

GIORNALE ITALIANO DI   

TOSSICOLOGIA

Organo ufficiale della Società Italiana di Tossicologia - SITOX





SOCIETÀ ITALIANA DI TOSSICOLOGIA

Riconosciuta con DPR 16/05/1972, n. 376
Iscritta nel Registro delle Persone
Giuridiche della Prefettura di Milano n. 351
pag. 606 vol. II
SEDE LEGALE E OPERATIVA
Via Giovanni Pascoli, 3 - 20129 Milano
02.29520311
segreteria@sitox.org
www.sitox.org

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE
Orazio Cantoni
PRESIDENTE ELETTO
Guido Mannaioni
PAST PRESIDENT
Corrado L. Galli
SEGRETARIO
Roberto Russo
CONSIGLIERI
Santa Cirimi
Fabiana Morroni
Valeria M. Petrolini
Emanuela Testai
Luca Tosti
Barbara Viviani

GIORNALE ITALIANO DI TOSSICOLOGIA

DIRETTORE RESPONSABILE

Sarah Vecchio

COMITATO DI REDAZIONE

Luisa Borgia	<i>Bioetica</i>
Frida Bushati	<i>Comunicazione</i>
Raffaella Butera	<i>Tossicologia Clinica e Regolatoria, Risk Assessment</i>
Orazio Cantoni	<i>Tossicologia Cellulare, Tossicologia Sperimentale</i>
Claudio Colosio	<i>Tossicologia Occupazionale</i>
Emanuela Corsini	<i>Interferenti Endocrini, Tossicologia Cellulare</i>
Rosella Gemma	<i>Comunicazione</i>
Agnese Graziosi	<i>Tossicologia Clinica e Sperimentale</i>
Corrado L. Galli	<i>Tossicologia Sperimentale, Emergenze Tossicologiche</i>
Costanza Rovida	<i>Tossicologia Regolatoria</i>
Sarah Vecchio	<i>Farmaco-Tossicologia Clinica, Medicina delle Dipendenze, Tossicologia di Genere</i>

SEGRETERIA DI REDAZIONE

M. Elena Scamoni
Pubblicazione iscritta nel
Registrato della Stampa,
Tribunale di Milano, N. 332 del 31.05.97
IMPAGINAZIONE E STAMPA
RBS Graphic Productions S.r.l. - Torino

Sommario

- _____ **Editoriale**
p. 1 *Emanuela Corsini, Claudio Colosio*
- _____ **Comportamento ambientale e bioaccumulo dei PFAS**
p. 2 *Teresa Lettieri*
- _____ **La regolamentazione europea dei PFAS**
p. 10 *Costanza Rovida*
- _____ **Impatto dei PFAS sugli ecosistemi**
p. 18 *Marco Parolini*
- _____ **PFAS e sistema endocrino: un equilibrio compromesso**
p. 29 *Alessandra D'Arelli, Luca Ghelli, Agnese Graziosi,
Gloria Melzi, Giorgio Repossi, Melania Maria
Serafini*
- _____ **Immunotossicità da PFAS: biomarcatori e meccanismi molecolari**
p. 34 *Martina Iulini*
- _____ **Sostituzione/riduzione nella produzione ed utilizzo dei PFAS in chiave prospettica: valutazione dei polimeri fluorurati nel contesto del loro ciclo di vita**
p. 40 *Gianfranco Brambilla*

È possibile inviare contributi per la pubblicazione sul Giornale Italiano di Tossicologia. I contributi potranno essere inviati direttamente alla Segreteria di Redazione del giornale (SITOX, segreteria@sitox.org) o ai referenti delle aree tematiche. Il Comitato Editoriale si riserva di valutare tempi e modi per la pubblicazione dei contributi.

Editoriale

Composti per- e poli-fluoroalchilici (PFAS): una sfida emergente per la salute pubblica e l'ambiente

Emanuela Corsini, Claudio Colosio

Questo numero del Giornale Italiano di Tossicologia è interamente dedicato ai composti per- e polifluoroalchilici (PFAS), una vasta classe di sostanze chimiche sintetiche ampiamente utilizzate e oggi riconosciute come una delle principali preoccupazioni ambientali e sanitarie a livello globale. Caratterizzati da elevata stabilità chimica e resistenza alla degradazione, i PFAS sono ormai ubiquitari: persistono nell'ambiente, si accumulano negli organismi viventi e possono essere rilevati in matrici biologiche umane anche a distanza di anni dall'esposizione.

L'obiettivo di questo numero è offrire una panoramica scientificamente rigorosa e aggiornata sui molteplici aspetti della tossicità dei PFAS. Verranno analizzati in dettaglio gli impieghi industriali che ne hanno favorito la diffusione - dall'industria tessile alla produzione di materiali antiaderenti e schiume antincendio - e saranno esaminati i meccanismi molecolari alla base della loro attività tossica.

Particolare attenzione sarà rivolta agli effetti sulla salute umana, con approfondimenti su alterazioni endocrine, immunotossicità, epatotossicità e potenziale cancerogeno, oltre che sui rischi associati all'esposizione cronica attraverso acqua, alimenti e aria.

Ampio spazio sarà inoltre dedicato al comportamento ambientale dei PFAS: processi di trasporto, persistenza nei diversi comparti ambientali, fenomeni di

bioaccumulo e biomagnificazione lungo la catena alimentare. Infine, il numero propone un'analisi critica delle strategie attualmente disponibili per il monitoraggio ambientale e biologico, nonché delle tecnologie emergenti per la bonifica dei siti contaminati e le misure di prevenzione volte a ridurre l'esposizione umana.

Con questo contributo, la Società Italiana di Tossicologia intende stimolare un dialogo scientifico e istituzionale su una problematica complessa e in continua evoluzione, promuovendo al contempo un approccio integrato e multidisciplinare alla gestione del rischio PFAS.

Comportamento ambientale e bioaccumulo dei PFAS

Teresa Lettieri

European Commission, DG Joint Research Centre, Ispra (VA)

1. PFAS nell' ambiente

Per i loro molteplici usi, i composti per- e poli-fluoroalchilici (PFAS), sono rilasciati nell'ambiente (suolo, acque e anche nell'aria) sia come residui del prodotto nel loro uso, impurità durante la produzione e anche infine, come prodotti di degradazione (Fig. 1).

Gli acidi perfluoro alchilici (PFAAs) con i loro anioni sono tra quelli più studiati e con maggior controllo dal punto di vista regolatorio. Essi sono suddivisi in acidi carbossilici fluoronati (*perfluoroalkyl carboxylic acids*, PFCAs) e acidi sulfonici fluoronati (*perfluoroalkyl sulphonic acids*, PFSAs). Essi sono altamente persistenti nell'ambiente. Per questo il *nickname* di queste sostanze è “*forever*” ossia presenti per sempre (Niegowska, *et. al.*, 2021).

Possono essere classificati a catena corta e lunga, a seconda del numero di carbonio nella catena fluorinata che li distingue per le loro caratteristiche e comportamenti nell'ambiente (Tabella 1). Difatti, come mostrato nella Tabella 2, quelli a catena corta, tendono ad essere più solubili in acqua, mobili in acqua e suolo, quindi facilmente trasportabili anche nell'aria e nelle falde acquifere (OECD 2013). Differentemente quelli a catena lunga sono idrofobici (idrorepellenti) e tendono a bioaccumularsi negli animali pertanto considerati molto più tossici e, poiché tendono a legarsi a particelle presenti nell'acqua o suolo, sono meno mobili (Li F *et al.*, 2020).

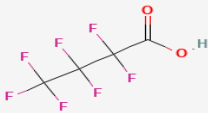
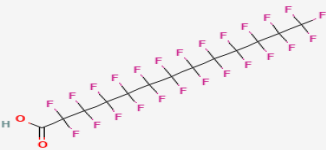
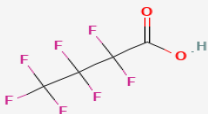
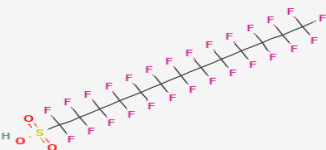
Tabella 1. La tabella mostra le principali caratteristiche in termine di mobilità e di bioaccumulo (Adattata da Niegowska, et. al., 2021).

Physicochemical properties	Short-chain PFAS	Long-chain PFAS
Water solubility	Higher	Lower
Water/soil mobility	Higher	Lower
Adsorption to soil and sediment	Lower	Higher
Bioaccumulation potential in animals	Lower	Higher
Bioaccumulation potential in plants	Higher	Lower

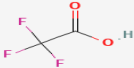
Tra quelli a catena corta, attualmente i riflettori sono puntati sul trifluoroacetico (TFA), la cui struttura è mostrata nella Tabella 3. Il TFA si può generare da diversi precursori, non solo i PFAS, ma anche dai refrigeranti, pesticidi e prodotti farmaceutici. Un incremento del TFA è stato osservato nelle acque di falde e di superficie, ma ancora sulla tossicità ci sono degli studi in corso per valutare gli effetti in maniera più approfondita. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA)

sta svolgendo uno studio con gli esperti su questo composto per poter determinare la massima concentrazione tollerabile a livello giornaliero o settimanale.

Tabella 2. Esempi di PFAS a catena corta e lunga sia degli acidi carbossilici fluorinati che quelli sulfonici. A determinare la lunghezza dei PFAS, è il numero totale di atomi del carbonio che è sempre fluorinato eccetto quello terminale che può essere carbossilico (PFCAs) o sulfonico (PFSAs). Fa eccezione il PETrDS, poiché tutti gli atomi di carbonio sono fluorinati (Adattata da Niegowska, et. al., 2021).

PFCAs (Perfluoroalkyl carboxylic acids)					
Tipo di catena	Acronimo	Nome chimico	Struttura chimica in 2D*	Numero di carbonio totali	Numero di carbonio legati al fluoro
Corta	PFBA	Acido perfluorobutanoico		4	3
Lunga	PFTTrDA	Acido Perfluorotridecanoico		13	12
PFSAs (perfluoroalkane sulfonic acids)					
Corta	PFBS	Acido perfluorobutan sulfonico		4	3
Lunga	PFTTrDS	Acido perfluorotridecane sulfonico		13	13

*Immagini prese da Pubchem. NIH. National Institutes of Health (.gov).

Tipo di catena	Acronimo	Nome chimico	Struttura chimica in 2D*	Numero di carbonio totali	Numero di carbonio legati al fluoro
Ultra corta	TFA	Acido trifluoroacetico		2	1

*Immagini prese da Pubchem. NIH. National Institutes of Health (.gov).

Tabella 3. Trifluoroacetico (TFA). Il TFA è un PFAS a catena ultracorta, costituito da due atomi di carbonio totali di cui uno fluorinato. Il TFA può essere un prodotto di degradazione non solo dei PFAS a catena lunga ma anche di altre sostanze, come refrigeranti, pesticidi e prodotti farmaceutici.

1.1 PFAS nel suolo e nell' acqua

I PFAS sono distribuiti nell'ambiente in tutto il mondo principalmente attraverso il sistema dei rifiuti dei siti di produzione industriale (ad esempio, fanghi di depurazione o acque reflue), i siti dove sono stati utilizzati le schiume antincendio, soprattutto nelle aree di addestramento ed aeroporti (Dauchy *et al.*, 2017), a causa di un trattamento inefficiente delle acque reflue (EFSA *et al.*, 2020) o il percolato di discarica che porta alla contaminazione delle falde acquifere circostanti (Hepburn *et al.*, 2019) (Fig. 1). Quest'ultimo mostra un'abbondante presenza di PFOA, altri PFAA a catena corta e loro precursori (Hamid *et al.*, 2018).

Il suolo contaminato a causa dell'applicazione di fanghi di depurazione è stato indicato come un serbatoio significativo di PFAS, da cui le sostanze migrano verso le acque superficiali, i sedimenti superficiali e le acque sotterranee, come recentemente concluso sulla base dell'analisi globale delle concentrazioni ambientali di PFAS (Brusseau *et al.*, 2020). In particolare, la ritenzione a lungo termine.

Sebbene la produzione industriale di PFOA

e PFOS è terminata, il rilascio di PFAS a catena lunga nei corpi idrici continuerà in futuro a causa della degradazione dei precursori dei PFAS da sedimenti, suolo e ghiaccio (Ahrens 2011). Il PFOS, un fluorocarburo C8, è uno dei PFAS a catena lunga maggiormente presenti nell'ambiente con un elevato potenziale di biomagnificazione, motivo per cui la sua rilevazione nel biota è significativamente più elevata rispetto al PFOA, una sostanza fluorurata C7. Sebbene si trovino a concentrazioni simili in invertebrati, pesci, uccelli, rettili e mammiferi, i PFOS possono essere fino a tre ordini di grandezza superiori al PFOA (Ahrens and Bundshun, 2014). Anche i PFAS a catena lunga (fino a C13) sono presenti nell'ambiente e le loro concentrazioni aumentano a seconda dell'area geografica e del livello trofico (Sturm and Ahrens, 2010).

Le sostanze polifluorurate contenenti 4, 5, 6 e 7 atomi di carbonio sono le più abbondanti nell'ambiente, con PFBS e PFBA che rappresentano oltre il 50% del totale, nell'aria (Ahrens *et al.*, 2011), nel suolo e nei rifiuti (O'Connell *et al.*, 2012), nelle acque superficiali e sotterranee (Banzhaf *et al.*, 2017) e negli oceani (Kwok *et al.*, 2015).

Come riportato da Li *et al.*, 2020, le concentrazioni delle molecole a catena corta più rappresentate nell'acqua potabile sono piuttosto uniformi, variando da 10-104 ng/L per PFBA (catena corta), 10-80 ng/L per PFBS, 10-324 ng/L per PFHpA,

10-318 ng/L per PFHxA e 10-191 ng/L per PFPeA. In laghi e fiumi, la concentrazione osservata a livello Europeo per 17 PFAS è in un range tra 1 e 100 ng, con FBA di 100 ng/L simile alla concentrazione nelle acque potabili, ed PFOA 33 ng/L (dossier PFAS, 2022) essendo a catena lunga, è più bioaccumulabile e quindi a concentrazione inferiore nelle acque (Fig. 2).

Inoltre, evidenze scientifiche mostrerebbero che quelli a catena corta risultano rappresentare sempre più una minaccia per l'ambiente e la salute (Du *et al.*, 2015). Essi, più persistenti rispetto a quelli a catena lunga, sono in uso proprio per

sostituire quelli, come PFOA e PFOS, fuori produzione (Brendel *et al.*, 2018). Si assorbono meno nel suolo e nei sedimenti rispetto alle molecole a catena lunga, il che si traduce in una maggiore mobilità nelle acque sotterranee (Brendel *et al.*, 2018).

1.1.1 Bioaccumulo nell'ambiente acquatico

Nell'ambiente acquatico, i PFAS attraversano la membrana cellulare delle alghe attraverso un meccanismo che è più pronunciato per i composti a catena lunga. Di conseguenza, hanno un impatto sugli invertebrati filtratori e sui consumatori primari che si nutrono di quegli organismi

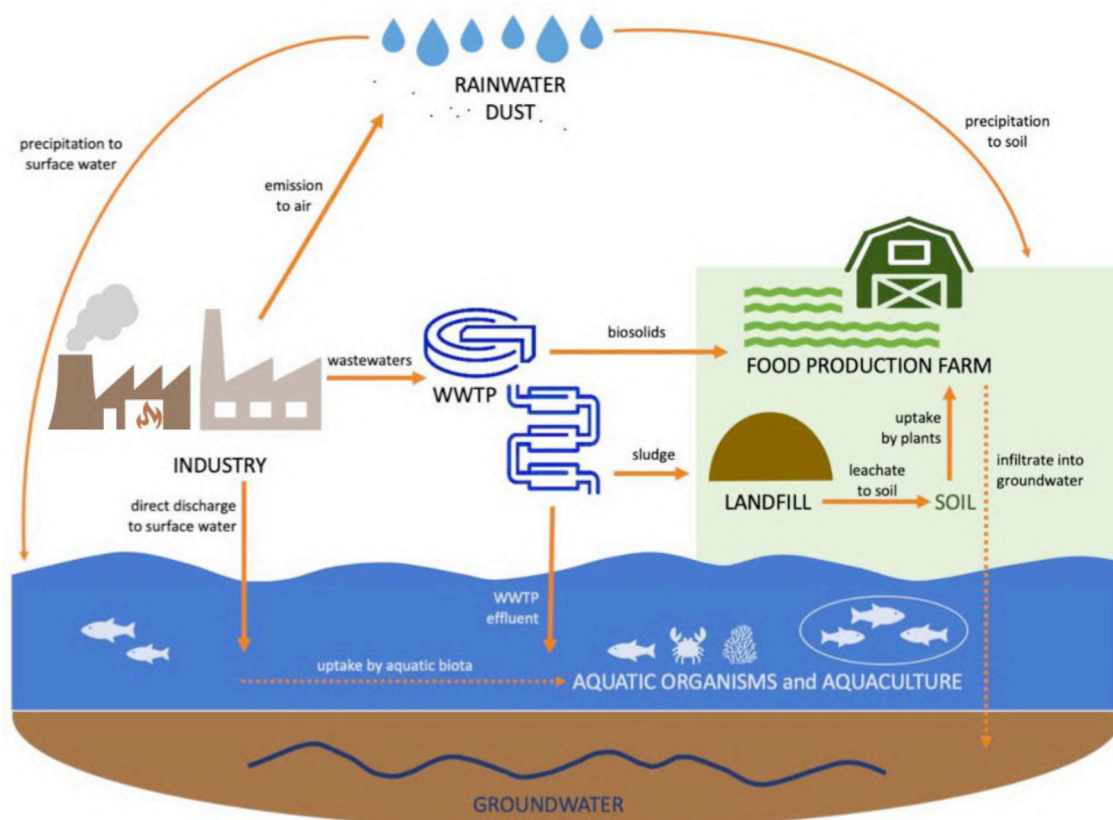


Figura 1. Presenza e rilascio dei PFAS nell'ambiente. I PFAS possono essere rilasciati nell'ambiente in tre modi, i) durante il processo di produzione ed di incenerimento dei rifiuti, possono essere emessi nell'aria e, legati a polveri, in seguito a precipitazioni, vengono rilasciati in acqua e suolo e quindi possono infiltrare nelle falde; ii) direttamente rilasciati nelle acque oppure iii) rimozione incompleta durante il trattamento delle acque reflue e quindi rilascio nelle acque (fiumi e laghi) così come il rilascio può avvenire dall'uso di percolato proveniente da fanghi contaminati e smaltiti in discarica. Quest'ultima fonte, unitamente all'applicazione diretta di fanghi di depurazione contenenti PFAS, può essere assorbita dalle piante, comprese quelle destinate alla produzione alimentare, e/o infiltrarsi negli ecosistemi delle acque superficiali e sotterranee.

autotrofi e successivamente provocano effetti in tutti i vertebrati. Il biomaccumulo attraverso la rete alimentare dipende non solo dalla lunghezza della catena fluorocarbonio, ma anche dal gruppo funzionale; il solfonato, ad esempio, ha una maggiore tendenza all'accumulo e all'assorbimento rispetto al gruppo carbossilato (Verhaert *et al.*, 2017), il che rende molecole come il PFOS molto più abbondanti del PFOA nei pesci e nei predatori superiori. La biomagnificazione dei PFAS a catena lunga è stata dimostrata in acque di lago e fiume in Europa (Simmonet-Laprade *et al.*, 2019), Hong Kong (Loi *et al.*, 2011) e Cina (Fang *et al.*, 2014).

Il destino e il trasporto dei PFAS, dopo il loro rilascio nell'ambiente e il loro potenziale rischio per gli organismi viventi, sono estremamente influenzati dalle proprietà fisico-chimiche di questi composti.

Oltre alla composizione chimica e alla struttura dei PFAS (ad esempio, lunghezza della catena), fattori come le caratteristiche naturali del sito in cui i PFAS sono stati rilasciati (ad esempio, proprietà del suolo, tipo di corpo idrico, condizioni atmosferiche) influenzano notevolmente la ripartizione, il percorso di trasporto, la trasformazione e l'assimilazione da parte di biota, piante ed esseri umani (ITRC, 2020).

1.2 PFAS nell'atmosfera

I residui di PFAS possono anche diffondersi attraverso l'atmosfera (gas di scarico, volatilizzazione, polvere) e contaminare il suolo e l'acqua a seguito delle precipitazioni (Fig. 1). Oltre ai siti di produzione di PFAS, l'aria ambiente delle discariche è stata recentemente indicata come potenziale fonte di PFAS atmosferici a causa delle elevate concentrazioni di PFAA, in particolare dei loro precursori semivolatili (Hamid *et al.*, 2018). La presenza di acido trifluoroacetico (TFA) nell'acqua piovana e nell'acqua nebbiosa è stata segnalata negli ultimi decenni a concentrazioni che raggiungono $8,8 \times 10^3$ ng/L (Chen H *et al.*, 2019). Una recente modellazione delle emissioni atmosferiche e del trasporto atmosferico di PFAS ha mostrato che il 5% dei PFAS totali emessi ed il 2.5% di GenX possono depositarsi entro circa 150 km dall'impianto di produzione e raggiungere concentrazioni rispettivamente di circa 0,1 e 10 ng/m³ a 35 km sottovento (D'Ambro *et al.*, 2021). Una serie di altri nuovi PFAS è stata segnalata nelle precipitazioni. Essendo estremamente volatili, le catene fluorurate molto corte non possono essere rimosse dai filtri comunemente utilizzati negli impianti industriali, come nel caso del trifluorometano (CHF₃), un gas 12400 volte più pericoloso della CO₂ per il potenziale di riscaldamento globale.

