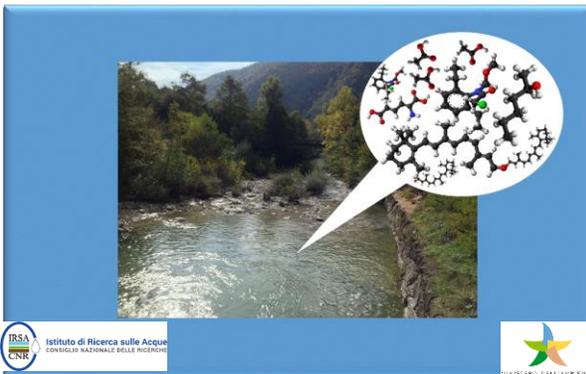


Le miscele nelle linee guida per la valutazione di impatto sanitario: aspetti tossicologici ed ecotossicologici

Mario Carere, Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Dipartimento: Ambiente e Salute**



VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COMBINATI DELLE MISCELE DI SOSTANZE CHIMICHE

Digital Workshop

25 giugno 2020

WHO Gothenburg Consensus Paper 1999

La VIS può essere definita come la combinazione di procedure, metodi e strumenti utili a valutare i potenziali, e talvolta non intenzionali, effetti che una politica, un piano, un programma o un progetto hanno sulla salute di una popolazione e la distribuzione di tali effetti all'interno della popolazione stessa.

Quattro valori sono importanti per la VIS:

- **Democrazia:** *il diritto delle persone a partecipare ad un processo trasparente per la formulazione, l'implementazione e la valutazione di politiche che influenzano la loro vita, sia direttamente sia attraverso politici/decisori scelti ed eletti dalla popolazione stessa*
- **Equità:** *la VIS non è solo interessata all'impatto complessivo sulla salute di una popolazione della politica/piano/progetto ma anche su come l'impatto si distribuisce all'interno della popolazione, in termini di genere, età, provenienza etnica e stato socio-economico;*
- **Sviluppo sostenibile:** *deve tenere conto degli effetti a breve e lungo termine sia diretti che indiretti sulla popolazione;*
- **Uso etico delle evidenze scientifiche:** *la valutazione quantitativa e qualitativa degli impatti deve essere rigorosa e basata su dati scientifici riferiti a discipline e metodologie diverse per ottenere una valutazione affidabile*

**DIRETTIVA 2014/52/UE DEL
PARLAMENTO EUROPEO E DEL
CONSIGLIO
del 16 aprile 2014**

Articolo 3 Dir 2014/52/CE

La valutazione dell'impatto ambientale individua, descrive e valuta, in modo appropriato, per ciascun caso particolare, gli effetti significativi, diretti e indiretti, di un progetto sui seguenti fattori:

- a) **popolazione e salute umana;**
- b) biodiversità, con particolare attenzione alle specie e agli habitat protetti in virtù della direttiva 92/43/CEE e della direttiva 2009/147/CE;
- c) territorio, suolo, acqua, aria e clima;
- d) beni materiali, patrimonio culturale, paesaggio;
- e) interazione tra i fattori di cui alle lettere da a) a d).

**IL RECEPIMENTO
DECRETO LEGISLATIVO 16
giugno 2017, n. 104**

➤ ***Definisce la VIS come:*** elaborato predisposto dal proponente sulla base **delle linee guida adottate con decreto del Ministro della Salute, che si avvale dell'Istituto Superiore di Sanità**, al fine di stimare gli impatti complessivi, diretti e indiretti, che la realizzazione e l'esercizio del progetto può procurare sulla salute della popolazione

➤ ***Definisce l'ambito di applicazione:*** *DLgs 152/2006 smi allegato II impianti di competenza statale (Raffinerie, centrali termiche ed altri impianti di combustione >300 MW)*



2019 linee guida VIS pubblicate



RAPPORTI ISTISAN 19|9

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-4936 (online)

**Linee guida
per la valutazione di impatto sanitario
(DL.vo 104/2017)**

E. Dogliotti, L. Achene, E. Beccaloni, M. Carere,
P. Comba, R. Crebelli, I. Lacchetti, R. Pasetto,
M.E. Soggiu, E. Testai



Le fasi fondamentali della VIS :

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

Scoping : Quali sono i dati disponibili? Qual è area interessata? Quali sono i potenziali impatti sulla salute e gli indicatori di salute (integrazione di metodologie tox & epi, ecotox) ?

