

Valutazione del rischio chimico

CdL Magistrale Interateneo in
Scienze e Tecnologie per l'Ambiente e il Territorio
Università di Udine e Università di Trieste

CdL Magistrale in Chimica
Università di Trieste

Docente
Pierluigi Barbieri

SSD Chimica dell'ambiente e dei beni culturali, CHIM/12

Valutazione della tossicità per la valutazione del rischio per la salute umana (RAoC cap.6)

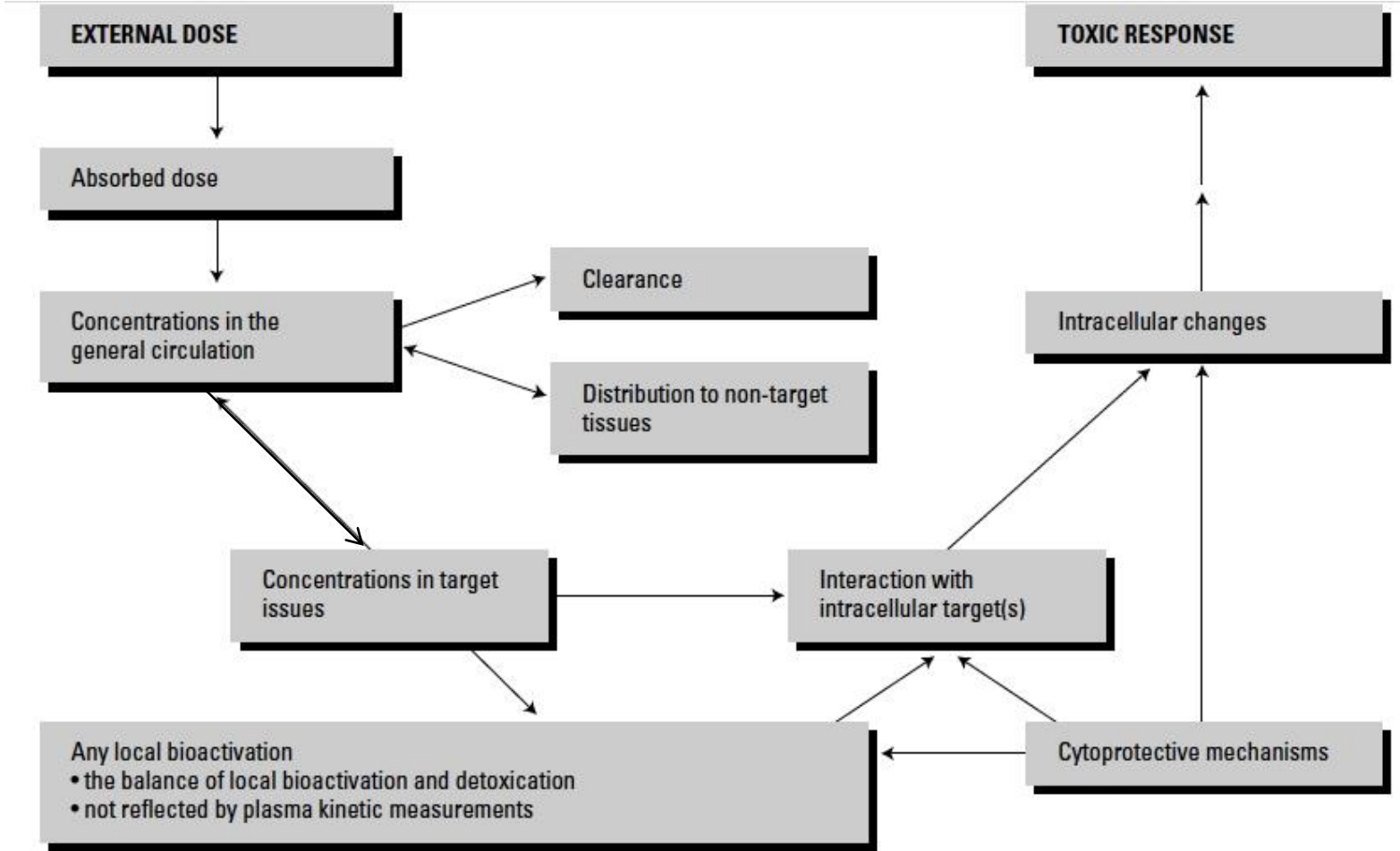


Figure 6.1. Processes leading to the generation of a toxic response [2].

Note: "Concentrations" refers to the relevant active form delivered by the general circulation and may be the parent compound or an active metabolite produced in another tissue and delivered to the target tissue or organ

Tossicologia cinetica: Specie trasportate / metabolizzate

Veleni sistemici, possono attraversar membrane e agire su recettori

Quando consideriamo la pericolosità di una **sostanza** assumiamo che gli effetti avvengano per **interazione tra essa ed un sito recettore**. Si ha una *risposta solo se un quantitativo sufficiente della specie o di un suo metabolita attivo raggiunge il recettore*. Ciò evidenzia la rilevanza dell'informazione sui processi di **assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME)**, molto studiati in farmacologia, che determinano il destino all'interno del corpo e le dosi interne al sito bersaglio.

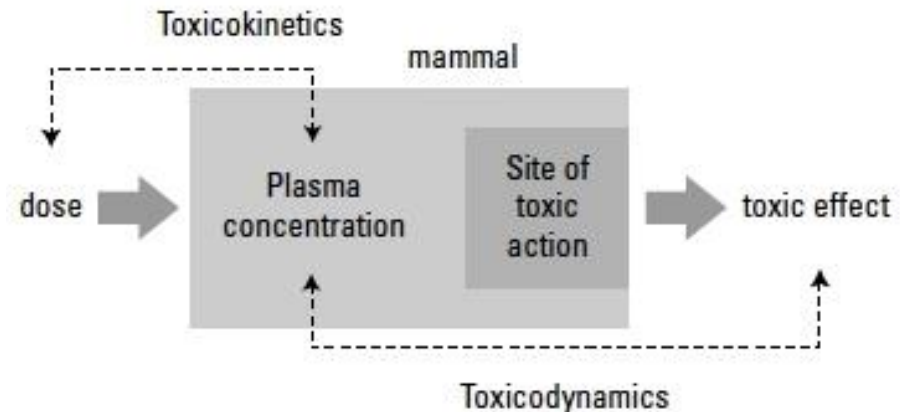


Figure 6.2. Toxicokinetics

Biodisponibilità F: paragone tra AUC per la via di esposizione d'interesse (es. orale) e per la somministrazione intravenosa (riferimento)

$$F = D_{i.v.} / D_x * AUC_x / AUC_{i.v.}$$

X è la via di esposizione considerata

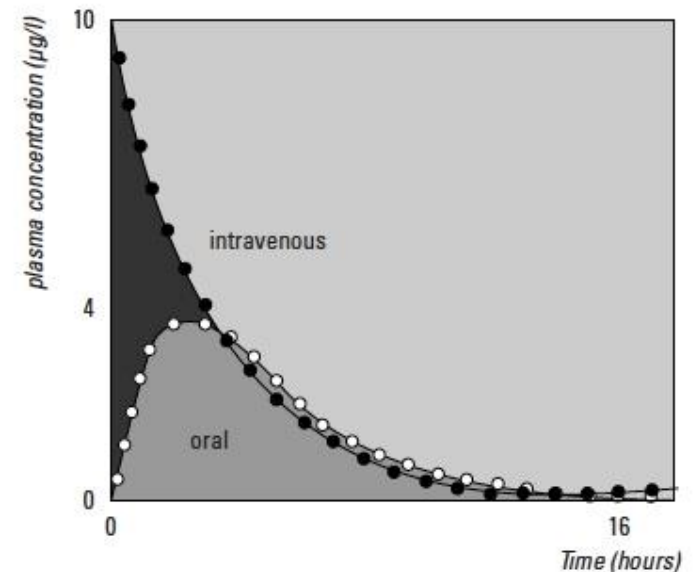
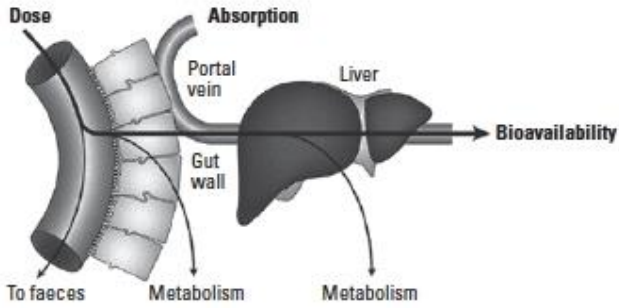


