



POSITION PAPER ISDE SU LE SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE (PFAS)

Autori. Vincenzo Cordiano, Francesco Cavasin, Francesco Bertola



Sommario

Sommario.....	2
Legenda degli acronimi e delle abbreviazioni	5
Notizie sugli Autori	7
Fotografia della copertina	8
Premessa	9
Sinossi del Position Paper di ISDE sulle PFAS	10
Il dosaggio e la ricerca delle PFAS	10
Pozzi privati.....	10
PFAS nei fanghi di depurazione.....	11
Biomonitoraggio alimenti	11
Allattamento al seno	11
Proposta di studi.....	11
Fallimento della Miteni.....	11
Obbligo di dichiarare la presenza degli interferenti endocrini.....	12
Monitoraggio umano in Veneto	12
Fonti di esposizione	12
Pubblicazione studi compiuti nella zona contaminata.....	12
TDI	12
Limiti nell'acqua.....	13
PFAS – Terminologia, proprietà chimico-fisiche.....	14
PFAS a catena lunga e corta.....	14
Catene lineari o ramificate	14
Principali usi industriali e commerciali delle PFAS	15
Meccanismo d'azione	17
Profili di espressione genica	18
PFAS ed epigenetica.....	19
Interferenza (distruzione) endocrina associata alle PFAS.....	19
Destino e trasporto delle PFAS in rapporto alla contaminazione dell'acqua potabile	20
PFAS nei fanghi di depurazione.....	21
Formazione delle PFAS da precursori.....	21
Trasporto a distanza	22
PFAS come inquinanti ambientali globali - Distribuzione nell'ambiente, nell'acqua e nella catena alimentare.....	23



Restrizioni alla produzione, commercializzazione, importazione e uso delle PFAS stabilite dagli Enti regolatori governativi e istituzioni di vari paesi.....	27
Le PFAS nella catena alimentare	29
Distribuzione delle PFAS negli esseri umani.....	30
PFOA, PFOS e derivati non sono metabolizzati negli uomini né negli animali.	31
Episodi di contaminazione “accidentale” delle acque potabili	33
Tossicocinetica delle PFAS	35
Legame con le proteine plasmatiche e tessutali.	35
Fonti di esposizione	36
TDI.....	38
TDI della European Food and Safety Authority (EFSA), 2008	38
Limiti nell’acqua potabile	41
USA	41
Germania	41
Italia.....	42
PFAS e conflitti d’interesse dei membri delle commissioni e agenzie governative	44
US EPA	44
UK COT	44
EFSA	44
Tossicità delle PFAS negli animali	46
Cancerogenicità negli animali	46
Immunotossicità negli animali	46
Tossicità umana	48
PFAS e neoplasie.....	50
Basso peso alla nascita.....	50
Significato clinico dell’effetto dei PFAS sulla crescita fetale.....	52
Ipercolesterolemia	53
Malattie della tiroide.....	54
Le PFAS in Veneto.....	56
Il caso Veneto	57
Biomonitoraggio umano	58
Limiti nell’acqua potabile in Veneto	58
Studi epidemiologici sulla popolazione Veneta contaminata da PFAS	58
Posizione ISDE su plasmateresi applicata alla rimozione delle PFAS	60
Premessa	60



Soppressione di ogni forma di esposizione per i soggetti candidati al trattamento	60
L'aferesi applicata alla rimozione delle PFAS circolanti nel sangue è una procedura sperimentale.....	61
Quali sono i livelli ematici di PFOA che si intendono ottenere con l'aferesi?	62
Esistono metodi alternativi all'aferesi già sperimentati.....	63
Caratteristiche della popolazione da sottoporre ad aferesi.....	63
Il ruolo del medico di famiglia e dei Medici Sentinella dell'Ambiente	66
Farmaci da soli o associati a plasmaferesi per accelerare l'eliminazione delle PFAS.....	66
Riferimenti bibliografici	67

Legenda degli acronimi e delle abbreviazioni

AOR = Adjusted Odds Ratio

ARPAV = Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale Veneto

CAR = Constitutive Androstane Receptor

C-HDL = Colesterol- High Density Lipoprotein (cosiddetto colesterolo “buono”)

C-LDL = Colesterol- Low Density Lipoprotein (cosiddetto colesterolo “cattivo”)

CT= Colesterolo Totale

C8 = Molecole a 8 atomi di carbonio (sinonimo di PFOA e PFOS)

C8HP = C8 Healt Project

C6= PFAS la cui molecola è costituita da 6 atomi di carbonio

DGA = Dose giornaliera accettabile

ECHA = European Chemical Agency

EF = Elettrofluorurazione chimica

EFSA = European Food Safety Agency

FSH = Follicle Stimulating Hormon

FTOH = Fluorotelomeri alcolici

FXR = FArnesoid X Receptor

IARC = International Agency for Research on Cancer

ISS = Istituto Superiore di Sanità

LH = Luteinizing Hormone

LOAEL = Lowest Observed Adverse Effect Levels, È la minima concentrazione o quantità di una sostanza che in condizioni sperimentali provoca alterazioni della morfologia, della funzione, della crescita, dello sviluppo o della durata di vita di un organismo

LOQ = Level of Quantification

NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey

NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) = Livello o concentrazione di una sostanza chimica (somministrata o assorbita da un animale) in corrispondenza della quale non si osserva l'effetto tossico (o gli effetti tossici) oggetto dello studio)

NOE = Nucleo Operativo Ecologico dei Carabinieri

OECD = Organisation for Economic Cooperation and Development

OR = Odds Ratio

PBT = Persistent, Bioaccumulative and Toxic

PFAS= sostanze o composti perfluoroalchilici, (PerFuoroAlkyl Substances in inglese)

PFAS-CC = PFAS a corta catena

PFAS-LC = PFAS a lunga catena

PFBS = perfluorobutanossolfato

PFC = Perfluorocomposti

PFCA= Perfluoroalkyl Carbossilic acids, acidi perfluoroalchilcarbossilici



PFSA= Perfluoroalkyl Sulphonil acids, acidi perfluorolachilsulfonici

PFNA = acido perfluorononanoico

PFOA = acido perfluorottanoico

PFOS = acido perfluorottanoico solfato

POPs= Persistent Organic Pollutants, Inquinanti organici persitenti

PXR = Pregnane X Receptor

RfD, Reference Dose, dose di riferimento. Secondo l'USEPA è la dose orale massima accettabile di una sostanza chimica, equivale alla TDI

ROS = Reactive Oxygen Species

SCHER = Scientific Committee on Health and Environmental Risks

SER= Servizio Epidemiologico Regionale del Veneto

SIR= Standard Incidence Ratio, Rapporto dell'incidenza standardizzata

SMR = Standard Mortality Ratio

TDI = Tolerable Daily Intake, dose giornaliera tollerabile, equivale alla DGA

TG = Trigliceridi

USEPA =United States Environmental Protection Agency

WHO = World Health Organization



Notizie sugli Autori

Vincenzo Cordiano

Medico Chirurgo
Specialista in Ematologia e in Medicina Interna
Presidente Eletto ISDE Veneto

Francesco Cavasin

Medico Chirurgo
Specialista in Reumatologia
Medico di Medicina Generale
Presidente Eletto ISDE Treviso

Francesco Bertola

Medico Chirurgo
Specialista in Ematologia
Presidente Eletto ISDE Vicenza



Fotografia della copertina

La fotografia della copertina è stata scattata in località Sule, nei pressi di Cologna Veneta (VR). Essa mostra la confluenza del collettore ARICA nel canale LEB, la cui acqua non contaminata da PFAS è utilizzata ancora oggi per diluire le enormi concentrazioni di queste e altre sostanze tossiche prodotte dalle industrie di una parte della provincia di Vicenza (industrie conciarie e Miteni in primis). Il collettore ARICA raccoglie i fanghi di 5 depuratori civili e industriali che equivalgono ad una massa di fanghi prodotti da una popolazione equivalente di 2.300.000 abitanti. La popolazione reale servita dai 5 depuratori è all'incirca di 100.000 abitanti.

L'acqua così diluita è utilizzata ancora oggi per irrigare i campi e allevare gli animali in una vasta porzione del territorio veneto.



Medici per l'ambiente

**Il futuro
è nelle
tue mani!**

Codice Fiscale:
92006460510



Premessa

Il presente position paper è stato elaborato principalmente basandosi sul gravissimo episodio di contaminazione da PFAS delle acque potabili e del biota venuto alla luce in Veneto nell'estate del 2013. Contaminazione che è lungi dall'essere risolta. Le richieste avanzate da ISDE negli anni attraverso documenti ufficiali scaricabili dal sito www.isde.it, alcune delle quali reiterate nel presente documento, anche se vanno considerate innanzitutto nel contesto degli eventi accaduti in Veneto, possono certamente essere estese al resto del Paese, vista la natura di contaminanti ubiquitari e persistenti delle PFAS.



Sinossi del Position Paper di ISDE sulle PFAS

Il dosaggio e la ricerca delle PFAS

ISDE ritiene che non sia giustificata l'estensione della determinazione di routine delle PFAS nelle matrici biologiche umane. Infatti, sappiamo che queste molecole sono presenti in concentrazioni variabili in oltre il 99% della popolazione generale, anche se residente a centinaia di km dalle zone di produzione. Inoltre non esistono farmaci o altre procedure in grado di accelerare significativamente la loro eliminazione dai tessuti. Anche la plasmferesi, nei pochi soggetti in cui è stata tentata, ha aggiunto ben poco rispetto alla cessazione dell'esposizione con gli alimenti e l'acqua contaminata. Coloro che sono preoccupati per la presenza delle PFAS (e di altre sostanze PBT) nei loro tessuti dovrebbero già attuare quotidianamente tutte quelle misure che sarebbero comunque consigliate dopo la conferma della presenza delle PFAS nel proprio sangue.

Il dosaggio delle PFAS può essere giustificato per motivi di studio o di ricerca all'interno di studi clinici controllati o di indagini epidemiologiche ben disegnate. Può avere anche un senso nell'ambito di eventuali class action nei confronti di inquinatori. Il dosaggio di massa limitato alle sole fasce d'età fra 14 e 65 anni in corso nella Regione Veneto si può prestare a numerose critiche in quanto, per come è stato concepito, probabilmente non aggiungerà nulla di nuovo alle nostre conoscenze sulle PFAS.

Pozzi privati

ISDE ritiene essenziale che sia completata la mappa dei pozzi privati. Finora la segnalazione del possesso del pozzo privato è stata lasciata sostanzialmente alla libera scelta del soggetto. È noto che soltanto una minima parte dei pozzi privati utilizzati a scopo potabile o irriguo è stata censita, a dispetto della deliberazione della giunta regionale del Veneto che ne impone la denuncia.

ISDE chiede pertanto che siano intraprese tutte le azioni, prevedendo anche delle sanzioni, per arrivare a conoscere la reale diffusione dei pozzi nelle zone contaminate.

Un ostacolo al successo dell'iniziativa è da ricercarsi probabilmente nell'obbligo di sostenere in proprio la spesa per la determinazione periodica delle PFAS nell'acqua del pozzo.

ISDE ritiene che la collettività dovrebbe invece accollarsi il costo delle analisi e dell'eventuale allacciamento all'acquedotto pubblico qualora i limiti fossero sforati, per rifarsi poi sui responsabili della contaminazione.

Anche per impedire il trasporto a distanza delle PFAS dai siti di produzione/utilizzo, ISDE ribadisce la necessità di adottare tutti gli strumenti che la tecnologia mette a disposizione per obbligare tutti gli impianti che utilizzano PFAS a non diffonderle nell'ambiente.



PFAS nei fanghi di depurazione

Lo spargimento dei fanghi è un'altra importante fonte di contaminazione dei suoli, delle falde acquifere, della catena alimentare e dell'ambiente più in generale. L'ARPAV ha dimostrato che i reflui da alcuni depuratori della regione contengono quantità molto alte di PFAS che poi vengono sparse sui terreni anche di altre regioni.

È necessario che una legge nazionale obblighi a dosare le PFAS prima che siano sparsi sui terreni agricoli, vietandone l'uso come ammendanti, qualora la ricerca sia positiva, indipendentemente dai livelli riscontrati.

È necessario anche che sia garantita la trasparenza assoluta e che i consumatori siano adeguatamente informati. Chiediamo pertanto che siano incentivati gli agricoltori che non accettano i fanghi di depurazione sul proprio terreno e che i prodotti alimentari siano dotati di una sorta di "bollino" che ne attesti la provenienza da terreni sui quali non siano stati sparsi fanghi; che siano resi pubblici gli elenchi nominativi dei produttori che accettano i fanghi di depurazione come ammendanti agricoli del proprio terreno.

Anche per impedire il trasporto a distanza delle PFAS dai siti di produzione/utilizzo, ISDE ribadisce la necessità di adottare tutti gli strumenti che la tecnologia mette a disposizione per impedire a tutti gli impianti che utilizzano PFAS di diffonderle nell'ambiente.

Biomonitoraggio alimenti

ISDE ritiene indispensabile che sia data trasparenza assoluta ai risultati del secondo biomonitoraggio veneto delle PFAS sugli alimenti e che siano pubblicati i punti di prelievo georeferenziati.

Allattamento al seno

ISDE ritiene che, in assenza di prove che attestino un aumento di rischi per il lattante superiore ai benefici che ne può ricevere, allo stato attuale delle conoscenze non sia giustificato consigliare di non allattare al seno nelle zone contaminate da PFAS né di ridurre la durata.

Proposta di studi

ISDE auspica l'avvio di studi osservazionali su soggetti che già assumono per altre patologie questi farmaci teoricamente in grado di modulare l'escrezione delle PFAS e, eventualmente, studi d'intervento qualora emerga un possibile beneficio dall'approccio farmacologico. ISDE è disponibile a collaborare con il Ministero della Salute e le altre istituzioni offrendo i risultati della revisione della letteratura da noi compiuta su questo aspetto specifico e a partecipare agli studi.

Fallimento della Miteni

La Miteni SpA ha recentemente dichiarato fallimento, con tutte le implicazioni del caso ai fini del rischio di una mancata bonifica del suolo sottostante la fabbrica, dove le indagini congiunte ARPAV e NOE hanno dimostrato la presenza d'ingenti quantità di scarti di



produzione “storici” seppelliti anche nei terreni circostanti l’impianto.

Grande è pertanto la preoccupazione di ISDE che paventa il rischio che il sito contaminato venga abbandonato a se stesso, come già successo, purtroppo in altre zone d’Italia in casi simili.

Obbligo di dichiarare la presenza degli interferenti endocrini

ISDE ritiene che debba essere resa obbligatoria per legge la dichiarazione in etichetta della presenza degli interferenti endocrini nei prodotti di uso comune soprattutto di quelli di origine alimentare.

Monitoraggio umano in Veneto

Dal momento che circa il 50% circa dei soggetti presenta anomalie di uno o più parametri di laboratorio indicativi di danno associato alle PFAS, ISDE chiede che il monitoraggio sia esteso anche alle altre fasce d’età finora escluse, cioè under 14 e over 65.

Fonti di esposizione

In Olanda è stato ben documentato un caso d’importante contaminazione per via aerea della popolazione residente attorno ad un grande impianto di produzione del PFAS i cui fumi, non opportunamente filtrati, furono scaricati in atmosfera liberamente per decenni.

È importante pertanto che le autorità impongano che gli impianti produttivi siano dotati della tecnologia atta ad eliminare le emissioni, visto che nella popolazione olandese contaminata per via aerea sono state osservate concentrazioni ematiche di alcune PFAS simili a quelle osservate in Veneto.

È altresì importante che gli impianti produttivi siano dotati di sistemi a ciclo chiuso, cosiddette camere bianche, che impediscano la contaminazione degli addetti.

L’acqua potabile e gli alimenti devono essere privi di PFAS, essendo le principali vie di contaminazione per la popolazione generale.

Pubblicazione studi compiuti nella zona contaminata

ISDE invita gli autori degli studi compiuti sulla popolazione contaminata a pubblicare i risultati delle indagini su riviste peer reviewed.

TDI

ISDE auspica che le autorità nazionali ed europee adottino immediatamente i valori di TDI settimanale proposti dall’EFSA e non subiscano i condizionamenti delle lobby industriali e affaristiche che vedono minacciati i propri interessi dall’adozione di valori di contaminanti così bassi che, come dice l’EFSA, “implicano che oltre la metà della popolazione europea sia oggi esposta a valori di assunzione quotidiana superiori a quelli proposti”.



Limiti nell'acqua

ISDE ha più volte ricordato alle autorità regionali venete l'assenza di un qualsiasi razionale scientifico e di valore dal punto di vista della protezione della salute dei limiti imposti a molecole artificiali, non esistenti in natura, dotate di attività distruttrice endocrina e possibilmente cancerogena quali sono le PFAS. Grazie all'adozione di un maggior numero di filtri, a distanza di 4 anni dalla scoperta della contaminazione, nella sola zona rossa viene oggi fornita finalmente acqua quasi priva di PFAS. Tali provvedimenti erano stati invocati da ISDE fin dall'estate 2013. Oggi si verifica il caso paradossale che in molti comuni classificati nella zona arancio ("a bassa contaminazione") viene fornita acqua contenente valori di PFOA >40 ng/l, limite massimo congiunto per PFOA e PFOS consigliato nella zona rossa, rendendo i cittadini svantaggiati rispetto a quelli precedentemente classificati come ad alta contaminazione.

ISDE chiede pertanto che venga posta fine a tale discriminazione e che venga esteso l'uso di filtri adeguati a riportare le concentrazioni delle PFAS al disotto del LOQ in tutta la Regione Veneto e nel resto d'Italia.

È inoltre indispensabile proibire l'utilizzo di acqua destinata a uso umano contenente PFAS alle donne gravide, ai bambini, negli asili nido, nelle scuole pubbliche di ogni ordine e grado e nei luoghi pubblici, accelerando altresì la messa in opera dei nuovi acquedotti, la sola misura in grado di mettere veramente in sicurezza la salute dei cittadini.



PFAS – Terminologia, proprietà chimico-fisiche

I PFC costituiscono una vasta categoria di molecole accomunate dalla proprietà di contenere almeno un atomo di fluoro e dotate di numerose proprietà chimico-fisiche, spesso notevolmente diverse fra di loro [1]. Un sottogruppo dei composti fluorurati è rappresentato dalle PFAS, molecole con un numero variabile di atomi di carbonio in genere da C4 a C14 (ma esistono PFAS con un numero minore o maggiore di C), a catena lineare o ramificata. Nelle PFAS tutti gli atomi d'idrogeno legati agli atomi di carbonio sono stati sostituiti da atomi di fluoro, formandosi così il residuo perfluoroalchilico C_nF_{2n+1} . I membri più noti della famiglia delle PFAS sono il PFOS, capostipite dei PFSA e il PFOA, capostipite dei PFCA, entrambi costituiti da otto atomi di carbonio. Le principali caratteristiche chimico-fisiche di queste sostanze fluorurate sono una natura anfifilica e una debole tensione superficiale [[1–3].

PFAS a catena lunga e corta

Le PFAS, soprattutto gli acidi perfluoroalchilici e i loro anioni, sono frequentemente distinte in molecole a "lunga catena" (PFS-LC) o a "corta catena" (PFAS-CC). Secondo la OECD, onde evitare confusioni, la definizione di "lunga catena" dovrebbe riferirsi soltanto agli acidi perfluoroalchilici carbossilici (PFCA) con almeno otto atomi di carbonio (cioè con sette o più atomi di carbonio perfluorurati) e agli acidi sulfonici perfluoroalchilici (PFSA) con almeno sei atomi di carbonio (cioè con sei o più atomi di carbonio perfluorurati) [4]

Catene lineari o ramificate

Molte PFAS esistono come miscele d'isomeri a causa della ramificazione della catena principale. Per esempio, il PFOS è spesso presente nell'ambiente come una miscela d'isomeri lineari e ramificati, essendo teoricamente possibili 89 congeneri. [5,6]. Lo studio degli isomeri presenti in una matrice ambientale è molto utile perché il processo di produzione influenza la composizione della miscela delle PFAS presenti nel campione da esaminare, facilitando in questo modo l'identificazione della fonte di produzione delle PFAS stesse. Fra i due processi produttivi più usati, la telomerizzazione produce principalmente o esclusivamente PFAS lineari, mentre l'EF produce una miscela di isomeri lineari e ramificati [1].

La presenza di miscele d'incerta composizione può contribuire alla notevole variabilità inter-laboratorio osservata nella determinazione delle PFAS in alcune matrici particolarmente "difficili", per esempio i pesci o l'acqua [7,8]. È doveroso sottolineare che risultati di buona qualità sono stati ottenuti in un numero ristretto di laboratori altamente specializzati, per cui è necessario attendere che queste metodiche siano



disponibili su larga scala per sapere se possono essere replicati anche nei comuni laboratori di analisi [9–11].

Recentemente, sono state identificate oltre 4700 PFAS, 3000 delle quali sintetizzate ad hoc dall'uomo, il resto potendosi formare per degradazione o trasformazione ambientale o come sottoprodotti dei processi produttivi e di utilizzo di queste molecole [4].

ISDE ritiene che non sia giustificata l'estensione di routine della determinazione delle PFAS nelle matrici biologiche umane. Infatti, sappiamo che queste molecole sono presenti in concentrazioni variabili in oltre il 95% della popolazione generale, anche se residente a centinaia di km dalle zone di produzione. Inoltre non esistono farmaci o altre procedure in grado di accelerare significativamente la loro eliminazione dai tessuti. Anche la plasmferesi, nei pochi soggetti in cui è stata tentata, ha aggiunto ben poco rispetto alla cessazione dell'esposizione con gli alimenti e l'acqua contaminata. Coloro che sono preoccupati per la presenza delle PFAS (e di altre sostanze PBT) nei loro tessuti dovrebbero comunque già attuare tutte quelle misure che verrebbero consigliate dopo la conferma della presenza delle PFAS nel proprio sangue [12].

Il dosaggio delle PFAS può essere giustificato per motivi di studio o di ricerca all'interno di studi clinici controllati o d'indagini epidemiologiche ben disegnate. Può avere anche un senso nell'ambito di class action nei confronti di eventuali inquinatori. Il dosaggio di massa limitato alle sole fasce d'età fra 14 e 65 anni in corso nella Regione Veneto si può prestare a numerose critiche in quanto probabilmente, per come è stato concepito, non aggiungerà nulla di nuovo alle nostre conoscenze sulle PFAS.

Principali usi industriali e commerciali delle PFAS

Il legame fra C e F è uno dei più forti in chimica organica e conferisce alle PFAS elevata stabilità termica, chimica e fisica [13]. Queste proprietà spiegano l'enorme diffusione che hanno avuto queste sostanze a partire dagli anni 1960 nella manifattura di numerosi prodotti di uso quotidiano e nelle più svariate applicazioni industriali [1,2,14].

Le applicazioni commerciali più note, sono probabilmente il rivestimento antiaderente per il pentolame da cucina (Teflon®) e la produzione di indumenti impermeabilizzati (per esempio, Gore-Tex®).