Assessment : qual è la natura e l'entità dell'impatto sulla salute?

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

Il monitoraggio verifica che tali previsioni siano rispettate (ambientale: esposizione esterna; ecotossicologico: marcatori; biomonitoraggio: esposizione interna; stato di salute con metodologie epidemiologiche)

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

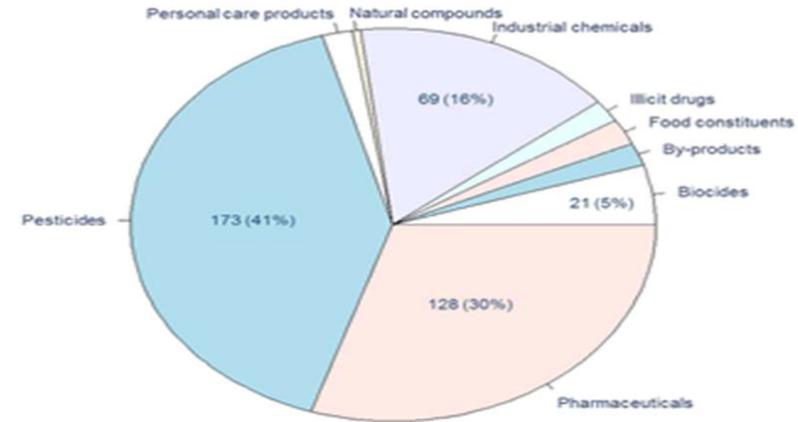
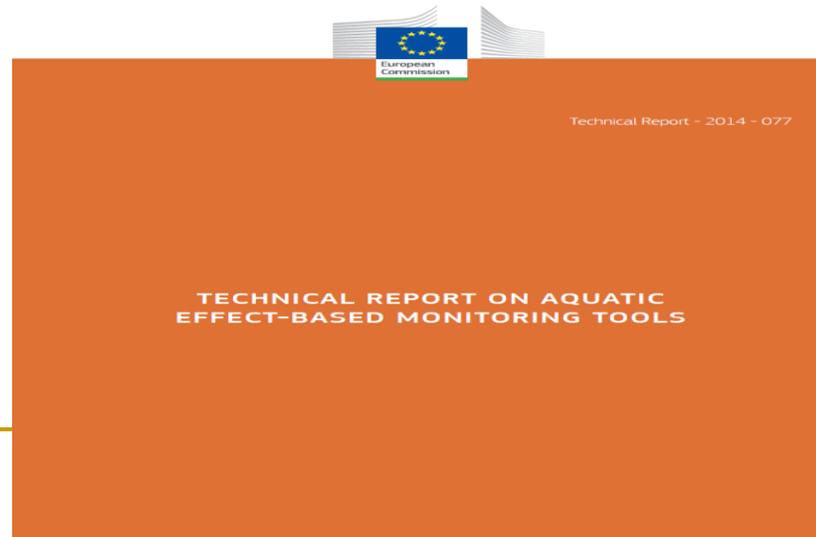
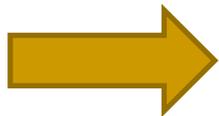
E le esposizioni multiple?.....



Modified from A. Boobis, 2016

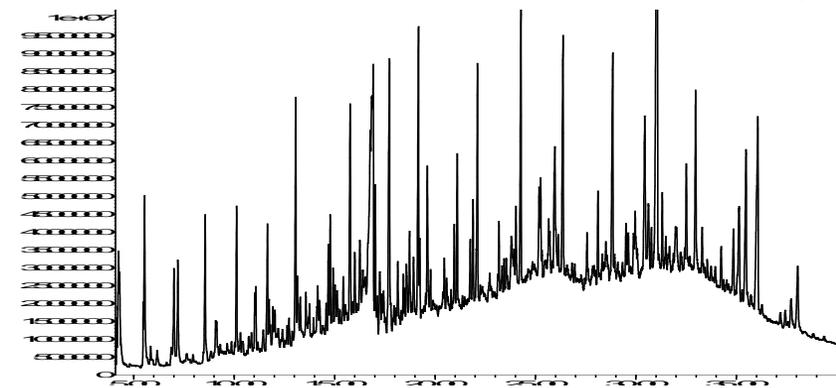
Contaminazione chimica degli ecosistemi acquatici: problemi emergenti

