

REACH-OSH 2023

AGGIORNAMENTI SULLA SICUREZZA CHIMICA

Sostanze cancerogene, mutagene, tossiche per la riproduzione, interferenti endocrine e sensibilizzanti per le vie respiratorie nei luoghi di lavoro

Bologna, 11 ottobre 2023

Reprotossici ed Interferenti Endocrini nei luoghi di lavoro

Stefano LORENZETTI (ISS – Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e sanità pubblica Veterinaria, DSANV)

Tiziana CATONE (ISS – Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche, dei Cosmetici e della protezione del Consumatore, CNSC)



- ✓ **Interferenti Endocrini: dalla storia regolatoria ai meccanismi di azione**
- ✓ **Sostanze chimiche tossiche per la riproduzione**

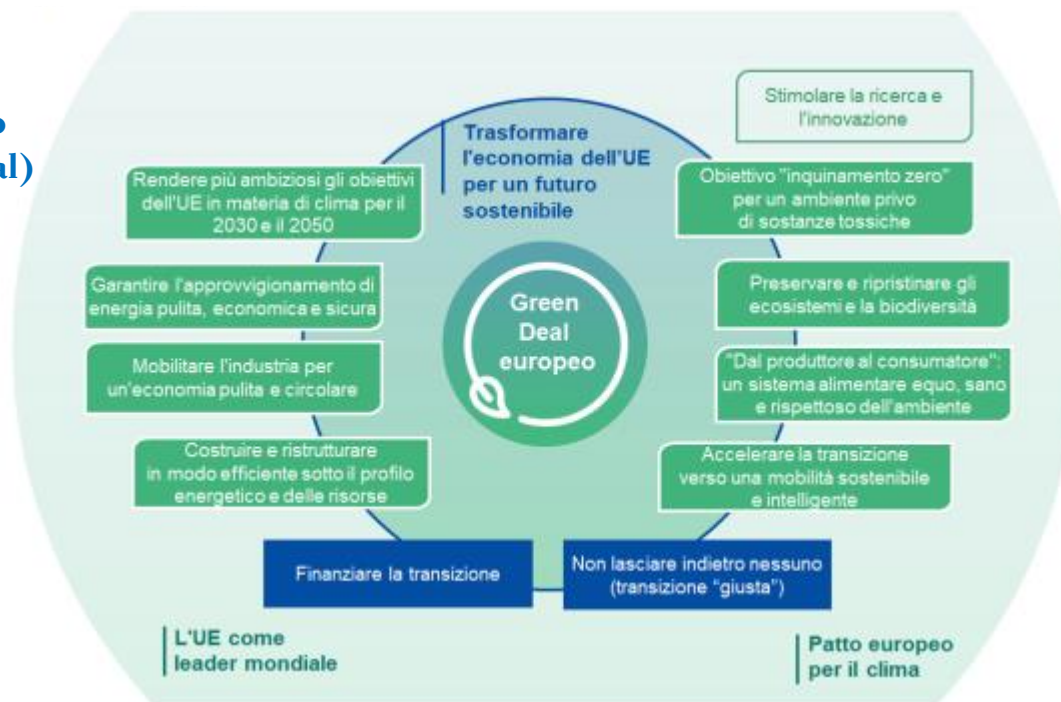
- ✓ **Interferenti Endocrini: dalla storia regolatoria ai meccanismi di azione**
- ✓ Sostanze chimiche tossiche per la riproduzione

Green Deal europeo – Obiettivo “Inquinamento zero” per un ambiente privo di sostanze tossiche



“Inquinamento zero” per un ambiente privo di sostanze tossiche:
combattere l’inquinamento favorendo lo sviluppo di alternative sicure e sostenibili,
prevede
il rafforzamento e la semplificazione della normativa relativa alle sostanze chimiche

Green Deal europeo
(COM(2019) 640 final)



La gerarchia di misure per l'eliminazione delle sostanze tossiche – una nuova gerarchia in materia di gestione delle sostanze chimiche



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili (COM(2020) 667 final)



Proteggere la salute e l'ambiente

Utilizzare sostanze chimiche sicure che non causano danni alla salute umana o all'ambiente, evitando le sostanze che destano preoccupazione per gli usi non essenziali

Ridurre al minimo l'esposizione delle persone e dell'ambiente alle sostanze pericolose per la salute e l'ambiente, grazie a misure di gestione del rischio e a informazioni esaustive destinate a coloro che utilizzano le sostanze chimiche

Eliminare quanto più possibile, nei rifiuti e nelle materie prime secondarie, le sostanze che destano preoccupazione e ripristinare a un buono stato qualitativo la salute umana e l'ambiente

Incoraggiare l'innovazione

Promuovere lo sviluppo di sostanze chimiche e di materiali sicuri e sostenibili, di processi di produzione e di tecnologie pulite, e di strumenti innovativi per la sperimentazione e la valutazione dei rischi

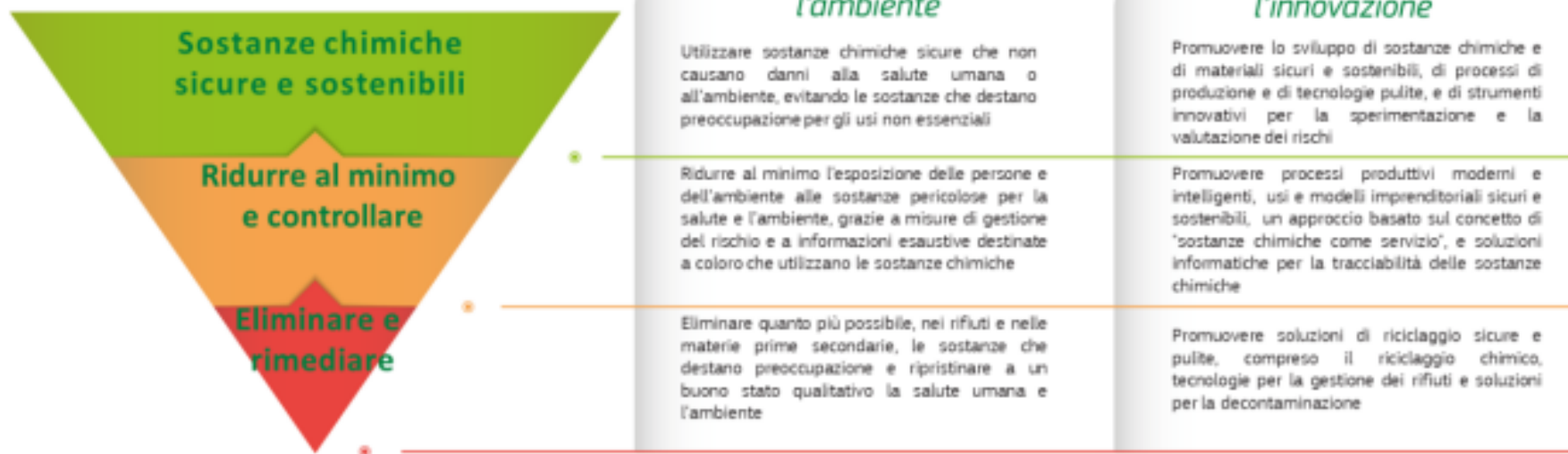
Promuovere processi produttivi moderni e intelligenti, usi e modelli imprenditoriali sicuri e sostenibili, un approccio basato sul concetto di "sostanze chimiche come servizio", e soluzioni informatiche per la tracciabilità delle sostanze chimiche

Promuovere soluzioni di riciclaggio sicure e pulite, compreso il riciclaggio chimico, tecnologie per la gestione dei rifiuti e soluzioni per la decontaminazione

Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Quadro normativo e strumenti (agg. 2020) - 1



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili (COM(2020) 667 final)

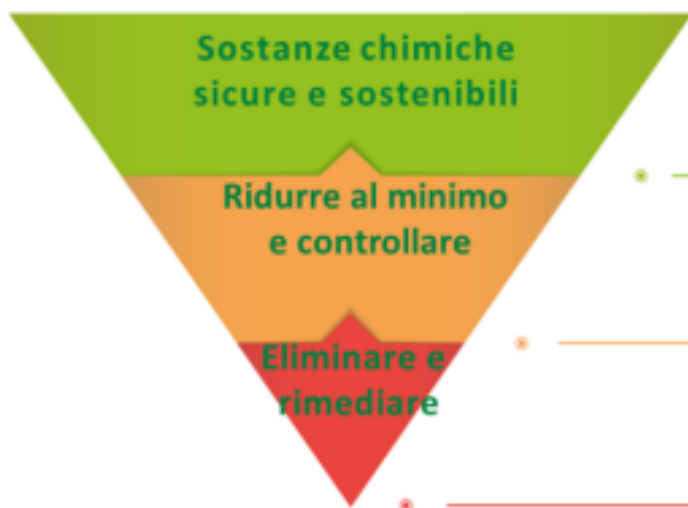


L'UE dispone di un quadro normativo completo che conta circa 40 strumenti, tra cui: **Reg. REACH** (Registrazione, Valutazione, Autorizzazione e Restrizione delle sostanze chimiche), **Reg. CLP** (Classificazione, Etichettatura e Imballaggio delle sostanze pericolose) e, tra gli altri, la legislazione in materia di **sicurezza dei giocattoli**, dei **cosmetici**, dei **biocidi**, dei **prodotti fitosanitari**, degli **alimenti**, degli **agenti cancerogeni sul luogo di lavoro**, senza dimenticare la legislazione in materia di **protezione dell'ambiente**.

Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Quadro normativo e strumenti (agg. 2020) - 2



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili (COM(2020) 667 final)



Proteggere la salute e l'ambiente

Utilizzare sostanze chimiche sicure che non causano danni alla salute umana o all'ambiente, evitando le sostanze che destano preoccupazione per gli usi non essenziali

Ridurre al minimo l'esposizione delle persone e dell'ambiente alle sostanze pericolose per la salute e l'ambiente, grazie a misure di gestione del rischio e a informazioni esaustive destinate a coloro che utilizzano le sostanze chimiche

Eliminare quanto più possibile, nei rifiuti e nelle materie prime secondarie, le sostanze che destano preoccupazione e ripristinare a un buono stato qualitativo la salute umana e l'ambiente

Incoraggiare l'innovazione

Promuovere lo sviluppo di sostanze chimiche e di materiali sicuri e sostenibili, di processi di produzione e di tecnologie pulite, e di strumenti innovativi per la sperimentazione e la valutazione dei rischi

Promuovere processi produttivi moderni e intelligenti, usi e modelli imprenditoriali sicuri e sostenibili, un approccio basato sul concetto di "sostanze chimiche come servizio", e soluzioni informatiche per la tracciabilità delle sostanze chimiche

Promuovere soluzioni di riciclaggio sicure e pulite, compreso il riciclaggio chimico, tecnologie per la gestione dei rifiuti e soluzioni per la decontaminazione

Regolamento (CE) n. 1907/2006,
“**Regolamento REACH**”
(Registration, Evaluation, Authorisation
and restriction of CHemicals).