Le PFAS – assieme ai surfactanti, agli emulsionanti e ai polimeri per la cui sintesi sono essenziali - sono state ampiamente utilizzate dagli anni 1950 in numerosi prodotti e applicazioni industriali e commerciali: prodotti per la pulizia di tappeti e pavimenti;



detersivi in genere; trattamenti impermeabilizzanti e/o coloranti di pelli e tessuti; come componenti inerti nei pesticidi e insetticidi; nella cromatura dei metalli; come antidetonanti nei carburanti [1,2,15]]. Ulteriori impieghi sono la produzione di contenitori di alimenti (ad esempio nei fast food), pellicole fotografiche, shampoo, dentifrici, schiume antincendio, scioline, ritardanti di fiamma in vernici e solventi, semiconduttori, isolanti [[1,2,16–18].

Le PFAS sono quindi utilizzate per la produzione di un numero imprecisato di prodotti di largo consumo, in virtù della stabilità chimica e termica del residuo perfluoroalchilico, stabilità che, associata alla sua duplice natura idrofobica e lipofolica, li rende molto utili per la produzione di manufatti e merci particolarmente resistenti.

In particolare, il PFOA è utilizzato come composto intermedio per la produzione di politetrafluoroetilene (PTFE), o Teflon®, molto noto per le sue proprietà antiaderenti e per la sua inerzia chimica. Un'altra famosa applicazione è rappresentata dal Gore-Tex®, materiale resistente, impermeabile, caratterizzato da elevata traspirabilità e biocompatibilità, impiegato nella realizzazione di abbigliamento tecnico-sportivo e di articoli medicali e sanitari, per esempio protesi vascolari, valvole cardiache, fili di sutura, chirurgia estetica. Il Gore-Tex® ha trovato ulteriori applicazioni nell'industria aerospaziale (rivestimento di tute degli astronauti, guarnizioni, antidetonanti), nella filtrazione industriale (impianti di depurazione) come materiale isolante nella componentistica elettronica [[2,4,19].

Particolare criticità riveste l'uso delle PFAS e altri interferenti endocrini nei contenitori per alimenti, dai quali possono essere facilmente rilasciati ai cibi in essi contenuti. Da evitare sono in particolare i sacchetti per popcorn utilizzati nel forno a microonde. Anche la carta da forno non deve essere usata a temperature e per tempi superiori a quelli indicati dal produttore [17,20,21,21–27].

Le proprietà chimico-fisiche delle PFAS spiegano anche i problemi connessi con il loro universale utilizzo e con lo sconsiderato sversamento che è stato effettuato per decenni. Le PFAS costituiscono una classe di inquinanti globali emergenti la cui presenza può essere facilmente dimostrata in tutte le matrici ambientali e nella catena alimentare. Le PFAS sono state scoperte anche nei tessuti degli orsi polari e di tutti gli altri animali selvatici finora esaminati in tutti i continenti [1,20,28–31]. Sono presenti anche nel sangue di oltre il 95% dei soggetti esaminati in tutti i continenti, addirittura nel sangue degli Inuit, una popolazione autoctona della Groenlandia [[32].

Essendo idrosolubili, possono facilmente migrare dal suolo nelle falde acquifere ed essere trasportate a lunga distanza, anche per via aerea [28,33–35].



Le principali vie d'esposizione alle PFAS sono l'ingestione di acqua potabile contaminata, i cibi contaminati e la polvere di casa.

Le PFAS sono classificabili come molecole PBT Persistent, Bioaccumulative, Toxic [36]. L'emivita media di eliminazione nell'uomo (media geometrica) è stata stimata in 3,5 anni per il PFOA, 4,8 anni per il PFOS e 8,5 anni per il PFHxS [37]. La lunga emivita delle PFAS testimonia:

- la loro capacità di persistenza e bioaccumulo negli animali superiori,
- il loro legame preferenziale con le proteine plasmatiche, soprattutto con l'albumina,
- la distribuzione selettiva nel sangue, nel fegato, nei reni, nei polmoni, nel cervello, nei muscoli [38].

Il legame delle PFAS con l'albumina può interferire con diverse vie metaboliche e impedire il legame con ligandi fisiologici [39,40].

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione delle PFAS non è noto nei dettagli. Le proprietà chimico-fisiche delle PFAS condizionano la tossicinetica e, conseguentemente, il loro meccanismo d'azione. Il loro principale bersaglio intracellulare sembrano essere i recettori nucleari Peroxisome Proliferator- Activated Receptor (PPAR), la cui principale isoforma nell'uomo è il PPAR gamma, un importante regolatore del metabolismo lipidico nel fegato [13,41,42]. I PPAR sono una famiglia di recettori ormonali nucleari, che comprende le isoforme PPAR α , PPAR β , PPAR γ . I PPAR svolgono un ruolo essenziale nella regolazione del metabolismo lipidico e glucidico [43], partecipano al controllo dei processi infiammatori associati con l'aterosclerosi e la sua progressione [44–46], l'infiammazione [47,48], lo sviluppo e il controllo della risposta immunitaria [41,49].

Il meccanismo d'azione delle PFAS, tuttavia è molto più complesso, essendo stata dimostrata la loro capacità di legarsi anche:

- ai recettori intranucleari per vari xenobiotici
- ai recettori per gli estrogeni e per gli androgeni
- ai recettori per gli ormoni tiroidei
- al recettore per la leptina
- alla transtiretina, la proteina di trasporto degli ormoni tiroidei.

Le PFAS possono indurre alterazioni del doppio strato lipidico delle membrane cellulari e stress ossidativo [50–52].

Nei roditori le PFAS attivano preferenzialmente PPAR α . Nello specifico PPAR α è espresso in diversi organi (principalmente fegato, rene, cuore) e nel tessuto adiposo



bruno dove, in seguito all'interazione con il suo ligando (leucotriene B₄, dPGJ₂), regola l'espressione di numerosi geni. Nei roditori il recettore PPAR α è il principale bersaglio molecolare del PFOA [13] e, una volta attivato, induce la trascrizione di geni coinvolti nel metabolismo lipidico, determinando un incremento dell'ossidazione degli acidi grassi e una conseguente diminuzione del peso corporeo dell'animale. La contemporanea riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e del colesterolo è invece spiegabile con l'interferenza del PPAR α con la biosintesi degli steroli e degli acidi biliari.

Studi condotti su topi knock-out per PPAR α (nei quali i geni erano stati eliminati) suggeriscono l'esistenza di altri bersagli molecolari [53–55].

Oltre alla modulazione dei recettori nucleari PPAR, è probabile che gli effetti delle PFAS siano mediati anche da altri recettori nucleari, compresi CAR, FXR e PXR [56,57]. Infatti, numerose osservazioni ricavate da studi condotti su topi PPAR α -knockout dimostrano la persistenza di effetti indipendenti dall'attivazione di questo recettore. Negli epatociti di uomo e di roditori la risposta metabolica al PFOA e al PFOS determina un efficace spostamento dal metabolismo glucidico verso l'ossidazione degli acidi grassi e l'accumulo di trigliceridi a livello epatico; le variazioni sono più evidenti dopo esposizione degli epatociti al PFOS rispetto al PFOA [54].

PFOS, PFOA e altre PFAS inibiscono l'attività della 11 beta-idrossisteroide deidrogenasi 1 (11betaHSD1) [58], un enzima che svolge un ruolo importante per la produzione locale di alcuni glucocorticoidi, quali il cortisolo nell'uomo o i corticosteroidi nei roditori. L'attività inibitoria è stata dimostrata sia su cellule polmonari umane che murine, suggerendo una possibile interferenza con lo sviluppo fetale e neonatale dei polmoni [59,60].

Profili di espressione genica

Nei ratti Sprague-Dawley nutriti con PFOA fu osservato che oltre 800 geni subivano variazioni dell'espressione genica [61]. I geni più frequentemente iperespressi controllano il trasporto del metabolismo dei lipidi [57]. Le altre categorie di geni iperespressi sono coinvolti nella comunicazione fra cellule, nell'adesione e nella crescita cellulare, nell'apoptosi, nelle vie di regolazione della sintesi ed escrezione ormonale, nella trasmissione del segnale fra cellule [44,45]. [62,63]. Fra i geni la cui espressione era ridotta o abolita alcuni sono implicati nel trasporto dei lipidi, nelle risposte infiammatorie e immunitarie e nell'adesione cellulare [61]. Le anomalie dell'espressione genica sono transgenerazionali, cioè visibili nella progenie di madri nutrite durante la gravidanza con PFOA ed altre PFAS [57,64,65].



PFAS ed epigenetica

Un aumento monotonicamente della metilazione delle sequenze LINE-1 fu osservato con l'aumentare delle concentrazioni di PFOS e PFNA, ma non di PFOA o PFHxS, suggerendo che questi composti sono epigeneticamente attivi [66,67].

Interferenza (distruzione) endocrina associata alle PFAS

Le PFAS sono interferenti endocrini, per cui è logico attendersi che gli effetti sulle ghiandole endocrine siano argomento di intensa ricerca, sia negli uomini che negli animali [68–70]. Particolare preoccupazione suscitano gli effetti degli interferenti endocrini ambientali sull'apparato riproduttivo sia maschile, dimostrati anche in adolescenti e giovani adulti residenti nelle zone a maggiore contaminazione in Veneto [69,70], che femminile durante il periodo prenatale e dello sviluppo evolutivo [71].



Destino e trasporto delle PFAS in rapporto alla contaminazione dell'acqua potabile

Al pari di altri inquinanti le falde, le PFAS possono raggiungere i pozzi dell'acqua potabile attraverso le vie sotterranee di migrazione preformate di un plume acquifero contaminato. Le PFAS, analogamente ad altri inquinanti ambientali, possono penetrare nelle falde acquifere anche attraverso l'immissione in aria nelle vicinanze di un sito industriale, cui segue la precipitazione al suolo e la migrazione successiva nell'acqua potabile [35,72–74].

Nel New Jersey, concentrazioni massime di PFOA fino a 190 ng/litro furono misurate in pozzi poco profondi di un acquedotto comunale non confinante con il vicino sito industriale di produzione [75]; concentrazioni superiori a 40 ng/litro, fino a un massimo di circa 400 ng/litro, furono scoperte in 59 su 104 pozzi privati localizzati entro un raggio di circa due miglia dall'industria contaminante; la contaminazione di pozzi più distanti fu probabilmente causata dalla deposizione del PFOA disperso nell'aria [3]. In Veneto, in alcuni pozzi privati sono state trovate concentrazioni di PFOA >19.000 ng/L di acqua.

Il PFOA può contaminare le falde acquifere o le acque superficiali utilizzate per l'alimentazione umana provenendo da fonti diverse dai siti di rilascio industriale, per esempio, dagli impianti di trattamento dei rifiuti domestici o di quelli urbani e industriali [76]; dallo smaltimento delle acque di scolo stradali e piovane [77]; dalle schiume antincendio utilizzate dai vigili di fuoco nei siti di addestramento o per spegnere direttamente gli incendi [78]; dall'applicazione sul suolo agricolo di ammendanti ricavati dal trattamento di reflui fognari urbani [79] o da rifiuti industriali contaminati [80].

ISDE ritiene essenziale che sia completata la mappa dei pozzi privati nelle zone contaminate o a rischio di contaminazione da PFAS. Finora, la segnalazione del possesso dei pozzi privati è stata lasciata sostanzialmente alla libera scelta del soggetto. È noto che soltanto una minima parte dei pozzi privati utilizzati a scopo potabile o irriguo è stata censita, a dispetto della deliberazione della giunta regionale del Veneto che ne impone la denuncia.

ISDE chiede pertanto che siano intraprese tutte le azioni, prevedendo anche delle sanzioni, per arrivare a conoscere la reale diffusione dei pozzi nella zona contaminata.

Un ostacolo al successo dell'iniziativa è da ricercarsi probabilmente nell'obbligo di sostenere in proprio la spesa per la determinazione semestrale delle PFAS nell'acqua del pozzo.



ISDE ritiene che la collettività dovrebbe invece accollarsi il costo delle analisi e dell'eventuale allacciamento all'acquedotto pubblico qualora i limiti fossero sforati, per rifarsi in seguito sui responsabili della contaminazione.

PFAS nei fanghi di depurazione

Lo spargimento dei fanghi è un'altra importante fonte di contaminazione dei suoli e, quindi, delle falde acquifere, della catena alimentare e dell'ambiente più in generale.

L'ARPAV ha dimostrato che i reflui da alcuni depuratori della regione contengono quantità molto alte del PFAS che poi sono sparse sui terreni anche di altre regioni [81].

È necessario che una legge nazionale obblighi a dosare le PFAS prima che siano sparse sui terreni agricoli, vietandone l'uso come ammendanti qualora la ricerca sia positiva, indipendentemente dai livelli riscontrati.

È necessario che sia garantita la trasparenza assoluta e che i consumatori siano adeguatamente informati. ISDE chiede pertanto:

- 🚧 che siano incentivati gli agricoltori che NON accettano i fanghi di depurazione sul proprio terreni**
- 🚧 che i prodotti alimentari siano dotati di una sorta di “bollino” che ne attesti la provenienza da terreni sui quali non siano stati sparsi fanghi**
- 🚧 che siano resi pubblici gli elenchi nominativi dei produttori che accettano i fanghi di depurazione come ammendanti agricoli del proprio terreno.**

Formazione delle PFAS da precursori

Un altro meccanismo di contaminazione dell'ambiente con le PFAS è la degradazione di precursori, come i fluorotelomeri (FTOH), usati in numerose applicazioni industriali e in prodotti di consumo quotidiano [1,82]. Per esempio, il fluorotelomero 8:2 FTOH è in parte convertito a PFOA. Molecole più grandi, gli esteri poliperfluoroalchilici fosforici, presenti nei contenitori impermeabili per cibi, nei fanghi prodotti dal trattamento delle acque reflue e in alcuni tipi di fibre utilizzate dalle cartiere, rilasciano FTOH che a sua volta è convertito a PFOA [83]. Il PFOA si forma da questi precursori attraverso la biodegradazione nel suolo, nei fanghi e nelle acque reflue [76], oltre che a causa di diverse reazioni chimiche nell'atmosfera. Anche i polimeri fluoroacrilici usati in molti prodotti commerciali possono subire una trasformazione nel suolo rilasciando FTOH che può formare PFOA ed altre PFAS [83].

La formazione di PFOA e di altre PFAS è stata dimostrata in vivo nelle trote iridee nutrite per 7 giorni con il fluoroteleomero 8:FTOH e tre dei suoi principali metaboliti, attraverso un meccanismo simile alla beta-ossidazione degli acidi grassi [25]. Le concentrazioni ematiche di alcuni fluorotelomeri correlano con le concentrazioni presenti negli ambienti confinati [84].



Trasporto a distanza

Due sono le principali modalità con le quali le PFAS, PFOA e PFOS compresi, sono trasportati a distanza in regioni remote, per esempio l'Artico, dove si trovano nelle soluzioni acquose, nel ghiaccio e nella fauna selvatica [15,85]. Nel primo caso, i precursori volatili, per esempio FTOH, sono trasportati nell'atmosfera, dove subiscono l'ossidazione a PFOA o ad altre PFAS che poi si depositano sul terreno o sulle acque superficiali. La seconda via è costituita dal trasporto con l'acqua delle PFAS carbossilate, come il PFOA, che nella loro forma anionica si spostano con le correnti superficiali degli oceani. Un ruolo minore nel trasporto delle PFAS nelle regioni più remote del pianeta è svolto dai rifiuti galleggianti, soprattutto materiali plastici che possono contenerli come additivi oppure assorbirli passivamente dalla soluzione acquosa in cui sono immersi [86].

Anche per impedire il trasporto a distanza delle PFAS dai siti di produzione/utilizzo, ISDE ribadisce la necessità di adottare tutti gli strumenti che la tecnologia mette a disposizione per obbligare tutti gli impianti che utilizzano PFAS a non diffonderle nell'ambiente.



PFAS come inquinanti ambientali globali - Distribuzione nell'ambiente, nell'acqua e nella catena alimentare

L'uso diffuso delle PFAS ha avuto come corollario la loro presenza nell'ambiente, nella flora e nella fauna selvatica, negli esseri umani.

La persistenza ambientale delle PFAS è dimostrata dalla loro presenza nelle regioni più remote del pianeta, Artico e Antartico compresi, e nel biota, [85,87–95], oltre che nel sangue e nei tessuti di virtualmente tutta la popolazione [96–100], anche in Italia [101–103].

La dimensione globale di questa contaminazione è stata dimostrata per la prima volta nella fauna selvatica, grazie ad uno studio commissionato dalla 3M [29–31]. Tuttavia, oltre vent'anni prima era già stata dimostrata, la presenza di PFAS nel sangue degli operai esposti della 3M e della DuPont [104]. Questa notizia, assieme alla successiva scoperta della presenza delle PFAS in cittadini residenti in numerosi stati degli USA, fu accuratamente nascosta dalle multinazionali alle autorità, per il timore che la loro produzione fosse proibita, impedendo così che fossero messi in atto gli accorgimenti e i provvedimenti atti ad arrestare la diffusione della contaminazione. Stando al recente rapporto dei carabinieri del NOE, analogo compartimento sarebbe stato tenuto dalla Miteni a Trissino.

In uno dei primi studi di monitoraggio globale il PFOS fu dosato in mammiferi marini, in pesci e uccelli ittivori in vari paesi europei, nel nord dell'oceano Pacifico, nel Mar Baltico, in Alaska, in Florida, in California, nel Mare Mediterraneo, in Canada e in diverse località dell'Antartico [31]. Il PFOS era presente nel fegato e nel sangue dei mammiferi marini nella maggioranza dei campioni prelevati, la concentrazione tessutale più elevata essendo stata osservata nel fegato dei delfini della Florida (1520 ng/grammo); Le maggiori concentrazioni ematiche furono osservate nelle foche del Mar Baltico (475 ng/mL) [105]. Nei pesci e negli uccelli marini ittivori le concentrazioni più alte risultarono nei muscoli dei pesci catturati negli estuari dei fiumi belgi (923 ng/grammo), mentre negli Stati Uniti le maggiori concentrazioni di PFOS furono riscontrate nei muscoli di carpa nella zona dei Grandi Laghi (297 ng/grammo) [106]. Negli uccelli ittivori le concentrazioni ematiche più elevate furono trovate nelle aquile calve negli Stati Uniti, con valori medi di 300 ng/mL ed un massimo di 2220 ng/mL; le maggiori concentrazioni epatiche di PFOS furono rinvenute nei cormorani, mentre le concentrazioni ematiche negli albatros variavano da 3 a 34 ng/mL [106]. Le concentrazioni di PFOS nel sangue nel fegato degli uccelli marini erano mediamente inferiori negli animali del Mediterraneo (anche nei delfini e cormorani italiani) e del mar Baltico rispetto a quelle degli Stati Uniti [105,106].

In oltre l'80% dei campioni ematici prelevati a ratti selvatici di tre specie diverse in 47 prefetture del Giappone, 23 PFAS erano presenti con concentrazioni simili a quelle



osservate negli esseri umani. Gli autori della ricerca osservarono una correlazione molto forte (da $p < 0,001$ a $p < 0,05$) tra la densità della popolazione umana nella zona di residenza e i livelli di PFOS, PFOA e altre PFAS nel sangue degli animali. Il PFOS rappresentava il 45% delle PFAS totali presenti nel sangue mentre, il PFOA e il PFNA erano le PFAS predominanti nei campioni di acqua [107].

Nel fiume Hun, in Cina, le concentrazioni delle PFAS aumentavano nei tratti a valle delle città attraversate (Shenyang e Fushun), suggerendo che gli scarichi fognari urbani apportano un importante contributo alla contaminazione delle acque (all'incirca 5 kg all'anno) [108]. Nelle acque superficiali le concentrazioni delle PFAS erano notevolmente inferiori rispetto alle acque reflue dagli impianti industriali, suggerendo che il contributo dell'acqua potabile alla quantità quotidiana ingerita era minima.

Nelle trote iridee (*Oncorhynchus mykiss*) nutrite per 28 giorni con cibo contenente PFOA e PFOS fu ritrovato lo 0,6% e il 15,5% circa, rispettivamente, dell'intera dose somministrata [109]. Sebbene la contaminazione da PFAS nelle trote sembri essere minima, le parti edibili dei pesci commercializzati, soprattutto il filetto e la pelle, contribuirebbero in modo significativo alla dose totale contenuta nell'intera carcassa degli animali [109]. Anche altri studi confermano il basso rischio di biomagnificazione del PFOS e di altre PFAS nelle trote iridee [110]

In Italia, il PFOS, ma non il PFOA, risultò presente nel muscolo di tutti i 90 campioni di *Coregonus lavaretus* (lavarello) e *Perca fluviatilis* (persico reale) pescati nel Lago Maggiore, con concentrazioni massime di 46 ng/g di peso secco. Le concentrazioni medie erano 22,2 ng/g nel persico reale e 20 ng/g nel lavarello. Rispetto ai dati riportati in letteratura, i risultati di questo studio suggeriscono che i pesci del Lago Maggiore possono rappresentare una fonte significativa di esposizione al PFOS nella dieta, nonostante i valori osservati siano inferiori alla TDI proposta dall'EFSA nel 2008 [111]. Il bioaccumulo nella catena alimentare e l'assunzione con la dieta di PFOA e PFOS fu valutata in diversi organismi viventi appartenenti a vari livelli della piramide trofica (produttori primari, erbivori, filtratori, carnivori) nella laguna di Orbetello, Toscana [112]. Nelle acque di quest'area parzialmente protetta, furono osservate concentrazioni di PFOA (ma non di PFOS) nettamente superiori a quelli riportati nella letteratura per gli oceani Pacifico, Atlantico e per il mar del Giappone [113,114]. Rispetto ai dati della letteratura, concentrazioni molto più elevate furono osservate nella cozze, nelle vongole veraci e nei granchi; i fiumi rappresentavano un fonte preponderante della contaminazione, contribuendo alla proliferazione delle macroalghe dell'intero bacino. Concentrazioni di gran lunga inferiori furono osservate nelle specie pescate e lavorate secondo la filosofia dei presidi Slow Food, che garantisce una filiera di produzione degli



alimenti sostenibile per l'ambiente e più salubre rispetto alle procedure di allevamento e coltivazione industriali [112].

Concentrazioni relativamente basse di PFAS furono osservate in 35 anguille pescate nel fiume Po e nella laguna di Comacchio, senza significative differenze fra i due siti [115]. PFOS e PFOA erano presenti al disopra del limite di rilevabilità della metodica ($>0,4$ ng/g) nel 73% e nel 31% dei campioni, rispettivamente. I livelli di PFOS variavano da $<0,4$ ng/g di peso umido del pesce fino a $6,28$ ng/g e quelli del PFOA da $<0,4$ a $92,77$ ng/g. I livelli più alti erano presenti nel sangue e quelli più bassi nei muscoli delle anguille. In alcuni campioni furono osservate lievi alterazioni istologiche nel fegato ma non nelle gonadi. Le concentrazioni delle PFAS nelle anguille del Po e delle Valli di Comacchio erano inferiori a quelle di altri pesci europei, suggerendo un basso livello d'inquinamento da PFAS nelle due aree studiate [115].

In Francia 478 pescatori dilettanti metropolitani accettarono di farsi dosare le PFAS nel sangue. Il percentile più alto aveva valori superiori all'analogo percentile ottenuto nella popolazione generale occidentale, confermando una sovraesposizione di una parte dei 478 pescatori. Per le PFAS sopra ricordate, il consumo di pesci d'acqua dolce può essere considerato come uno dei fattori che maggiormente contribuiscono alla dose interna di esposizione a tali molecole [116].