- La legislazione include solo una piccola frazione delle sostanze chimiche presenti nell'ambiente
- La maggior parte delle sostanze attualmente in uso non sono incluse.
- Effetti avversi spesso inesplorati sia per ambiente che per uomo
- Scarsa conoscenza dei rischi derivanti dalle miscele,
- necessità di un nuovo approccio



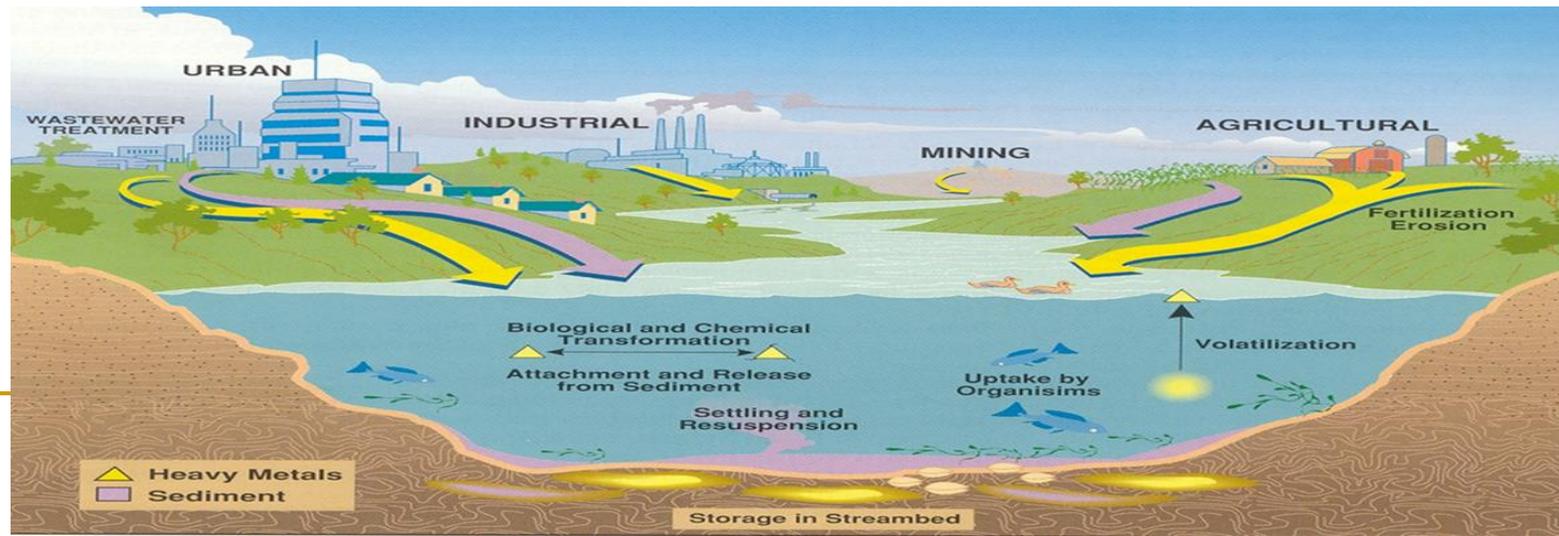
10^5 chemicals in daily use (REACH)

