

Allegato 2

- Perfluorhexansulfonate (PFHxS)
- Perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS)
- Perfluoroktansulfonate (PFOS)^a
- Perfluorononane sulfonic acid (PFNS)
- Perfluorodecane sulfonic acid (PFDS)
- Perfluoroundecane sulfonic acid
- Perfluorododecane sulfonic acid
- Perfluorotridecane sulfonic acid
- Perfluorhexanoate (PFHxA)
- Perfluoroheptanoate (PFHpA)
- Perfluoroktanoate (PFOA) *
- Perfluorononanoate (PFNA)
- Perfluorodecanoate (PFDA)
- Perfluoroundecanoic acid (PFUnDA)
- Perfluorododecanoic acid (PFDoDA)
- Perfluorotridecanoic acid (PFTrDA)

Perfluorobutane sulfonic acid (PFBS)	Widely used replacement in firefighting foam (AFFF) and as sidechain in polymers. Highly mobile in water, levels are increasing. Difficult to remove. To be proposed as a SVHC substance under REACH in spring 2019.
PFOSA	PFOSA is very comparable to PFOS. PFOSA is a precursor compound of PFOS.
Perfluorobutanoic acid (PFBA)	'C4' unit which is present as smaller building blocks in fluoropolymers, and as sidechains on polymers/elastomers; degradation product. Widespread and increasing in water. Highly mobile in water. Difficult to remove from DW. CLH proposal as repro tox to be submitted in spring 2019
Perfluoropentanoic acid (PFPeA)	'C5' unit – degradation product. Highly mobile in water. Difficult to remove from DW.
HFPO-DA (GenX)	'C6'. Replacement for PFOA as dispersant in fluoropolymers and elastomers. High volume. Difficult to remove. Toxicity expected comparable with PFOA, under evaluation. To be proposed as a SVHC substance under REACH i.a. on basis of risk for drinking water.
ADONA	'C7' Expected upcoming high use (alternative for PFOA and HFPO-DA). Replacement for PFOA as dispersant in fluoropolymers and elastomers. Same phys-chem properties as PFOA. Toxicity expected comparable with PFOA, under evaluation
Fluortelomersulfonat (6:2 FTS)	Replacement for PFOS in AFFF – high levels around military sites and other sites where AFFF has been used. Precursor of PFHxA and PFHpA. To be proposed as a SVHC substance under REACH in spring 2019.
C6O4 ^z	It belongs to the OECD 2018 PFAS global database. The REACH registered substance (Difluoro[[2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluoromethoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy]acetic acid, CAS N. 1190931-41-9) is a multi-constituent substance, registered as Intermediate. It is not biodegradable and, by Italian national data, it results very persistent and mobile. It has been revealed in groundwater collected in Veneto region contaminated area, together with other PFASs. Currently analytical standard is not available.

^a I parametri PFOS e PFOA sono stati inseriti nella lista dei PFAS da computare all'interno del parametro "Somma dei PFAS" per i quali il testo di direttiva emessa dal Consiglio dell'UE il 5 marzo 2019 ha proposto un valore di parametro cumulativo pari a 0.1 µg/L. Tuttavia, come espresso dall'Italia in WPE, per PFOS e PFOA dovrebbero essere adottati valori di parametro specifici, in quanto, sulla base delle più recenti valutazioni di EFSA il valore contenuto nella "somma dei PFAS" potrebbe non essere sufficientemente protettivo.

^z Integration of the list required by Italy after the WPE of 5.3.2019.

Allegato 3



Istituto Superiore di Sanità

Protocollo generale I.S.S.
AOO-ISS 07/12/2018 0037113

Class: DAS 01.00

Pnt. N. 73631/DAS 01
21051/DAS 01ISS-DAS 02-08-2018_0001969
+ DAS 13-07-2018_0001782

Risposta al N. del

Allegati

Ministero dell'Ambiente e della Tutela del
Territorio e del Mare
Direzione Generale per la Salvaguardia del
Territorio e delle Acque
c.a. Direttore Generale Dott.ssa Gaia Checcucci
dgsta@pec.minambiente.it

Regione del Veneto
Direttore Regione Veneto
Area Tutela e Sviluppo del Territorio
c.a. Dott.ssa Ilaria Bramezza
area.tutelasviluppoterritorio@pec.regione.veneto.it

(PFAS) richiesta di definizione delle concentrazioni soglia di
contaminazione per il parametro HFPO-DA

In riferimento alle richieste effettuate dalla Regione del Veneto e da codesto Ministero, finalizzate alla definizione di limiti di concentrazione per il composto HFPO-DA applicabili alle matrici acque sotterranee, superficiali e suolo, e tenuto conto che l'Istituto esprime il proprio parere di natura tecnico-scientifica avuto riguardo esclusivamente alle notizie ed agli elementi forniti dallo stesso richiedente, si rappresenta quanto segue.

