devono essere fatte con materiali dichiarati per usi potabili ed anche i collanti che vengono utilizzati nella loro realizzazione non devono liberare contaminanti. In genere vengono impiegate quelle in acetato di cellulosa o quelle di poliammide.

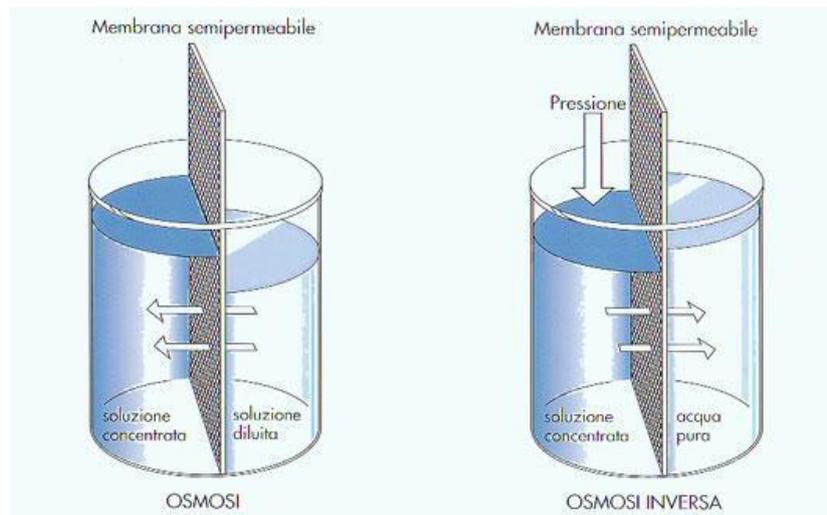


Fig.25 Rappresentazione del processo di osmosi e di osmosi inversa

Ancora, l'incenerimento a temperature elevate è l'unico provato e praticabile, ma ciò potrebbe interrompere e danneggiare l'equilibrio dei delicati ecosistemi.

Sono sempre più necessarie opzioni economicamente vantaggiose per la bonifica dei PFAS; la ricerca è concentrata su sviluppare tecnologie utili nel:

1. Rimuovere o immobilizzare i PFAS;
2. Distruggere i PFAS;
3. Ridurre la produzione di rifiuti derivanti dalle opere di bonifica dei corsi d'acqua;
4. Essere applicati in situ.

Ad esempio, ricerche ad oggi in corso includono assorbenti a basso costo, monouso, specifici per PFAS o assorbenti rigenerabili per eliminare l'assorbente esaurito; tecnologie di frazionamento o flocculazione della schiuma per ridurre l'elevata concentrazione dei PFAS; distribuzione in loco mediante ossidazione elettrochimica, defluorazione riduttiva, combustione senza fiamma ad alta temperatura e degradazione indotta da enzimi; tecnologie distruttive in situ, come il biorisanamento e la trasformazione chimica, anche se attualmente risultano opzioni molto limitate.

Tecnologie	Processo	Sito	Vantaggi	Svantaggi
Assorbimento	Rimozione di composti PFAS tramite adsorbimento su materiali selettivi con potenziale adsorbente (Biochar, resina e argille modificate)	Ex-situ/ In situ	Bassi costi operativi Utilizzo di diversi materiali disponibili in commercio	Inefficace per la rimozione dei PFAS a corta catena Interferisce con altri inquinanti Potrebbe essere necessaria una grande quantità di adsorbente, che causerebbe un cambiamento nell'uso del suolo
Filtrazione	Utilizzo dell'osmosi inversa o nanofiltrazione	Ex-situ	Efficace in un'ampia gamma di PH	Costoso Dipendente dal peso dei PFAS Crea rifiuti ad alta concentrazione
Calore	Vaporizzazione dei contaminanti aumentando la temperatura fino a 600°-1000°	Ex-situ	Elevato potenziale di distruzione dei PFAS	Approccio dispendioso in termini di tempo, costi ed energia Disturba il suolo e l'ecosistema
Ossidazione/ Riduzione chimica	Utilizzo di agenti ossidanti/ riducenti per la degradazione abiotica dei contaminanti	Ex-situ/ In situ	Potenziale di mineralizzazione dei PFAS Efficace nella rimozione dei PFOA	Costoso, in quanto richiede grande volume di prodotti chimici e apparecchiature centralizzate Interferisce con altri contaminanti
Lavaggio del suolo	Distacco dei PFAS dal terreno mediante lavaggio con acqua	Ex-situ	Richiede bassa tecnologia Possibile il riutilizzo del terreno	Costoso e richiede tempi lunghi Risulta acqua contaminata
Biorisanamento	Uso di agenti biologici (microrganismi e piante)	Ex-situ/ In situ	Semplice, economico e sicuro per l'ambiente	Lentezza del processo