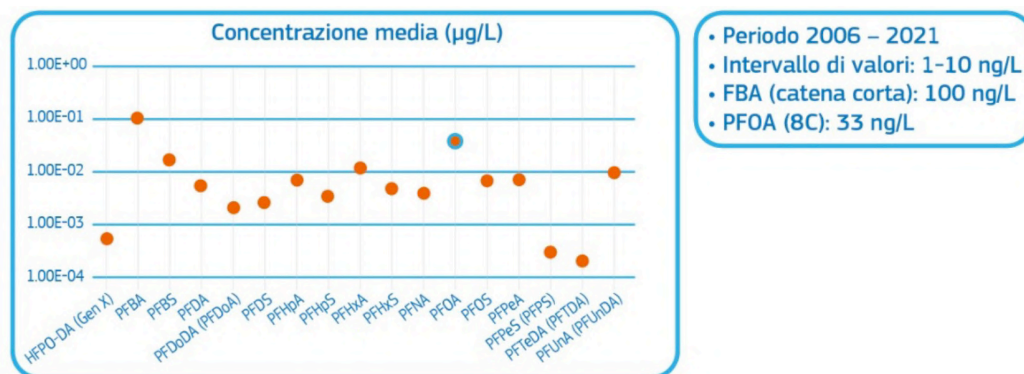


Figura 2. Grafico che illustra la concentrazione media di ben diciassette PFAS (dei ventiquattro inclusi della direttiva quadro delle acque, WFD) presenti nelle acque dolci misurati in un periodo dal 2006 al 2021 a livello europeo. L'asse Y è in scala logaritmica e il massimo corrispondente ad 1 Mµ/L. PFOA, indicato con i contorni in blue, è il composto di riferimento nella direttiva WFD.

2. PFAS nelle direttive relative alle acque

A livello europeo, nel 2013, la direttiva della protezione delle acque di superfici e costali (Direttiva quadro delle acque, WFD) è stata la prima ad elencare il PFOS tra le sostanze da monitorare, con un valore soglia di protezione molto basso, sottolineandone la tossicità.

Successivamente, la revisione della direttiva europea per le acque potabili (Direttiva, 2020) ha incluso il monitoraggio per 20 PFAS la cui concentrazione soglia è data dalla somma di venti PFAS con un valore soglia di 1 M μ /L o la misura totale dei PFAS con un valore soglia di 0.5 M μ /L. Nell'attuale proposta della revisione della WFD (*Press release*, 2025), in seguito alla pubblicazione delle linee guide dell'EFSA (2020) per la massima tollerabilità settimanale di quattro PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS and PFOS), è stato stabilito il livello soglia nei pesci e nell'acqua. Entrambi i valori sono stabiliti come PFOA-equivalenti di 24 PFAS più TFA basandosi sulla loro somma moltiplicata per il loro fattore di potenza. I valori soglia sono per l'acqua di 4,4 ng/L e nei pesci di 77 ng/L per peso al secco. Per la proposta (*Press release*, 2025) per la direttiva di falda (acque sotterranee), per allineare con la direttiva di acque potabili, saranno adottati gli stessi valori e in aggiunta a questo, anche il limite dei 4 PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS and PFOS)

ad una concentrazione di 4.4 ng/L (*Press release*, 2025). Per queste due direttive, la proposta è ancora in fase di approvazione e, come tale, possono essere soggetti a variazioni. La figura 3 elenca i PFAS inclusi nelle tre direttive evidenziando quali sono quelli in comune.

Guardando al futuro

Avere delle molecole che siano più sicure, ma che siano in grado di avere delle proprietà simili ai PFAS, è uno dei *goal* e delle sfide che dobbiamo affrontare nei prossimi anni per poterli sostituire ai PFAS attuali.

Un'altra necessità è avere un sistema di monitoraggio dei PFAS totali presenti nell'ambiente e questo è possibile, nel futuro immediato, sviluppando dei saggi *in vitro* in grado di misurare tutti gli effetti dei PFAS che, come sappiamo, agiscono su diversi organi, causando diverse patologie inclusi i tumori.

Infine, è urgentemente necessario, rimuovere i PFAS dall'ambiente. La biotecnologia può avere un ruolo fondamentale in questo stimolando il biorisanamento mediante l'uso di microorganismi già presenti nell'ambiente o una parte dei microorganismi, ossia gli enzimi, in grado di poterli degradare completamente.

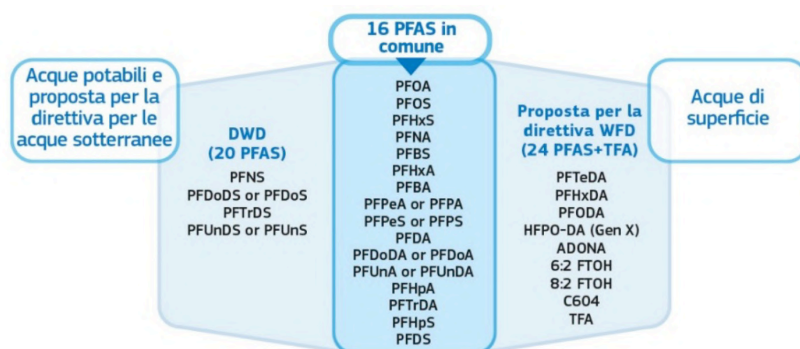


Figura 3. Il Diagramma di Venn elenca quali sono i PFAS che sono stati inclusi nelle direttive Europee, che sono poi implementate da tutti i paesi Europei. In comune alla tre direttive sono 16 PFAS. La proposta della Direttiva delle acque di superfici e costali include oltre ai 24 PFAS anche il TFA. Mentre la direttiva delle acque potabili insieme a quella proposta per le acque sotterranee sono in totale 20.

Referenze

- Ahrens L. (2011). Polyfluoroalkyl compounds in the aquatic environment: a review of their occurrence and fate. *Journal of Environmental Monitoring*. Doi: 10.1039/c0em00373e.
- Ahrens L. and Bundshun M. (2014). Fate and effects of poly- and perfluoroalkyl substances in the aquatic environment: a review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33, pp. 1921-1929. Doi:10.1002/etc.2663.
- Banzhaf S., Filipovic M., Lewis J., Sparrenbom C.J., Barthel R. (2017). A review of contamination of surface, ground-, and drinking water in Sweden by perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). *Ambio*, 46, pp. 335-346. Doi: 10.1007/s13280-016-0848-8.
- Brendel S., Fetter E., Staude C., Vierke L., Biegel-Engler A. (2018). Short-chain perfluoroalkyl acids: environmental concerns and a regulatory strategy under REACH. *Environmental Sciences Europe*, 30:9. Doi: 10.1186/s12302-018-0134-4.
- Brusseau ML, Anderson RH, Guo B (2020). PFAS concentrations in soils: Background levels versus contaminated sites. *Science of the Total Environment*, 740, 140017. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.140017.
- Chen H., Zhang L., Li M., Yao Y., Zhao Z., Munoz G., Sun H. (2019). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in precipitation from mainland China: Contributions of unknown precursors and short-chain (C2-C3) perfluoroalkyl carboxylic acids. *Water Research*, 153, pp. 169-177. Doi: 10.1016/j.watres.2019.01.019.
- D'Ambro E.L., Pye H.O.T., Bash J.O., Bowyer J., Allen C., Efstathiou C., Gilliam R.C., Reynolds L., Talgo K., Murphy B.N (2021). Characterizing the Air Emissions, Transport, and deposition of Per- and Polyfluoroalkyl Substances from a Fluoropolymer Manufacturing Facility. *Environmental Science and Technology*, 55, pp. 862-870. Doi: 10.1021/acs.est.0c06580.
- Dauchy X., Boiteux V., Bach C., Colin A., Hemard J., Rosin C., Munoz J.F. (2017). Mass flows and fate of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the wastewater treatment plant of a fluorochemical manufacturing facility. *Science of the Total Environment*, 576, pp. 549-558. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.10.130.
- Direttiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo e del Consiglio. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184>.
- EFSA CONTAM Panel, Schrenk D., Bignami M., Bodin L., Chipman J.K., del Mazo J., et al. (2020). Scientific Opinion: Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* 2020; 18(9): 6223, pp. 391. Doi: 10.2903/j.efsa.2020.6223.
- Fang S., Chen X., Zhao S., Zhang Y., Jiang W., Yang L., Zhu L. (2014). Trophic magnification and isomer fractionation of perfluoroalkyl substances in the food web of Taihu Lake, China. *Environmental Science and Technology*, 48, pp. 2173-2182. Doi: 10.1021/es405018b.
- Hamid H., Li L.Y., Grace J.R. (2018). Review of the fate and transformation of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in landfills. *Environmental Pollution*, 235, pp. 74-84. Doi: 10.1016/j.envpol.2017.12.030.
- Hepburn E., Madden C., Szabo D., Coggan T.L., Clarke B., Currell M. (2019). Contamination of groundwater with per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) from legacy landfills in an urban re-development precinct. *Environmental Pollution*, 248, pp. 101-113. Doi: 10.1016/j.envpol.2019.02.018.hamid.
- ITRC (2020), The Interstate Technology & Regulatory Council. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). (updated April 2020). <https://pfas-1.itrcweb.org/download-fulldocument/>.
- Kwok K.Y., Wang X.H., Ya M.L., Li Y.Y., Zhang X.H., Yamashita N., Lam J.C.W., Lam P.K.S. (2015). Occurrence and distribution of conventional and new classes of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in the South China Sea. *Journal of Hazardous Materials*, 285, pp. 389-397. Doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.10.065.
- Li F., Duan J., Tian S., Ji H., Zhu Y., Wei Z., Zhao D. (2020). Short-chain per- and polyfluoroalkyl substances in aquatic systems: Occurrence, impacts and treatment. *Chemical Engineering Journal*, 380, 122506. Doi: 10.1016/j.cej.2019.122506.
- Loi E.I.H., Yeung L.W.Y., Taniyasu S., Lam P.K.S., Kannan K., Yamashita N. (2011). Trophic magnification of poly- and perfluorinated compounds in a subtropical food web. *Environmental Science and Technology*, 45, pp. 5506-5513. Doi: 10.1021/es200432n.
- O'Connell S.G., Arendt M., Segars A., Kimmel T., Braun-McNeill J., Avens L., Schroeder B., Ngai L., Kucklick J.R., Keller J.M. (2010). Temporal and spatial trends of perfluorinated compounds in Juvenile Loggerhead Sea Turtles (*Caretta caretta*) along the east coast of the United States. *Environmental Science and Technology*, 44, pp. 5202-5209. Doi: 10.1021/es9036447.

19. PFAS Dossier. CIRCABC (2022). <https://circabc.europa.eu/ui/group/9ab5926d-bed4-4322-9aa7-9964bbe8312d/library/4b9334d2-78a1-44aa-be2d-33ab039b830e/details>
20. Press release, 2025. <https://www.consilium.europa.eu/en/press/press-releases/2025/09/23/water-pollution-council-and-parliament-reach-provisional-deal-to-update-priority-substances-in-surface-and-ground-waters/>.
21. Simmonet-Laprade C., Budzinski H., Babut M., Le Menach K., Munoz G., Lauzent M., Ferrari B.J.D., Labadie P. (2019b). Investigation of the spatial variability of poly- and perfluoroalkyl substance trophic magnification in selected riverine ecosystems. *Science of the Total Environment*, 686, pp. 393-401. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.05.461.
22. Sturm R., Ahrens L. (2010). Trends of polyfluoroalkyl compounds in marine biota and in humans. *Environmental Chemistry*, 7, pp. 457-484. Doi: 10.1071/EN10072.
23. Verhaert V., Newmark N., D'Hollander W., Covaci A., Vlok W., Wepener V., Addo-Bediako A., Jooste A., Teuchies J., Blust R., Bervoets L. (2017). Persistent organic pollutant in the Olifants River Basin, South Africa: bioaccumulation and trophic transfer through a perfluorooctane sulfonic acid by wetland plant *Alisma orientale*. *Science of the Total Environment*, 586, pp. 792-806. Doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.02.057.

La regolamentazione europea dei PFAS

Costanza Rovida

TEAM mastery S.r.l.

LA REGOLAMENTAZIONE EUROPEA DEI PFAS

Introduzione

Il Regolamento (CE) n. 1907/2006 [1], meglio conosciuto come REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*), rappresenta il pilastro della normativa europea in materia di sostanze chimiche. Oltre a stabilire che ogni sostanza prodotta o importata in quantità superiori a una tonnellata all'anno debba essere registrata, il REACH prevede anche la valutazione dei rischi associati e, se necessario, l'introduzione di restrizioni d'uso o divieti totali, salvo specifiche deroghe per impieghi considerati essenziali. È proprio all'interno di questo quadro che si collocano le azioni intraprese dalla Commissione Europea per rispondere alla crescente preoccupazione pubblica legata alle sostanze alchiliche perfluorate e polifluorate (PFAS, *Per- and Polyfluoroalkyl Substances*).

I PFAS costituiscono una vasta famiglia di composti chimici caratterizzati dalla

presenza di legami carbonio-fluoro, tra i più forti in natura. Questa peculiarità conferisce loro un'elevatissima stabilità chimica e termica, persino in condizioni estreme di temperatura e pressione, e una notevole inerzia chimica nei confronti della maggior parte dei reagenti. A ciò si aggiungono proprietà idrofobiche e lipofobiche, oltre a una spiccata mobilità ambientale, che ne favorisce la dispersione nei vari comparti dell'ambiente.

Grazie a queste caratteristiche, i PFAS hanno trovato un'ampia gamma di applicazioni industriali e di consumo. Sono impiegati nei rivestimenti antiaderenti delle padelle, nei contenitori per alimenti, nei tessuti impermeabilizzati e nei trattamenti antimacchia. Tuttavia, il loro utilizzo va ben oltre i prodotti domestici: vengono impiegati anche nelle schiume antincendio, nei detersivi, nei cosmetici, in agricoltura (per migliorare la distribuzione dei fitosanitari) e come additivi in pitture e vernici. Importantissimi anche i polimeri

fluorurati che trovano impiego in numerosi ambiti industriali grazie alla loro resistenza al calore, agli agenti chimici e all'usura. Sono utilizzati nella produzione di membrane per la filtrazione e l'elettrolisi, guarnizioni e rivestimenti anticorrosione, componenti per apparecchiature elettroniche e dispositivi medici, oltre che in applicazioni avanzate nei settori aerospaziale ed energetico, dove sono richieste elevate prestazioni e durabilità dei materiali.

Con il tempo, però, si è compreso che dietro a queste qualità si nasconde un serio problema ambientale e sanitario. Proprio la loro estrema stabilità e capacità di diffondersi hanno reso i PFAS altamente persistenti e difficili da rimuovere una volta rilasciati nell'ambiente. Per questa ragione vengono spesso definiti “*forever chemicals*”, ovvero composti “eterni”, poiché non si degradano facilmente e tendono ad accumularsi negli organismi viventi.

Numerose ricerche scientifiche hanno dimostrato che l'esposizione prolungata ai PFAS può avere conseguenze significative sulla salute umana. È ormai accertato che molti di essi agiscono come interferenti endocrini, alterando il funzionamento ormonale e provocando disturbi della tiroide e della sfera riproduttiva. Sono stati inoltre osservati effetti immunologici (come una ridotta risposta ai vaccini o una maggiore suscettibilità alle infezioni) e alterazioni metaboliche associate a diabete e obesità (Krafft *et al.* 2022, Fenton *et al.* 2021).

A queste criticità si aggiungono sospetti di cancerogenicità. Nel 2025, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha pubblicato una monografia dedicata a PFOA e PFOS, due tra i PFAS più studiati (IARC, 2025) (Fig. 1). Il documento, basato su un'ampia revisione di dati ambientali ed epidemiologici, conclude che esiste una

forte correlazione tra PFOA e l'insorgenza di tumori renali e testicolari, mentre l'evidenza è meno marcata ma comunque presente per il cancro al seno. Per il PFOS, i dati disponibili sono più limitati, ma suggeriscono un aumento dei casi di tumori ai testicoli, alla tiroide e al seno in seguito a esposizione prolungata.

Considerato l'insieme di queste evidenze tossicologiche e ambientali, è chiaro come la necessità di una regolamentazione più severa dei PFAS sia ormai divenuta inevitabile.

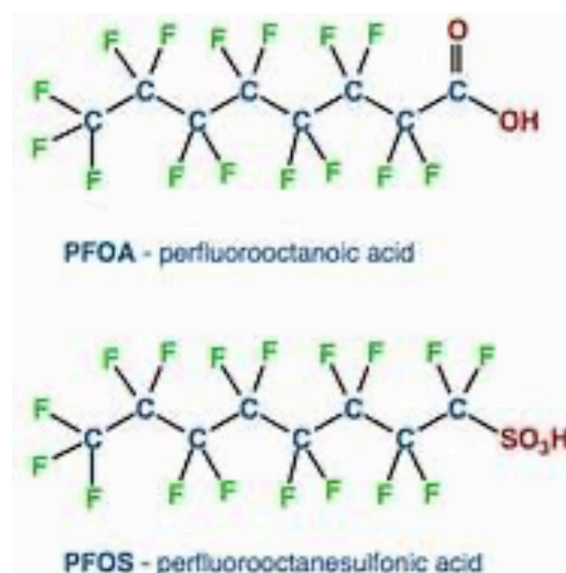


Figura 1. Molecular structure of PFOA and PFOS

CLP

Nell'ambito del Regolamento (CE) n. 1272/2008 [2], noto come CLP (*Classification, Labelling and Packaging*), alcuni derivati perfluorurati con catene alchiliche comprese tra C7 e C9 presentano già una classificazione armonizzata che ne evidenzia la pericolosità. In particolare, tali sostanze sono classificate come tossiche per la riproduzione di categoria 1B (H360) e molto tossiche per gli organismi acquatici con effetti a lungo termine (H400, H410).

A partire dal 1° maggio 2025, il Regolamento

CLP introduce nuove classi di pericolo e criteri di classificazione destinati ad avere un impatto significativo sulla gestione dei PFAS. Tra le principali novità figurano le categorie relative a:

- interferenza endocrina, con riferimento sia agli effetti sulla salute umana sia su quella dell'ambiente;
- persistenza e mobilità ambientale, con l'introduzione delle nuove classi PBT (Persistente, Bioaccumulabile e Tossico), vPvB (Molto Persistente e Molto Bioaccumulabile), PMT (Persistente, Mobile e Tossico) e vPvM (Molto Persistente e Molto Mobile).

Sebbene non sia ancora disponibile una riclassificazione sistematica dei PFAS secondo questi nuovi criteri, è verosimile un impatto regolatorio rilevante. In particolare, le categorie PBT/vPvB e PMT/vPvM potrebbero rafforzare ulteriormente le restrizioni sul rilascio ambientale delle sostanze più persistenti e mobili, in particolare di quelle capaci di contaminare le acque sotterranee e di diffondersi lungo l'intero ciclo idrico globale.

L'analisi delle classificazioni armonizzate secondo il CLP mostra inoltre come la pericolosità dei composti fluorurati vari in modo sensibile in funzione della struttura molecolare. In generale, le sostanze contenenti un solo gruppo CF_3 o catene perfluoroalchiliche molto corte tendono ad avere classificazioni meno severe. Tuttavia, numerosi derivati con catene più lunghe o con un grado maggiore di fluorurazione risultano classificati con l'indicazione di pericolo H360 ("Può nuocere alla fertilità o al feto"), evidenziando effetti tossici sul sistema riproduttivo.

Tra i composti più rilevanti sotto il profilo del rischio figura il tetrafluoroetilene, monomero base per la produzione di PTFE, classificato H350 ("Può

provocare il cancro"), a indicare una cancerogenicità accertata per l'uomo. Altri composti fluorurati, come alcuni derivati perfluoroalchilici intermedi, sono invece classificati H351 ("Sospettato di provocare il cancro"), segnalando una particolare attenzione tossicologica da parte dell'ECHA verso l'intera categoria dei fluorurati, anche nei casi in cui il rischio sia fortemente dipendente dalle condizioni di esposizione.

All'interno della famiglia dei PFAS, PFOA (acido perfluorooctanoico) e PFOS (acido perfluorooctansolfonico) rappresentano due dei composti più studiati e più strettamente regolamentati. Entrambi sono stati impiegati per decenni come tensioattivi e agenti stabilizzanti in numerosi processi industriali, tra cui la produzione di fluoropolimeri, schiume antincendio, tessuti tecnici e rivestimenti antiaderenti. A causa della loro elevatissima persistenza, della mobilità ambientale e della comprovata tossicità, questi due composti sono oggi soggetti a classificazioni estremamente restrittive.

Il PFOA è classificato come tossico per la riproduzione (H360D), nocivo in caso di esposizione prolungata (H373) e molto tossico per gli organismi acquatici con effetti a lungo termine (H410). Il PFOS, in modo analogo, riporta indicazioni di pericolo per tossicità cronica e ambientale, con potenziale bioaccumulo e proprietà di interferenza endocrina.

Restrizioni attive sui PFAS secondo il REACH

Nel quadro del Regolamento REACH, numerose sostanze per- e polifluoroalchiliche sono già soggette a misure di restrizione e controllo. Alcuni PFAS, in particolare quelli caratterizzati da persistenza, bioaccumulo e tossicità per la riproduzione, sono stati inseriti nell'elenco delle SVHC (*Substances of Very High*

Concern). Tale classificazione comporta l'obbligo, per i produttori e gli importatori, di dichiarare la presenza di queste sostanze negli articoli qualora superino la soglia dello 0,1% in peso, nonché di notificarne l'uso e garantire la massima trasparenza informativa lungo la catena di fornitura. È probabile che in futuro, l'introduzione delle nuove classi CLP per gli interferenti endocrini porti ad una espansione della presenza di sostanze perfluorate nel gruppo delle SVHC.

Accanto a questi obblighi generali, il titolo VIII del REACH e l'Allegato XVII prevedono una serie di restrizioni specifiche che, nel corso degli anni, sono state progressivamente estese a differenti categorie di PFAS.

La prima restrizione significativa è stata introdotta con la nota 68 (Regolamento (UE) 2017/1000), successivamente aggiornata dai Regolamenti (UE) 2020/784 e 2021/1297. Essa impone limiti stringenti alla fabbricazione, all'uso e all'immissione sul mercato di acidi perfluoroalchilcarbossilici (PFCA) a catena lunga (C9-C14), dei loro sali e delle sostanze correlate, cioè i composti che, pur non essendo PFCA o loro sali, possono degradarsi o trasformarsi in tali sostanze nell'ambiente o negli organismi viventi. Attualmente, il limite massimo consentito in miscele e articoli è pari a 25 ppb per la somma di tutti i PFCA e 260 ppb per l'insieme delle sostanze correlate. Fanno eccezione solo gli intermedi isolati e trasportati, per i quali il limite sale a 10 ppm. La restrizione copre un ampio ventaglio di applicazioni: tessuti tecnici e materiali idrorepellenti, moquette, rivestimenti, schiume antincendio, cosmetici, inchiostri, vernici e altri prodotti in cui i PFCA sono impiegati come tensioattivi o stabilizzanti. Sono incluse anche le produzioni di politetrafluoroetilene (PTFE) e polivinilidene fluoruro (PVDF), materiali

fondamentali per impianti chimici e farmaceutici, grazie alla loro resistenza alla corrosione e alle alte temperature. Sono tuttavia previste deroghe specifiche per dispositivi medici e schiume antincendio, che potranno continuare a essere utilizzate solo entro determinate scadenze.