1. Informazioni generali (nomenclatura, definizioni, proprietà chimico-fisiche, diffusione, usi)

il composto HFPO-DA (CAS n. 13252-13-6; acido 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(eptaffluoropropossi)-propanoico, PFPrOPrA), dimero del composto esafluoropropilene ossido (HFPO) - usato come monomero o monomero precursore nella sintesi di prodotti organofluorurati - fa parte degli eteri degli acidi carbossilici perfluoroalchilici (Perfluoroalkyl Ether Carboxylic Acids - PFCECA) e, più in generale, della famiglia delle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) definite secondo quanto indicato in sede europea¹ riprendendo le

¹ OECD, ENV/JM/MONO(2018)7, 2018; Proposal for a directive - COM(2017)753/DOCUMENT-2017-74770

indicazioni della letteratura². Il sale di ammonio del composto HFPO-DA (2,3,3,3-tetrafluoro-2-(eptaffluoropropossi)-propanoato di ammonio, CAS n. 62037-80-3), è un tensioattivo utilizzato dal 2005 negli Stati Uniti e dal 2012 nei Paesi Bassi dalla società chimica Chemours, in sostituzione dell'acido perfluorotanoico (PFDA), come coadiuvante nel processo di polimerizzazione in emulsione per la produzione di polimeri fluorurati.

Con il termine GenX, nome commerciale che identifica l'intero processo produttivo (la tecnologia GenX³), viene indicato generalmente il sale d'ammonio dell'acido HFPO-DA. Il GenX è un liquido incolore, con elevata solubilità in acqua (> 1000 g/L) che, in normali condizioni ambientali, esiste in forma dissociata (pKa 3,82). Attualmente i volumi di utilizzo stimati in Europa risultano inferiori alle 100 tonnellate/anno⁴. Una volta disciolti in acqua, GenX e HFPO-DA formano lo stesso anione, il 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(eptaffluoropropossi)-propanoato, pertanto, per valutazioni concernenti la qualità dell'acqua e l'efficacia dei trattamenti di rimozione dalle acque destinate ad uso potabile, le due sostanze possono essere considerate equivalenti.

Negli Stati Uniti, le condizioni per la produzione e l'uso di GenX e HFPO-DA sono state stabilite in un accordo stipulato nel 2009⁵, per cui gli impianti di produzione di queste due sostanze devono trattenere il 99% di GenX presente negli scarichi di acque reflue e nelle emissioni atmosferiche così come tutti i clienti utilizzatori della sostanza⁶. È importante notare che i requisiti dell'accordo USEPA non si applicano quando GenX e/o HFPO-DA sono generati come sottoprodotti di lavorazione, senza intenti commerciali separati.

In allegato sono riportate le principali tecnologie applicabili per il trattamento di acque contaminate da GenX.

2. Valori di riferimento *health-based* per l'uomo

I dati disponibili sui possibili effetti tossici e sul comportamento tossicocinetico del del GenX derivano da studi sperimentali *peer reviewed* pubblicati nella letteratura scientifica, o contenuti nel dossier inviato all'Agenzia Europea delle sostanze chimiche (ECHA) ai fini di registrazione secondo Regolamento Europeo n. 1907/2006 REACH. I principali effetti riscontrati in seguito a trattamento con GenX in modelli animali includono aumento della beta-ossidazione, ipertrofia epatica, riduzione del colesterolo nel siero, aumento del rapporto albumina/globulina e, a dosi più elevate, adenomi epatici, tumori delle cellule di Leydig e tumori delle cellule acinari pancreatiche nel ratto. Non sono disponibili dati sperimentali sull'attività genotossica del GenX ma l'analisi delle relazioni struttura-attività mostra l'assenza di allerte strutturali relative alla

² Suck RC, Franklin J, Berger U, Conder JM, Cousins IT, de Voogt P, Jensen AA, Kannan K, Mabury SA, van Leeuwen SPJ. Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances in the Environment: Terminology, Classification, and Origins. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 2011, 7(4) 513-541

³ Beekman M. et al., 2016 Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht RIVM Letter report 2016-0174

⁴ ECHA, European Chemicals Agency; <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances> (Last updated 24 October 2018)

⁵ USEPA, 2009 United States Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics Regulation of New Chemical Substances Pending Development of Information USEPA, Research Triangle Park N C

⁶ Hopkins ZR, Sun M, DeWitt JC, Knappe DRU. Recently Detected Drinking Water Contaminants: GenX and Other Per- and Polyfluoroalkyl Ether Acids. *JOURNAL AWWA*, 2018 110(7)

capacità di danneggiare il DNA o indurre effetti genotossici in vitro e in vivo⁷, suggerendo l'assenza di proprietà genotossiche, al pari degli altri composti perfluorurati.