In diverse centinaia di campioni delle 29 specie ittiche marine più consumate in Francia fu effettuato un confronto con il contenuto di PFAS delle 16 specie di pesce d'acqua dolce più frequentemente consumate in quel paese. I pesci d'acqua dolce risultarono maggiormente contaminati rispetto a quelli marini, con un differente profilo di contaminazione da parte delle diverse PFAS. Così, mentre i pesci fluviali erano contaminati prevalentemente dal PFOS (75% delle PFAS totali), quelli marini mostravano una certa eterogeneità, essendoci una più "equa" suddivisione della contaminazione: PFOA (24%), PFOS (20%), PFHxA (15%), PFHpA (11%) e PFBA (11%) erano le PFAS più abbondanti. La carpa comune, il luccio (sandra, *Sander lucioperca*), il persico reale (*Perca fluviatilis*), il cefalo (boscaga, *Chelon labrosus*) e il rutilo (gardon, *Rutilus rutilus*) erano fra le varietà più penalizzate avendo il rapporto più elevato fra concentrazioni del PFAS e contenuto in acidi grassi polinsaturi [117]-

In Olanda, 6 di 14 PFAS risultarono presenti nella maggioranza degli alimenti prelevati in grandi supermercati in tutto il paese. Le concentrazioni totali di PFAS erano più elevate nei crostacei e nei pesci magri rispetto a pesci grassi, manzo, farinacei, burro, uova, formaggi, frutta e verdura. Le dosi più elevate di PFOA e PFOS assunte con la dieta, rispettivamente $0,5$ e $0,6$ ng/kg/die erano notevolmente inferiori alla dose tollerabile giornaliera dell'EFSA, versione 2008 [118].



In uno studio condotto sotto l'egida dell'organizzazione ambientalista Greenpeace su anguille pescate nei fiumi e laghi di diversi paesi europei, le anguille pescate nel Tevere e nel lago di Bracciano avevano le concentrazioni di PFOS più basse fra tutti i campioni esaminati (16 ng/g di peso umido) contro valori di 201-498 ng/g osservati nei campioni pescati in Belgio, in Germania, Spagna, Olanda o nel Regno Unito.

La contaminazione della fauna selvatica e della catena alimentare è stata dimostrata, tra gli altri paesi, anche in Corea [119] e nell'isola di Taiwan[120].

LE PFAS nei prodotti di consumo domestici e professionali

Liu et al [121] hanno valutato le variazioni nel tempo delle quantità del PFAS presenti in 35 prodotti domestici di largo consumo (cere per pavimenti, moquette, tappeti, detersivi, tessuto non tessuto, nastri adesivi, tessuti trattati, carta per alimenti, indumenti sanitari non tessuti). Una tendenza alla riduzione fu osservata nel 2011 rispetto al 2007 per i PFCA (sia a corta che a lunga catena), anche se il PFOA era ancora presente in molti prodotti. Per quanto riguarda i PFSA fu notato un notevole aumento della quantità di PFBS, l'alternativa proposta dall'industria al PFOS, dopo la sua messa al bando negli USA avvenuta attorno agli anni 2000.

Elevate concentrazioni di PFAS sono presenti nei cosmetici e nelle creme solari. In uno studio giapponese le concentrazioni totali del PFAS in campioni di prodotti commerciali comprati nelle catene della grande distribuzione variavano da 0 a 5900 ng/g in un fondotinta da 0 a 19000 ng/g in un latte solare e fino a 35000 ng/g in un campione di mica [122].

Questo studio dimostra che esistono già in commercio prodotti di largo consumo quotidiano privi di PFAS. Questi prodotti, tuttavia, probabilmente contengono altri interferenti endocrini.

ISDE ritiene che debba essere resa obbligatoria per legge la dichiarazione in etichetta della presenza degli interferenti endocrini nei prodotti di uso comune soprattutto di quelli di origine alimentare.



Restrizioni alla produzione, commercializzazione, importazione e uso delle PFAS stabilite dagli Enti regolatori governativi e istituzioni di vari paesi

Il 16 maggio del 2000 la 3M, la principale produttrice di PFOS, in seguito alle pressioni esercitate dall'USEPA, annunciò la sospensione "volontaria" entro il 31 dicembre di quell'anno della produzione della molecola[123].

Nel marzo 2005 lo SCHER classificò il PFOS come sostanza Persistente, dotata di capacità di Bioaccumulo e Tossica (PBT), in grado di provocare la comparsa di rilevanti effetti tossici negli animali.

In seguito a queste osservazioni, anche l'Unione Europea (UE) iniziò ad interessarsi delle PFAS, attivandosi per limitarne la produzione e l'utilizzo, con lo scopo di ridurre drasticamente le emissioni nell'ambiente. Nel dicembre 2006 fu pubblicata la Direttiva Europea 2006/122/CE concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), che prevede limitazioni all'immissione sul mercato di PFOS, non escludendo l'opportunità di una simile decisione anche per il PFOA successivamente. La direttiva, effettiva dal giugno 2008, stabilisce tuttavia alcune deroghe per quanto concerne l'utilizzo di PFOS come costituente di schiume antincendio o di preparati per la cromatura di metalli e nel settore aeronautico, oltre che di alcuni particolari insetticidi e pesticidi. La direttiva 2006/122/CE prevede anche che il PFOA venga inserito nella lista delle molecole che devono essere continuamente monitorate e sottoposte a revisione periodica per valutarne la tossicità e la capacità di contaminare la catena alimentare [124]. Il regolamento 552/2009/CE precisa le restrizioni cui devono obbedire i produttori e gli importatori di PFOS in Europa ("Regolamento 552/2009/CE," 2009).

Nel 2006 l'USEPA chiese, con il cosiddetto "2010/2015 PFOA Stewardship Program", alle aziende produttrici di PFOA di ridurre del 95% le emissioni industriali negli USA entro il 2010, con la successiva eliminazione a partire dal 2015, considerando come valori di base la produzione totale dell'anno 2000. Fu inoltre raccomandata la sostituzione dei citati composti con sostanze alternative, considerando tuttavia come prioritarie le implicazioni tecnico-impiantistiche e i relativi costi economici [125].

Nel 2008 la IARC di Lione inserì il PFOA nella lista delle molecole che avrebbero dovuto essere riviste con "elevata priorità" entro il 2014, essendoci oramai dati sufficienti e maturi per stabilirne la cancerogenità nell'uomo e negli animali. Nel giugno 2014 l'agenzia classificò il PFOA come agente cancerogeno di classe 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo) [126].

Nel 2009, il PFOS, possedendo tutti i requisiti per la definizione di composto PBT, fu incluso nella lista dei POP della Convenzione di Stoccolma, con la probabilità che vengano inseriti quanto prima anche il PFOA ed altre PFAS.



Il governo canadese nel 2010 raggiunse un accordo con le industrie produttrici per eliminare completamente entro il 2015 il PFOA, i suoi sali e i suoi precursori prodotti o commercializzati in Canada [127]. Nel documento finale degli esperti canadesi, pubblicato nell'agosto 2012, si afferma che "... Il PFOA, i suoi sali e i suoi precursori sono stati immessi, e continuano a essere immessi, nell'ambiente in quantità o concentrazioni o in condizioni che hanno o possono avere un effetto dannoso, immediato o a lungo termine, per l'ambiente e la sua biodiversità. ...Le prove sono sufficientemente consistenti per concludere che il PFOA e i suoi sali si accumulano e biomagnificano nei mammiferi terrestri e acquatici.

In Europa l'esempio del governo canadese fu seguito dalla Norvegia dove, a partire dal 2013 "... è vietato produrre, importare, esportare e vendere prodotti di consumo contenenti acido perfluorooctanoico (PFOA) e suoi singoli sali e esteri (CAS n. 335 67 1, 3825-26-1, 335-95-5, 2395-00-8, 335-93-3, 335-66-0, 376-27-2, 3108 24 5) se il contenuto della sostanza nelle singole parti omogenee del prodotto è uguale o superiore allo 0,0001% in peso” .

In Germania sono stati posti dei limiti che prevedono un massimo di 100 ng/L per la somma di tutte le PFAS nell'acqua potabile, quelli nuovi a corta catena compresi, come obiettivo minimo di massima qualità, per l'esposizione a lungo termine [128].

La Germania e la Norvegia nel febbraio 2014 anticiparono la loro intenzione di inoltrare all'ECHA la richiesta di restrizione all'utilizzo del PFOA. La richiesta, presentata congiuntamente da Germania e Norvegia il 17 ottobre 2014, prevedeva che il PFOA non fosse più prodotto, utilizzato o commercializzato sia come molecola a sé stante che come componente di miscele o prodotti di consumo. Germania e Svezia nel 2017 hanno proposto all'ECHA di adottare restrizioni alla produzione e commercializzazione di prodotti contenenti sei PFAS [129]. La Norvegia aveva già deciso di mettere al bando il PFOA dal suo territorio dal primo giugno 2014 per la maggioranza delle applicazioni e usi industriali, ma la data d'inizio del divieto di commercializzazione fu spostata, sembra su richiesta delle lobby tessili, al primo gennaio 2018 per i tessuti e indumenti prodotti prima del giugno 2014, pena l'invio al macero di oltre 500 milioni di capi. La legislazione norvegese prevede che entro il 2020 il PFOA non sia più immesso nell'ambiente [130].



Le PFAS nella catena alimentare

Gli studi sulla catena alimentare hanno oramai definitivamente dimostrato l'elevata capacità di bioaccumulo delle PFAS negli animali posti al vertice della catena trofica (mammiferi acquatici e terrestri). Lo studio della distribuzione temporo-spaziale delle PFAS mostra differenze sostanziali nelle regioni più interessate dalla persistenza ambientale delle PFAS, per esempio Groenlandia e il versante nordamericano dell'Artico. Nonostante i livelli delle PFAS siano in continuo aumento nelle regioni più a Nord del pianeta, recenti osservazioni compiute dai canadesi suggeriscono una tendenza alla riduzione dei livelli di PFOS nelle loro acque. Tuttavia il PFOS continua ad aumentare nelle foche e negli orsi polari [85].

Uno studio europeo ha messo in evidenza che una percentuale non trascurabile di prodotti alimentari (in genere prelevati nella grande distribuzione) presentano PFAS >LOQ [124]. Il composto più frequentemente presente è il PFOS, nonostante sia stato bandito negli USA nel 2000, che è risultato presente in circa il 30% dei campioni. I prodotti più a rischio, cioè con le maggiori quantità di PFAS, sono i prodotti di origine animale, in primis fegato, interiora, pesci e uova [124].

I risultati sono stati confermati dall'aggiornamento dello studio EFSA condotto in diverse nazioni europee, in nessuna delle quali, tuttavia, si è verificato un caso di contaminazione dell'acqua potabile come quello avvenuto in Veneto.

Quantità rilevanti di PFAS, anche di quelli a corta catena, sono state trovate in campioni d'insalata coltivati nel padovano. Anche i risultati del biomonitoraggio in Veneto confermano l'avvenuta contaminazione della catena alimentare in Italia e le proprietà di persistenza e bioaccumulo delle PFAS, anche di quelle a catena corta [131].

Recentemente uno studio condotto dall'IRSA-CNR ha evidenziato uno stato di pesante contaminazione da PFAS nell'agone (sarda di lago) dei principali laghi del Nord Italia; particolarmente preoccupanti sono le concentrazioni rilevate nei pesci pescati nel lago Maggiore [132].

ISDE ritiene indispensabile che sia data ampia trasparenza assoluta ai risultati del secondo biomonitoraggio veneto delle PFAS sugli alimenti e che siano pubblicati i punti di prelievo georeferenziati.



Distribuzione delle PFAS negli esseri umani

Non esistono studi nell'uomo che abbiano valutato la distribuzione delle PFAS dopo somministrazione di una dose controllata delle singole molecole o di una loro miscela.

In uno studio condotto su cadaveri, le concentrazioni di PFOS mostrarono una buona correlazione fra fegato e siero prelevato nello stesso soggetto. Non furono dimostrate differenze significative fra i due sessi o fra i diversi gruppi d'età [133]. Il rapporto di 1,3:1 fra concentrazioni epatiche e sieriche nell'uomo osservate in questo studio è simile al rapporto di 2-3:1 stimato nelle scimmie [134]. Le PFAS a corta catena tendono ad accumularsi in organi vitali, soprattutto polmoni, fegato, cervello, reni, tanto quanto se non di più dei PFS-LC [38].

Le PFAS sono state dimostrate in biopsie della tiroide [135], del fegato [136], in organi donati per il trapianto [133], nel sangue e nello sperma di un gruppo di adolescenti in Veneto [70].

Le PFAS sono presenti nel sangue del cordone ombelicale a dimostrazione della loro capacità di attraversare la placenta e nel latte materno [137].

In Italia le concentrazioni nel latte materno sono risultate in uno studio [138], ma non in un altro [139], più elevate rispetto ad altri nazioni.

Allattamento al seno nelle zone contaminate da PFAS: un dilemma?

Il problema se consigliare l'allattamento materno nelle zone contaminate da PFAS ricorda quello che Heiden definì il "dilemma dell'allattamento al seno", a proposito del rischio di trasmettere un virus potenzialmente letale come l'HIV ai propri bambini da parte delle donne infette [140]. L'allattamento materno è la principale via di esposizione alle PFAS nel neonato, nel quale le concentrazioni ematiche di tali molecole correlano positivamente con la durata dell'allattamento al seno e inversamente con i livelli nel siero materno [141]. Questi risultati preoccupanti, tuttavia, non dovrebbero, a nostro avviso, dissuadere le madri dall'allattamento al seno, poiché i livelli di PFAS negli alimenti per lattanti sono talvolta risultati superiori a quelli del latte materno [122]. ISDE condivide l'opinione di Grandjean e Jensen sul fatto "che ogni madre ha il diritto fondamentale di allattare al seno il proprio bambino; che il latte umano è la dieta naturale per i bambini e che l'allattamento dovrebbe essere fortemente promosso a livello globale" [142]. E, assieme a loro, vorremmo anche noi aggiungere che l'allattamento al seno deve essere sicuro e la decisione della madre non deve essere influenzata dai rischi dovuti a inquinanti chimici.

Numerose sostanze chimiche artificiali hanno causato la contaminazione del latte umano. Dopo soli 4 mesi di allattamento al seno, la concentrazione sierica di alcune POP nel bambino può superare quella della madre. Questa osservazione spiegherebbe



perché una durata dell'allattamento al seno superiore a 4 mesi potrebbe inficiare talvolta i benefici dell'assunzione prolungata del latte materno. Studi recenti suggeriscono che l'allattamento al seno prolungato in popolazioni esposte a composti organoclorurati persistenti può portare a effetti avversi, compresi ritardo di crescita, ritardato sviluppo del sistema nervoso, e genotossicità nel bambino, in accordo con l'idea che l'organismo in via di sviluppo è particolarmente vulnerabile alle esposizioni tossiche. Di contro, i benefici per la madre, per esempio la riduzione del rischio di cancro al seno potrebbe essere legato all'eliminazione attraverso il latte di sostanze che potrebbero promuoverne lo sviluppo.

Pertanto, gli sforzi a sostegno dell'allattamento al seno devono affrontare l'inquinamento ambientale che può causare la contaminazione del latte umano. Sfortunatamente, questa considerazione manca nelle linee attuali dell'OMS che consigliano l'allattamento esclusivo al seno per almeno 6 mesi [143,144]. A causa dei diversi livelli di qualità dell'acqua potabile, delle sostanze nutritive fornite dai sostituti del latte materno e delle esposizioni a inquinanti persistenti, la valutazione del rapporto rischio-beneficio in relazione all'allattamento al seno prolungato può portare a variazioni comportamentali considerevoli rispetto alle linee guida.

Quindi non sono completamente destituiti di fondamento i dubbi di coloro che si pongono la domanda: "La contaminazione del latte umano riduce i vantaggi dell'allattamento prolungato al seno?"

ISDE ritiene che, in assenza di prove che attestino un aumento di rischi per il lattante superiore ai benefici che ne può ricevere, allo stato attuale delle conoscenze non sia giustificato consigliare di non allattare al seno nelle zone contaminate da PFAS né di ridurre la durata.

PFOA, PFOS e derivati non sono metabolizzati negli uomini né negli animali.

Le PFAS filtrano attraverso il glomerulo renale per essere riassorbite a livello tubolare. Il riassorbimento renale contribuisce ad allungare l'emivita delle PFAS.

L'interesse per i trasportatori delle PFAS aumenta se si considera che la loro attività è modulata da numerose molecole, xenobiotici e farmaci, le quali potrebbero, in linea puramente teorica, essere impiegate per aumentare l'escrezione (renale o intestinale) delle PFAS.

ISDE auspica l'avvio di studi osservazionali su soggetti che già assumono per altre patologie questi farmaci teoricamente in grado di modulare l'escrezione delle PFAS e, eventualmente, studi d'intervento qualora emerga un possibile beneficio dall'approccio farmacologico. ISDE è disponibile a collaborare con



Cordiano, Cavasin Bertola, 32

il Ministero della Salute e le altre istituzioni offrendo i risultati della revisione della letteratura su questo aspetto specifico e a partecipare a questi studi.



Medici per l'ambiente

**Il futuro
è nelle
tue mani!**

Codice Fiscale:
92006460510



Episodi di contaminazione “accidentale” delle acque potabili

Nel mondo si sono verificate episodi di contaminazione “accidentale” delle falde acquifere in numerose aree geografiche, il più noto dei quali è, probabilmente, quello avvenuto sulle sponde del fiume Ohio, negli USA [145], dove, agli inizi degli anni 2000 si scoprì che la DuPont aveva taciuto per decenni sulla pericolosità delle PFAS, omettendo di fornire le informazioni sulla loro tossicità alle autorità governative degli USA. Fu intrapresa una class action che portò all'erogazione di una multa alla multinazionale di circa 300.000.000 di dollari, con 20 dei quali fu finanziato dal tribunale il progetto C8 Health Project (C8HP) [146]. In seguito la DuPont accettò di pagare 630.000.000 di dollari per compensare collettivamente oltre 3800 individui che, in seguito ad un'indagine affidata dal tribunale a un trio di epidemiologi indipendenti, erano risultati affetti da una o più patologie PFAS-associate [146]:

-  Cancro del rene
-  Cancro del testicolo
-  Malattie della tiroide
-  Ipercolesterolemia
-  Colite ulcerosa
-  Iperensione gravidica/preeclampsia

Sempre negli USA, la 3M si rese responsabile di una serie di gravi episodi di inquinamento dell'aria e dell'acqua attorno ai suoi siti produttivi nel Minnesota e in Alabama [147,148].

Oggi si calcola che negli Stati Uniti, oltre 110.000.000 di cittadini siano riforniti di acqua potabile contenenti concentrazioni rilevabili di PFAS [149]. La maggioranza risiede in prossimità di aeroporti civili o militari o di basi delle forze armate che, nel corso dei decenni hanno scaricato nelle falde acquifere le PFAS contenute in vari prodotti di consumo.

In Europa gli episodi più gravi si sono verificati in

-  Germania [80], dove diverse migliaia di tonnellate di residui sparsi su oltre 1000 siti agricoli portarono alla contaminazione delle falde acquifere utilizzate da almeno 5 milioni di tedeschi [150]. Il monitoraggio della popolazione esposta dimostrò che il PFOA costituiva la principale PFAS presente nel sangue della popolazione in concentrazioni di 4-8 volte più elevate rispetto a quella dei controlli non esposti [99].



- ✚ Regno Unito, dove, nella metà degli anni 1990, le schiume antincendio utilizzate per l'addestramento dei vigili del fuoco addetti all'aeroporto dell'isola di Jersey inquinano l'area circostante così seriamente, che i terreni e i pozzi attorno all'aeroporto continuano ad avere, dopo oltre vent'anni, concentrazioni di PFOS superiori a 10.000 ng/litro, confermando la persistenza ambientale del PFOS.
- ✚ Il caso della contaminazione da PFAS in Veneto sarà descritto più dettagliatamente nella seconda parte del documento.



Tossicocinetica delle PFAS

La tossicità è dovuta al composto originario e non a uno o più metaboliti. Le PFAS, interagendo con recettori e proteine cellulari, influenzano la biotrasformazione di farmaci, di molecole assunte con la dieta, di metaboliti intermedi e di xenobiotici; modificano numerose attività enzimatiche e la cinetica di trasporto di molte molecole endogene ed esogene. Le PFAS sono in genere ben assorbite per via orale e immesse rapidamente nella circolazione enteroepatica; sono inoltre scarsamente escrete nelle urine e non metabolizzate [151,152]. Dopo una singola dose per via orale di PFOS, oltre il 95% è assorbito nelle prime ventiquattr'ore. Le PFAS sono distribuite principalmente nel siero, nei reni e nel fegato con notevoli differenze fra le varie molecole; contrariamente ad altri inquinanti non sono lipofile e non si accumulano nel tessuto adiposo. Le concentrazioni epatiche sono più alte di quelle sieriche. Diverse PFAS si accumulano nel cervello, anche se in concentrazioni a volte notevolmente inferiori rispetto a quelle di altri tessuti; tuttavia, come per il resto degli altri organi, la loro concentrazione del sistema nervoso centrale tende gradualmente ad aumentare col tempo in persistenza dell'esposizione [151].

Legame con le proteine plasmatiche e tessutali.

Dopo incubazione con le proteine plasmatiche umane, il PFOS mostra un'elevata affinità (99,8%) per l'albumina, seguita dalle lipoproteine a bassa densità (LDL, 95,6%), per le alfa-globuline (59,4%) e per le gammaglobuline (24,1%). Il legame con l'albumina ha molta importanza anche ai fini della plasmaferesi.

Esperimenti condotti con il PFOS dimostrano che con l'aumentare delle sue concentrazioni diminuisce la capacità dell'albumina di legare diversi farmaci e gli acidi grassi, i cui siti specifici di legame sono occupati dal PFOS [153]. Le variazioni conformazionali dell'albumina che occorrono dopo il legame con il PFOS, e probabilmente anche con le altre PFAS, potrebbero influenzare le capacità di trasporto dell'albumina e delle altre proteine di numerosi composti endogeni ed esogeni, fra i quali: acidi biliari, acidi grassi, vitamine, farmaci e pesticidi [154].

Il PFOS ha una notevole affinità di legame per la proteina di legame con gli ormoni tiroidei, la transtiretina (TTR), per la quale compete con la tiroxina (T4) [32]. L'affinità per la TTR è una proprietà posseduta da tutte le PFAS ed è massima, fra i composti testati, per i membri della famiglia con 8 atomi di carbonio (C8), cui appartengono le due molecole più note, il PFOA e il PFOS.

Luebker et al [40] hanno dimostrato che il PFOS inibisce in modo competitivo la liver-fatty acid binding protein (L-FABP) che è un trasportatore intracellulare dei lipidi.



Le PFAS si trovano nel cordone ombelicale, a dimostrazione che, soprattutto il PFOA, meno il PFOS, attraversano la placenta; quest'ultimo composto è più abbondante, invece, nel latte materno umano e degli altri animali [155].

