

## Corso di **CHIMICA DELLE SOSTANZE ORGANICHE INQUINANTI**

Docente: **Giampaolo Zuccheri**

**Scienze Farmaceutiche Applicate, Tossicologia Ambientale, A.A. 2011-12**

**Per studenti del I e II anno di corso**

### **LEZIONI FRONTALI COADIUVATE DA DIAPOSITIVE**

disponibili dopo le lezioni su:

<http://nanobionano.unibo.it/ChOrgInquinanti/>

(accesso libero, scaricamento materiali solo da PC dell'UniBO)

### **TESTI IMPIEGATI PER LE LEZIONI:**

**Baird e Cann “Chimica Ambientale” Ed. ZANICHELLI**

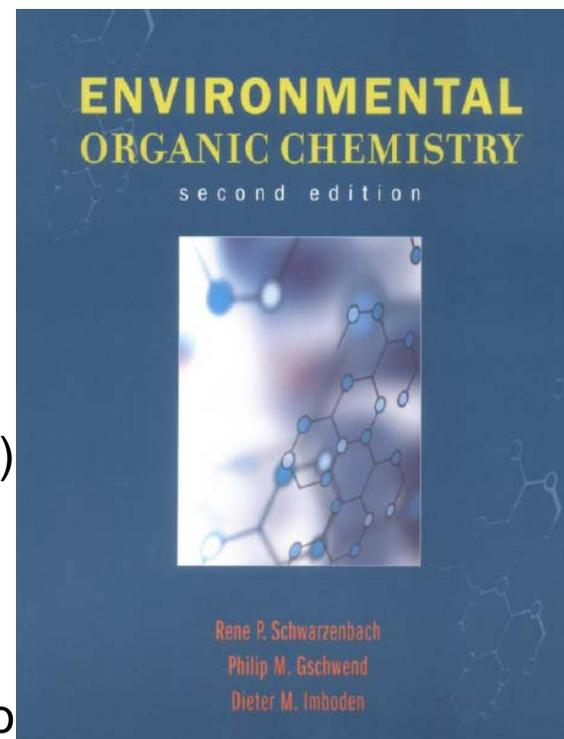
**Manahan “Chimica dell’Ambiente” Ed. PICCIN**

(dovrebbero essere già in possesso e/o comuni ad altri corsi)

**Schwarzenberger “Environmental Organic Chemistry”**

**Ed. WILEY (*in Inglese*)**

(bel testo di riferimento, alcuni capitoli saranno messi a dispo



## **Corso di CHIMICA DELLE SOSTANZE ORGANICHE INQUINANTI 2011-12**

### **MODALITÀ di ESAME:**

Esame finale orale in concomitanza con quello del corso di CHIMICA ANALITICA DEGLI INQUINANTI. Questi due esami possono essere affrontati indipendentemente.

Agli studenti sarà proposto di affrontare esercizi numerici in aula durante lo svolgimento del corso (con breve preavviso). Lo svolgimento corretto di questi farà sì che all'orale non siano proposti esercizi numerici.

### **MODALITÀ DI RICEVIMENTO E RISPOSTA AI QUESITI degli studenti:**

Il docente sarà a disposizione degli studenti alla fine dell'orario di lezione (nel caso, su appuntamento).

Alternativamente (e dopo la fine del corso), appuntamenti possono essere fissati presso la sede di Bologna (richiesta via email a *giampaolo.zuccheri@unibo.it*).

## OBIETTIVO DEL CORSO

Fornire concetti e stimolare riflessioni su:

- Le sostanze organiche inquinanti
- Il destino delle sostanze organiche inquinanti
- Il comportamento chimico degli inquinanti nell'ambiente

Fornire concetti di base su argomenti 'accessori' della chimica organica che sono di interesse dal punto di vista ambientale

Mediante l'applicazione di concetti chimici noti (dal corso di Chimica Generale, Chimica Organica e, probabilmente, Chimica Analitica)

Il “*buon senso*” chimico può essere di aiuto in scienze ambientali, questo deve essere “messo al lavoro” e “nutrito.”

Può essere difficile prevedere la tossicità di una sostanza, ma il suo comportamento nell'ambiente spesso può essere previsto e razionalizzato sulla base delle conoscenze chimiche e di quanto noto e disponibile da studi precedenti.

È il concetto dell'*educated guess*.

## LE SOSTANZE ORGANICHE

Come il corso di Chimica Organica vi ha dimostrato, esistono **milioni** di sostanze organiche diverse.

Sorprendentemente, la maggior parte di queste sono ottenibili combinando in modo diverso pochi diversi elementi chimici: CARBONIO, IDROGENO, AZOTO, OSSIGENO (in misura meno frequente, ZOLFO e ALOGENI, ancora meno frequentemente altri). Questo avviene grazie soprattutto alla capacità del Carbonio di fare 4 legami contemporaneamente, inclusi quelli con altri carboni.

Ma quello che interessa maggiormente voi è che:

**Ci sono più di 70000 prodotti chimici organici di sintesi di uso quotidiano:**

- Solventi
- Detergenti
- Pigmenti e vernici
- Polimeri
- Additivi per plastiche e prodotti tessili
- Prodotti chimici usati nelle costruzioni
- Erbicidi, insetticidi, fungicidi
- Prodotti antivegetativi

## SOSTANZE CHIMICHE ORGANICHE NATURALI e SINTETICHE

Quantitativamente, sono molto importanti anche le sostanze chimiche organiche (inquinanti) introdotte nell'ambiente da cause naturali.

### Una prima regola di buon senso:

Le sostanze chimiche sono sostanze chimiche. In prima approssimazione il loro effetto è indipendente dal fatto che derivino da fonti naturali o antropiche.

Il loro effetto dipende dalle loro proprietà, dalla quantità, dalle modalità di immissione nell'ambiente, dalle modalità di assorbimento da parte dei soggetti esposti, ecc. Queste caratteristiche possono essere diverse per la stessa sostanza inquinante se di origine naturale o sintetica, ma a parità di esposizione l'effetto sarà in prima approssimazione lo stesso.

### Una seconda regola di buon senso:

Può essere difficile prevedere l'effetto di una sostanza tossica a cui si viene esposti in un 'caso reale' perché spesso le sostanze chimiche sono associate ad altre sostanze chimiche che ne alterano l'effetto, a volte facilitando l'assorbimento, il trasporto, la degradazione, la (de)tossificazione, ecc.

Non è possibile studiare in laboratorio il comportamento chimico di ciascuna sostanza chimica immessa nell'ambiente, tantomeno l'effetto della combinazione di queste tra loro o con le altre sostanze naturali. Il buon senso può aiutare.