10^4 chemicals in environmental samples

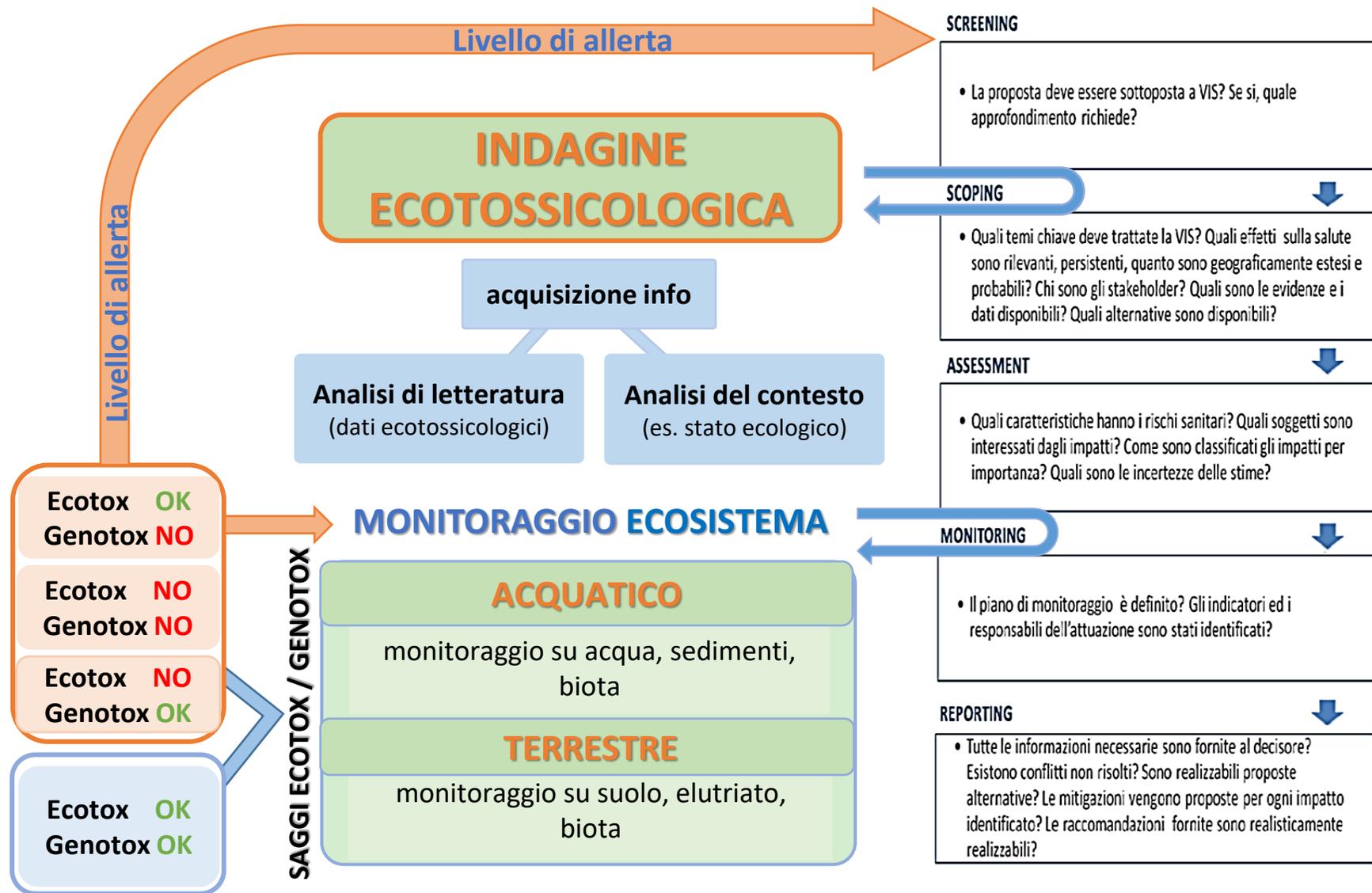


Procedura VIS Ecotossicologia (rilevamento degli effetti)

- In questo contesto l'indagine ecotossicologica rappresenta uno **strumento valido e riconosciuto** a livello europeo fondamentale per la gestione e la comprensione dei potenziali effetti avversi derivanti dall'**esposizione multipla** a contaminanti inclusi quelli non contemplati dalla normativa (emergenti).
- Gli effetti rilevati negli ecosistemi (es. genotossici, embriotossici, neurotossici) possono poi manifestarsi anche nell'uomo e di conseguenza tale metodologia può essere utilizzata come un **sistema di allerta** ed anche di **screening** della contaminazione ambientale.