Le PFAS non sono facilmente eliminate dagli esseri umani e dagli altri primati. I profili di tossicocinetica e il meccanismo responsabile delle differenze dell'emivita non sono noti nei dettagli, anche se molte delle differenze sembrano dipendere dalla cinetica di eliminazione e da fattori che controllano il trasporto transmembrana. Finora, tre famiglie di proteine di trasporto sembrano giocare un ruolo nell'assorbimento, nella distribuzione e nell'escrezione delle PFAS. In generale, la velocità di eliminazione e la conseguente emivita aumenta con l'aumentare del numero di atomi di carbonio presenti nella molecola, con notevoli variazioni nelle varie specie animali e nei due sessi. Per esempio, l'emivita del PFOS è di circa tre mesi nei ratti e di 5,4 anni negli esseri umani [24]; l'emivita del PFOA nelle femmine adulte di ratto è di 2-4 ore, ma aumenta a cinque-sei giorni nei maschi. Alcune molecole, per esempio PFHxS, pur avendo solo sei atomi di carbonio, ha un'emivita di oltre otto anni, molto più lunga del PFOS, a otto atomi di carbonio, che avrebbe dovuto sostituire dopo la messa al bando. Le differenze nella velocità di eliminazione sono probabilmente sotto controllo ormonale [156].

Fonti di esposizione

L'immissione nell'ambiente di PFOS, PFOA ed altre PFAS avviene attraverso modalità e vie diverse: utilizzo quotidiano e smaltimento di numerosi prodotti di consumo, che li contengono spesso come impurità; uso industriale e conseguente rilascio nell'ambiente; degradazione biotica o abiotica di derivati e polimeri che contengono un residuo perfluoroalchilico e danno origine, durante il processo di degradazione, a PFOS e PFOA, che sono molecole inerti [82]. Questi precursori sono comunemente utilizzati e commercializzati e possono essere rilasciati nell'ambiente dai materiali di scarto industriali, dai prodotti e dagli articoli di consumo, oltre che durante la fase di smaltimento dei rifiuti solidi e liquidi, urbani e industriali [19,82,157].

Oggi conosciamo abbastanza dettagliatamente il contributo relativo delle varie fonti di esposizione umana a PFOS, PFOA ed altre PFAS, attraverso il cibo o i suoi contenitori, l'acqua potabile, il latte materno, la polvere di casa, l'aria atmosferica [158].

Le aree industrializzate sono più contaminate di quelle non industrializzate, a dimostrazione che le attività industriali sono fra le principali fonti d'inquinamento dei fiumi da cui si attinge l'acqua potabile.

In Olanda è stato ben documentato un caso di importante contaminazione per via aerea della popolazione residente attorno ad un grande impianto di



produzione del PFAS i cui fumi, non opportunamente filtrati, furono scaricati in atmosfera liberamente per decenni.

È importante pertanto che le autorità impongano che gli impianti produttivi siano dotati della tecnologia atta ad eliminare le emissioni, visto che nella popolazione olandese contaminata per via aerea sono state osservate concentrazioni ematiche di alcune PFAS simili a quelle osservate in Veneto.

È altresì importante che gli impianti produttivi siano dotati di sistemi a ciclo chiuso, cosiddette camere bianche, che impediscano la contaminazione degli addetti.



TDI

Per Tolerable Daily Intake taluni intendono la dose giornaliera tollerabile di una sostanza chimica che, assunta attraverso le varie vie di esposizione, sarebbe esente da rischi per la salute; è nota anche come DGA o dose giornaliera accettabile. Valori diversi di TDI sono stati proposti in vari paesi e negli ultimi anni sembra iniziata una corsa a chi propone il valore più basso.

Nel 2006, il Committee on Toxicity (COT) of Chemicals in Food Consumer and Environment, del Regno Unito aveva stabilito per il PFOA una TDI di 3000 ng/kg/die, [159]. La TDI del comitato inglese è esattamente il doppio di quella che sarà raccomandata due anni dopo dall'EFSA [124], che utilizzerà la stessa metodologia e i risultati degli stessi studi esaminati dagli inglesi,.

Per il PFOS, sempre nel 2006 il COT determinò una TDI di 300 ng/kg/die [134], anche in questo caso un valore di TDI doppio rispetto a quello che sarà raccomandato dall'EFSA due anni più tardi,

Nel 2009, dopo la pubblicazione delle TDI e dell'USEPA [160], entrambe con valori inferiori rispetto ai suoi del 2006, il COT fu invitato dalla Food Standard Agency del Regno Unito a prendere in considerazione un'eventuale revisione delle sue TDI consigliate nel 2006. Il COT ritenne che non ci fossero motivi per cambiare la TDI proposta nel 2006 per il PFOS, ma per il PFOA optò per la TDI dell'EFSA e non per quella dell'USEPA, che aveva determinato una TDI di 200 ng/kg/die.

TDI della European Food and Safety Authority (EFSA), 2008

Nel 2008 l'EFSA stabilì la TDI per il PFOA, espressa come la dose calcolata in base al peso corporeo di una sostanza che può essere ingerita per tutta la vita senza apprezzabili rischi per la salute [124]. L'ipertrofia degli epatociti e l'aumento del peso del fegato furono identificati come gli end point più sensibili in base al NOAEL più basso osservato in uno studio, sponsorizzato dalla 3M e dalla DuPont, durato solo 13 settimane e condotto solo su ratti maschi [161]. L'EFSA propose un valore di TDI di 1,5 µg/kilogrammo/giorno o 1500 ng/kilogrammo/giorno. Questo TDI corrisponde a un livello equivalente di 52,5 µg/litro nell'acqua potabile per un adulto di 70 kg che assuma 2 litri di acqua al giorno e di 10,5 µg/litro considerando un contributo relativo del 20% la dose totale di esposizione giornaliera.

Per quanto riguarda il PFOS, sulla base di uno studio subcronico nella scimmia *Cynomolgus* condotto da ricercatori della 3M [134], il gruppo di esperti definì una TDI di 150 ng/kg/die [124].



Su richiesta della Regione Veneto l'ISS ha emesso finora due pareri. Nel primo, datato 7/6/2013, commentando le dosi tollerabili quotidiane del PFOA proposte da EFSA e da USEPA, sembrava che le preferenze fossero per quelle americane. Si legge, infatti, nel rapporto "... Si ritiene opportuno interpretare con cautela il valore tollerabile proposto dall'EFSA, anche in considerazione della maggiore persistenza dei composti perfluoroalchilici nell'uomo rispetto all'animale da esperimento. Le differenze nell'emivita del PFOA nel topo e nell'uomo rendono, infatti, possibili anche fattori d'incertezza di maggior ampiezza, come adottati da USEPA che ha proposto per il PFOA una dose tollerabile di circa otto volte inferiore (0,19 versus 1,5 µg/kg di peso corporeo al giorno), prossima al livello di esposizione cautelativamente stimato per i residenti nell'area risultata più inquinata nell'indagine condotta (cioè in provincia di Vicenza e comuni limitrofi, ndA)..."[162]

Nel secondo parere del gennaio 2014, invece, l'ISS fece marcia indietro, adottando i limiti dell'EFSA, e "riconoscendo una maggiore validità dell'approccio seguito dal COT e dall'EFSA", con l'avvertenza che "i risultati di alcuni studi animali, pubblicati dopo il 2008, suggeriscono che le PFAS possano provocare effetti tossici non neoplastici anche a dosi notevolmente inferiori rispetto a quelle utilizzate negli studi valutati in precedenza dalle varie agenzie governative per estrapolare la TDI o la RfD" [163].

Proprio in base ai risultati degli studi condotti nei bambini dopo il 2008 soprattutto da Grandjean et al [164–166] l'Olanda ha proposto un valore di TDI per il PFOA notevolmente più bassi di quelli dell'EFSA, cioè 12,5 ng/kg/die [167].

Fra gli effetti tossici più importanti rilevabili anche in seguito all'esposizione dei bambini a dosi molto basse di PFAS ricordiamo:

-  Anomalie del sistema immunitario con scarsa risposta ad alcuni vaccini
-  Anomalie dello sviluppo delle ghiandole mammarie in epoca pre-natale e pre-pubere
-  Anomalie degli organi riproduttivi
-  Anomalie del metabolismo osseo.

Queste anomalie sono state notate anche nei bambini e negli animali di laboratorio esposti durante la vita prenatale a concentrazioni plasmatiche molto più basse di quelle presenti nella popolazione generale. Per questo motivo, negli USA l'EPA nel maggio 2016 ha ridotto la RfD per PFOA e PFOS a 20 ng/kg/die [168].

Anche l'EFSA nel marzo 2017, dopo la revisione della letteratura più recente, ha proposto nuovi valori di TDI di due-tre ordini di grandezza inferiori rispetto a quelli del 2008: **13 ng/kg per settimana (1,8 ng/kg/die) per il PFOA e 6 ng/kg/settimana (0,8 ng/kg/die) per il PFOS** [169].



ISDE auspica che le autorità nazionali ed europee adottino immediatamente i valori di TDI settimanale proposti dall'EFSA e non subiscano i condizionamenti delle lobbies industriali e affaristiche che vedono minacciati i propri interessi dall'adozione di valori di contaminanti così bassi che, come dice la stessa EFSA “implicano che oltre la metà della popolazione europea sia oggi esposta a valori di assunzione quotidiana superiori a quelli proposti [169].”



Limiti nell'acqua potabile

Anche nel caso dei limiti di PAS nell'acqua potabile si assiste ad una notevole variabilità nei vari paesi, in nessuno dei quali tali limiti hanno valore legale.

USA

L'USEPA propose un limite provvisorio di 0,4 µg/litro (400 ng/L) per il PFOA e 0,2 µg/litro (200 ng/L) per il PFOS nell'acqua potabile per l'esposizione a breve termine (10 giorni) considerando uno scenario di esposizione per i soli bambini [168].

Lo Stato del Maine, USA, nel marzo 2014 stabilì le health-based Maximum Exposure Guideline (MEG) del PFOA, o valori massimi di esposizione compatibili con la salute umana, estrapolando un valore di 100 ng/L dell'acqua potabile.

Germania

In Germania, fino al 2006, non esistevano limiti specifici per PFOA né per le altre PFAS, molecole alle quali furono applicate le regole valide per le sostanze non genotossiche presenti nell'acqua potabile. Queste norme generali furono introdotte nel 2003 e prevedono un limite precauzionale compatibile con la salute umana " Health Based Precautionary Value o HPV1" di 0,10 µg/ litro (100 ng/litro), limite ridotto a 0,01 µg/litro (10 ng/litro) per le sostanze altamente genotossiche [170]. In altre parole i tedeschi considerarono le PFAS non genotossiche, anche se in quegli anni cominciavano a comparire lavori di elevata qualità nei quali fu osservato un potenziale genotossico indiretto, e relativamente elevato, anche per concentrazioni di PFOA non citotossiche [171], con un meccanismo di genotossicità simile a quello di altri interferenti endocrini, per esempio ftalati o bromuri, che attivano i PPAR e inducono il rilascio di radicali ossigeno. Un altro lavoro pubblicato nel 2006 [61] aveva dimostrato altri effetti citotossici indiretti del PFOA consistenti nell'induzione ed inibizione di un elevato numero di geni che controllano il metabolismo lipidico, glucidico, proteico; l'adesione cellulare; la comunicazione fra cellule; la regolazione degli ormoni, delle risposte immunitarie, della crescita e dell'apoptosi cellulare.

Il valore di HPV1 tedesco si riferisce ad un'esposizione che duri per tutta la vita, si applica a persone adulte e donne non gravide, ed è di 100 ng/litro come somma di tutte le PFAS. Per esposizioni di durata inferiore a tutta la vita è possibile fornire alcuni limiti operativi che rendono eventuali eccessi tollerabili per la salute e l'igiene pubblica per brevi periodi.

La commissione per l'acqua potabile del ministero tedesco per la salute raccomanda che l'acqua potabile contenente una concentrazione combinata di PFOA e PFOS superiore a 500 ng/litro non sia utilizzata per alimentare i bambini. Inoltre, le donne durante la gravidanza dovrebbero evitare regolarmente l'esposizione alle PFAS.



Italia

Con la sua nota prot. 2565 del 29/01/2014 (Ministero della Salute nota prot. 2565 del 29/01/2014, 2014), Il Ministero Italiano della Salute, ha ribadito "...la raccomandazione di assicurare adeguate misure di prevenzione della contaminazione delle acque di origine e, a livello impiantistico, l'implementazione di tecniche di adsorbimento e/o filtrazione attraverso membrane di provata efficienza per la rimozione del PFAS nella filiera di produzione e distribuzione delle acque destinate al consumo umano. Nello scenario di contaminazione rappresentato, il Ministero ritiene che l'applicazione delle citate tecnologie possa garantire nelle acque trattate almeno i seguenti livelli di performance (obiettivo):

- ✚ PFOS $\leq 0,03 \mu\text{g}$ (30 ng)/litro;
- ✚ PFOA $\leq 0,5 \mu\text{g}$ (500 ng)/litro)
- ✚ Altre PFAS $\leq 0,5 \text{ ng/L}$ (500 ng)/litro.

Nell'ottobre 2017, la Regione Veneto ha deciso di ridurre ulteriormente questi limiti di "performance" a 90 mg/l per PFOA e PFOS combinati e 300 ng/l per gli altre PFAS. Nella zona rossa il limite per PFOA + PFOS è ulteriormente ridotto a 40 ng/litro.

Oltre ad avere scarso valore scientifico, i cosiddetti "limiti di legge" applicati alle concentrazioni degli inquinanti nelle matrici ambientali, o alle dosi assumibili attraverso le diverse vie di esposizione (orale, inalatoria, cutanea), sono scarsamente attendibili perché spesso stabiliti da commissioni di cui facevano parte esperti sponsorizzati dagli industriali [172] o, come nel caso delle PFAS, basati su risultati e modelli farmacocinetici estrapolati da studi animali condotti da ricercatori dipendenti delle principali industrie produttrici di tali molecole [134,173].

È notizia recente che in Europa sia stata avanzata la proposta di un valore limite di 100 ng/L come somma di tutti i PFAS [174].

ISDE ha più volte ricordato alle autorità regionali l'assenza di un qualsiasi razionale scientifico e di valore dal punto di vista della protezione della salute dei limiti imposti a molecole artificiali, non esistenti in natura, dotati di attività distruttrice endocrina e possibilmente cancerogene quali sono le PFAS.

Grazie all'adozione di un maggior numero di filtri nella zona rossa, a distanza di 4 anni dalla scoperta della contaminazione, nella zona rossa viene fornita finalmente acqua quasi priva di PFAS. Tali provvedimenti erano stati invocati da ISDE fin dall'estate 2013. Oggi si verifica il caso paradossale che in comuni classificati nella zona arancio ("a bassa contaminazione") viene fornita acqua contenente valori di PFOA $>40 \text{ ng/l}$, rendendo i cittadini



svantaggiati rispetto a quelli precedentemente classificati come ad alta contaminazione. ISDE chiede pertanto che venga posta fine a tale discriminazione e che venga esteso l'uso di filtri adeguati a riportare le concentrazioni delle PFAS al disotto del LOQ in tutta la Regione Veneto e nel resto d'Italia. È inoltre indispensabile proibire l'utilizzo di acqua destinata a uso umano contenente PFAS alle donne gravide, ai bambini, negli asili nido e delle scuole pubbliche di ogni ordine e grado, accelerando altresì la messa in opera dei nuovi acquedotti. Queste sono le sole misure in grado di mettere veramente in sicurezza la salute dei cittadini.



PFAS e conflitti d'interesse dei membri delle commissioni e agenzie governative

US EPA

Nel dicembre 2004 diverse associazioni di cittadini [175] chiesero al governo USA di rimuovere dal PFOA Risk Assessment Review Panel, un comitato di esperti incaricato di valutare gli effetti tossici del PFOA, alcuni membri che fino a poco tempo prima avevano lavorato per la 3M e per la DuPont. Il collegio di esperti, alla fine decise di proporre una definizione un pò “edulcorata” delle prove sulla cancerogenicità del PFOA, prove che furono definite nella bozza finale del documento come “suggestive di cancerogenicità”, mentre i $\frac{3}{4}$ dei commissari (tra cui il presidente del comitato scientifico dei consulenti dell'USEPA e il presidente stesso del PFOA Risk Assessment Review Panel) avevano proposto una definizione più impegnativa, secondo la quale si sarebbe dovuto classificare il PFOA come “probabilmente cancerogeno per l'uomo”, in base alle linee guida solitamente applicate dall'USEPA al processo di valutazione delle sostanze chimiche. Alla fine prevalsero le ragioni dei rappresentanti dell'industria.

UK COT

Nel Comitato scientifico del COT siedono stabilmente rappresentanti di multinazionali chimiche e di società di consulenza private .

EFSA

L'EFSA è stata, probabilmente fin dalla sua fondazione, oggetto di numerose e pesanti critiche da parte del Parlamento Europeo, delle organizzazioni non governative e dei media a causa dei molteplici conflitti di interessi da parte della metà circa dei suoi membri [172]. In conseguenza di tali critiche, nel 2012 l'Agenzia si dotò di nuove regole che, tuttavia risultarono assolutamente inefficaci, dal momento che ad una revisione compiuta nell'ottobre 2013 dal Corporate Europe Observatory (CEO), un'associazione indipendente non profit del Regno Unito, ancora 85 membri avevano pesanti conflitti di interessi, spesso non dichiarati. Per esempio, nel gruppo CONTAM (Contaminazione degli Alimenti) circa la metà dei componenti aveva conflitti di interesse con le industrie chimiche, alcune delle quali produttrici o consumatrici di PFAS, a partire dal vicepresidente della commissione che, secondo le stesse “nuove” regole dell'EFSA, non avrebbe potuto e dovuto ricoprire quella carica [172]. Infatti, stando a quanto riferito nel documento del CEO, il suddetto membro fino a poco tempo prima aveva ricevuto finanziamenti e sponsorizzazioni per la sua attività di ricerca universitaria e partecipazione a congressi da parte dell'ILSI [172], un istituto che, anche se afferma di



essere alla ricerca di "un approccio equilibrato alla soluzione di problemi di interesse comune per il benessere della popolazione", vede fra i suoi fondatori multinazionali quali Coca-Cola, Heinz, Kraft, General Foods e Procter & Gamble; l'ILSI è finanziato da multinazionali farmaceutiche, alimentari, chimiche, produttrici di pesticidi e, tra il 1983 e il 1998, "ha fornito assistenza all'industria del tabacco nelle manovre volte ad impedire l'adozione di misure di controllo legislativo sulle attività di Big Tobacco [172].

Il gruppo CONTAM ha il compito di stabilire, fra l'altro, le dosi massime tollerabili delle sostanze chimiche artificiali, PFAS comprese, nella catena alimentare. Ricordiamo che la TDI di PFOA e PFOS dell'EFSA [124] è alla base di norme e regolamenti adottati in molti paesi per definire le concentrazioni massime accettabili nell'acqua potabile.

Il rinnovo avvenuto nel 2012 di otto panel ha probabilmente "consentito all'EFSA di riacquistare la propria credibilità" [172],



Tossicità delle PFAS negli animali

Le PFAS hanno una moderata tossicità acuta. La LD50 nei ratti dopo una singola dose per via orale è di 251 mg/kg per il PFOS e di 540 mg/kg per il PFOA. Per via inalatoria il PFOA ha una concentrazione letale al 50% (LC50) di 0,98 mg/L. Nei conigli la LC50 per via dermica è di 2000 mg/kg [23].

Gli studi di tossicità subacuta e subcronica hanno evidenziato effetti tossici di tipo variabile nelle varie specie animali: ipertrofia epatica e vacuolizzazione degli epatociti, riduzione del colesterolo e dei trigliceridi nel siero; anomalie istologiche e funzionali della tiroide; riduzione del peso corporeo ed aumento della mortalità; immunotossicità: neurotossicità; alterazioni ormonali; tossicità evolutiva e riproduttiva; tossicità polmonare nonché potenziale genotossico e cancerogeno in vitro [15].

Cancerogenicità negli animali

Gli studi più numerosi sono stati condotti sui ratti i quali eliminano le PFAS molto più velocemente degli umani e, pertanto, non rappresentano una specie ideale per il confronto con l'uomo. Soprattutto gli studi di tossicità cronica sono molto scarsi e poca attenzione è stata riservata alla tossicità evolutiva. In accordo con l'ipotesi dell'attivazione dei PPAR, nei ratti PFOA e PFOS inducono tumori benigni e maligni epatici, adenomi pancreatici e tumori testicolari delle cellule di Leydig. PFOA e PFOS sono sicuramente le molecole maggiormente utilizzate nel corso degli scorsi decenni e quindi più studiate. Negli studi animali entrambe si sono dimostrate cancerogene. Nel 2014 la IARC di Lione ha classificato il PFOA come possibile cancerogeno per gli esseri umani, inserendolo nel gruppo 2 B [126].

L'esposizione cronica a PFOA induce alcuni tipi di tumore nei ratti, soprattutto testicolari, pancreatici, epatici e mammari [161,176]. Nel 2005 l'USEPA concluse che vi erano prove "suggestive" sulla cancerogenicità del PFOA [177], anche se i $\frac{3}{4}$ degli esperti invitarono l'agenzia ad assumere una posizione più chiara e a definire il PFOA come "probabilmente cancerogeno per gli esseri umani in quanto vi erano tutti i criteri per farlo secondo le linee guida sulla definizione di sostanze cancerogene della stessa USEPA, " [178]. Inoltre l'USEPA non ha ancora stabilito una curva dose-risposta per le PFAS come avvenuto per altre sostanze cancerogene.

Immunotossicità negli animali

Uno studio non pubblicato della 3M del 1978 aveva già dimostrato l'immunotossicità del PFOA nei macachi. Effetti tossici a carico di diversi tipi cellulari del sistema emolinfopoietico sono stati dimostrati in sistemi cellulari in vitro e in modelli animali in vivo [49,179].



L'analisi combinata degli studi sperimentali animali e sull'uomo secondo Grandjean [180] fornisce un forte supporto agli effetti avversi su alcune funzioni immunitarie ai correnti livelli di esposizione.



Tossicità umana

La commissione tedesca sul biomonitoraggio umano giudica che gli effetti nocivi sono ben documentati, rilevanti e significativamente associati con l'esposizione a PFOA/PFOS nelle seguenti aree [181]:

- ✚ Fertilità e gravidanza
- ✚ Time to pregnancy
- ✚ Time to pregnancy >1 anno
- ✚ Gestosi e diabete gestazionale
- ✚ (*Basso e Bassissimo*) Peso neonatale alla nascita
- ✚ Metabolismo lipidico
- ✚ Immunità dopo vaccinazione, sviluppo immunitario
- ✚ Sviluppo ormonale, età del pubarca/menarca
- ✚ Metabolismo tiroideo
- ✚ Epoca comparsa della menopausa

Gli studi epidemiologici compiuti nelle popolazioni esposte evidenziano il potenziale tossico anche per l'uomo. Come abbiamo già detto, in una serie di studi epidemiologici condotti in Ohio [146,182] fu evidenziato un aumento dell'incidenza/prevalenza di

- ✚ Cancro del rene
- ✚ Cancro del testicolo
- ✚ Malattie della tiroide
- ✚ Ipercolesterolemia
- ✚ Colite ulcerosa
- ✚ Ipertensione gravidica/preeclampsia

Al contrario, l'EFSA ritiene che soltanto per l'ipercolesterolemia esistano prove robuste (strong evidences), mentre per le altre patologie o condizioni le prove sono meno robuste o inconcludenti [183].

