

Nozioni base di tossicologia

Dr.ssa Loredana Musmeci

(ISS)

Istituto Superiore di Sanità

Tossicologia

La tossicologia è la scienza che studia le sostanze che possono provocare un danno grave o letale ad esseri viventi. E' una scienza interdisciplinare, definibile come l'insieme di insegnamenti e competenze che concorrono ad individuare il potenziale rischio di una molecola.

Tossicità

Tossicità

Scientificamente la tossicità di una sostanza è definita come la capacità che la sostanza stessa ha di recare un danno alla vita di un organismo.

Una sostanza è considerata **altamente tossica** quando già a basse quantità risulta dannosa ad un organismo; mentre è definita **poco tossica** quando non produce un effetto, se non somministrata ad alte quantità.

Tossicità

Valutazione tossicologica

La valutazione tossicologica tiene conto che, al di là dell'effetto estremo indesiderato e cioè, la morte dell'organismo esposto, un effetto può essere considerato pericoloso se causa danni quali:

- incremento di suscettibilità ad altri composti chimici con le seguenti tipologie d'interazione:

1. Sinergica - comporta l'accentuazione dell'effetto tossico di una sostanza in presenza di altre.
2. Additiva - si ottiene un'azione quantitativamente additiva ed equivalente delle diverse sostanze;

- danni funzionali o strutturali;
- alterazioni irreversibili dell'omeostasi;
- incremento a stress biologici;
- insorgenza di particolari patologie.

Tossicità

Il grado di tossicità di una sostanza chimica è valutata mediante studi diretti su animali o mediante rilievi fatti sull'uomo.

Gli studi che possono essere eseguiti sperimentalmente sugli animali sono studi di:

Tossicità acuta – definita come LD50, cioè quella dose alla quale, dopo la somministrazione di una singola quantità di sostanza chimica, provoca la morte del 50% degli animali trattati. La risposta a questo tipo di trattamento permette di classificare, anche se in modo un po' arbitrario, il grado di pericolosità delle sostanze chimiche ;

Tossicità subcronica – gli effetti sono indotti dopo la somministrazione ripetuta, quotidiana o frequente di una o più dosi della sostanza in studio, per un determinato periodo che potrebbe essere pari a circa un 10% della vita dell'animale trattato. Questi studi forniscono informazioni sugli effetti tossici principali e su come, tali effetti, evolvono;

Tossicità cronica - con questi studi si identificano gli effetti indotti dopo ripetute e prolungate somministrazioni. Permettono di determinare la natura ed il tipo di effetti tossici nonché i periodi di latenza, i fenomeni di bioaccumulo e la reversibilità degli effetti.

Tossicità

Studi sperimentali possono essere eseguiti in vivo e in vitro

Il saggio in **vitro**, maggiormente conosciuto, è quello di **Ames** eseguito su differenti ceppi di **Salmonella typhimurium**.

Anche se questo test dà informazioni soprattutto **sulla genotossicità** ed in particolare sulla **mutagenesi** è stato per molto tempo utilizzato come riferimento per la valutazione del **potenziale cancerogeno** delle sostanze chimiche.

Gli studi in **vivo**, eseguiti soprattutto su roditori, sono portati avanti con procedure standardizzate. Le linee guida, a cui si fa riferimento, danno indicazioni precise sulla selezione della specie da sottoporre a trattamento, sulle modalità di somministrazione e sulla durata del trattamento.

Tossicità

Sugli animali vengono eseguiti anche studi di:

- Sensibilità
- Tolleranza locale cutanea e/o oculare
- cancerogenesi
- riproduzione

Tossicità

Il tipo e l'estensione del danno dipendono dalle caratteristiche chimico fisiche della molecola, dalla concentrazione, dalla biodisponibilità.

Nonché dalle caratteristiche proprie dell'organismo esposto per esempio età, sesso, modalità di assorbimento e capacità metaboliche.

Ognuno di questi parametri, sia della molecola sia dell'ospite, può indipendentemente influenzare l'assorbimento, la dinamica della distribuzione, la cinetica del metabolismo, di conseguenza, l'accumulo o l'escrezione nell'organismo esposto, variando, così, l'estensione del danno

Tossicità:dose-risposta

La tossicità di una sostanza non può essere definita senza riferirsi

- alla quantità di sostanza somministrata o assorbita (dose);
- alla via con la quale questa quantità è somministrata (inalazione, ingestione, iniezione, contatto) e distribuita nel tempo (dose somministrata singolarmente o dosi distribuite nel tempo);
- il tipo e la severità del danno;
- il tempo necessario a produrre il danno stesso.