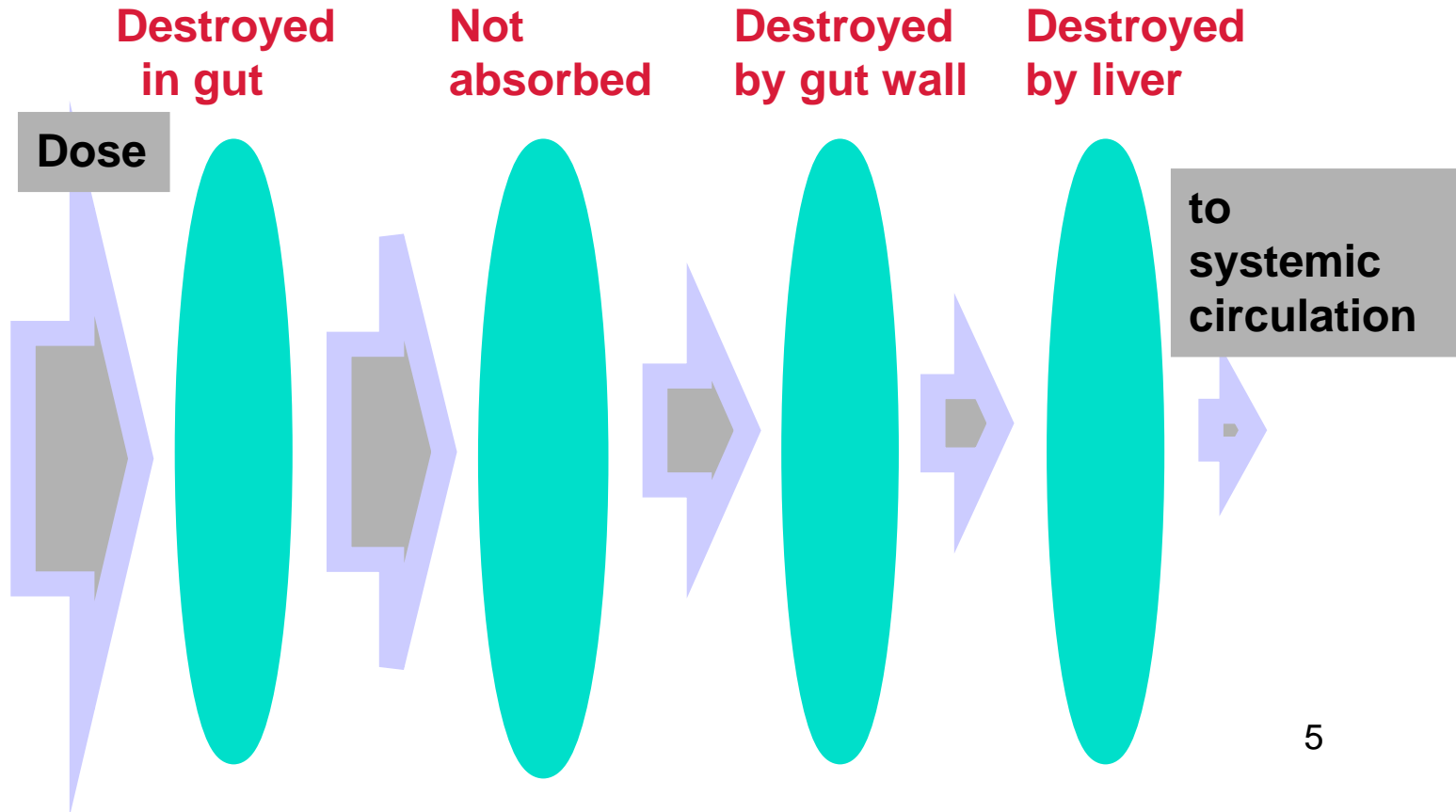
Figure 6.7. AUC oral (○○○) versus AUC intravenus (●●●).
Source: <http://coo.lumc.nl/TRC/>.

Assorbimento = passaggio di membrana (epitelio polmonare, epidermide, tratto gastrointestinale), **che può essere seguito da biotrasformazione** (può diminuire la biodisponibilità!!!)



Biodisponibilità

Figure 6.6. Bioavailability [22]. With permission.



Spesso sono importanti le interazioni tra specie tossiche e recettori

Cos'è un recettore?

Nel presente contesto per **recettore** si intende un'entità biochimica che interagisce con una specie tossica per produrre un effetto avverso.

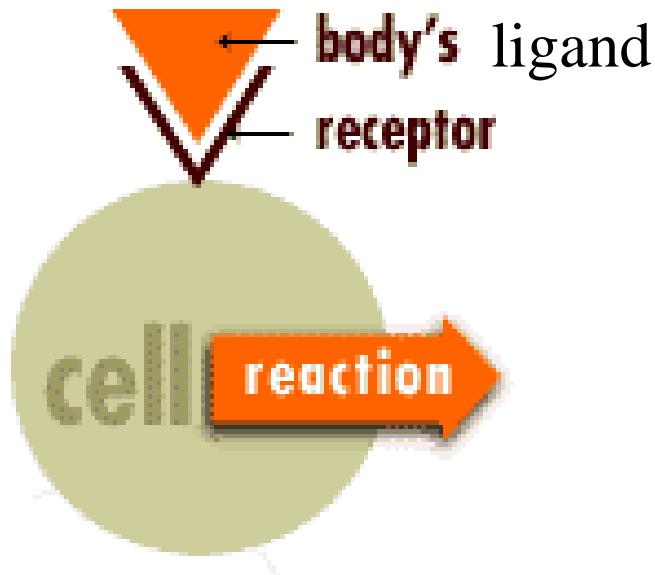
In genere i r. sono macromolecole (come proteine, acidi nucleici o fosfolipidi di membrane cellulari) interne alle o sulla superficie delle cellule.

La sostanza che interagisce con un r. è detta **legante**.

I leganti sono di solito piccole molecole (*endogene* - come gli ormoni – o *xenobiotiche* – come molte sostanze tossiche)

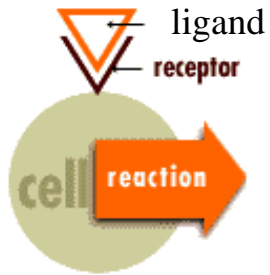
La **FUNZIONE** del r. dipende dalla sua elevata specificità per particolari leganti; ciò implica spesso un adattamento stereochimico tra recettore e legante
(simile a interazione tra enzima e substrato)

normal

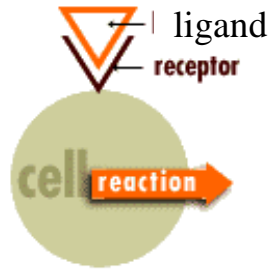


Meccanismo “serratura e chiave”
(*lock and key*)

excessive



insufficient

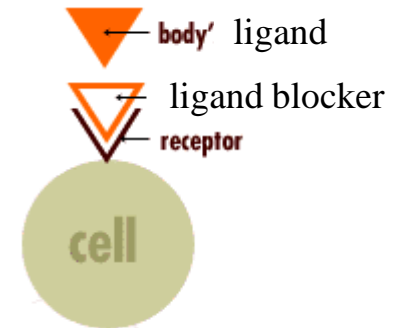


Azione diversa in grado
(effetti avversi)

Azione antagonista

Si verifica anche se legame di tossico con un sito prossimo a r. ma tale che addotto ostacola stericamente il funzionamento di r.

blocked



Il recettore potrebbe anche non avere leganti endogeni

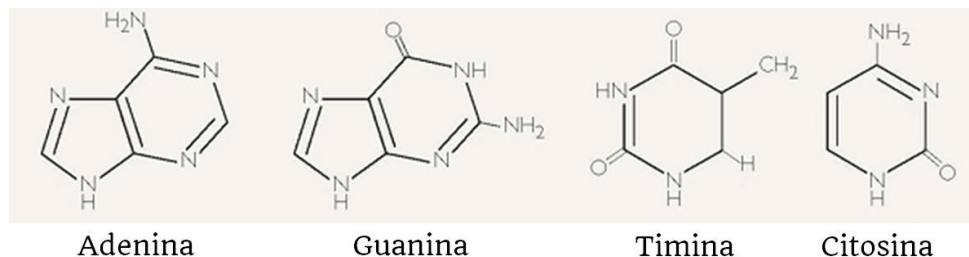
Biochimica della mutagenesi

La mutagenesi è il fenomeno per cui tratti ereditabili risultano da alterazioni del DNA

Mutazioni avvengono normalmente originando la diversità nelle specie, ma molte mutazioni sono dannose.