Tab.4 Processi di rimozione dei contaminanti⁹⁴

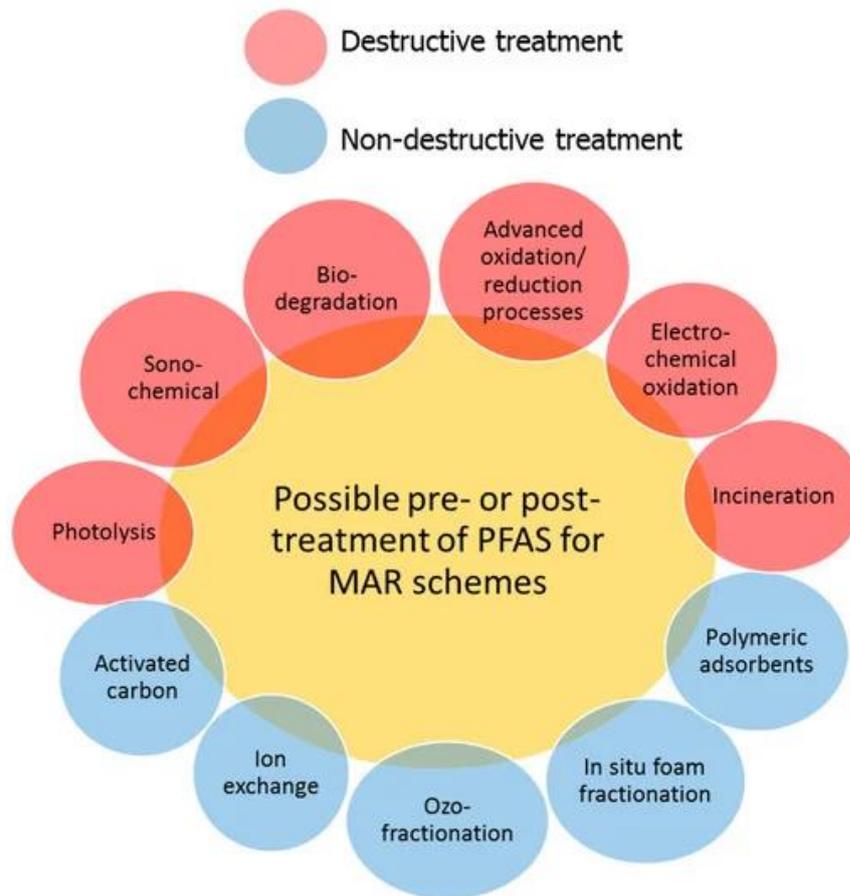


Fig.26 Rappresentazione riassuntiva dei possibili trattamenti attuabili per la rimozione dei PFAS

11.6 Tecnica di irradiazione a microonde

La tecnica che ad oggi è risultata più efficace e per questo motivo è la più utilizzata è la rimozione su carboni attivi granulari, definita GAC (Granular Activated Carbon) per trattare le acque reflue industriali, le acque potabili e falde acquifere: questa tecnica permette che i PFSA e quelli a lunga catena vengano rimossi meglio dei PFCA e di quelli a corta catena. Un aspetto limitante è però la performance a lungo termine dei carboni, e ciò dipende dal loro grado di saturazione dei contaminanti adsorbiti.

Le tecniche tradizionali per la rigenerazione del materiale è valida ma, essendo eseguita con gas ossidativi, potrebbe danneggiare la struttura porosa e quindi andrebbe ad inficiare negativamente sull'efficacia. Inoltre, il riscaldamento convenzionale potrebbe modificare i gruppi funzionali e generare una perdita di massa di carbonio a causa dell'attrito; questa eccessiva perdita di peso non ne consentirebbe il riutilizzo dopo un certo numero di cicli. Per questo motivo, negli ultimi anni, si stanno testando tecniche che ne permettano il riutilizzo facendo in modo che vengano rigenerati, tra cui la tecnica di irradiazione a microonde, descritta nello studio di Gagliano e colleghi.⁹⁵

La tecnica in questione applica alte temperature ai campioni di carbone attivo saturi da PFAS con potenze elevate e per tempi relativamente brevi. In particolare, i campioni vengono irradiati con una potenza di 250W per 1,75 minuti, fino a raggiungere temperature comprese tra 289° e 435°, mentre laddove il trattamento si è protratto per 3 minuti, si raggiungono temperature comprese tra i 700° e gli 800°.

Dallo studio emerge come tutti i PFAS vengano rimossi in modo efficace e quasi nella loro totalità, con percentuali oltre i 90% (PFBA: 99,8%, PFOA: 100%, PFBS: 90,6%, PFOS: 91,8%) con tempi brevi, il che favorirebbe un dimezzamento dei tempi di trattamento; inoltre, nonostante le alte temperature applicate, non sono stati causati danni alla struttura del GAC, il che rende questa tecnica favorevole per il rigenero di questi materiali affinché possano essere riutilizzati per rimuovere i contaminanti dalle acque.

Ad oggi si stanno studiando ulteriori ricerche in merito a tecnologie alternative per rimuovere i PFAS dalle acque, senza che vengano prodotti ulteriori sostanze tossiche, che dovrebbero essere smaltite nuovamente.

Tra queste, una tecnologia basata su un fascio di elettroni: si utilizzano plasma elettronici⁹⁶ per convertire l'acqua in una miscela di specie chimiche molto reattive, quindi aggressive ma di breve vita, che vanno a degradare le componenti inquinanti presenti, tra cui appunto i PFAS. Le specie reattive sono ioni attivi, atomi di idrogeno liberi, radicali idrossilici liberi ed elettroni solvati come OH⁻, O⁻, H⁺, HO₂, O₂⁻, H₂, O₂ e H₂O₂. Il fascio di elettroni andrebbe a rompere il legame C-F, si andrebbero quindi a liberare fluoruri, allo stesso modo inquinanti, ma più semplici da trattare ed eliminare, attraverso la formazione di sali. I plasma elettronici vengono generati tramite una scarica elettrica tra due elettrodi, uno ad alta tensione ed uno collegato a terra o a contatto con l'acqua contaminata. Nell'acqua trattata non permangono radiazioni dopo tale trattamento.