## ALCUNE DEFINIZIONI

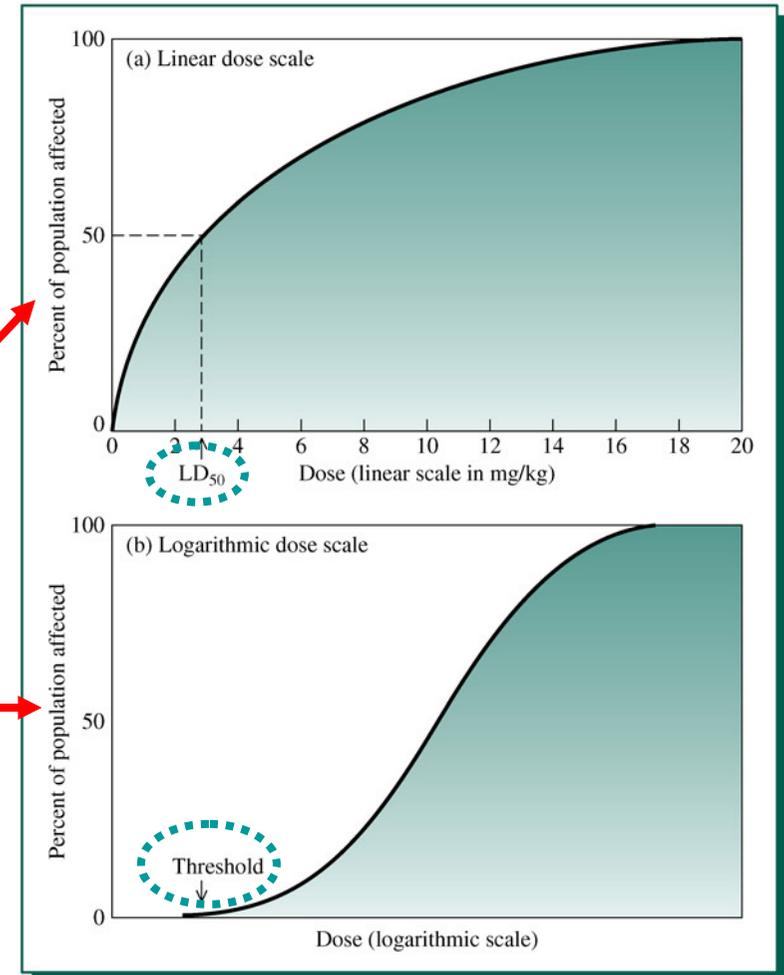
### ALCUNE DEFINIZIONI

**La curva dose-risposta.** Cerca di relazionare la dose di una sostanza – incluso un inquinante ambientale – con l'effetto medio prodotto sugli organismi (ogni individuo ha poi una propria suscettibilità personale).

Nelle curve a destra è diagrammata la tossicità acuta nella popolazione (ad esempio la morte degli individui) rispetto alla dose.

Spesso le dosi presenti nella curva variano di vari ordini di grandezza e bisogna stimare il comportamento alle basse dosi (per motivi di regolamentazione), per cui si diagrammano le curve dose-risposta su *scala logaritmica* ottenendo normalmente curve *sigmoidali*.

Un valore indicativo della tossicità della sostanza è dato dal valore di  $DL_{50}$  ( $LD_{50}$  nella letteratura anglosassone) la **dose letale per il 50% della popolazione**. Si nota che spesso i valori di tossicità sono espressi per *kg di peso corporeo*,



*LOD=lethal oral dose*

*NOEL=no observed [adverse] effect level*

*ADI=acceptable daily intake*

Le LD<sub>50</sub> per diverse sostanze **variano anche di molti ordini di grandezza**, come peraltro ci si può attendere.

Agent	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Toxicity
Ethyl alcohol	9,000	
Sodium chloride	4,000	
BHA/BHT (antioxidants)	2,000	Slight
Morphine sulfate	900	
Caffeine	200	Moderate
Nicotine	1	High
Curare	0.5	
Shellfish toxin	0.01	
Dioxin	0.001	
Botulinum toxin	0.00001	Extreme

## CLASSI DI COMPOSTI ORGANICI

Diverse classi di composti organici hanno attratto l'attenzione come inquinanti, tra questi:

- Composti organici volatili (COV o VOC in Inglese)
- Idrocarburi aromatici policiclici (IPA o PAH in Inglese)
- Composti C<sub>1</sub> e C<sub>2</sub> alogenati
- Poli-cloro bifenili (PCB)
- Pesticidi clorurati
- Ritardanti di fiamma bromurati

Molte informazioni su questi composti sono disponibili sui testi proposti (specialmente nella parte II del Baird-Cann).

Verranno illustrati mano a mano durante il corso delle lezioni, si invita già da ora alla lettura del materiale corrispondente sui testi.

Iniziamo a vedere una classe di inquinanti organici.

**Quale è, a livello globale, la più grande causa di morte che può essere prevenuta?**

---



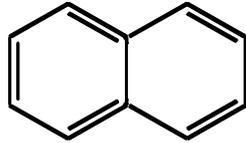
Il tabagismo

(la fonte più evitabile di **idrocarburi aromatici policiclici**)

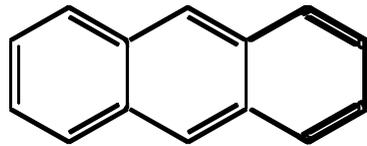
Una prima classe di composti organici inquinanti

## LA STRUTTURA DI ALCUNI IDROCARBURI AROMATICI POLICICLICI (IPA)

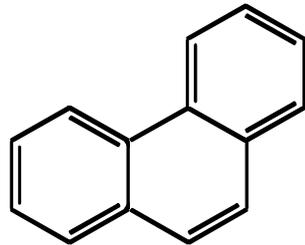
naftalene



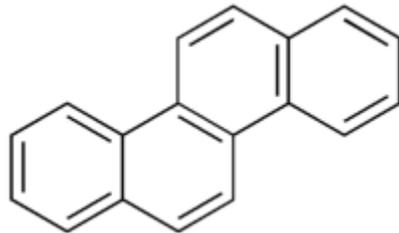
antracene



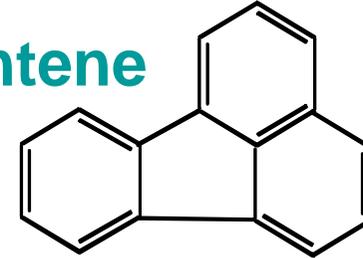
fenantrene



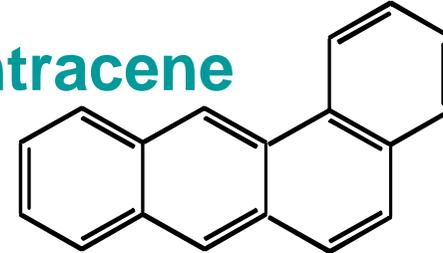
crisene



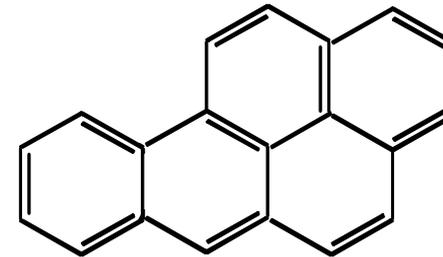
fluorantene



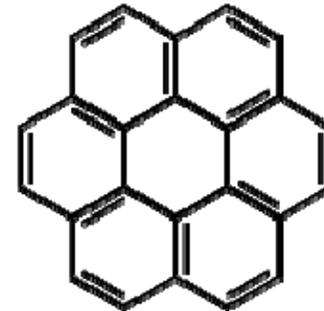
benz(a)antracene



benzo(a)pirene [BaP]



coronene



# Alcuni parametri chimico-fisici

- Punti di fusione ed ebollizione alti
- Bassa tensione di vapore
- Solubilità molto bassa in acqua, che diminuisce con la massa molare
- Sono solubili in molti solventi organici e sono altamente lipofilici
- Inerti chimicamente. Possono subire fotodecomposizione nell'atmosfera.