Tralasciando la restrizione n. 73 (Regolamento UE 2019/957), relativa esclusivamente ad alcuni derivati perfluoroctanoici contenenti silanetriolo impiegati in prodotti spray, passiamo alla restrizione n. 79 (Regolamento UE 2024/2462). Questa estende le limitazioni ai prodotti contenenti composti con gruppo $C_6F_{13}-$ (acido perfluoroesanoico, PFHxA), includendo anche in questo caso i suoi sali e tutte le sostanze correlate, ossia quei composti in grado di trasformarsi in PFHxA nell'ambiente. Dal 10 ottobre 2026, sarà vietata l'immissione sul mercato di tali sostanze, sia come miscele sia come componenti di articoli, con limiti di concentrazione fissati a 25 ppb per la somma dei PFHxA e 1000 ppb per le sostanze correlate.

Le restrizioni riguarderanno in particolare:

- prodotti tessili, cuoio, pellicce e pelli destinati all'abbigliamento e ai relativi accessori per il pubblico (con proroga fino al 10 ottobre 2027 per l'uso professionale);
- calzature destinate al pubblico;
- carta e cartone utilizzati come materiali a contatto con gli alimenti;
- miscele e prodotti cosmetici destinati al pubblico;
- schiume antincendio, salvo specifiche eccezioni per applicazioni critiche.

L'ultimo aggiornamento normativo, il Regolamento (UE) 2025/1988 [3], introduce la restrizione n. 82, che per la

prima volta comprende l'intera classe dei PFAS. Questi vengono definiti come "qualsiasi sostanza contenente almeno un atomo di carbonio di metile (CF₃) o di metilene (CF₂) completamente fluorurato, privo di legami con H, Cl, Br o I". La restrizione si applica a tutti i PFAS utilizzati nelle schiume antincendio, fissando dal 23 ottobre 2030 un limite massimo di 1 mg/kg per la presenza totale di PFAS. L'obiettivo è duplice: vietare l'uso intenzionale di tali sostanze e, al contempo, prevenire la contaminazione involontaria derivante da altre fonti — come imballaggi, acque o residui di produzione — imponendo rigidi controlli analitici ai produttori.

Tutte queste restrizioni sono in realtà più articolate quindi, per ulteriori approfondimenti tecnici, si rimanda ai testi integrali dei regolamenti europei citati, che forniscono i dettagli completi sui campi di applicazione, le scadenze e le deroghe previste.

Regolamento POP

Oltre alle restrizioni introdotte dal REACH, un ruolo centrale nella gestione dei PFAS è ricoperto dal Regolamento (UE) 2019/1021 [4] sugli Inquinanti Organici Persistenti (POP, *Persistent Organic Pollutants*). Questo regolamento dà attuazione alla Convenzione di Stoccolma del 2001, un trattato internazionale volto a ridurre o eliminare la produzione e l'immissione nell'ambiente delle sostanze più persistenti, bioaccumulabili e tossiche su scala globale.

All'interno di questo quadro normativo, PFOA (acido perfluorooctanoico) e PFOS (acido perfluorooctansolfonico) — insieme ai loro sali, composti correlati e polimeri derivati — sono stati inseriti nell'Allegato I del Regolamento POP, che elenca le sostanze la cui produzione e uso sono vietati o severamente limitati. La loro inclusione riflette la volontà dell'Unione Europea di affrontare due dei PFAS più

diffusi e problematici, riconosciuti come contaminanti globali.

Il PFOS è stato il primo tra i due a essere soggetto a restrizioni: già nel 2009 l'Unione Europea ne ha limitato la produzione e l'impiego, recependo le decisioni della *Conference of the Parties* (COP) e del *Persistent Organic Pollutants Review Committee* (POPRC) (COP Decision SC-4/17; POPRC Decisions 1/7, 2/5, 3/5 e 3/11). Per molti anni il PFOS è stato utilizzato in schiume antincendio, trattamenti idrorepellenti per tessuti e processi di rivestimento dei metalli, ma la sua elevata persistenza e la capacità di contaminare acque e suoli hanno portato a una progressiva eliminazione di questi impieghi. Il Regolamento POP stabilisce oggi una soglia massima di 1 mg/kg per la presenza di PFOS nei prodotti, consentendo solo usi essenziali e temporanei in specifici settori industriali. Nonostante il divieto, la contaminazione storica derivante dall'utilizzo di schiume antincendio AFFF (*Aqueous Film-Forming Foam*) continua a rappresentare una sfida rilevante per la bonifica ambientale.

Il caso del PFOA è più recente ma altrettanto significativo. Fino a pochi anni fa, questa sostanza era ampiamente impiegata in rivestimenti antiaderenti, tessuti tecnici, vernici e nella produzione di semiconduttori. Nel 2019, la Convenzione di Stoccolma ha deciso di includere il PFOA e i suoi composti correlati nell'elenco dei POP, imponendone l'eliminazione globale. L'Unione Europea ha recepito tale decisione nel 2020, fissando limiti di concentrazione ancora più severi rispetto a quelli del PFOS: 0,025 mg/kg per il PFOA e 1 mg/kg per i composti correlati.

Queste restrizioni hanno comportato un profondo cambiamento industriale. Molti settori produttivi hanno dovuto eliminare il PFOA dai processi di fabbricazione e

ricorrere ad alternative tecnologiche, mentre alcune deroghe temporanee sono state concesse per applicazioni in cui non sono ancora disponibili sostituti adeguati, come la produzione di semiconduttori e dispositivi medici. Tali esenzioni, tuttavia, sono soggette a revisioni periodiche e a scadenze progressive per la loro completa eliminazione. Numerosi studi hanno rilevato tracce di PFOA e PFOS nel plasma di animali artici e nella quasi totalità della popolazione mondiale, a testimonianza della loro diffusione globale e della difficoltà nel limitarne l'impatto.

Riguardo il regolamento POP, alla fine del 2025 è stata aperta una consultazione pubblica per inserire in allegato I, oltre a PFOA e PFOS anche le sostanze perfluoroalchiliche a lunga catena, comprendendo in questa definizione i C₉-C₂₁ PFCAs [5]. Le modalità proposte sono le stesse, con limiti massimi per acidi tal quali e i loro sali leggermente diversi dalle sostanze correlate e deroghe per applicazioni particolari. La novità è che vengono considerate separatamente le sostanze che derivano da degradazione accidentale di fluoroplastiche e fluoroelastomeri. Aspettiamo il testo di legge definitivo per esprimere ulteriori dettagli e commenti.

Futura proibizione completa per tutti i PFAS

L'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA) sta portando avanti una delle più ampie e complesse iniziative regolatorie mai avviate nell'ambito del Regolamento REACH [6], con l'obiettivo di valutare la possibilità di una restrizione generalizzata su tutti i PFAS. La proposta, elaborata congiuntamente da Germania, Paesi Bassi, Danimarca, Svezia e Norvegia, riguarda oltre 10.000 sostanze e si fonda sul principio di prevenzione e precauzione, data la natura estremamente persistente

di questi composti e la crescente evidenza dei loro effetti sulla salute umana.

Negli ultimi mesi, l'attenzione scientifica e regolatoria si è spostata in modo significativo dagli aspetti esclusivamente ambientali — come la persistenza e la contaminazione delle acque — verso il riconoscimento del ruolo dei PFAS come interferenti endocrini. Numerosi studi indicano che molti di questi composti possono interferire con la regolazione ormonale, influenzando la funzione tiroidea, la fertilità, lo sviluppo fetale e il metabolismo energetico.

L'inclusione formale dei PFAS tra le sostanze con proprietà di interferenza endocrina rappresenta oggi una delle priorità nei lavori dei comitati dell'ECHA, poiché ciò potrebbe ridefinire i criteri di pericolo e condurre a restrizioni ancora più severe.

La proposta di restrizione globale è attualmente in fase di analisi tecnica e socio-economica da parte dei due comitati scientifici dell'ECHA:

- Il RAC (*Risk Assessment Committee*) valuta gli aspetti tossicologici ed ecotossicologici, esaminando i meccanismi di azione endocrina e la difficoltà di bonifica dei siti contaminati.
- Il SEAC (*Socio-Economic Analysis Committee*) si concentra sugli impatti economici e sociali di un divieto generalizzato, analizzando la disponibilità di alternative tecniche, i costi di sostituzione e la transizione per i diversi settori industriali.

Per gestire la complessità del tema, ECHA ha deciso di procedere per pacchetti applicativi, raggruppando le sostanze e gli usi in categorie settoriali (ad esempio: rivestimenti tecnici, schiume antincendio, semiconduttori, tessile tecnico, dispositivi

medici, fluidi industriali).

Questa modalità consente di valutare separatamente le implicazioni specifiche di ciascun comparto, distinguendo tra applicazioni per cui esistono già alternative praticabili e quelle considerate essenziali in assenza di sostituti adeguati.

La prima consultazione pubblica, conclusa nel 2023, ha raccolto oltre 5.600 contributi provenienti da istituzioni, industria, comunità scientifica e cittadini. Una seconda consultazione è prevista per i primi mesi del 2026, focalizzata sull'opinione preliminare del SEAC e sulle modifiche derivanti dalle analisi RAC. L'obiettivo attuale è quello di finalizzare i pareri tecnici dei comitati entro la fine del 2026, dopodiché la Commissione Europea e gli Stati membri potranno avviare la fase decisionale formale.

Sebbene i tempi si preannuncino lunghi, l'esito della proposta rappresenterà una svolta storica nella regolamentazione chimica europea: per la prima volta, si valuta il divieto globale di un'intera famiglia di sostanze, sulla base non solo della loro persistenza ambientale, ma anche della loro capacità di interferire con i sistemi biologici. Il risultato finale definirà il nuovo equilibrio tra protezione della salute pubblica, sostenibilità ambientale e competitività industriale in Europa.

Conclusioni e prospettive future

Il percorso intrapreso dall'Unione Europea nei confronti dei PFAS rappresenta uno dei più ampi sforzi mai compiuti per integrare scienza tossicologica, politica ambientale e innovazione tecnologica. Il passaggio da una valutazione sostanza per sostanza a un approccio di gruppo basato su proprietà chimiche, strutturali e funzionali condivise riflette la crescente consapevolezza che i PFAS costituiscono una sfida sistemica, non solo ambientale, ma anche sanitaria.

Le evidenze su meccanismi di interferenza endocrina, alterazioni immunitarie, disfunzioni metaboliche e effetti sullo sviluppo fetale hanno spostato l'attenzione dai tradizionali parametri di tossicità acuta o subcronica verso *endpoint* complessi e multifattoriali.

La capacità dei PFAS di interagire con recettori nucleari (come PPAR α , CAR, PXR), di modificare la segnalazione ormonale e di influenzare l'espressione genica attraverso meccanismi epigenetici pone la necessità di disporre di strumenti di indagine nuovi e più sensibili. In questo contesto, i NAM (*New Approach Methodologies*) assumono un ruolo cruciale. L'impiego di modelli *in vitro* avanzati, organoidi, sistemi microfisiologici (*organ-on-chip*) e approcci *in silico* basati su intelligenza artificiale consente oggi di analizzare il comportamento tossicocinetico e tossicodinamico dei PFAS con un dettaglio impensabile fino a pochi anni fa. Questi strumenti permettono di studiare meccanismi di azione molecolare specifici, di mappare reti di interferenza endocrine e di identificare biomarcatori predittivi di effetto, riducendo al contempo il ricorso alla sperimentazione animale in linea con il principio delle 3R (*Replacement, Reduction, Refinement*). I NAM offrono inoltre l'opportunità di affrontare in modo realistico la complessità numerica del gruppo dei PFAS, per i quali una valutazione tradizionale, sostanza per sostanza, risulterebbe impraticabile.

L'integrazione di *read-across* basato su strutture chimiche, modelli QSAR, approcci di *grouping* e batterie di test meccanicistici è destinata a diventare la base della futura strategia di *hazard assessment* nell'ambito del REACH e del CLP aggiornato.

Questa evoluzione metodologica avrà implicazioni anche per la regolamentazione.

L'inclusione dei criteri di interferenza endocrina nelle nuove classi di pericolo del

CLP e l'attenzione crescente ai parametri PBT/vPvB e PMT/vPvM richiederanno strategie integrate di valutazione del rischio, che uniscano dati sperimentali, modelli predittivi e analisi omiche in un quadro coerente di *weight of evidence*. Il tossicologo del prossimo futuro dovrà quindi saper interpretare non solo risultati di laboratorio, ma anche reti di dati multidimensionali provenienti da approcci computazionali e sistemi biologici complessi.

Dal punto di vista applicativo, la progressiva eliminazione dei PFAS impone un ripensamento radicale dei materiali e dei processi industriali. La tossicologia sarà chiamata a garantire che le sostanze sostitutive siano effettivamente più sicure e non portino a un fenomeno di *regrettable substitution*. Parallelamente, sarà necessario potenziare il monitoraggio biologico e ambientale per valutare l'efficacia delle misure di riduzione e comprendere i *trend* di esposizione nella popolazione generale e negli ecosistemi (NASEM 2022, Kleinstreuer *et al.* 2022).

In prospettiva, la gestione integrata del rischio dei PFAS rappresenterà un banco di prova per l'intera disciplina tossicologica. Solo un dialogo continuo tra ricerca di base, valutazione regolatoria e innovazione industriale potrà tradurre la conoscenza scientifica in decisioni efficaci di prevenzione. La sfida è enorme, ma offre anche l'occasione di consolidare il ruolo della tossicologia come scienza guida nella costruzione di un futuro in cui la sicurezza chimica e la sostenibilità ambientale siano realmente conciliabili.

Bibliografia

1. IARC (2025). *Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)*. IARC Monogr Identif Carcinog Hazards Hum. 135:1-754. file:///C:/Users/costanza.rovida/Downloads/Volume135.pdf.
2. Fenton, S.E., Ducatman, .A, Boobis, A. et al. (2021). *Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research*. *Environ Toxicol Chem.* 40(3):606-630. doi: 10.1002/etc.4890.
3. Kleinstreuer, N. C., Casey, W. M., & Thomas, R. S. (2022). *Integrating new approach methodologies into regulatory decision-making for PFAS and other persistent chemicals*. *Toxicological Sciences*, 189(2), 139-154. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac045>.
4. Krafft, M. P., & Riess, J. G. (2022). *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS): Environmental challenges and toxicological perspectives*. *Chemical Reviews*, 122(7), 4420-4465. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00525>.
5. NASEM (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine) (2022). *Guidance on PFAS exposure, testing, and clinical follow-up*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.

Note

1. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:02006R1907-20250901\(consolidate version 01/09/2025\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:02006R1907-20250901(consolidate%20version%2001/09/2025)).
2. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20250901\(consolidated version, 01/09/2025\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20250901(consolidated%20version,%2001/09/2025)).
3. https://www.reach.gov.it/sites/default/files/allegati/Reg_2025_1988_PFAS_SchiumeAntinc_Alleg_XVII.pdf (not yet included in the consolidated version).
4. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02019R1021-20251015\(consolidated version 15/10/2025\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:02019R1021-20251015(consolidated%20version%2015/10/2025)).
5. https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/14834-Persistent-organic-pollutants-long-chain-perfluorocarboxylic-acids-their-salts-and-related-compounds_en.
6. <https://echa.europa.eu/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>.

Impatto dei PFAS sugli ecosistemi

Marco Parolini

Dipartimento di Scienze e Politiche Ambientali (ESP), Università degli Studi di Milano

Le sostanze per- e polifluoroalchiliche (PFAS) hanno acquisito una rilevanza pubblica e normativa paragonabile a quella osservata oltre due decenni fa per i cosiddetti interferenti endocrini, in quanto sono stati identificati come un potenziale rischio diffuso per la salute umana e ambientale (Hotchkiss *et al.*, 2008). Queste sostanze sono state utilizzate per oltre 70 anni, e lo sono tuttora, in un'ampia varietà di applicazioni industriali e quotidiane, quali rivestimenti antiaderenti e protettivi, lubrificanti per processi produttivi e disperdenti (*Interstate Technology Regulatory Council*, 2020).

Un ulteriore impiego di alcuni PFAS è stato nei sistemi antincendio a base di schiume filmogene acquose, che rappresentano una sorgente non trascurabile di contaminazione per alcuni ambienti. L'attenzione globale nei confronti dei PFAS è dovuta principalmente ai potenziali effetti avversi sulla salute umana, riconducibili principalmente al rischio

legato al consumo di acqua potabile e cibo contaminato, sebbene sussistano anche delle preoccupazioni ecologiche associate a queste sostanze (McCarthy *et al.*, 2017). Ad esempio, alcuni PFAS sono stati inseriti nel novero degli inquinanti organici persistenti ai sensi della Convenzione di Stoccolma per il loro potenziale impatto sulla salute umana ed ecosistemica (*United Nations Environment Programme*, 2019). La definizione più inclusiva e non ambigua relativa alla categorizzazione delle strutture chimiche dei PFAS è fornita dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (Sigmund *et al.*, 2025), la quale identifica in questa categoria oltre 4.000 composti. La OECD definisce quindi i PFAS come "sostanze fluorurate che contengono almeno un atomo di carbonio in un gruppo metilico o metilenico completamente fluorurato (privo di atomi di H/Cl/Br/I). In altre parole, salvo poche eccezioni, qualsiasi composto chimico che presenti almeno un

gruppo metilico perfluorurato ($-CF_3$) o un gruppo metilenico perfluorurato ($-CF_2-$) è classificato come PFAS” (OECD, 2021).

A dispetto di questa definizione, alcuni regolamenti o ambiti giurisdizionali possono modificare la numerosità dei PFAS considerati potenzialmente di interesse (eco) tossicologico. A titolo d'esempio, circa 1.200 PFAS sono elencati nell'inventario denominato *Toxic Substances Control Act* redatto dalla *US Environmental Protection Agency* (USEPA, 2020), di cui circa 600 molecole sono considerate come “attive”. Ciononostante, resta il fatto che, qualunque definizione o lista vengano adottati, esiste una notevole diversità di strutture chimiche e proprietà che dovrebbe essere attentamente considerata per stimare e/o valutare gli effetti ecologici di queste molecole, in quanto per molte di loro sono spesso disponibili pochi o nessun dato empirico sulla loro persistenza o tossicità. Allo stato attuale, una delle principali sfide in ambito scientifico e regolatorio riguarda l'identificazione dei PFAS presenti in ambiente e la valutazione del rischio ambientale/ecologico. Nello specifico, la valutazione del rischio ecologico dei PFAS richiede quindi diverse tipologie di dati e deve essere effettuata attraverso l'applicazione di approcci prospettici e retrospettivi, i quali richiedono metodi e strumenti specifici. Ad esempio, saggi condotti mediante procedure *in vivo* utilizzando specie potenzialmente sensibili e risposte biologicamente e/o ecologicamente rilevanti possono essere di estrema utilità per valutare la pericolosità di PFAS rilasciati in passato (valutazione retrospettiva) o non ancora rilasciati in ambiente (valutazione prospettica). Tuttavia, vi sono differenze nei dati e negli strumenti richiesti dai due approcci. Le valutazioni prospettiche su sostanze per le quali esistono pochi dati empirici generalmente si avvalgono di metodi predittivi, come modelli computazionali,

per stimare la persistenza ambientale, il destino o la potenziale tossicità. Al contrario, le valutazioni retrospettive si basano spesso su dati empirici raccolti sul campo per quantificare direttamente il destino chimico e gli effetti biologici di queste molecole. Gli strumenti di valutazione della pericolosità dei PFAS devono anche essere applicati e selezionati in relazione alla scala spaziale e al contesto ecologico di riferimento, che può variare da “hot spot” localizzati, come ad esempio aree in prossimità di siti di addestramento antincendio o siti produttivi, fino a contaminazioni più diffuse dovute al trasporto atmosferico o alla circolazione oceanica. Un'altra considerazione critica è che i PFAS sono immessi e permangono in ambiente come miscele complesse scarsamente caratterizzate, che includono molecole parentali, precursori, prodotti di degradazione e metaboliti. La valutazione della presenza e tossicità delle miscele è in generale una delle principali sfide in ambito ecotossicologico, a maggior ragione per i PFAS, categoria di contaminanti caratterizzata da un'elevata numerosità di molecole per cui non sono note la presenza ambientale e la potenziale pericolosità, anche individuale. Sulla base di queste premesse, la valutazione del rischio ecologico dei PFAS presenta alcune priorità, tra cui le più urgenti riguardano lo sviluppo di dati empirici sulle proprietà fisico-chimiche per supportare saggi di tossicità e modelli predittivi, l'identificazione di specie sensibili e risposte per condurre saggi *in vitro* e *in vivo* appropriati, lo sviluppo di valori di riferimento basati sugli effetti (eco) tossicologici in differenti matrici ambientali (acqua, sedimento, suolo e tessuti) e l'identificazione di metodi per misurare o prevedere in modo efficiente il potenziale di bioaccumulo dei PFAS (Ankley *et al.*, 2021).