Specie tossiche che causano mutazioni sono dette **mutagene** (spesso le stesse che causano tumori e teratogenesi).

Il DNA può essere definito come una doppia catena polinucleotidica antiparallela, orientata, complementare, spiralizzata, informazionale; tutti i nucleotidi contengono un gruppo fosfato, il deossiribosio e una base azotata (una tra *adenina*, *guanina*, *citosina* e *timina* (A,T,C,G)); l'ordine in cui si presentano le basi nel DNA determina la struttura del RNA, sostanza prodotta per sintetizzare nuove proteine ed enzimi nelle cellule.



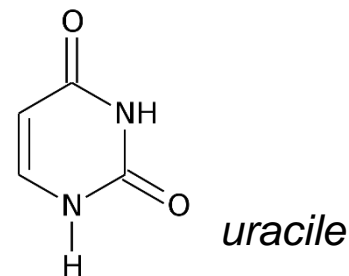
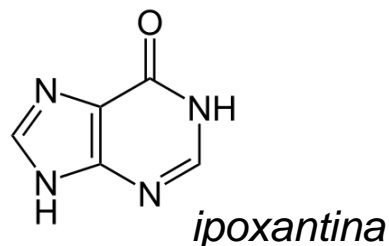
Cambiare, aggiungere o sottrarre una qualsiasi di queste basi azotate altera la natura del RNA prodotto e può cambiare processi biologici vitali. Questo fenomeno, che *può esser indotto da uno xenobiotico*, è una *mutazione che può esser passata alla progenie spesso con effetti deleteri*.

Es. mutagenicità dell'acido nitrico nei batteri.

Tre basi azotate (A, G, C) contengono un amino gruppo $-NH_2$

l'acido nitrico rimpiazza amino- gruppi con atomi di ossigeno con legami doppi, poi inserisce un cheto- gruppo ($C=O$) negli anelli delle basi azotate convertendole in altri composti (-> il DNA può non funzionare bene -> mutazione).

Deaminazione ossidativa. L'alterazione consiste nella trasformazione dell'adenina in ipoxantina e la citosina in uracile; l'ipoxantina, a differenza dell'adenina, non può più legarsi con la timina, ma solo con la citosina, mentre l'uracile, anziché appaiarsi con la guanina, si unisce con l'adenina comportando dunque una evidente mutazione del codice genetico.



Es **Alchilazioni** possono inserire un piccolo gruppo alchilico (metile o etile) su di un N di basi azotate

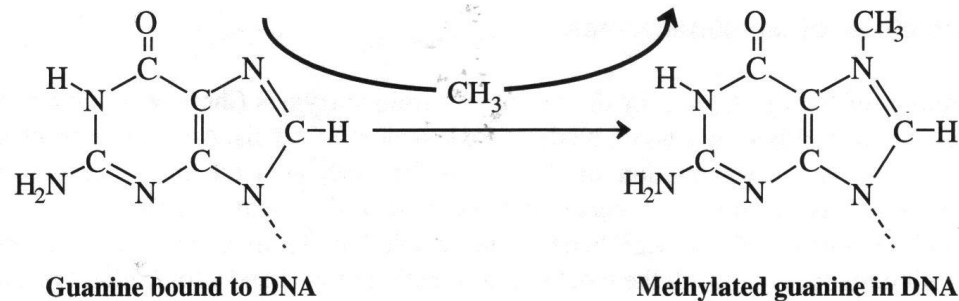


Figure 7.14 Alkylation of guanine in DNA.

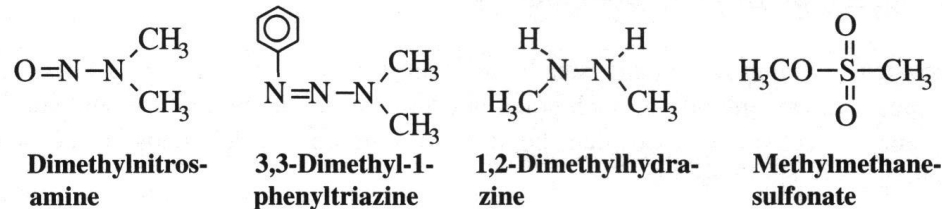
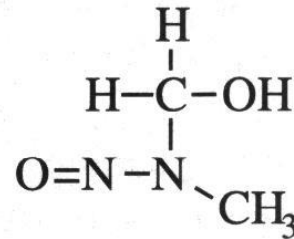
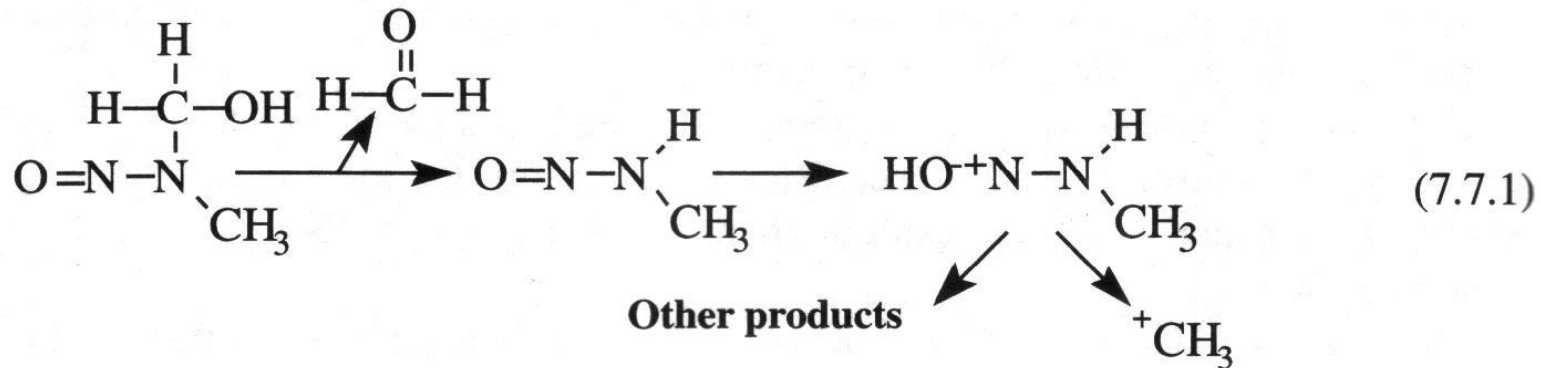


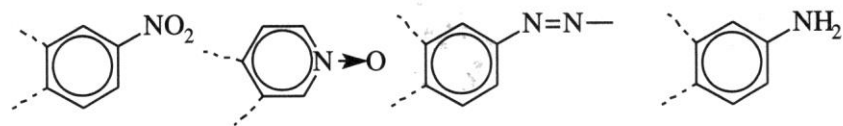
Figure 7.15 Examples of simple alkylating agents capable of causing mutations.