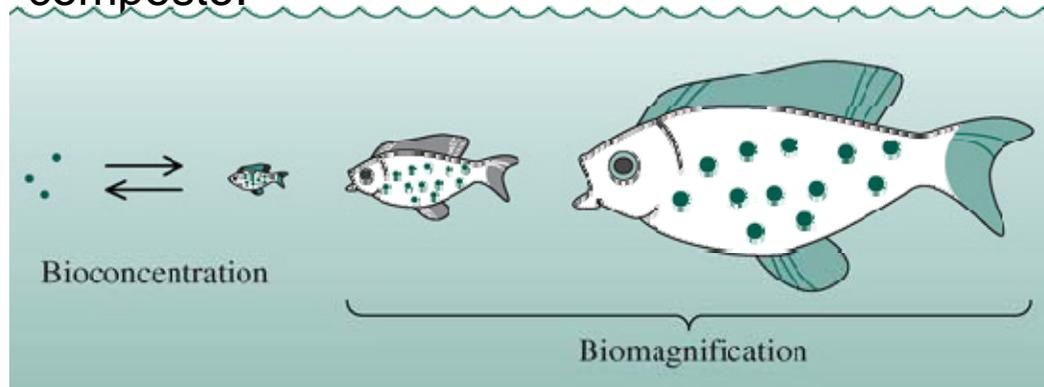
	<b>Solubilità in acqua</b> (mmol/l)	<b>pressione di vapore</b> (Pa, 25°C)	<b>logK<sub>ow</sub></b> (a 25°C)
Naftalene	$2.4 \times 10^{-1}$	10.9	-
Antracene	$3.7 \times 10^{-4}$	$7.5 \times 10^{-4}$	4.54
Fenantrene	$7.2 \times 10^{-3}$	$1.8 \times 10^{-2}$	4.57
Acenaftene	$2.9 \times 10^{-2}$	$5.96 \times 10^{-1}$	3.92
Acenaftilene	-	-	-
Fluorene	$1.2 \times 10^{-2}$	$8.86 \times 10^{-2}$	4.18
Fluorantene	$1.3 \times 10^{-3}$	$2.54 \times 10^{-1}$	-
Crisene	$1.3 \times 10^{-5}$	$5.7 \times 10^{-7}$	5.86
Pirene	$7.2 \times 10^{-4}$	$8.86 \times 10^{-4}$	5.18
Benzo[a]antracene	$1.3 \times 10^{-5}$	$7.3 \times 10^{-6}$	5.91
Benzo[a]pirene	$1.5 \times 10^{-5}$	$8.4 \times 10^{-7}$	6.04
Dibenzo[a,h]antracene	$1.8 \times 10^{-6}$	$3.7 \times 10^{-10}$	6.75
Indeno[1,2,3cd]pirene	-	-	6.584
Benzo[g,h,i]perilene	$2 \times 10^{-5}$	$6 \times 10^{-8}$	-

## Il coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua

Un alcol lineare semplice che è un buon modello per determinare il comportamento degli inquinanti nei tessuti grassi (ad esempio dei pesci).

$$K_{ow} = \frac{[i]_o}{[i]_w}$$

Un  $K_{ow}$  (o  $\text{Log}K_{ow}$ ) alto significa che un composto può concentrarsi in un tessuto grasso di un animale, se questo viene a contatto con il composto.



## bioconcentrazione (definibile con un fattore di bioconcentrazione BCF) e biomagnificazione

La biomagnificazione è la conseguenza di processi di bioaccumulo, secondo cui una sostanza persistente può accumularsi *progressivamente* in un animale che si alimenta con cibo (>> propria massa corporea) attingendolo dai livelli inferiori della catena alimentare.

Octanol	
IUPAC name	[hide] Octan-1-ol
Other names	[hide] 1-Octanol; Capryl alcohol; Octyl alcohol
Properties	
Molecular formula	$C_8H_{18}O$
Molar mass	$130.23 \text{ g mol}^{-1}$
Density	$0.824 \text{ g/cm}^3$
Melting point	$-16 \text{ }^\circ\text{C}$ , 257 K, 3 $^\circ\text{F}$
Boiling point	$195 \text{ }^\circ\text{C}$ , 468 K, 383 $^\circ\text{F}$
Solubility in water	Insoluble

## FORMAZIONE DEGLI IDROCARBURI AROMATICI POLICICLICI (IPA)

Sono composti generalmente derivati dalle combustioni di materiali carboniosi svolte in carenza di ossigeno.

Si formano dall'addizione di piccoli 'mattoni' radicalici etilenici che si formano alle alte temperature durante le combustioni. *Si formano miscele di composti.*

Il meccanismo di formazione degli IPA durante il processo di combustione è alquanto complesso; esso è dovuto principalmente alla ripolimerizzazione di frammenti di idrocarburo che si formano durante il processo noto come *cracking*, vale a dire la frammentazione in numerose parti delle molecole del combustibile a contatto con il fuoco.

La reazione di ripolimerizzazione avviene soprattutto in condizioni di carenza di ossigeno; in genere la velocità di formazione degli IPA aumenta con il diminuire del rapporto ossigeno/combustibile: i frammenti spesso perdono qualche atomo di idrogeno, che genera acqua dopo essersi combinato con l'ossigeno durante le varie fasi della reazione: i frammenti ricchi di carbonio si combinano in modo tale da formare gli idrocarburi aromatici policiclici, che rappresentano le molecole più stabili, con un rapporto C/H elevato.

Per questo motivo si formano molti meno IPA dalla combustione di metano e metanolo.