Relativamente agli effetti cancerogeni descritti si rileva che gli stessi tumori indotti dal GenX nel ratto (adenomi epatici, tumori delle cellule di Leydig e tumori delle cellule acinari del pancreas) sono indotti nella stessa specie dal PFOA. Per quest'ultimo sono stati proposti meccanismi di cancerogenesi di tipo non genotossico mediati dalla interazione con il recettore nucleare PPAR- α , di possibile limitata rilevanza per l'uomo⁸. Allo stato attuale delle conoscenze il meccanismo di cancerogenesi del GenX non è delucidato, ma in considerazione della attesa assenza di genotossicità i valori di riferimento "health based" finora proposti sono stati stabiliti con approcci con soglia.

Autorità sanitarie che hanno recentemente indicato valori guida per il GenX, per quanto provvisori e limitati all'acqua potabile, sono l'Istituto Nazionale Olandese per la Salute Pubblica e l'Ambiente (RIVM) (RIVM, 2017⁹; Beekman, 2016¹⁰), e i Dipartimenti di Qualità Ambientale e della Salute e Servizi Umani dello Stato del North Carolina negli USA (DHHS, 2017¹¹; DHHS, Final Draft, 2018¹²).

Nel Report in cui è descritto il processo di valutazione seguito dal RIVM olandese per la definizione di valori di riferimento, sia in seguito ad esposizione inalatoria che orale al GenX, sono riportati in maniera sintetica i risultati disponibili degli studi di tossicità acuta, a breve e lungo termine e studi sulla tossicocinetica eseguiti con il sale di ammonio come sostanza test.

L'Istituto olandese RIVM ha utilizzato uno studio a lungo termine nel ratto con il sale d'ammonio del HFPO-DA (GenX) come studio chiave per la derivazione dei valori di riferimento, considerati validi anche per l'acido in quanto entrambi i composti in seguito ad assorbimento sono disponibili per via sistemica in forma di anione. Nella valutazione del rischio come Punto di partenza (PoD, Point of Departure) è stato scelto il NOAEL di 0,1 mg/kg per giorno basato sull'aumento nei maschi alla dose superiore, del rapporto tra Albumina e Globulina (una alterazione considerata un possibile precursore di successivi effetti immunotossici). La scelta di questo end-point come effetto critico è conservativa, in quanto l'alterazione del rapporto tra albumina e globulina ha il significato di biomarcatore di effetto ma non rappresenta di per sé un effetto avverso.

⁷ QSAR Toolbox 3.3

⁸ Klaunig et al. 2012) Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance. *Reproductive Toxicology* 33 (2012) 410–8)

⁹ RIVM, 2017 Derivation of a lifetime drinking-water guideline for 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid (FRD-903). https://www.rivm.nl/Onderwerpen/G/GenX/Downloaden/148_2016_M_V_bijlage_aflading_riichtwaarde_FRD903_in_drinkwater_Definitief_revisie_jan_2017.org, (Versione Revisionata Gennaio 2017)

¹⁰ Beekman M. et al., 2016. Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht RIVM Letter report 2016-0174

¹¹ DHHS (Department of Health and Human Services), 2017 Questions and Answers Regarding North Carolina Department of Health and Human Services Updated Risk Assessment for GenX (Perfluoro-2-Propoxypropanoic Acid), NC DHHS, Raleigh, N.C. <https://files.nc.gov/ncdca/GenX/NC%20DHHS%20Risk%20Assessment%20FAQ%20Final%20Clean%20071417%20PM.pdf> (Dicembre, 2017).

¹² DHHS (Department of Health and Human Services), 2018 Secretaries' Science Advisory Board Review of the North Carolina Drinking Water Provisional Health Goal for GenX. <https://deq.nc.gov/news/hot-topics/genx-investigation/secretaries-science-advisory-board> (Agosto, 2018)

Per la definizione del valore guida il PoD identificato è stato aggiustato con i fattori di incertezza applicati di *default* per tenere conto della variabilità all'interno della popolazione umana (fattore 10) e delle differenze tossicodinamiche (1,8) e tossicocinetiche (4) tra animale e uomo, introducendo un fattore aggiuntivo (pari a 66) per tenere conto delle specifiche differenze cinetiche dei PFAS, calcolato sulla base del rapporto tra l'emivita di un altro PFAS, il PFOA, nell'uomo (1378 giorni) e nella scimmia (20,9 giorni). È tuttavia da sottolineare che l'estrapolazione delle differenze tossicocinetiche interspecifiche per il GenX dai dati sul PFOA non sembra supportata da solide evidenze scientifiche, non essendo noto in particolare se il meccanismo di riassorbimento attraverso i trasportatori renali responsabile della lunga emivita del PFOA abbia alcun ruolo nel caso del GenX.

Applicando un fattore di incertezza complessivo di 4.750 ($10 \times 4 \times 1,8 \times 66$) al NOAEL di 0,1 mg/kg pc RIVM ha proposto per il GenX una dose di riferimento (RfD) (Tolerable Daily Intake, TDI) provvisoria pari a 21 ng/kg pc/giorno.