Infatti, un importante fattore di incertezza

nell'identificazione delle specie sensibili e delle risposte più rilevanti per la valutazione del rischio, nonché per la definizione di valori di riferimento, deriva dalla limitata disponibilità di dati empirici per la maggior parte dei PFAS e dei gruppi tassonomici su cui sono generalmente condotti i saggi di tossicità, siano essi vertebrati o invertebrati. Sebbene, infatti, siano disponibili numerose informazioni per pochi PFAS molto noti, quali il perfluorottano sulfonato (PFOS) e per l'acido perfluorooctanoico (PFOA), queste non sono presenti per la maggior parte dei PFAS attualmente presenti o potenzialmente introdotti in ambiente. Questo è particolarmente vero per quei PFAS definiti come emergenti, considerati generalmente come quelle molecole che sono state sintetizzate per sostituire quelle convenzionali (i.e., PFOS e PFOA) identificate come potenzialmente pericolose. Gli acidi perfluoroalchilici a catena corta e le sostanze polifluoroalchiliche rappresentano due classi di sostituti. Le alternative più note a PFOS e PFOA sono HFPO-DA (nome commerciale GenX') e 6:2 Cl-PFESA (nome commerciale F-53B) (Pan *et al.*, 2018), sebbene ne siano presenti altre sul mercato prodotte da alcune grandi aziende del settore dei fluoroderivati (Wang *et al.*, 2013). Queste nuove alternative sono considerate meno tossiche e meno bioaccumulative rispetto a quelle che hanno sostituito, sebbene alcune mostrino una tossicità paragonabile o persino superiore (Gomis *et al.*, 2018). Ad esempio, l'HFPO-TA (i.e., *hexafluoropropylene oxide trimer acid*) presenta un potenziale di bioaccumulo più elevato e una maggiore epatotossicità rispetto al PFOA (Sheng *et al.*, 2018). L'attuale strategia di sostituire i PFAS convenzionali con altri PFAS strutturalmente simili rischia di generare un problema gestionale potenzialmente senza fine (Wang *et al.*, 2017). Infatti, il crescente uso dei PFAS emergenti ha sollevato preoccupazioni riguardo al

loro rilascio nell'ambiente e ai rischi loro associati. Una vasta gamma di PFAS è infatti rilasciata in ambiente attraverso processi di produzione, uso, flussi di rifiuti o eventi accidentali. Di conseguenza, i PFAS sono ubiquitariamente presenti nell'ambiente (McCarthy *et al.*, 2017), tanto che sono stati riscontrati in numerosi comparti ambientali a livello globale. I primi studi di monitoraggio ambientale si sono concentrati prevalentemente su PFOS e PFOA, mentre le attività di ricerca più recenti hanno focalizzato la loro attenzione sulla rilevazione e identificazione di numerosi PFAS emergenti, grazie all'evoluzione metodologie analitiche *target* e *untarget* (De Silva *et al.*, 2021). I diversi PFAS entrano, si distribuiscono e si accumulano nei diversi comparti abiotici e biotici in base alle loro caratteristiche chimico-fisiche, nonché a quelle del comparto e del sito specifico in cui i campioni vengono raccolti. Ad esempio, alcuni PFAS sono estremamente mobili in acqua, ragion per cui vengono trasportati anche a lunghe distanze dai luoghi di produzione e/o utilizzo attraverso il movimento delle masse d'acqua, così come mediante i fenomeni di lisciviazione dal suolo alle acque sotterranee e superficiali (Conder *et al.*, 2019). Di contro, altri PFAS sono insolubili in acqua, caratteristica che limita il movimento e l'esposizione attraverso questa via, ma che ne favorisce il processo di bioaccumulo negli organismi. Sebbene siano stati ben definiti parametri quantitativi come i fattori di bioconcentrazione (BCF) e di bioaccumulo (BAF) per sostanze come PFOS e PFOA, poco si conosce per la maggior parte dei PFAS emergenti, anche se alcune sono considerate bioaccumulabili.

Ciononostante, è ampiamente riconosciuto come i modelli sviluppati e utilizzati per prevedere il bioaccumulo di composti organici non ionici basati sulla ripartizione con i lipidi non siano adatti per la maggior

parte dei PFAS. Infatti, l'assunzione dei PFAS da parte degli organismi esposti e la successiva distribuzione interna dipendono dalle caratteristiche chimico-fisiche delle molecole, nonché da quelle dell'organismo e/o tessuto con cui entrano in contatto. Ad esempio, alcuni PFAS mostrano un'affinità preferenziale per le proteine (Ng e Hungerbühler, 2014, 2015), limitando l'applicabilità di modelli basati esclusivamente sulla partizione con i lipidi per predirne il bioaccumulo e l'esposizione interna, mentre altri sono metabolizzati efficacemente dagli organismi. Esistono comunque numerose evidenze che confermano come alcuni PFAS siano efficientemente accumulati dagli organismi viventi e le loro concentrazioni aumentino ai livelli più elevati delle reti trofiche mediante il processo di biomagnificazione (Tomy *et al.*, 2009; Kelly *et al.*, 2009). A titolo d'esempio, la presenza di PFAS è stata documentata nelle acque marine, nei sedimenti e in diversi gruppi tassonomici di organismi marini, dai molluschi ai pesci e ai cetacei, evidenziando differenze tassonomiche e tessuto-specifiche. I livelli di contaminazione più elevati sono stati osservati nei tessuti ricchi di proteine e negli organismi a respirazione aerea rispetto a quelli strettamente acquatici, confermando il processo di biomagnificazione. I PFAS a catena lunga, in particolare l'acido perfluoroundecanoico e il PFOS, sono stati rilevati a concentrazioni elevate in diversi gruppi tassonomici in studi condotti in periodi e aree geografiche differenti, indicando la loro persistenza e il loro elevato potenziale di bioaccumulo, mentre composti precursori e PFAS emergenti iniziano a essere riscontrati in numerose specie (Khan *et al.*, 2023). Sebbene diversi studi abbiano indagato la presenza ambientale dei PFAS, sia convenzionali sia emergenti, negli habitat naturali (Cordner *et al.*, 2024; Bharti, 2025), le informazioni sulle loro emissioni da parte degli impianti

di produzione di fluoroderivati sono ancora limitate, sebbene esse rappresentino la principale sorgente di rilascio di PFAS e le concentrazioni più elevate di molecole convenzionali sono state rilevate in aree adiacenti a siti di produzione fluorochimica (Procopio *et al.*, 2017). Una recente revisione della letteratura scientifica ha riassunto le informazioni riguardo all'accumulo di PFAS in individui appartenenti a diversi gruppi tassonomici, sia di invertebrati sia di vertebrati, residenti nei dintorni di impianti fluorochimici (vedasi Parolini *et al.*, 2022). I risultati di tali studi hanno confermato che gli impianti fluorochimici sono considerabili come degli *hot spot* di contaminazione e possono essere molto utili per esplorare il destino e la tossicità dei PFAS sugli organismi selvatici. Infatti, tutti gli organismi raccolti nei dintorni degli impianti hanno accumulato livelli di PFAS, sia convenzionali sia emergenti più elevati rispetto a siti considerati di controllo, nonché ad altri siti a livello globale.

A fronte della distribuzione ubiquitaria dei PFAS, numerosi studi hanno indagato la loro potenziale pericolosità nei confronti di organismi acquatici e terrestri mediante approcci di laboratorio e di campo. Per quanto concerne gli studi laboratoriali, gli effetti dei PFAS sono stati indagati su diverse specie modello di invertebrati e vertebrati mediante l'applicazione di saggi di tossicità acuta e cronica. Per quanto concerne gli invertebrati, i valori minimi di tossicità acuta variano da 0,0001 a 195 mg/L, a seconda della classe di PFAS e della specie modello utilizzata nei saggi. In generale, i crostacei sono spesso risultati gli organismi più sensibili tra gli invertebrati acquatici. Inoltre, la tossicità acuta tende ad aumentare con l'allungamento della catena fluorurata all'interno della stessa classe di PFAS (vedasi Ankley *et al.*, 2021 e letteratura annessa). Per quanto riguarda i dati di tossicità cronica, i valori di EC50 e LC50 generalmente variano entro un

intervallo di concentrazione compreso tra 0,03 a oltre 100 mg/L, valori pressoché all'interno dello stesso ordine di grandezza dei valori ottenuti a seguito delle esposizioni effettuate per indagarne la tossicità acuta (vedasi Ankley *et al.*, 2021 e letteratura annessa). In generale, tali studi hanno evidenziato effetti sulla crescita, lo sviluppo e la sopravvivenza di diversi invertebrati, laddove le alterazioni allo sviluppo si manifestano a concentrazioni inferiori rispetto a quelle riscontrabili sulla crescita e la riproduzione. Una situazione analoga è stata osservata anche su modelli vertebrati quali i pesci, per cui complessivamente i PFAS presentano una tossicità acuta relativamente bassa rispetto agli invertebrati. Ad esempio, nei ciprinidi, i valori di LC50 per alcuni PFAS variano da centinaia a migliaia di mg/L per i composti a catena corta, mentre quelli caratterizzati da catene fluorurate composte da 6 o più atomi di carbonio hanno mostrato valori nell'ordine delle decine di mg/L. A parità di lunghezza della catena, i PFAS solfonati sono risultati tipicamente più tossici dei carbossilati, con valori massimi di LC50 a 96 h nei ciprinidi, salmonidi e altre famiglie di pesci pari a 759, 4.000 e 634 mg/L per il PFOA, 82, 4,2 e 49 mg/L per il PFOS, rispettivamente. Questa relazione tra la tossicità e la lunghezza della catena fluorurata che compone la molecola è valida per la maggior parte delle famiglie ittiche studiate (vedasi Ankley *et al.*, 2021 e letteratura annessa). Per quanto concerne i risultati dei saggi di tossicità cronica, è stata osservata una tendenza simile a quella della tossicità acuta relativamente alla lunghezza della catena fluorurata e ai gruppi funzionali. Generalmente, i valori di NOEC e LOEC sulla crescita corporea e il successo riproduttivo sono risultati inferiori ai 10 mg/L. A titolo di esempio, i valori di NOEC e LOEC sulla crescita corporea per il PFOA e il PFOS sono risultati compresi tra 0,1 a 40 mg/L e da 0,01 a

3 mg/L, rispettivamente (vedasi Ankley *et al.*, 2021 e letteratura annessa). Uno studio condotto invece sugli stadi precoci di sviluppo della trota iridea esposta a GenX, un PFAS emergente, ha riportato una NOEC calcolata sulla percentuale di schiusa delle uova pari a 8,89 mg/L, valore compreso nell'intervallo di tossicità del PFOA (Hoke *et al.*, 2016). Per completare questa breve panoramica sulla tossicità dei PFAS ottenuta dall'applicazione di saggi di tossicità condotti in condizioni controllate di laboratorio su organismi vertebrati terrestri, un discreto numero di studi è stato condotto su alcune specie di uccello, analizzando risposte idonee alla valutazione del rischio (i.e., sopravvivenza/mortalità, crescita, riproduzione e parametri di sviluppo). Studi di tossicità acuta hanno mostrato che la tossicità dei PFAS è influenzata dalla lunghezza della catena carboniosa e dal gruppo funzionale terminale (Newsted *et al.*, 2006; Bursian *et al.*, 2019). Sebbene i dati siano limitati, la classificazione della tossicità dei PFAS negli uccelli è coerente con quanto osservato nei classici modelli murini utilizzati in tossicologia, laddove i PFAS solfonati risultano più tossici dei composti carbossilati con catene fluorurate di pari lunghezza, mentre i composti a catena composta da 8 atomi di carbonio sono più tossici di quelli a catena più corta (vedasi Ankley *et al.*, 2021). La tossicità dei PFAS, basata sui valori di LC50 calcolata a seguito di saggi di tossicità acuta su diverse specie ornitiche, è risultata: PFOS > PFOA >> PFBS. Finora, studi di tossicità cronica sulla riproduzione hanno evidenziato effetti a concentrazioni prossime al mg/L, con sensibili differenze specie-specifiche (Newsted *et al.*, 2006; 2007). Infine, studi condotti inoculando PFAS nelle uova (Pinkas *et al.*, 2010; Nordén *et al.*, 2016) hanno evidenziato effetti negativi sulla sopravvivenza embrionale e sulla schiusa a dosi di PFOS comprese tra 0,1 e 100

Qg/uovo, senza differenze evidenti nella sensibilità tra specie.

Sebbene numerosi studi di laboratorio abbiano investigato l'esposizione e la tossicità dei PFAS convenzionali (principalmente PFOS e PFOA) su diversi organismi modello, riportando una vasta gamma di effetti avversi, attualmente sono disponibili informazioni estremamente limitate per i PFAS emergenti. Tuttavia, è doveroso sottolineare come tali studi abbiano saggiato la tossicità e osservato risposte a concentrazioni o dosi molto distanti da quelle misurate o previste in ambiente. Inoltre, la mancanza di dati su molte concentrazioni comprese tra i valori minimi, medie massimi, e sugli effetti avversi indotti dall'esposizione a miscele di PFAS presenti in concentrazioni ambientali negli organismi selvatici, impedisce lo sviluppo di una valutazione solida e affidabile del rischio ambientale di queste molecole. Per questi motivi, la stima dell'esposizione e della tossicità dei PFAS convenzionali ed emergenti presenti in ambiente sotto forma di miscele complesse deve essere effettuata mediante l'applicazione di studi in campo, che permettono di indagare congiuntamente sia l'esposizione, sia le conseguenze dei PFAS sugli organismi nei loro ecosistemi nativi e rappresentano uno strumento utile per implementare procedure di valutazione del rischio per queste molecole. In particolare, gli studi di biomonitoraggio e monitoraggio biologico finalizzati a indagare la presenza di PFAS in prossimità dei siti di produzione, ossia in aree potenzialmente molto contaminate, rappresentano un'opportunità unica per valutare il destino e la tossicità potenziale di specifici PFAS o di miscele, nonché per identificare i composti potenzialmente pericolosi per gli organismi selvatici.

Ad oggi, il numero di studi che ha indagato la presenza e gli effetti dei PFAS in organismi selvatici mediante studi di

campo è molto più esiguo rispetto a quelli laboratoriali. Ciò riflette in parte le difficoltà logistiche associate agli studi in campo, che richiedono campionamenti complessi, elevati costi e possono essere influenzati da numerosi fattori confondenti, tra cui altri stress chimici e ambientali. Ciononostante, gli studi in campo rappresentano un'unica opportunità per valutare se le esposizioni esperite dagli organismi negli ecosistemi naturali possano raggiungere livelli capaci di causare effetti avversi osservabili. Tra gli studi di campo più interessanti, vi sono quelli condotti nei dintorni di impianti fluorochimici su diversi organismi modello, sia invertebrati sia vertebrati acquatici e terrestri, per valutare l'accumulo e gli effetti dei PFAS (vedasi Parolini *et al.*, 2022 e letteratura annessa).

Partendo dagli invertebrati, Groffen e collaboratori (2019) hanno indagato se le concentrazioni di 15 PFAS misurate negli isopodi raccolti presso l'impianto fluorochimico di Anversa (Belgio) e in altre quattro aree distribuite lungo un gradiente di distanza dalla sorgente di emissione fossero relazionate alle concentrazioni misurate nel suolo e nelle uova della cinciallegra nelle medesime aree. PFOS e PFPeA sono risultati i principali PFAS rilevati negli isopodi, con concentrazioni medie pari a 253 e 108 ng/g peso fresco, rispettivamente. Le concentrazioni di PFAS diminuivano con l'aumentare della distanza dall'impianto. Poiché le concentrazioni di PFAS misurate negli isopodi risultavano correlate sia con quelle nel suolo, sia con quelle nelle uova degli uccelli, questo studio ha dimostrato che gli isopodi possono essere considerati eccellenti bioindicatori della contaminazione da PFAS negli ecosistemi terrestri. Un ulteriore studio ha cercato di chiarire la distribuzione e la ripartizione di alcuni PFAS in un ecosistema terrestre situato nelle vicinanze di un impianto di produzione di fluoropolimeri in Ohio (Zhu

e Kannan, 2019). Suolo superficiale, piante e lombrichi sono stati raccolti in un'area localizzata entro un miglio dall'impianto confermando la presenza diffusa di diversi PFAS in tutte le matrici, sintomo di un trasferimento tra le matrici abiotiche e biotiche dell'ecosistema. È stato inoltre calcolato il fattore di bioaccumulo suolo-lombrichi, che aumentava con la lunghezza della catena perfluoroalchilica, ma risultava sostanzialmente inferiore rispetto ai valori ottenuti in condizioni controllate di laboratorio. Questi risultati suggeriscono che i PFAS vengano trasferiti in modo efficiente dal suolo agli invertebrati edafici e che i fattori di biodisponibilità e bioaccumulo derivati da studi in campo possano fornire informazioni più realistiche sui processi di trasporto e ripartizione ambientale dei PFAS. Infine, la comunità macrobentonica di un corso d'acqua è stata analizzata a monte e a valle di un punto di scarico di PFOA proveniente da uno stabilimento di fluorotelomeri nel Nord Italia (Rusconi *et al.*, 2015). La qualità ecologica complessiva dei siti è stata calcolata mediante l'indice multimetrico denominato STAR_ICMi, il quale valuta la struttura di comunità attraverso il calcolo e l'integrazione di diversi indici biotici. L'indice non ha mostrato differenze tra i due punti di campionamento, entrambi classificati come di qualità moderata. Tuttavia, sono emerse alcune evidenze di un impatto ecologico, poiché la composizione di comunità a monte del punto di scarico mostrava la presenza di gruppi tassonomici più sensibili, come gli Efemerotteri, mentre il sito a valle era dominato da organismi generalmente resistenti a carichi moderati di inquinamento organico, quali Ditteri e Gammaridi.

Passando ai vertebrati, uno studio pionieristico di Hoff e collaboratori (2004) ha valutato l'accumulo e i potenziali effetti avversi derivanti dall'esposizione a sei PFAS (i.e., PFOA, PFNA, PFOS, PFDA,

PFUnDA e PFDODA) in adulti di topo selvatico (*Apodemus sylvaticus*) raccolti nella riserva naturale di Blokkersdijk, situata in prossimità di un impianto di produzione di fluorotelomeri ad Anversa (Belgio).

I risultati hanno evidenziato come alcuni PFAS (i.e., PFNA, PFDA, PFUnDA e PFDODA) sono stati rilevati solo sporadicamente nel fegato dei topi provenienti da entrambe le aree. Al contrario, le concentrazioni epatiche di PFOS nei topi campionati nei pressi dell'impianto erano nettamente superiori (0,47 -178,55 Qg/g peso fresco) rispetto agli individui provenienti dall'area di controllo (0,14 - 1,11 Qg/g peso fresco). Marcatori biochimici e fisiologici sono risultati più alterati nei roditori campionati nel sito prossimo all'impianto rispetto ai conspecifici del sito di riferimento, mostrando correlazioni positive con le concentrazioni di PFOS. Complessivamente, questi risultati indicano che livelli elevati di PFOS, come quelli riscontrati nei pressi dell'impianto, possono rappresentare una minaccia concreta per la salute della fauna locale. Uno studio successivo ha inoltre confermato la presenza e il trasferimento trofico del PFOS in una catena alimentare terrestre semplificata, avente il topo selvatico come consumatore apicale.

Disegni di biomonitoraggio analoghi sono stati condotti utilizzando gli uccelli come organismi sentinella. Una prima indagine è stata effettuata con l'obiettivo di valutare l'accumulo di PFOS e i relativi effetti avversi nei nidiacei di cinciallegra (*Parus major*) e cinciarella (*Cyanistes caeruleus*) provenienti dalle aree limitrofe all'impianto fluorochimico di Anversa (Belgio). Le concentrazioni epatiche di PFOS misurate nei nidiacei provenienti dai dintorni dell'impianto (86-2788 ng/g peso fresco nelle cince allegre; 317-3322 ng/g nelle cince azzurre) sono risultate significativamente più elevate rispetto a quelle dei conspecifici dell'area di controllo

(17-206 e 69-514 ng/g, rispettivamente). Le concentrazioni epatiche di PFOS sono risultate positivamente correlate con l'attività dell'alanina aminotransferasi sierica e negativamente con i livelli di colesterolo e trigliceridi in entrambe le specie. Questi risultati confermano l'elevato potenziale di bioaccumulo del PFOS in due specie aviarie con strategie trofiche differenti e la capacità del composto di alterare parametri biochimici. Risultati analoghi sono stati osservati utilizzando altre matrici biologiche prelevate dalle stesse specie. A titolo d'esempio, Groffen e collaboratori (2017) hanno analizzato l'accumulo di 12 PFAS nelle uova di cinciallegra raccolte lungo un gradiente di distanza dall'impianto fluorochimico di Anversa. Sebbene le concentrazioni diminuissero con la distanza dall'impianto, i livelli rilevati sono risultati comunque superiori a quelli misurati in aree lontane da altre fonti di contaminazione. Gli elevati livelli di contaminazione osservati nei dintorni dell'impianto sono risultate associate a una ridotta percentuale di schiusa, gusci più sottili e minore sopravvivenza dei nidiacei e minore successo riproduttivo complessivo (Groffen *et al.*, 2019). Lopez-Antia e collaboratori (2019) hanno inoltre riportato dati sull'accumulo di 15 PFAS nel plasma di adulti e nidiacei di cinciallegra provenienti dalle stesse aree, valutando contemporaneamente anche marcatori di stress ossidativo. Cinque dei PFAS misurati hanno mostrato le concentrazioni più alte mai riportate in uccelli, confermando l'area limitrofa all'impianto fluorochimico di Anversa come un *hot spot* di contaminazione. Una relazione positiva tra le concentrazioni di PFAS e il danno ossidativo è stata rilevata negli adulti, mentre nei nidiacei è stata osservata un'associazione positiva con l'attività degli enzimi antiossidanti, suggerendo alterazioni allo stato ossidativo e potenziali danni cellulari. Infine, un recente studio

di Morganti e collaboratori (2021) ha analizzato la contaminazione da PFAS convenzionali ed emergenti in specie nidificanti nelle vicinanze di un impianto di produzione di perfluoropolimeri nella Pianura Padana. Sono stati misurati 13 PFAS nelle uova di cinciallegra, cinciarella e storno, confrontandole con un sito di riferimento rurale. Le concentrazioni nei siti prossimi all'impianto sono risultate almeno un ordine di grandezza superiori a quelle del sito rurale, con lo storno che mostrava concentrazioni di PFOA due ordini di grandezza superiori rispetto ai passeriformi, probabilmente a causa della maggiore ingestione di organismi terrestri contaminati. Al contrario, il C6O4, ancora poco presente nel suolo, sembra essere trasferito soprattutto attraverso deposizioni atmosferiche su vegetazione e insetti.

Complessivamente, i dati sul bioaccumulo e gli effetti delle PFAS sulla fauna selvatica sono discretamente limitati e i risultati che riportano, quanto meno per gli effetti indagati, sono molto variabili. È certo che l'esposizione a PFAS si verifica in natura, e in alcuni casi è relazionata a una vasta gamma di effetti sub-individuali e, occasionalmente, apicali (ad esempio gli effetti sul successo riproduttivo negli uccelli). L'interpretazione degli studi in campo è tuttavia complessa, poiché altri fattori non identificati possono contribuire agli effetti osservati. Sarebbe quindi utile valutare quanto siano coerenti e concordi gli effetti osservati negli studi condotti in condizioni controllate di laboratorio e quelli riscontrati in studi in campo (Parolini *et al.*, 2022).