Es. Dimetil- nitrosamina è attivata dal NADPH generando intermedio reattivo



This product undergoes several nonenzymatic transitions, losing formaldehyde and generating a carbonium ion, ⁺CH₃, that can methylate nitrogenous bases on DNA:



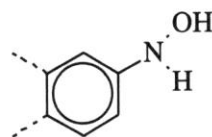


Aromatic nitro groups

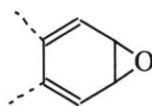
Aromatic ring N-oxides

Aromatic azo groups that may be reduced to aromatic amines

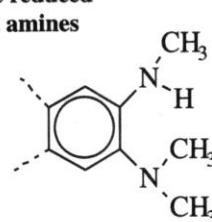
Aromatic amines



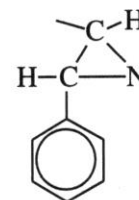
N-hydroxy derivatives of aromatic amines



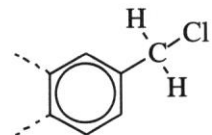
Aromatic epoxides



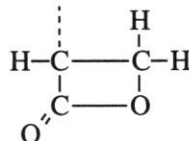
Aromatic alkyl-amino group



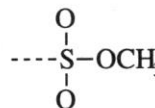
Aziridinyl groups



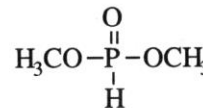
Substituted primary alkyl halides



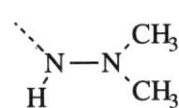
Propiolactones, propiosultones



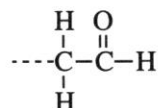
Alkyl esters of sulfonic acid



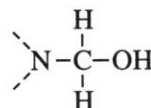
Alkyl esters of phosphonic acid



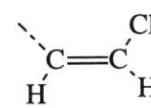
Alkyl hydrazines



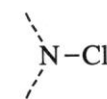
Alkyl aldehydes



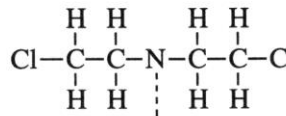
N-methylol compounds



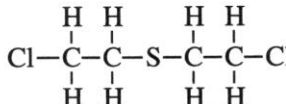
Monohaloalkenes



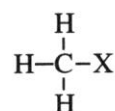
N-chloramines



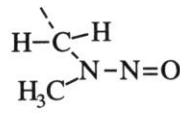
N mustards



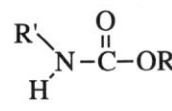
S mustards



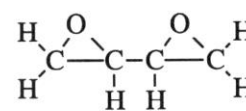
Halogenated methanes



Alkyl-N-nitrosamines



Carbamates



Aliphatic epoxides

8.4 Functionalities commonly associated with genotoxicity and mutagenicity. These groups are used in structure-activity relationships to alert for possible carcinogenic substances.

Biochimica della cancerogenesi

Il cancro è una condizione caratterizzata dalla replica e crescita incontrollata delle cellule di un corpo (cellule somatiche)

Agenti cancerogeni:

chimici (es. nitrosamine o IPA)

biologici (es. alcuni virus)

radiazioni ionizzanti (es. raggi X)

fattori genetici (es. selezioni genetiche)

La cancerogenesi chimica è prodotta da specie chimiche xenobiotiche

Storia: 1775 spazzacamini inglesi e cancro allo scroto <- fuliggine e catrame

Lavoratori nelle industrie di coloranti (D) e cancro alla vescica dovuto a prodotti estratti dal catrame (exp.  2-Naphthylamine)

Table 6.1 Ranking of physiological and pathological effects in order of severity

Effect	Severity
Biochemical/haematological change with no pathological change and no change in organ weight; or a change in organ weight with no pathological and biochemical/haematological change	least severe
Biochemical/haematological change with no pathological change and with a change in organ weight	
Enzyme induction and subcellular proliferation or other changes in organelles but no other apparent effects	
Biochemical/haematological change with slight pathological changes	
Hyperplasia, hypertrophy or atrophy with change in organ weight	
Reversible cellular changes: cloudy swelling, hydropic change or fatty changes	
Necrosis, or metaplasia with no apparent reduction in organ functions; any neuropathy without apparent behavioral, sensory, or physiological changes	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with a detectable reduction in organ functions; any neuropathy with a measurable change in behavioral, sensory, or physiological activity; reduced body weight gain; clinical symptoms	
Necrosis, atrophy, hypertrophy, or metaplasia with definitive organ dysfunction; any neuropathy with gross changes in behavioral, sensory, or motor performance	
Pronounced pathological changes with severe organ dysfunction; any neuropathy with loss of behavioral or motor control or loss of sensory ability	
Death or pronounced life-shortening	most severe

valutazione di fisiologo o tossicologo esperto per stabilire se c'è "serio danno alla salute"

(Ana)plasia - indifferenziazione
(Iper)plasia - proliferazione con corredo genetico fisiologico
(Neo)plasia - proliferazione con corredo genetico patologico
(Dis)plasia - anormale maturazione
(Meta)plasia - conversione di tipo cellulare

ipertrofia - aumento del volume delle cellule che compongono un tessuto o un organo.
atrofia - riduzione della massa dei tessuti ed organi causata dalla diminuzione del numero di cellule o delle loro dimensioni

Due passaggi principali nella cancerogenesi chimica:

iniziazione e promozione

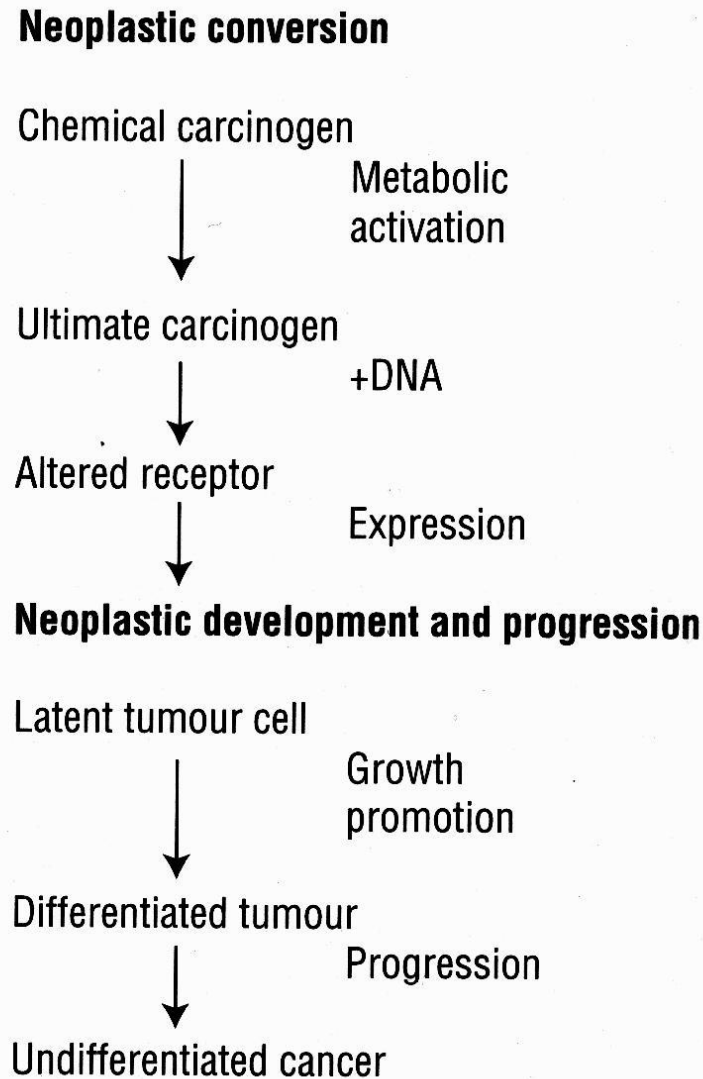


Figure 5.7. Neoplastic conversion, development and progression. From Williams [71]. With permission.