Per definire i valori di riferimento per la sostanza in esame, il DHHS del North Carolina ha utilizzato come PoD un NOAEL di 0,1 mg/kg pc/giorno, basandosi sugli effetti di necrosi cellulare epatica osservata alla dose più alta in uno studio effettuato in topi maschi esposti per via orale a GenX per 28 giorni (studio inviato per la registrazione della sostanza in ambito REACH). Il DHHS ha giustificato la scelta del NOAEL di uno studio di tossicità sub-acuta come PoD sulla base delle seguenti considerazioni: i) il NOAEL risulta inferiore, e quindi più cautelativo, rispetto al limite inferiore dell'intervallo di confidenza della Benchmark dose (BM_{DL}), normalmente preferita al NOAEL; ii) i dati disponibili da studi di durata maggiore, in particolare gli studi di cancerogenesi, non sono sufficienti per identificare un PoD; iii) l'end-point critico nello studio di tossicità sub-acuta, ovvero l'insorgenza di necrosi epatocellulare, non è PPAR- α mediato e quindi di più sicura rilevanza per l'uomo.

Per tener conto delle fonti di incertezza e di variabilità gli Autori della valutazione hanno indicato come fattori aggiuntivi un fattore 10 per l'estrapolazione animale/uomo, un fattore 10 per la variabilità all'interno della popolazione umana, un fattore 10 per tener conto della limitata durata dello studio (28 giorni invece che *lifetime*). Sulla base di tali considerazioni applicando al NOAEL di 0,1 mg/kg pc un fattore di incertezza complessivo di 1000 è stata calcolata una dose di riferimento per l'uomo (RfD) pari a 0,1 μ g/kg pc/giorno.

Il quadro tossicologico complessivo suggerisce che il NOAEL di 0,1 mg/kg pc/giorno utilizzato da entrambe le autorità possa rappresentare una reale soglia di effetto tossicologico, in quanto identico valore è stato identificato sia in studi a breve che a lungo termine, suggerendo per il GenX l'assenza di bioaccumulo durante il trattamento. Tale ipotesi è supportata dai risultati di uno studio tossicocinetico¹³, eseguito su tre specie animali (topo, ratto e scimmia), nel quale il modello cinetico mostra una rapida eliminazione del GenX in seguito a successivi trattamenti giornalieri (con emivite dell'ordine delle ore). In base a quanto sopra esposto non appare condivisibile la selezione dei fattori di incertezza introdotti dalle autorità olandese e statunitense per derivare i valori di riferimento, in particolare per quanto riguarda gli aspetti tossicocinetici e tossicodinamici (nell'approccio olandese) che non hanno supporto dai risultati

¹³ Gannon SA, Fasano WJ, Mawn MP, Nabb DL, Suck RC, Buxton LW, Jepsen GW, Frame SR. Absorption, distribution, metabolism, excretion, and kinetics of 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid ammonium salt following a single dose in rat, mouse, and cynomolgus monkey. *Toxicology*. 2016 Jan 18;340:1-9. doi: 10.1016/j.tox.2015.12.006

dello studio tossicocinetico né riscontro nelle linee guida ECHA, rispettivamente, e la durata dello studio (nell'approccio statunitense), non supportata dai dati sperimentali come sopra descritto. Secondo questo Istituto, coerentemente con le procedure consolidate di caratterizzazione del rischio chimico, nella fattispecie un valore di riferimento (o tollerabile) provvisorio per il GenX potrebbe essere derivato dal NOAEL di 0,1 mg/kg pe applicando un fattore di incertezza complessivo di 1000, composto dei fattori di *default* 10x per le differenze intra- e interspecifiche tossicodinamiche e tossicocinetiche, e di un ulteriore fattore 10x per compensare le carenze del database (in particolare per quanto riguarda la mancanza di dati di tossicocinetica nell'uomo e di studi su altri end-point tossicologici). Ne risulta una dose di riferimento protettiva per tutta la popolazione, pari a 0,1 µg/kg pe/giorno. Tale valore si ritiene applicabile sia all'acido HFPO-DA che al suo sale di ammonio GenX, in quanto entrambi i composti in seguito ad assorbimento sono disponibili per via sistemica in forma di anione.

2. Definizione delle concentrazioni soglia di contaminazione dell'acido HFPO-DA/GenX per il suolo, le acque sotterranee e le acque superficiali

Il calcolo dei valori di riferimento per i suoli, per le due diverse destinazioni d'uso previste dall'Allegato 5 alla Parte Quarta Titolo V del D.Lgs. 152/2006 (verde pubblico, privato e residenziale e commerciale e industriale), date le caratteristiche chimico-fisiche della sostanza in esame ed in particolare dell'alta solubilità della stessa, è stato effettuato selezionando il percorso che maggiormente influenza la dispersione del contaminante dal suolo alle acque sotterranee, e cioè la percolazione in falda. Per elaborare tale valore di riferimento è stato utilizzato il software Risknet 3.0. Tale software comprende un insieme di formule analitiche e di modelli matematici che permettono di ricostruire determinati fenomeni reali, rispetto agli specifici percorsi compreso quello della lisciviazione in falda. I dati di input da inserire all'interno del modello matematico riguardano sia le caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche della sostanza. Nel caso specifico, il valore di MCL (Maximum Concentration Level) per le acque sotterranee, è stato assimilato pari a 0,1 µg/L, come descritto in dettaglio successivamente. Data l'alta solubilità della sostanza e la sua bassa capacità di adsorbimento alle particelle di terreno (Log Koc 1,1) non si è ritenuto opportuno definire due valori distinti per le diverse destinazioni d'uso del suolo, pertanto il valore calcolato è di 0,07 µg/Kg s.s.