Non è possibile analizzare qui la miriade di studi condotti per valutare la tossicità delle PFAS nell'uomo. Passeremo in rassegna brevemente solo quelli che riguardano il metabolismo lipidico, le neoplasie e il basso peso alla nascita.

Per quanto riguarda le altre malattie PFAS-associate, i risultati degli studi son spesso contraddittori, essendo stati pubblicati che riportano associazioni positive, negative o nulle per lo stesso outcome. Chi volesse approfondire può consultare la letteratura più recente, review o articoli originali, su; immunotossicità [184], neurotossicità; diabete mellito e le alterazioni pre-diabetiche sia nella popolazione generale [185,186] che nelle



donne gravide[187–189]; diabete e disglucemia in età pediatrica [190,191]; malattie della tiroide [135,192,193]; outcome avversi cardiometabolici [192,194–198].

Per quanto riguarda il Veneto, ISDE e ENEA hanno condotto uno studio ecologico retrospettivo [199] esaminando le cause di morte dal 1980 al 2010 in una popolazione di circa 150.000 persone residenti nei comuni i cui acquedotti, nell'estate del 2013, prima cioè dell'applicazione di filtri a carbone attivo, contenevano PFAS in concentrazioni superiori ai limiti di performance che sarebbero proposti in seguito dall'ISS, come abbiamo sopra ricordato. Rispetto a una popolazione di controllo della stessa regione non esposta a PFAS con l'acqua potabile, abbiamo osservato, in entrambi i sessi, un eccesso statisticamente significativo del rischio relativo di morte da ogni causa. Per quanto riguarda le cause di morte specifiche, nella popolazione contaminata rispetto ai controlli c'era anche un eccesso statisticamente significativo per: diabete, malattie cerebrovascolari, infarto del miocardio e malattie di Alzheimer. Nelle femmine, un rischio relativo significativamente superiore a uno fu anche osservato per cancro della mammella, cancro dei reni e malattia di Parkinson [199].

PFAS e neoplasie

I dati sull'occorrenza delle neoplasie derivano da studi epidemiologici condotti su tre tipi di popolazioni diverse: lavoratori addetti alla produzione o manipolazione delle PFAS, residenti nelle vicinanze di impianti chimici e contaminati con l'acqua potabile pubblica o privata, popolazione generale esposta a livelli di contaminazione di fondo [200].

Secondo la IARC, che ha classificato come secondo cancerogeno di classe 2b il solo PFOA fra tutte le PFAS [126], i risultati degli studi epidemiologici nell'uomo e degli studi sperimentali negli animali hanno finora fornito prove limitate (limited evidence) per la sua cancerogenicità, con associazioni positive solo per i tumori del rene e del testicolo [200].

La tabella 1 presenta una selezione dei principali studi condotti nell'uomo sulla cancerogenicità delle PFAS. Per approfondimenti si rinvia alla monografia della IARC [200].

Basso peso alla nascita

La restrizione della crescita intrauterina costituisce un problema di notevole importanza nella pratica ostetrica neonatale, essendo una causa significativa di mortalità [201] e morbidità perinatale [202–204]. La prematurità, è noto, è associata anche con un aumento della mortalità e morbidità a lungo termine [205,206].

Un peso corporeo alla nascita "normale" è definito dagli statistici come un peso compreso in un intervallo che annovera una tendenza centrale, per esempio un intervallo di centili. Questo approccio semplificato non è scevro da critiche.

Clinicamente, i bambini con basso peso alla nascita possono appartenere a uno di quattro gruppi. Al primo gruppo appartengono quelli che hanno sofferto di restrizione della crescita intrauterina, cosicché il feto non raggiungerà il suo potenziale di crescita genetico a causa di fattori ambientali quali l'insufficienza placentare o malattie materne [201].

Tabella 1 – Neoplasie e PFAS

	Paese	Periodo	Numero/Età	Associazione	Note	
C8HP	USA	1950-2004	32254/ ≥50	+ PFOA	Cancro rene HR 1,1 (IC 95% = 0,98 -1,24; Cancro testicolo HR = 1,34; IC 95% 1,00-1,79)	[207]
C8HP	USA	1996-2004	18.000/tutte	+ PFOA, più evidente per le esposizioni	Studio geografico-Valutazione 18 tipi di cancro incidenti: rene AOR =2 (IC 95%= 1,0-3,9); testicolo AOR 2,8, IC 95% = 0,8-9,2); LNH AOR 1,8 (IC 95% = 1,0-3,4);	[208]
Operai e impiegati	Italia	1974-2016	Circa 400 adulti	+ PFOA per cancro del	Esposizione individuale valutabile solo dal 2000	[209]



RIMAR/Mitenei				fegato		
---------------	--	--	--	--------	--	--

Nel secondo gruppo sono inclusi i casi con anomalie cromosomiche numeriche o strutturali che impediscono una crescita normale [201]. Al terzo gruppo appartengono gli infanti con un basso peso alla nascita che sono costituzionalmente piccoli; questi bambini completeranno la loro crescita potenziale e non presentano patologie di sorta [210]. Nel quarto gruppo sono, infine, inclusi i bambini nati prematuramente ma con peso normale per l'età gestazionale.

Non c'è consenso fra gli esperti sul metodo migliore per valutare il rischio di eventi avversi nei bambini nati con basso peso alla nascita, comprese la morbilità e la mortalità neonatale, essendo i criteri più frequentemente utilizzati, probabilmente, il peso assoluto alla nascita inferiore a 2,5 kg o la soglia del 10° centile [202,211]. Il peso assoluto alla nascita è, presumibilmente, il parametro, fra quelli oggi disponibili, che correla maggiormente con la mortalità neonatale, specialmente per livelli compresi fra 1,5 e 2 kilogrammi [202]. L'accuratezza del valore predittivo del basso peso alla nascita potrebbe aumentare qualora il peso alla nascita fosse espresso come una variabile continua e non come un livello soglia meramente dicotomico, per esempio $<2,5$ o $> 2,5$ kg [202].

Secondo l'EFSA [169] "sebbene non tutti gli studi abbiano riportato un'associazione inversa con il basso peso alla nascita, è evidente la tendenza verso una correlazione inversa fra concentrazione di PFOS/PFOA e peso alla nascita". Tuttavia, continua il documento, "...non vi sono indicazioni forti che la riduzione osservata del ridotto peso alla nascita si traduca in un aumentato rischio di basso peso alla nascita o di neonati piccoli per l'età gestazionale. Se la modesta riduzione del peso alla nascita sia un'indicazione di alcune eventi avversi che diventeranno evidenti nelle fasi successive della vita, non può essere tuttavia escluso. Rimangono inoltre incertezze circa la causalità degli dati osservati" [169].

Di parere opposto agli esperti dell'EFSA sono Johnson et al. [212], che nella loro revisione sistematica della letteratura identificarono 17 articoli originali nei quali fu studiato il rapporto fra esposizione prenatale al PFOA e crescita fetale negli esseri umani. Questi studi furono pubblicati a partire dal 1988 fino al 2009 in nove diverse nazioni, con un numero di soggetti arruolati nei singoli studi variabile da 17 a 11.737.

In dieci di questi studi, su ogni feto il peso alla nascita furono registrati la lunghezza, l'indice ponderale e la circonferenza toracica. I risultati della metanalisi di questi studi (4149 nati) hanno rivelato che il peso medio alla nascita diminuiva di 18,9 g (IC 95% = - 29,8 - 7,9 g) per ogni aumento di 1 ng/mL delle concentrazioni di PFOA nel siero o nel plasma. Non c'era eterogeneità fra i vari studi considerati.

I risultati della metanalisi suggeriscono che l'esposizione prenatale al PFOA è anche associata con la riduzione di altri parametri solitamente utilizzati per la valutazione della crescita fetale alla nascita: lunghezza fetale, peso ponderale e circonferenza cranica [212],

I risultati della revisione sistematica degli studi della letteratura permettono di concludere, secondo gli autori, che [212]: "... vi sono prove "sufficienti" per una



associazione fra esposizione materno-fetale al PFOA e riduzione della crescita fetale. Quest'asserzione si basa su studi che hanno fornito risultati di qualità "moderata", con

Tabella 2 - Studi con associazione positiva fra concentrazioni di PFAS in gravidanza e basso peso alla nascita come variabile continua

Settimana gestazione	Paese	Periodo	Numero	PFAS	Unità per β	Media o Mediana (ng/ml)	β (IC95%)	Autore
17-20	SE	1986-1988	159	PFOA	g/1-Ln	1,6	-359 (-596,-122)	[213]
10-28	UK	1991-1992	447	PFOA	T3 vs T1	3,7	-133 (-237,-30)	[214]
10-28	UK	1991-1992	447	PFOA	T3 vs T1	19,7	-140 (-238,-42)	[214]
4-14	DK	1996-2002	1400	PFOA	g/1-Ln	5,6	-11 (-21, -0,5)	[215]
2°-3° trimestre	GL/POL /UA	2002-2004	1250	PFOA	g/1-Ln	1,4	-79 (-137,-20)	[216]
Cordone ombelicale	USA	2004-2005	293	PFOA	g/1-Ln	1,6	-161(-270,-52)	[217]

intervalli di confidenza ristretti che non comprendono lo zero, in assenza di dati che suggeriscano l'esistenza di possibili fattori confondenti residui.”

È importante considerare che gli studi condotti sulla popolazione esposta ad elevate concentrazioni di PFOA nell'acqua potabile non hanno fornito prove sull'associazione con il basso peso alla nascita [218–221]. Tuttavia in questo gruppo di studi, non incluso nella metanalisi ricordata, l'esposizione fu stimata soltanto in base alla residenza (esposizione ecologica) o alla valutazione retrospettiva di diversi parametri o, infine, in base all'esposizione materna post-natale, ma non in base alle concentrazioni di PFOA nel sangue materno e in quello fetale. I ricercatori hanno preso in considerazione quasi sempre il basso peso assoluto alla nascita (<2500 g) invece che le variazioni del peso alla nascita su una scala continua. La tabella 2 contiene un elenco parziale dei principali studi che hanno valutato la correlazione fra basso peso alla nascita come variabile continua e concentrazioni di PFAS.

Significato clinico dell'effetto dei PFAS sulla crescita fetale

A livello clinico o del singolo individuo, la magnitudo dell'effetto stimato del PFOA sulla crescita fetale può essere a prima vista ritenuto minimo, ma è invece importante considerare le implicazioni a livello di popolazione. È noto che un effetto relativamente modesto e subclinico può essere associato con significative variazioni dell'intera popolazione se l'esposizione è prevalente [222].

Considerando che in un'indagine sulla popolazione statunitense condotta nel biennio 2003-2004 fu evidenziata una differenza di 3 ng/ml delle concentrazioni sieriche di PFOA fra il 50° e il 95° percentile nelle donne gravide [223], la riduzione di 18,9 g del



peso corporeo alla nascita per ogni ng/mL di aumento di PFOA nel siero potrebbe causare una differenza di 56,7 g del peso corporeo alla nascita fra i suddetti percentili. Applicando queste stime ai neonati statunitensi, se il loro peso medio nel 2010 fosse aumentato di 56,7 g, la percentuale dei neonati sottopeso negli Stati Uniti si sarebbe ridotta dell'un per cento in un anno (40.000 neonati). I maggiori benefici potrebbero tuttavia essere limitati agli individui con le maggiori concentrazioni di PFOA nel siero. Infine, l'analisi congiunta dei risultati condotti sull'uomo e sugli altri animali permette di concludere che l'esposizione umana al PFOA è "notoriamente tossica" per la riproduzione umana e lo sviluppo fetale neonatale in base alle "sufficienti" prove che dimostrano la riduzione della crescita fetale sia negli esseri umani che nelle specie animali mammifere non umane [224].

Tabella 3 - Ipercolesterolemia e PFAS

	Paese	Periodo	Numero/Età	Associazione/Commento	
NHANES	USA	2003-2012	7904/ ≥ 20	+ PFOA in M OR 1,43%; (IC95% 0,62-2,34%) e 1,07% (IC 95% 0,27%-1,97%) nel quartile più alto, P per trend=0,006 and 0,001	[185]
Operai e impiegati 3M	US e Belgio	2000	518, adulti	PFOS e PFOA + per CT e TG	[225]
Operai e impiegati Dupont	USA		1025, adulti	Studio cross sezionale, PFOA + con CT, TG, VLDL	[226]
Operai e impiegati Dupont	USA		454, adulti	Studio longitudinale con almeno 2 determinazioni PFOA + con CT, null per HDL e TG	[227]
Operai e impiegati Miteni	Italia	1978-2007	53, adulti	PFOA + per CT e uricemia	[228]
C8HP	USA		32000, adulti	PFOA null con iper CT se autoriportato, null in analisti prospettica	[229]
NHANES	USA	2003-2004	860, adulti	PFOS e PFOA + per CT non-HDL e LDL	[230]

Ipercolesterolemia

Fra le alterazioni del metabolismo lipidico, l'aumento dei livelli sierici del colesterolo totale è probabilmente quello che raccoglie l'unanimità di consensi nei ricercatori. Un aumentato rischio di ipercolesterolemia è stato osservato infatti sia nei soggetti ad



elevata esposizione per motivi professionali o in seguito a contaminazione dell'acqua potabile che nella popolazione generale. La tabella 3 riporta alcuni dei principali studi che hanno valutato l'associazione fra esposizione a PFAS e alterazioni del metabolismo lipidico

Malattie della tiroide

Le PFAS si accumulano nelle cellule tiroidee sulle quali, ad elevate concentrazioni manifestano effetto citotossico [135]. Il rischio di lievi distiroidismi sembra essere particolarmente aumentato nelle donne gravide con autoanticorpi anti-tiroide positivi e nei bambini particolarmente se esposti ad alte dosi di PFOS. Comunque la discordanza fra i risultati degli studi pubblicati è elevata, tanto da non permettere secondo molti autori di trarre conclusioni definitive sull'associazione fra PFAS e disfunzioni tiroidee[135].

La tabella riporta una selezione molto limitata dei più rappresentativi di tali studi.

Tabella 4 - Tireopatie e/ olivelli ormoni tiroidei e PFAS

	Paese	Numero /Età	PFAS siero (ng/ml) Mediana o media	Associazioni	Note	Autore
NHANES	USA	4000/tutte	PFOA 4,9 in M e 3,77 in F; PFOS 25 in M e 19 in F	Positiva per tireopatie	Malattie autoriportate	[231]
C8HP	USA	12000/ 1-17	PFOS 29, PFOA 20	PFOA : OR ipotiroidismo; PFOS + PER FT4 aumento	Pochi casi (39). Correzione per confondenti	[232]
C8HP	USA	32.000	26	Tireopatie + in M e F	Validazione con cartelle cliniche	[233]
NHANES	USA	1117, adulti	PFOA 4,2; PFOS 14	PFOS + per ipotiroidismo in M e F; PFOA + per ipotiroidismo in M	Pochi casi (24)	[234]
Operai e impiegati 3M	USA e Belgio	506	PFOA 1100; PFOS 720	PFOA con FT4- E TSH+	Correzione per confondenti; risultati per PFOS non forniti	[225]

Pagina lasciata volutamente in bianco



Le PFAS in Veneto



Il caso Veneto

In Veneto, dove dopo la pubblicazione dei risultati dello studio PERFORCE che aveva identificato nel fiume Po il corso d'acqua maggiormente inquinato da PFOA in Europa [235], l'IRSA-CNR, svolse tre campagne di monitoraggio (maggio 2011, ottobre 2012, febbraio 2013) dei corpi idrici superficiali, dei reflui da depuratori industriali e civili della provincia di Vicenza, i cui risultati furono divulgati nel mese di marzo 2013 [236]. Oltre a quello dell'IRSA-CNR, in otto acquedotti pubblici di altrettante città italiane rappresentativi di Nord, Centro, Sud e Isole del Paese furono dosate e trovate alcune PFAS, nell'ambito di uno studio, finanziato da AMGA.

Dai monitoraggi effettuati in Veneto, emersero concentrazioni molto elevate, in particolare, nel bacino Agno-Fratta.Gorzone, con valori di PFOA superiori a 1000 ng/L e di PFAS totali superiori a 2000 ng/L.

Le analisi furono proseguite dall'ARPAV che concluse che *“...l'incidenza della contaminazione provocata sul corso d'acqua Fratta-Gorzone a Cologna Veneta è prevalentemente dovuta alla rilevante presenza di PFAS allo scarico industriale della ditta Miteni Spa. La riduzione della concentrazione allo scarico finale del collettore ARICA è dovuta sostanzialmente alla diluizione apportata dai reflui provenienti dagli altri impianti di depurazione, che hanno valori dei PFAS poco significativi rispetto all'impatto prevalente della Miteni Spa. La relazione evidenziava che l'impianto di depurazione di Trissino, cui è allacciata la Miteni Spa, contribuiva per il 96,989% all'apporto totale dei PFAS scaricati nel Fratta-Gorzone quasi 5 kg del PFAS al giorno nel luglio 2013), e che il medesimo impianto non era in grado di abbattere la concentrazione delle PFAS, in quanto non dotato di tecnologia adeguata. Pertanto, anche la diminuzione di concentrazione allo scarico finale del collettore ARICA, è dovuto esclusivamente all'effetto diluizione”*.

La Miteni SpA ha recentemente dichiarato fallimento, con tutte le implicazioni del caso ai fini del rischio di una mancata bonifica del suolo sottostante, dove Le indagini congiunte ARPAV e NOE hanno dimostrato la presenza di ingenti quantità di scarti di produzione “storici”, seppelliti anche nei terreni circostanti l'impianto.

Grande è pertanto la preoccupazione di ISDE che paventa il rischio che il sito contaminato venga abbandonato a se stesso, come già successo, purtroppo in altre zone d'Italia in casi simili.



Biomonitoraggio umano

I dati della più recente campagna di monitoraggio di un campione rappresentativo della popolazione statunitense arruolato nel progetto NHANES hanno attestato valori di media geometrica e di 95° percentile delle concentrazioni sieriche di PFOA di 3,07 ng/mL e 7,5 ng/mL, rispettivamente[237]

Notevole è la preoccupazione se si considera che la commissione tedesca per il biomonitoraggio umano nel 2016 aveva proposto come valori ematici “probabilmente” non associati con effetti tossici nell’uomo, 5 ng/ml per il PFOS e 2 ng/ml per il PFOA[181]. Secondo il gruppo del professor Grandjean, tali livelli andrebbero abbassati a 0,1 ng/ml per il PFOA [166].

In Veneto , dopo l’iniziale biomonitoraggio su un campione di 250 soggetti di età fra 20 e 20 anni [101], la Regione ha intrapreso un piano decennale di sorveglianza sanitaria di una fascia della popolazione esposta[238].

I risultati sono preoccupanti, in quanto i dati riferibili a circa 20.000 soggetti sottopostisi ad analisi, confermano concentrazioni medie dattorno ai 70 ng/ml fdi PFOA con punte fino a 1400 ng/mL e la presenza in oltre il 50% degli indagati di altri 3 PFAS in concentrazioni superiori al LOQ.

Dal momento che circa il 50% circa dei soggetti presenta anomalie di uno o più parametri di laboratorio indicativi di danno associato alle PFAS, ISDE chiede che il monitoraggio sia esteso anche alle altre fasce d’età finora escluse, under 14 e over 65.

Limiti nell’acqua potabile in Veneto

Grazie all’adozione di un maggior numero di filtri, a distanza di 4 anni dalla scoperta della contaminazione, nella sola zona rossa viene fornita finalmente acqua quasi priva di PFAS. Tali provvedimenti erano stati invocati da ISDE fin dall’estate 2013. Oggi si verifica il caso paradossale che in comuni classificati nella zona arancio (“a bassa contaminazione”) viene fornita acqua contenenti valori di PFOA >40 ng/l, rendendo i cittadini svantaggiati rispetto a quelli precedentemente classificati come ad alta contaminazione. ISDE chiede pertanto che venga posta fine a tale discriminazione e che venga esteso l’uso di filtri adeguati a riportare le concentrazioni delle PFAS al disotto del LOQ in tutta la Regione Veneto e nel resto d’Italia.

Studi epidemiologici sulla popolazione Veneta contaminata da PFAS

In seguito alla pubblicazione del nostro studio [199], sono stati effettuati dal SER Veneto e da altre istituzioni diversi studi FINORA non pubblicati su riviste peer-reviewed, di cui abbiamo già dato un breve resoconto in altra sede [239] e che è



possibile scaricare dalla rete¹. In breve, il Servizio epidemiologico regionale (SER) del Veneto, ha confermato che nella zona rossa nel periodo 2007-2014 si ebbe un eccesso di SMR per le stesse malattie del nostro studio, con un aumento della prevalenza d'ipercolesterolemia e tireopatie. Negli anni 1997-2014, fu osservato un eccesso significativo (+84%) di orchietomie per cancro del testicolo a Lonigo (VI) rispetto ai comuni vicini. Nel 2013 Lonigo aveva le più elevate concentrazioni di PFAS nell'acqua e i suoi abitanti hanno i livelli medi più elevati nel siero di PFOA [101]. Ricordiamo che il PFOA è l'unica PFAS classificata come cancerogeno di classe 2b dalla IARC [126]. Sempre nella zona rossa, è stato osservato un eccesso di diabete gestazionale e preeclampsia, e un eccesso di nati con bassissimo peso alla nascita (<1.000 grammi), di anomalie cromosomiche e di malformazioni a carico soprattutto del sistema nervoso e dell'apparato cardio-vascolare [240]. Nella coorte dei lavoratori dell'azienda ritenuta responsabile della pluridecennale contaminazione ambientale è stato osservato un eccesso di SMR per cancro del fegato e dello stomaco e per alcune patologie non neoplastiche quali ipertensione arteriosa e diabete [209].

Recentemente aumentati livelli di PFAS sono stati associati con la riduzione del volume dei testicoli, della lunghezza del pene, della distanza anogenitale, della qualità dello sperma e dei livelli di testosterone nel plasma e nello sperma in un gruppo di 50 adolescenti provenienti dalla zona rossa rispetto ad un gruppo di controllo[70].

Nell'ambito di un complesso e costoso programma di tutela della salute pubblica nella zona contaminata, la Regione Veneto ha deliberato un "Piano di sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta alle sostanze perfluoroalchiliche" della durata di dieci anni. Il piano prevede la spedizione per posta a una fascia consistente della popolazione contaminata, circa 89.000 persone su 300.000 potenzialmente esposte, dell'invito a partecipare a un programma di visite e prelievi biennali. Finora ha partecipato circa il 60% (all'incirca diecimila) degli invitati, nei quali sono state riscontrate concentrazioni mediane di PFOA e PFAS in linea con quelle del biomonitoraggio preliminare, con valori massimi di 1400 ng/ml e di 142 ng/ml per PFOA e PFOS, rispettivamente. Tutte le altre 10 PFAS cercate sono presenti, in percentuali e concentrazioni molto variabili. Nella popolazione esaminata sono state riscontrate anomalie di alcuni parametri di laboratorio in linea con quelli riportati dalla letteratura medica: ipercolesterolemia totale (24%), anomalie degli indici di funzionalità epatica (4%) o renale (10%) o tiroidea (4%), iperuricemia (3%). Questi dati sono a nostro avviso notevolmente preoccupanti, anche perché si riferiscono a una fascia molto giovane della popolazione di età compresa fra 14 e 44 anni.