Tossicità:dose-risposta

I risultati degli studi sperimentali eseguiti sugli animali, permettono di costruire una curva di relazione dose-risposta.

Il modello dose-risposta, consente di stimare la dose accettabile, cioè la dose per la quale non si rilevano effetti nocivi.

Le dosi accettabili per l'uomo si estrapolano da studi fatti su animali, solo raramente da studi epidemiologici su l'uomo.

Tossicità:dose-risposta

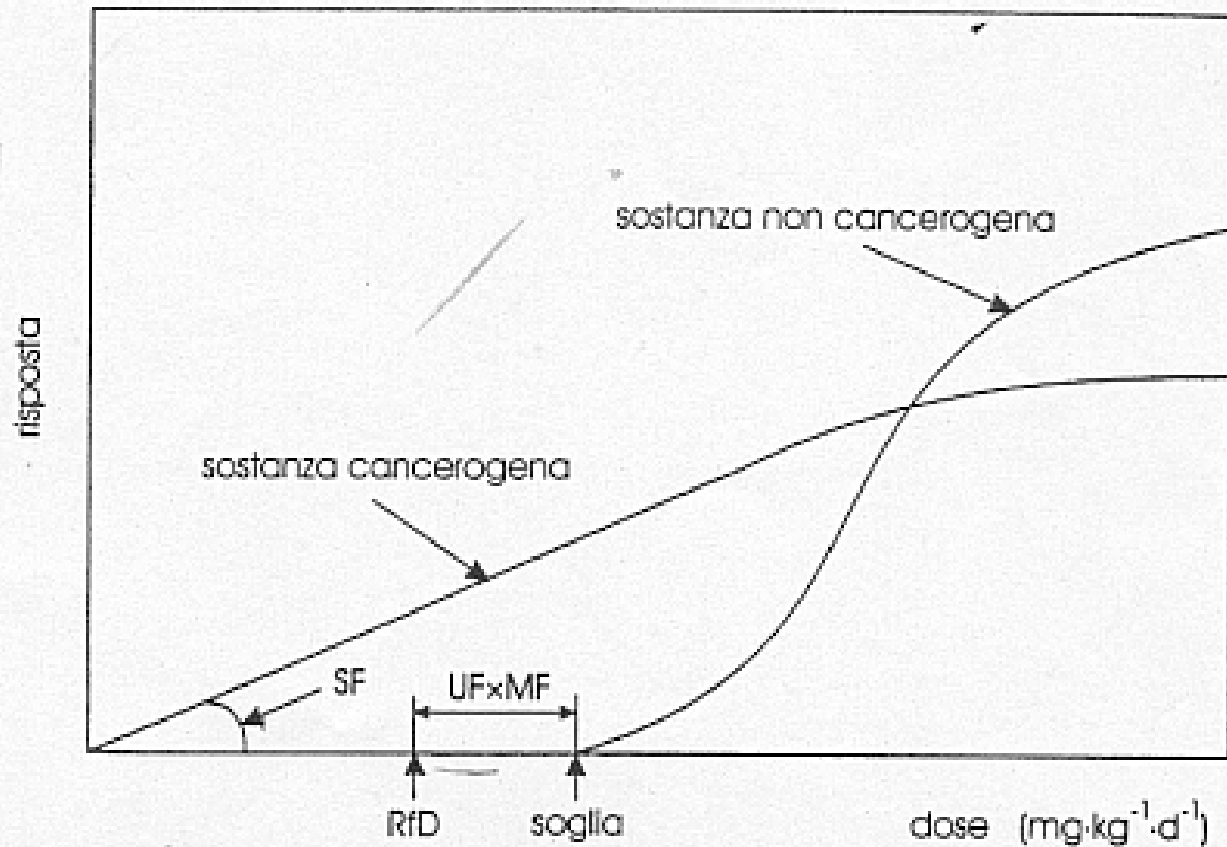


Fig. 4; Curva di correlazione dose-risposta: A - contaminante non cancerogeno; B - contaminante cancerogeno.