12. CONCLUSIONI

Giunti alla fine di questo elaborato si possono trarre delle conclusioni.

I PFAS sono sostanze con elevata resistenza al calore, alle variazioni di pH, sono facilmente trasportabili tramite le correnti acquatiche ed aeree. Le loro proprietà hanno fatto sì che le aziende investissero su di esse e li utilizzassero in svariati settori, tra i quali quello automobilistico, quello dell'abbigliamento, nel settore edile, etc....

Per questo motivo hanno avvantaggiato la società, ma allo stesso tempo hanno causato danni all'ambiente e alla salute umana, a causa della loro capacità di bioaccumularsi.

Esistono migliaia di sostanze perfluoroalchiliche, ed è quindi molto difficile conoscere le tossicità e gli effetti a lungo termine di tutte; ad oggi, i più conosciuti sono i PFOA, considerati possibili cancerogeni.

Numerosi studi hanno constatato che i PFAS sono responsabili dell'insorgenza di molte patologie negli animali e nell'uomo, in seguito ad esposizione cronica, ma in alcuni casi anche a basse concentrazioni; ciò fa riflettere sul fatto che queste sostanze siano molto pericolose anche se presenti in tracce. Infatti, possono interferire col metabolismo lipidico, possono causare tossicità renale ed epatica, possono alterare il processo riproduttivo e possono inficiare negativamente sullo sviluppo osseo.

Da non sottovalutare, è la capacità di oltrepassare la placenta e quindi di accumularsi negli organi fetali e ciò ha come conseguenza possibili malformazioni del feto e difetti nella

crescita.

Ad oggi sono state adottate delle restrizioni globali dall' ECHA e da alcuni stati membri, in modo da regolamentare i PFAS e limitarne la produzione e l'utilizzo.

Tutt'ora si sta lavorando per ricercare delle tecnologie innovative più efficaci e più vantaggiose economicamente per rimuovere i contaminanti dall'ambiente. Quelle che ad oggi risultano più promettenti nel garantire la protezione dell'ambiente e dell'uomo sono la GAC colloidale o la tecnica dell'osmosi inversa.

Il mondo scientifico, industriale, politico e amministrativo stanno affrontando e dovranno affrontare innumerevoli sfide per proteggere l'ambiente e la salute dell'uomo da una problematica che è ormai presente in ogni parte del mondo.

Certo è che le limitazioni in atto stanno portando ad un calo globale dei livelli di contaminazione, il che significa che lo sforzo fatto finora sia servito, ma che di fatto bisognerà continuare a fare.