In conclusione, sulla base delle evidenze attualmente disponibili in letteratura scientifica, è possibile confermare come la contaminazione da PFAS sia oramai ubiquitaria e rappresenti un fattore di criticità per gli ecosistemi naturali. Infatti,

queste molecole, sia convenzionali sia emergenti, oltre a essere presenti in tutte le matrici abiotiche, si accumulano negli organismi e possono indurre un'ampia gamma di effetti avversi a diversi livelli di complessità biologica. Nonostante il crescente numero di evidenze sperimentali, i dati a disposizione per la valutazione del rischio dei PFAS sono ancora limitati, soprattutto per le molecole emergenti. Il quadro d'insieme è inoltre complicato dal fatto che l'estrema variabilità di risposte biologiche, osservate in risposta all'esposizione alle diverse molecole in differenti organismi modello, preclude la possibilità di valutare le potenziali differenze tossicologiche tra i diversi gruppi di PFAS, né comprendere le differenze interspecifiche per la tossicità di queste molecole, sia singolarmente sia in miscela. A fronte di quanto detto, le attività di biomonitoraggio nei siti contaminati possono svolgere un ruolo cruciale nella valutazione del rischio ambientale dei PFAS. Da un lato, tali attività permettono di monitorare nel tempo la presenza e l'andamento di singole molecole (o di composti più specifici a seconda della produzione o dell'uso da parte dei siti produttivi di fluorochimici), contribuendo a valutare l'efficacia di divieti o azioni di mitigazione. Dall'altro, possono consentire l'identificazione precoce di nuovi composti (cioè PFAS emergenti) prodotti o utilizzati dall'industria e prevederne il destino ambientale. Inoltre, poiché le concentrazioni accumulate dagli organismi che vivono o si riproducono nelle vicinanze di siti contaminati come gli impianti fluorochimici sono generalmente elevate, gli effetti avversi a diversi livelli dell'organizzazione biologica possono manifestarsi con maggior probabilità rispetto ad altre aree, anche se talvolta non si osservano effetti o addirittura si possono osservare effetti opposti a causa dell'insorgenza di fenomeni di

acclimatazione o tolleranza. Pertanto, le attività di biomonitoraggio condotte in campo possono rappresentare uno strumento prezioso per esplorare gli effetti tossici e i meccanismi d'azione dei PFAS, così come le potenziali relazioni causali tra le concentrazioni di PFAS e gli effetti avversi in scenari realistici. Per comprendere meglio il legame tra gli effetti a livello sub-individuale, individuale e di popolazione, e in definitiva gli impatti ecologici, sarebbero necessari ulteriori studi volti a indagare gli effetti transgenerazionali e la variazione genetica all'interno delle popolazioni esposte a concentrazioni sub-letali. Pertanto, per una valutazione completa del rischio ambientale dei PFAS convenzionali ed emergenti, è necessario affiancare studi svolti in condizioni controllate di laboratorio e indagini di campo per ampliare le conoscenze sulla distribuzione, il destino e la tossicità di queste molecole.

Bibliografia di riferimento

1. Ankley, G. T., Cureton, P., Hoke, R. A., Houde, M., Kumar, A., Kurias, J., & Valsecchi, S. (2021). *Assessing the ecological risks of per- and polyfluoroalkyl substances: Current state-of-the science and a proposed path forward*. *Environmental toxicology and chemistry*, 40(3), 564-605.
2. Bharti, S. (2025). *PFAS in water systems: A critical review on contamination Pathways, analytical Methods, and treatment technologies*. *Water Conservation Science and Engineering*, 10(2), 89.
3. Bursian, S.J., Crawford, M., Link, J., McCarty, M., Simcik, M.F. (2019). *Effects of chronic dietary exposure to aqueous film forming foam on Japanese quail (Coturnix japonica)*. *Proceedings, 40th Annual Meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC), Toronto, ON, Canada, November 3-7, 2019*.
4. Conder, J.M., Arblaster, J.A., Larson, E., Brown, J., Higgins, C.P. (2019). *Guidance for assessing the ecological risks of PFAS to threatened and endangered species at aqueous film forming foam-impacted sites*. *Strategic Environmental*

- Research and Development Program (SERDP) Project ER18-1614. US Department of Defense, Washington, DC.
5. Corder, A., Brown, P., Cousins, I. T., Scheringer, M., Martinon, L., Dagorn, G., & Horel, S. (2024). PFAS contamination in Europe: generating knowledge and mapping known and likely contamination with "expert-reviewed" journalism. *Environmental Science & Technology*, 58(15), 6616-6627.
 6. De Silva, A. O., Armitage, J. M., Bruton, T. A., Dassuncao, C., Heiger-Bernays, W., Hu, X. C., & Sunderland, E. M. (2021). PFAS exposure pathways for humans and wildlife: a synthesis of current knowledge and key gaps in understanding. *Environmental toxicology and chemistry*, 40(3), 631-657.
 7. Gomis, M. I., Vestergren, R., Borg, D., & Cousins, I. T. (2018). Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives. *Environment international*, 113, 1-9.
 8. Groffen, T., Eens, M., & Bervoets, L. (2019). Do concentrations of perfluoroalkylated acids (PFAAs) in isopods reflect concentrations in soil and songbirds? A study using a distance gradient from a fluorochemical plant. *Science of the Total Environment*, 657, 111-123.
 9. Groffen, T., Lasters, R., Lopez-Antia, A., Prinsen, E., Bervoets, L., & Eens, M. (2019). Limited reproductive impairment in a passerine bird species exposed along a perfluoroalkyl acid (PFAA) pollution gradient. *Science of the Total Environment*, 652, 718-728.
 10. Groffen, T., Lopez-Antia, A., D'Hollander, W., Prinsen, E., Eens, M., & Bervoets, L. (2017). Perfluoroalkylated acids in the eggs of great tits (*Parus major*) near a fluorochemical plant in Flanders, Belgium. *Environmental Pollution*, 228, 140-148.
 11. Hoff, P. T., Scheirs, J., Van de Vijver, K., Van Dongen, W., Esmans, E. L., Blust, R., & De Coen, W. (2004). Biochemical effect evaluation of perfluorooctane sulfonic acid-contaminated wood mice (*Apodemus sylvaticus*). *Environmental health perspectives*, 112(6), 681.
 12. Hoke, R. A., Ferrell, B. D., Sloman, T. L., Buck, R. C., & Buxton, L. W. (2016). Aquatic hazard, bioaccumulation and screening risk assessment for ammonium 2, 3, 3, 3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate. *Chemosphere*, 149, 336-342.
 13. Hotchkiss, A. K., Rider, C. V., Blystone, C. R., Wilson, V. S., Hartig, P. C., Ankley, G. T., & Gray, L. E. (2008). Fifteen years after "Wingspread"—environmental endocrine disrupters and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicological Sciences*, 105(2), 235-259.
 14. Interstate Technology Regulatory Council. 2020a. PFAS chemistry and naming conventions, history and use of PFAS, and sources of PFAS releases to the environment, Washington, DC. Available from: <https://pfas-1.itrcweb.org/2-pfas-chemistry-and-naming-conventions-history-and-use-of-pfas-and-sources-of-pfas-releases-to-the-environment-overview/>.
 15. Kelly, B. C., Ikonomidou, M. G., Blair, J. D., Surridge, B., Hoover, D., Grace, R., & Gobas, F. A. (2009). Perfluoroalkyl contaminants in an Arctic marine food web: trophic magnification and wildlife exposure. *Environmental Science & Technology*, 43(11), 4037-4043.
 16. Khan, B., Burgess, R. M., & Cantwell, M. G. (2023). Occurrence and bioaccumulation patterns of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in the marine environment. *Acs Es&T Water*, 3(5), 1243-1259.
 17. Lopez-Antia, A., Groffen, T., Lasters, R., AbdElgawad, H., Sun, J., Asard, H., ... & Eens, M. (2019). Perfluoroalkyl acids (PFAAs) concentrations and oxidative status in two generations of great tits inhabiting a contamination hotspot. *Environmental Science & Technology*, 53(3), 1617-1626.
 18. McCarthy, C., Kappleman, W., & DiGuseppi, W. (2017). Ecological considerations of per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Current Pollution Reports*, 3(4), 289-301.
 19. Morganti, M., Polesello, S., Pascariello, S., Ferrario, C., Rubolini, D., Valsecchi, S., & Parolini, M. (2021). Exposure assessment of PFAS-contaminated sites using avian eggs as a biomonitoring tool: A frame of reference and a case study in the Po River valley (Northern Italy). *Integrated Environmental Assessment and Management*, 17(4), 733-745.
 20. Newsted, J. L., Beach, S. A., Gallagher, S. P., & Giesy, J. P. (2006). Pharmacokinetics and acute lethality of perfluorooctanesulfonate (PFOS) to juvenile mallard and northern bobwhite. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 50(3), 411-420.
 21. Newsted, J. L., Coady, K. K., Beach, S. A., Gallagher, S., & Giesy, J. P. (2007). Effects of perfluorooctane sulfonate on mallard (*Anas platyrhynchos*) and bobwhite quail (*Colinus virginianus*) when chronically exposed via the diet. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 23, 1-9.
 22. Ng, C. A., & Hungerbuehler, K. (2015). Exploring the use of molecular docking to identify bioaccumulative perfluorinated alkyl acids (PFAAs). *Environmental Science & Technology*, 49(20), 12306-12314.

23. Ng, C. A., & Hungerbühler, K. (2014). Bioaccumulation of perfluorinated alkyl acids: observations and models. *Environmental Science & Technology*, 48(9), 4637-4648.
24. Nordén, M., Berger, U., & Engwall, M. (2016). Developmental toxicity of PFOS and PFOA in great cormorant (*Phalacrocorax carbo sinensis*), herring gull (*Larus argentatus*) and chicken (*Gallus gallus domesticus*). *Environmental Science and Pollution Research*, 23(11), 10855-10862.
25. OECD. Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Recommendations and Practical Guidance; OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Risk Management No. 61; 2021. [https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO\(2021\)25/En/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/CBC/MONO(2021)25/En/pdf).
26. Pan, Y., Zhang, H., Cui, Q., Sheng, N., Yeung, L. W., Sun, Y., ... & Dai, J. (2018). Worldwide distribution of novel perfluoroether carboxylic and sulfonic acids in surface water. *Environmental Science & Technology*, 52(14), 7621-7629.
27. Parolini, M., De Felice, B., Rusconi, M., Morganti, M., Polesello, S., & Valsecchi, S. (2022). A review of the bioaccumulation and adverse effects of PFAS in free-living organisms from contaminated sites nearby fluorochemical production plants. *Water Emerging Contaminants & Nanoplastics*, 1(4), 1-13.
28. Pinkas, A., Slotkin, T. A., Brick-Turin, Y., Van der Zee, E. A., & Yanai, J. (2010). Neurobehavioral teratogenicity of perfluorinated alkyls in an avian model. *Neurotoxicology and Teratology*, 32(2), 182-186.
29. Procopio, N. A., Karl, R., Goodrow, S. M., Maggio, J., Louis, J. B., & Atherholt, T. B. (2017). Occurrence and source identification of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in the Metedeconk River Watershed, New Jersey. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(35), 27125-27135.
30. Rusconi, M., Marziali, L., Stefani, F., Valsecchi, S., Bettinetti, R., Mazzoni, M., & Polesello, S. (2015). Evaluating the impact of a fluoropolymer plant on a river macrobenthic community by a combined chemical, ecological and genetic approach. *Science of the Total Environment*, 538, 654-663.
31. Sheng, N., Pan, Y., Guo, Y., Sun, Y., & Dai, J. (2018). Hepatotoxic effects of hexafluoropropylene oxide trimer acid (HFPO-TA), a novel perfluorooctanoic acid (PFOA) alternative, on mice. *Environmental Science & Technology*, 52(14), 8005-8015.
32. Sigmund, G., Venier, M., Ågerstrand, M., Cousins, I. T., DeWitt, J., Diamond, M. L., & Wang, Z. (2025). Scientists' Statement on the Chemical Definition of PFASs. *Environmental Science & Technology Letter*, 12, 1104-1106.
33. Tomy, G. T., Pleskach, K., Ferguson, S. H., Hare, J., Stern, G., MacInnis, G., & Loseto, L. (2009). Trophodynamics of some PFCs and BFRs in a western Canadian Arctic marine food web. *Environmental Science & Technology*, 43(11), 4076-4081.
34. United Nations Environment Programme. 2019. The new POPs under the Stockholm Convention. Secretariat of the Stockholm Convention, Geneva, Switzerland. Available from: <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs>.
35. US Environmental Protection Agency. 2020. EPA's per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) action plan. EPA 823R18004. Washington, DC. Available from: <http://www.epa.gov/pfas>.
36. Wang, Z., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2013). Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs), perfluoroalkane sulfonic acids (PFSAAs) and their potential precursors. *Environment international*, 60, 242-248.
37. Wang, Z., DeWitt, J. C., Higgins, C. P., & Cousins, I. T. (2017). A never-ending story of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)? *Environmental Science & Technology*, 51, 2508-2518.
38. Zhu, H., & Kannan, K. (2019). Distribution and partitioning of perfluoroalkyl carboxylic acids in surface soil, plants, and earthworms at a contaminated site. *Science of the Total Environment*, 647, 954-961.

PFAS e sistema endocrino: un equilibrio compromesso

Alessandra D'Arelli*, **Luca Ghelli****, **Agnese Graziosi*****,
Gloria Melzi****, **Giorgio Repossi*******, **Melania Maria Serafini******

* Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Trieste

** Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie, Università di Bologna, Bologna

*** Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli studi di Milano, Milano

**** Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti",
Università degli Studi di Milano, Milano

***** Sorbonne Université, CRNS, Inserm, Développement Adaptation et Vieillesse, Dev2A,
F-75005 Paris, France

Tutti gli autori fanno parte del comitato di coordinamento del gruppo SITOX Giovani.

Il sistema endocrino è un complesso *network* di ghiandole e tessuti che producono e secernono ormoni, molecole indispensabili per la regolazione di numerosi processi fisiologici, come crescita, metabolismo, riproduzione e funzionamento del sistema nervoso. Gli ormoni circolano attraverso il sangue per coordinare l'attività di organi e tessuti anche distanti, garantendo il mantenimento dell'omeostasi dell'organismo. Il controllo dell'attività ormonale avviene a livello di ipotalamo ed ipofisi che regolano la produzione ormonale periferica in risposta a stimoli interni ed esterni, trasmettendo segnali precisi alle ghiandole endocrine, attraverso un sistema di *feedback*. Quando questo delicato equilibrio viene alterato, anche lievemente, possono insorgere disfunzioni significative, con ripercussioni sulla fertilità, sullo sviluppo, sulla funzione tiroidea, sulla salute metabolica e neurologica.

Gli interferenti endocrini sono sostanze

o miscele esogene capaci di alterare le funzioni del sistema endocrino. Essi possono mimare o bloccare l'azione degli ormoni endogeni, interagendo con i loro recettori oppure esercitare un'azione sull'asse endocrino, alternandone la sintesi (steroidogenesi), la secrezione, il trasporto, il metabolismo o l'eliminazione. Tra le sostanze classificate come interferenti endocrini, i PFAS (composti per- e polifluoroalchilici) si sono affermati come una delle classi più studiate negli ultimi anni a causa della loro persistenza ambientale, della capacità di bioaccumulo e di biomagnificazione e della diffusione ormai globale in molti prodotti di uso comune, come padelle antiaderenti, imballaggi alimentari, tessuti impermeabili, cosmetici, schiume antincendio e vernici. Numerosi studi epidemiologici e sperimentali hanno dimostrato che l'esposizione cronica a PFAS può alterare il sistema endocrino, influenzando la regolazione ormonale centrale e periferica.

I PFAS possiedono caratteristiche strutturali che facilitano l'interferenza con il sistema endocrino. Dal punto di vista molecolare, modulano recettori nucleari come PPAR α/γ (recettori attivati da proliferatori perossisomiali), ER (recettori degli estrogeni), AR (recettori degli androgeni), GR (recettori dei glucocorticoidi) e TR (recettori degli ormoni tiroidei). Inoltre, alterano vie intracellulari cruciali come MAPK, AKT ed ERK, oltre a influire sulla metilazione del DNA e sull'espressione di microRNA regolatori mostrando anche effetti epigenetici. L'azione combinata di questi meccanismi coinvolge più assi endocrini e contribuisce alla varietà e complessità degli effetti osservati.

Diversi studi hanno dimostrato che alcuni PFAS, come PFOA e PFOS, riescono a superare la barriera emato-encefalica e ad accumularsi nel cervello. Questo dipende dalle loro proprietà chimico-fisiche, in particolare dalla lipofilia e dalla capacità di interagire con le membrane cellulari.

Una volta raggiunto il sistema nervoso centrale, i PFAS possono indurre alterazioni neurotrasmettitoriali. Infatti, l'esposizione a queste sostanze è stata collegata a modulazione del sistema dopaminergico, glutammatergico e GABAergico, con ripercussioni sulla risposta allo stress, sul comportamento e sull'omeostasi energetica. Inoltre, alcuni PFAS mostrano effetti neurotossici diretti mediati da stress ossidativo, neuroinfiammazione e disfunzione mitocondriale; tali processi possono compromettere la plasticità sinaptica, la mielinizzazione, la maturazione neuronale e il controllo centrale della regolazione metabolica e riproduttiva. Complessivamente, questi meccanismi collegano strettamente la neurotossicità dei PFAS alla disfunzione endocrina, con potenziali conseguenze durature soprattutto quando l'esposizione avviene

durante fasi critiche dello sviluppo.

Sempre a livello del sistema nervoso centrale, i PFAS producono effetti neuroendocrini e gli effetti sistemici si manifestano attraverso l'alterazione della regolazione degli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi e ipotalamo-ipofisi-tiroide. L'esposizione a PFAS può avere effetti che coinvolgono sia la funzione riproduttiva sia l'equilibrio tiroideo. Studi sperimentali indicano che l'esposizione ai PFAS può alterare l'attività di nuclei ipotalamici chiave, con modifiche nell'espressione di neuropeptidi come l'ormone di rilascio della tireotropina (TRH), l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH), e l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH).

Le alterazioni indotte dai PFAS sugli assi ipotalamo-ipofisi-gonadi si riflettono sulla salute riproduttiva, con conseguenze che interessano sia gli uomini sia le donne. Negli uomini, si sono osservati una riduzione della produzione di testosterone, alterazioni dei parametri spermatici (numerosità, motilità e morfologia), un aumento dei danni al DNA spermatico e danni alle membrane spermatiche, possibilmente dovuti a un aumento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno. È stata anche osservata una disfunzione mitocondriale nelle cellule germinali, con conseguente riduzione della disponibilità di ATP, elemento fondamentale per la fertilizzazione e per le prime fasi dello sviluppo embrionale. Questi meccanismi forniscono una spiegazione biologica dei risultati clinici osservati, sottolineando la complessità dell'interferenza esercitata dai PFAS e, in generale, dagli interferenti endocrini sulla salute riproduttiva.

Dal punto di vista della fisiologia riproduttiva femminile, i PFAS interferiscono con la maturazione ovocitaria: livelli elevati misurati nel fluido follicolare sono stati associati a un numero

ridotto di ovociti maturi e fecondati, nonché a una qualità embrionale inferiore nelle donne sottoposte a fecondazione *in vitro*. Livelli elevati di specifici composti come PFOA, PFOS e PFHxS sono stati associati anche a un rischio maggiore di insufficienza ovarica precoce e ad un'età di menopausa anticipata. Dal punto di vista clinico ed epidemiologico, l'esposizione ai PFAS è stata associata ad alterazioni del ciclo mestruale, con cicli più lunghi o irregolari e in alcuni casi, è stato riportato anche un ritardo nell'età del menarca, indicando un possibile impatto sulle prime fasi dello sviluppo riproduttivo. Anche la steroidogenesi risulta modificata a causa dell'alterazione dell'espressione della proteina StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) con conseguente riduzione della produzione di ormoni sessuali e l'aumento dello stress ossidativo nelle cellule germinali. Infine, le modificazioni epigenetiche indotte da PFAS, incluse variazioni della metilazione del DNA e la disregolazione di microRNA ovarici, contribuiscono a effetti persistenti e potenzialmente transgenerazionali.

I PFAS possono attraversare anche la barriera placentare, esponendo potenzialmente il feto a queste sostanze. Allo stesso tempo la placenta può essere anche un bersaglio diretto. Il meccanismo di interferenza endocrina a questo livello riguarda la steroidogenesi placentare, il trasporto di ormoni e nutrienti e l'espressione di recettori cruciali per il dialogo materno-fetale. Evidenze recenti indicano che i PFAS possono compromettere la funzione placentare attraverso l'attivazione dei recettori PPAR α/γ , recettori nucleari coinvolti nella regolazione di processi come la placentazione e le risposte ossidative e infiammatorie. L'esposizione ai PFAS in utero durante la gravidanza è stata associata a un aumento dell'incidenza di diabete gestazionale e preeclampsia ed

è correlata a esiti avversi quali riduzione delle dimensioni alla nascita e alterazioni della funzione tiroidea neonatale. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono effetti sul neurosviluppo, inclusi ritardi nell'acquisizione del linguaggio, mentre studi più recenti indicano un possibile incremento del rischio di obesità infantile in seguito all'esposizione prenatale ai PFAS.

L'aumento del rischio di obesità infantile collegato all'esposizione prenatale ai PFAS suggerisce un impatto anche sul metabolismo. Diversi studi mostrano che queste sostanze possono contribuire all'insorgenza di disturbi metabolici, interferendo con i meccanismi endocrini che regolano insulina, metabolismo lipidico e bilancio energetico. L'esposizione a PFAS è stata associata a ridotta sensibilità insulinica, alterazioni dei lipidi circolanti e maggiore predisposizione all'obesità, soprattutto quando avviene nelle prime fasi della vita. La modulazione anomala dei recettori PPAR α/γ , già citati in precedenza, in aggiunta a quella delle adipochine (adiponectina, leptina) contribuisce alla disfunzione del controllo energetico e del metabolismo glucidico.

Infine, l'interferenza con il recettore dei glucocorticoidi e con la sintesi dei mineralcorticoidi indica un coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con alterazioni nella risposta allo stress e nel bilancio idro-elettrolitico. Oltre alla sfera neurologica, riproduttiva e metabolica, la disregolazione degli assi neuroendocrini coinvolge anche la funzione tiroidea. Questo introduce un ulteriore livello di complessità, poiché gli ormoni tiroidei sono a loro volta fondamentali per il metabolismo, lo sviluppo neuro-cognitivo e la salute materno-fetale. Gli studi tossicologici hanno individuato due meccanismi primari: l'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide e la competizione dei PFAS con la tiroxina (T4) per il legame alla transtiretina (TTR), una delle principali

proteine umane deputate al trasporto degli ormoni tiroidei. L'interferenza con l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide porta ad una diminuzione dei livelli sierici ormonali, mentre la riduzione del legame di T4 alla TTR comporta una diminuzione della quota disponibile per i tessuti. La tabella seguente riassume le principali associazioni PFAS-ormoni tiroidei suddivise per gruppi di popolazione.