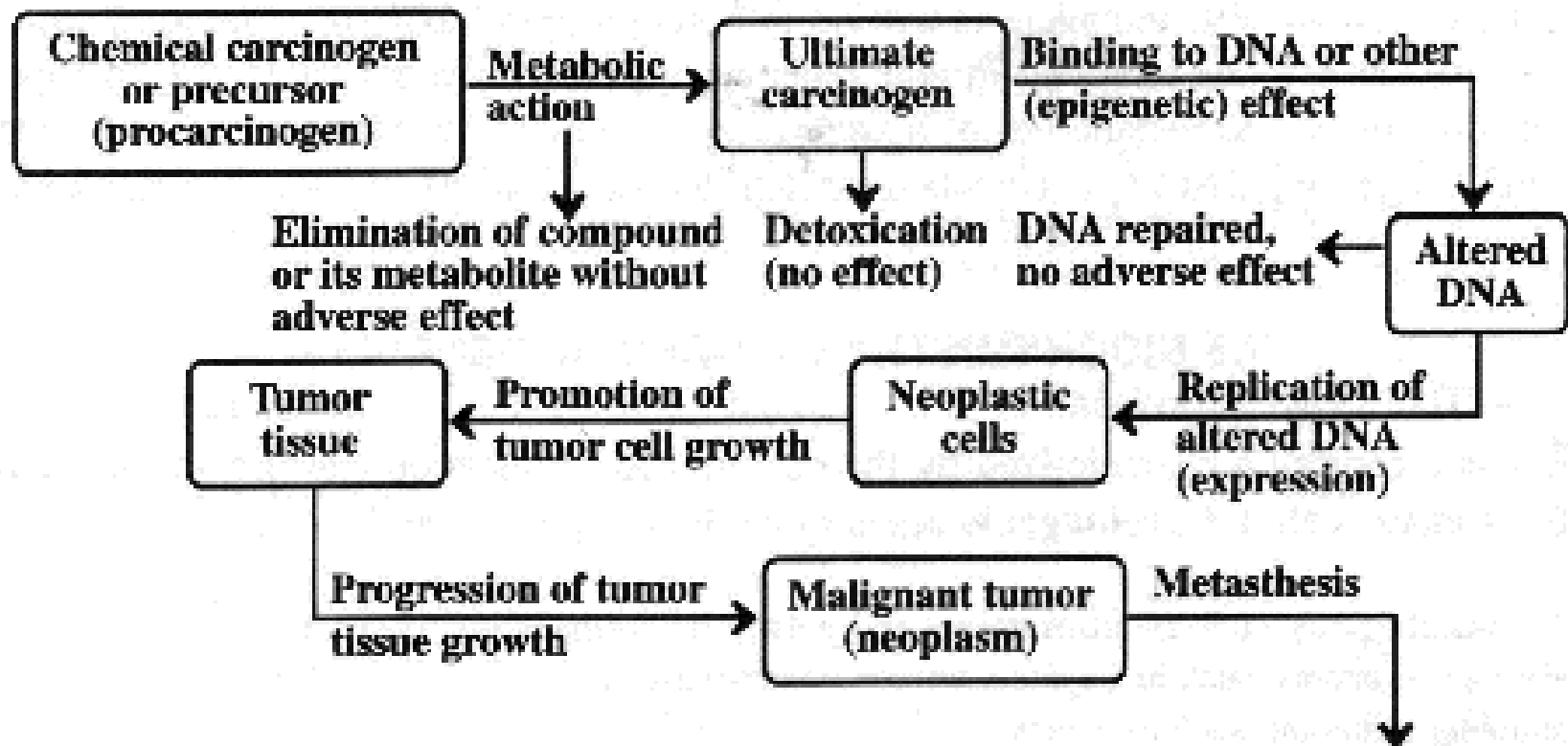
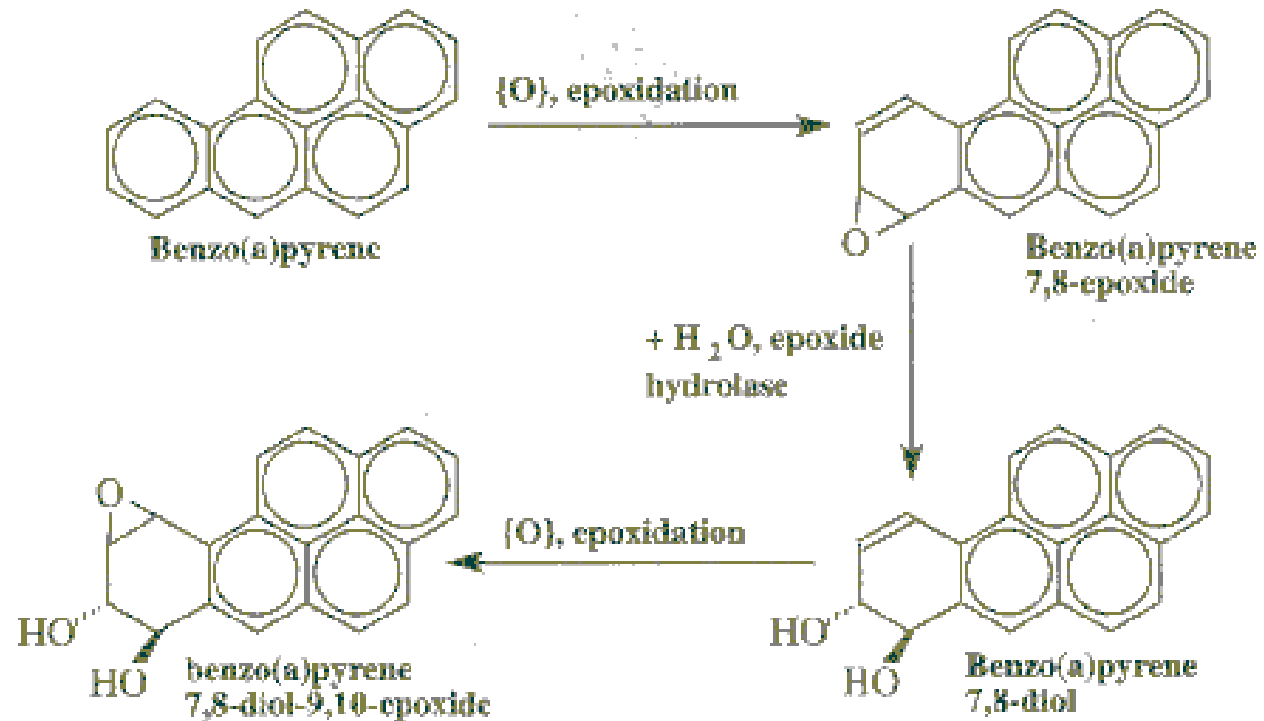


Figure 7.16 Outline of the carcinogenic process.

Es. specie procancerogene - cancerogene prossimali (*proximate c.*) -
cancerogene definitive (? - *ultimate carcinogen*)

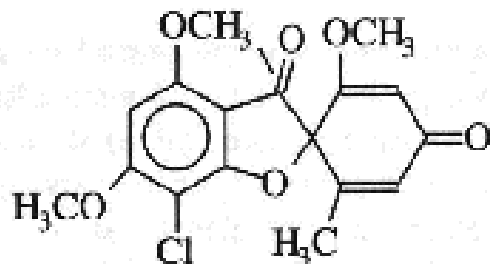
idratazione degli epossidi

trans diidrodoli, a volte meno tossici perchè meno reattivi
degli epossidi, ma benzo(a) pirene è procancerogeno,
-> prodotto cancerogeno

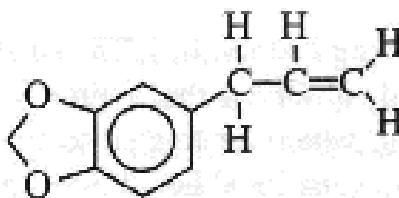


- 3 Epoxidation and hydroxylation of benzo(a)pyrene (left) to form carcinogenic benzo(a)pyrene 7,8-diol-9,10-epoxide.

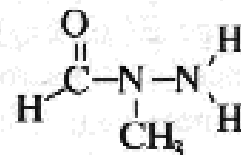
Naturally occurring carcinogens that require bioactivation



Griseofulvin (produced by *Penicillium griseofulvum*)

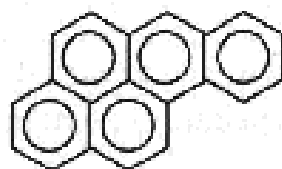


Saffrole (from sassafras)

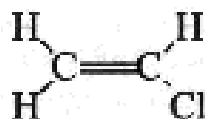


N-methyl-N-formylhydrazine (from edible false morel mushroom)

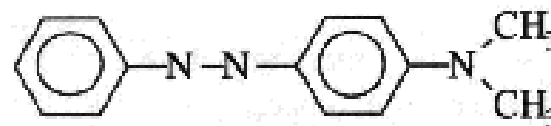
Synthetic carcinogens that require bioactivation



Benzo(a)pyrene

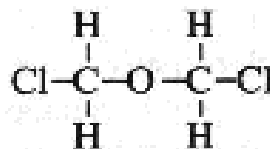


Vinyl chloride

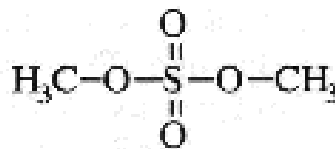


4-dimethylaminoazobenzene

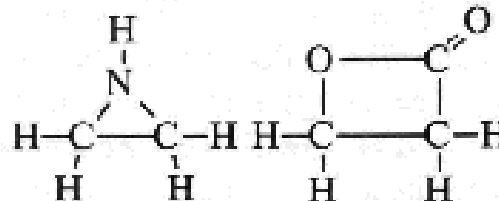
Primary carcinogens that do not require bioactivation



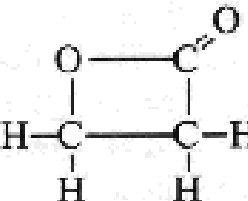
Bis(chloromethyl)-ether



Dimethyl sulfate



Ethyleneimine



β -Propioacetone

Figure 7.17 Examples of the major classes of naturally occurring and synthetic carcinogens, some of which require bioactivation and others of which act directly.