13. Bibliografia

- ¹ <https://www.tuttogreen.it/bioaccumulo/>
- ² Persistent Organic Pollutants: A Global Issue, A Global Response | US EPA
- ³ <https://foreverpollution.eu/>
- ⁴ Panieri E, Baralic K, Djukic-Cosic D, Buha Djordjevic A, Saso L. PFAS Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment. *Toxics*. 2022 Jan 18;10(2):44. doi: 10.3390/toxics10020044. PMID: 35202231; PMCID: PMC8878656
- ⁵ Prevedouros, Konstantinos; Cousins, Ian T.; Buck, Robert C.; Korzeniowski, Stephen H. (2006). Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environmental Science & Technology*, 40(1), 32–44. doi:10.1021/es0512475
- ⁶ Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA, van Leeuwen SP. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag*. 2011 Oct;7(4):513-41. doi: 10.1002/ieam.258. PMID: 21793199; PMCID: PMC3214619.
- ⁷ Bach, C., Dauchy, X., Boiteux, V. et al. The impact of two fluoropolymer manufacturing facilities on downstream contamination of a river and drinking water resources with per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Sci Pollut Res* 24, 4916–4925 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11356-016-8243-3>
- ⁸ Janousek, Raphael M.; Lebertz, Stephan; Knepper, Thomas P. (2019). Previously unidentified sources of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances from building materials and industrial fabrics. *Environmental Science: Processes & Impacts*, (), 10.1039.C9EM00091G–. doi:10.1039/c9em00091g
- ⁹ Uso responsabile dei materiali fluorurati | GORE-TEX Brand
- ¹⁰ <https://www.gore-tex.com/it>
- ¹¹ Ahrens L, Shoeib M, Harner T, Lee SC, Guo R, Reiner EJ. Wastewater treatment plant and landfills as sources of polyfluoroalkyl compounds to the atmosphere. *Environ Sci Technol*. 2011 Oct 1;45(19):8098-105. doi: 10.1021/es1036173. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21466185.
- ¹² <https://thegreenarmy.it/>
- ¹³ Bossi, Rossana; Vorkamp, Katrin; Skov, Henrik (2016). Concentrations of organochlorine pesticides, polybrominated diphenyl ethers and perfluorinated compounds in the atmosphere of North Greenland. *Environmental Pollution*, (), S0269749115302402–. doi:10.1016/j.envpol.2015.12.026
- ¹⁴ Groffen T, Wepener V, Malherbe W, Bervoets L. Distribution of perfluorinated compounds (PFASs) in the aquatic environment of the industrially polluted Vaal River, South Africa. *Sci Total Environ*. 2018 Jun 15;627:1334-1344. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.02.023. Epub 2018 Feb 20. PMID: 30857097.
- ¹⁵ Moody, Cheryl A.; Field, Jennifer A. (2000). Perfluorinated Surfactants and the Environmental Implications of Their Use in Fire-Fighting Foams. *Environmental Science & Technology*, 34(18), 3864–3870. doi:10.1021/es991359u
- ¹⁶ Li, Y.; Barregard, L.; Xu, Y.; Scott, K.; Pineda, D.; Lindh, C.H.; Jakobsson, K.; Fletcher, T. Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water. *Environ. Health* 2020, 19, 33
- ¹⁷ Houtz, Erika F.; Higgins, Christopher P.; Field, Jennifer A.; Sedlak, David L. (2013). Persistence of Perfluoroalkyl Acid Precursors in AFFF-Impacted Groundwater and Soil. *Environmental Science & Technology*, (), 130725144806004–. doi:10.1021/es4018877
- ¹⁸ Abercrombie SA, de Perre C, Choi YJ, Tornabene BJ, Sepúlveda MS, Lee LS, Hoverman JT. Larval amphibians rapidly bioaccumulate poly- and perfluoroalkyl substances. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 Aug 30;178:137-145. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.022. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31002968.
- ¹⁹ Tornabene BJ, Chislock MF, Gannon ME, Sepúlveda MS, Hoverman JT. Relative acute toxicity of three per- and polyfluoroalkyl substances on nine species of larval amphibians. *Integr Environ Assess Manag*. 2021 Jul;17(4):684-690. doi: 10.1002/ieam.4391. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33448623.
- ²⁰ Guillette, T.C.; McCord, James; Guillette, Matthew; Polera, M.E.; Rachels, Kyle T.; Morgeson, Clint; Kotlarz, Nadine; Knappe, Detlef R.U.; Reading, Benjamin J.; Strynar, Mark; Belcher, Scott M.

(2020). Elevated levels of per- and polyfluoroalkyl substances in Cape Fear River Striped Bass (*Morone saxatilis*) are associated with biomarkers of altered immune and liver function. *Environment International*, 136(), 105358–. doi:10.1016/j.envint.2019.105358

²¹ Collí-Dulá RC, Martyniuk CJ, Streets S, Denslow ND, Lehr R. Molecular impacts of perfluorinated chemicals (PFASs) in the liver and testis of male largemouth bass (*Micropterus salmoides*) in Minnesota Lakes. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*. 2016 Sep;19:129-139. doi: 10.1016/j.cbd.2016.02.001. Epub 2016 Feb 6. PMID: 26907229.

²² Bao J, Li CL, Liu Y, Wang X, Yu WJ, Liu ZQ, Shao LX, Jin YH. Bioaccumulation of perfluoroalkyl substances in greenhouse vegetables with long-term groundwater irrigation near fluorochemical plants in Fuxin, China. *Environ Res*. 2020 Sep;188:109751. doi: 10.1016/j.envres.2020.109751. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32531525.

²³ Ullah S, Alsberg T, Berger U. Simultaneous determination of perfluoroalkyl phosphonates, carboxylates, and sulfonates in drinking water. *J Chromatogr A*. 2011 Sep 16;1218(37):6388-95. doi: 10.1016/j.chroma.2011.07.005. Epub 2011 Jul 8. PMID: 21791340.

²⁴ Marina Mastrantonio, Edoardo Bai, Raffaella Uccelli, Vincenzo Cordiano, Augusto Screpanti, Paolo Crosignani, Drinking water contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy, *European Journal of Public Health*, Volume 28, Issue 1, February 2018, Pages 180–185, <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx066>

²⁵ <https://www.arpa.veneto.it/>

²⁶ Bjeremo H, Darnerud PO, Pearson M, Barbieri HE, Lindroos AK, Nälsén C, Lindh CH, Jönsson BA, Glynn A. Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults. *Mol Nutr Food Res*. 2013 Dec;57(12):2206-15. doi: 10.1002/mnfr.201200845. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23934649.

²⁷ Choi, Geun-Hyoung; Lee, Deuk-Yeong; Bruce-Vanderpuije, Pennante; Song, Ah-Reum; Lee, Hyo-Sub; Park, Sang-Won; Lee, Jin-Hwan; Megson, David; Kim, Jin-Hyo (2020). Environmental and dietary exposure of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid in the Nakdong River, Korea. *Environmental Geochemistry and Health*, (), -. doi:10.1007/s10653-020-00721-0

²⁸ Ghisi, Rossella; Vamerali, Teofilo; Manzetti, Sergio (2018). Accumulation of perfluorinated alkyl substances (PFAS) in agricultural plants: a review. *Environmental Research*, (), S0013935118305577–. doi:10.1016/j.envres.2018.10.023

²⁹ Krippner J, Brunn H, Falk S, Georgii S, Schubert S, Stahl T. Effects of chain length and pH on the uptake and distribution of perfluoroalkyl substances in maize (*Zea mays*). *Chemosphere*. 2014 Jan;94:85-90. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.09.018. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24095614.