ISDE invita gli autori degli studi compiuti sulla popolazione contaminata a pubblicare i risultati delle indagini su riviste peer reviewed.

¹ <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/tutela-acque-destinate-al-consumo-umano>

Posizione ISDE su plasmaferesi applicata alla rimozione delle PFAS

Premessa

La Giunta Regionale del Veneto, con la deliberazione n.851 del 13 giugno 2017 avente come titolo “Approvazione II livello del Protocollo di screening della popolazione veneta esposta a sostanze perfluoroalchiliche” e del “Trattamento di Soggetti Con Alte Concentrazioni del PFAS”, pubblicata sul BUR del 14 luglio 2017 [241], ha stabilito i criteri in base ai quali selezionare i soggetti cui proporre su base volontaria il trattamento aferetico per la “riduzione” della concentrazione dei composti perfluoroalchilici (PFAS) dal sangue.

ISDE Veneto concorda con la decisione dei responsabili della salute pubblica in Veneto di esplorare ogni via e di utilizzare ogni strumento eticamente compatibile per ridurre l’esposizione esterna e interna, alle PFAS. Ogni sforzo deve essere perseguito a difesa della salute dei cittadini, soprattutto in casi come questo accaduto in Veneto che non ha precedenti al mondo per gravità ed estensione, tanto più quando non esistono provvedimenti di comprovata efficacia idonei a ridurre l’esposizione interna.

ISDE Veneto ritiene anche che la tutela della salute pubblica non debba deragliare dalle buone norme di condotta che regolano la sperimentazione clinica nelle strutture pubbliche, conditio sine qua non affinché la salute dei cittadini sia realmente tutelata. Avendo esaminato i documenti ufficiali e la condotta operativa della Regione Veneto e delle sue istituzioni nel caso della plasmaferesi applicata alla rimozione delle PFAS, ISDE ha identificato numerose criticità nel piano di trattamento aferetico proposto ai soggetti contaminati da PFAS.

Soppressione di ogni forma di esposizione per i soggetti candidati al trattamento

La terapia aferetica potrà essere iniziata sui soggetti candidati al trattamento, solo quando questi non avranno più alcuna causa di esposizione: infatti, affinché una terapia di rimozione dal sangue di una sostanza estranea, quali sono i PFAS, abbia senso, è indispensabile rimuovere prima la causa che ha determinato la loro presenza nel sangue, in modo da impedirne il continuo rifornimento. Riteniamo quindi che condizione irrinunciabile e prioritaria a un’eventuale applicazione della metodica aferetica, sia che ai soggetti cui viene proposta, vengano assicurati immediatamente acqua e alimenti non contaminati dalle sostanze perfluoroalchiliche



L'afèresi applicata alla rimozione delle PFAS circolanti nel sangue è una procedura sperimentale

Non esiste a oggi nella letteratura mondiale nessuno studio pubblicato con il quale sia stata valutata l'efficacia della plasmaferesi applicata alla riduzione dei livelli ematici delle PFAS. È semanticamente e scientificamente errato utilizzare il termine di "afèresi terapeutica" in riferimento al "trattamento" proposto ai giovani della zona rossa; trattandosi in definitiva di individui sani, senza alcuna malattia in atto, asintomatici, non si comprende, infatti, quali siano le gravi patologie che devono essere curate in modo così invasivo e urgente.

Come è noto, le PFAS sono sostanze che danno bioaccumulo. Pertanto l'efficacia di qualunque intervento va misurata non tanto sul mero iniziale abbassamento delle loro concentrazioni nel plasma, quanto sul loro allontanamento definitivo e stabile nel tempo dai tessuti e, quindi, dal plasma e dall'urina. Quest'ultima rappresenta la principale via di eliminazione fisiologica delle PFAS dall'organismo.

Dato che le PFAS circolano nel plasma legate alle proteine plasmatiche, avendo una elevata affinità di legame per queste sostanze, si può certamente supporre che la plasmaferesi si dimostri efficace, almeno nei primi tempi, nel ridurre i valori di PFOA circolanti. Va comunque considerato che le risposte dipenderanno dalla variabilità individuale, dalle proprietà del singolo composto presente nel sangue, dalla sua concentrazione ematica, e dal tempo di esposizione dell'individuo trattato. Non abbiamo evidenze sulla persistenza nel tempo del primo beneficio eventualmente raggiunto, né su quanto tempo e quante sedute sono necessarie per raggiungerlo, né sull'eventuale calo dei depositi tissutali, né sul miglioramento di eventuali patologie presenti negli individui trattati, e possibilmente correlate alla presenza delle PFAS. Infatti per ottenere la rimozione dai tessuti è necessario che la sostanza migri dai tessuti al sangue da dove è stata tolta, riequilibrando così le rispettive concentrazioni. Questo è il fenomeno ben descritto in molti studi e noto col nome di "rebound equilibration". Purtroppo però i tempi, le modalità, e le grandezze di questo fenomeno di "rebound equilibration" sono sconosciuti per le PFAS, non essendo stati finora pubblicati studi di cinetica su un numero adeguato di soggetti contaminati da queste sostanze..

Non riteniamo corretto affermare che l'afèresi applicata alle PFAS sia prevista dalle linee guida internazionali. Tale affermazione ricorre più volte anche nei documenti ufficiali della Regione Veneto, per esempio nell'allegato B della deliberazione ricordata all'inizio che cita le "linee guida sull'uso della afèresi terapeutica nella pratica clinica" della Società Americana di Afèresi (ASFA) [242]. Queste linee guida, che forniscono "un approccio basato sull'evidenza", riportano chiaramente che la rimozione di sostanze



chimiche tossiche ad opera delle tecniche aferetiche è considerata nelle categorie II/III con grado di raccomandazione 2C.

Le autorevoli linee guida americane inseriscono nella categoria II “disordini per i quali l'aferesi è accettata come terapia di seconda linea, o come trattamento singolo o in combinazione con altre modalità di trattamento“. In questa categoria rientra solo il caso dell'avvelenamento da funghi. Nella categoria III rientrano invece i casi di avvelenamento in generale (poisoning), per esempio: overdose da farmaci, morsi di serpenti, malattie o disordini per le quali “il ruolo ottimale dell'aferesi non è stabilito; la decisione va presa soggetto per soggetto“. Sia l'avvelenamento da funghi che gli altri avvelenamenti in generale hanno nelle citate linee guida un grado di raccomandazione 2C, che significa “raccomandazione debole; qualità dell'evidenza bassa o molto bassa. Altre alternative possono essere egualmente ragionevoli”.

Per le ragioni brevemente riassunte l'applicazione dell'aferesi quale terapia rimotiva delle PFAS deve considerarsi sperimentale.

La terapia aferetica potrà essere iniziata secondo ISDE soltanto quando sarà definitivamente interrotta l'esposizione esterna con l'acqua, gli alimenti e l'aria contaminata. Inoltre è indispensabile che tutta la popolazione e in particolare i soggetti candidati alla plasmateresi siano istruiti ad evitare o ridurre al massimo l'esposizione alle PFAS con la miriade di oggetti e prodotti di largo consumo con i quali ogni giorno e più volte veniamo in contatto nelle nostre case, nelle scuole, negli uffici e durante il tempo libero. Affinché la rimozione dal sangue di una qualsiasi sostanza estranea, quali sono le PFAS, abbia realmente efficacia, è indispensabile rimuovere prima la causa che ha determinato la loro presenza nel sangue, in modo da impedirne il continuo rifornimento.

ISDE ritiene quindi che il rifornimento immediato di acqua e alimenti non contaminati dalle PFAS sia condizione prioritaria e irrinunciabile ad una eventuale applicazione della metodica aferetica.

Le riserve espresse più volte da ISDE [243,244] sono state fatte proprie anche dall'allora Ministro della salute Beatrice Lorenzin [245] e Presidente dell'ISS[246]

Quali sono i livelli ematici di PFOA che si intendono ottenere con l'aferesi?

Secondo il prof Philippe Grandjean i valori di PFOA che “probabilmente” non provocano danno sono di 0,1 ng/ml nel sangue e 1 ng/litro nell' acqua [166]. Secondo i tedeschi i valori ematici protettivi per la salute umana sarebbero 2 ng/ml per il PFOA e 5 ng/ml per il PFOS [181]. **Pertanto, fermarsi a livelli superiori a questi è probabile che**



non apporti benefici significativi almeno per la parte più sensibile della popolazione quali neonati, bambini, adolescenti, donne in gravidanza e anziani.

Un altro aspetto di notevole criticità è rappresentato dalla nostra ignoranza su cosa potrà succedere dopo la fine del primo ciclo di aferesi. In teoria, la terapia aferetica non dovrebbe essere sospesa appena raggiunto il livello prestabilito, bensì soltanto quando le concentrazioni saranno rimaste stabili o in diminuzione spontanea nei mesi successivi, nonostante la sospensione del trattamento. Solo in questo caso, infatti, si può ipotizzare la scomparsa del fenomeno di “rebound” descritto prima e, quindi, la verosimile riduzione dei depositi tessutali di PFAS a concentrazioni non più mobilizzabili.

Esistono metodi alternativi all'aferesi già sperimentati

Il solo studio sull'uso di una tecnica rimotiva per abbassare i livelli del PFAS circolanti nel sangue, è stato pubblicato nel 2014 e si riferisce ad una famiglia canadese, trattata con salassi di sangue intero [247]. L'obiettivo della diminuzione significativa dei livelli delle PFAS nel sangue dei familiari trattati fu raggiunto in un periodo superiore ai 4 anni e al prezzo di numerosi salassi 16-32), di un volume totale di sangue intero rimosso decisamente importante (6-12 litri). E ciò per il semplice motivo che le PFAS non provocano avvelenamento acuto, ma si accumulano nei tessuti (bioaccumulo) dopo anni di esposizione. Pertanto la loro rimozione, qualunque sia il mezzo scelto, deve prevedere il suo uso per un lungo periodo di tempo [248,249]. Infatti, per ottenere la rimozione dai tessuti è necessario che la sostanza migri dai tessuti al sangue da dove è stata tolta, riequilibrando così le rispettive concentrazioni.

Caratteristiche della popolazione da sottoporre ad aferesi

Poiché non è nemmeno lontanamente ipotizzabile di sottoporre tutta la popolazione contaminata ad aferesi, a nostro parere è imperativo stabilire dei criteri che permettano di selezionare i gruppi con maggiore probabilità di trarre reali benefici clinici da procedure così complesse e costose. Com'è noto, la popolazione dell'area rossa coinvolta nello screening è di circa 85.000 persone (30 comuni, età 14-65 anni, DGR 851). Secondo gli arbitrari criteri stabiliti dalla regione Veneto (150 e 100 ng/ml di siero di PFOA per gli adulti e gli adolescenti, rispettivamente) è possibile ipotizzare che potrebbero essere candidati al trattamento oltre 10.000 soggetti, che non è dimostrato quali benefici potrebbero ottenere da una procedura così indaginosa.

ISDE Veneto in un documento consegnato alla commissione d'inchiesta regionale durante la sua audizione del dicembre 2017 e poi al Ministro per l'ambiente Costa consiglia di restringere il campo d'applicazione della plasmaferesi/plasmaexchange innanzitutto:

1. alle donne in età fertile che desiderano una gravidanza, donne che costituiscono, a nostro parere, il gruppo che potrebbe ricavare i maggiori benefici clinici, non solo la mera riduzione dei livelli plasmatici delle PFAS, I dati della letteratura suggeriscono, infatti, una probabile associazione tra PFOA e ipertensione gravidica/preeclampsia. Inoltre, i benefici potrebbero estendersi anche al feto poiché, esistono in letteratura numerose evidenze che dimostrano definitivamente il passaggio transplacentare dalla madre al feto delle PFAS. [250–254]. Per esempio, nella maggioranza degli studi che hanno indagato il rapporto tra concentrazioni di PFOA materni e basso peso alla nascita neonatale è stata osservata un' associazione positiva statisticamente significativa [255]. Il neonato continua ad essere esposto alle PFAS durante l'allattamento al seno, essendone stata dimostrata la loro presenza anche nel latte materno. Pertanto, anche il feto e i bambini piccoli potrebbero giovare dalla riduzione dell'esposizione a questa classe di interferenti endocrini
2. Anche i soggetti con altre comorbidità, potrebbero beneficiare della rimozione delle PFAS, per esempio, i soggetti con insufficienza renale, che prolunga il tempo di emivita delle PFAS o quelli affetti da tireopatie, ipercolesterolemia o da complicanze ad essa legate.
3. i lavoratori della Miteni, una sottopopolazione con i valori di PFOA fra i più alti al mondo, che stanno pagando, secondo gli studi pubblicati dalle istituzioni regionali, un pesante tributo in malattie neoplastiche, alla loro contaminazione.

L'aver scelto unicamente il criterio numerico del livello ematico di PFOA, anziché un criterio misto, clinico e laboratoristico, per selezionare i soggetti cui proporre l'aferesi, rappresenta, secondo ISDE, una criticità importante. I livelli prescelti per sottoporre ad aferesi prima riportati, infatti, sono privi di validazione scientifica, in quanto non esistono dati nella letteratura medica che dimostrino l'esistenza di un livello ematico di PFOA o altre PFAS con certezza correlato con una data patologia o anomalia laboratoristica.

Anche i dati pubblicati sui circa 100 adolescenti intempestivamente trattati dalla regione Veneto nel 2017 con procedure aferetiche sostengono, secondo ISDE Veneto, la necessità di adottare un criterio misto, clinico e laboratoristico, anziché solo laboratoristico, come criterio d'ingresso per il trattamento. Infatti, in tale pubblicazione si legge: "Vi è un naturale calo delle concentrazioni ($t_0 - t_1$) prima dell'intervento sanitario, molto probabilmente legato alle misure di sanità pubblica che hanno portato alla riduzione dell'esposizione, ma anche alla fisiologica eliminazione della sostanza: l'analisi dei dati cumulativi evidenzia una diminuzione media di 31,7 ng/ml., pari al 27% del livello iniziale, dal momento dello screening al momento del dosaggio preliminare alla prima procedura." Successivamente l'autore del documento afferma:



"Nei soggetti trattati con plasmateresi la concentrazione media di PFOA scende, ma non in maniera lineare. Dopo 4 procedure vi è comunque un calo medio di 40,1 ng/ml che corrisponde al 35% di calo rispetto al valore iniziale."

Osserviamo che l'intervallo medio fra lo screening iniziale e la prima seduta di plasmateresi è di 4 mesi, mentre 4 procedure di plasmateresi donazionale vengono solitamente effettuate fatte in 2 mesi (una ogni 15 giorni). La domanda che qualsiasi essere umano dotato di buon senso è in grado di farsi è, quindi, se vale la pena sottoporre a plasmateresi una sottopopolazione di adolescenti sani per ottenere semplicemente un aumento della velocità di eliminazione delle PFAS.

ISDE Veneto, quindi, avanza alle istituzioni 4 proposte, in grado di superare le 4 criticità prima esposte:

A. preliminare esecuzione di uno studio sperimentale che deve, necessariamente, prevedere anche una popolazione di controllo ben selezionata. Rimangono da chiarire ancora numerosi aspetti, che potrebbero divenire gli obiettivi di questo studio sperimentale:

- volume di plasma da asportare per ogni seduta, numero di sedute necessarie e loro intervallo; il timing ottimale per la seduta aferetica deve infatti necessariamente coincidere con il picco di un eventuale rebound.
- valutazione delle 2 metodiche proposte (plasmateresi donazionale/scambio plasmatico) sotto il profilo del rapporto rischio/beneficio.
- definizione dei criteri prioritari secondo i quali selezionare gli aventi diritto al trattamento (criteri di ingresso). Come già detto sarebbe interessante avere come finalità terapeutica non solo la riduzione dei livelli delle PFAS circolanti, ma condurre uno studio sperimentale prospettico controllato che valuti l'eventuale valore terapeutico dell'aferesi. Tale studio dovrebbe valutare l'eventuale riduzione o normalizzazione dei parametri biochimici alterati e/o di altri parametri clinici predefiniti.
- definizione dei criteri di cessazione della terapia (valutazione di efficacia della metodica).
- eventuali sinergie con altri strumenti terapeutici: per esempio, alcuni farmaci di uso molto comune potrebbero interferire con l'eliminazione delle PFAS in entrambi i sensi. Dopo un esame approfondito della letteratura, abbiamo tratto la convinzione che potrebbe essere utile esplorare se tali farmaci possano accelerare l'eliminazione delle PFAS, da soli o in eventuale associazione con la plasmateresi.

B. Consultazione dei comitati etici: poiché l'uso della plasmateresi o del plasma exchange per la riduzione dei livelli ematici delle PFAS, deve essere considerata a tutti gli effetti una procedura sperimentale, qualsiasi studio preliminare



sull'efficacia della plasmateresi dovrà essere preventivamente approvato dai comitati etici per la sperimentazione clinica delle province di residenza dei candidati alla procedura, alla stessa stregua di qualsiasi altro studio sperimentale di intervento sulla popolazione.

Il ruolo del medico di famiglia e dei Medici Sentinella dell'Ambiente

Nella gestione delle problematiche sanitarie derivanti dal disastro ambientale provocato dalle PFAS, la Regione Veneto non ha finora assegnato alcun ruolo attivo al medico di famiglia né ha provveduto ad effettuare dei corsi di formazione adeguati. Ed è un vero peccato, poiché un loro coinvolgimento attivo avrebbe indubbiamente molti vantaggi, non ultimo quello di aumentare l'adesione al piano di screening, aumentandone anche l'efficacia. Inoltre l'utilizzo dei database dei medici di medicina generale consentirebbe di ottenere informazioni molto accurate sullo stato di salute della popolazione esposta in tempi molto più rapidi e con costi sicuramente inferiori. ISDE auspica che le istituzioni sanitarie regionali e nazionali stabiliscano al più presto dei rapporti con la costituenda Rete Italiana dei Medici Sentinella dell'Ambiente (RIMSA) che, sotto l'egida della FNOMCEeO e di ISDE, si propone di svolgere attivo e innovativo nell'ambito dell'identificazione precoce dei danni alla salute causato dall'inquinamento nelle sue varie forme.

Farmaci da soli o associati a plasmateresi per accelerare l'eliminazione delle PFAS

Alcuni farmaci di uso molto comune potrebbero interferire con l'eliminazione delle PFAS in entrambi i sensi. E' evidente ancora una volta che, per accertare una sinergia eventuale tra i 2 tipi di trattamento (farmacologico e aferetico), e per individuare i soggetti che potrebbero trarne i maggiori benefici clinici, è indispensabile eseguire un preventivo studio sperimentale, il solo in grado di fornirci le informazioni indispensabili per procedere poi su una popolazione più ampia.

ISDE offre la propria collaborazione alle istituzioni e alle agenzie che intendessero condurre uno studio congiunto sulla popolazione esposta alle PFAS da sottoporre, naturalmente alla preventiva approvazione di competenti Comitati Etici e dell'Istituto Superiore di Sanità.



Riferimenti bibliografici

- 1 Buck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, *et al.* Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: Terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag* 2011; **7**:513–541.
- 2 Minoia C, Leoni E, Sottani C, Biamonti G, Signorini S, Imbriani M. [Perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid]. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; **30**:309–323.
- 3 Post GB, Cohn PD, Cooper KR. Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: A critical review of recent literature. *Environ Res* 2012; **116**:93–117.
- 4 OECD Portal on Per and Poly Fluorinated Chemicals - OECD Portal on Per and Poly Fluorinated Chemicals. 2018.<http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/> (accessed 20 Nov2017).
- 5 Riddell N, Arsenault G, Benskin JP, Chittim B, Martin JW, McAlees A, *et al.* Branched perfluorooctane sulfonate isomer quantification and characterization in blood serum samples by HPLC/ESI-MS(/MS). *Environ Sci Technol* 2009; **43**:7902–7908.
- 6 Rayne S, Forest K. Modeling the hydrolysis of perfluorinated compounds containing carboxylic and phosphoric acid ester functions and sulfonamide groups. *J Environ Sci Health Part A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2010; **45**:432–446.
- 7 Paiano V, Fattore E, Carrà A, Generoso C, Fanelli R, Bagnati R. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic Acid in fish fillet samples. *J Anal Methods Chem* 2012; **2012**:719010.
- 8 Trojanowicz M, Koc M. Recent developments in methods for analysis of perfluorinated persistent pollutants. *Microchim Acta* 2013; **180**:957–971.
- 9 Weiss J, de Boer J, Berger U, Muir D, Ruan T, Torre A, *et al.* PFAS analysis in water for the Global Monitoring Plan of the Stockholm Convention. 2015; :35.
- 10 Martin JW, Kannan K, Berger U, de Voogt P, Field J, Franklin J, *et al.* Analytical challenges hamper perfluoroalkyl research. *Environ Sci Technol* 2004; **38**:248A-255A.
- 11 Maestri L, Negri S, Ferrari M, Ghittori S, Fabris F, Danesino P, *et al.* Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom RCM* 2006; **20**:2728–2734.
- 12 Cordiano V. Dottore, ho fatto gli esami per i PFAS nel sangue. Cosa vuol dire? Sito Vincenzocordiano.it. 2017.<http://www.vincenzocordiano.it/2017/11/15/dottore-gli-esami-pfas-nel-sangue-cosa-vuol-dire/> (accessed 30 Nov2018).
- 13 Kennedy GL, Butenhoff JL, Olsen GW, O'Connor JC, Seacat AM, Perkins RG, *et al.* The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol* 2004; **34**:351–384.
- 14 Negri S, Maestri L, Esabon G, Ferrari M, Zadra P, Ghittori S, *et al.* Caratteristiche, uso e tossicità dei fluorurati: revisione della letteratura. *G Ital Med Lav Ergon* 2008; **30**:61–74.
- 15 Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2007; **99**:366–394.
- 16 Trier X, Granby K, Christensen JH. Polyfluorinated surfactants (PFS) in paper and board coatings for food packaging. *Environ Sci Pollut Res Int* 2011; **18**:1108–1120.
- 17 Rosenmai AK, Taxvig C, Svingen T, Trier X, van Vugt-Lussenburg BMA, Pedersen M, *et al.* Fluorinated alkyl substances and technical mixtures used in food paper-packaging exhibit endocrine-related activity in vitro. *Andrology* 2016; **4**:662–672.
- 18 Kissa E. *FLUORINATED SURFACTANTS AND REPELLENTS*. 2nd ed. New York: Marcel

Dekker, Inc; 2001.