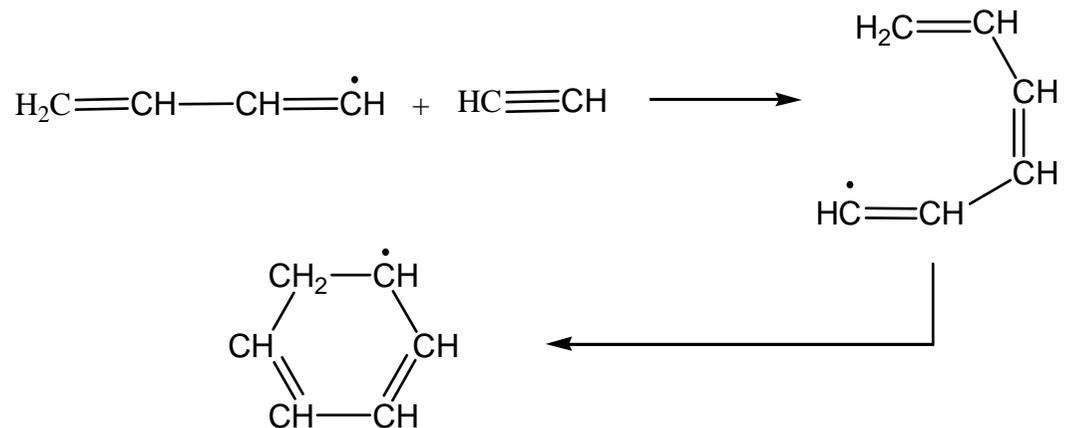
## Come si formano gli IPA

Dopo i processi di craking e di combustione parziale, si assiste ad una prevalenza della presenza di frammenti contenenti due atomi di carbonio.

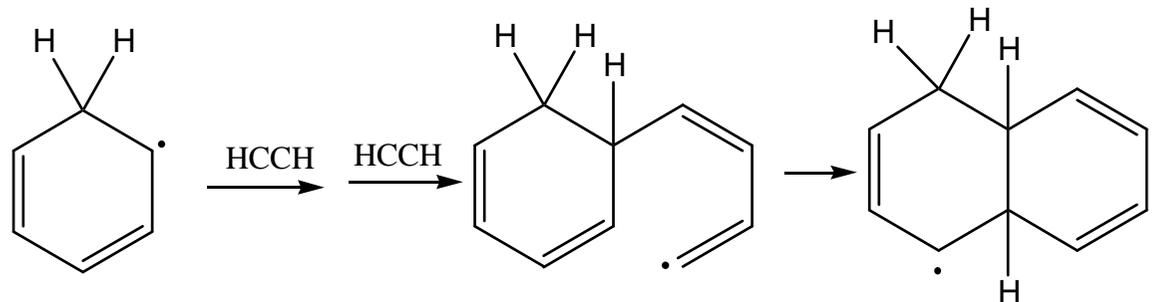
Di seguito, è riportata la reazione di un radicale libero a due atomi di carbonio con una molecola di acetilene a dare un radicale a 4 atomi di carbonio.



Il radicale che ne risulta può essere successivamente addizionare un'altra molecola di acetilene e ciclizzare in modo da produrre un anello a sei componenti



Il radicale può addizionare ulteriori molecole di acetilene dando luogo a catene laterali che formano anelli benzenici condensati



## Fonti di IPA:

**Table 13.6 PAH emissions in the UK**

	Emissions of 16 PAHs (tonnes)		BaP emissions (tonnes)	
	1990	1998	1990	1998
Road transport – diesel	36	24	1.1	0.7
Road transport – petrol	229	112	8.0	3.8
Natural fires/agricultural burning	1,028	95	31.2	2.9
Creosote use	103	103	0.1	0.1
Aluminium production + anode baking	3,490	587	24.6	4.1
Coke production	104	83	1.2	1.0
Domestic wood burning	215	215	1.2	1.2
Domestic coal burning	582	261	5.1	2.3
Industrial coal burning	445	134	3.9	1.2
Other sources	26	25	0.3	0.3
<b>Total</b>	<b>6,258</b>	<b>1,639</b>	<b>76.7</b>	<b>17.6</b>

(Note: Data modified from National Atmospheric Emissions Inventory)

\*: sono 16 IPA riconosciuti pericolosi per la salute umana. Sono elencati nella tabella marcata 13.5 in una delle diapositive seguenti

Dai processi incompleti di combustione: del legno e del carbone specialmente. Dalle discariche degli impianti che trasformano il carbone in combustibile gassoso, dalle raffinerie di petrolio.

*IPA anche dalla cottura degli alimenti specie alle alte temperature*

Grandi quantità dalla produzione del *creosoto*, 85%(!) del quale è costituito da IPA. Il *creosoto* (catrame di carbone) serve come impermeabilizzante e preservante per il legname (traversine della ferrovia, legno immerso in mare).

## Fonti di IPA per l'ambiente:

Gli IPA non sono nell'ambiente (soprattutto) come conseguenza di processi di produzione industriale

IPA coinvolti in processi industriali: come **intermedi** nella produzione del polivinilcloruro e come plasticizzanti (naftalene), pigmenti (acenaftene, pirene), coloranti (antracene, fluorantene), e pesticidi (fenantrene).

[**pigmenti** sono insolubili, **coloranti** solubili; pigmenti sono inerti e non si legano ad un materiale senza un'altra sostanza *binder*, i coloranti si legano da soli attraverso propri gruppi funzionali; i pigmenti sono in genere particelle grandi; pigmenti sono spesso inorganici, i coloranti spesso organici]

**IPA possono provenire dalla combustione (incompleta) dei rifiuti, oltre che dai combustibili.**

Da rilevazioni degli anni '80 di ricercatori bolognesi: Concentrazione di IPA nei fumi di un inceneritore di rifiuti domestici, in ordine decrescente:

0.1-1.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  indeno[1,2,3- cd]pirene, 0.63  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  acenaftene, 0.57-2.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  fenantrene,

0.36-4.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  perilene, 0.35-0.55  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  benzo[e]pirene, 0.25-3.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

benzo[a]antracene, 0.23  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  benzo[k]fluorantene, 0.22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  dibenzo[a,h]antracene,

0.19  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  benzo[b]fluorantene, 0.15-0.67  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  pirene, 0.15-0.73  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  acenaftilene,

0.11-0.23  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  crisene, 0.08  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  antracene, 0.069  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  fluorene, 0.068-1.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$

fluorantene, **0.05-1.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  benzo[a]pyrene**, e 0.014-0.47  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  benzo[ghi]perilene,

variabili in funzione delle condizioni di combustione e della composizione del rifiuto (Morselli & Zappoli, 1988). **Sono quindi prevalentemente presenti in miscele.**

HERA ora dichiara che gli IPA dagli inceneritori sono 1/1000 dei valori consentiti per legge.