³⁰ Wen, Bei; Wu, Yali; Zhang, Hongna; Liu, Yu; Hu, Xiaoyu; Huang, Honglin; Zhang, Shuzhen (2016). The roles of protein and lipid in the accumulation and distribution of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in plants grown in biosolids-amended soils. *Environmental Pollution*, (), S0269749116305206–. doi:10.1016/j.envpol.2016.06.032

³¹ T. Stahl; J. Heyn; H. Thiele; J. Hüther; K. Failing; S. Georgii; H. Brunn (2009). Carryover of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) from Soil to Plants. , 57(2), 289–298. doi:10.1007/s00244-008-9272-9

³² Wang, Wenfeng; Rhodes, Geoff; Ge, Jing; Yu, Xiangyang; Li, Hui (2020). Uptake and accumulation of per- and polyfluoroalkyl substances in plants. *Chemosphere*, 261(), 127584–. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127584

³³ Conti, Amalia; Strazzeri, Chiara; Rhoden, Kerry J. (2020). Perfluorooctane sulfonic acid, a persistent organic pollutant, inhibits iodide accumulation by thyroid follicular cells in vitro. *Molecular and Cellular Endocrinology*, (), 110922–. doi:10.1016/j.mce.2020.110922

³⁴ Coperchini, Francesca; Pignatti, Patrizia; Lacerenza, Serena; Negri, Sara; Sideri, Riccardo; Testoni, Claudia; de Martinis, Luca; Cottica, Danilo; Magri, Flavia; Imbriani, Marcello; Rotondi, Mario; Chiovato, Luca (2015). Exposure to perfluorinated compounds: in vitro study on thyroid cells. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(3), 2287–2294. doi:10.1007/s11356-014-3480-9

- ³⁵ Zeng HC, Zhu BQ, Wang YQ, He QZ. ROS-Triggered Autophagy Is Involved in PFOS-Induced Apoptosis of Human Embryo Liver L-02 Cells. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 5;2021:6625952. doi: 10.1155/2021/6625952. PMID: 33880372; PMCID: PMC8046535.
- ³⁶ Li, Zhenwei; Liu, Qi; Liu, Chang; Li, Chunna; Li, Yachen; Li, Shuangyue; Liu, Xiaohui; Shao, Jing (2017). Evaluation of PFOS-mediated neurotoxicity in rat primary neurons and astrocytes cultured separately or in co-culture. *Toxicology in Vitro*, 38(), 77–90. doi:10.1016/j.tiv.2016.11.002
- ³⁷ Tukker, Anke M.; Bouwman, Lianne M. S.; van Kleef, Regina G. D. M.; Hendriks, Hester S.; Legler, Juliette; Westerink, Remco H. S. (2020). Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) acutely affect human $\alpha 1\beta 2\gamma$ GABAA receptor and spontaneous neuronal network function in vitro. *Scientific Reports*, 10(1), 5311–. doi:10.1038/s41598-020-62152-2
- ³⁸ Eggert, A., Cisneros-Montalvo, S., Anandan, S., Musilli, S., Stukenborg, J.-B., Adamsson, A., ... Toppari, J. (2019). The effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on fetal and adult rat testis. *Reproductive Toxicology*. doi:10.1016/j.reprotox.2019.08.005
- ³⁹ Solomon Owumi; Taofeek Bello; Adegboyega K. Oyelere; (2021). N-acetyl cysteine abates hepatorenal toxicities induced by perfluorooctanoic acid exposure in male rats . *Environmental Toxicology and Pharmacology*, (), -. doi:10.1016/j.etap.2021.103667
- ⁴⁰ Sim KH, Lee YJ. Perfluorohexane sulfonate induces memory impairment and downregulation of neuroproteins via NMDA receptor-mediated PKC-ERK/AMPK signaling pathway. *Chemosphere*. 2022 Feb;288(Pt 1):132503. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.132503. Epub 2021 Oct 7. PMID: 34626661.
- ⁴¹ Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, Henriksen TB, Olsen SF. 2012. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect*. 120(5):668- 673
- ⁴² Julie R. Thibodeaux, Roger G. Hanson, John M. Rogers, Brian E. Grey, Brenda D. Barbee, Judy H. Richards, John L. Butenhoff, Lisa A. Stevenson, Christopher Lau, Exposure to Perfluorooctane Sulfonate during Pregnancy in Rat and Mouse. I: Maternal and Prenatal Evaluations, *Toxicological Sciences*, Volume 74, Issue 2, August 2003, Pages 369–381, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg121>
- ⁴³ Di Nisio A, De Rocco Ponce M, Giadone A, Rocca MS, Guidolin D, Foresta C. Perfluoroalkyl substances and bone health in young men: a pilot study. *Endocrine*. 2020 Mar;67(3):678-684. doi: 10.1007/s12020-019-02096-4. Epub 2019 Sep 29. PMID: 31565782.
- ⁴⁴ Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, Butenhoff JL, Stevenson LA, Lau C. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci*. 2003 Aug;74(2):369-81. doi: 10.1093/toxsci/kfg121. Epub 2003 May 28. Erratum in: *Toxicol Sci*. 2004 Nov;82(1):359. PMID: 12773773.
- ⁴⁵ <https://www.snpambiente.it/>
- ⁴⁶ CeIRSA - Centro Interdipartimentale di Ricerca e documentazione per la Sicurezza Alimentare
- ⁴⁷ Riccardo Crebelli, Dipartimento Ambiente e connessa Prevenzione Primaria- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- ⁴⁸ Geiger, Sarah Dee; Xiao, Jie; Ducatman, Alan; Frisbee, Stephanie; Innes, Kim; Shankar, Anoop (2014). The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere*, 98(), 78–83. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.10.005
- ⁴⁹ Lewis, Ryan; Johns, Lauren; Meeker, John (2015). Serum Biomarkers of Exposure to Perfluoroalkyl Substances in Relation to Serum Testosterone and Measures of Thyroid Function among Adults and Adolescents from NHANES 2011–2012. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(6), 6098–6114. doi:10.3390/ijerph120606098
- ⁵⁰ Grandjean, Philippe; Heilmann, Carsten; Weihe, Pal; Nielsen, Flemming; Mogensen, Ulla B.; Budtz-Jørgensen, Esben (2017). Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environmental Health Perspectives*, 125(7), 077018–. doi:10.1289/EHP275