Regolamento (CE) n. 1272/2008,
“**Regolamento CLP**”
(Classification, Labelling and Packaging)



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: PROTEZIONE CONTRO LE SOSTANZE CHIMICHE PIÙ NOCIVE

La Commissione intende:

- ✓ **estendere l'approccio generico per la gestione del rischio al fine di garantire che i prodotti di consumo** - tra cui anche i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, gli articoli di puericultura, i cosmetici, i detergenti, i mobili e i tessili — **non contengano sostanze chimiche che causano tumori e mutazioni genetiche, incidono sulla riproduzione o sul sistema endocrino, o sono persistenti e bioaccumulabili.**

[...]

- ✓ **estendere agli utilizzatori professionali, nell'ambito del regolamento REACH, il livello di protezione garantito ai consumatori;**
- ✓ **rafforzare il livello di protezione dei lavoratori**, definendo ulteriori priorità, in sede di elaborazione del prossimo quadro strategico **in materia di salute e sicurezza sul lavoro, per affrontare la questione dell'esposizione dei lavoratori alle sostanze pericolose anche attraverso l'individuazione delle sostanze più nocive** - per le quali la Commissione proporrà di fissare limiti di esposizione professionale a seguito dell'ormai consolidato processo di consultazione nel settore salute e sicurezza sul lavoro.
- ✓ **Rafforzare inoltre la protezione dei lavoratori proponendo, in particolare, la riduzione degli attuali valori limite di esposizione professionale per il piombo e l'amianto e stabilendo un valore limite vincolante per i diisocianati.**

Strategia in materia di
sostanze chimiche sostenibili
(COM(2020) 667 final)

INTERFERENTI ENDOCRINI

La Commissione intende:

- proporre di stabilire l'**identificazione giuridicamente vincolante dei pericoli** legati agli interferenti endocrini, facendo riferimento alla definizione dell'OMS, sulla base dei criteri già elaborati per i pesticidi e i biocidi, e di applicarla in tutta la legislazione;
- assicurare **il bando degli interferenti endocrini nei prodotti di consumo**, non appena vengono identificati, consentendone l'uso solo laddove sia dimostrato essenziale per la società;
- rafforzare la **protezione dei lavoratori** aggiungendo gli interferenti endocrini alle categorie di sostanze estremamente preoccupanti ai sensi del regolamento REACH;
- assicurare, rivedendo e rafforzando gli obblighi in materia di informazioni in tutta la legislazione, che **siano messe a disposizione delle autorità informazioni sufficienti e adeguate** per consentire l'identificazione degli interferenti endocrini;
- accelerare lo sviluppo e l'adozione di **metodi per ottenere informazioni** sugli interferenti endocrini attraverso lo screening e la sperimentazione delle sostanze.

INQUINAMENTO CHIMICO NELL'AMBIENTE NATURALE

La Commissione intende:

- proporre nuove classi e criteri di pericolo nel regolamento CLP per affrontare appieno i problemi di **tossicità ambientale, persistenza, mobilità e bioaccumulo**;
- introdurre come categorie di sostanze estremamente preoccupanti **gli interferenti endocrini, le sostanze persistenti, mobili e tossiche e le sostanze molto persistenti e molto mobili**;
- garantire che le informazioni sulle sostanze messe a disposizione delle autorità consentano di effettuare **valutazioni organiche del rischio ambientale**, rafforzando gli obblighi in tutta la legislazione;
- affrontare **l'impatto** sull'ambiente della produzione e dell'uso dei **farmaci** nella prossima strategia per l'Europa in materia di farmaci ⁵⁸;
- sostenere la ricerca e lo sviluppo di **soluzioni in materia di decontaminazione** per l'ambiente terrestre e acquatico;
- rafforzare la regolamentazione dei **contaminanti chimici negli alimenti** per garantire un elevato livello di protezione della salute umana.

Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Il Regolamento Delegato (UE) 2023/707 - 1



Regolamento (CE) n. 1907/2006,
“**Regolamento REACH**”
(Registration, Evaluation, Authorisation and
restriction of CHemicals).

Regolamento (CE) n. 1272/2008,
“**Regolamento CLP**”
(Classification, Labelling and Packaging)
+ **Regolamento Delegato (UE) 2023/707**

Articolo 57 (57f)

Per sostanze "estremamente preoccupanti" (SVHC) si intendono le sostanze classificate come CMR, PBT, vPvB ed infine le sostanze "a **venti proprietà che perturbano il sistema endocrino, per le quali è scientificamente comprovata la probabilità di effetti gravi per la salute umana o per l'ambiente e che danno adito ad un livello di preoccupazione equivalente a quella delle altre sostanze**".

“**Un Interferente Endocrino è una sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti avversi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni**”



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Il Regolamento Delegato (UE) 2023/707 - 2



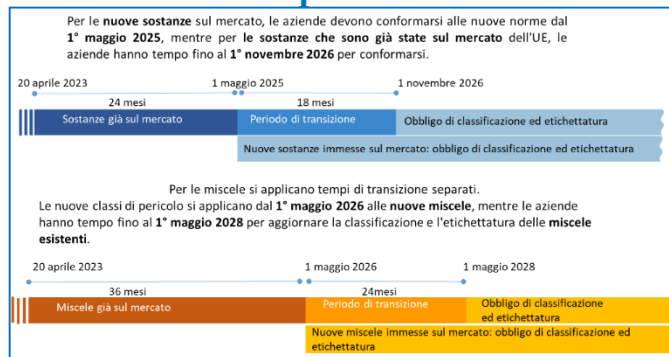
Le nuove classi di pericolo sono le seguenti:

- ED HH nelle categorie 1 e 2 (interferenza con il sistema endocrino per la salute umana)
- ED ENV nelle categorie 1 e 2 (interferenza con il sistema endocrino per l'ambiente)
- PBT (persistente, bioaccumulabile e tossico); vPvB (molto persistente e molto bioaccumulabile).
- PMT (persistente, mobile e tossico); vPvM (molto persistente e molto mobile)

Nuove indicazioni di pericolo dell'UE:

Codice di classe e di categoria di pericolo	Codice di indicazione di pericolo	Indicazione di pericolo
ED HH 1	EUH380	Può interferire con il sistema endocrino negli esseri umani
ED HH 2	EUH381	Sospettato di interferire con il sistema endocrino negli esseri umani
ED ENV 1	EUH430	Può interferire con il sistema endocrino nell'ambiente
ED ENV 2	EUH431	Sospettato di interferire con il sistema endocrino nell'ambiente
PBT	EUH440	Si accumula nell'ambiente e negli organismi viventi, compresi gli esseri umani
vPvB	EUH441	Si accumula notevolmente nell'ambiente e negli organismi viventi, compresi gli esseri umani
PMT	EUH450	Può provocare la contaminazione duratura e diffusa delle risorse idriche
vPvM	EUH451	Può provocare la contaminazione molto duratura e diffusa delle risorse idriche

Le nuove norme sono in vigore dal 20 aprile 2023.



Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Il Regolamento Delegato (UE) 2023/707 - 3



INTERFERENTI ENDOCRINI: dall'elenco delle **sostanze estremamente preoccupanti (SVHC)** candidate all'autorizzazione (agg. aprile 2023)

ECHA Candidate List: <https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table>

Art. 57f - Environment	15 ED su 233 SVHC	
Art. 57f - Human Health	12 ED su 233 SVHC	
Art. 57f (ENV + HH)	22	
Art. 57f (sia ENV che HH)	5	DEHP, BPA, BPS, BPB, phenol, alkylation products...



Denominazione della sostanza	N. CE	N. CAS	Data di iscrizione
4,4'-sulphonyldiphenol (BPS)	201-250-5	80-09-1	17-gen-2023
Phenol, alkylation products (mainly in para position) with C12-rich branched alkyl chains from oligomerisation, covering any individual isomers and/ or combinations thereof (PDDP) Phenol, dodecyl-, branched	310-154-3	121158-58-5	
4,4'-(1-methylpropylidene)bisphenol (BPB)	201-025-1	77-40-7	08-lug-2021
4,4'-isopropylidenediphenol Bisphenol A; (BPA)	201-245-8	80-05-7	12-gen-2017
Bis (2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)	204-211-0	117-81-7	28-ott-2008

Strategia in materia di sostanze chimiche sostenibili: Il Regolamento Delegato (UE) 2023/707 - 4



INTERFERENTI ENDOCRINI: dall'elenco delle valutazioni degli Interferenti Endocrini (**ED assessment List**) (agg. aprile 2023)

ED Assessment List: <https://www.echa.europa.eu/it/ed-assessment>

Sostanze in discussione (12 aprile 2023) = 110	15 ED ENV <i>su 44 sostanze a valutazione conclusa</i>	
	12 ED HH <i>su 44 sostanze a valutazione conclusa</i>	
	6 not ED <i>su 44 sostanze a valutazione conclusa</i>	
sia ENV che HH	7	<ul style="list-style-type: none"> • p-(1,1-dimethylpropyl)phenol, • 2,2-dibromo-2-cyanoacetamide, • cyanamide • 1-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-4-propyl-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazole, •

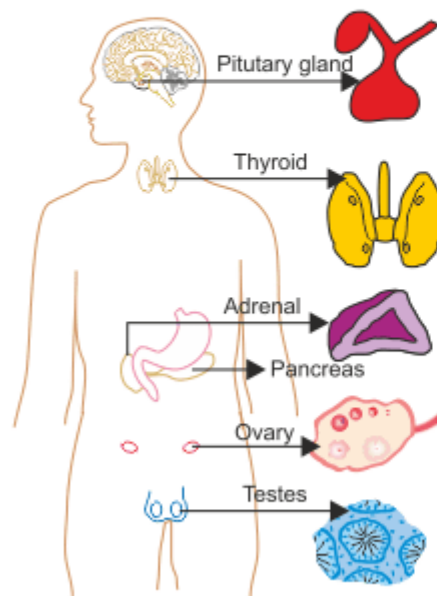
- ✓ **Interferenti Endocrini: dalla storia regolatoria ai meccanismi di azione**
- ✓ Sostanze chimiche tossiche per la riproduzione

Interferenti Endocrini e effetti avversi del sistema endocrino - I

“Un Interferente Endocrino è una sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti avversi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni”

The Endocrine System in Humans

Endocrine glands are ductless glands that **secrete hormones** (chemical messengers) which carry **messages to particular organ or tissue** through the blood stream. These glands control **growth, development, metabolism and reproduction**. Endocrine glands secrete hormones in **response to external and internal stimuli**.