## In che stato fisico si trovano gli IPA?

I composti a 3 anelli o meno sono in fase gas: naftalene, fenantrene e antracene sono presenti nell'ambiente come **gas**

I composti con 4 anelli sono sia nella fase **gas** che nelle **particelle**: ad es. pirene e fluorantene

benzo[a]pirene e benzo[a]antracene sono principalmente nelle **particelle**

### Perché?

Nei fiumi e nei laghi sono specialmente adesi ai sedimenti, piuttosto che nell'acqua

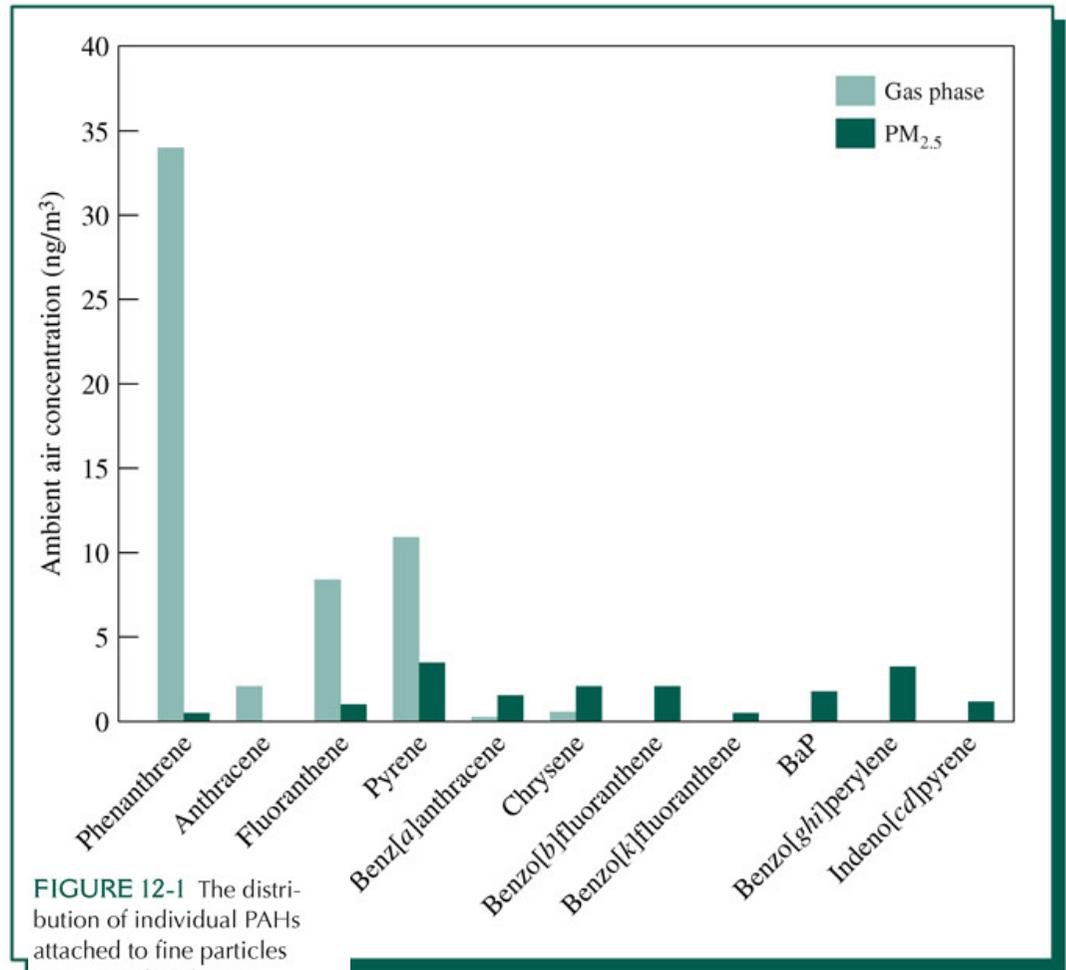


FIGURE 12-1 The distribution of individual PAHs attached to fine particles (PM<sub>2.5</sub>) and in the gas phase in an ambient air sample from Sweden. [Source: C.-E. Bostrom et al., "Cancer Risk Assessment for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons," *Environmental Health Perspectives* 110 (supplement 3) (2002): 451.]

## Determinanti del trasporto e della distribuzione degli IPA nell'ambiente

Il trasporto e la distribuzione di IPA nell'ambiente sono il risultato delle seguenti caratteristiche chimico-fisiche:

- *Solubilità in acqua*: Gli IPA sono composti idrofobici con una solubilità molto bassa in acqua in condizioni ambientali: la massima solubilità a  $T_{amb}$  è quella del naftalene (32 mg/l), la minima quella del coronene (0.14 µg/l).
- *Tensione di vapore*: La tensione di vapore degli IPA in condizioni ambientali è molto bassa (ma molto variabile nella classe): il massimo si trova per il naftalene (10.4 Pa a  $T_{amb}$ ) e il minimo (calcolato) per il dibenzo[*a,i*]pirene ( $3 \times 10^{-12}$  Pa).
- *Coefficiente di partizione n-Ottanolo:acqua* ( $\log K_{ow}$ ): L'affinità degli IPA per le fasi organiche è molto maggiore che per l'acqua. I valori di  $\log K_{ow}$  variano da 3.4 (naftalene) a 7.3 (dibenzo [*a,i*]pirene), per cui il potenziale di bioaccumulo è alto.
- *Coefficiente di partizione tra carbonio organico e acqua* ( $\log K_{oc}$ ): I valori alti riscontrati per questo parametro mostrano che gli IPA si adsorbono fortemente a queste frazioni. Possono essere processi molto lenti e variare molto tra i diversi IPA.

## IPA nell'ambiente: sono ubiquitari

Nell'aria: alcuni ng/m<sup>3</sup>, ma fino a 10 volte tanto e oltre in ambienti inquinanti.

Rappresentano in massa (solo) lo 0.1 % del particolato atmosferico, ma sono un grande problema per i loro effetti sulla salute

Le fonti principali per le città sono legate al traffico veicolare (motori diesel specialmente).

I livelli di IPA sono particolarmente elevati nei pressi di zone interessate da incendi.

Nell'aria (*quelli in fase gas*) sono degradati da processi radicalici (nel giro di 24 ore).

Sono anche importanti inquinanti dell'**acqua**. Vi sono pochi ng/l di IPA nell'acqua potabile (fonte generalmente considerata trascurabile). Arrivano nell'acqua in seguito ad inquinamento da petrolio (petroliere, raffinerie, siti di trivellazione, cisterne impermeabilizzare con asfalto) e dall'aria.

*Nonostante siano molto poco solubili in acqua, le loro basse costanti di Henry fanno che gli IPA si che si trovino soprattutto nell'idrosfera.*

Si accumulano nei tessuti adiposi: dall'acqua passano agli organismi marini comportando problemi anche per questi (e per chi è sopra di loro nella catena alimentare)

## La legge di Henry e la determinazione della solubilità dei gas

(nota di ripasso)

Nelle **soluzioni ideali**, il soluto ed il solvente obbediscono la legge di Raoult. Il chimico inglese William Henry trovò sperimentalmente che per **soluzioni reali** a bassa concentrazione, sebbene la tensione di vapore del soluto sia proporzionale alla sua frazione molare, la costante di proporzionalità non è la tensione di vapore della sostanza pura.