- 19 Lau C. Perfluorinated Compounds: An overview. In: *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*. De Witt, JC (editor). . Humana Press; 2015. pp. 1--21.
- 20 Ahrens L. Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *J Environ Monit JEM* 2011; **13**:20–31.
- 21 Begley TH, White K, Honigfort P, Twaroski ML, Neches R, Walker RA. Perfluorochemicals: potential sources of and migration from food packaging. *Food Addit Contam* 2005; **22**:1023–1031.
- 22 Domingo JL. Health risks of dietary exposure to perfluorinated compounds. *Environ Int* 2012; **40**:187–195.
- 23 European Food Safety Authority. Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA J* 2012; **10**. doi:10.2903/j.efsa.2012.2743
- 24 OECD/UNEP Global PFC Group. Synthesis paper on per- and polyfluorinated chemicals (PFCs). 2013.
- 25 Butt CM, Muir DCG, Mabury SA. Biotransformation pathways of fluorotelomer-based polyfluoroalkyl substances: a review. *Environ Toxicol Chem* 2014; **33**:243–267.
- 26 Dinglasan MJA, Ye Y, Edwards EA, Mabury SA. Fluorotelomer alcohol biodegradation yields poly- and perfluorinated acids. *Environ Sci Technol* 2004; **38**:2857–2864.
- 27 Sources of Exposure to PFAS | Perfluorinated chemicals (PFCs) | ATSDR. 2017. https://www.atsdr.cdc.gov/pfc/sources_of_exposure.html (accessed 18 Oct2017).
- 28 Ahrens L, Bundschuh M. Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: a review. *Environ Toxicol Chem* 2014; **33**:1921–1929.
- 29 Giesy JP, Kannan K. Global distribution of perfluorooctane sulfonate in wildlife. *Environ Sci Technol* 2001; **35**:1339–1342.
- 30 Giesy JP, Kannan K. Perfluorochemical surfactants in the environment. *Environ Sci Technol* 2002; **36**:146A-152A.
- 31 Giesy JP, Kannan K, Jones PD. Global Biomonitoring of Perfluorinated Organics. *Sci World J* 2001; **1**:627–629.
- 32 Audet-Delage Y, Ouellet N, Dallaire R, Dewailly E, Ayotte P. Persistent organic pollutants and transthyretin-bound thyroxin in plasma of Inuit women of childbearing age. *Environ Sci Technol* 2013; **47**:13086–13092.
- 33 Armitage J, Cousins IT, Buck RC, Prevedouros K, Russell MH, MacLeod M, *et al*. Modeling Global-Scale Fate and Transport of Perfluorooctanoate Emitted from Direct Sources. *Environ Sci Technol* 2006; **40**:6969–6975.
- 34 Gomis MI, Wang Z, Scheringer M, Cousins IT. A modeling assessment of the physicochemical properties and environmental fate of emerging and novel per- and polyfluoroalkyl substances. *Sci Total Environ* 2015; **505**:981–991.
- 35 Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, Fate and Transport of Perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 2006; **40**:32–44.
- 36 Vierke L, Staude C, Biegel-Engler A, Drost W, Schulte C. Perfluorooctanoic acid (PFOA) — main concerns and regulatory developments in Europe from an environmental point of view. *Environ Sci Eur* 2012; **24**:16.
- 37 Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, *et al*. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 2007; **115**:1298–1305.
- 38 Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo JL, Barceló D, *et al*. Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int* 2013; **59**:354–362.
- 39 Bischel HN, Macmanus-Spencer LA, Zhang C, Luthy RG. Strong associations of short-chain



perfluoroalkyl acids with serum albumin and investigation of binding mechanisms. *Environ Toxicol Chem* 2011; **30**:2423–2430.

40 Luebker DJ, Hansen KJ, Bass NM, Butenhoff JL, Seacat AM. Interactions of fluorochemicals with rat liver fatty acid-binding protein. *Toxicology* 2002; **176**:175–185.

41 DeWitt JC, Peden-Adams MM, Keller JM, Germolec DR. Immunotoxicity of Perfluorinated Compounds: Recent Developments. *Toxicol Pathol* 2012; **40**:300–311.

42 Abbott BD. Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009; **27**:246–257.

43 Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity. *Diabetes* 2004; **53 Suppl 1**:S43-50.

44 Elangbam CS, Tyler RD, Lightfoot RM. Peroxisome Proliferator-activated Receptors in Atherosclerosis and Inflammation—An Update. *Toxicol Pathol* 2001; **29**:224–231.

45 Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; **10**:245–257.

46 Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors with functions in the vascular wall. *Z Kardiol* 2001; **90 Suppl 3**:125–132.

47 Delerive P, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors in inflammation control. *J Endocrinol* 2001; **169**:453–459.

48 Marx N, Duez H, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells. *Circ Res* 2004; **94**:1168–1178.

49 Peden-Adams MM, EuDaly JG, Dabra S, EuDaly A, Heesemann L, Smythe J, *et al.* Suppression of Humoral Immunity Following Exposure to the Perfluorinated Insecticide Sulfluramid. *J Toxicol Environ Health A* 2007; **70**:1130–1141.

50 Wang X, Liu L, Zhang W, Zhang J, Du X, Huang Q, *et al.* Serum metabolome biomarkers associate low-level environmental perfluorinated compound exposure with oxidative /nitrosative stress in humans. *Environ Pollut* 2017; **229**:168–176.

51 López-Arellano P, López-Arellano K, Luna J, Flores D, Jiménez-Salazar J, Gavia G, *et al.* Perfluorooctanoic acid disrupts gap junction intercellular communication and induces reactive oxygen species formation and apoptosis in mouse ovaries. *Environ Toxicol* 2019; **34**:92–98.

52 Suh KS, Choi EM, Kim YJ, Hong SM, Park SY, Rhee SY, *et al.* Perfluorooctanoic acid induces oxidative damage and mitochondrial dysfunction in pancreatic β -cells. *Mol Med Rep* 2017; **15**:3871–3878.

53 Filgo AJ, Quist EM, Hoenerhoff MJ, Brix AE, Kissling GE, Fenton SE. Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following Developmental Exposures: PPAR α Is Not Required. *Toxicol Pathol* 2015; **43**:558–568.

54 Bjork JA, Butenhoff JL, Wallace KB. Multiplicity of nuclear receptor activation by PFOA and PFOS in primary human and rodent hepatocytes. *Toxicology* 2011; **288**:8–17.

55 Abbott BD, Wolf CJ, Das KP, Zehr RD, Schmid JE, Lindstrom AB, *et al.* Developmental toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) is not dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR alpha) in the mouse. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009; **27**:258–265.

56 Heuvel V, P J, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. Differential Activation of Nuclear Receptors by Perfluorinated Fatty Acid Analogs and Natural Fatty Acids: A Comparison of Human, Mouse, and Rat Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α , - β , and - γ , Liver X Receptor- β , and Retinoid X Receptor- α . *Toxicol Sci* 2006; **92**:476–489.

57 Rosen MB, Lee JS, Ren H, Vallanat B, Liu J, Waalkes MP, *et al.* Toxicogenomic dissection of the perfluorooctanoic acid transcript profile in mouse liver: evidence for the involvement of nuclear receptors



PPAR alpha and CAR. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2008; **103**:46–56.

58 Zhao B, Lian Q, Chu Y, Hardy DO, Li X-K, Ge R-S. The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; **125**:143–147.

59 Rosen MB, Thibodeaux JR, Wood CR, Zehr RD, Schmid JE, Lau C. Gene expression profiling in the lung and liver of PFOA-exposed mouse fetuses. *Toxicology* 2007; **239**:15–33.

60 Xin Y, Wan B, Yang Y, Cui X-J, Xie Y-C, Guo L-H. Perfluoroalkyl acid exposure induces protective mitochondrial and endoplasmic reticulum autophagy in lung cells. *Arch Toxicol* 2018; **92**:3131–3147.

61 Guruge KS, Yeung LWY, Yamanaka N, Miyazaki S, Lam PKS, Giesy JP, *et al.* Gene Expression Profiles in Rat Liver Treated With Perfluorooctanoic Acid (PFOA). *Toxicol Sci* 2006; **89**:93–107.

62 Liu C, Du Y, Zhou B. Evaluation of estrogenic activities and mechanism of action of perfluorinated chemicals determined by vitellogenin induction in primary cultured tilapia hepatocytes. *Aquat Toxicol Amst Neth* 2007; **85**:267–277.

63 Qazi MR, Abedi MR, Nelson BD, DePierre JW, Abedi-Valugerdi M. Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice. *Int Immunopharmacol* 2010; **10**:1420–1427.

64 Strömqvist M, Olsson JA, Kärman A, Brunström B. Transcription of genes involved in fat metabolism in chicken embryos exposed to the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) agonist GW7647 or to perfluorooctane sulfonate (PFOS) or perfluorooctanoic acid (PFOA). *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol CBP* 2012; **156**:29–36.

65 Hickey NJ, Crump D, Jones SP, Kennedy SW. Effects of 18 perfluoroalkyl compounds on mRNA expression in chicken embryo hepatocyte cultures. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2009; **111**:311–320.

66 Leter G, Consales C, Eleuteri P, Uccelli R, Specht IO, Toft G, *et al.* Exposure to perfluoroalkyl substances and sperm DNA global methylation in Arctic and European populations. *Environ Mol Mutagen* 2014; **55**:591–600.

67 Tian M, Peng S, Martin FL, Zhang J, Liu L, Wang Z, *et al.* Perfluorooctanoic acid induces gene promoter hypermethylation of glutathione-S-transferase Pi in human liver L02 cells. *Toxicology* 2012; **296**:48–55.

68 Jensen AA, Leffers H. Emerging endocrine disruptors: perfluoroalkylated substances. *Int J Androl* 2008; **31**:161–169.

69 Foresta C, Tescari S, Di Nisio A. Impact of perfluorochemicals on human health and reproduction: a male's perspective. *J Endocrinol Invest* 2018; **41**:639–645.

70 Di Nisio AD, Sabovic I, Valente U, Tescari S, Rocca MS, Guidolin D, *et al.* Endocrine disruption of androgenic activity by perfluoroalkyl substances: clinical and experimental evidence. *J Clin Endocrinol* 2018; :22.

71 Uzumcu M, Zachow R. Developmental Exposure to Environmental Endocrine Disruptors: Consequences within the Ovary and on Female Reproductive Function. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2007; **23**:337–352.

72 Davis KL, Aucoin MD, Larsen BS, Kaiser MA, Hartten AS. Transport of ammonium perfluorooctanoate in environmental media near a fluoropolymer manufacturing facility. *Chemosphere* 2007; **67**:2011–2019.

73 Shin H-M, Vieira VM, Ryan PB, Steenland K, Bartell SM. Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 Health Project. *Environ Health Perspect* 2011; **119**:1760–1765.

74 Steenland K, Jin C, MacNeil J, Lally C, Ducatman A, Vieira V, *et al.* Predictors of PFOA Levels in a Community Surrounding a Chemical Plant. *Environ Health Perspect* 2009; **117**:1083–1088.



- 75 Post GB, Louis JB, Cooper KR, Boros-Russo BJ, Lippincott RL. Occurrence and potential significance of perfluorooctanoic acid (PFOA) detected in New Jersey public drinking water systems. *Environ Sci Technol* 2009; **43**:4547–4554.
- 76 Sinclair E, Kannan K. Mass loading and fate of perfluoroalkyl surfactants in wastewater treatment plants. *Environ Sci Technol* 2006; **40**:1408–1414.
- 77 Kim S-K, Lee KT, Kang CS, Tao L, Kannan K, Kim K-R, *et al.* Distribution of perfluorochemicals between sera and milk from the same mothers and implications for prenatal and postnatal exposures. *Environ Pollut Barking Essex 1987* 2011; **159**:169–174.
- 78 Moody CA, Hebert GN, Strauss SH, Field JA. Occurrence and persistence of perfluorooctanesulfonate and other perfluorinated surfactants in groundwater at a fire-training area at Wurtsmith Air Force Base, Michigan, USA. *J Environ Monit JEM* 2003; **5**:341–345.
- 79 Konwick BJ, Tomy GT, Ismail N, Peterson JT, Fauver RJ, Higginbotham D, *et al.* Concentrations and patterns of perfluoroalkyl acids in Georgia, USA surface waters near and distant to a major use source. *Environ Toxicol Chem* 2008; **27**:2011–2018.
- 80 Skutlarek D, Exner M, Färber H. Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters. *Environ Sci Pollut Res Int* 2006; **13**:299–307.
- 81 Fanghi di depurazione. Produzione e gestione nelle zone interessate dalla contaminazione da PFAS — ARPA Veneto. <http://www.arpa.veneto.it/arpav/pagine-generiche/documenti/fanghi%20PFAS.pdf/view> (accessed 15 Sep2017).
- 82 Martin JW, Asher BJ, Beeson S, Benskin JP, Ross MS. PFOS or PreFOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure? *J Environ Monit* 2010; **12**:1979.
- 83 Russell MH, Berti WR, Szostek B, Buck RC. Investigation of the biodegradation potential of a fluoroacrylate polymer product in aerobic soils. *Environ Sci Technol* 2008; **42**:800–807.
- 84 Fraser AJ, Webster TF, Watkins DJ, Nelson JW, Stapleton HM, Calafat AM, *et al.* Polyfluorinated compounds in serum linked to indoor air in office environments. *Environ Sci Technol* 2012; **46**:1209–1215.
- 85 Butt CM, Berger U, Bossi R, Tomy GT. Levels and trends of poly- and perfluorinated compounds in the arctic environment. *Sci Total Environ* 2010; **408**:2936–2965.
- 86 Zarfl C, Matthies M. Are marine plastic particles transport vectors for organic pollutants to the Arctic? *Mar Pollut Bull* 2010; **60**:1810–1814.
- 87 Cai M, Zhao Z, Yin Z, Ahrens L, Huang P, Cai M, *et al.* Occurrence of perfluoroalkyl compounds in surface waters from the North Pacific to the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol* 2012; **46**:661–668.
- 88 Casal P, Zhang Y, Martin JW, Pizarro M, Jiménez B, Dachs J. Role of Snow Deposition of Perfluoroalkylated Substances at Coastal Livingston Island (Maritime Antarctica). *Environ Sci Technol* 2017; **51**:8460–8470.
- 89 MacInnis JJ, French K, Muir DCG, Spencer C, Criscitiello A, De Silva AO, *et al.* Emerging investigator series: a 14-year depositional ice record of perfluoroalkyl substances in the High Arctic. *Environ Sci Process Impacts* 2017; **19**:22–30.
- 90 Smithwick M, Norstrom RJ, Mabury SA, Solomon K, Evans TJ, Stirling I, *et al.* Temporal trends of perfluoroalkyl contaminants in polar bears (*Ursus maritimus*) from two locations in the North American Arctic, 1972-2002. *Environ Sci Technol* 2006; **40**:1139–1143.
- 91 Wang Z, Xie Z, Mi W, Möller A, Wolschke H, Ebinghaus R. Neutral Poly/Per-Fluoroalkyl Substances in Air from the Atlantic to the Southern Ocean and in Antarctic Snow. *Environ Sci Technol* 2015; **49**:7770–7775.
- 92 Wania F. A global mass balance analysis of the source of perfluorocarboxylic acids in the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol* 2007; **41**:4529–4535.



- 93 Wild S, McLagan D, Schlabach M, Bossi R, Hawker D, Cropp R, *et al.* An Antarctic research station as a source of brominated and perfluorinated persistent organic pollutants to the local environment. *Environ Sci Technol* 2015; **49**:103–112.
- 94 Yeung LWY, Dassuncao C, Mabury S, Sunderland EM, Zhang X, Lohmann R. Vertical Profiles, Sources, and Transport of PFASs in the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol* 2017; **51**:6735–6744.
- 95 Zhao Z, Xie Z, Möller A, Sturm R, Tang J, Zhang G, *et al.* Distribution and long-range transport of polyfluoroalkyl substances in the Arctic, Atlantic Ocean and Antarctic coast. *Environ Pollut Barking Essex 1987* 2012; **170**:71–77.
- 96 Kannan K, Corsolini S, Falandysz J, Fillmann G, Kumar KS, Loganathan BG, *et al.* Perfluorooctanesulfonate and related fluorochemicals in human blood from several countries. *Environ Sci Technol* 2004; **38**:4489–4495.
- 97 Croes K, Colles A, Koppen G, Govarts E, Bruckers L, Van de Mierop E, *et al.* Persistent organic pollutants (POPs) in human milk: a biomonitoring study in rural areas of Flanders (Belgium). *Chemosphere* 2012; **89**:988–994.
- 98 Dobraca D, Israel L, McNeel S, Voss R, Wang M, Gajek R, *et al.* Biomonitoring in California firefighters: metals and perfluorinated chemicals. *J Occup Environ Med* 2015; **57**:88–97.
- 99 Hölzer J, Midasch O, Rauchfuss K, Kraft M, Reupert R, Angerer J, *et al.* Biomonitoring of Perfluorinated Compounds in Children and Adults Exposed to Perfluorooctanoate-Contaminated Drinking Water. *Environ Health Perspect* 2008; **116**:651.
- 100 Olsen GW. PFAS Biomonitoring in Higher Exposed Populations. In: *Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances*. De Witt, JC (editor). . Humana Press; 2015. pp. 77–125.
- 101 Ingelido AM, Abballe A, Gemma S, Dellatte E, Iacovella N, De Angelis G, *et al.* Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy. *Environ Int* 2018; **110**:149–159.
- 102 Ingelido AM, Marra V, Abballe A, Valentini S, Iacovella N, Barbieri P, *et al.* Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere* 2010; **80**:1125–1130.
- 103 Caserta D, Ciardo F, Bordi G, Guerranti C, Fanello E, Perra G, *et al.* Correlation of Endocrine Disrupting Chemicals Serum Levels and White Blood Cells Gene Expression of Nuclear Receptors in a Population of Infertile Women. *Int J Endocrinol* 2013; **2013**:1–7.
- 104 Ubel FA, Sorenson SD, Roach DE. Health status of plant workers exposed to fluorochemicals--a preliminary report. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; **41**:584–589.
- 105 Kannan K, Koistinen J, Beckmen K, Evans T, Gorzelany JF, Hansen KJ, *et al.* Accumulation of perfluorooctane sulfonate in marine mammals. *Environ Sci Technol* 2001; **35**:1593–1598.
- 106 Kannan K, Franson JC, Bowerman WW, Hansen KJ, Jones PD, Giesy JP. Perfluorooctane sulfonate in fish-eating water birds including bald eagles and albatrosses. *Environ Sci Technol* 2001; **35**:3065–3070.
- 107 Taniyasu S, Yamashita N, Moon H-B, Kwok KY, Lam PKS, Horii Y, *et al.* Does wet precipitation represent local and regional atmospheric transportation by perfluorinated alkyl substances? *Environ Int* 2013; **55**:25–32.
- 108 Sun H, Li F, Zhang T, Zhang X, He N, Song Q, *et al.* Perfluorinated compounds in surface waters and WWTPs in Shenyang, China: mass flows and source analysis. *Water Res* 2011; **45**:4483–4490.
- 109 Falk S, Failing K, Georgii S, Brunn H, Stahl T. Tissue specific uptake and elimination of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in adult rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) after dietary exposure. *Chemosphere* 2015; **129**:150–156.
- 110 Brandsma SH, Smithwick M, Solomon K, Small J, de Boer J, Muir DCG. Dietary exposure of rainbow trout to 8:2 and 10:2 fluorotelomer alcohols and perfluorooctanesulfonamide: Uptake,



- transformation and elimination. *Chemosphere* 2011; **82**:253–258.
- 111 Squadrone S, Ciccotelli V, Prearo M, Favaro L, Scanzio T, Fogliani C, *et al.* Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA): emerging contaminants of increasing concern in fish from Lake Varese, Italy. *Environ Monit Assess* 2015; **187**. doi:10.1007/s10661-015-4686-0
- 112 Renzi M, Guerranti C, Giovani A, Perra G, Focardi SE. Perfluorinated compounds: levels, trophic web enrichments and human dietary intakes in transitional water ecosystems. *Mar Pollut Bull* 2013; **76**:146–157.
- 113 Yamashita N, Taniyasu S, Petrick G, Wei S, Gamo T, Lam PKS, *et al.* Perfluorinated acids as novel chemical tracers of global circulation of ocean waters. *Chemosphere* 2008; **70**:1247–1255.
- 114 Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T. A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull* 2005; **51**:658–668.
- 115 Giari L, Guerranti C, Perra G, Lanzoni M, Fano EA, Castaldelli G. Occurrence of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid and histopathology in eels from north Italian waters. *Chemosphere* 2015; **118**:117–123.
- 116 Denys S, Fraize-Frontier S, Moussa O, Le Bizec B, Veyrand B, Volatier J-L. Is the fresh water fish consumption a significant determinant of the internal exposure to perfluoroalkylated substances (PFAS)? *Toxicol Lett* 2014; **231**:233–238.
- 117 Yamada A, Bemrah N, Veyrand B, Pollono C, Merlo M, Desvignes V, *et al.* Perfluoroalkyl acid contamination and polyunsaturated fatty acid composition of French freshwater and marine fishes. *J Agric Food Chem* 2014; **62**:7593–7603.
- 118 Noorlander CW, van Leeuwen SPJ, Te Biesebeek JD, Mengelers MJB, Zeilmaker MJ. Levels of perfluorinated compounds in food and dietary intake of PFOS and PFOA in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 2011; **59**:7496–7505.
- 119 Heo J-J, Lee J-W, Kim S-K, Oh J-E. Foodstuff analyses show that seafood and water are major perfluoroalkyl acids (PFAAs) sources to humans in Korea. *J Hazard Mater* 2014; **279**:402–409.
- 120 Lin AY-C, Panchangam SC, Tsai Y-T, Yu T-H. Occurrence of perfluorinated compounds in the aquatic environment as found in science park effluent, river water, rainwater, sediments, and biotissues. *Environ Monit Assess* 2014; **186**:3265–3275.
- 121 Liu X, Guo Z, Krebs KA, Pope RH, Roache NF. Concentrations and trends of perfluorinated chemicals in potential indoor sources from 2007 through 2011 in the US. *Chemosphere* 2014; **98**:51–57.
- 122 Fujii Y, Yan J, Harada KH, Hitomi T, Yang H, Wang P, *et al.* Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia. *Chemosphere* 2012; **86**:315–321.
- 123 05/16/2000: EPA and 3M ANNOUNCE PHASE OUT OF PFOS. 2000.<https://yosemite.epa.gov/opa/admpress.nsf/0/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4> (accessed 2 Dec2017).
- 124 European Food Safety Authority (EFSA). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. *EFSA J* 2008; **6**. doi:10.2903/j.efsa.2008.653
- 125 US EPA O. Fact Sheet: 2010/2015 PFOA Stewardship Program. US EPA. 2016.<https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-20102015-pfoa-stewardship-program> (accessed 19 Feb2019).
- 126 Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, *et al.* Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014; **15**:924–925.
- 127 Government of Canada E and CCC. ARCHIVED - Environment and Climate Change Canada - Acts & Regulations - PFCA Agreement. 2010.<http://www.ec.gc.ca/epe->



- epa/default.asp?lang=En&n=81AE80CE-1 (accessed 19 Feb2019).
- 128 Wilhelm M, Kraft M, Rauchfuss K, Hölzer J. Assessment and management of the first German case of a contamination with perfluorinated compounds (PFC) in the Region Sauerland, North Rhine-Westphalia. *J Toxicol Environ Health A* 2008; **71**:725–733.
- 129 Germany and Sweden propose restrictions on six PFASs | Chemical Watch. <https://chemicalwatch.com/62729/germany-and-sweden-propose-restrictions-on-six-pfass> (accessed 19 Feb2019).
- 130 Country information - OECD Portal on Per and Poly Fluorinated Chemicals. <http://www.oecd.org/chemicalsafety/portal-perfluorinated-chemicals/countryinformation/norway.htm> (accessed 19 Feb2019).
- 131 ISS. Parere dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati analitici dei controlli sulle sostanze perfluorate su alimenti. 2016. <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/pfas> (accessed 19 Feb2019).
- 132 Mazzoni M, Buffo A, Cappelli F, Pascariello S, Polesello S, Valsecchi S, *et al.* Perfluoroalkyl acids in fish of Italian deep lakes: Environmental and human risk assessment. *Sci Total Environ* 2019; **653**:351–358.
- 133 Olsen GW, Hansen KJ, Stevenson LA, Burris JM, Mandel JH. Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other perfluorochemicals. *Environ Sci Technol* 2003; **37**:888–891.
- 134 Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW, Case MT, Butenhoff JL. Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2002; **68**:249–264.
- 135 Coperchini F, Awwad O, Rotondi M, Santini F, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA). *J Endocrinol Invest* 2017; **40**:105–121.
- 136 Yeung LWY, Guruge KS, Taniyasu S, Yamashita N, Angus PW, Herath CB. Profiles of perfluoroalkyl substances in the liver and serum of patients with liver cancer and cirrhosis in Australia. *Ecotoxicol Environ Saf* 2013; **96**:139–146.
- 137 Kim S, Choi K, Ji K, Seo J, Kho Y, Park J, *et al.* Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol* 2011; **45**:7465–7472.
- 138 Guerranti C, Perra G, Corsolini S, Focardi SE. Pilot study on levels of perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in selected foodstuffs and human milk from Italy. *Food Chem* 2013; **140**:197–203.
- 139 Barbarossa A, Masetti R, Gazzotti T, Zama D, Astolfi A, Veyrand B, *et al.* Perfluoroalkyl substances in human milk: A first survey in Italy. *Environ Int* 2013; **51**:27–30.
- 140 Heiden D. The breast-feeding dilemma. *West J Med* 2000; **173**:144.
- 141 Mogensen UB, Grandjean P, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E. Breastfeeding as an Exposure Pathway for Perfluorinated Alkylates. *Environ Sci Technol* 2015; **49**:10466–10473.
- 142 Grandjean P, Jensen AA. BREASTFEEDING AND THE WEANLING'S DILEMMA. *Am J Public Health* 2004; **94**:1075.
- 143 Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; **129**:e827-841.
- 144 Salute M della. Allattamento. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=78&area=Vivi_sano (accessed 1 Dec2018).
- 145 Paustenbach DJ, Panko JM, Scott PK, Unice KM. A methodology for estimating human exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA): a retrospective exposure assessment of a community (1951-2003). *J Toxicol Environ Health A* 2007; **70**:28–57.
- 146 C8 Science Panel Website. 2017. <http://www.c8sciencepanel.org/> (accessed 20 Feb2019).