-
- ⁵¹ Genser, Bernd; Teles, Carlos A.; Barreto, Mauricio L.; Fischer, Joachim E. (2015). Within- and between-group regression for improving the robustness of causal claims in cross-sectional analysis. *Environmental Health*, 14(1), 60–. doi:10.1186/s12940-015-0047-2
- ⁵² Claire Looker, Michael I. Luster, Antonia M. Calafat, Victor J. Johnson, Gary R. Bureson, Florence G. Bureson, Tony Fletcher, Influenza Vaccine Response in Adults Exposed to Perfluorooctanoate and Perfluorooctanesulfonate, *Toxicological Sciences*, Volume 138, Issue 1, March 2014, Pages 76–88, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft269>
- ⁵³ Stein CR, McGovern KJ, Pajak AM, Maglione PJ, Wolff MS. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Res*. 2016 Feb;79(2):348-57. doi: 10.1038/pr.2015.213. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26492286; PMCID: PMC5065061.
- ⁵⁴ Blake BE, Pinney SM, Hines EP, Fenton SE, Ferguson KK. Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environ Pollut*. 2018 Nov;242(Pt A):894-904. doi: 10.1016/j.envpol.2018.07.042. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30373035; PMCID: PMC6309414.
- ⁵⁵ Qi W, Clark JM, Timme-Laragy AR, Park Y. Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Obesity, Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Epidemiologic Findings. *Toxicol Environ Chem*. 2020;102(1-4):1-36. doi: 10.1080/02772248.2020.1763997. Epub 2020 May 22. PMID: 33304027; PMCID: PMC7723340.
- ⁵⁶ Salihovic S, Stubleski J, Kärrman A, Larsson A, Fall T, Lind L, Lind PM. Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances - A longitudinal study. *Environ Int*. 2018 Aug;117:196-203. doi: 10.1016/j.envint.2018.04.052. Epub 2018 May 10. PMID: 29754000.
- ⁵⁷ Jin R, McConnell R, Catherine C, Xu S, Walker DI, Stratakis N, Jones DP, Miller GW, Peng C, Conti DV, Vos MB, Chatzi L. Perfluoroalkyl substances and severity of nonalcoholic fatty liver in Children: An untargeted metabolomics approach. *Environ Int*. 2020 Jan;134:105220. doi: 10.1016/j.envint.2019.105220. Epub 2019 Nov 16. PMID: 31744629; PMCID: PMC6944061.
- ⁵⁸ Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. 2005. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 99 253 261, doi: 10.1016/j.envres.2004.12.003
- ⁵⁹ Zhou W, Zhang L, Tong C, Fang F, Zhao S, Tian Y, Tao Y, Zhang J; Shanghai Birth Cohort Study. Plasma Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances Concentration and Menstrual Cycle Characteristics in Preconception Women. *Environ Health Perspect*. 2017 Jun 22;125(6):067012. doi: 10.1289/EHP1203. PMID: 28657892; PMCID: PMC5743639.
- ⁶⁰ Xuejiao Feng, Xiaoli Wang, Xinyuan Cao, Yankai Xia, Rong Zhou, Ling Chen, Chronic Exposure of Female Mice to an Environmental Level of Perfluorooctane Sulfonate Suppresses Estrogen Synthesis Through Reduced Histone H3K14 Acetylation of the StAR Promoter Leading to Deficits in Follicular Development and Ovulation, *Toxicological Sciences*, Volume 148, Issue 2, December 2015, Pages 368–379, <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv197>
- ⁶¹ Gorrochategui, Eva; Pérez-Albaladejo, Elisabet; Casas, Josefina; Lacorte, Sílvia; Porte, Cinta (2014). Perfluorinated chemicals: Differential toxicity, inhibition of aromatase activity and alteration of cellular lipids in human placental cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 277(2), 124–130. doi:10.1016/j.taap.2014.03.012
- ⁶² Mitchell B. Rosen; Julie R. Thibodeaux; Carmen R. Wood; Robert D. Zehr; Judith E. Schmid; Christopher Lau (2007). Gene expression profiling in the lung and liver of PFOA-exposed mouse fetuses. , 239(1-2), 15–33. doi:10.1016/j.tox.2007.06.095
- ⁶³ Liew Z, Luo J, Nohr EA, Bech BH, Bossi R, Arah OA, Olsen J. Maternal Plasma Perfluoroalkyl Substances and Miscarriage: A Nested Case-Control Study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 2020 Apr;128(4):47007. doi: 10.1289/EHP6202. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32319790; PMCID: PMC7228130
- ⁶⁴ Kouji Harada; Kayoko Inoue; Akiko Morikawa; Takeo Yoshinaga; Norimitsu Saito; Akio Koizumi (2005). Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. , 99(2), 0–261. doi:10.1016/j.envres.2004.12.003