Legge di Henry:

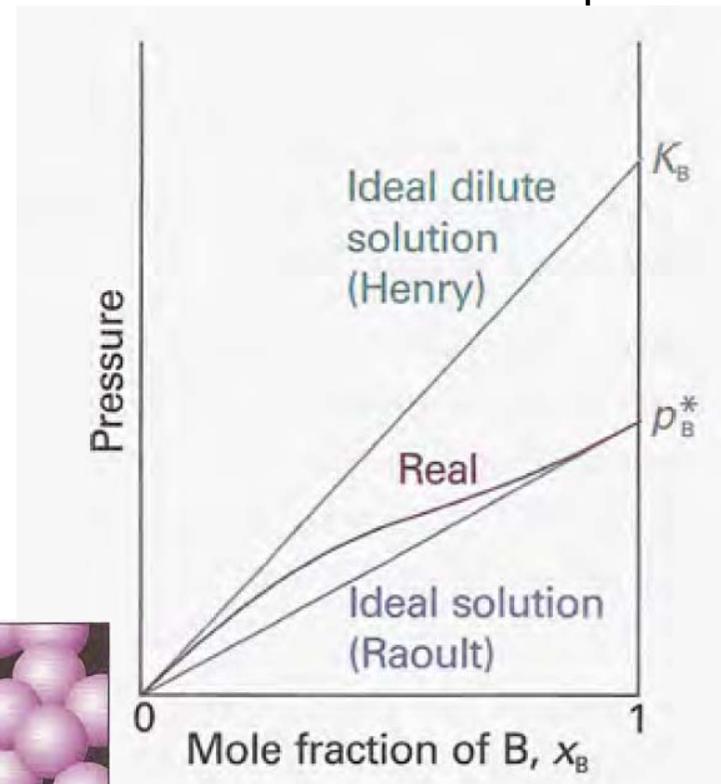
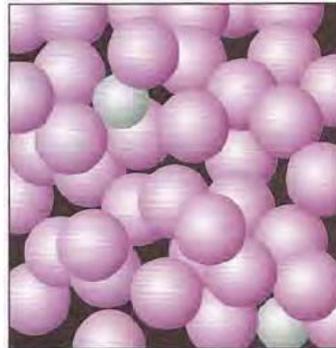
$$p_B = x_B K_B$$

$K_B$ , una costante empirica, ha le dimensioni di una *pressione*.

Spesso invece di  $x_B$  si usa la *molalità* di B (moli  $\text{kg}^{-1}$ ):  $p_B = b_B K_B$

Le soluzioni che obbediscono alla legge di Henry si dicono *soluzioni diluite ideali*.

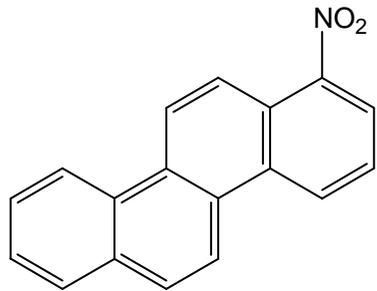
Il motivo delle deviazioni dall'idealità del soluto e non del solvente deriva dal fatto che nelle soluzioni diluite il solvente si trova quasi come nel composto puro, mentre il soluto è in uno stato molto diverso.



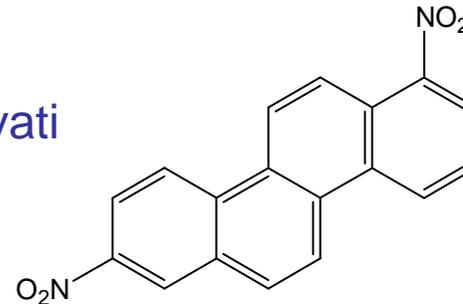
## I derivati degli IPA e le trasformazioni nell'atmosfera

I gas ed il particolato emessi dagli scarichi degli autoveicoli a motore diesel, che recentemente sono stati indicati come “probabili cancerogeni per l'uomo” contengono non solo IPA, ma anche alcuni composti derivati che presentano il nitro-gruppo,  $\text{NO}_2$ , come sostituente. Questi composti sono ancora più cancerogeni degli IPA corrispondenti.

Due esempi sono rappresentati di seguito. Questi si formano nei motori (e parzialmente nell'atmosfera) per reazione dell'IPA corrispondente con i radicali  $\text{NO}_2$  ed  $\text{N}_2\text{O}_4$ . È stato inoltre dimostrato che gli IPA si possono combinare con l'acido nitrico dello smog fotochimico.



Due IPA nitroderivati



Gli IPA sono degradati per fotodegradazione e biodegradazione (*aerobica*) da parte dei microrganismi. Gli IPA sono generalmente considerati stabili non avendo gruppi funzionali (non idrolizzano). Sono foto-ossidati in aria e acqua anche grazie a radicali ( $\text{OH}$ ,  $\text{NO}_3$ ,  $\text{O}_3$ ). *Il tempo di emivita è circa un giorno (in esperimenti di laboratorio). L'adsorbimento su particelle stabilizza i composti e li rende persistenti nell'ambiente.*

**Gli IPA sono nella lista dei 15 principali composti cancerogeni che si ritrovano nell'acqua potabile**

TABLE 12-1 Top Organic Carcinogens in U.S. Drinking Water*		
Chemical	MCL in ppb	Cancer Risk per 100,000 People
Ethylene dibromide	0.05	12.5
Toxaphene	3	9.6
Vinyl chloride	2	8.4
Heptachlor	0.4	5.2
Heptachlor epoxide	0.2	5.2
Hexachlorobenzene	1	4.6
 Benz[a]pyrene	0.2	4.2
Chlordane	2	2.0
Carbon tetrachloride	5	1.9
1,2-Dichloroethane	5	1.3
PCBs	0.5	0.5
Pentachlorophenol	1	0.3
Di(2-ethylhexyl) phthalate	6	0.2
Dichloromethane (methylene dichloride)	5	0.1

MCL=Maximum Contaminant Level

ppb=parti per miliardo, ad es.:

0.002 mg/l= 2 ppb

Source: A. H. Smith et al., "Arsenic Epidemiology and Drinking Water Standards," *Science* 296 (2002): 2146.

\*Chemicals ordered by their cancer risk, were they to be consumed at their MCL (maximum contaminant level).

## Assunzione degli IPA nell'uomo

Un apporto importante avviene attraverso l'atmosfera.

Un contributo significativo deriva dalla dieta.

Questi composti, infatti, si formano anche durante la cottura dei cibi a temperature troppo elevate (cibi grigliati, affumicati).

Cucina cinese >> cucina occidentale > cucina giapponese

In Cina, il tasso di cancro polmonare è più elevato nelle donne che non negli uomini.