Valutazione tossicologica

Sull'uomo, gli studi di valutazione della tossicità, delle sostanze chimiche, vengono eseguiti mediante raccolta dati derivanti da rilievi quali:

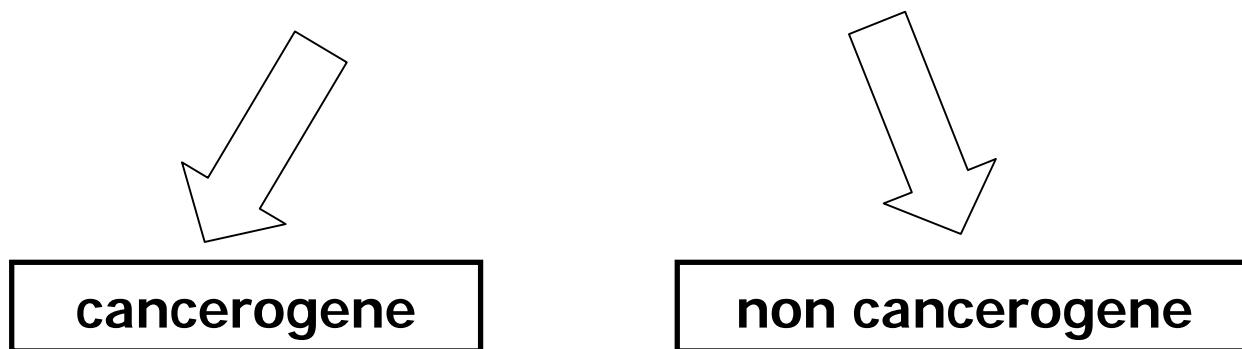
- monitoraggio su volontari;
- rilievi su soggetti con esposizione accidentale ad alte dosi;
- monitoraggio su lavoratori esposti;
- studi epidemiologici su gruppi significativi di popolazioni.

Studi fatti sull'uomo, sono però molto spesso considerati **solo indicativi**, poiché condizionati da vari fattori, soprattutto dall'impossibilità di reperire un numero di campioni statisticamente significativo .

Valutazione tossicologica

La tossicità cronica, che si rivela mediante test tossicologici a lungo termine, permette di individuare effetti, sia sulla crescita degli animali esposti, sia insorgenze di malattie Cancerogene.

Viene fatta un'ulteriore classificazione nella definizione di sostanze tossiche croniche:



Valutazione tossicologica

Valutazione della cancerogenicità

L'induzione di un effetto cancerogeno da parte di un composto chimico è un aspetto speciale delle diverse reazioni tossicologiche. Le informazioni reali che si hanno rispetto al potenziale cancerogeno delle sostanze è molto bassa.

Uno xenobiota o una sostanza chimica, vengono definiti cancerogeni, per la capacità che hanno di indurre il tumore (cancro).

Il meccanismo d'azione dei cancerogeni, è stato individuato come la capacità che questi hanno di interagire con le macromolecole cellulari (DNA-RNA). Il DNA e RNA sono dunque i bersagli delle sostanze cancerogene.

Valutazione qualitativa del rischio cancerogeno

- Le informazioni per la valutazione del rischio cancerogeno derivano da:
 1. studi epidemiologici;
 2. studi a lungo termine sull'animale;
 3. saggi a medio termine in vivo e in vitro;
 4. test a breve termine di mutagenesi;
 5. studi di tossicocinetica e tossicodinamica;
 6. relazione struttura-attività;
 7. meccanismo d'azione;
 8. relazione dose-risposta ed estrapolazione a basse dosi;
 9. valutazione dell'esposizione umana a cancerogeni.

Classificazione delle sostanze cancerogene

L'Unione Europea ha individuato tre categorie di classificazioni:

Categoria 1

- Sostanze note per gli effetti cancerogeni per l'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra l'esposizione dell'uomo ad una sostanza e lo sviluppo dei tumori.

Categoria 2

- Sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori in base a:
 - Adeguati studi a lungo termine effettuati su animali
 - Altre informazioni specifiche

Classificazione delle sostanze cancerogene

Categoria 3

- Sostanze da considerare con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo per quali, tuttavia, le informazioni disponibili non sono sufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente. Esistono alcune prove ottenute da adeguati studi sugli animali che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nella categoria 2.