Sottopopolazione	Ormone	PFAS
Donne in gravidanza	TSH	PFDA, PFUA, PFHpA
	FT4	PFOS, PFBS
	FT3	PFOS, PFHxS, PFHpS
	T4	PFOS, PFOA, PFHxS, PFHpS, PFDoA
Adulti	TSH	PFUA, PFTrDA
	FT3	PFOS, PFHpS
	T3	PFOS
	T4	PFDoA
Bambini (età prescolare)	TSH	PFAS vari
	FT4	PFAS vari
	T3	PFAS vari
Adolescenti (maschi)	TSH	PFAS vari

È importante sottolineare che gli interferenti endocrini, come i PFAS, non rispettano necessariamente una classica curva dose-risposta monotona: anche esposizioni a dosi molto basse possono indurre effetti significativi, talvolta diversi da quelli osservati a dosi più elevate. Inoltre, considerando il contesto dell'esposoma, ovvero l'esposizione continua e prolungata della popolazione a una macromiscela ambientale di sostanze a basse concentrazioni, tra cui i PFAS, ma anche altri interferenti endocrini, l'impatto complessivo che le singole sostanze esercitano potrebbe essere amplificato da effetti additivi o sinergici.

In conclusione, l'esposizione ai PFAS, soprattutto durante fasi critiche dello sviluppo come gravidanza, allattamento, infanzia e adolescenza, può compromettere l'omeostasi ormonale. Diversi meccanismi,

anche in combinazione, possono disturbare il delicato equilibrio del sistema endocrino, con possibili conseguenze a livello riproduttivo, metabolico e cerebrale sia durante lo sviluppo che nella vita adulta.

Bibliografia:

- Berntsen HF, Bjørklund CG, Strandabø R, Haug TM, Moldes-Anaya A, Fuentes-Lazaro J, Verhaegen S, Paulsen RE, Tasker RA, Ropstad E. PFOS-induced excitotoxicity is dependent on Ca²⁺ influx via NMDA receptors in rat cerebellar granule neurons. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2018 Oct 15; 357:19-32. doi:10.1016/j.taap.2018.08.015. Epub 2018 Aug 23.
- Butruille L, Jubin P, Martin E, Aigrot MS, Lhomme M, Fini JB, Demeneix B, Stankoff B, Lubetzki C, Zalc B, Remaud S. Deleterious functional consequences of perfluoroalkyl substances accumulation into the myelin sheath. *Environ Int*. 2023 Oct; 180:108211. doi: 10.1016/j.envint.2023.108211. Epub 2023 Sep 20.
- Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 19; 11:612320. doi: 10.3389/fendo.2020.612320. PMID: 33542707.
- Coperchini F, Teliti M, Greco A, Croce L, Rotondi M. Per-polyfluoroalkyl substances (PFAS) as thyroid disruptors: is there evidence for

- multi-transgenerational effects? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024 Jul;19(4):307-315. doi: 10.1080/17446651.2024.2351885. Epub 2024 May 19. PMID: 38764236.
5. Di Nisio A., Corsini C., Foresta C. Environmental Impact on the Hypothalamus-Pituitary-Testis Axis. In: Pivonello R., Diamanti-Kandarakis E., editors. *Environmental Endocrinology and Endocrine Disruptors*. Springer International Publishing; Cham, Switzerland: 2022. pp. 1-32.
 6. Di Nisio A, Pannella M, Vogiatzis S, Sut S, Dall'Acqua S, Rocca MS, Antonini A, Porzionato A, De Caro R, Bortolozzi M, Toni L, Foresta C. Impairment of human dopaminergic neurons at different developmental stages by perfluorooctanoic acid (PFOA) and differential human brain areas accumulation of perfluoroalkyl chemicals. *Environ Int.* 2022 Jan; 158:106982. doi: 10.1016/j.envint.2021.106982. Epub 2021 Nov 12.
 7. Ding N, Harlow SD, Randolph JF Jr, Loch-Caruso R, Park SK. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and their effects on the ovary. *Hum Reprod Update.* 2020 Sep 1;26(5):724-752. doi: 10.1093/humupd/dmaa018. PMID: 32476019; PMCID: PMC7456353.
 8. Du G, Hu J, Huang Z, Yu M, Lu C, Wang X, Wu D. Neonatal and juvenile exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS): Advance puberty onset and kisspeptin system disturbance in female rats. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019 Jan 15; 167:412-421. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.10.025. Epub 2018 Oct 24.
 9. La Merrill, M.A., Vandenberg, L.N., Smith, M.T. et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol* 2020, 16: 45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.
 10. Mora AM, Oken E, Rifas-Shiman SL, Webster TF, Gillman MW, Calafat AM, Ye X, Sagiv SK. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Adiposity in Early and Mid-Childhood. *Environ Health Perspect.* 2017 Mar;125(3):467-473. doi: 10.1289/EHP246.
 11. Salgado R, López-Doval S, Pereiro N, Lafuente A. Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions. *Toxicol Lett.* 2016 Jan 5; 240(1):226-35. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.10.023. Epub 2015 Oct 31.
 12. Takacs ML, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci.* 2007 Jan;95(1):108-17. doi: 10.1093/toxsci/kfl135. Epub 2006 Oct 17.
 13. Tzouma Z, Dourou P, Diamanti A, Harizopoulou V, Papalexis P, Karampas G, Liepinaitienė A, Dédelé A, Sarantaki A. Associations Between Endocrine-Disrupting Chemical Exposure and Fertility Outcomes: A Decade of Human Epidemiological Evidence. *Life (Basel).* 2025 Jun 21;15(7):993. doi: 10.3390/life15070993. PMID: 40724496; PMCID: PMC12299029.
 14. Wikström S, Lindh CH, Shu H, Bornehag CG. Early pregnancy serum levels of perfluoroalkyl substances and risk of preeclampsia in Swedish women. *Sci Rep.* 2019 Jun 24;9(1):9179. doi: 10.1038/s41598-019-45483-7.
 15. World Health Organization. *State of the science of endocrine disrupting chemicals.* 2012.
 16. Zamkowska D, Karwacka A, Jurewicz J, Radwan M. Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological evidence. *Int J Occup Med Environ Health.* 2018 Jul 4; 31(4):377-414. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01195. Epub 2018 May 11.
 17. Zhang Q, Liu W, Zhao H, Zhang Z, Qin H, Luo F, Niu Q. Developmental perfluorooctane sulfonate exposure inhibits long-term potentiation by affecting AMPA receptor trafficking. *Toxicology.* 2019 Jan 15; 412:55-62. doi: 10.1016/j.tox.2018.11.015. Epub 2018 Nov 30.
 18. Xiushuai Du, Yitian Wu, Gonghua Tao, Jun Xu, Zhiyuan Du, Minjuan Wu, Tianmin Gu, Jiasheng Xiong, Shuo Xiao, Xiao Wei, Yuanyuan Ruan, Ping Xiao, Ling Zhang, Weiwei Zheng. Association between PFAS exposure and thyroid health: A systematic review and meta-analysis for adolescents, pregnant women, adults and toxicological evidence. *Science of The Total Environment.* Volume 953. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.175958>.

Immunotossicità da PFAS: biomarcatori e meccanismi molecolari

Martina Iulini

Università degli Studi di Milano, Milano

IMMUNOTOSSICITÀ DA PFAS: BIOMARCATORI E MECCANISMI MOLECOLARI

L'immunotossicità indotta dai PFAS rappresenta attualmente uno degli *endpoint* più rilevanti, sensibili e ampiamente documentati nelle valutazioni del rischio associate a questa vasta classe di sostanze. Le evidenze epidemiologiche e sperimentali che mostrano una chiara associazione tra esposizione a PFAS e ridotta risposta anticorpale ai vaccini, insieme all'aumento della suscettibilità alle infezioni, sono talmente robuste da costituire la base dei valori guida stabiliti dalle principali agenzie regolatorie internazionali. L'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) ha identificato la diminuzione della risposta anticorpale nei bambini come l'*endpoint* critico per derivare la dose tollerabile settimanale (*Tolerable Weekly Intake* - TWI) per PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA, sottolineando che tali effetti immunitari si verificano a livelli di esposizione bassi e ampiamente diffusi nella popolazione europea (EFSA, 2020). Allo stesso modo, l'*Environmental*

Protection Agency (EPA) statunitense ha basato l'impostazione dei nuovi livelli di allerta sanitaria (*Health Advisory Levels* - HALs) per PFOS e PFOA principalmente sull'immunotossicità, in particolare sulla riduzione dei titoli anticorpali, riconosciuta come l'effetto più sensibile e di maggiore rilevanza per la salute pubblica (EPA, 2022). L'impatto dei PFAS sul sistema immunitario umano si manifesta attraverso meccanismi complessi e articolati che includono interazioni dirette con le cellule immunitarie e modulazioni persistenti delle vie di segnalazione responsabili delle risposte infiammatorie e adattative. A ciò si aggiungono interferenze nello sviluppo e nell'architettura degli organi linfoidei, insieme ad alterazioni profonde della memoria immunitaria, sia adattativa sia innata, attraverso programmi epigenetici e metabolici di *trained immunity*. L'insieme di questi effetti conferisce ai PFAS un ruolo peculiare di immunotossici sistemici, capaci di indebolire la risposta vaccinale e

di aumentare la suscettibilità alle infezioni respiratorie e virali, alterando in modo significativo l'omeostasi immunitaria.

L'evidenza epidemiologica più solida riguarda la compromissione della risposta anticorpale ai vaccini in seguito all'esposizione, soprattutto prenatale e infantile, a PFOS, PFOA e altri PFAS a catena lunga. Nella coorte dei bambini delle Isole Faroe sono stati osservati per la prima volta segnali di un'associazione inversa tra livelli sierici di PFAS e risposta vaccinale. Studi successivi hanno confermato che concentrazioni più elevate di PFOS e PFOA nei bambini di cinque anni si correlano a una riduzione significativa dei titoli anticorpali contro difterite e tetano, spesso al di sotto delle soglie considerate protettive dalle autorità sanitarie. Questi risultati sono stati replicati in diverse popolazioni, dimostrando che l'effetto immunotossico non è limitato a contesti di esposizione eccezionali, ma si manifesta anche a livelli relativamente bassi. In una coorte norvegese, l'esposizione prenatale ai PFAS è stata associata ad alterazioni delle risposte anticorpali nei primi anni di vita, e livelli più elevati di PFOA nei bambini di un anno risultavano correlati a una minore risposta ai vaccini di routine, evidenziando la persistenza delle alterazioni immunitarie. Analoghe associazioni sono state documentate anche in Paesi con minori risorse sanitarie, come la Guinea-Bissau, confermando la natura globale del fenomeno. Nel complesso, queste osservazioni convergono nell'identificare la risposta anticorpale post-vaccinale come uno degli indicatori più sensibili e biologicamente rilevanti di una competenza immunitaria compromessa.

Le evidenze epidemiologiche trovano un forte supporto nei dati sperimentali *in vivo* e *in vitro*, che consentono di stabilire un nesso causale tra esposizione ai PFAS e immunosoppressione. Studi condotti

in modelli murini hanno dimostrato che l'esposizione a PFOA o PFOS determina una soppressione dose-dipendente della risposta anticorpale T-dipendente, con riduzione significativa dei livelli di immunoglobuline di tipo M e G in seguito a immunizzazione con antigeni classici. Questa soppressione è accompagnata da alterazioni delle popolazioni linfocitarie B e T, da una compromissione della cooperazione tra di esse e da modificazioni strutturali della milza, indicando un'interferenza diretta con i meccanismi cellulari alla base della risposta adattativa. Inoltre, l'esposizione perinatale a PFOS è associata a una riduzione dei titoli anticorpali post-immunizzazione e a una maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie in modelli murini, rafforzando la connessione tra immunosoppressione e *outcome* clinicamente rilevanti. Ulteriori conferme derivano da modelli di infezione virale: è stato dimostrato che PFOS compromette in modo significativo la risposta immunitaria in topi infettati con virus influenzale A, determinando un aumento della mortalità, una *clearance* virale ritardata e una riduzione dell'attività delle cellule NK e delle cellule T citotossiche. Questi risultati mostrano che la soppressione della risposta immune indotta dai PFAS ha conseguenze funzionali dirette sulla capacità dell'organismo di contrastare patogeni respiratori, fornendo una base meccanicistica per interpretare l'aumento di infezioni osservato negli studi epidemiologici pediatrici.

I modelli *in vitro* hanno contribuito a chiarire in modo significativo i meccanismi cellulari alla base degli effetti immunotossici dei PFAS. L'esposizione di cellule B a PFOS o PFOA ha comportato una riduzione della proliferazione, della differenziazione in plasmacellule e della secrezione di immunoglobuline, anche in presenza di stimolazione antigenica controllata. Parallelamente, i PFAS compromettono

la funzionalità delle cellule dendritiche e dei macrofagi, diminuendo la capacità di presentare l'antigene e di produrre citochine fondamentali per l'attivazione coordinata delle cellule T e B. La coerenza tra le evidenze epidemiologiche e quelle sperimentali è stata recentemente analizzata anche in ambito regolatorio. In un progetto sostenuto da EFSA, i dati provenienti da studi sull'uomo sono stati integrati con simulazioni basate su sistemi *in silico* e modelli *in vitro*. Questa valutazione ha portato a concludere che la riduzione della produzione anticorpale rappresenta l'*endpoint* immunotossicologico più sensibile per l'esposizione a PFOS, PFOA, PFHxS e PFNA. Tuttavia, è emerso che anche altre funzioni immunitarie risultano compromesse, confermando la natura sistemica dell'impatto dei PFAS sul sistema immunitario.

Accanto agli effetti sulla risposta vaccinale, infatti, numerosi studi epidemiologici indicano che l'esposizione prenatale ai PFAS è associata a un aumento del rischio di infezioni durante l'infanzia, in particolare infezioni respiratorie più frequenti, severe e ricorrenti. Anche in questo caso, i dati sperimentali suggeriscono che tali effetti riflettano una compromissione integrata dell'immunità innata e adattativa, piuttosto che un deficit isolato di un singolo comparto immunitario.

Nonostante gli effetti immunosoppressori dei PFAS più studiati, come PFOS e PFOA, siano ad oggi ben documentati sia in ambito epidemiologico che sperimentale, la natura del meccanismo d'azione alla base di tale soppressione resta ancora incerta. Infatti non è stato identificato un meccanismo unificante: i PFAS sembrano agire su più livelli, interferendo con le cellule B e T, i macrofagi, le vie di segnalazione intracellulari e il metabolismo lipidico. Inoltre, la variabilità tra i diversi composti rende difficile selezionare un meccanismo

chiave per tutti: alcuni PFAS attivano i recettori nucleari PPAR α , altri modulano il recettore dei glucocorticoidi (GR), altri ancora inducono stress ossidativo. Ad oggi, i meccanismi più consolidati riguardano l'alterazione delle vie di segnalazione immunitaria (NF- κ B, MAPK), l'attivazione di PPAR α , la generazione di specie reattive dell'ossigeno e l'interferenza con l'asse ormonale, che insieme delineano un quadro complesso e multifattoriale dell'immunotossicità da PFAS.

Il sistema immunitario innato rappresenta uno dei bersagli molecolari dei PFAS. I macrofagi, che orchestrano fagocitosi, presentazione dell'antigene e regolazione delle risposte infiammatorie, risultano particolarmente sensibili. Diversi PFAS possono comprometterne la funzione, riducendo la capacità fagocitaria e alterando la produzione di citochine chiave. Un punto critico è la modulazione dei *Toll-like receptor* (TLR); infatti, la segnalazione TLR/MyD88, fondamentale per l'attivazione dell'immunità innata, può venire sia iperattivata sia desensibilizzata in seguito all'esposizione ai PFAS. In alcuni modelli, PFOS ha indotto un'attivazione eccessiva della via TLR4/MyD88/NF- κ B con aumento di citochine proinfiammatorie, mentre in esposizioni croniche a basse dosi si è osservata una riduzione della risposta TLR-dipendente. Questa dualità riflette l'interferenza dei PFAS con i processi metabolici che sostengono la plasticità dei macrofagi e si collega al concetto di "*trained immunity*" alterata, ovvero una memoria funzionale anomala impressa alle cellule mieloidi generata da modificazioni epigenetiche e metaboliche avvenute in seguito all'esposizione a questa classe di sostanze.

Tra i meccanismi più rilevanti, l'attivazione dei recettori nucleari PPAR riveste un ruolo centrale. PFOS, PFOA e altri PFAS attivano soprattutto PPAR α , influenzando il

metabolismo lipidico e l'espressione di geni infiammatori. PPAR α regola l'ossidazione degli acidi grassi e la risoluzione dell'infiammazione; la sua iperattivazione può alterare l'equilibrio tra fase proinfiammatoria e ritorno all'omeostasi. Inoltre, PPAR α interagisce con NF- κ B tramite meccanismi di transrepressione, modulando la risposta infiammatoria e contribuendo a immunosoppressione cronica. L'interferenza con i percorsi lipidici intracellulari modifica anche la struttura delle membrane e dei microdomini lipidici, influenzando direttamente la soglia di attivazione delle cellule immunitarie.

Un ulteriore asse meccanicistico chiave è lo stress ossidativo. PFOA, PFOS e altri PFAS sono in grado di indurre un aumento di specie reattive dell'ossigeno (ROS), con danno mitocondriale, alterazione degli enzimi antiossidanti e attivazione di vie di morte cellulare. Le cellule immunitarie sono particolarmente vulnerabili: nei linfociti umani PFOS ha provocato depolarizzazione del potenziale mitocondriale, perossidazione lipidica e attivazione delle caspasi. Effetti simili sono stati osservati in altri tipi cellulari e con PFAS diversi, con intensità crescente in relazione alla lunghezza della catena perfluoroalchilica. L'aumento di ROS e la compromissione delle difese antiossidanti contribuiscono sia alla ridotta produzione di anticorpi, sia a uno stato infiammatorio cronico di basso grado, con possibile coinvolgimento dell'inflammasoma.

I PFAS, agendo come interferenti endocrini, possono interferire anche con il recettore dei glucocorticoidi (GR), che regola fisiologicamente la risposta allo stress e l'immunità. Alcuni studi hanno mostrato che PFOS e PFOA alterano l'espressione del GR e ne riducono la funzionalità, con conseguente peggioramento della regolazione infiammatoria. Tuttavia, in alcuni modelli

la soppressione della risposta anticorpale indotta dai PFAS non è risultata dipendere direttamente dal recettore, suggerendo che esso possa modulare, ma non sempre mediare, l'immunosoppressione. In sintesi, l'interferenza con il GR rappresenta un meccanismo aggiuntivo, ma non univoco, che si integra con gli altri *pathway* immunitari.

Oltre agli effetti funzionali, l'esposizione ai PFAS induce modificazioni strutturali negli organi linfoidi. Nei modelli murini sono stati descritti atrofia del timo, riduzione delle cellule T *naive*, diminuzione del peso della milza, alterazioni dei follicoli linfoidi e ipocellularità del midollo osseo. Questi effetti indicano un'interferenza con la linfopoiesi e con la capacità di generare nuove cellule immunitarie.

Dal punto di vista dei biomarcatori, la misurazione dei PFAS nel siero rappresenta oggi lo strumento principale per valutare l'esposizione, grazie alla lunga emivita e alla stabilità delle concentrazioni plasmatiche. Tuttavia, negli ultimi anni l'attenzione della ricerca si è progressivamente spostata verso i biomarcatori di effetto, che consentono di caratterizzare in modo più diretto l'impatto dei PFAS sul sistema immunitario. Tra questi, la risposta anticorpale post-vaccinale rappresenta uno dei parametri più robusti, standardizzati e clinicamente rilevanti, poiché diversi studi hanno dimostrato una riduzione significativa dei titoli anticorpali in soggetti esposti, con implicazioni dirette sull'efficacia vaccinale e sulla protezione immunitaria a lungo termine. Accanto alla risposta anticorpale, la quantificazione delle citochine plasmatiche (in particolare IL-6, TNF- α e IFN- γ) e l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie (cellule T CD4+, CD8+ e cellule B) offrono ulteriori informazioni sulla natura delle alterazioni immunitarie indotte dai PFAS, evidenziando spesso una riduzione della

funzionalità effettrice e una modulazione delle vie infiammatorie. Parallelamente, le modifiche epigenetiche e metaboliche, comprendenti modificazioni della metilazione del DNA, variazioni degli istoni e profili di microRNA, si stanno affermando come biomarcatori sensibili e precoci, capaci di rilevare alterazioni persistenti della regolazione immunitaria anche in popolazioni pediatriche e neonatali. Infine, i parametri clinici, come la frequenza e la severità delle infezioni respiratorie e virali, costituiscono indicatori complementari che confermano la rilevanza biologica dei biomarcatori immunologici e ne rafforzano la validità traslazionale. L'integrazione di biomarcatori di esposizione (concentrazioni sieriche), di effetto (risposta anticorpale, profili citochinici, sottopopolazioni linfocitarie, firme epigenetiche) e di *outcome* clinico (infezioni ricorrenti) consente una valutazione più completa e multidimensionale del rischio immunitario associato ai PFAS, delineando un quadro coerente della loro azione come immunotossici sistemici.