Per quanto riguarda il valore di MCL per le acque sotterranee, questo è normalmente ancorato al valore limite per le acque potabili. Nel caso del GenX i valori *health based* derivabili dal PoD tossicologico secondo l'approccio standard del WHO¹⁴ corrispondono a 0,6 e 0,2 µg/L per l'adulto e il bambino, rispettivamente¹⁵. Tuttavia, come in precedenza già indicato da questo Istituto rispetto alla definizione di valori di riferimento per i PFAS nell'acqua potabile¹⁶, considerata l'origine antropica di detti composti, essi rappresentano contaminanti indesiderati nei corpi idrici e come tali non dovrebbero essere presenti nelle acque destinate a consumo.

¹⁴ WHO Guidelines for drinking water quality 4th Edition, Geneva, 2011

¹⁵ Assumendo per l'adulto un peso corporeo di 60 kg e il consumo di 2 L di acqua al giorno, e per il bambino un peso corporeo di 10 kg e il consumo di 1 L di acqua, allocando in entrambi i casi al consumo di acqua il 20% della dose tollerabile

¹⁶ Parere ISS n.1584 del 16.01.2014

umano¹⁷. Tenendo anche conto della consistenza della classe (fino a 5.000 composti annoverabili) e della tendenza all'impiego e diffusione di PFAS a catena corta in luogo dei composti a catena lunga, al fine di conseguire e preservare una buona qualità delle risorse idriche, dovrebbe essere definito un valore valido per l'intera classe dei composti PFAS in analogia con l'approccio seguito per la regolamentazione dei prodotti fitosanitari sia in sede di direttiva sulle acque sotterranee che di acque destinate al consumo umano. Su tali basi il parametro GenX rientra nella classe dei PFAS per i quali, a livello europeo nella revisione della Direttiva concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano, è stato proposto un valore pari a 0,1 µg/l. per ogni singolo PFAS (intendendo per PFAS ciascuna delle sostanze per- e polifluoro alchiliche caratterizzate dalla formula chimica $C_nF_{2n-1}-R^{18}$) e un valore pari a 0,5 µg/l. per il parametro "PFAS - Totale" (relativo alla somma delle sostanze per- e polifluoro alchiliche come sopra definite).

Di conseguenza, ai fini del presente parere, questo Istituto ritiene opportuno che in via provvisoria venga considerato il valore di 0,1 µg/L. contenuto nella proposta di direttiva sulla qualità delle acque destinate al consumo umano come base di definizione del valore soglia per le acque sotterranee per il GenX, tenendo conto che tale concentrazione soglia è notevolmente conservativa rispetto alle valutazioni *health-based*.

Per quanto riguarda la derivazione di un valore limite per le acque superficiali è necessario premettere che i dati disponibili nella letteratura scientifica riguardante gli aspetti ecotossicologici sono scarsi e di conseguenza non si è potuto elaborare un dossier specifico per la derivazione dello standard di qualità ambientale (SQA). Inoltre, è necessario far presente che generalmente un SQA si deriva per sostanze che possono potenzialmente rappresentare un rischio per l'ambiente e la salute umana a livello di bacino idrografico o nazionale basandosi sull'analisi delle pressioni esistenti e/o di dati di monitoraggio; nel caso in questione i dati di monitoraggio sono estremamente esigui. Tuttavia, utilizzando i dati disponibili, è possibile fornire degli elementi per derivare un SQA-MA (Medio Annuale), facendo riferimento alla metodologia prevista dal Documento Tecnico di Riferimento-*Technical Guidance Document (TGD)*¹⁹ della Direttiva Quadro Acque per derivare uno standard di qualità ambientale.

Come noto tale procedura prevede la derivazione di un SQA attraverso la derivazione di standard di qualità specifici per la protezione degli organismi acquatici (pelagici e bentonici), predatori acquatici (*secondary poisoning*) e per la protezione della salute umana in relazione al consumo di acque destinate al consumo umano e di prodotti della pesca.