Glands	Hormones	Functions
Pituitary	Growth hormone	<ul style="list-style-type: none"> Regulates growth Controls the functioning of endocrine glands
Thyroid	Thyroxine	<ul style="list-style-type: none"> Controls the metabolism rate It also brings about balanced growth
Parathyroid	Parathormone	<ul style="list-style-type: none"> Controls calcium balance of the body
Adrenal	Adrenaline	<ul style="list-style-type: none"> Prepares body for emergency
Pancreas	Insulin	<ul style="list-style-type: none"> Controls glucose level of the blood
Testes	Testosterone	<ul style="list-style-type: none"> Controls growth and development of male reproductive system
Ovaries	Oestrogen, progesterone	<ul style="list-style-type: none"> Controls growth and development of female reproductive system

“Un **Interferente Endocrino** è una sostanza o miscela esogena che altera **le funzioni del sistema endocrino** e di conseguenza provoca **effetti avversi** sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni”

« **attività endocrina** come insieme di modalità di azione, che potenzialmente portano a esiti avversi, piuttosto che un pericolo (eco)tossicologico in sé »
EFSA J. 2013;11(3):3132

Un **effetto avverso** è un cambiamento nella morfologia, fisiologia, crescita, sviluppo, riproduzione o durata della vita di un organismo, sistema o (sotto)popolazione che si traduce in una compromissione della capacità funzionale o della capacità di compensare stress aggiuntivo, o un aumento di suscettibilità ad altre influenze.

Dekant and Colnot, 2013

*“Un **Interferente Endocrino** è una sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti avversi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni”*

PRODOTTI FITOSANITARI e BIOCIDI

p.es., pesticidi e biocidi per insetti,
piante, funghi, alghe, cirripedi
(DIMETOATO, CLORPIRYFOS,
GLIFOSATO, ORGANOSTANNICI)

PRODOTTI PLASTICI

p.es., contenitori per alimenti,
dispositivi medici
(FTALATI e BISFENOLI)

PRODOTTI FARMACEUTICI

p.es., contraccettivi orali, ormoni
steroidi/tiroidei, antiepilettici ?,
antinfiammatori ?
(PROGESTINICI, FTALATI, ORMONI
ENDOGENI, VALPROATO, FANS)

INTERFERENTI ENDOCRINI di sintesi in prodotti di largo consumo

PRODOTTI PER LA CURA PERSONALE

p.es., shampoo, dentifrici, docciaschiuma,
protezioni solari
(PARABENI, BENZOFENONI,
TRICLOSAN E ALTRI DISINFETTANTI)

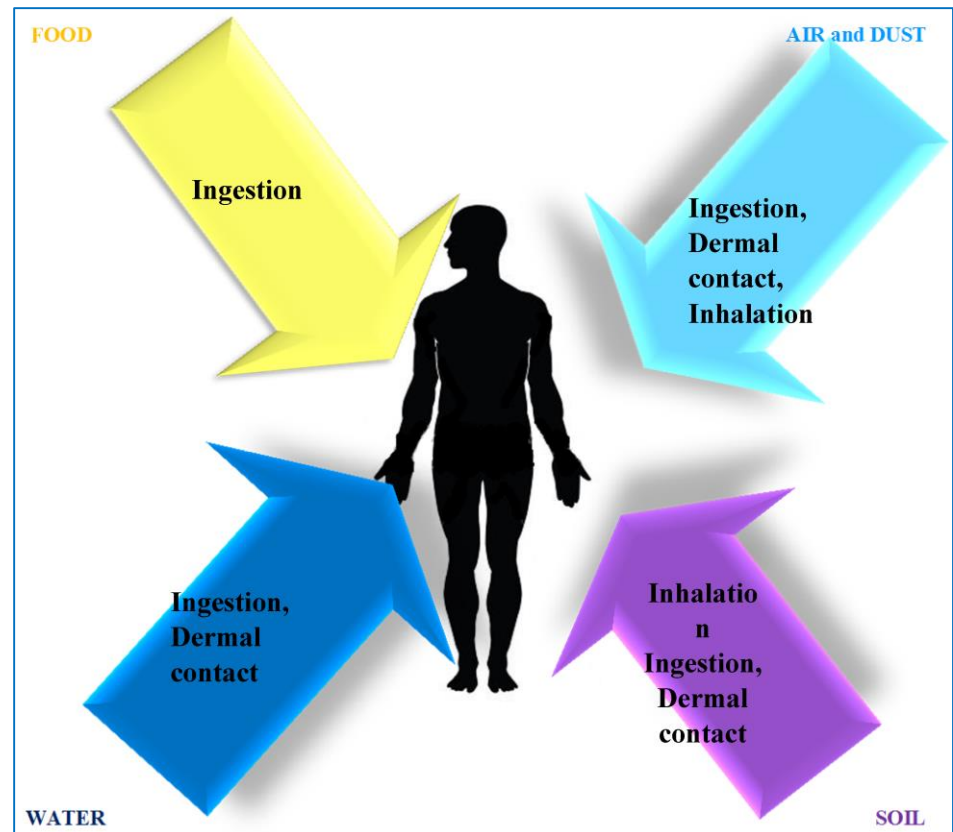
PRODOTTI INDUSTRIALI

p.es., solventi per la pittura, prodotti tessili,
contenitori per alimenti metallici,
componentistica elettrica ed elettronica
(CONTAMINANTI ORGANICI PERISTENTI - POPs,
BISFENOLI, RITARDANTI DI FIAMMA)

“Un **Interferente Endocrino** è una sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti avversi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni”

Principali vie di esposizione agli Interferenti Endocrini di sintesi:

- ✓ Per ingestione principalmente attraverso l'alimentazione (*popolazione generale*)
- ✓ via inalatoria o dermica o per ingestione di polveri indoor (*professionalmente esposti*)



“Un **Interferente Endocrino** è una sostanza o miscela esogena che altera le funzioni del sistema endocrino e di conseguenza provoca effetti avversi sulla salute in un organismo intatto, o nella sua progenie o (sotto) popolazioni”



HORIZON2020
Programme Contract
No. 733032, 2017-2022

Tabella 1. Liste delle sostanze chimiche prioritarie del progetto HBM4EU

Prima lista di priorità (2016)	Seconda lista di priorità (2017-2018)
1 <i>Aniline family</i> – Famiglia dell'anilina	<i>Acrylamide</i> – Acrilamide
2 <i>Bisphenols</i> – Bisfenoli	<i>Aprotic solvents</i> – Solventi aprotici
3 <i>Cadmium and chromium VI</i> – Cadmio e Cromo esavalente	<i>Arsenic</i> – Arsenico
4 <i>Chemical mixtures</i> – Miscele chimiche	<i>Diisocyanates</i> – Diisotiocianati
5 <i>Emerging substances</i> – Sostanze chimiche emergenti	<i>Lead</i> – Piombo
6 <i>Flame retardants</i> – Ritardanti di fiamma	<i>Mercury</i> – Mercurio
7 <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)</i> – Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)	<i>Mycotoxins</i> – Micotossine
8 <i>Per-/poly-fluorinated compounds</i> – Composti per-/poli-fluoroalchilici	<i>Pesticides</i> – Pesticidi
9 <i>Phthalates and Hexamol® DINCH</i> – Ftalati e Hexamol® DINCH	<i>Benzophenones</i> – Benzofenoni

Lorenzetti, 2021, *Rapporti ISTISAN 21/11*, pp.1-6, ed. Agrimi, Patriarca, Purificato

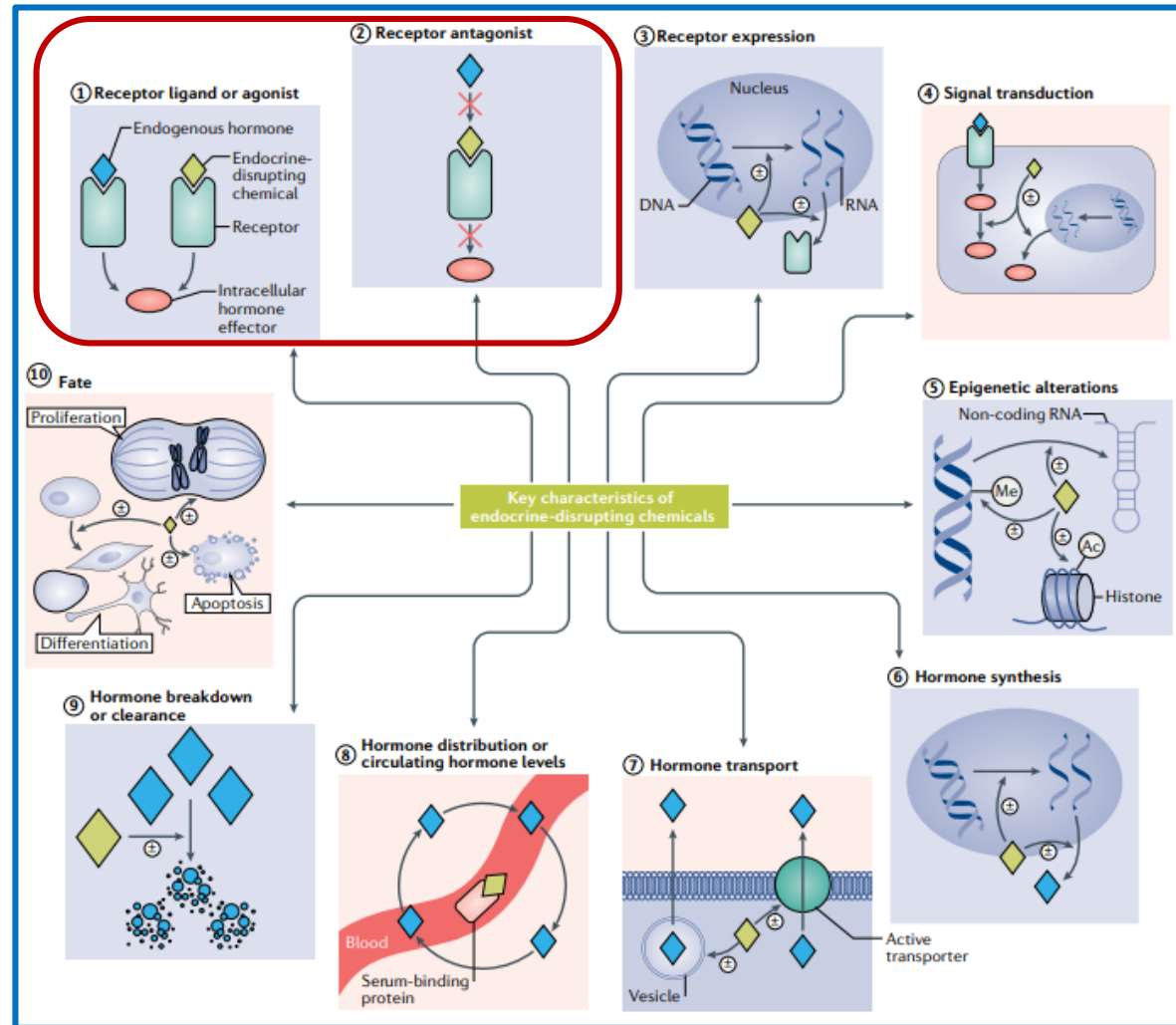


- ✓ non precedentemente monitorate
- ✓ sostituiti e alternative alle sostanze pericolose