References

1. Abraham, K., Mielke, H., Fromme, H., Völkel, W., Menzel, J., Peiser, M., Zepp, F., Willich, S. N., & Weikert, C. (2020). Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Archives of toxicology*, 94(6), 2131-2147. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02715-4>.
2. Antoniou, E., Colnot, T., Zeegers, M., & Dekant, W. (2022). Immunomodulation and exposure to per- and polyfluoroalkyl substances: an overview of the current evidence from animal and human studies. *Archives of Toxicology*, 96(8), 2261-2285. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03303-4>.
3. Corsini E, Iulini M, Galbiati V, Maddalon A, Pappalardo F, Russo G, Hoogenboom R, Beekmann K, Janssen A, Louise J, Fragki S and Paini A, 2024. EFSA Project on the use of NAMs to explore the immunotoxicity of PFAS. EFSA supporting publication 2024: 21(8): EN-8926 146 pp. <https://doi:10.2903/sp.efsa.2024.EN-8926>.
4. Dalsager, L., Christensen, N., Husby, S., Kyhl, H., Nielsen, F., Høst, A., Grandjean, P., & Jensen, T. K. (2016). Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort. *Environment international*, 96, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.08.026>.
5. Dewitt, J. C., Copeland, C. B., Strynar, M. J., & Luebke, R. W. (2008). Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environmental health perspectives*, 116(5), 644-650. <https://doi.org/10.1289/ehp.10896>.
6. DeWitt, J. C., Shnyra, A., Badr, M. Z., Loveless, S. E., Hoban, D., Frame, S. R., Cunard, R., Anderson, S. E., Meade, B. J., Peden-Adams, M. M., Luebke, R. W., & Luster, M. I. (2009). Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Critical reviews in toxicology*, 39(1), 76-94. <https://doi.org/10.1080/10408440802209804>.
7. DeWitt, J. C., Peden-Adams, M. M., Keller, J. M., & Germolec, D. R. (2012). Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicologic pathology*, 40(2), 300-311. <https://doi.org/10.1177/0192623311428473>.
8. Dong, G. H., Zhang, Y. H., Zheng, L., Liu, W., Jin, Y. H., & He, Q. C. (2009). Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Archives of toxicology*, 83(9), 805-815. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0424-0>.
9. Dong, G. H., Tung, K. Y., Tsai, C. H., Liu, M. M., Wang, D., Liu, W., Jin, Y. H., Hsieh, W. S., Lee, Y. L., & Chen, P. C. (2013). Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environmental health perspectives*, 121(4), 507-513. <https://doi.org/10.1289/ehp.1205351>.
10. Ehrlich, V., Bil, W., Vandebriel, R., Granum, B., Luijten, M., Lindeman, B., Grandjean, P., Kaiser, A. M., Hauenberger, I., Hartmann, C., Gundacker, C., & Uhl, M. (2023). Consideration of pathways for immunotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environmental health: a global access science source*, 22(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00958-5>.
11. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., Del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. R., Leblanc, J. C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vleminckx, C., Wallace, H., Barregård, L., Ceccatelli, S., Cravedi, J. P., Schwerdtle, T. (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl

- substances in food. *EFSA journal. European Food Safety Authority*, 18(9), e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>.
12. Grandjean, P., Andersen, E. W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbak, K. R., Weihe, P., & Heilmann, C. (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA*, 307(4). <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>.
 13. Grandjean, P., Timmermann, C. A. G., Kruse, M., Nielsen, F., Vinholt, P. J., Boding, L., Heilmann, C., & Mølbak, K. (2020). Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 2020.10.22.20217562. <https://doi.org/10.1101/2020.10.22.20217562>.
 14. Granum, B., Haug, L. S., Namork, E., Stølevik, S. B., Thomsen, C., Aaberge, I. S., van Loveren, H., Løvik, M., & Nygaard, U. C. (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *Journal of immunotoxicology*, 10(4), 373-379. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2012.755580>.
 15. Iulini, M., Bettinsoli, V., Maddalon, A., Galbiati, V., Janssen, A. W. F., Beekmann, K., Russo, G., Pappalardo, F., Fragki, S., Paini, A., & Corsini, E. (2025a). In vitro approaches to investigate the effect of chemicals on antibody production: the case study of PFASs. *Archives of toxicology*, 99(5), 2075-2086. <https://doi.org/10.1007/s00204-025-03993-6>.
 16. Peden-Adams, M. M., Keller, J. M., Eudaly, J. G., Berger, J., Gilkeson, G. S., & Keil, D. E. (2008). Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicological Sciences*, 104(1), 144-154. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn059>.
 17. Qiu, J., Huo, X., Dai, Y., Huang, Y., & Xu, X. (2025). Potential effects of PFAS exposure on trained immunity: From mechanisms to health risks. *Ecotoxicology and environmental safety*, 302, 118757. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.118757>.
 18. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). (2022). Interim updated drinking water health advisories for PFOA and PFOS. U.S. EPA. <https://www.epa.gov/sdwa/historical-pfoa-and-pfos-health-effects-science-documents>.
 19. Timmermann, C. A., Budtz-Jørgensen, E., Jensen, T. K., Osuna, C. E., Petersen, M. S., Steuerwald, U., Nielsen, F., Poulsen, L. K., Weihe, P., & Grandjean, P. (2017). Association between perfluoroalkyl substance exposure and asthma and allergic disease in children as modified by MMR vaccination. *Journal of immunotoxicology*, 14(1), 39-49. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1254306>.
 20. Timmermann, C. A. G., Jensen, K. J., Nielsen, F., Budtz-Jørgensen, E., van der Klis, F., Benn, C. S., Grandjean, P., & Fisker, A. B. (2020). Serum Perfluoroalkyl Substances, Vaccine Responses, and Morbidity in a Cohort of Guinea-Bissau Children. *Environmental health perspectives*, 128(8), 87002. <https://doi.org/10.1289/EHP6517>.
 21. Wang, Z., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbühler, K. (2013). Fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCA), perfluoroalkane sulfonic acids (PFSA) and their potential precursors. *Environment international*, 60, 242-248. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.08.021>.
 22. Wang, Z., Shi, R., Ding, G., Yao, Q., Pan, C., Gao, Y., & Tian, Y. (2022). Association between maternal serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute infectious diseases in infancy. *Chemosphere*, 289, 133235. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133235>.
 23. Wang, Z., DeWitt, J. C., Higgins, C. P., & Cousins, I. T. (2017). A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environmental science & technology*, 51(5), 2508-2518. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b04806>.
 24. Wang, C., Magnuson, J. T., Zheng, C., & Qiu, W. (2025). Incidence of pollution, bioaccumulation, biomagnification, and toxic effects of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in aquatic ecosystems: A review. *Aquatic toxicology (Amsterdam, Netherlands)*, 286, 107469. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2025.107469>.

Sostituzione/riduzione nella produzione ed utilizzo dei PFAS in chiave prospettica: valutazione dei polimeri fluorurati nel contesto del loro ciclo di vita

Gianfranco Brambilla

Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento Alimentazione, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria, Reparto malattie trasmissibili con gli alimenti - One Health

I polimeri fluorurati: definizione e contesto

Per polimeri fluorurati, si intende una classe di composti formati da almeno un tipo di unità monomerica fluorurata o che riconoscano la presenza di catene laterali fluorurate attaccate ad una struttura idrocarboniosa.

Non tutti i polimeri fluorurati rientrano nella definizione che l'Organizzazione per la Cooperazione e Sviluppo Economico OCSE/OECD ha fornito nel 2021 - per le sostanze Per- e Poli-Fluoro alchiliche - PFAS (OECD, 2021).

“I PFAS sono definiti come sostanze fluorurate che contengono almeno un atomo di carbonio metilico o metilenico completamente fluorurato (senza alcun atomo di H/Cl/Br/I ad esso attaccato), vale a dire, con alcune eccezioni, qualsiasi sostanza chimica con almeno un gruppo metilico perfluorurato (-CF₃) o un gruppo metilenico perfluorurato (-CF₂-) è un PFAS”.

Questo è il caso del politerafluoroetilene - PTFE, con gruppi ripetuti -CF₂CF₂- e -CF₂CH₂- nella struttura. Non è il caso, ad esempio del fluoruro di polivinile - PVF [(CH₂CHF)_n-] per la non completa sostituzione degli atomi di idrogeno con atomi di fluoro della catena carboniosa.

In questo lavoro si considerano i fluoropolimeri come sostanze appartenenti ai PFAS (PFAS polimerici), facendo riferimento alla definizione generale ed univoca dei PFAS proposta dall'OCSE/OECD, che è alla base dei quadri normativi esistenti nel settore ambientale e alimentare, in via di progressiva armonizzazione tra i vari settori acqua, aria, suolo, biota di interesse alimentare e no (Sigmund *et al.*, 2025).

Tra le sostanze per- e poli-fluoroalchiliche i fluoropolimeri rappresentano una classe ben definita, che per i molteplici campi di applicazione, copre una frazione di 24-40% dei PFAS totali (polimerici e non) immessi sul mercato, a livello europeo (Eionet, 2021;

EEA, 2025) (Figura 1) (Tabella 1).

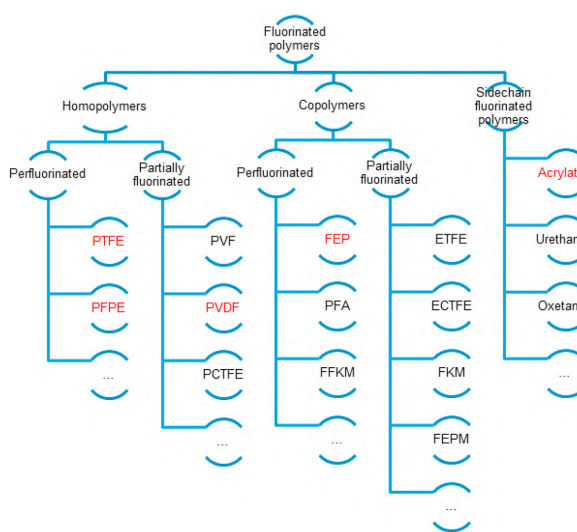


Figura 1. Principali PFAS polimerici, in base alla loro composizione da un solo o differenti monomeri (omo- vs co-polimeri), alla sostituzione completa degli atomi di idrogeno con atomi di fluoro (per- vs poli-fluorurati) o alla presenza di catene laterali fluorurate su una struttura idrocarboniosa ("sidechain"). Figura tratta dal rapporto Eionet, 2021. In rosso, evidenziate le molecole maggiormente attenzionate, per volumi di produzione.

Nel *dossier* aggiornato al 14 ottobre 2025 relativo alla proposta di riduzione/sostituzione dei PFAS avanzata da 5 Stati dell'Unione Europea, si stima che nel 2020 siano state introdotte nello Spazio economico europeo circa 190.000-340.000 t di PFAS, dove i PFAS polimerici (principalmente fluoropolimeri) coprono una quota da 84.000 a 199.000 t, rispetto alle 92.000-102.000 t dei gas fluorurati e le 11.000-41.000 tonnellate da PFAS non polimerici. In mancanza di restrizioni, si stima che la quantità totale di PFAS in un periodo di 30 anni (2022-2055) sarà di 27,1 milioni di t con emissioni corrispondenti di 4,7 milioni di tonnellate, nell'area economica europea (<https://echa.europa.eu/it/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>).

In campo regolamentare internazionale ed anche europeo delle sostanze chimiche (REACH), le sostanze polimeriche, inclusi i polimeri fluorurati, fino ad ora non sono state considerate di rilevanza ai fini della registrazione, valutazione e autorizzazione, in quanto si è considerata fondamentalmente la loro stabilità ambientale e prevalentemente, ma non esclusivamente, la pressoché assente biodisponibilità, dati i pesi medi molecolari elevati, che di fatto ne impediscono

Tabella 1. Abbreviazioni convenzionali per i PFAS polimerici riportati in Figura 1.

Abbreviazione	Nome commerciale (es.)	Monomeri
PTFE	Teflon	politetrafluoroetilene
PCTFE	Neoflon	policlorotrifluoroetilene
PVF	Tedlar	polivinilfluoruro
PVDF		polivinilidene fluoruro
FEP	Dyneon FEP	poli(tetrafluoroetilene-co-esafuoropropilene)
ETFE	Neoflon	poli(etilene-co-tetrafluoroetilene)
ECTFE	Halar ECTFE	poli(etilene-co-clorotrifluoroetilene)
PFA		poli(tetrafluoroetilene co-perfluoropropilvinilietere)
PFPE	Fomblin	per- e poli-fluoropolietere
FKM, FFKM, FEPM	Viton, Kalrez, Silastic	fluoroelastomeri

l'assorbimento negli organismi viventi: "I polimeri sono esenti dall'obbligo di registrazione sancito dal Titolo II di REACH (articolo 2, paragrafo 9). Al fabbricante o all'importatore di un polimero quindi solitamente non incombe l'obbligo di fornire all'Agenzia alcuna informazione concernente le proprietà intrinseche del polimero stesso, eccezione fatta per la sua classificazione e l'etichettatura, se del caso (si veda la sezione 3.2.4)".

Tuttavia, ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 3, ogni fabbricante o importatore di un polimero deve presentare una registrazione all'Agenzia per la o le sostanze monomeriche o per qualsiasi altra sostanza non ancora registrata da un attore a monte della catena d'approvvigionamento, se sono soddisfatte le due seguenti condizioni:

(a) il polimero contiene il 2% o più in peso/peso di tali sostanze monomeriche o altre sostanze in forma di unità monomeriche e sostanze chimicamente legate;

(b) il quantitativo totale di tali sostanze monomeriche o altre sostanze è pari ad almeno 1 tonnellata all'anno (il quantitativo totale in tale contesto è la quantità totale delle sostanze monomeriche o di altro tipo che confluiscono in un legame chimico con il polimero stesso) (ECHA, 2023).

Tuttavia, per quanto rappresentato sopra, la Commissione Europea sta considerando una revisione di tale esclusione dall'obbligo di registrazione per alcune categorie di polimeri (polimeri che richiedono registrazione - PPR), tra cui i PFAS polimerici, per il loro potenziale impatto del loro ciclo produttivo, di utilizzo e di smaltimento/recupero sull'ambiente e sulla salute degli organismi viventi, in base alle più recenti evidenze scientifiche.

Nel quadro delle politiche di riduzione e sostituzione dei PFAS, anche i

fluoropolimeri sono stati inclusi tra le possibili restrizioni alla produzione, laddove non se ne ravveda la sostenibilità socio-economica alla loro sostituzione, per mancanza di alternative non fluorurate di equivalente prestazione, nello specifico campo manifatturiero di applicazione. Dagli ultimi aggiornamenti della Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA), in ambito dei Comitati di Valutazione del Rischio (RAC) e di Sostenibilità Socio-Economica (SEAC), saranno considerati preliminarmente 14 dei 22 settori individuati di impiego dei PFAS (tessile, materiali a contatto con gli alimenti, cromature e lavorazione di metalli, anti-appannanti, cosmetici, scioline, gas refrigeranti, dispositivi medico-chirurgici, trasporti, elettronica e semiconduttori, energia, materiali da costruzione, lubrificanti, industria estrattiva, sigillanti, stampa, industria meccanica, esplosivi, industria militare, altre applicazioni mediche, tessuti tecnici, altri impieghi industriali), settori che comunque dovrebbero coprire il 90% dei volumi di produzione e delle emissioni.

I fluoropolimeri o PFAS polimerici potranno essere quindi valutati e proposti per la classificazione in 3 differenti categorie (R01, R02, e R03) in base alla presenza di valide alternative, ovverossia alla dimostrazione di uso essenziale o considerando l'applicazione di misure strettissime atte a limitare il loro rilascio durante il ciclo di produzione. Di seguito le specifiche:

R01: Un divieto assoluto, che entra in vigore entro 18 mesi dall'approvazione del Regolamento;

R02: Un divieto, con deroghe per settori specifici da 5 a 12 anni;

R03: Un'autorizzazione ad alcune applicazioni, sotto stringenti requisiti di controllo delle emissioni, basate sul ciclo di vita (Figura 2).

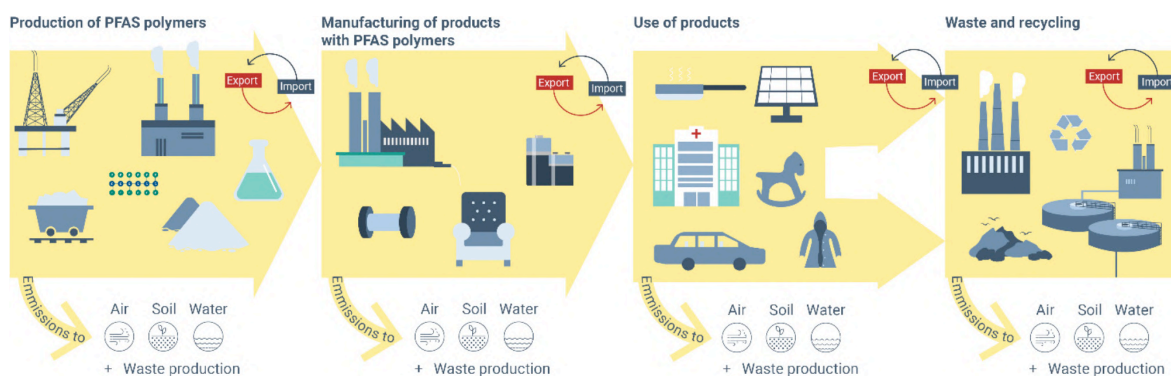


Figura 2. Il ciclo di vita dei PFAS polimerici dalla fase di sintesi, alla produzione di prodotti e loro utilizzo, fino al loro smaltimento o recupero. Figura tratta dalla Agenzia Europea per l'ambiente, Briefing 04/2025, "PFAS polymers in focus: supporting Europe's zero pollution, low-carbon and circular economy ambitions" (EEA, 2025).

Il report congiunto SEAC + RAC a supporto delle politiche di sostituzione e riduzione della produzione di PFAS nel loro complesso, inclusi i fluoro-polimeri, è atteso nel 2026, anche se non conclusivo (<https://echa.europa.eu/-/echa-announces-timeline-for-pfas-restriction-evaluation>).

Le evidenze per una valutazione chimico-tossicologica legata al ciclo di vita dei fluoropolimeri

In tutte le fasi del ciclo di vita di un fluoropolimero possiamo avere emissioni di PFAS in forma non polimerica e quindi biodisponibili nell'ambiente, fatta salva l'emissione di micro- e nano-fluoro plastiche (Figura 2).

La valutazione che si estende dal prodotto, all'intero processo di produzione, partendo dai reagenti utilizzati per la sintesi dei monomeri, passando per i composti sintetizzati, inclusi gli intermedi di reazione e prodotti secondari, giungendo al fine-vita del prodotto contenente il polimero e al suo riciclo, ovvero al suo smaltimento, costituisce una sfida analitica e tossicologica.

Tale valutazione implica un monitoraggio

delle tendenze temporali per quanto riguarda il rilascio di PFAS nell'ambiente, e quindi il loro impatto diretto e indiretto sugli organismi viventi. Il monitoraggio, in ultimo, rappresenta l'indicatore della efficacia delle misure regolamentari adottate per ridurre le emissioni di PFAS, ovvero, della opportunità di apporre dei correttivi alla gestione del rischio.

Per inquadrare il ciclo di vita dei fluoropolimeri nell'ambito di un'ampia valutazione chimico-tossicologica, in primis si devono potere acquisire informazioni e dati.

Una banca dati ufficiale è costituita dal Registro Europeo delle emissioni industriali e trasferimento di sostanze inquinanti (E-PRTR), un database online accessibile al pubblico (<https://industry.eea.europa.eu/#/home>) che contiene dati sulle emissioni di inquinanti nell'aria, nell'acqua e nel suolo da parte di grandi complessi industriali in Europa. Per quanto riguarda i siti di sintesi e produzione di fluoropolimeri, tale registro è stato valutato contenere in alcuni casi informazioni molto più dettagliate quali/quantitative riguardo i PFAS utilizzati nella sintesi polimerica e le stime di rilascio nell'ambiente rispetto a quanto presente nelle Autorizzazioni Integrate Ambientali riferite a specifici impianti presenti in Europa (Dalmijn *et al.*, 2024).

Recentemente, in Italia, il Tribunale Amministrativo Regionale (TAR)

ha riconosciuto il diritto da parte di Organizzazioni non Governative di accedere in modo completo alle informazioni sulle emissioni di un impianto di fluoropolimeri, informazioni che a giudizio del TAR non possono essere considerate riservate a tutela del segreto industriale (https://www.lastampa.it/alessandria/2025/11/03/news/solvay_syensqo_sentenza_tar_dati_emissioni_spinetta_marengo_legambiente-15379874/). Altre evidenze riguardanti le emissioni di PFAS da impianti di produzione vengono fornite dai dati di letteratura scientifica per quanto riguarda analisi compiute in Spettrometria di Massa ad Alta Risoluzione (HRMS) in modalità *Suspect Screening/Untarget* in matrici ambientali (acque e terreni e biota) in vicinanza di impianti di sintesi di monomeri e di produzione di fluoropolimeri (Strynar *et al.*, 2023; Megson *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2025), laddove sono stati usati nuovi additivi fluoro-surfattanti, quali Cl-PFECAs (ADV), cC6O4, Adona, Gen X, che progressivamente hanno sostituito il PFOA ed il PFNA nelle sintesi fluoropolimeriche.

Alcune aziende che producono fluoropolimeri si sono impegnate a sostituire tali additivi fluorurati, con alternative non fluorurate. Tuttavia, tale sostituzione nella sintesi fluoro-polimerica sembra dia origine alla formazione e probabile emissione di un maggiore numero di prodotti poli-fluorurati intermedi, che richiedono una caratterizzazione chimico-tossicologica propedeutica all'abbattimento delle loro emissioni e della riduzione dell'impatto sugli organismi viventi (Sworen *et al.*, 2024).

Che i prodotti intermedi che originano dalla sintesi dei fluoropolimeri siano bio-disponibili risulta evidente dai dati di biomonitoraggio riferiti a persone professionalmente esposte e al biota sotto diretto impatto delle emissioni

dell'impianto, condotte con tecniche di spettrometria di massa ad alta risoluzione, capaci di rilevare e caratterizzare la presenza anche di nuovi composti PFAS di neoformazione: nel siero di lavoratori di un impianto di fluoropolimeri nella Repubblica Popolare Cinese sono stati identificate ben 64 differenti classi di PFAS tra cui 15 nuove come gli acidi perfluoroalchilsolfonici sostituiti con etere pentafluorosolfato, le perfluoroalchilammine sostituite con idrogeno e gli esteri dei gruppi fenolici contenuti nelle perfluoroalchilsolfonilaldeidi (Liu *et al.*, 2025). Uno spunto per analisi chimico-tossicologiche ad ampio spettro, estese anche a composti non coperti dalla disponibilità di *standard* analitici, ma comunque identificabili seguendo i criteri indicati da Charbonnet *et al.*, (2022).

