

# **Monitoraggio ambientale e biologico degli IPA, nella caratterizzazione del loro rischio cancerogeno nell'asfaltatura**

**Pietro Apostoli ,Ordinario di Medicina del Lavoro ,**

**Università Studi di Brescia,**

**Direttore UO Medicina del Lavoro, Igiene Tossicologia Prevenzione  
Occupazionale,**

**ASST Spedali Civili Brescia**

# ASFALTATURA DA CONSIDERARE COME LAVORAZIONE ?

			TWA mg/m <sup>3</sup>		
		Note	ACGIH	NIOSH	OSHA
Naftalene	A4		10 (ppm)	10 (ppm)	10 (ppm)
Nero di carbone (Carbon black)	A3	Frazione inalabile	3.0	3.5 (0.1*)	3.5
Polvere di carbone (Coal dust)	A4	Anthracite, Respirabile	0.4		
		bituminous, Respirabile	0.9		
Catrame e pece di carbone (Coal tar pitch volatiles)	A1	Aerosol solubile in benzene	0.2	0.1	0.2
Bitume Asphalt (bitumen) fume	A4	Aereosol inalabile, solubile in benzene	0.5	5 (15-min) as total particulates	/
Oli minerali misti mediamente raffinati	A2		L	5	5
Oli minerali misti altamente raffinati	A4	inalabile	5		

**IPA sempre presenti in miscela : più di 100 IPA sono stati identificati nel particolato atmosferico e più di 200 nel fumo di tabacco**

**Gli IPA si formano durante i processi di combustione incompleta (specialmente se in carenza di ossigeno e con temperature di 650°-900°C) e per pirolisi di materiale organico, ma sono anche presenti in quanto tali nel carbon fossile e negli oli minerali crudi e raffinati**

**A temperatura ambiente gli IPA a 2-3-4 anelli si trovano normalmente anche allo stato di vapore, mentre quelli a 5-6 anelli si trovano normalmente allo stato solido**

**La pressione di vapore è un fattore determinante per la distribuzione di un IPA tra il particolato e la fase gassosa, specie con aumento PM**

# Classificazione IARC, evoluzione e stato attuale

	CAS	Vol 3 1973	Vol 32 1998	Vol 92 2010	Vol 100F 2012
1-metilcrisene	3351-28-8			3	
1-metilfenantrene				3	
2-metilcrisene	3351-32-4			3	
2-metilfluorantene	33543-31-6			3	
3-metilcrisene	3351-31-3			3	
3-metilfluorantene	1706-01-0			3	
4-metilcrisene	3351-30-2			3	
5-metilcrisene	3697-24-3			2B	
6-metilcrisene	1705-85-7			3	
Acenafene	83-32-9			3	
Acepirene	25732-74-5			3	
Antatrene	191-26-4		3	3	
Antracene	120-12-7		3	3	
Benz[ <i>l</i> ]aceantrilene	211-91-6			3	
Benzo(a)acridina	25-11-6		3		
Benzo(a)antracene	56-55-3	2A	2A	2B	
Benzo(a)fluorene	238-84-6		3		
Benzo(a)pirene	50-32-8	2A	2A	1	1
Benzo(b)fluorantene	205-99-2	2B	2B	2B	
Benzo(b)fluorene	243-17-4		3		



# ACGIH

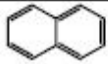
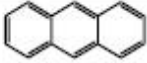
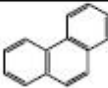


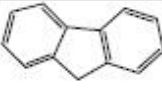
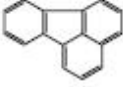

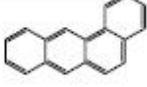
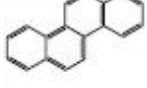
benzo(a)antrace, benzo(b)fluorantene,  
benzo(a)pirene      A2

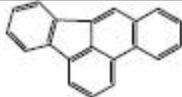
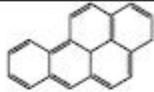
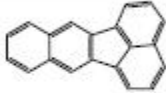
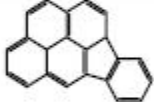

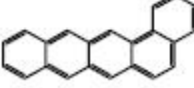
Crisene      A3

## Indicazioni

\*\* L'esposizione dovrebbe essere attentamente controllata per mantenere i livelli più bassi possibili, senza dunque indicare alcun limite

\*\* IBE

Struttura	Composto	Peso molecolare	Punto di fusione (°C)	Punto di ebollizione (°C) <sup>66</sup>
	Naftalene	128,16	79	218
	Antracene	178,24	216	340
	Fenantrene	178,24	101	338
	Acenafilene	152,20	93	280
	Acenafthene	154,211	95	279
	Fluorene	166,22	116	295
	Fluorantene	202,26	111	383
	Pirene	202,26	156	393
	Benzo(a)antracene	228,30	162	435
	Crisene	228,30	256	441