MECCANISMI DI AZIONE MEDIATI DA RECETTORI NUCLEARI



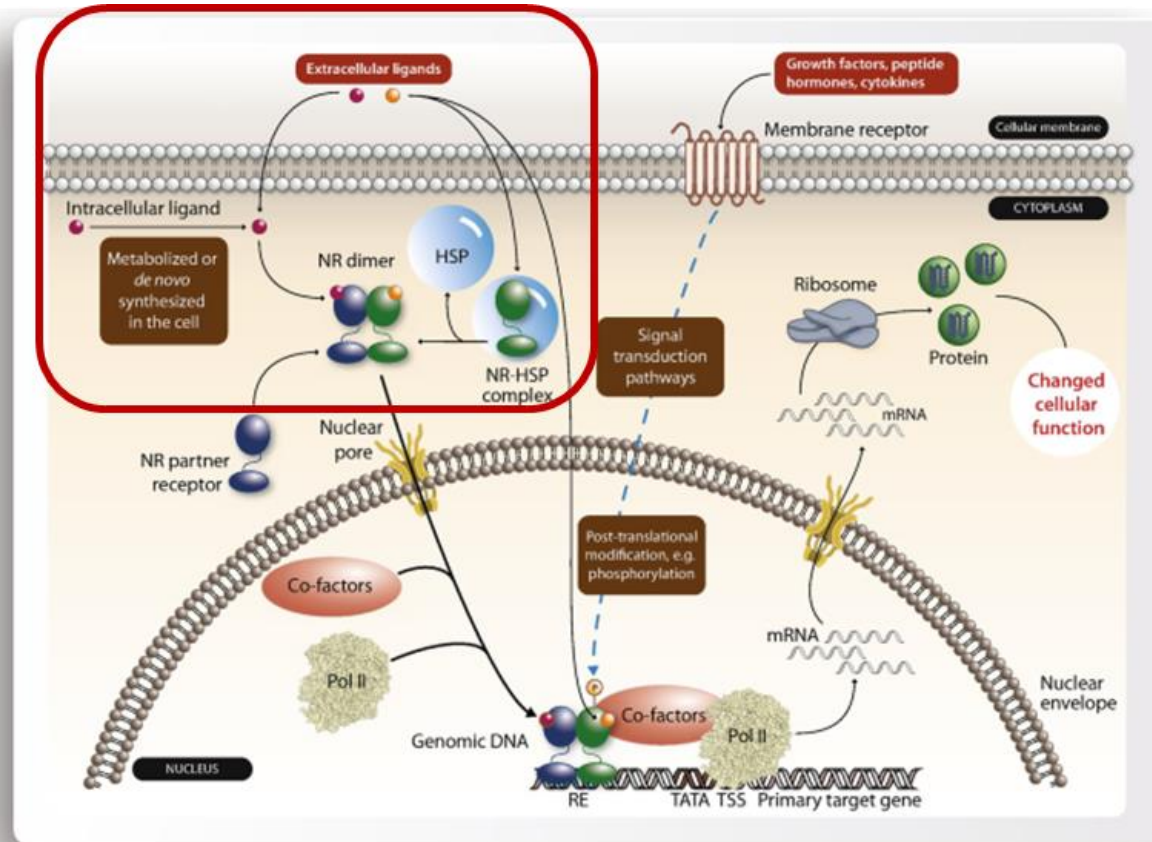
INTERFERENZA ENDOCRINA: MECCANISMI DI AZIONE



La Merrill et al., Nat Rev Endocrinol 2020

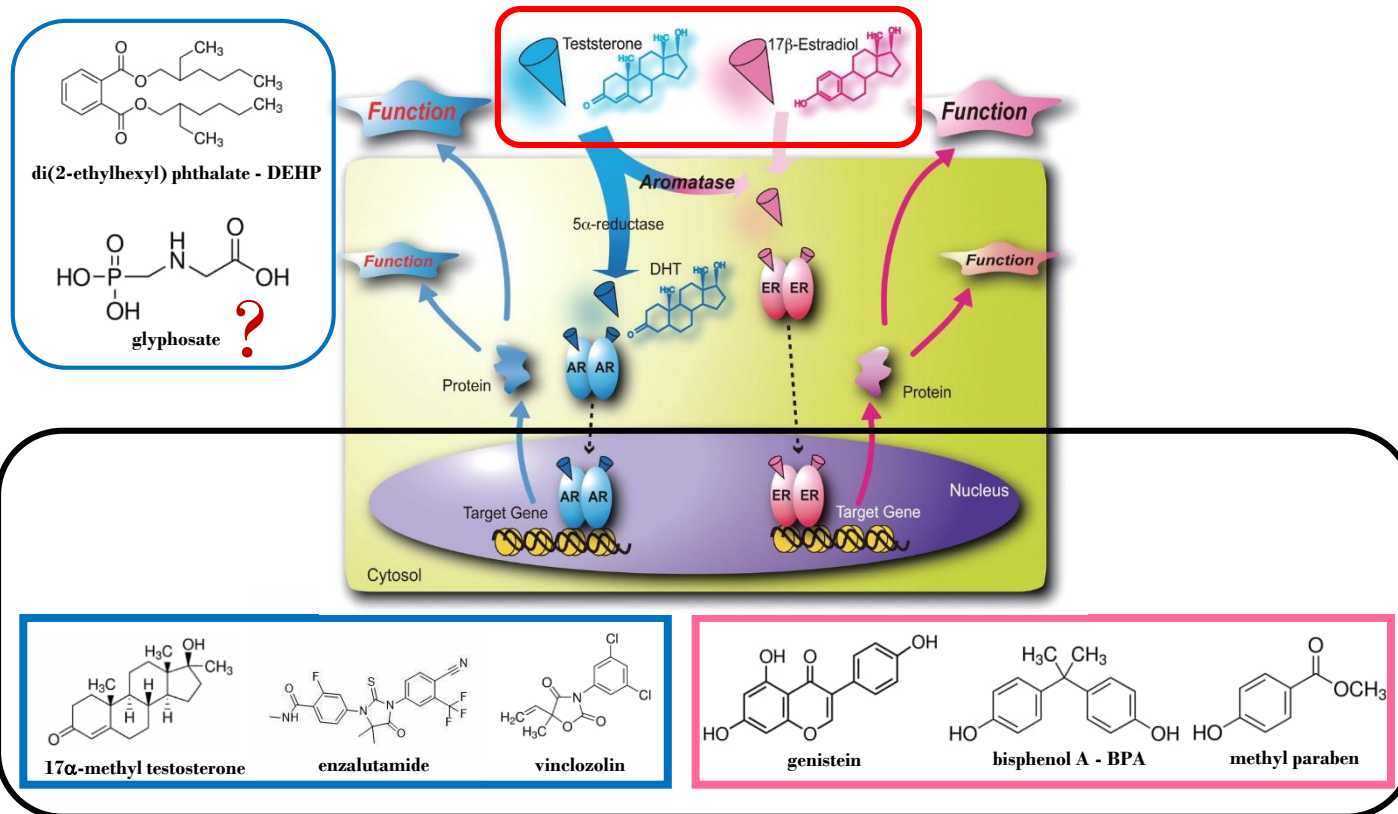
INTERFERENZA ENDOCRINA: MECCANISMI DI AZIONE