Per quanto riguarda l'aspetto relativo al bioaccumulo ("secondary poisoning" negli organismi acquatici) è importante rilevare che i pochi dati sui BCF (Fattori di Bioconcentrazione) negli ecosistemi acquatici presenti in letteratura per questa sostanza sono inferiori alla soglia (100) prevista dal TGD oltre cui è necessario derivare uno standard di qualità specifico che tenga

¹⁷ Si richiama in proposito il considerando (8) della dir. 98/83/CE sulla qualità delle acque destinate a consumo umano che recita "per consentire alle imprese erogatrici di rispettare le norme di qualità per l'acqua potabile occorre garantire — grazie a idonee misure di protezione delle acque — la purezza delle acque di superficie e sotterranee; che lo stesso scopo si può raggiungere applicando opportune misure di trattamento delle acque prima dell'erogazione.

¹⁸ Si rappresenta che, alla luce delle informazioni disponibili a questo Istituto è stato proposto da alcuni stati membri di regolamentare tutti i PFAS contenenti più di 2 atomi di C e più di 2 atomi di F.

¹⁹ Technical Guidance Document for Deriving Environmental Quality Standard, Guidance Document n.27, Technical Report-2011-055 European Commission.

conto del bioaccumulo. Nello studio di Hoke et al (v.nota 20 i BCF riportati su specie ittiche di acque dolci hanno infatti sempre un valore minore di 30 L/kg.

Per quanto riguarda la derivazione di uno standard di qualità specifico protettivo per la salute umana in relazione al consumo di prodotti della pesca i dati disponibili non sono sufficienti per poter derivare un valore, tuttavia va sottolineata la scarsa capacità di bioaccumulo della sostanza, evidenziata anche dagli studi di tossicocinetica (nota 19).

In merito agli standard di qualità specifici protettivi per gli organismi acquatici i pochi studi ecotossicologici disponibili^{20, 21} riguardano esperimenti svolti su Dafnidi (NOEC riproduzione 4,17 mg/L), Alghe (NOEC > 100 mg/L) e specie ittiche di acqua dolce (*Rainbow trout* NOEC 8,9 mg/L). Applicando un fattore 100 alla NOEC più bassa si deriverebbe uno standard di qualità specifico per gli organismi acquatici pelagici nelle acque interne pari a 41,7 µg/L. Non sono disponibili dati di letteratura riguardanti organismi bentonici, né dati robusti per saggi di tipo acuto per poter derivare un-SQA-MAC (massima concentrazione ammissibile).

È prevedibile che il valore limite per le acque potabili risulti il più basso tra gli standard di qualità disponibili, e quindi l'obiettivo di protezione più sensibile per questa sostanza.

Conclusioni

Alla luce di quanto sopra riportato possono essere fornite le seguenti indicazioni riassuntive:

- Il composto GenX rientra nella definizione adottata a livello europeo di PFAS. Tale definizione comprende ad oggi quasi 5000 composti.
- Sulla base delle informazioni disponibili sul profilo tossicologico del GenX, pur in assenza della disponibilità degli studi originali, questo Istituto ritiene possibile identificare per HFPD-DA/GenX una dose di riferimento provvisoria pari a 0,1 µg/kg *pc-giorno*.
- Nella definizione di un valore soglia di concentrazione per le acque sotterranee si tiene conto principalmente del rischio per l'uomo in relazione al consumo di acqua potabile a tal fine questo Istituto ritiene opportuno considerare in via provvisoria il valore di 0,1 µg/L, contenuto nella proposta di revisione della direttiva europea concernente la qualità delle acque potabili, come base di definizione del valore soglia per le acque sotterranee per il GenX, tenendo conto che tale concentrazione soglia risulta conservativa anche rispetto alle valutazioni di rischio per la salute umana riconducibili ad esposizione alla sostanza mediante utilizzo delle acque.
- La Concentrazione Soglia di Contaminazione (CSC) (il valore di riferimento nel suolo), protettiva per la qualità delle acque sotterranee in seguito alla lisciviazione in falda, è calcolata in 0,07 µg/kg s.s.
- Per quanto riguarda le acque superficiali, considerando i limiti dei dati ecotossicologici disponibili, si ritiene che per l'individuazione di SQA sia avviata una discussione e condivisione delle informazioni con gli altri Istituti scientifici nazionali.

²⁰ Hoke, RA, Ferrell, BD, Sloan, TL, Buck, RC, Buxton WL 2016 Aquatic hazard, bioaccumulation and screening risk assessment for ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate. Chemosphere 149:336-342

²¹ Smith C.E. RIVM Bnefrapport 2017-0045. Onderzoek naar indicatieve waterkwaliteitsnormen voor stoffen in de GenX-technologie

È necessario far presente infine che le considerazioni e raccomandazioni citate in questa nota sono espresse per gli aspetti di competenza di questo Istituto; per quanto riguarda la definizione di valori soglia di concentrazione per le acque sotterranee e di standard di qualità ambientale per le acque superficiali, potranno essere considerate nell'ambito delle attività del Gruppo di Lavoro istituito dai DD n.4819/TRI/DI/N del 20/12/2013, n.4898/TRI/DI/N del 17/03/2014 e n.42 del 09/02/2018 sotto l'egida del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del territorio e del Mare.