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze pericolose

- R1** Esplosivo allo stato secco
- R2** Rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti di ignizione
- R3** Elevato rischio di esplosione per urto, sfregamento, fuoco o altre sorgenti di ignizione
- R4** Forma composti metallici esplosivi molto sensibili
- R5** Pericolo di esplosione per riscaldamento
- R6** Esplosivo a contatto o senza contatto con l'aria
- R7** Può provocare un incendio
- R8** Può provocare l'accensione di materie combustibili
- R9** Esplosivo in miscela con materie combustibili
- R10** Infiammabile
- R11** Facilmente infiammabile
- R12** Estremamente infiammabile
- R14** Reagisce violentemente con l'acqua
- R15** A contatto con l'acqua libera gas estremamente infiammabili
- R16** Pericolo di esplosione se mescolato con sostanze comburenti
- R17** Spontaneamente infiammabile all'aria
- R18** Durante l'uso può formare con aria miscele esplosive/infiammabili
- R19** Può formare perossidi esplosivi

- R20** Nocivo per inalazione
- R21** Nocivo a contatto con la pelle
- R22** Nocivo per ingestione
- R23** Tossico per inalazione
- R24** Tossico a contatto con la pelle
- R25** Tossico per ingestione
- R26** Molto tossico per inalazione
- R27** Molto tossico a contatto con la pelle
- R28** Molto tossico per ingestione
- R29** A contatto con l'acqua libera gas tossici
- R30** Può divenire facilmente infiammabile durante l'uso
- R31** A contatto con acidi libera gas tossico
- R32** A contatto con acidi libera gas altamente tossico
- R33** Pericolo di effetti cumulativi
- R34** Provoca ustioni
- R35** Provoca gravi ustioni
- R36** Irritante per gli occhi
- R37** Irritante per le vie respiratorie
- R38** Irritante per la pelle
- R39** Pericolo di effetti irreversibili molto gravi
- R40** Possibilità di effetti cancerogeni – prove insufficienti

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze pericolose

- R41** Rischio di gravi lesioni oculari
- R42** Può provocare sensibilizzazione per inalazione
- R43** Può provocare sensibilizzazione per contatto con la pelle
- R44** Rischio di esplosione per riscaldamento in ambiente confinato
- R45** Può provocare il cancro
- R46** Può provocare alterazioni genetiche ereditarie
- R48** Pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata
- R49** Può provocare il cancro per inalazione
- R50** Altamente tossico per gli organismi acquatici
- R51** Tossico per gli organismi acquatici
- R52** Nocivo per gli organismi acquatici
- R53** Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico
- R54** Tossico per la flora
- R55** Tossico per la fauna
- R56** Tossico per gli organismi del terreno
- R57** Tossico per le api

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze pericolose

- R58** Può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente
- R59** Pericoloso per lo strato di ozono
- R60** Può ridurre la fertilità
- R61** Può danneggiare i bambini non ancora nati
- R62** Possibile rischio di ridotta fertilità
- R63** Possibile rischio di danni ai bambini non ancora nati
- R64** Possibile rischio per i bambini allattati al seno
- R65** Nocivo: può causare danni ai polmoni in caso di ingestione
- R66** L'esposizione ripetuta può provocare secchezza e screpolatura della pelle
- R67** L'inalazione dei vapori può provocare sonnolenza e vertigini
- R68** Possibilità di effetti irreversibili.

- R 14/15 Reagisce violentemente con acqua liberando gas estremamente infiammabili
- R 15/29 A contatto con acqua libera gas tossici estremamente infiammabili
- R 20/21 Nocivo per inalazione e a contatto con la pelle
- R 20/22 Nocivo per inalazione e ingestione
- R 20/21/22 Nocivo per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 21/22 Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione
- R 23/24 Tossico per inalazione e a contatto con la pelle
- R 23/25 Tossico per inalazione e ingestione
- R 23/24/25 Tossico per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 24/25 Tossico a contatto con la pelle e per ingestione
- R 26/27 Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle
- R 26/28 Molto tossico per inalazione e ingestione
- R 26/27/28 Molto tossico per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 27/28 Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione
- R 36/37 Irritante per gli occhi e le vie respiratorie
- R 36/38 Irritante per gli occhi e la pelle
- R 36/37/38 Irritante per gli occhi , le vie respiratorie e la pelle
- R 37/38 Irritante per le vie respiratorie e la pelle
- R 39/23 Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione
- R 39/24 Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle