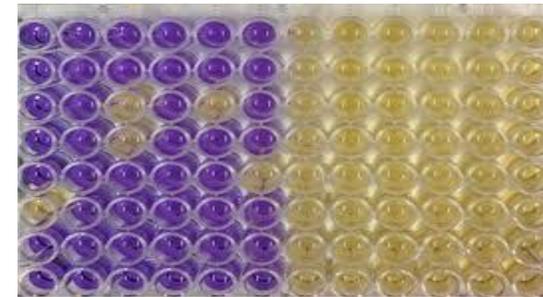
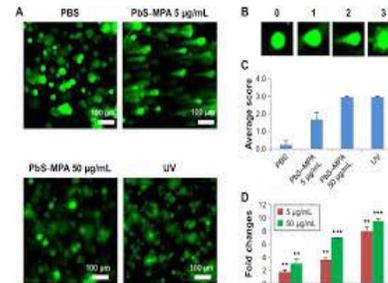
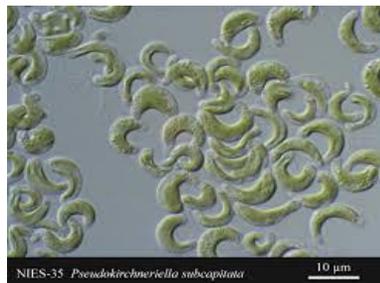


Procedura ecotossicologica nella VIS



Procedura VIS Ecotossicologia (selezione dei saggi)

- L'indagine ecotossicologica dovrebbe prevedere una **scelta appropriata e sito specifica di test** (almeno su tre livelli trofici) comprendenti saggi di ecotossicità **acuta/cronica** e saggi di **eco-genotossicità** in quanto gli effetti mutageni/genotossici sono strettamente correlati alla salute umana. Anche saggi in vitro e biomarkers sono applicabili.



Procedura VIS Ecotossicologia (risultati)

Sulla base dei risultati ottenuti attraverso l'indagine ecotossicologica, si possono verificare diverse situazioni:

Ecotox **OK**
Genotox **OK**

- I test di ecotossicità e genotossicità non rilevano nessun effetto e quindi **nessun avviso di allerta** per la VIS.

Ecotox **OK**
Genotox **NO**

- Ecotossicità o eco-genotossicità rilevata: necessità di integrare nell'ambito della VIS le informazioni acquisite o **investigare** con maggior dettaglio gli inquinanti emessi; **in caso di ecotossicità acuta il livello di allerta è maggiore**

Ecotox **NO**
Genotox **OK**

- Ecotossicità e eco-genotossicità rilevata: fase di **massima allerta**, necessità di messa a punto/rimodulazione di misure di riduzione del rischio adeguate.

Metodi Ecotossicologici

- **Saggi Biologici In Vivo:** studio degli effetti delle sostanze chimiche su organismi viventi in studi di laboratorio (es. alghe, invertebrati, embrioni di vertebrati).
- **Saggi Biologici in Vitro:** Studi degli effetti delle sostanze chimiche effettuati su colture cellulari o batteriche (es. test di Ames, test luciferasi)
- **Biomarkers:** Studi su biomarcatori in organismi nativi e/o stabulati (es. metallothioneine, imposex, micronuclei di eritrociti)

Recenti Pubblicazioni sul tema



Problem Formulation for Combined Exposure Assessment

- *What is the nature of exposure?*
- *Is exposure likely, taking into account the context?*
- *Is there a likelihood of co-exposure within a relevant timeframe?*
- *What is the rationale for considering compounds in an assessment group?*