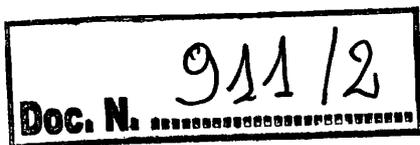
Si resta a disposizione per ogni altra eventuale richiesta in merito.

Il Direttore del Dipartimento

Ambiente e salute

Eugenia Dogliotti





Doc. 911/2

Relazione Tecnica

**ASPETTI SANITARI ASSOCIATI
ALL'ESPOSIZIONE ALLE SOSTANZE
PERFLUOROALCHILICHE (PFAS)**

*Commissione parlamentare d'inchiesta sulle attività illecite connesse al
ciclo dei rifiuti e su illeciti ambientali ad esse correlati*

Presidente: On. Stefano Vignaroli

A cura del Dott. Andrea Di Nisio,

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Medicina – DIMED

30/06/2021

Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS

Dott. Andrea Di Nisio

Indice

1. Sinossi	4
2. Introduzione	6
3. Sintesi delle evidenze epidemiologiche	15
3.1. <i>Cancerogenicità</i>	20
3.2. <i>Alterazioni cardio-metaboliche</i>	21
3.3. <i>Alterazioni riproduttive</i>	24
3.4. <i>Alterazioni scheletriche</i>	31
3.5. <i>Alterazioni a carico del sistema nervoso centrale</i>	34
3.5.1. Meccanismi neurobiologici di interferenza dei PFAS.....	36
3.5.2. Conseguenze neurocomportamentali dell'esposizione a PFAS.....	38
3.6. <i>Immunotossicità</i>	41
3.6.1. Associazione tra PFAS e severità da COVID-19.....	44
4. PFAS di nuova generazione	49
4.1. <i>Considerazioni in merito agli studi sulla tossicocinetica e tossicità del cC6O4 (CAS n. 1190931-27-1) riportati sul sito ECHA</i>	52

*Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS**Dott. Andrea Di Nisio*

<i>4.2. Dati tossicologici disponibili nella letteratura scientifica internazionale.....</i>	<i>56</i>
4.2.1. Bioaccumulo del cC6O4 in organismi animali.....	56
4.2.2. Tossicità del cC6O4 su cellule tiroidee umane.....	57
4.2.3. Effetto del C6O4 sulle piastrine umane.....	57
<i>4.3. Nota metodologica.....</i>	<i>59</i>
5. Conclusioni.....	61

*Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS**Dott. Andrea Di Nisio*

1. Sinossi

La presente relazione tecnica è stata redatta a conclusione dell'incarico conferito al sottoscritto dalla "Commissione Parlamentare di Inchiesta sulle Attività Illecite Connesse al Ciclo dei Rifiuti e su Illeciti Ambientali ad Esse Correlati" con nota del Presidente On. Vignaroli in data 24 Marzo 2021 (Prot. n. 220) e successiva proroga (Prot. n. 432).

La relazione delinea una sintesi dello stato delle conoscenze tecnico scientifiche attuali sui composti perfluoroalchilici (PFAS) come inquinanti ambientali potenzialmente pericolosi per la salute umana, con particolare riferimento ai PFAS di nuova generazione.

Il primo paragrafo introduttivo definisce i composti perfluoroalchilici presentandone le principali caratteristiche chimico-fisiche e il relativo profilo tossicologico, nonché i livelli espositivi nelle popolazioni esposte, con riferimento alla loro emivita nell'uomo. Il secondo paragrafo è dedicato a fornire una più ampia sintesi possibile circa le evidenze epidemiologiche di associazione tra esposizione a PFAS e manifestazioni cliniche nell'uomo. In particolare, vengono poi approfonditi quegli aspetti che hanno una maggior concordanza nella letteratura scientifica e nelle principali agenzie sanitarie internazionali, evidenziandone, laddove possibile, anche i meccanismi fisiopatologici che potrebbero determinare un nesso di causalità.

Segue un terzo paragrafo dedicato alla letteratura scientifica sugli aspetti tossicologici in merito ai PFAS di nuova generazione, ed in particolare

Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS

Dott. Andrea Di Nisio

in riferimento al cC6O4, iniziando da un'analisi critica dei dati sperimentali pubblicati per la registrazione REACH della molecola, per poi passare a delineare le principali conclusioni dei pochissimi studi scientifici disponibili nella letteratura internazionale, prima su modelli animali e poi su cellule umane in vitro, sottolineando ad oggi la mancanza di studi epidemiologici.

Complessivamente, sebbene il quadro non sia conclusivo e per alcune manifestazioni cliniche incompleto o contraddittorio, esistono numerose indicazioni di tossicità per l'uomo, anche a livelli espositivi relativamente bassi imputabili ad un inquinamento di fondo data l'elevata diffusione di queste sostanze nel comparto industriale e commerciale, indicazioni che rendono necessaria la definizione di adeguati standard di sicurezza ambientale e la disposizione di misure precauzionali a protezione della salute dei cittadini.