- ⁶⁵ Šabović I, Cosci I, De Toni L, Ferramosca A, Stornaiuolo M, Di Nisio A, Dall'Acqua S, Garolla A, Foresta C. Perfluoro-octanoic acid impairs sperm motility through the alteration of plasma membrane. *J Endocrinol Invest*. 2020 May;43(5):641-652. doi: 10.1007/s40618-019-01152-0. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31776969.
- ⁶⁶ Di Nisio A, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, Dall'Acqua S, Acquasaliente L, Pozzi N, Plebani M, Garolla A, Foresta C. Endocrine Disruption of Androgenic Activity by Perfluoroalkyl Substances: Clinical and Experimental Evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Apr 1;104(4):1259-1271. doi: 10.1210/jc.2018-01855. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 May 13;106(6):e2463. PMID: 30403786.
- ⁶⁷ Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003 Apr;79(4):829-43. doi: 10.1016/s0015-0282(02)04948-8. PMID: 12749418.
- ⁶⁸ Mamsen LS, Björvang RD, Mucs D, Vinnars MT, Papadogiannakis N, Lindh CH, Andersen CY, Damdimopoulou P. Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies. *Environ Int*. 2019 Mar;124:482-492. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.010. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30684806.
- ⁶⁹ Loccisano AE, Longnecker MP, Campbell JL Jr, Andersen ME, Clewell HJ 3rd. Development of PBPK models for PFOA and PFOS for human pregnancy and lactation life stages. *J Toxicol Environ Health A*. 2013;76(1):25-57. doi: 10.1080/15287394.2012.722523. PMID: 23151209; PMCID: PMC3502013.
- ⁷⁰ Kim SK, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim KR, Kim CK, Lee JS, Park PS, Yoo YW, Ha JY, Shin YS, Lee JH. Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut*. 2011 Jan;159(1):169-174. doi: 10.1016/j.envpol.2010.09.008. Epub 2010 Oct 6. PMID: 20932617.
- ⁷¹ Barbarossa A, Masetti R, Gazzotti T, Zama D, Astolfi A, Veyrand B, Pession A, Pagliuca G. Perfluoroalkyl substances in human milk: a first survey in Italy. *Environ Int*. 2013 Jan;51:27-30. doi: 10.1016/j.envint.2012.10.001. Epub 2012 Nov 6. PMID: 23138018.
- ⁷² Wang, Hexing; Du, Hongyi; Yang, Jiaqi; Jiang, Hong; O, Karmin; Xu, Linji; Liu, Shuping; Yi, Jianping; Qian, Xu; Chen, Yue; Jiang, Qingwu; He, Gengsheng (2019). PFOS, PFOA, estrogen homeostasis, and birth size in Chinese infants. *Chemosphere*, 221(), 349–355. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.01.061
- ⁷³ Lam J, Koustas E, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ. 2014. The Navigation Guide—evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1040–1051; <https://doi.org/10.1289/ehp.1307923>
- ⁷⁴ Cluett R, Seshasayee SM, Rokoff LB, Rifas-Shiman SL, Ye X, Calafat AM, et al. 2019. Per- and polyfluoroalkyl substance plasma concentrations and bone mineral density in midchildhood: a cross-sectional study (Project Viva, United States). *Environ Health Perspect* 127(8):87006, PMID:31433236, <https://doi.org/10.1289/EHP4918>.
- ⁷⁵ Khalil, Naila; Ebert, James R.; Honda, Masato; Lee, Miryoung; Nahhas, Ramzi W.; Koskela, Antti; Hangartner, Thomas; Kannan, Kurunthachalam (2018). Perfluoroalkyl substances, bone density, and cardio-metabolic risk factors in obese 8–12 year old children: A pilot study. *Environmental Research*, 160(), 314–321. doi:10.1016/j.envres.2017.10.014
- ⁷⁶ Tromba C. Inquinamento da PFAS in Veneto. Dopo gli USA tocca all'Italia [PFASs pollution in Veneto Region (Northern Italy). After USA, it is the turn of Italy]. *Epidemiol Prev*. 2017 Sep-Dec;41(5-6):232-236. Italian. doi: 10.19191/EP17.5-6.P232.079. PMID: 29119753.
- ⁷⁷ <https://www.isde.it/wp-content/uploads/2019/05/2019.04.09-Position-Paper-PFAS.pdf>
- ⁷⁸ <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=336975>
- ⁷⁹ Registro Nascita – Coordinamento Malattie rare Regione Veneto (a cura di). Studio sugli esiti materni e neonatali in relazione alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (Pfas). Gennaio 2017.
- ⁸⁰ <https://www.radarmagazine.net/pfas-mappa-europea-degli-inquinanti-eterni/>