Example Tiered Exposure and Hazard Considerations: Mixture or Component Based

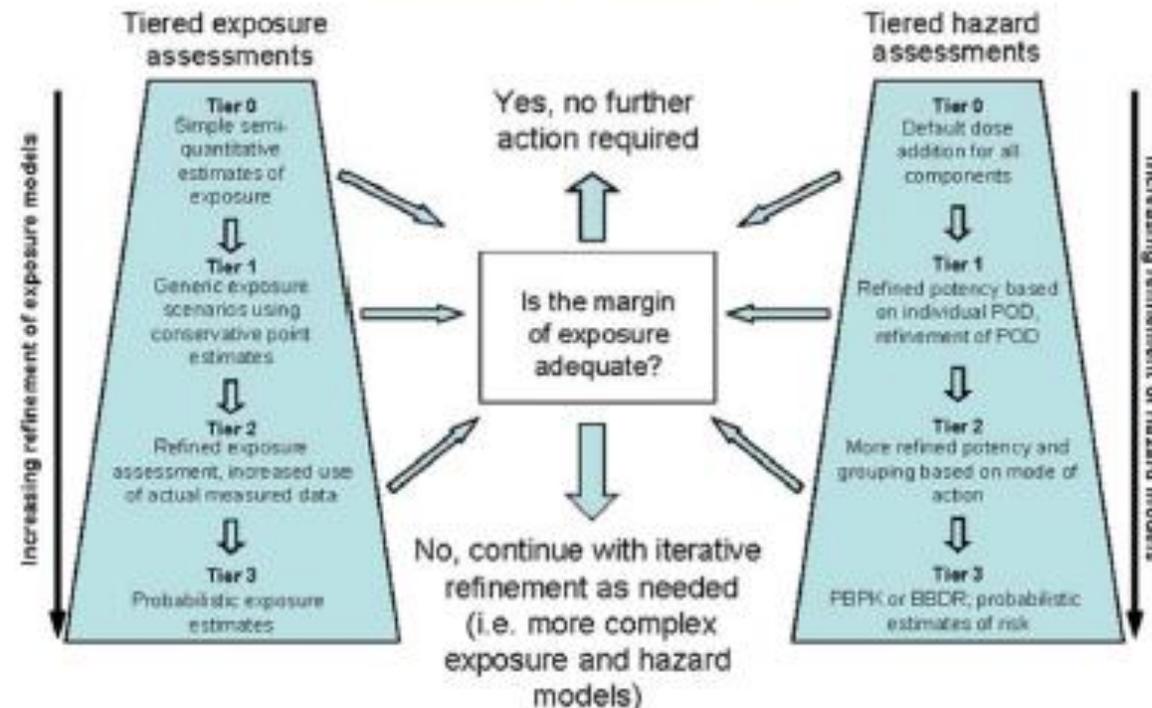


Figure 1. A conceptual representation of the framework.
(Reprinted with permission from Meek *et al.* 2011)