Per quanto riguarda le emissioni di PFAS durante l'utilizzo di fluoropolimeri nei beni di consumo, le evidenze che i polimeri e monomeri fluorurati non siano del tutto inerti, ma che rilascino PFAS, vengono dalle analisi di *routine* in cromatografia liquida dove i fluoro-polimeri utilizzati nel "*tubing*" e nei filtri e guarnizioni possono rilasciare PFAS a corta e media catena in fasi acquose, rendendo così obbligatorio inserire in ogni sessione analitica un bianco procedurale e opportune mini-colonne in grado di separare cromatograficamente i PFAS naturalmente presenti nella matrice oggetto di analisi da quelli rilasciati dai materiali fluorurati presenti nell'apparecchiatura analitica (Joudan *et al.*, 2024).

Per quanto riguarda il fine vita dei materiali contenenti fluoropolimeri, dal recupero alla distruzione, l'attenzione va posta oggi sui settori industriali ad alta integrazione che si stanno dotando di procedure con tecnologie per recuperare e riciclare i fluoropolimeri in maniera differenziata, diminuendo così la necessità delle sintesi

de novo e quindi di fatto riducendo le emissioni al livello di impianti di sintesi.

Questo tuttavia, al momento attuale, non sembra essere il caso dei fluoropolimeri contenuti nei beni di largo consumo (ad esempio i materiali a contatto con gli alimenti) e dei fluoropolimeri utilizzati nei dispositivi medici (dalle lenti a contatto, ai cateteri, ai deflussori, ai dispositivi di protezione personale), anche per l'eterogeneità del rifiuto e quindi della sua difficile caratterizzazione.

Non sempre per tali categorie di rifiuti risulta implementato un circuito di recupero e riutilizzo o smaltimento selettivo. In prospettiva, l'applicazione di tecniche spettrofotometriche già disponibili, ad esempio quelle basate sulla Spettroscopia nel vicino infrarosso (NIR) o sulla fluorescenza atte ad identificare e selezionare il tipo di plastica e fluoro-plastica presente nel rifiuto, potranno essere di aiuto (Ryan and Hutton, 2022). Ad esempio, questo è il caso dei rifiuti ospedalieri, che dopo adeguato trattamento termico in grado di garantire la bio-sicurezza, oggi sono equiparati in Italia al residuo secco (leggi rifiuto urbano indifferenziato) e come tali possono essere smaltiti in discarica o nel termovalorizzatore.

Per quanto riguarda le temperature di esercizio dei termovalorizzatori, al fine dello smaltimento dei rifiuti fluoropolimerici, laddove ben caratterizzati per composizione omogenea, valori superiori ai +900 °C, comportano di fatto la produzione di acido trifluoroacetico (TFA), che può essere intercettato e rimosso dalle emissioni attraverso l'aggiunta di "chemicals", quali il bicarbonato, al processo di combustione. Tuttavia, nel suo lavoro sulla distruzione dei PFAS dall'incenerimento di rifiuti pericolosi, US-EPA non è stata in grado di verificare

la presenza di composti organici polari fluorurati, quale il TFA, per la mancanza di metodi analitici standardizzati, ravvisando la necessità di futuri sviluppi in tale direzione (US-EPA, 2025). Tuttavia, la presenza di fluoropolimeri, nel rifiuto recuperato per la rigenerazione termica delle plastiche, a temperature di solito comprese tra +150 °C, fino ai +550 °C in assenza di ossigeno (pirolisi), può comunque determinare l'emissione di PFAS a catena medio-corta (Dolatabad *et al.*, 2025).

Per quanto riguarda lo smaltimento dei materiali a base di fluoropolimeri in discarica, il percolato risulta la materia più contaminata e richiede una adeguata gestione (Meng *et al.*, 2025).

La valutazione tossicologica dei PFAS come miscela

Le evidenze scientifiche portano quindi ad estendere la valutazione tossicologica della famiglia dei PFAS a composti di neo-formazione/degradazione di cui non si dispone ancora degli *standard* analitici, in modo associato, come miscela. La questione è estremamente dibattuta e pone in maniera interessante e differenziale un discorso sulla tossicità regolamentare (*regulatory toxicology*) dei PFAS, che fino ad ora si è basata su una lista positiva di molecole conosciute (*legacy*) per cui sono disponibili *standard* analitici, non considerando gli "*unknown*" ed "*emerging*" PFAS che si originano anche come intermedi di processo e che, in base alla forma ionica o neutra, possono principalmente essere associati alla fase particolata, oppure alla fase gassosa delle emissioni rispettivamente. I differenti destini ambientali portano quindi ad esporre il biota in maniera differenziale ad esempio tramite l'inalazione (miscela di PFAS con composti neutri prevalenti), piuttosto che tramite l'assunzione di acqua (PFAS ionici prevalenti).

Di fronte a tale complessità dei PFAS, come miscele, si vanno ad aggiungere

i fattori di rischio nell'esposizione del biota e dell'uomo e dei conseguenti effetti sulla salute, che possono variare nella composizione in base al rischio occupazionale, abitudini alimentari, luogo di residenza, differente vulnerabilità in base alla finestra di esposizione (es. prenatale, perinatale), allo stato di salute, con attenzione all'omeostasi ossidativa (capacità dell'organismo di compensare il danno ossidativo causato da specie radicaliche).

Attualmente, nella tossicità regolamentare, l'approccio più seguito è quello di fare riferimento ad un modello di addittività della dose (*dose-addiction*), che, analogamente a quanto già in essere per Policlorodibenzo-diossine, e -furani (PCDD/Fs) e Policlorobifenili diossina simili (DL-PCBs), si basa su dei fattori di equivalenza di Tossicità (TEF) o Fattori di Potenza Relativi (RPF), per quei PFAS caratterizzabili analiticamente e tossicologicamente (Bil *et al.*, 2025). La addittività della dose viene preferita in quanto generalmente più conservativa e si basa sulle evidenze che i composti riconoscano analoghe vie tossicologiche e provochino uno stesso effetto avverso sulla salute, con curve dose-risposta riconducibili ad una proporzionalità diretta. In questo, la tossicità epatica e la immunotossicità dovuta alla minore capacità del fegato di sintetizzare immunoglobuline sono in via generale riconosciuti come gli *end-points* più sensibili, su base di studi epidemiologici in popolazioni esposte soprattutto a PFOA, evidenze rinforzate da studi *in vitro* e *in vivo* in animali da esperimento.

Tuttavia, l'approccio *dose-addiction*, ovvero l'indipendenza di ogni PFAS nel causare l'effetto avverso in modo proporzionale alla dose, volendo comunque riconoscere un meccanismo di tossicità comune a tutti i PFAS che risultino biodisponibili, potrebbe non essere

completamente adeguato a spiegare la tossicità su base cellulare, in particolare per la perturbazione omeostatica della membrana cellulare esterna e delle membrane intracellulari. Questo, perché i vari PFAS hanno proprietà surfattanti differenti, in grado di interagire, competere e sostituirsi tramite mimesi ai fosfolipidi di membrana, e quindi concorrere in modo sinergico a perturbarne le proprietà omeostatiche, secondo il modello della membrana fluida o a mosaico (Zheng *et al.*, 2025).

Questo effetto di tossicità non specifica di membrana (indipendente da legami recettoriali e/o accettoriali), basato sulle proprietà surfattanti dei PFAS, di fatto viene a considerare il ruolo tossicologico dei cosiddetti PFAS a corta catena (numero di atomi di carbonio <6), ritenuti generalmente di minore rilevanza in quanto non bioaccumulano, ma tuttavia presenti, ad esempio nell'acqua, a più elevate concentrazioni rispetto ai congeneri a medio-lunga catena.

Il fatto che i PFAS siano molecole fortemente alogenate, di fatto induce la produzione di intermedi radicalici interni alla cellula, anche attraverso una pregiudicata funzionalità delle membrane mitocondriali e dei vacuoli autofagici incaricate della compartimentalizzazione di tali agenti ossidanti. Tutto questo si traduce in un danno ossidativo che comporta un invecchiamento precoce cellulare, dove alcuni Autori propongono l'aumento della proteina C reattiva (Zhao *et al.*, 2024) e l'accumulo di lipofuscine come *marker* di effetto (Thompson *et al.*, 2023; Stevenson *et al.*, 2025), e dove il danno ossidativo può arrivare anche agli acidi nucleici, con effetti sulla tossicità riproduttiva e cancerogenesi, laddove non compensato da meccanismi anti-ossidanti e di riparazione del danno (Li *et al.*, 2025) (Figura 3).

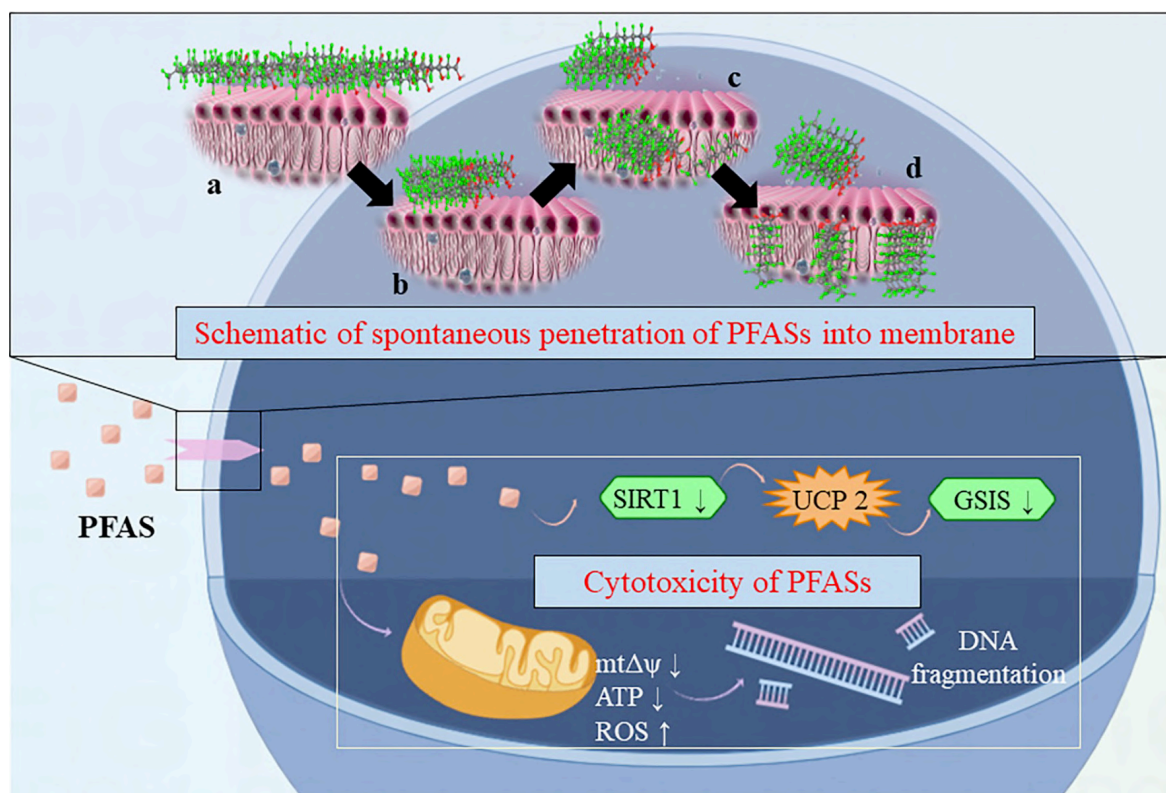


Figura 3. Meccanismo di alterata funzionalità delle membrane cellulari da parte dei PFAS, sulla base di una tossicità non specifica, con conseguente danno ossidativo. Figura tratta da Zhao et al., 2023 sotto licenza CC BY-NC-ND 4.0.

Si può quindi considerare una tossicità di membrana, che si traduce in tossicità di organo o di sistema in base alla via di esposizione, la miscela di PFAS, la differente composizione fosfolipidica delle cellule in base alla loro specializzazione funzionale (si prendano ad esempio l'epitelio delle vie respiratorie per quanto riguarda le miscele di PFAS neutri, presenti nell'aria, e le mucose intestinali per quanto riguarda le miscele di PFAS polari di solito più rappresentati nell'acqua e negli alimenti), la loro funzione di barriera selettiva e, non da ultimo, per quanto riguarda l'invecchiamento cellulare, il tasso mitotico. A tale proposito, interessante osservare come recenti studi tossicodinamici approfondiscano la presenza selettiva di PFAS in differenti aree funzionali del sistema nervoso centrale per valutarne la neurotossicità (Bharal et al., 2024).

In base al sopracitato meccanismo di mimesi fosfolipidica, gli studi *in vitro* di alterata permeabilità e funzionalità in sistemi di colture cellulari, anche "complessi" e quindi in grado di riprodurre funzionalmente epitelio e mucose, oggi si ritengono i più promettenti per una valutazione tossicologica dei PFAS come miscele, in maniera olistica, considerando appunto la "tossicità non specifica" di membrana (Quin et al., 2024; Fosella et al., 2025), e pongono le basi per lo sviluppo di saggi bio-tossicologici inquadrati in ben definiti disegni di studio e piani di monitoraggio dei PFAS come miscele.

Conclusioni

I PFAS polimerici oggi risultano impiegati in numerosi settori manifatturieri e possono essere responsabili fino al 40% dei PFAS totali immessi sul mercato. Nel quadro della promozione di cicli di produzione sicuri e sostenibili per concezione (*safe and sustainable by design*) è necessario approfondire le conoscenze chimico-

tossicologiche dei PFAS rilasciati durante tutte le fasi del ciclo di vita di tali prodotti, caratterizzando l'associazione di più composti, le vie di rilascio ambientale, i meccanismi di degradazione e le vie di esposizione del biota vegetale e animale. Affrontare queste sfide richiede un monitoraggio più approfondito dei PFAS come miscele, monitoraggio oggi percorribile attraverso tecniche di spettrometria di massa ad alta risoluzione, con approcci *suspect screening* e *untarget*. Parimenti, lo sviluppo di saggi tossicologici implementabili anche in condizioni di campo può aiutare a comprendere meglio gli impatti a lungo termine sulla biodiversità e sulla salute umana e animale.

Bibliografia:

1. Bharal, B., Ruchitha, C., Kumar, P., et al., (2024). Neurotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances: Evidence and future directions. *Science of The Total Environment*, 955, 176941. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.176941>.
2. Bil, W., Hartmann, J., Bakker, M., Bokkers, B. (2025). Mixture risk assessment approaches to evaluate oral exposure to PFAS: Outputs and recommendations of an expert workshop. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 162, 105907. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105907>.
3. Charbonnet, J.A., McDonough, C.A., Xiao, F., et al. (2022). Communicating Confidence of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Identification via High-Resolution Mass Spectrometry. *Environmental Science & Technology Letters* 9, 473-481. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.2c00206>.
4. Dalmijn, J., Glüge, J., Scheringer, M., and Cousins, I.T. (2024). Emission inventory of PFASs and other fluorinated organic substances for the fluoropolymer production industry in Europe. *Environ. Sci.: Processes Impacts* 26, 269. <https://doi.org/10.1039/d3em00426k>.
5. Dolatabad, A.A., Zhang, X., Mai, J., et al. (2025). Thermal decomposition of fluoropolymers: Stability, decomposition products, and possible PFAS release. *Journal of Hazardous Materials* 496, 139322. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.139322>.
6. ECHA - Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche - (2023). Guidance for monomers and polymers DOI: 10.2823/933. Disponibile a: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-reach>.
7. EEA - Agenzia Europea dell'ambiente (2025). Fluoropolymers in Focus: supporting Europe's zero pollution, low-carbon and circular economy ambitions. Disponibile a: <https://www.eea.europa.eu/en/analysis/publications/pfas-polymers-in-focus>.
8. Eionet (2021). ETC/WMGE 2021/9 Fluorinated polymers in a low carbon, circular and toxic-free economy - Technical report. Disponibile a: <https://www.eionet.europa.eu/etcs/etc-wmge/products/etc-wmge-reports/fluorinated-polymers-in-a-low-carbon-circular-and-toxic-free-economy>.
9. Fosella, J., Ceja-Vega, J., Rabadi, A., et al. (2025). Biophysical Consequences for Exposure of Model Cell Membranes to Perfluoroalkyl Substances. *The Journal of Physical Chemistry B* 129, 7951-7963. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5c02472.
10. Joudan, S., Gauthier, J., Mabury, S.A., and Young, C.A. (2024). Aqueous Leaching of Ultrashort-Chain PFAS from (Fluoro)polymers: Targeted and Nontargeted Analysis. *Environmental Science & Technology Letters* DOI: 10.1021/acs.estlett.3c00797.
11. Li, S., Oliva, P., Zhang, L. et al. (2025). Associations between per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and county-level cancer incidence between 2016 and 2021 and incident cancer burden attributable to PFAS in drinking water in the United States. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 35, 425-436. <https://doi.org/10.1038/s41370-024-00742-2>.
12. Li, X., Li, W., Wang, Z., et al., (2025). Atmospheric Emission of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) from a Fluoropolymer Manufacturing Facility: Focus on Emerging PFAS and the Potential Contribution of Condensable PFAS on their Atmospheric Partitioning. *Environ. Sci. Technol.* 59, 9709-9720. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5c03486>.
13. Liu, Y., Guo, Y., Lv, M., et al. (2025). Unraveling the Exposure Spectrum of PFAS in Fluorochemical Occupational Workers: Structural Diversity, Temporal Trends, and Risk Prioritization. *Environ Sci Technol* 59, 6247-6260. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c13281>.
14. Megson, D., Niepsch, D., Spencer, J., et al. (2024). Non-targeted analysis reveals hundreds of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in UK freshwater in the vicinity of a fluorochemical plant *Chemosphere* 367, 143645. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.143645>.

15. Meng, L., Wan, R., Hu, H., et al. (2024). Leaching Behavior and Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Typical Fluoropolymers *ACS ES&T Water*, 4, 2352-2360 DOI: 10.1021/acsestwater.3c00681.
16. OECD/OCSE (2021). *Reconciling Terminology of the Universe of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: 116 Recommendations and Practical Guidance*; OECD Environment, Health and Safety 117 Publications Series on Risk Management No. 61; 2021. 118.
17. Qin, W., Henneberger, L., Glüge, J., et al. (2024). Baseline Toxicity Model to Identify the Specific and Nonspecific Effects of Per- and Polyfluoroalkyl Substances in Cell-Based Bioassays. *Environ Sci Technol.* 58, 5727-5738. doi: 10.1021/acs.est.3c09950.
18. Ryan, L. and Hatton, F. (2022). *Enabling the Polymer Circular Economy: Innovations in Photoluminescent Labeling of Plastic Waste for Enhanced Sorting*. Loughborough University.
19. <https://hdl.handle.net/2134/21997466.v1>.
20. Sigmund, G., Venier, M., Ågerstrand, M., et al. (2025). Scientists' Statement on the Chemical Definition of PFASs. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 12, 1104-1106. <https://doi.org/10.1021/acsestlett.5c00478>.
21. Stevenson, C.K., Jiang, W., Chunying, D. (2025). *Pfos-Induced Black Liver and Premature Hepatic Aging in Mice: A New Paradigm in Environmental Hepatotoxicology*. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=5345869> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5345869>.
22. Strynar, M., McCord, J., Newton, S., et al. (2023). Practical application guide for the discovery of novel PFAS in environmental samples using high resolution mass spectrometry. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 33, 575-588. doi: 10.1038/s41370-023-00578-2.
23. Sworen, J.C., Morken, P.A., Smith, A.P., et al. (2024). Interrogation of a fluoropolymer dispersion manufactured with a non-fluorinated polymerization aid for targeted and non-targeted fluorinated residuals by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* 1736, 465369. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2024.465369>.
24. Thompson, C.M., Heintz, M.M., Wolf, J.C., et al., (2023). Assessment of Mouse Liver Histopathology Following Exposure to HFPO-DA With Emphasis on Understanding Mechanisms of Hepatocellular Death. *Toxicologic Pathology* 51, 4-14. doi:10.1177/01926233231159078.
25. US EPA (2025). *PFAS Destruction by a Hazardous Waste Incinerator: Testing Results*. EPA 600/R-25/172, September 2025, consultabile al sito: www.epa.gov/research
26. Zhao, Z., Zhou, J., Shi, A., et al., (2024). Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) accelerate biological aging mediated by increased C-reactive protein. *Journal of Hazardous Materials* 480, 136090. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136090>.
27. Zheng, S., Sarker, P., Gursoy, D., et al. (2025). Molecular Mechanisms of Perfluoroalkyl Substances Integration into Phospholipid Membranes. *Langmuir* 41, 9369-9376. DOI: 10.1021/acs.langmuir.5c00124.

Immagine di copertina

Dea Igea, figlia di Asclepio e di Lampeggia, venerata come dea della salute. Veniva raffigurata ora sotto l'aspetto di una giovane donna prosperosa nell'atto di dissetare un serpente, ora seduta con la mano sinistra appoggiata a un'asta, mentre con l'altra mano porge una patera a un serpente che, lambendola, si innalza da un'ara posta davanti a lei.

Il culto era associato a quello del padre e di Panacea, sua sorellastra. Oltre che dea della salute (o del risanamento in generale), era la divinità di ogni cosa pulita. A differenza del padre, direttamente e unicamente associato alla cura delle malattie, Igea veniva invece associata alla prevenzione dalle malattie e al mantenimento dello stato di salute.

La presenza del serpente è dovuta al fatto che gli antichi attribuivano al rettile intelligenza e sentimenti particolari: suscitava grande impressione per la vita misteriosa e sotterranea, per la capacità di secernere veleni mortali, per la grande velocità, nonché per l'abilità nell'ipnotizzare le prede. Il serpente è comunque legato da sempre al mondo della farmacologia: il suo veleno, in minime dosi, rappresentava spesso l'unico rimedio contro moltissime malattie.

I frammenti in cui è scomposta l'immagine rappresentano uno specchio che riflette le diverse sfaccettature della nostra disciplina (ambientale, clinica, preclinica etc).



Siamo lieti di informarvi che SITOX è operativa anche sui principali canali social: Facebook e Twitter

Potete seguire le nostre attività su questi canali:

Facebook: <https://www.facebook.com/societa.tossicologia.sitox/>

Twitter: <http://twitter.com/sitoxita>

Vi chiediamo di sostenere le attività di comunicazione di SITOX, mettendo mi piace alla pagina Facebook, seguendo il profilo Twitter e ricondividendo i post che ritenete interessanti per i vostri contatti, in modo da ottenere maggior visibilità per le attività di comunicazione della Società.

Il Giornale Italiano di Tossicologia è scaricabile online.
Visita il nostro sito www.sitox.org