- R 20/22** Nocivo per inalazione e ingestione
- R 20/21/22** Nocivo per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 21/22** Nocivo a contatto con la pelle e per ingestione
- R 23/24** Tossico per inalazione e a contatto con la pelle
- R 23/25** Tossico per inalazione e ingestione
- R 23/24/25** Tossico per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 24/25** Tossico a contatto con la pelle e per ingestione
- R 26/27** Molto tossico per inalazione e contatto con la pelle
- R 26/28** Molto tossico per inalazione e ingestione
- R 26/27/28** Molto tossico per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 27/28** Molto tossico a contatto con la pelle e per ingestione
- R 36/37** Irritante per gli occhi e le vie respiratorie
- R 36/38** Irritante per gli occhi e la pelle
- R 36/37/38** Irritante per gli occhi , le vie respiratorie e la pelle
- R 37/38** Irritante per le vie respiratorie e la pelle
- R 39/23** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione
- R 39/24** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle
- R 39/25** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione
- R 39/23/24** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze pericolose

- R 39/23/25** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e ingestione
- R 39/24/25** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per ingestione
- R 39/23/24/25** Tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 39/26** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione
- R 39/27** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle
- R 39/28** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per ingestione
- R 39/26/27** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle
- R 39/26/28** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione e a contatto con la pelle
- R 39/27/28** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi a contatto con la pelle e per Ingestione
- R 39/26/27/28** Molto tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 42/43** Può provocare sensibilizzazione per inalazione e contatto con la pelle
- R 48/20** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione
- R 48/21** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle
- R 48/22** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per ingestione
- R 48/20/21** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle
- R 48/20/22** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle
- R 48/21/22** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione

Natura dei rischi specifici attribuiti alle sostanze pericolose

- R 48/21/22** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e per ingestione
- R 48/20/21/22** Nocivo: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione
- R 48/23** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione
- R 48/24** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle
- R 48/25** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per ingestione
- R 48/23/24** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e a contatto con la pelle
- R 48/23/25** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione e ingestione
- R 48/24/25** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata a contatto con la pelle e ingestione
- R 48/23/24/25** Tossico: pericolo di gravi danni per la salute in caso di esposizione prolungata per inalazione, a contatto con la pelle e ingestione
- R 50/53** Altamente tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico
- R 51/53** Tossico per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico
- R52/53** Nocivo per gli organismi acquatici, può provocare a lungo termine effetti negativi per l'ambiente acquatico
- R68/20** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione
- R68/21** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle
- R68/22** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per ingestione
- R68/20/21** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e a contatto con la pelle
- R68/20/22** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione e ingestione
- R68/21/22** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili a contatto con la pelle e per ingestione
- R68/20/21/22** Nocivo: possibilità di effetti irreversibili per inalazione, a contatto con la pelle e per ingestione.

Classificazione delle sostanze cancerogene:

L' U.S. E.P.A individua le seguenti categorie di cancerogeneità:

Categoria A

Studi epidemiologici indicano che la sostanza è cancerogena per l'uomo con sufficiente evidenza.

Categoria B1

Studi epidemiologici indicano che la sostanza è probabilmente cancerogena per l'uomo con limitata evidenza.

Categoria B2

Studi condotti sugli animali indicano che la sostanza è probabilmente cancerogena per l'uomo con sufficiente evidenza, ma gli studi epidemiologici ne dimostrano la cancerogenicità con inadeguata evidenza oppure non esistono dati.

Classificazione delle sostanze cancerogene:

Categoria C

Studi condotti sugli animali indicano la possibile cancerogenicità della sostanza con limitata evidenza in assenza di dati riguardanti l'uomo.

Categoria D

Sostanza non classificabile come cancerogena per l'uomo a motivo di inadeguata evidenza di cancerogenicità riscontrata per uomo e animali.