**MECCANISMI DI AZIONE
MEDIATI DA
RECETTORI NUCLEARI**



Carlberg and Molnár, 2020

Interferenti Endocrini e effetti avversi del sistema endocrino - 8

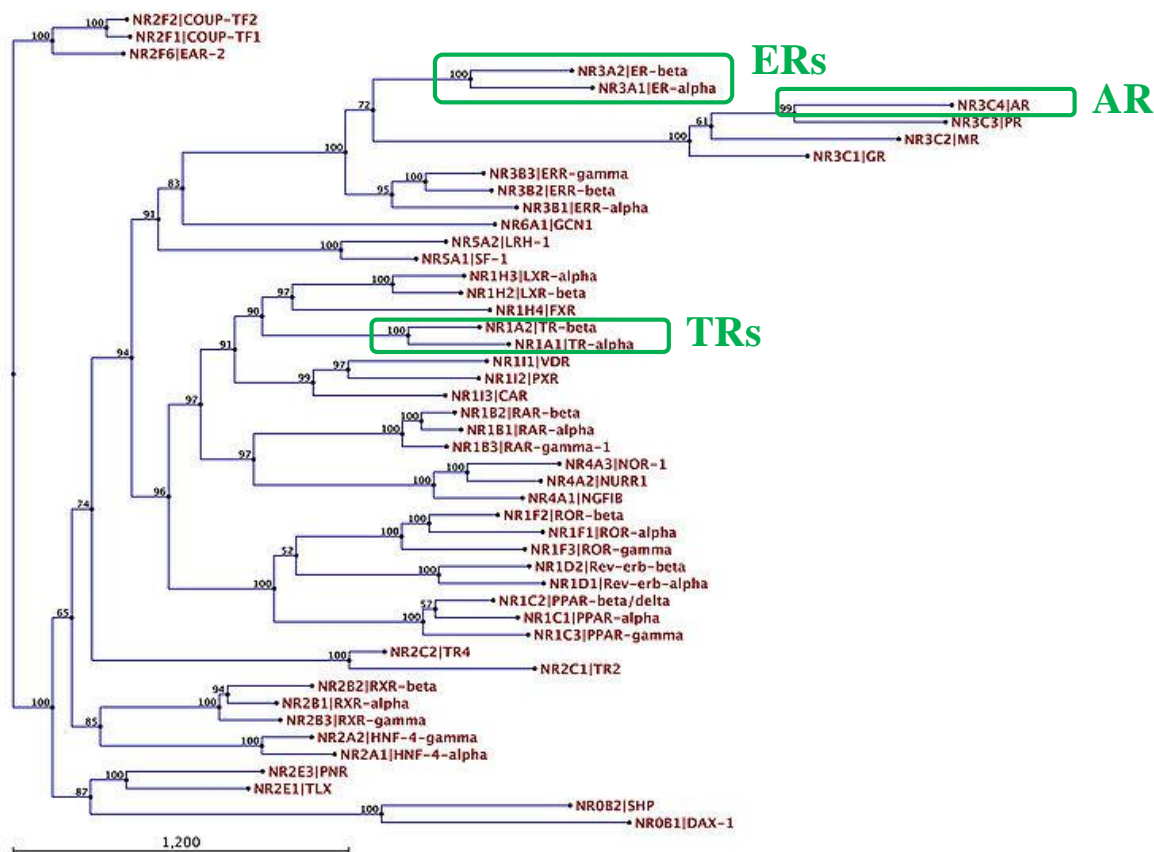


Come agonisti e/o antagonisti di un recettore nucleare: p.es., il recettore per gli androgeni AR o i recettori per gli estrogeni ERα o ERβ

Interferenti Endocrini e effetti avversi del sistema endocrino - 9

FILOGENESI DEI RECETTORI NUCLEARI UMANI (n = 48)

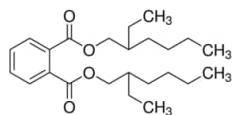
estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic (EATS)



See NURSA website and references within it

Interferenti Endocrini e effetti avversi del sistema endocrino - 10

INTERFERENZA ENDOCRINA NON EATS

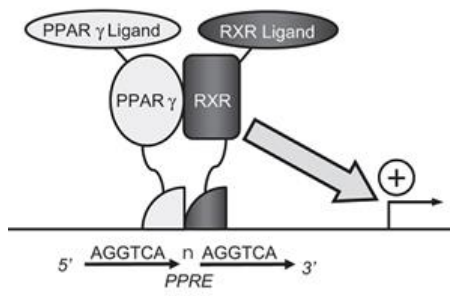


di(2-ethylhexyl) phthalate - DEHP

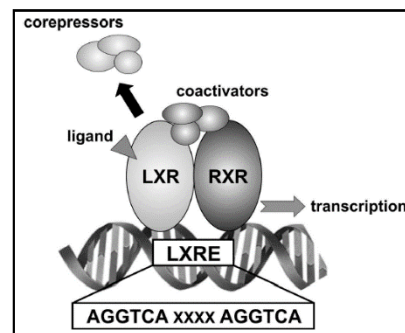
- Il **di(2-etilesil) ftalato (DEHP)** è un esempio di sostanza chimica ad **azione anti-androgenica** il cui meccanismo di azione **NON coinvolge il recettore degli androgeni AR**

➤ Oltre al recettore nucleare **PPAR α** (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha*), **DEHP interagisce con** altri recettori nucleari coinvolti nel metabolismo lipidico e glucidico: **PPAR γ** , **PXR** (*Pregnane-X-receptor*), **LXR** (*Liver-X-receptor*)

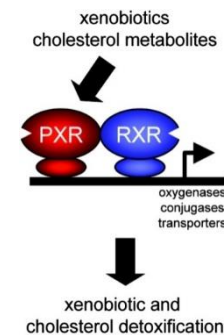
Mulholland et al., Endocr Rev 2005; Salvatore, Lorensetti et al., Folia Medica. 2008; Grün et al., Endocrinology. 2007; Zhou et al., Gastroenterology. 2008.



Sugawara et al., Endocr J 2010



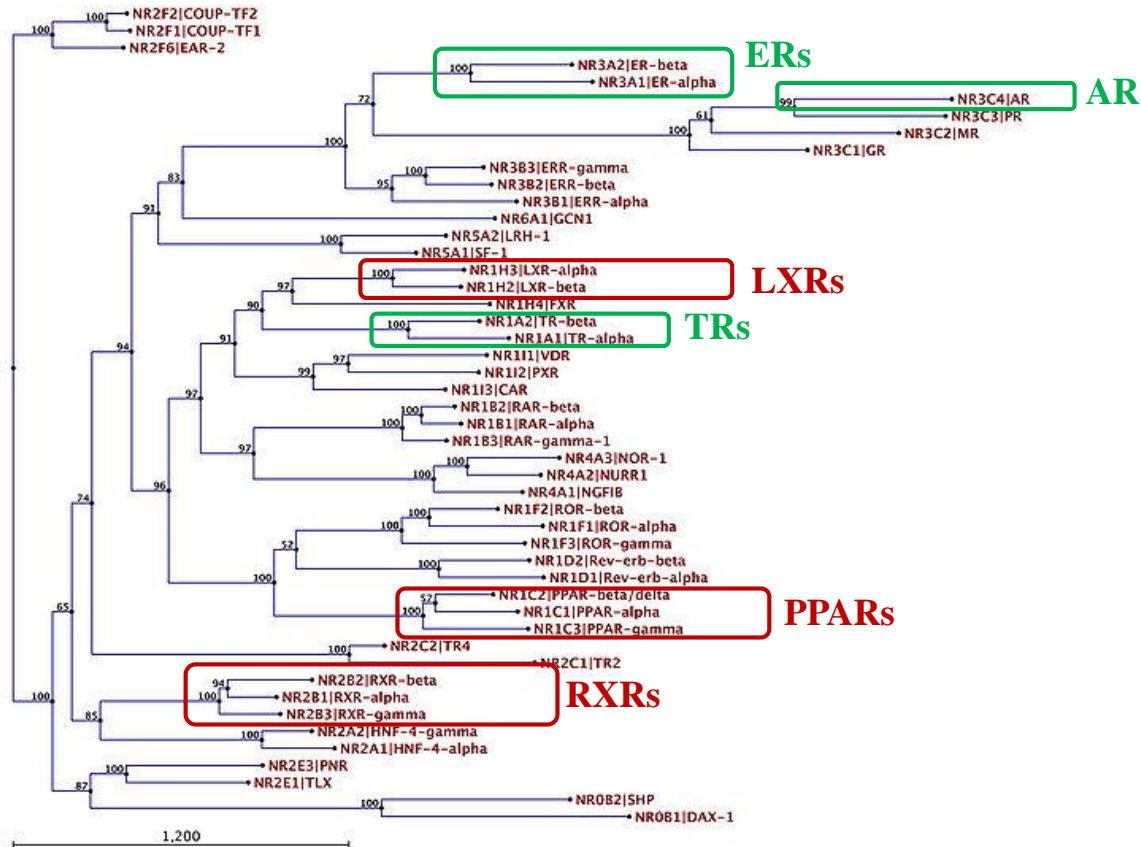
Baranowski, JPP 2008



Kliewer, PNAS 2005

FILOGENESI DEI RECETTORI NUCLEARI UMANI (n = 48)

estrogen, androgen, thyroid and steroidogenic (EATS)

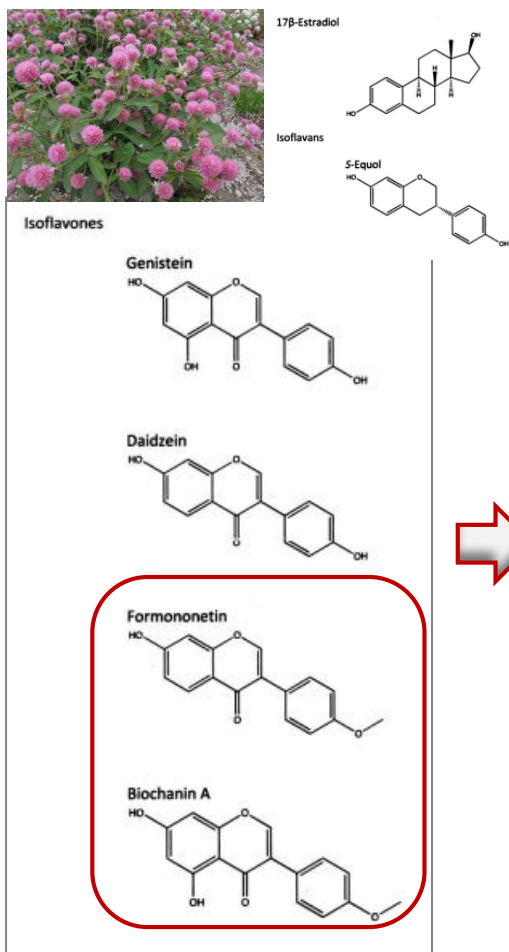


non EATS

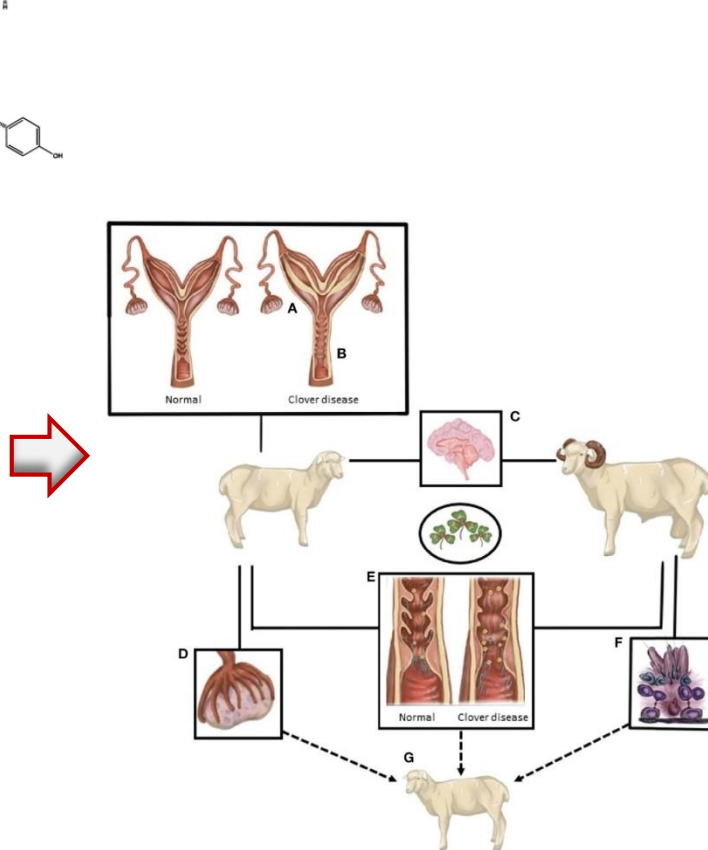
See NURSA website and references within it