- 147 Oliaei F, Kriens D, Weber R, Watson A. PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environ Sci Pollut Res* 2013; **20**:1977–1992.
- 148 Hoffman Kate, Webster Thomas F., Bartell Scott M., Weisskopf Marc G., Fletcher Tony, Vieira Verónica M. Private Drinking Water Wells as a Source of Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Communities Surrounding a Fluoropolymer Production Facility. *Environ Health Perspect* 2011; **119**:92–97.
- 149 David A. Up to 110 Million Americans Could Have PFAS-Contaminated Drinking Water, EPA Testing Data Kept Secret. EWG. 2018.<https://www.ewg.org/research/report-110-million-americans-could-have-pfas-contaminated-drinking-water> (accessed 24 Feb2019).
- 150 Kröfges P, Skutlarek D, Faber, H, Baitinger C, Gödeke C, Weber R. PFOS/PFOA contaminated megasites in Germany polluting the drinking water supply of millions of people. *Organohalogen Compd* 2007; **69**.
- 151 Viberg H, Eriksson P. Perfluorooctane Sulfonate and Perfluorooctanoic Acid. In: *Reproductive and Developmental Toxicology*. Elsevier; 2017. pp. 811–827.
- 152 Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 2005; **99**:253–261.
- 153 Chen Y-M, Guo L-H. Fluorescence study on site-specific binding of perfluoroalkyl acids to human serum albumin. *Arch Toxicol* 2009; **83**:255–261.
- 154 Zhang X, Chen L, Fei X-C, Ma Y-S, Gao H-W. Binding of PFOS to serum albumin and DNA: insight into the molecular toxicity of perfluorochemicals. *BMC Mol Biol* 2009; **10**:16.
- 155 von Ehrenstein OS, Fenton SE, Kato K, Kuklennyik Z, Calafat AM, Hines EP. Polyfluoroalkyl chemicals in the serum and milk of breastfeeding women. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009; **27**:239–245.
- 156 Viberg H, Eriksson P. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA). In: *Reproductive and Developmental Toxicology*. Elsevier; 2011. pp. 623–635.
- 157 Paul AG, Jones KC, Sweetman AJ. A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environ Sci Technol* 2009; **43**:386–392.
- 158 D'Hollander W, de Voogt P, De Coen W, Bervoets L. Perfluorinated substances in human food and other sources of human exposure. *Rev Environ Contam Toxicol* 2010; **208**:179–215.
- 159 COMMITTEE ON TOXICITY OF CHEMICALS IN FOOD, CONSUMER PRODUCTS AND THE ENVIRONMENT. 2006.<https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/tox200922.pdf> (accessed 28 Jul2017).
- 160 US EPA O. Provisional Health Advisories for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). US EPA. 2015.<https://www.epa.gov/dwstandardsregulations/provisional-health-advisories-perfluorooctanoic-acid-pfoa-and-perfluorooctane> (accessed 20 Feb2019).
- 161 Butenhoff JL, Kennedy GL, Chang S-C, Olsen GW. Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague–Dawley rats. *Toxicology* 2012; **298**:1–13.
- 162 ISS. Ritrovamento di sostanze perfluorurate nelle acque superficiali e potabili della provincia di Vicenza e comuni limitrofi. Prot 07/07/2013 n. 00022264. ; 2013.
https://sian.ulss20.verona.it/docs/Sian/IgieneNutrizione/Acque/Pfas/ISS_perfluorurati_a_Vicenza_0613.pdf (accessed 8 Aug2017).
- 163 ISS. Acque destinate al consumo umano contenente sostanze perfluorurate nella provincia di Vicenza e comuni limitrofi. Prot 16/01/2014 - 0001584.
2014.<https://sian.ulss20.verona.it/data/42/Informazioni/Aree/Acqua/Monitoraggio/Pfas/6-Parere-ISS-prot-1584-del-16-01-2014.PDF> (accessed 20 Aug2017).
- 164 Dalsager L, Christensen N, Husby S, Kyhl H, Nielsen F, Høst A, *et al.* Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1–4years among 359



- children in the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2016; **96**:58–64.
- 165 Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, *et al.* Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *JAMA* 2012; **307**. doi:10.1001/jama.2011.2034
- 166 Grandjean P, Budtz-Jørgensen E. Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 2013; **12**:35.
- 167 Zeilmaker MJ, Janssen P, Versteegh A, Van Pul A, De Vries W, Bokkers B, *et al.* *Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden*. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2016.
- 168 US EPA. Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). 2016.
- 169 EFSA CONTAM DRAFT Opinion on PFOS_PFOA in food_Adopted pre-edit Version 2. 2017.
- 170 Trinkwasserkommission. Provisional evaluation of PFT in drinking water with the guide substances perfluorooctanoic acid (PFO A) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) as examples. 21/06/20016.<https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/pdfs/pft-in-drinking-water.pdf> (accessed 19 Sep2017).
- 171 Yao X, Zhong L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid. *Mutat Res* 2005; **587**:38–44.
- 172 Unhappy meal. The European Food Safety Authority's independence problem. Corp. Eur. Obs. 2013.<https://corporateeurope.org/efsa/2013/10/unhappy-meal-european-food-safety-authoritys-independence-problem> (accessed 20 Feb2019).
- 173 Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, *et al.* Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2002; **69**:244–257.
- 174 Ue, ok a revisione direttiva acqua potabile - Ambiente & Energia. ANSA.it. 2019.http://www.ansa.it/canale_ambiente/notizie/acqua/2019/03/05/ue-ok-a-revisione-direttiva-acqua-potabile_ff23b9ac-dac0-4508-aa76-04ba567543fb.html (accessed 7 Mar2019).
- 175 Letter to EPA re: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Risk Assessment Review Panel | Center for Science in the Public Interest. <https://cspinet.org/resource/letter-epa-re-perfluorooctanoic-acid-pfoa-risk-assessment-review-panel> (accessed 20 Feb2019).
- 176 Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol* 2001; **60**:44–55.
- 177 Draft Risk Assessment of the Potential Human Health Effects Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid and Its Salts. Office of Pollution Prevention and Toxics..pdf.
- 178 SAB Panel. SAB Review of EPA's Draft Risk Assessment of Potential Human Health Effects Associated with PFOA and Its Salts.pdf. 2006.
- 179 Corsini E, Avogadro A, Galbiati V, dell'Agli M, Marinovich M, Galli CL, *et al.* In vitro evaluation of the immunotoxic potential of perfluorinated compounds (PFCs). *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; **250**:108–116.
- 180 Grandjean P. Delayed discovery, dissemination, and decisions on intervention in environmental health: a case study on immunotoxicity of perfluorinated alkylate substances. *Environ Health* 2018; **17**:62.
- 181 Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health* 2017; **220**:152–166.
- 182 Frisbee SJ, Brooks AP, Maher A, Flensburg P, Arnold S, Fletcher T, *et al.* The C8 Health Project: Design, Methods, and Participants. *Environ Health Perspect* 2009; **117**:1873–1882.
- 183 EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen HK, Alexander J, Barregård L, Bignami M, Brüschweiler B, *et al.* Risk to human health related to the presence of



- perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA J* 2018; **16**.
doi:10.2903/j.efsa.2018.5194
- 184 Immunotoxicity Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid or Perfluorooctane Sulfonate- NTP Monograph.
- 185 He X, Liu Y, Xu B, Gu L, Tang W. PFOA is associated with diabetes and metabolic alteration in US men: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2012. *Sci Total Environ* 2018; **625**:566–574.
- 186 Sun Q, Zong G, Valvi D, Nielsen F, Coull B, Grandjean P. Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Women. *Environ Health Perspect* 2018; **126**:037001.
- 187 Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Buck Louis GM. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril* 2015; **103**:184–189.
- 188 Rahman ML, Zhang C, Smarr MM, Lee S, Honda M, Kannan K, *et al.* Persistent organic pollutants and gestational diabetes: A multi-center prospective cohort study of healthy US women. *Environ Int* 2019; **124**:249–258.
- 189 Mancini FR, Rajaobelina K, Praud D, Dow C, Antignac JP, Kvaskoff M, *et al.* Nonlinear associations between dietary exposures to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) and type 2 diabetes risk in women: Findings from the E3N cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2018; **221**:1054–1060.
- 190 Domazet SL, Grøntved A, Timmermann AG, Nielsen F, Jensen TK. Longitudinal Associations of Exposure to Perfluoroalkylated Substances in Childhood and Adolescence and Indicators of Adiposity and Glucose Metabolism 6 and 12 Years Later: The European Youth Heart Study. *Diabetes Care* 2016; **39**:1745–1751.
- 191 Timmermann CAG, Rossing LI, Grøntved A, Ried-Larsen M, Dalgård C, Andersen LB, *et al.* Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; **99**:E608-614.
- 192 Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Int J Environ Res Public Health* 2017; **14**. doi:10.3390/ijerph14070691
- 193 Ballesteros V, Costa O, Iñiguez C, Fletcher T, Ballester F, Lopez-Espinosa M-J. Exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid function in pregnant women and children: A systematic review of epidemiologic studies. *Environ Int* 2017; **99**:15–28.
- 194 Donat-Vargas C, Bergdahl IA, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J, *et al.* Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environ Int* 2019; **124**:58–65.
- 195 Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, Gilbert J, Burdine LK, Marmor M, *et al.* Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group. *Environ Int* 2017; **109**:128–135.
- 196 Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa M-J, Ballester F, Iñiguez C, Martinez D, *et al.* Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017; **125**:097018.
- 197 Huang M, Jiao J, Zhuang P, Chen X, Wang J, Zhang Y. Serum polyfluoroalkyl chemicals are associated with risk of cardiovascular diseases in national US population. *Environ Int* 2018; **119**:37–46.
- 198 Shankar A, Xiao J, Ducatman A. Perfluorooctanoic acid and cardiovascular disease in US adults. *Arch Intern Med* 2012; **172**:1397–1403.
- 199 Mastrantonio M, Bai E, Uccelli R, Cordiano V, Screpanti A, Crosignani P. Drinking water



- contamination from perfluoroalkyl substances (PFAS): an ecological mortality study in the Veneto Region, Italy. *Eur J Public Health* 2018; **28**:180–185.
- 200 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, International Agency for Research on Cancer. *Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture.* ; 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436263/> (accessed 3 Apr2019).
- 201 Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med* 2004; **19**:307–319.
- 202 Malin G, Morris R, Riley R, Teune M, Khan K. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2014; **121**:515–526.
- 203 Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **182**:198–206.
- 204 Maso G, Jayawardane MAMM, Alberico S, Piccoli M, Senanayake HM. The implications of diagnosis of small for gestational age fetuses using European and South Asian growth charts: an outcome-based comparative study. *ScientificWorldJournal* 2014; **2014**:474809.
- 205 de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; **46**:4–14.
- 206 Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; **358**:1700–1711.
- 207 Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013; **121**:1313–1318.
- 208 Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. *Environ Health Perspect* 2013; **121**:318–323.
- 209 Girardi P, Merler E. Valutazione degli effetti a lungo termine sulla salute dei dipendenti di un'azienda chimica che ha prodotto intermedi per l'industria agro- alimentare, l'industria farmaceutica e derivati perfluorurati (PFOA, PFOS). 2017. <http://repository.regione.veneto.it/public/ee9ba54d89c499264600f8c1bff85a83.php?lang=it&dl=true> (accessed 19 Aug2017).
- 210 Bukowski R. Fetal growth potential and pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 2004; **28**:51–58.
- 211 Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999; **11**:340–347.
- 212 Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, *et al.* The Navigation Guide—Evidence-Based Medicine Meets Environmental Health: Systematic Review of Human Evidence for PFOA Effects on Fetal Growth. *Environ Health Perspect* Published Online First: 25 June 2014. doi:10.1289/ehp.1307893
- 213 Lauritzen HB, Larose TL, Øien T, Sandanger TM, Odland JØ, van de Bor M, *et al.* Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances and organochlorines and indices of fetal growth: a Scandinavian case-cohort study. *Pediatr Res* 2017; **81**:33–42.
- 214 Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, Christensen KY, Holmes A, Calafat AM, *et al.* Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 2012; **120**:1432–1437.
- 215 Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; **115**:1677–1682.
- 216 Lenters V, Portengen L, Rignell-Hydbom A, Jönsson BAG, Lindh CH, Piersma AH, *et al.* Prenatal Phthalate, Perfluoroalkyl Acid, and Organochlorine Exposures and Term Birth Weight in Three



- Birth Cohorts: Multi-Pollutant Models Based on Elastic Net Regression. *Environ Health Perspect* 2016; **124**:365–372.
- 217 Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, *et al.* Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; **115**:1670–1676.
- 218 Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, Rodway NV, Emmett EA. The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009; **27**:231–238.
- 219 Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, Elston B, Gong J, Shin H-M, *et al.* Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiol Camb Mass* 2012; **23**:386–392.
- 220 Stein CR, Savitz DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 2009; **170**:837–846.
- 221 Savitz DA, Stein CR, Elston B, Wellenius GA, Bartell SM, Shin H-M, *et al.* Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the mid-Ohio Valley. *Environ Health Perspect* 2012; **120**:1201–1207.
- 222 Bellinger DC. Comparing the population neurodevelopmental burdens associated with children's exposures to environmental chemicals and other risk factors. *Neurotoxicology* 2012; **33**:641–643.
- 223 Woodruff TJ, Zota AR, Schwartz JM. Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ Health Perspect* 2011; **119**:878–885.
- 224 Lam J, Koustas E, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, *et al.* The Navigation Guide—Evidence-Based Medicine Meets Environmental Health: Integration of Animal and Human Evidence for PFOA Effects on Fetal Growth. *Environ Health Perspect* Published Online First: 25 June 2014. doi:10.1289/ehp.1307923
- 225 Olsen GW, Zobel LR. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; **81**:231–246.
- 226 Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, Leonard RC. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J Occup Environ Med* 2007; **49**:1086–1096.
- 227 Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, Slade MD, Cullen MR. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007; **49**:872–879.
- 228 Costa G, Sartori S, Consonni D. Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J Occup Environ Med* 2009; **51**:364–372.
- 229 Winquist A, Steenland K. Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environ Health Perspect* 2014; **122**:1299–1305.
- 230 Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010; **118**:197–202.
- 231 Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS. Association between Serum Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Thyroid Disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2010; **118**:686–692.
- 232 Lopez-Espinosa M-J, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect* 2012; **120**:1036–1041.



- 233 Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts. *Epidemiol Camb Mass* 2014; **25**:255–264.
- 234 Wen L-L, Lin L-Y, Su T-C, Chen P-C, Lin C-Y. Association Between Serum Perfluorinated Chemicals and Thyroid Function in U.S. Adults: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2010. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**:E1456–E1464.
- 235 McLachlan MS, Holmström KE, Reth M, Berger U. Riverine Discharge of Perfluorinated Carboxylates from the European Continent. *Environ Sci Technol* 2007; **41**:7260–7265.
- 236 Polesello S, Pagnotta R, Marziali L, Patrolecco L, Rusconi M, Stefani F, *et al.* Realizzazione di uno studio di valutazione del Rischio ambientale e sanitario associato alla contaminazione da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nel Bacino del Po e nei principali bacini fluviali italiani - Relazione finale ottobre 2013. 2013.http://www.minambiente.it/sites/default/files/archivio/allegati/reach/progettoPFAS_ottobre2013.pdf (accessed 29 Aug2017).
- 237 Kato K, Wong L-Y, Jia LT, Kuklennyik Z, Calafat AM. Trends in exposure to polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. Population: 1999-2008. *Environ Sci Technol* 2011; **45**:8037–8045.
- 238 Regione Veneto - Tutela acque destinate al consumo umano. <https://www.regione.veneto.it/web/sanita/tutela-acque-destinate-al-consumo-umano> (accessed 21 Jul2018).
- 239 Cordiano V, Storti M, Bai E, Crosignani P. [Perfluoroalkyl substances in groundwater in Veneto Region (Northern Italy): a new Seveso case?]. *Epidemiol Prev* 2017; **41**:148.
- 240 Registro Nascita - Coordinamento Malattie Rare Regione Veneto. Studio esiti materni e neonatali - PFAS e malformazioni Veneto.pdf. <https://www.snop.it/attachments/article/669/PFAS%20e%20malformazioni%20%20Veneto.pdf> (accessed 19 Aug2017).
- 241 Regione Veneto. Approvazione II livello del “Protocollo di screening della popolazione veneta esposta a sostanze perfluoroalchiliche” e del “Trattamento di Soggetti Con Alte Concentrazioni di PFAS”. 2017.<https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=347690> (accessed 29 Aug2017).
- 242 Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, *et al.* Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis* 2016; **31**:149–338.
- 243 Fiorin L. Cordiano critica le terapie Dubbi sulla plasmateresi - Provincia - L’Arena. 2017.<http://www.larena.it/home/provincia/cordiano-critica-le-terapiedubbi-sulla-plasmaferesi-1.5817620> (accessed 16 Sep2017).
- 244 Bertola F. Plasmaferesi - Aspetti da esplorare - Relazione tenuta al Convegno degli Ordini dei Medici di VI e Vr a Lonigo (VI) il 28/10(2017. Google Docs. 2017.https://drive.google.com/file/d/1W0sQPR3qyUvtGW8W1wbLxOFkbT4L899S/view?usp=sharing&usp=embed_facebook (accessed 16 Nov2017).
- 245 Plasmaferesi in Veneto. Lorenzin: “Nessuna evidenza scientifica su possibilità di rimuovere PFAS o PFOA attraverso uso plasmaferesi” - Quotidiano Sanità. 2017.http://www.quotidianosanita.it/governo-e-parlamento/articolo.php?articolo_id=56981 (accessed 18 Dec2017).
- 246 Pfas, “pulire il sangue” con la plasmaferesi: scontro tra Veneto e Istituto superiore di sanità. Repubblica.it. 2017.http://www.repubblica.it/salute/2017/12/15/news/pfas_scontro_tra_veneto_e_istituto_superiore_di_sanita_sulla_procedura_per_pulire_il_sangue_-184250246/ (accessed 18 Dec2017).



- 247 Genuis SJ, Liu Y, Genuis QIT, Martin JW. Phlebotomy treatment for elimination of perfluoroalkyl acids in a highly exposed family: a retrospective case-series. *PloS One* 2014; **9**:e114295.
- 248 Genuis SJ, Birkholz D, Ralitsch M, Thibault N. Human detoxification of perfluorinated compounds. *Public Health* 2010; **124**:367–375.
- 249 Genuis SJ, Sears ME, Schwalfenberg G, Hope J, Bernhoft R. Clinical Detoxification: Elimination of Persistent Toxicants from the Human Body. *Sci World J* Published Online First: 2013. doi:10.1155/2013/238347
- 250 Beesoon S, Webster GM, Shoeib M, Harner T, Benskin JP, Martin JW. Isomer profiles of perfluorochemicals in matched maternal, cord, and house dust samples: manufacturing sources and transplacental transfer. *Environ Health Perspect* 2011; **119**:1659–1664.
- 251 Cao W, Liu X, Liu X, Zhou Y, Zhang X, Tian H, *et al.* Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environ Int* 2018; **116**:197–205.
- 252 Cariou R, Veyrand B, Yamada A, Berrebi A, Zalko D, Durand S, *et al.* Perfluoroalkyl acid (PFAA) levels and profiles in breast milk, maternal and cord serum of French women and their newborns. *Environ Int* 2015; **84**:71–81.
- 253 Chen M-H, Ha E-H, Liao H-F, Jeng S-F, Su Y-N, Wen T-W, *et al.* Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiol Camb Mass* 2013; **24**:800–808.
- 254 Lee YJ, Kim M-K, Bae J, Yang J-H. Concentrations of perfluoroalkyl compounds in maternal and umbilical cord sera and birth outcomes in Korea. *Chemosphere* 2013; **90**:1603–1609.
- 255 Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, *et al.* The Navigation Guide—Evidence-Based Medicine Meets Environmental Health: Systematic Review of Human Evidence for PFOA Effects on Fetal Growth. *Environ Health Perspect* 2014; **122**:1028–1039.



ASSOCIAZIONE MEDICI PER L'AMBIENTE – ISDE ITALIA

Via XXV Aprile, 34

52100 Arezzo

Tel: +39 0575 23612

isde@isde.it

[Facebook ISDE Italia](#)

Affiliata a ISDE Int.le – International Society of Doctors for the Environment – www.isde.org

Rapporto consultivo con l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) – www.who.int

Referente Ufficio UE ISDE Italia

Francesco Romizi

francesco.romizi@isde.it

[President@isde.it](#)