Un paragrafo di conclusioni riepiloga in modo critico le informazioni riportate nella relazione circa il profilo di pericolosità ambientale e tossicologica dei PFAS, suggerendo infine un'auspicabile rivalutazione dell'applicazione dei limiti di legge di queste sostanze, che siano non più riferiti a una singola molecola, o sommatoria di alcune molecole, quanto piuttosto all'intera classe di perfluorurati, che include migliaia di molecole con caratteristiche chimico-fisiche comuni e ben definite, come recentemente suggerito anche da ISS, al fine di normare anche tutte quelle molecole perfluorate che in futuro dovessero essere prodotte, come ad esempio le molecole di nuova generazione.

*Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS**Dott. Andrea Di Nisio*

2. Introduzione

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono composti utilizzati principalmente per rendere resistenti ai grassi e all'acqua diversi tipi di materiali come tessuti, tappeti, rivestimenti, ecc. (Tabella 1). Tali composti sono altamente persistenti nell'ambiente e negli organismi; la persistenza, che favorisce la mobilità ambientale, unita alla tossicità, fanno dei PFAS i capifila di una categoria emergente di sostanze altamente preoccupanti, i PMT¹. I PFAS sono composti costituiti da una catena alchilica idrofobica parzialmente o interamente fluorata di varia lunghezza, da 4 a 12 atomi di carbonio, in particolare le sostanze a 8 atomi di carbonio sono particolarmente persistenti nell'ambiente e bioaccumulabili^{2,3}. In passato, i PFAS venivano spesso definiti "PFC" (sostanze chimiche per- e polifluorurate), tuttavia questo termine può anche essere inteso come perfluorocarburi, composti contenenti solo carbonio e fluoro e con proprietà e funzionalità diverse da quelle dei PFAS. In questo documento verranno quindi considerati unicamente i PFAS, secondo la terminologia di Buck et al.³, che identifica 2 sottogruppi di PFAS: non-polimerici e polimerici (Figura 1). Tra i PFAS i congeneri a 8 atomi di carbonio, acido perfluorooctanoico (PFOA) e acido perfluorooctansolfonico (PFOS) sono stati i più estesamente studiati, in quanto finora quelli con maggiore diffusione ambientale ed

¹ <https://www.natlawreview.com/article/european-focus-pmt-and-vpvm-substances-increases>

² OECD Environment Report, 2015. Risk Reduction approaches for PFASs— a cross-country analysis

³ Buck RC, Franklin J, Berger U, et al. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag*;7(4):513-41, 2011

Relazione tecnica aspetti sanitari PFAS

Dott. Andrea Di Nisio

esposizione umana. L'ingestione di queste sostanze determina un loro rapido assorbimento orale, non sono metabolizzate e pertanto restano circolanti e veicolate dalle proteine plasmatiche, in particolare dall'albumina⁴.

Comparto industriale	Utilizzi
Automobilistica	Lubrificanti, frizioni, isolanti, sigillanti
Aviazione, Aerospaziale, difesa,	Additivi in fluidi idraulici, isolanti termici
Agricoltura, biocidi	Principi attivi in regolatori della crescita vegetale, esche per formiche; esaltatori/coadiuvanti in formulati pesticidi
Prodotti da costruzione	Rivestimenti materiali da interni e esterni (pietre, tessuti, laterizi, metalli, ecc.) additivi per vernici e rivestimenti
Elettronica	ritardanti di fiamma, isolanti in saldatura, saldature a vapore
Antincendio	Coadiuvanti in pellicole per schiume antincendio acquose alcool-resistenti (AFFF) e fluoroproteine (FFFP)
Prodotto domestici	bagnanti o tensioattivi in prodotti come lucidi per pavimenti e detersivi per igiene domestica e industriale
Placcatura dei metalli	bagnanti, emulsionanti, nebulizzanti, agente di soppressione
Produzione petrolifera e mineraria	Coadiuvanti e tensioattivi in processi estrattivi
Polimerizzazione	Emulsione, polimerizzazione, coadiuvanti di processi trasformazione
Cablaggi	Vernici e rivestimenti, trattamenti superficiali
Produzione alimentare	Materiali in contatto
Dispositivi medici	Materiali e tessuti operatori, dispositivi impiantabili cardiovascolari, idrorepellenti per materiali e tessuti da sale operatorie
Pellami. Cuoi, Tessile, Abbigliamento, tappeti	Trattamenti idrorepellenti, resistenza alle macchie

Tabella 1. Alcuni usi storici e attuali dei PFAS

⁴ Bischel HN, Macmanus-Spencer LA, Luthy RG. Noncovalent interactions of long-chain perfluoroalkyl acids with serum albumin. Environ Sci Technol; 44(13):5263-9, 2010