Categoria E

Sostanza non cancerogena per l'uomo. Non è stata rilevata evidenza di cancerogenicità da almeno due test eseguiti su due differenti specie animali o da opportuni studi epidemiologici o su animali. 10

Tossicità: dose-risposta

RfD (Chronic Reference Dose) Per le sostanze non cancerogene

Per RfD (dose massima ammissibile) si intende la dose (concentrazione) di sostanza tossica per la quale, in letteratura, non vengono riportati effetti avversi per l'uomo esposto alla sostanza stessa.

Il concetto di RfD cronico è volto soprattutto a proteggere l'uomo dall'esposizioni a lungo termine (da 7 a 70 anni) nei confronti di una sostanza tossica. Recentemente è stato sviluppato anche il concetto di RfD subcronica che vale per esposizioni di breve termine (da 2 settimane a 7 anni).

Tossicità: dose-risposta

RfD (Chronic Reference Dose)

Per ottenere un valore cautelativo per l'uomo, si divide il **NOAEL** per un fattore di sicurezza **FS** e precisamente:

$$\text{RfD} = \text{NOAEL} / \text{FS}$$

$$\text{FS} = \text{UF} \times \text{MF}$$

Dove:

UF è il grado d'incertezza delle conoscenze dei dati per l'estrapolazione dagli animali all'uomo.

MF è il secondo fattore correttivo (modifying factor) . E' il fattore che tiene conto del livello di qualità dei dati tossicologici utilizzati (compreso tra il valore 0 – 10). Comunque, in assenza di un giudizio esperto sull'affidabilità della banca dati o dello studio a cui si fa riferimento, si assume MF uguale ad 1.

Tossicità: dose-risposta

RfD (Chronic Reference Dose)

Secondo i criteri di utilizzo del valore di incertezza proposti dall'USEPA si avrà un:

Fattore di sicurezza 10 – se l'estrapolazione dei valori è stata fatta sulla base di sperimentazioni affidabili relative ad esposizioni prolungate alla vita media umana.

Il valore attribuito a FS tiene conto della variabilità di risposta nella popolazione umana, a seguito della diversa sensibilità dei soggetti esposti.

Tossicità: dose-risposta

RfD (Chronic Reference Dose)

- Fattore di sicurezza 100 – se l'estrapolazione dei valori è stata fatta sulla base di sperimentazioni affidabili sugli animali, non essendo disponibili o inadeguati i dati relativi all'uomo.
- Il valore attribuito a FS tiene conto dell'estrapolazione dei risultati dagli animali all'uomo.

Tossicità: dose-risposta

RfD (Chronic Reference Dose)

Fattore di sicurezza **1000** – se l'estrapolazione dei valori di esposizione subcronica (cioè soltanto per una breve parte, generalmente il 10%, del ciclo vitale) è stata fatta sulla base di sperimentazioni sugli animali, non essendo disponibili o inadeguati i dati relativi all'uomo.

Il valore attribuito a FS tiene conto delle incertezze nel procedimento di estrapolazione dei dati dall'esposizione sub-cronica (10% ciclo vitale) a quella cronica (intero ciclo vitale).

Tossicità: dose-risposta

Sostanze cancerogene

Per le sostanze **cancerogene**, a differenza di quelle semplicemente tossiche, si ritiene che non esista un valore di soglia (concentrazione) al disotto del quale non vi siano effetti.

Si ritiene cioè che non esista un livello di esposizione alla sostanza che non ponga una probabilità anche sé minima, di generare una risposta cancerogena.

In pratica non esiste una dose senza rischi. Tale concetto è peraltro, affermato anche dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Tossicità: dose-risposta

Sostanze cancerogene \Rightarrow SLOPE FACTOR

Il valore di tossicità viene fornito sulla base della correlazione lineare dose-risposta mediante il **potenziale cancerogeno**:

SF(Cancer Slope Factor) **Per le sostanze cancerogene**

rappresenta il rischio incrementale di cancro riferito ad una dose unitaria della sostanza per tutta la vita (assunta pari a 70 anni), per diversi meccanismi d'esposizione (ingestione, inalazione, contatto dermico). Esso corrisponde alla tangente al tratto rettilineo della relazione dose-risposta, per esposizione alle basse dosi delle sostanze cancerogene e corrisponde al limite di confidenza del 95%. In altre parole, la probabilità che il rischio effettivo possa essere più alto di quello stimato è pari al solo 5%.