Struttura	Composto	Peso molecolare	Punto di fusione (°C)	Punto di ebollizione (°C) <sup>66</sup>
	Benzo(b)fluorantene	252,32	168	481
	Benzo(a)pirene	252,32	177	496
	Benzo(k)fluorantene	252,32	217	480
	Indeno(1,2,3-cd)pirene	276,34	163,6	536
	Benzo(g,h,i)perilene	276,34	278	550
	Dibenzo(a,h)antracene	278,36	270	524

**16 IPA lista dei “*priority pollutants*” di EPA**

# Proposta attribuzione TEF a IPA

IPA e TEF	Formula	Nisbet, 1992	Clement , 1998	US-EPA, 1993
Naphthalene	$C_{10}H_8$	0,001		
Acenaphthylene	$C_{10}H_6(CH_2)_2$	0,001		
Acenaphthene	$C_{10}H_6(CH_2)_2$	0,001		
Fluorene	$C_{13}H_{10}$	0,001		
Anthracene	$C_{14}H_{10}$	0,01	0,32	
Phenanthrene	$C_{14}H_{10}$	0,001		
Fluoranthene	$C_{16}H_{10}$	0,001		
Pyrene	$C_{16}H_{10}$	0,001	0,08	
Benzo(a)anthracene	$C_{18}H_{12}$	0,1	0,15	0,1
Chrysene	$C_{18}H_{12}$	0,01	0	0
Benzo(b)fluoranthene	$C_{20}H_{12}$	0,1	0,14	0,1
Benzo(k)fluoranthene	$C_{20}H_{12}$	0,1	0,07	0,01
Benzo(a)pirene	$C_{20}H_{12}$	1	1	1
Dibenzo(a,h)anthracene	$C_{22}H_{14}$	5	1,1	1
Benzo(g,h,i)perylene	$C_{22}H_{14}$	0,01	0,02	
Indeno(1,2,3-c,d)pirene	$C_{22}H_{12}$	0,1	0,23	0,1

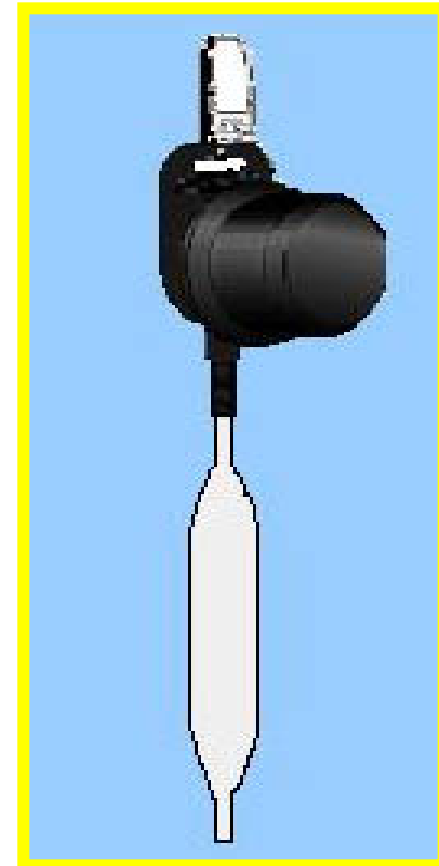
# CAMPIONAMENTO CON SISTEMI COMBINATI

**IOM con membrana teflon**

**Fiala con resina ( es. XAD2)**

**compatibile con flusso 2 l/min**

**(UNI EN 481/94)**





# MISURA DELL'ESPOSIZIONE CUTAEA AD IPA

**PADS**

**WIPE TEST**

**(LAVAGGIO MANI)**

**\*Scelta superfici da esaminare**

**\*Cute scoperta**

**\* Sotto abiti lavoro**

# MONITORAGGIO AMBIENTALE

Si fonda sulla scelta di «traccianti» della miscela sulla base di criteri quantitativi e tossicologici

dal punto di vista quantitativo

(acenaftene, antracene, benzo(ghi)perilene crisene, fenantrene, fluorantene, fluorene, naftalene e pirene)

dal punto di vista tossicologico

(benzo[a]antracene, benzo[b]fluorantene, benzo[j]fluorantene, benzo[k]fluorantene, benzo[a]pirene, dibenzo[a,l]pirene, dibenzo[a,e]pirene, dibenzo[a,h]antracene, indeno[1,2,3-cd]pirene, 5-metilcrisene)

# MONITORAGGIO BIOLOGICO

Assorbimenti per via inalatoria, gastrointestinale e cutanea

Trasporto in circolo ad organi metabolismo (deposito)

Metabolizzazione in composti attivi quali epossidi e diol epossidi, responsabili della cancerogenicità di alcuni IPA

Escrezione facilitata da coniugazione IPA glucoronati, solfatati, fenoli e difenoli che vengono eliminati con le feci o le urine

## **INDICATORI DI ESPOSIZIONE DOSE INTERNA**

- IPA tal quali
- METABOLITI

- TEST MUTAGENESI
- ADDOTTI DNA PROTEINE  
(Dose efficace; early effect?)