Scient

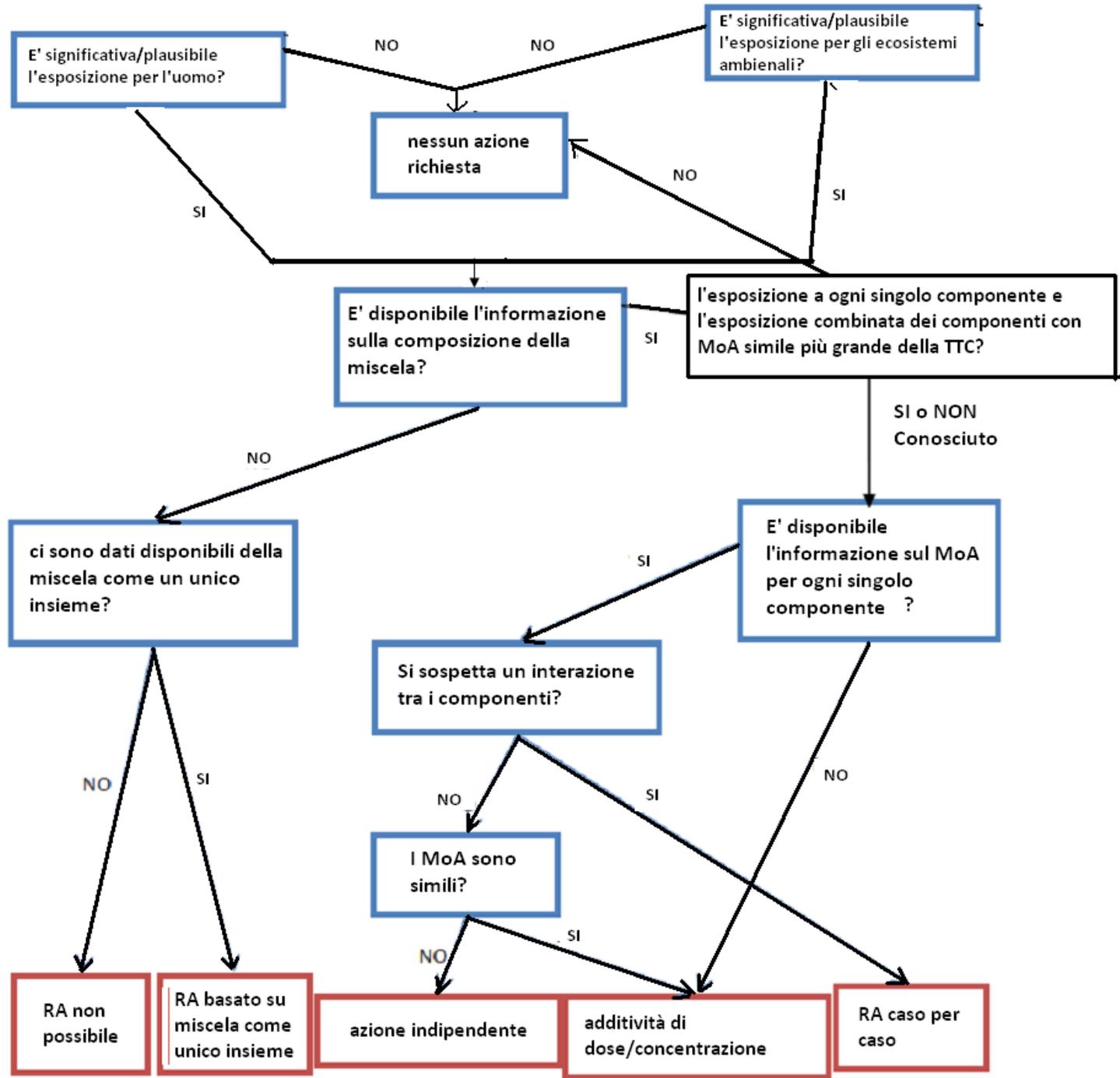
Scientific Co

Toxi



an health,
combined

I Bennekou,
Jerez,
Mario Silano,
Milio Benfenati,
Charles Leblanc,
Andrzej Solecki,
Zare Jeddi,



Sono possibili due opzioni:

1. The whole mixture approach (utilizzato per miscele comuni e stabili o per quelle poco definite chimicamente) ...

MA

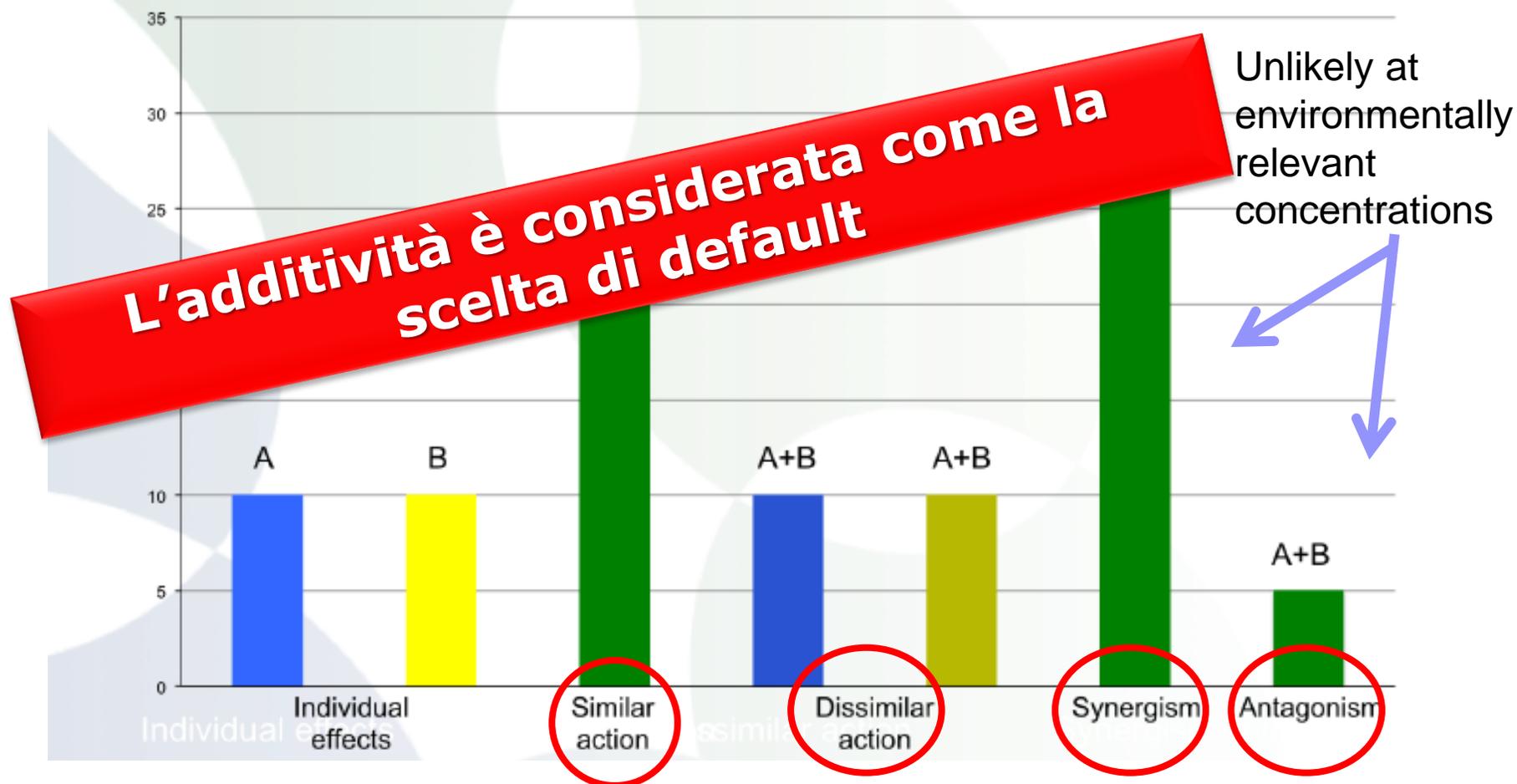
Il numero delle possibili miscele è infinito e non è possibile testare tutte
(es: una miscela definita, nell'ambiente è instabile nel tempo dovuta a degradazione (a)biotica diversa per vari componenti)