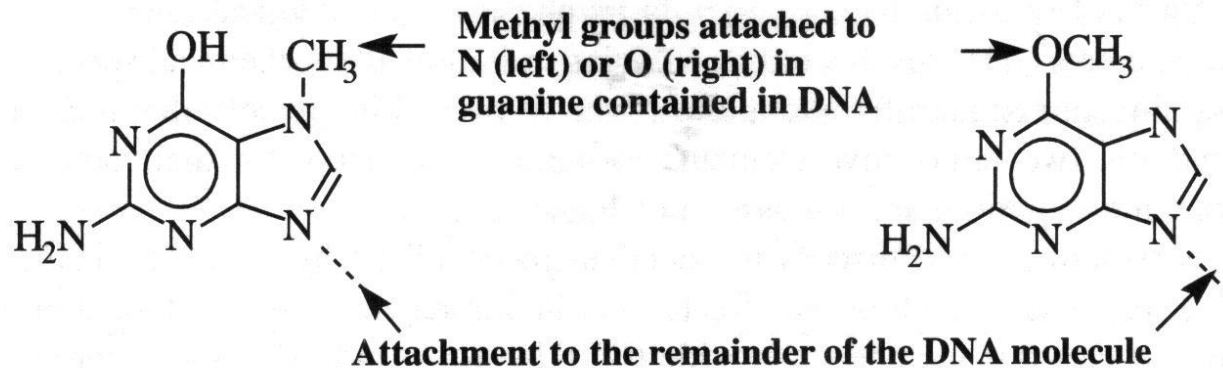
Cancerogeni epigenetici

promotori - agiscono dopo la fase di iniziazione (es. aumentano il numero di cellule tumorali - diminuiscono il tempo di latenza)

non iniziano la cancerogenesi / non sono elettrofili / non si legano al DNA

Agenti alchilanti nella cancerogenesi

cancerogeni possono formare legami covalenti con proteine, peptidi, RNA e DNA. Sono gli addotti con il DNA ad essere significativi nell'iniziare la cancerogenesi.



8 Alkylated (methylated) forms of the nitrogenous base guanine.

Agenti alchilanti (inseriscono gruppi metilici o etilici) o arilanti (fenili) per il DNA. Spesso si formano metabolicamente (es. dimetil nitrosammina)

Test sulla cancerogenicità

- studi epidemiologici
- test su animali, risultati estrapolati a esseri umani
- per screening: Ames test (mutagenicità - batteri di un ceppo di Salmonella, mutato geneticamente in modo che non sintetizzi l'aminoacido essenziale istidina, esposti a specie da testare; se si ha ritorno a specie originaria/naturale che sintetizza istidina *allora* in ambiente privo di i. verifico crescita di Salmonelle, *allora* la specie testata è mutagena)

Valutazione di pericolosità

Dati disponibili valutati per qualità e completezza, considerando studi su umani e non umani, in vitro e QSAR

Tra ***i primi risultati***: classificazione e etichettatura della sostanza

Successivamente: determinazione delle concentrazioni/dosi a cui gli esseri umani NON devono essere esposti (valutazione degli effetti dose-risposta)

Esempio: nell'ambito del regolamento EC 1907/2006

Table 2 Toxicological standard data requirements under REACH (waiving conditions not cited)

Toxicological endpoint	Production volume
8.1 Skin irritation, skin corrosion	≥ 1 t/a
8.2 Eye irritation	≥ 1 t/a
8.3 Dermal sensitisation	≥ 1 t/a
8.4 Mutagenicity	≥ 1 t/a
8.5.1 Acute oral toxicity	≥ 1 t/a
8.5.2 Acute inhalative toxicity	≥ 10 t/a (case by case) ^a
8.5.3 Acute dermal toxicity	≥ 10 t/a (case by case) ^a
8.6.1 Repeated dose toxicity (28 days)	≥ 10 t/a
8.6.2 Repeated dose toxicity (90 days)	≥ 100 t/a
	≥ 10 t/a (case by case) ^b
8.7.1 Reproductive toxicity screening	≥ 10 t/a
8.7.2 Developmental toxicity	≥ 100 t/a
8.7.3 Two-generation reproductive toxicity study	≥ 100 t/a (case by case) ^b
	≥ 1,000 t/a
8.8 Toxikokinetics	≥ 10 t/a (assessment on the basis of relevant information available)
8.9.1 Carcinogenicity study	≥ 1,000 t/a (case by case) ^b

^a Depending on the assumed route of exposure to humans

^b For details see text

W. Lilienblum · et alii «Alternative methods to safety studies in experimental animals: role in the risk assessment of chemicals under the new European Chemicals Legislation (REACH)» Archives of Toxicology DOI 10.1007/s00204-008-0279-9

[https://www.researchgate.net/profile/Werner_Lilienblum/publication/5529029_Alternative_methods_to_safety_studies_in_experimental_animals_Role_in_the_risk_assessment_of_chemicals_under_the_new_European_Chemicals_Legislation_\(REACH\)/links/0fcfd511fc31eb48ae000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Werner_Lilienblum/publication/5529029_Alternative_methods_to_safety_studies_in_experimental_animals_Role_in_the_risk_assessment_of_chemicals_under_the_new_European_Chemicals_Legislation_(REACH)/links/0fcfd511fc31eb48ae000000.pdf)

Classificazione e etichettatura

Obiettivo “*identificare tutte le proprietà fisico-chimiche, tossicologiche e ecotossicologiche di sostanze e preparati che possono costituire un rischio durante la normale manipolazione ed uso.*” Identificate le proprietà pericolose, la sostanza o preparato deve essere etichettata per indicare i pericoli al fine di proteggere l'utilizzatore, il pubblico in genere, e l'ambiente” (EC, 2001)

- **EC** – 7 simboli, 59 frasi di rischio e 62 frasi di sicurezza (circa 8000 sostanze nell'Annex I dalla 67/548 EEC)
- **WHO** classificazione raccomandata per pesticidi 1992/93 (tox. acuta e dermica)
- **U.N. Global Harmonised System** for C. & L. (2002 e revisioni) simile a EC con estensioni; recepita nel regolamento REACH
- **IARC**: cancerogeni di gruppo 1 (cancerogeno per gli umani), 2 a (probabile cancerogeno per gli umani) e 2b (possibile cancerogeno per gli umani), 3 (non classificabile), 4 (probabilmente non cancerogeno)

Box 6.3. Example: classification and labelling of dieldrin (CAS: 60-57-1)

EC [54]: symbols T+ and N, risk phrases R25-27-40-48/25-50/53, meaning:

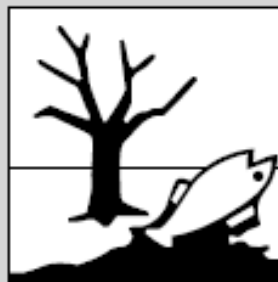
- T+, R27 = very toxic (skull and cross bones symbol) in contact with skin (LD50 dermal, rat or rabbit ≤ 50 mg/kg_{bw}).