## **INDICATORI DI EFFETTO**

- aberrazioni cromosomiche
- scambi tra cromatidi fratelli
- micronuclei
- mutanti HPRT

## **Determinazione della concentrazione urinaria di IPA totali**

**(Becher & Bjorseth, 1983)**

### **METODO:**

- Estrazione degli IPA e dei loro metaboliti con resina C18
- Riduzione dei metaboliti degli IPA nei composti originari
- Analisi degli IPA con HPLC

### **LIMITI:**

- Basso recupero dei metaboliti coniugati con resina C18
- Perdita dei metaboliti durante il processo di riduzione e concentrazione

## Benzo[a]pyrene (BaP) metabolites

the most part of Bap metabolites are excreted with faeces

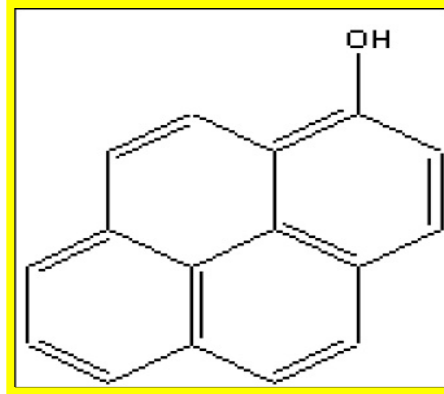
3-HydroxyBaP is a major metabolite of BaP *in vitro* and is excreted in urine as its glucuronide.

*r-7,t-8,9,c-10-Tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene* (*trans-anti-BaP-tetraol*) is a hydrolysis product of *anti-7,8-dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[a]pyrene*, the major established ultimate carcinogen of BaP and can be detected in very highly PAH-exposed human urine.

## **METABOLITI URINARI "TRACCIA " PROPOSTI COME INDICATORI BIOLOGICI**

- **1-NAFTOLO** (Keimig et al., 1986)
- **3-IDROSSIBENZO(A)PIRENE** (Jongeneelen et al., 1986)
- **1-IDROSSIPIRENE** (Jongeneelen et al., 1986)
- **IDROSSIFENANTRENI** (Grimmer et al., 1987)

# 1-OH pirene urinario metabolita del pirene tracciante miscela IPA



La percentuale di trasformazione del pirene in 1-OH PIR è di circa il 90%; emivita 6-35 h

Sono state dimostrate buone correlazioni  
( $r = 0,6 - 0,9$ )  
con IPA in aria, cute, totali e cancerogeni



**L'1-OHPIR è un metabolita presente nell'urina anche di soggetti non professionalmente esposti per**

**Fumo**

**Cibi affumicati arrostiti**

**Processi combustione , traffico**

**IMPORTANZA      VR**

**TEST MUTAGENESI URINARIA**

**TEST DI AMES  
TIOETERI DISOLFURI URINARI**

**(ASPECIFICI PER PRESENZA  
ALTRI MUTAGENI URINARI)**

# EPIGENETICA

Studio di tutte le modificazioni ereditabili che variano l'espressione genica pur non alterando la sequenza del DNA (soprattutto con riferimento ai fenomeni a livello cellulare). E' una sovrapposizione al genotipo stesso di "un'impronta" che ne influenza il comportamento funzionale, ereditabile che non altera la sequenza nucleotidica di un gene, ma la sua attività. Queste mutazioni, dette epimutazioni, durano per il resto della vita della cellula e possono trasmettersi alle loro a generazioni successive

( Bertazzi et al 2012)

# **EPIGENETICA**

**“ l’epigenetica ambientale richiede la collaborazione tra scienziati di base,epidemiologi,tossicologi e medici.Gli specialisti di medicina ambientale ed occupazionale sono pertanto in una posizione ideale per contribuire al progresso di questo campo di ricerca ( Baccarelli 2015)**

# Epidem-Tox Framework

**“Il passaggio da una valutazione qualitativa ad una quantitativa è necessario per poter prendere decisioni operative.**

**L’inferenza causale solo sulla base delle evidenze epidemiologiche è necessario si basi anche su valutazioni quantitative di tempo, risposta, forza associazione, plausibilità, coerenza, specificità”**

**(Moretto e La Vecchia 2015)**