- ✓ Interferenti Endocrini: dalla storia regolatoria ai meccanismi di azione
- ✓ **Sostanze chimiche tossiche per la riproduzione**

Infertilità ovini australiani (1946) dovuti al consumo di *red clover* (trifoglio rosso, *Trifolium pratense* L.):



«clover disease»

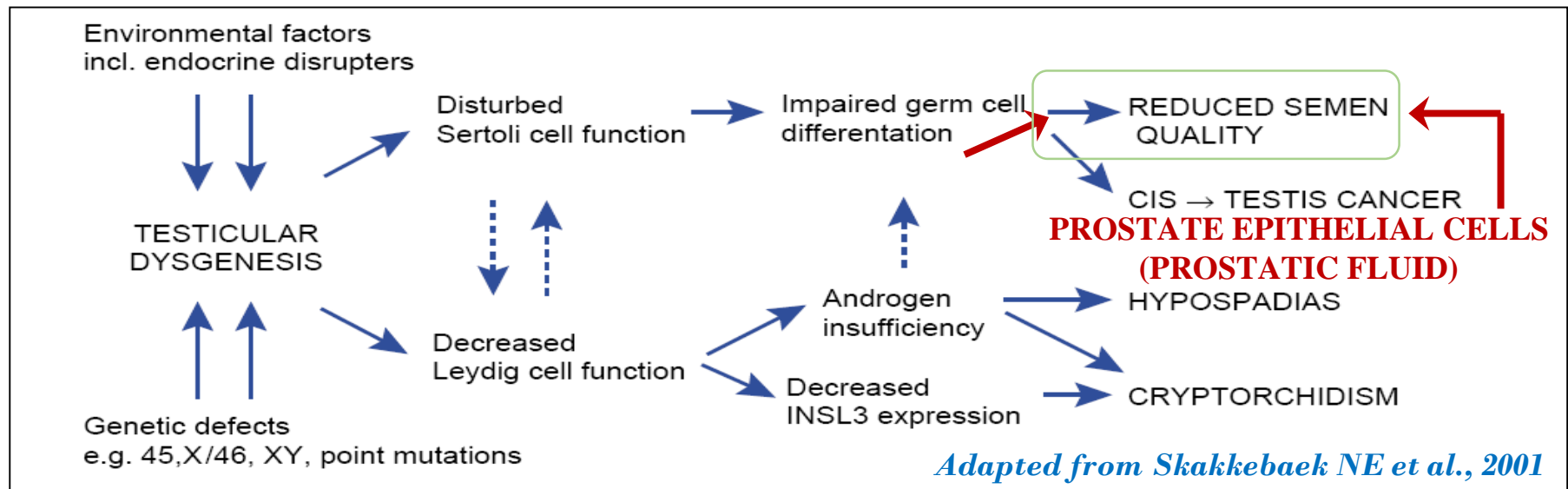


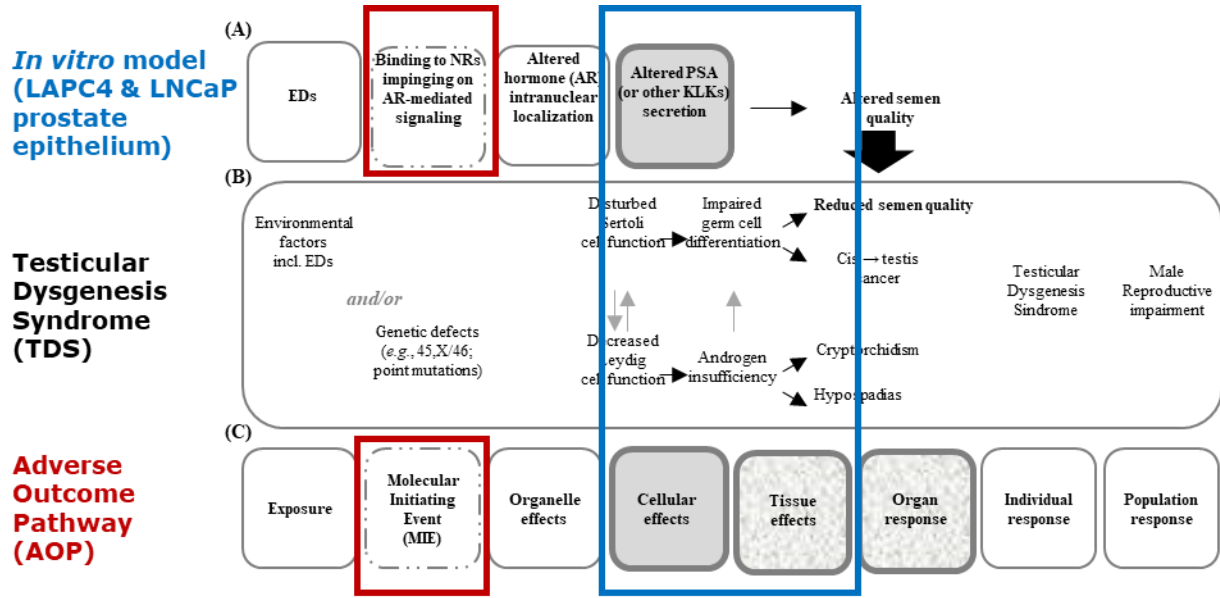
- A. Ispessimento/edema endometriale
- B. Perdita delle pieghe cervicali
- C. Eccessiva azione estrogeno-simile nel controllo neuroendocrino della riproduzione
- D. Ridotto sviluppo follicolare, ridotta capacità e qualità ovulatoria
- E. Alterata interazione spermatozoi-apparato genitale femminile: perdita delle cripte cervicali, cambiamenti nella composizione e consistenza del muco,
- F. Ridotta produzione e qualità del seme
- G. Effetti epigenetici

Pool KR, et al. 2022. doi: 10.3389/fendo.2022.880861

UOMO: Sindrome della Disgenesi Testicolare (Testicular Dysgenesis Syndrome)

RODITORI (modelli sperimentali): sindrome degli ftalati





Adapted from Lorenzetti *et al.*, *Annals* 2015

Le categorie di pericolo per le sostanze tossiche per la riproduzione ¹

<p>Categoria 1</p>	<p>Sostanze di cui è accertata o presunta la tossicità per la riproduzione umana. Una sostanza è classificata nella categoria 1 di tossicità per la riproduzione se è accertato che ha un effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo umano, o se sulla base di dati provenienti da studi su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, esiste una forte presunzione che la sostanza possa interferire con la riproduzione umana. La categoria è ulteriormente distinta a seconda che la classificazione sia basata principalmente su dati relativi all'uomo (categoria 1A) o ad animali (categoria 1B). Categoria 1A Sostanze di cui è accertata la tossicità per la riproduzione umana. La classificazione di una sostanza nella categoria 1A si basa prevalentemente su dati relativi all'uomo. Categoria 1B. Sostanze di cui è presunta la tossicità per la riproduzione umana. La classificazione di una sostanza nella categoria 1B si basa prevalentemente su dati relativi ad animali, che dimostrano chiaramente un effetto tossico sulla funzione sessuale e sulla fertilità o sullo sviluppo in assenza di altri effetti tossici; se l'effetto nocivo per la riproduzione si produce unitamente ad altri effetti tossici, non deve essere considerato una loro conseguenza secondaria non specifica. Tuttavia, se informazioni relative alla meccanica degli effetti fanno dubitare della rilevanza per l'uomo di tali effetti tossici, può essere più appropriata una classificazione della sostanza nella categoria 2.</p>
<p>Categoria 2</p>	<p>Sostanze di cui si sospetta la tossicità per la riproduzione umana. Una sostanza è classificata nella categoria 2 di tossicità per la riproduzione quando esistono dati provenienti da studi sull'uomo o su animali, eventualmente confermati da altre informazioni, che lasciano sospettare un suo effetto nocivo sulla funzione sessuale e la fertilità o sullo sviluppo, ma non sono sufficientemente probanti per giustificare la classificazione nella categoria 1. Se lo studio presenta carenze che ne rendono meno probanti i risultati, la classificazione nella categoria 2 può essere più appropriata.</p>

¹ In assenza di altri effetti tossici

Tabella 1 Elenco indicativo di sostanze reprotossiche e di ambienti di lavoro potenzialmente coinvolti nella loro esposizione		
Agente chimico	Evidenze/effetti	Ambienti di lavoro
Composti del piombo	Alterazione della qualità del liquido seminale	Petrolchimici, piattaforme petrolifere, fabbricazione di lamine, tubi, munizioni, industria della gomma (additivi a base di piombo) e molto altro
Solventi organici	Riduzione della numerosità degli spermatozoi (2-etossietanolo, etilenglicol-metiletere); alterazioni della qualità del liquido seminale (2-metossietanolo, metanolo, stirene, xilene). Alterazione del ciclo mestruale (benzene e omologhi, tricloroetilene, formaldeide)	Numerosissimi e diversi ambienti di lavoro industriali e non industriali
Glicoleteri (i composti a catena più corta sono i più tossici)	Rischi maggiori di aborti spontanei, infertilità e cicli mestruali prolungati. Ridotta qualità del liquido seminale	Produzione di inchiostri e vernici, agenti pulenti, industria dei semiconduttori, cantieristica navale
n-metilpirrolidone	Ridotta fertilità maschile e femminile (<i>in vivo</i>)	Solvente utilizzato in molti contesti produttivi: plastica, rivestimenti, elettronica, adesivi, pigmenti e vernici, agenti chimici per l'agricoltura

<https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-pubbl-sostanze-chimiche-reprotossiche.pdf>