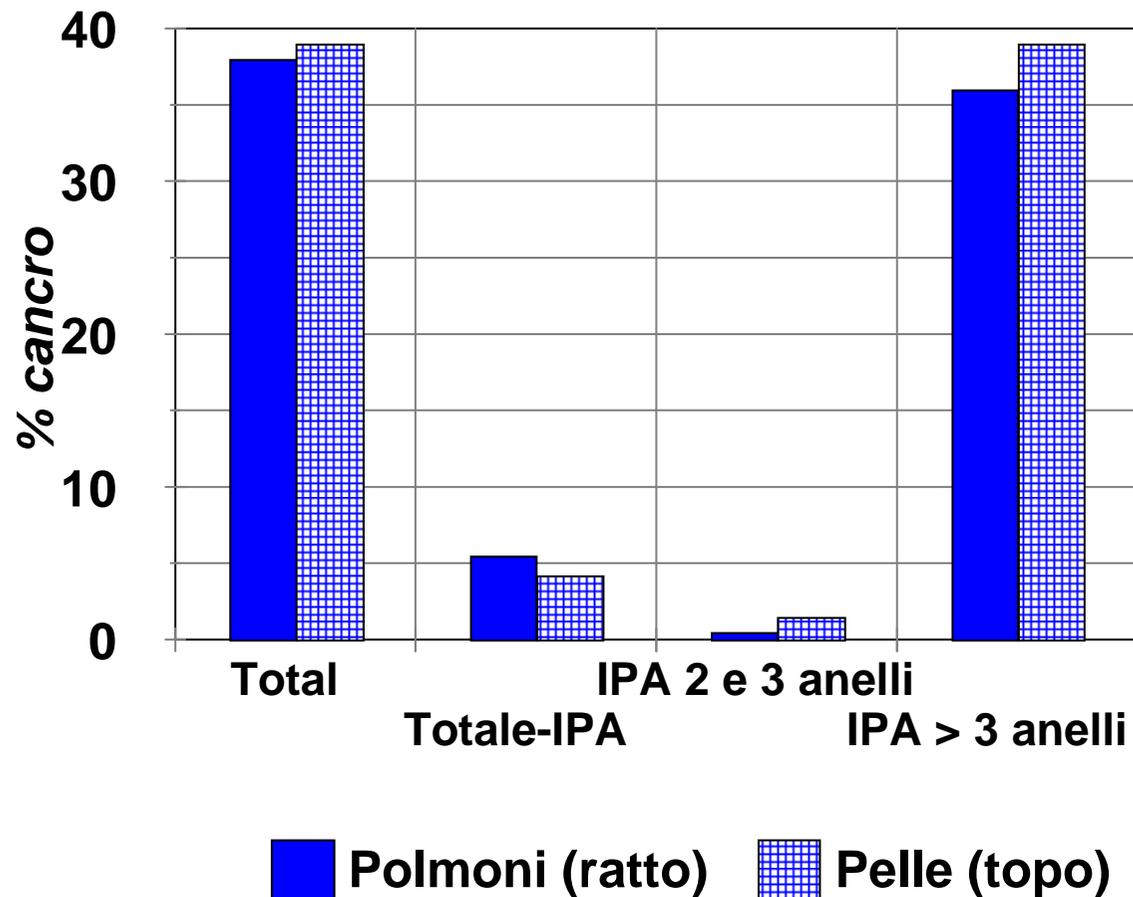
I vegetali a foglia larga, come lattuga e spinaci, possono rappresentare una fonte ancora più rilevante di IPA cancerogeni, per la deposizione di tali sostanze, trasportate con l'aria sulle foglie durante la crescita.

Contribuiscono significativamente anche i cereali consumati allo stato grezzo.

IPA derivano anche dal fumo di sigaretta.

Per oltre 200 anni si è notata una correlazione tra cancro e lavoratori del carbone  
**Il Prof. Grimmer ha estratto le sostanze organiche delle particelle del fumo e le ha testate per il cancro:**

Particelle di fumo furono estratte per i composti organici che contenevano. Questi poi furono frazionati e testati sugli animali (spennellati sulla pelle dei topi, impiantati nei polmoni dei ratti). Ecco i risultati:



## Gli IPA sono interessanti perché hanno effetti deleteri sulla salute umana

**Sono metabolizzati ad epossidi cancerogeni.**

Sono mutageni indiretti e danno esito positivo a test di mutagenesi (test di Ames).

Gli IPA metilati sono spesso ancora più attivi degli IPA non metilati.

Gli IPA con 3 o 4 o più anelli sono specialmente adsorbiti sulle particelle più piccole (inferiori a 1  $\mu\text{m}$ ) cioè quelle che penetrano direttamente i polmoni (e, se non sono troppo piccole, vi restano).

Gli IPA con 2 o 3 anelli sono adsorbiti sulle particelle specialmente in inverno (*perché?*)

La fuliggine è strutturalmente un grande IPA, che fa particelle su cui possono adsorbirsi gas

**Table 13.5 PAHs of environmental concern**

<i>PAH</i>	<i>USEPA</i>
Naphthalene	Yes
Acenaphthene	Yes
Acenaphthylene	Yes
Fluorene	Yes
Anthracene	Yes
Phenanthrene	Yes
Fluoroanthene	Yes
Pyrene	Yes
Benz-a-anthracene	Yes
Chrystene	Yes
Benzo-b-fluoranthrene	Yes
Benzo-k-fluoranthrene	Yes
Benzo-a-pyrene	Yes
Dibenzo-ah-anthracene	Yes
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	Yes
Benzo-ghi-perylene	Yes

## Tossificazione degli IPA

La metabolizzazione degli IPA li rende più tossici. L'organismo cerca di rendere gli IPA solubili (sono molto idrofobici) e lo fa ossidandoli, per poi poterli eliminare. In certi casi, alcuno degli intermedi di questo processo generano cationi molto stabili che possono interagire con le cellule. Sono agenti alchilanti molto efficaci e si addizionano al DNA, portando all'insorgenza di mutazioni.

Gli IPA che rappresentano gli agenti cancerogeni più potenti possiedono una regione di recesso (*bay region*) formata da una ramificazione nella sequenza di atomi degli anelli benzenici

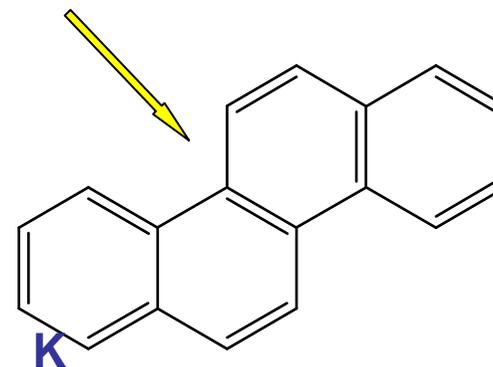
### ZONA DI RECESSO (*BAY REGION*)

Regioni importanti per la reattività degli IPA:

Zona di recesso – all'anello terminale ad uno dei lati della zona di recesso

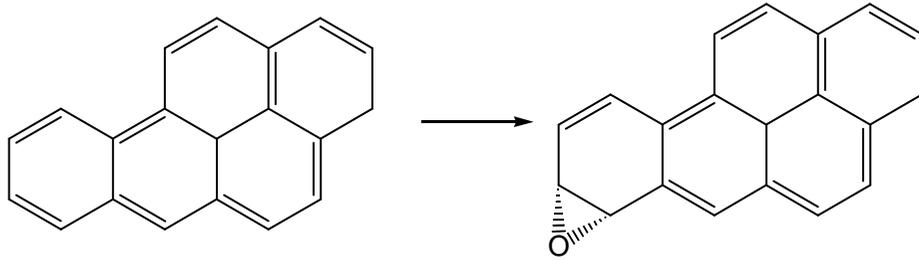
Regione L – i carboni alfa ai due punti di fusione degli anelli.

Regione K – Una regione di alta densità elettronica in tutte le strutture di risonanza.