-
- ⁸¹ Prevenzione in Corso - n. 9 (2022) “Contaminanti emergenti: monitoraggio sperimentale di PFAS nelle matrici aria e acqua” - Ilaria Marchisio, Tiziana Schilirò, Simona Possamai, Nicola Santamaria
- ⁸² “Attuazione della direttiva 2013/39/UE, che modifica le direttive 2000/60/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque.”
- ⁸³ Substance Information - ECHA (europa.eu)
- ⁸⁴ <https://www.arpa.piemonte.it/approfondimenti/territorio/alessandria/monitoraggi-presso-polo-chimico-di-spinetta-marengo/campionamenti-delle-acque-sotterranee-a-spinetta-marengo-aggiornamento-esiti-campagne-di-monitoraggio-di-settembre-e-dicembre-2022-e-marzo-2023#:~:text=settembre%202022%3A%2033%20piezometri%2C%20di,24%20interni%20e%2012%20esterni.>
- ⁸⁵ 3M Scienza. applicato alla vita. 3M Stati Uniti
- ⁸⁶ Fact Sheet: 2010/2015 PFOA Stewardship Program | US EPA
- ⁸⁷ Kucharzyk, K.H., et al., Novel treatment technologies for PFAS compounds: A critical review, *Journal of Environmental Management* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.08.016>
- ⁸⁸ Arias Espana, Victor Andres; Mallavarapu, Megharaj; Naidu, Ravi (2015). Treatment technologies for aqueous perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA): A critical review with an emphasis on field testing. *Environmental Technology & Innovation*, 4(), 168–181. doi:10.1016/j.eti.2015.06.001
- ⁸⁹ Lee, Yu-Chi; Lo, Shang-Lien; Kuo, Jeff; Huang, Chin-Pao (2013). Promoted degradation of perfluorooctanic acid by persulfate when adding activated carbon. *Journal of Hazardous Materials*, 261(), 463–469. doi:10.1016/j.jhazmat.2013.07.054
- ⁹⁰ Simon, John A.; Abrams, Stew; Bradburne, Tim; Bryant, Dan; Burns, Matthew; Cassidy, Daniel; Cherry, John; Chiang, Sheau-Yun (Dora); Cox, Douglas; Crimi, Michelle; Denly, Elizabeth; DiGuseppi, Bill; Fenstermacher, Jim; Fiorenza, Stephanie; Guarnaccia, Joseph; Hagelin, Nathan; Hall, Linda; Hesemann, John; Houtz, Erika; Koenigsberg, Stephen S.; Lauzon, Francois; Longworth, Jeffrey; Maher, Tom; McGrath, Angus; Naidu, Ravi; Newell, Charles J.; Parker, Beth L.; Singh, Tadbir; Tomiczek, Paul; Wice, Rick (2019). PFAS Experts Symposium: Statements on regulatory policy, chemistry and analytics, toxicology, transport/fate, and remediation for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) contamination issues. *Remediation Journal*, 29(4), 31–48. doi:10.1002/rem.21624
- ⁹¹ Deng S, Yu Q, Huang J, Yu G. Removal of perfluorooctane sulfonate from wastewater by anion exchange resins: effects of resin properties and solution chemistry. *Water Res.* 2010 Oct;44(18):5188-95. doi: 10.1016/j.watres.2010.06.038. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20605036.
- ⁹² Shubo Deng; Qiang Yu; Jun Huang; Gang Yu (2010). Removal of perfluorooctane sulfonate from wastewater by anion exchange resins: Effects of resin properties and solution chemistry. , 44(18), 0–5195. doi:10.1016/j.watres.2010.06.038
- ⁹³ Soriano, Álvaro; Gorri, Daniel; Urtiaga, Ane (2017). Efficient treatment of perfluorohexanoic acid by nanofiltration followed by electrochemical degradation of the NF concentrate. *Water Research*, 112(), 147–156. doi:10.1016/j.watres.2017.01.043
- ⁹⁴ Shahsavari E, Rouch D, Khudur LS, Thomas D, Aburto-Medina A, Ball AS. Challenges and Current Status of the Biological Treatment of PFAS-Contaminated Soils. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Jan 7;8:602040. doi: 10.3389/fbioe.2020.602040. PMID: 33490051; PMCID: PMC7817812.
- ⁹⁵ Gagliano, E., Zaker, Y., Birben, N. C., Falciglia, P. P., Karanfil, T., & Roccaro, P. (2023). RIGENERAZIONE DI CARBONI ATTIVI GRANULARI (GAC) SATURI DA PFAS TRAMITE IRRADIAMENTO A MICROONDE. *Ingegneria dell' Ambiente*, 10(1). doi: <https://doi.org/10.32024/ida.v10i1.454>
- ⁹⁶ <https://iris.enea.it/retrieve/handle/20.500.12079/55121/7601/SICNUC-P000-033.pdf>