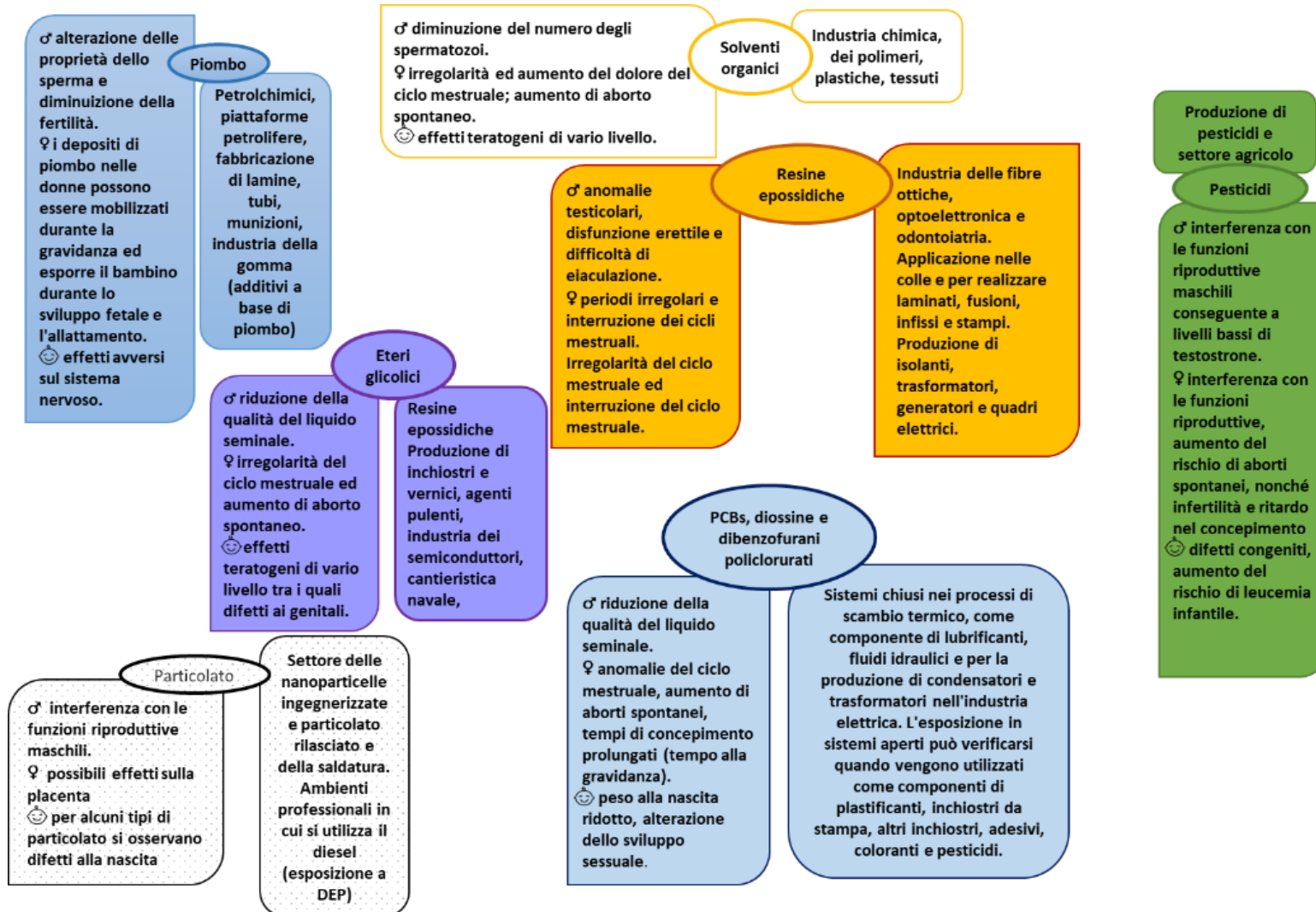
Tossicità riproduttiva: categorie di pericolo nella Direttiva 2022/431 – 2b



Tabella 1			Elenco indicativo di sostanze reprotossiche e di ambienti di lavoro potenzialmente coinvolti nella loro esposizione		
Agente chimico	Evidenze/effetti	Ambienti di lavoro	Elenco indicativo di sostanze reprotossiche e di ambienti di lavoro potenzialmente coinvolti nella loro esposizione		
Composti del piombo	Tabella 1 segue				
Solventi organici	Alchilfenoli, in particolare il bisfenolo A	Anomalie testicolari, disfunzione erettile, irregolarità mestruali	Sono componenti di resine epossidiche, plastiche policarbonate, carta termica per scontrini e ricevute (restrizione per il BPA, sostituito da BPS o BPF)		
Glicoleteri (i composti sono i più tossici)	Gas anestetici	Maggiore attesa nel concepimento, aumentato rischio di aborti spontanei	Ambiente ospedaliero, sale operatorie (i livelli espositivi sono fortemente controllati)		
n-metilpirrolidone	Ftalati	Riduzione della qualità del liquido seminale, irregolarità mestruali, poliabortività	Industria della plastica, della gomma, di inchiostri e vernici, produzione di cosmetici e prodotti per l'igiene, produzione di lacche e profumi, produzione di dispositivi medicali		
	Composti del cadmio	Riduzione della qualità del liquido seminale	Produzione e raffinazione del cadmio, produzione di batterie nichel-cadmio, produzione di pigmenti, produzione di leghe, rivestimenti meccanici, fusione dello zinco, saldatura, produzione di polivinilcloruro e trattamenti galvanici		
	Pesticidi (organofosforici, carbammati e fenossierbiciidi in particolare)	Interferenza con la funzione riproduttiva maschile, rischi maggiori di aborto spontaneo, infertilità	Industria di produzione del prodotto, agricoltura (la normativa attuale proibisce il commercio di prodotti identificati come interferenti endocrini, salvo specifiche eccezioni)		

<https://www.inail.it/cs/internet/docs/alg-publ-sostanze-chimiche-reprotossiche.pdf>

Tossicità riproduttiva: categorie di pericolo nella Direttiva 2022/431 – 3



<https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/pubblicazioni/catalogogenerale/pubblsostanzachimichereprotossiche.html>



TOSSICITÀ RIPRODUTTIVA: dall'elenco delle **sostanze estremamente preoccupanti (SVHC)** candidate all'autorizzazione (agg. aprile 2023)

ECHA Candidate List: https://www.echa.europa.eu/candidate-list-table		
Art. 57f - Environment	15 ED su 233 SVHC	
Art. 57f - Human Health	12 ED su 233 SVHC	
Art. 57f (ENV + HH)	22	
Art. 57f (sia ENV che HH)	5	DEHP, BPA, BPS, BPB, phenol, alkylation products...
Art. 57c – Toxic for Reproduction	115	
Art. 57c – Toxic for Reproduction + Art 57f (ED ENV e/o ED HH)	9	BBP, DEHP, DBP, DiBP, Dicyclohexyl phthalate (DCHP), BPA, BPS phenol, alkylation products... Cadmium chloride

Categorie di pericolo relativa agli effetti sull'allattamento o attraverso la lattazione

Effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento

Gli effetti sull'allattamento o attraverso l'allattamento costituiscono una categoria distinta. Per numerose sostanze non si hanno informazioni circa gli effetti nocivi che potrebbero prodursi attraverso l'allattamento. Tuttavia, **le sostanze assorbite dalla donna e di cui è stato dimostrato che interferiscono con l'allattamento o che possono essere presenti (compresi i metaboliti) nel latte materno in quantità tali da far sorgere timori per la salute del lattante sono classificati e recano sull'etichetta un'indicazione del pericolo che rappresentano per i bambini allattati al seno.**

La classificazione può basarsi su: a) **dati relativi all'uomo indicanti l'esistenza di un pericolo per i lattanti durante il periodo di lattazione; e/o b) risultati di studi condotti su una o due generazioni di animali, dimostranti chiaramente l'esistenza di un effetto nocivo sulla progenie trasmessi dal latte o di un effetto nocivo sulla qualità del latte; e/o c) studi sull'assorbimento, il metabolismo, la distribuzione e l'escrezione, indicanti che è probabile che la sostanza sia presente nel latte materno in tenori potenzialmente tossici.**



Review

Antioxidative Molecules in Human Milk and Environmental Contaminants

Stefano Lorenzetti ¹, Torsten Plösch ^{2,3} and Inga C. Teller ^{4,*}

Tabella 4

Chemical Name	CAS No.	LogP ^a
polychlorinated biphenyls (PCBs) congeners		
PCB 118	31508-00-6	6.91
PCB 138	35065-28-2	7.51
PCB 153	35065-27-1	7.51
PCB 180	35065-29-3	8.11
polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) congeners		
PBDE 47	5436-43-1	6.78
PBDE 99	60348-60-9	7.52
PBDE 100	189084-64-8	7.52
PBDE 153	68631-49-2	8.23
PBDE 154	207122-15-4	8.23
organochlorine-based plant protection products (PPPs)		
β -hexachlorocyclohexane (β -HCH, lindane, γ -HCH isomer and byproduct)	58-89-9	3.73
dimethyl tetrachloroterephthalate (dacthal, organochloride herbicide)	1861-32-1	4.03
hexachlorobenzene (HCB)	118-74-1	5.72
o,p'-DDE	3424-82-6	6.00
p,p'-DDE	72-55-9	6.05
o,p'-DDT	789-02-6	6.66
p,p'-DDT	50-29-3	6.71
methoxychlor	72-43-5	5.46
dieldrin	60-57-1	5.10
endosulfan	115-29-7	4.29
aldrin	309-00-2	5.80
heptachlor	76-44-8	5.52