T+



- T, R25 = toxic if swallowed ($25 < \text{LD50}$ or $5 < \text{LD50}$ oral, rat or rabbit ≤ 500 mg/kg_{bw}).
- T, R48/25 = toxic with danger of serious or irreversible effects (serious damage to health to be caused at levels below 5 mg/kg_{bw}·d).
- R40, category 3 carcinogen = possible risk of cancer (concern to man owing to possible carcinogenic effects but for which the information available is not adequate for making a satisfactory assessment. There is some evidence from appropriate animal studies, but it is insufficient for a higher category).
- N, R50, R53 = dangerous to the environment (dead tree and fish symbol), very toxic to aquatic organisms (L(E)C50 fish or *Daphnia* or algae ≤ 1 mg/L), may cause long-term adverse effects in the aquatic environment (substance not be readily biodegradable or the $\log K_{ow} \geq 3.0$, unless the experimentally determined bioconcentration factor ≤ 100).

N



WHO [109]: Class-1b, highly hazardous, oral LD50 for the rat is between 5 and 50 mg/kg_{bw}

GHS [110]: An official EU classification is not available for any substance at the moment because GHS has not yet been introduced in EU legislation. However, based on proposed legislation and translation of the current EU classification, the following GHS classification may be expected:

- R25 becomes Acute toxicity, Category 2 or 3 (oral) with skull and crossbones pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Fatal if swallowed (Cat. 2)” or “Toxic if swallowed (Cat. 3)”.
- R27 becomes Acute toxicity, Category 1 (dermal) with skull and crossbones pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Fatal if swallowed”.
- R40 becomes Carcinogenicity, Category 2 with health hazard pictogram, Signal word “Warning” and hazard statement “Suspected of causing cancer”.
- R48/25 becomes STOST¹ (repeated exposure), Category 1 with health hazard pictogram, signal word “Danger” and hazard statement “Causes damage to organs through prolonged or repeated exposure”.
- R50/53 becomes Hazardous to the aquatic environment, chronic 1 with environmental hazard pictogram, signal word “Warning” and hazard statement “Very toxic to aquatic life with long lasting effects”.

IARC [102]: Group 3: The agent (mixture or exposure circumstance) is not classifiable in terms of its carcinogenicity to humans.

¹ STOST = Specific Target Organ Systemic Toxicity



Transport

Dangerous Goods

Schedule of Meetings

▼ Meetings and Events

▼ ECOSOC Bodies

▶ TDG Sub-Committee

▶ GHS Sub-Committee

▶ Committee of Experts on TDG and GHS

▼ UNECE Bodies

▶ Working Party on the Transport of Dangerous Goods (WP.15)

▶ RID/ADR/ADN Joint Meeting (WP.15/AC.1)

GHS (Rev.6) (2015)

Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)

Sixth revised edition

Copyright © United Nations, 2015

All rights reserved

[How to order the official publication of the GHS](#)

Corrigendum

Note: Please note that the matrix table for Acute Toxicity, oral exposure route (categories 1 and 2) in Annex 3, Section 3 of the 6th revised edition of the GHS is missing in the printed version and on the e-version available on this page. A corrigendum will be issued soon. In the meantime, you may wish to refer to the matrix table for this hazard class and categories in the 5th revised edition (page 335 of the English version)


To view and download the electronic version of the 6th revised edition of the GHS click on the icon below:

[PDF](#) [GHS \(Rev.6\)](#)

The **CLP Regulation** (for "Classification, Labelling and Packaging") is a European Union regulation which **aligns the European Union system** of classification, labelling and packaging chemical substances and mixtures **to the Globally Harmonised System (GHS)**. It is expected to **facilitate global trade** and the **harmonised communication of hazard information of chemicals** and to promote regulatory efficiency. It **complements** the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation (EC No 1907/2006) and **replaces** the current system contained in the Dangerous Substances Directive (67/548/EEC) and the Dangerous Preparations Directive (1999/45/EC).

The regulation incorporates the classification criteria and labelling rules agreed at UN level, the so called Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). It **introduces new classification criteria, hazard symbols (pictograms) and labelling phrases**, while taking account of elements which are part of the current EU legislation.

The regulation **requires companies to appropriately classify, label and package their substances and mixtures before placing them on the market**. It aims to **protect** workers, consumers and the environment by means of labelling which reflects possible hazardous effects of a particular chemical. It also **takes over provisions of the REACH Regulation** regarding the notification of classifications, the establishment of a list of harmonised classifications and the creation of a classification and labelling inventory.

SIMBOLO DI PERICOLO (Direttiva 67/548)	PITTOGRAMMA e Categorie di pericolo associate (Regolamento 1272/2008)
 Esplosivo	 Esplosivi instabili; Esplosivi delle divisioni 1.1, 1.2, 1.3 e 1.4 Sostanze e miscele autoreattive, tipi A e B Perossidi organici, tipi A e B
 Facilmente infiammabile  Estremamente infiammabile	 Gas infiammabili, categoria di pericolo 1 Aerosol infiammabili, categorie di pericolo 1 e 2 Liquidi infiammabili, categorie di pericolo 1, 2 e 3 Solidi infiammabili, categorie di pericolo 1 e 2 Sostanze e miscele autoreattive, tipi B, C, D, E, F Liquidi piroforici, categoria di pericolo 1 Solidi piroforici, categoria di pericolo 1 Sostanze e miscele autoriscaldanti, categorie di pericolo 1 e 2 Sostanze e miscele che a contatto con l'acqua emettono gas infiammabili pericoli 1, 2 e 3 Perossidi organici, tipi B, C, D, E, F
 Comburente	 Gas comburenti, categoria di pericolo 1 Liquidi comburenti, categorie di pericolo 1, 2 e 3 Solidi comburenti, categorie di pericolo 1, 2 e 3
	 Gas sotto pressione: Gas compressi; Gas liquefatti refrigerati; Gas disciolti.

 Tossico	 Tossicità acuta (per via orale, per via cutanea, per inalazione), categorie di pericolo 1, 2 e 3
 Molto tossico	 Sensibilizzazione delle vie respiratorie, categoria di pericolo 1 Mutagenicità sulle cellule germinali, categorie di pericolo 1A, 1B e 2 Cancerogenicità, categorie di pericolo 1A, 1B, 2 Tossicità per la riproduzione, categorie di pericolo 1A, 1B e 2 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola, categorie di pericolo 1 e 2 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione ripetuta, categorie di pericolo 1 e 2
 Nocivo	 Tossicità acuta (per via orale, per via cutanea, per inalazione), categoria di pericolo 4 Irritazione cutanea, categoria di pericolo 2 Irritazione oculare, categoria di pericolo 2 Sensibilizzazione cutanea, categoria di pericolo 1 Tossicità specifica per organi bersaglio – esposizione singola, categoria di pericolo 3 Irritazione delle vie respiratorie Narcosi
 Irritante	
 Corrosivo	 Corrosivo per i metalli, categoria di pericolo 1 Corrosione cutanea, categorie di pericolo 1A, 1B e 1C Gravi lesioni oculari, categoria di pericolo 1
 Pericoloso per l'ambiente	 Pericoloso per l'ambiente acquatico – pericolo acuto, categoria 1 – pericolo cronico, categorie 1 e 2

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta per effetti con soglia: l'approccio NOAEL

L'obiettivo è determinare una "dose" per cui non ci siano effetti significativamente rilevanti