L'alternativa è quella di utilizzare quello che viene indicato come **2. 'component based approach'**

La predizione della tossicità dovuta ad esposizioni combinate si basa sulla comprensione del meccanismo di azione (MoA).

Sostanze con stesso MoA e/o bersaglio possono essere raggruppate (*grouping*: vedi documenti EFSA per i criteri) per condurre un Risk Assessment cumulativo (Es: diossine, alcuni pesticidi)

Possible combination effects of substances A and B



Additività di dose: stesso bersaglio, stesso MoA: si assume che le sostanze si comportino come semplici diluizioni l'una dell'altra

Additività di risposta: il MoA è diverso, l'effetto finale lo stesso: è l'effetto che si somma

In entrambi i casi possibili interazioni considerate assenti/trascurabili

Additività di dose

Quando si dispone di informazioni meccanicistiche:

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

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

La tossicità della miscela si ottiene sommando i prodotti ottenuti moltiplicando i TEF o RFP relativi a ciascun componente per la concentrazione del componente in miscela.

In carenza di dati sul meccanismo di azione :

HI (Hazard Index) : Si assume che gli effetti dei singoli componenti si cumulino.

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

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

Quando **HI > 1** è necessario raffinare la valutazione perché non può essere escluso che ci siano **interazioni**

Conclusioni

- Le linee guida sulla valutazione di impatto sanitario si basano su criteri e metodologie scientifiche consolidate che hanno l'obiettivo di prevenire rischi diretti e indiretti per la salute umana
- Nell'ambito di tali metodologie l'aspetto degli effetti combinati delle miscele rappresenta un elemento rilevante in quanto gli impianti che vengono valutati possono emettere e rilasciare molteplici sostanze chimiche che si possono formare nell'ambito dei cicli industriali.
- Gli aspetti tossicologici umani delle miscele sono trattati tenendo conto dei più recenti aggiornamenti dello SCHER e dell'EFSA e hanno l'obiettivo di prevenire il rischio per la salute umana dagli effetti combinati delle sostanze chimiche
- L'ecotossicologia connette gli aspetti sanitari con quelli ambientali (già considerati dalla VIA) e fornisce un elemento di garanzia ulteriore in particolare nella fase di «monitoring» dove l'utilizzo di saggi ecotossicologici negli ecosistemi rappresenta un utile sistema di allerta per prevenire effetti sull'ambiente e sulla salute umana.

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI COMBINATI DELLE MISCELE DI SOSTANZE CHIMICHE

Digital Workshop

25 Giugno 2020



**GRAZIE PER
L'ATTENZIONE!**

emanuela.testai@iss.it
mario.carere@iss.it