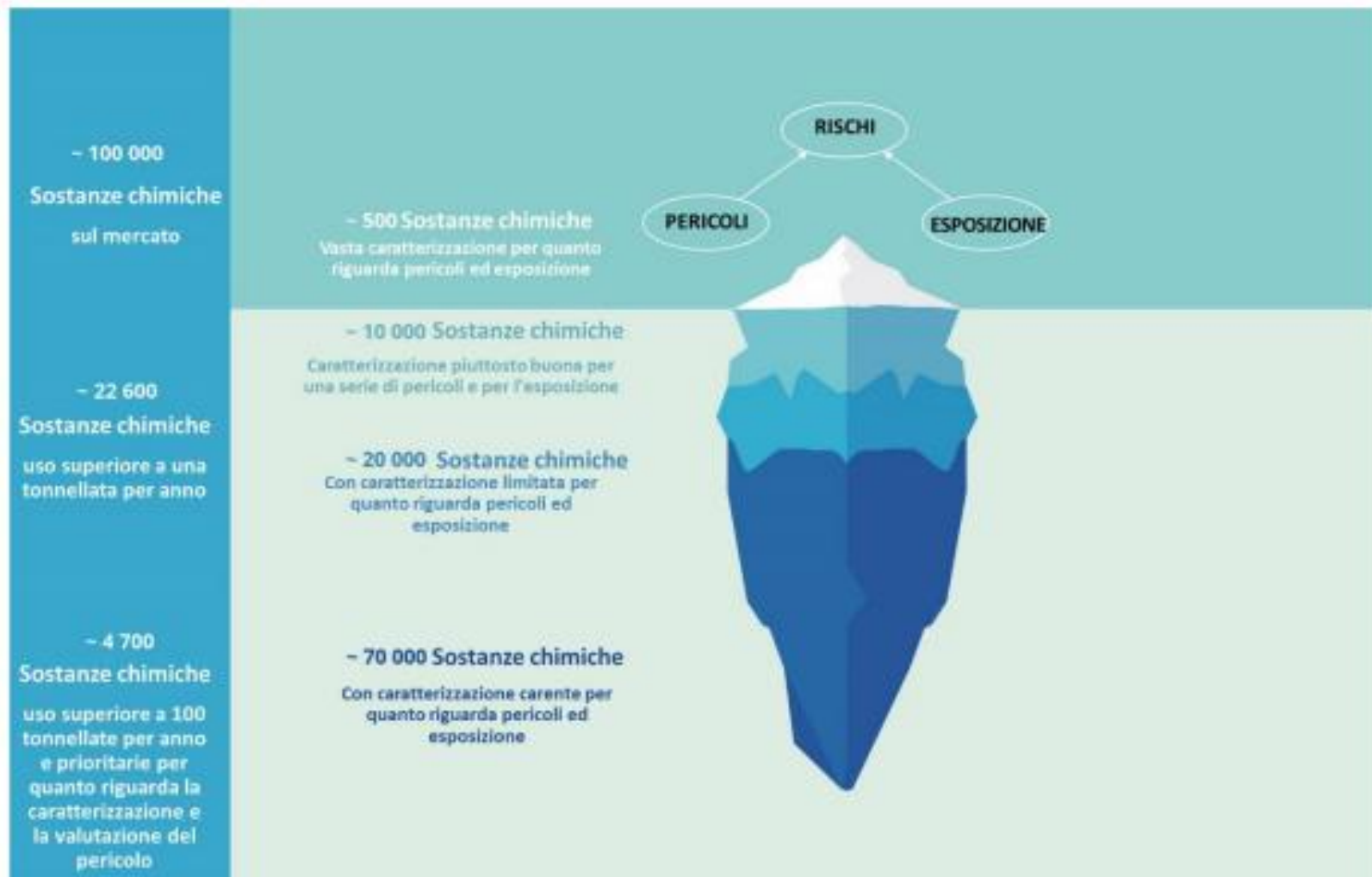
polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)		
benzo(a)pyrene	50-32-8	6.01
anthracene	120-12-7	4.30
pyrene	129-00-0	4.88
phenanthrene	85-01-8	4.30
indeno(1,2,3-cd) pyrene	193-39-5	6.54
fluorene	86-73-7	3.83
benzo(k)fluoranthene	207-08-9	5.99
benzo(ghi)perylene	191-24-2	6.56
perfluoroalkylated substances (PFASs)		
perfluorooctane sulfonate (PFOS)	45298-90-6	1.74
perfluorooctanoic acid (PFOA)	335-67-1	4.33
perfluorononanoic acid (PFNA)	375-95-1	4.97
perfluoroalchilhexane sulfonic acid (PFHxS)	355-46-4	1.51
other PPPs		
chlorpyrifos/CPF (organophosphate)	2921-88-2	5.16
malathion (organophosphate)	121-75-5	2.32
	52645-53-1	
	(<i>cis</i> :	
permethrin/PERM (pyrethroid)	52341-33-0	6.61
	<i>trans</i> :	
	52341-32-9)	
propoxur (carbamate)	114-26-1	1.67

Tabella 4

Chemical Name	CAS No.	LogP ^a
plasticizers (i.e., phthalates and bisphenols) and monoester meta		
diethylphthalate/DEP	84-66-2	2.31
monoethylphthalate/MEP		
(diethylphthalate/DEP metabolite)	2306-33-4	1.67
di-(2-ethylhexyl) phthalate/DEHP	117-81-7	7.94
mono-2-ethylhexyl phthalate/MEHP (di-(2-ethylhexyl) phthalate/DEHP metabolite)	4376-20-9	4.49
mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate/MEHHP (DEHP metabolite)	40321-99-1	2.81
mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate/MEOHP (DEHP metabolite)	40321-98-0	2.63
benzyl butyl phthalate/BBP	85-68-7	4.59
monobenzyl phthalate/BzBP (benzyl butyl phthalate/BBP metabolite)	2528-16-7	2.89
di- <i>n</i> -butyl phthalate/DBP	84-74-2	4.43
mono- <i>iso</i> -butyl phthalate/miBP (di- <i>n</i> -butylphthalate/DBP and benzyl butyl phthalate/BBP metabolite)	30833-53-5	2.42
mono- <i>n</i> -butyl phthalate/MnBP (DBP and BBP metabolite)	34-74-2	2.73
bisphenol A/BPA	80-05-7	3.37
TBBPA	79-94-7	6.83

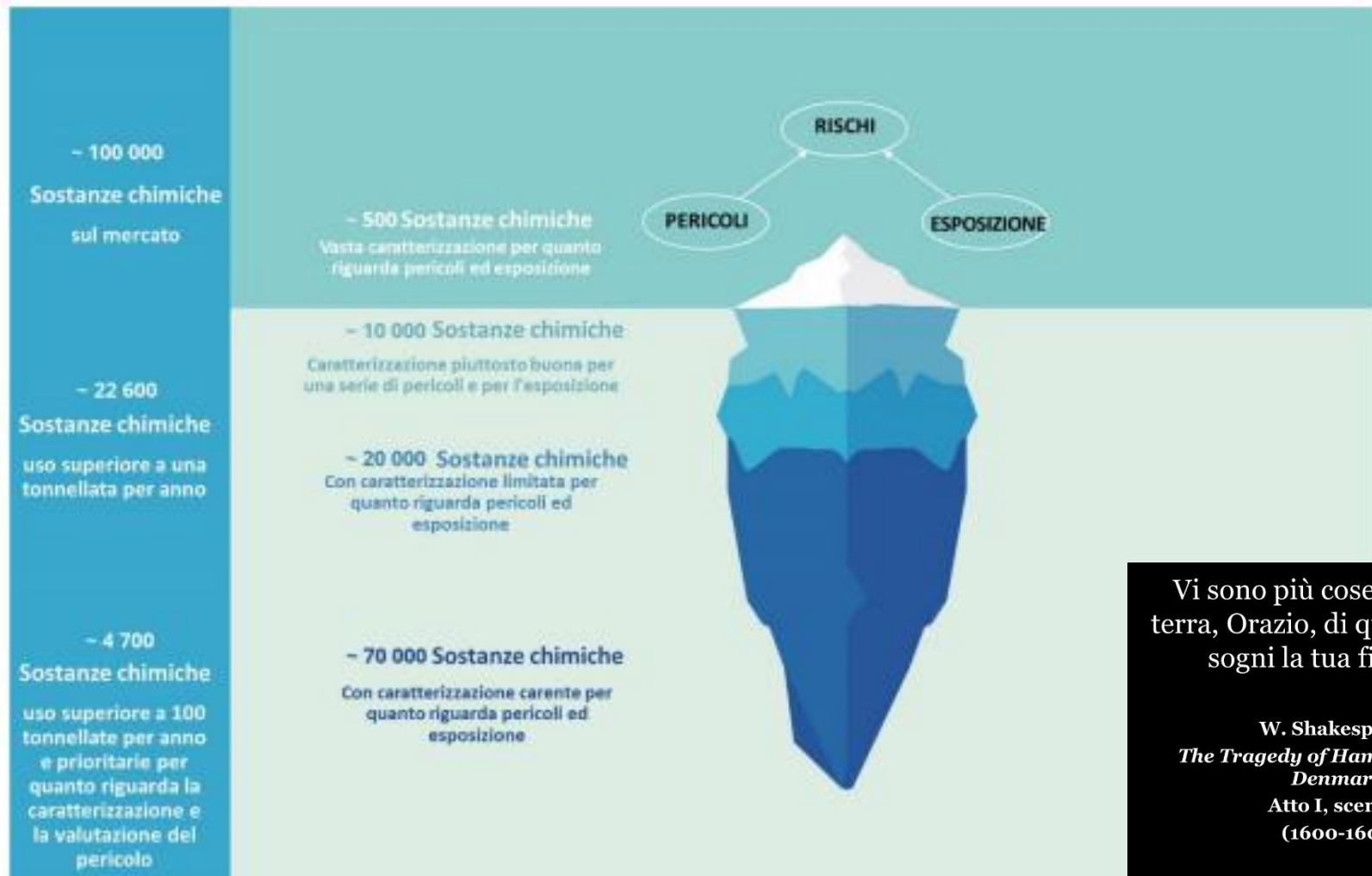
mycotoxins and metabolites		
aflatoxin M1 (AFM1)	6795-23-9	0.90
aflatoxin B1 (AFB1)	1162-65-8	1.48
ochratoxin A (OTA)	303-47-9	1.74
deoxynivalenol (DON)	51481-10-8	-0.97
fumonisin B2 (FB2)	116355-84-1	2.66
zearalenone (ZEA)	17924-92-4	3.41
T-2 toxin (T2)	21259-20-1	2.46
toxic trace elements		
arsenic	7440-38-2	-0.61
cadmium	7440-43-9	-1.11
mercury	7439-97-6	-0.26
lead	7439-92-1	2.93

Il territorio ignoto dei rischi chimici – 1a



AEA, L'ambiente in Europa - Stato e prospettive, 2020

Il territorio ignoto dei rischi chimici – 1b



Vi sono più cose in cielo e in terra, Orazio, di quante non ne sogni la tua filosofia

W. Shakespeare,
The Tragedy of Hamlet, Prince of Denmark,
Atto I, scena V,
(1600-1603)

AEA, L'ambiente in Europa - Stato e prospettive, 2020

Grazie per l'attenzione

Stefano LORENZETTI (*ISS – Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e sanità pubblica Veterinaria, DSANV*) stefano.lorenzetti@iss.it

Tiziana CATONE (*ISS – Centro Nazionale delle Sostanze Chimiche, dei Cosmetici e della protezione del Consumatore, CNSC*) tiziana.catone@iss.it