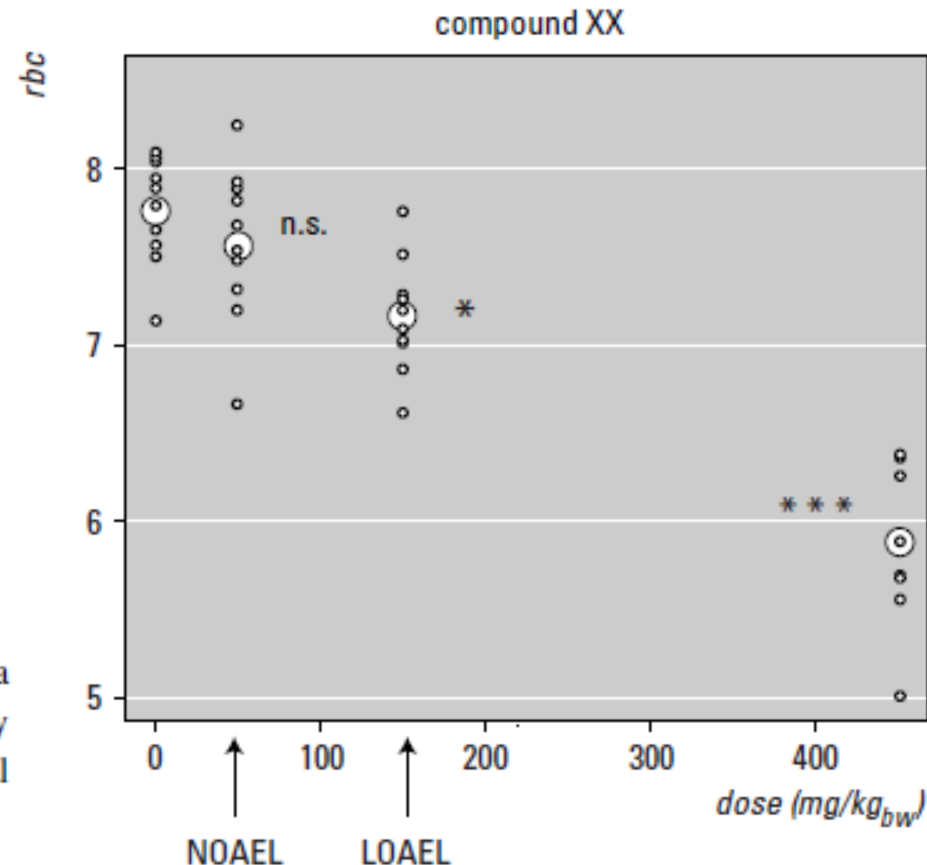
NOAEL = Not observable effect level
LOAEL = Lowest observable effect level
dipendono fortemente da progettazione del test (n° animali, dosi somministrate ...)

Figure 6.9. Illustration of the LOAEL and NOAEL for a decrease in red blood cell counts observed in an OECD toxicity study. The small marks indicate the observations in individual animals, the larger marks indicate the group means.

n.s.: not significantly different from the controls.

*: significantly different from the controls.

***: highly significantly different from the controls.



Valutazione delle relazioni tra dose e risposta

Valutazione delle relazioni tra dose e risposta per **effetti senza soglia**

Per le sostanze cancerogene, «anche singola molecola» ha piccola probabilità di generare un addotto con il DNA, e addotto ha piccola probabilità di causare una mutazione, in un gene potenzialmente correlato a un processo di carcinogenesi, aumentando la probabilità di generare una cellula maligna. Cancerogenesi è complessa, ma l'attivazione dei tumori sembra essere stocastica.

Diminuire le “dosi” porta sempre a diminuire la probabilità di tumori in una popolazione.

Manca quindi una soglia per le dosi d'esposizione → NOAEL non va bene

Una valutazione dei dati sull'incidenza dei tumori, può solo determinare una dose per la quale il rischio sia accettabilmente piccolo (rischio *de minimis*, es. 10^{-6} , in una vita)

Nelle valutazioni sperimentali

Studi su animali effettuati su 50-100 individui per dose. Un rischio osservabile prevederebbe 1 caso su 10 (10^{-1}), quindi ci si trova in *condizioni di estrapolazione per basse dosi* o, meglio, *per bassi rischi*.

Alcune nazioni evitano valutazioni quantitative su dati di incidenza di tumori.

Altri applicano il principio *As Low as Reasonably Achievable (ALARA)* per cancerogeni genotossici. È approccio debole, tratta tutti i cancerogeni in modo eguale.

La tendenza attuale è verso l'**approccio BMD** (*benchmark dose*)

L'approccio BMD (*benchmark dose*)

Si costruisce/fitta un modello dose-risposta per i dati di incidenza dei tumori, e il modello è usato per stimare una **dose che è associata con un livello di rischio che sta nell'intervallo osservabile** (tipicamente il rischio del 10% = BMD_{10} , termine basso di confidenza è $BMDL_{10}$)).

Questo rischio di cancerogenesi **non è accettabile, ed è considerato come punto di riferimento (RP)** per successive valutazioni, come

Estrapolazione lineare

Margine di esposizione (l'esposizione stimata è divisa per il RP (= $BMDL_{10}$), e il rapporto risultante è l'intervallo tra l'esposizione umana e la dose con livello di rischio noto (EFSA: $MOE > 10000$ basso livello di preoccupazione, non vi è consenso sul tema) ³⁴

<http://www.efsa.europa.eu/it/topics/topic/marginofexposure>

<http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/282>

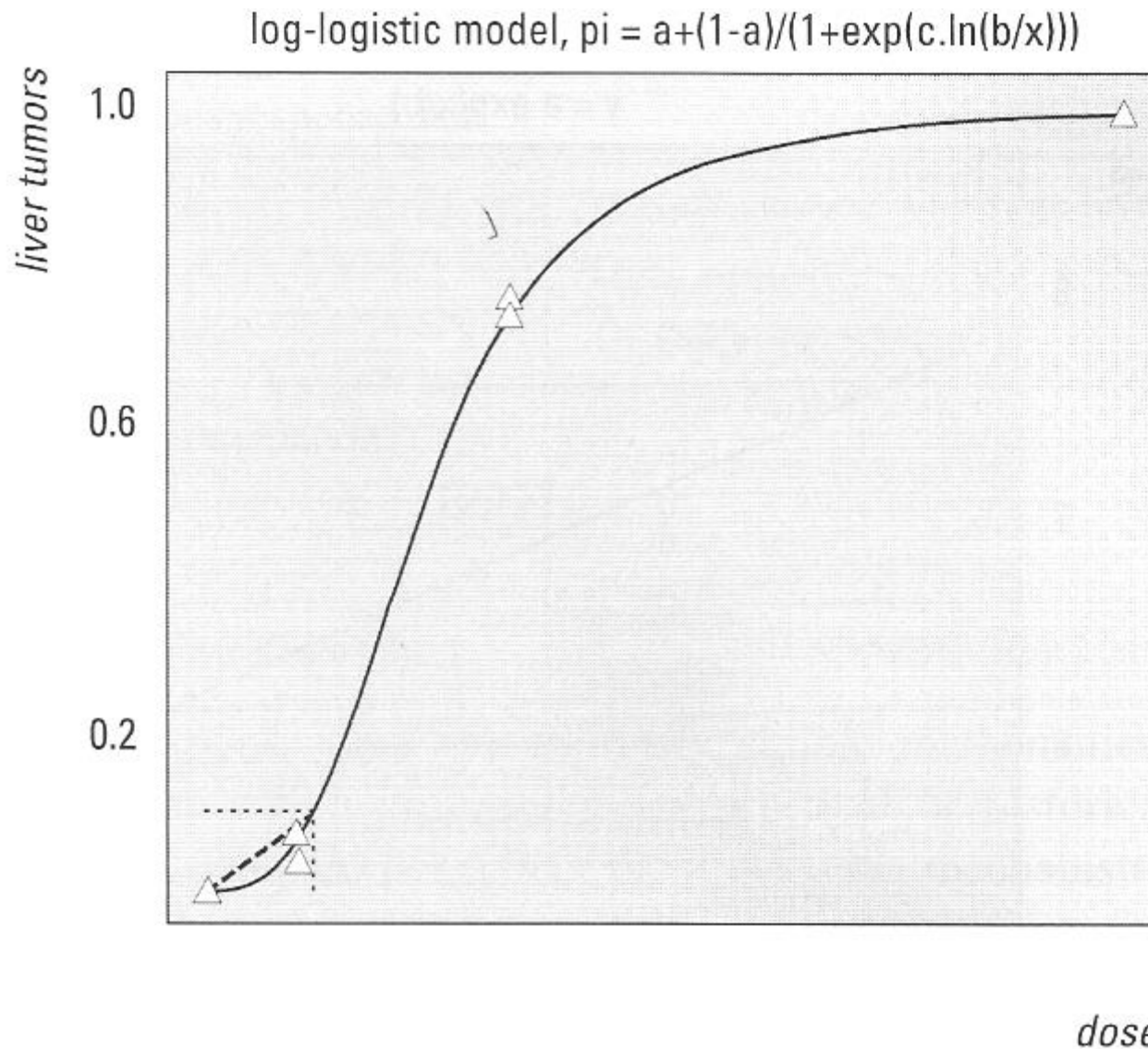


Figure 6.10. Sigmoidal dose-response relationship. Linear extrapolation from the BMD10 overestimates the risk.