Tossicità: dose-risposta

Per l'esposizione inalatoria il software RBCA prevede l'uso del URF (unit risk factor) anziché del SF per il calcolo del rischio cancerogeno e RfC (reference factor concentration) per il calcolo del rischio non cancerogeno i suddetti parametri non sono riportati come tali nella banca dati ISPESL-ISS ma sono ricavabili mediante l'uso delle seguenti formule:

$$RfCi = RfDi \times 3.5$$

$$URFi = SFi \times 0.0003$$

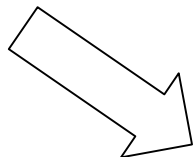
Le unità di misura sono espresse per RfCi mg/m^3 mentre per URFi $\mu\text{g} / \text{m}^3$

Definizione di RISCHIO

- In tossicologia il rischio è la stima degli effetti di un agente chimico sulla salute degli organismi viventi nonché sui beni naturali e sulla qualità di vita della popolazione.
- Dalla comunità scientifica internazionale, il rischio è stato definito come concetto statistico e precisamente come la frequenza di effetti indesiderati derivanti dall'esposizione ad un inquinante.

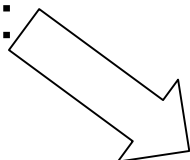
Definizione di RISCHIO

Rischio sanitario:



se il ricettore è l'uomo

Rischio ecologico:



se il ricettore è l'ambiente inteso
come uno specifico ecosistema

Definizione di RISCHIO

Facendo riferimento in particolare al rischio igienico sanitario, la formula del calcolo del rischio sarà :

$$R = E \times T$$

E = Esposizione - definisce la condizione in cui un composto chimico viene a contatto con il recettore ed è il termine che quantifica la probabilità di contatto degli inquinanti con i bersagli.

T - Tossicità di un composto chimico stimato mediante studi scientifici condotti da organismi internazionali, fornito sotto forma di valori di potenziali cancerogeni o delle dosi massimi assimilabili, a seconda che si tratti di una sostanza cancerogena o non-cancerogena.

Definizione di RISCHIO

Mediante il Modello Concettuale elaborato specificatamente per il sito d'interesse, è possibile identificare le vie di esposizione.

Calcolare la quantità di dose assunta nei punti di esposizione, per ogni inquinante, giornalmente per unità di peso corporeo.

Calcolare, quindi, la dose media giornaliera assimilabile (**ADI**) che nel caso specifico è anche CDI.

$$E = C \times Pe1 \times Pe2 \times \dots \times Pen$$

- **C** - rappresenta la concentrazione del contaminante determinata nel punto di esposizione
- **Pen** - i diversi parametri di esposizione (tasso di contatto, durata e frequenza dell'esposizione, peso corporeo, durata della vita.....)

Calcolo del rischio non cancerogeno

Il rischio per le sostanze non cancerogene è espresso dall'**indice di rischio cronico HQ** (Hazard Quotient) e viene determinato dividendo la dose media giornaliera per la dose di riferimento cioè:

$$HQ_{\phi \delta} = C_{\phi} \times E_{\delta} / RfD = ADI_{\phi \delta} / RfD$$

Il parametro HQ indica quante volte la dose media giornaliera, calcolata sull'esposizione effettiva, supera la dose di riferimento.

- **HQ < 1 non c'è rischio**
- **HQ > 1 si possono avere effetti non cancerogeni ma patologici sulla popolazione più sensibile.**

Calcolo del rischio cancerogeno

La probabilità di contrarre un tumore nel corso della vita a causa dell'esposizione ad una sostanza(φ) è data dal prodotto della dose media giornaliera (calcolata per la durata della vita e per una specifica via di esposizione δ) per lo Slope Factor alla correlazione dose-effetto:

$$R_{\varphi \delta} = C_{\varphi} \times E_{\delta} \times SF = ADI_{\varphi \delta} \times SF$$

Calcolo del rischio totale o cumulato

Laddove, le vie di esposizione per uno stesso composto o per più composti chimici (tossici o cancerogeni) sono più di una (a meno di effetti sinergici o antagonistici), si assume che, sia per l'effetto cancerogeno R che per l'effetto tossico HQ vale la proprietà additiva e cioè:

- $R_{\text{tot}} = \sum_{\varphi, \delta} R_{\varphi, \delta}$
- $HQ_{\text{tot}} = \sum_{\varphi, \delta} HQ_{\varphi, \delta}$