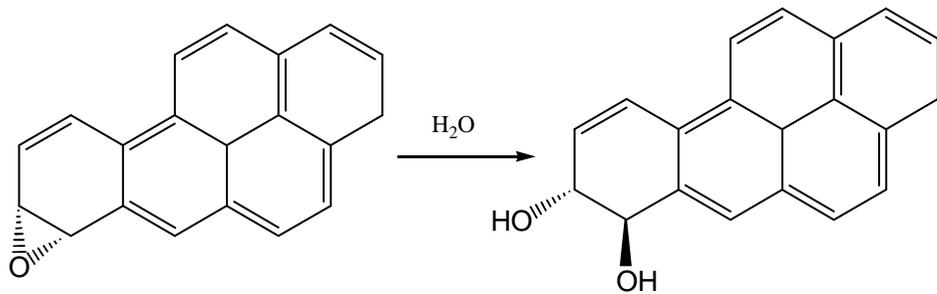
Tutte queste regioni sono altamente reattive. Si possono formare epossidi in tutte queste regioni.

## Trasformazioni metaboliche del benzo[a]pirene



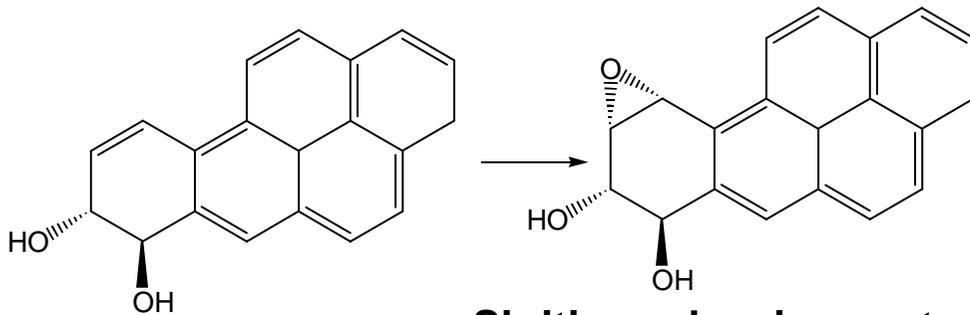
Benzo[a]piren-7,8-ossido

La prima trasformazione è la epossidazione nelle posizioni 7,8, le più reattive, che rappresentano la cosiddetta regione K.



Benzo[a]piren-7,8-diidro-7,8-diolo

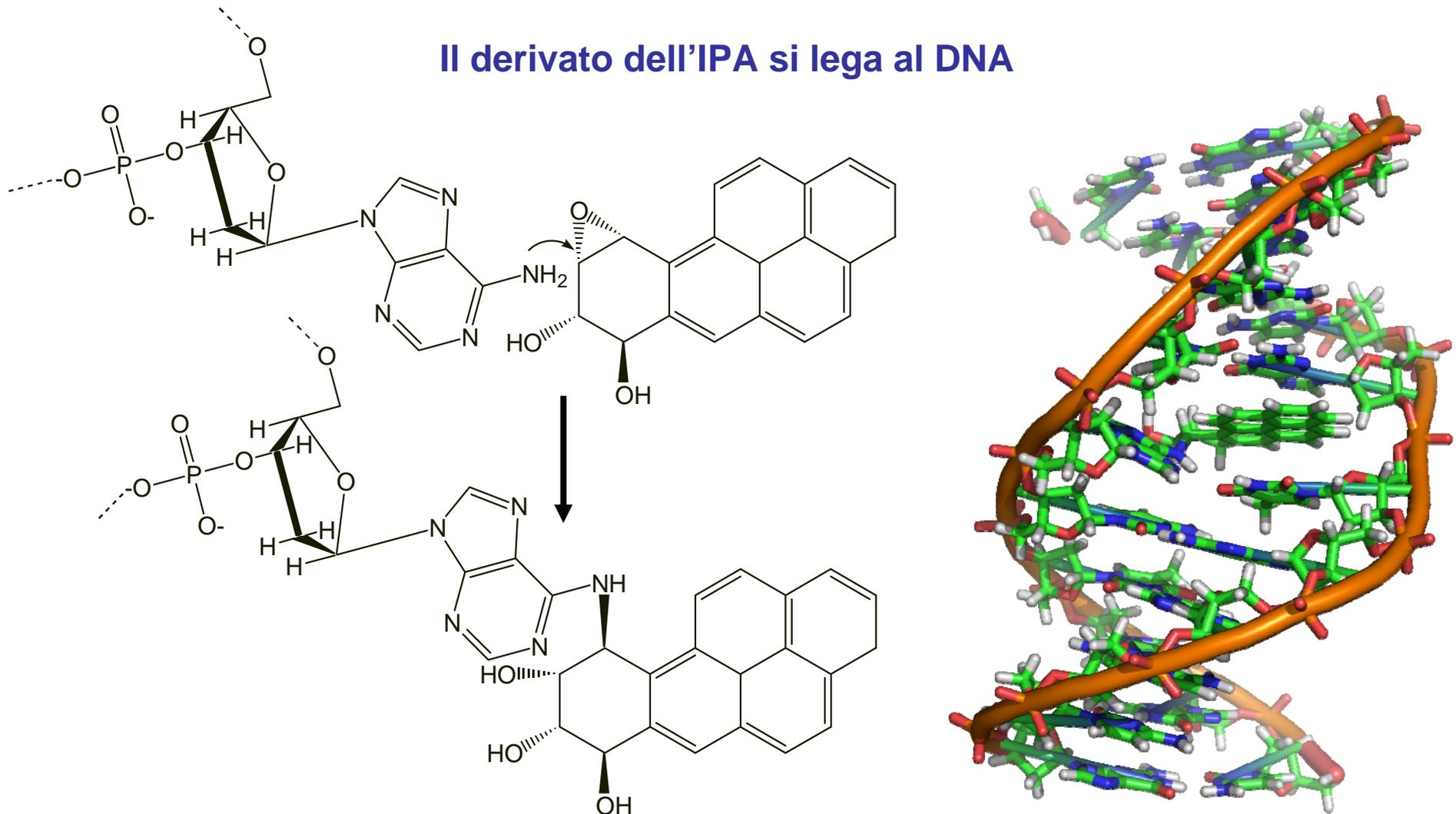
L'eossido subisce un attacco nucleofilo da parte dell'acqua, con formazione di un diolo, più idrosolubile e quindi più facilmente eliminabile.



**Si ritiene che sia questo diolo epossido la specie effettivamente cancerogena**

Una parte delle molecole del diolo vengono ulteriormente epossidate regio- e stereoselettivamente.

## Il derivato dell'IPA si lega al DNA



Perché la regione recessa è 'insolita' e particolarmente cancerogena?

Gli epossidi dioli della regione recessa sono particolarmente resistenti alla detossificazione enzimatica. Non sono buoni substrati per epossido idrolasi o per la coniugazione del glutatione (un meccanismo di detossificazione e trasporto). La resistenza è presumibilmente dovuta all'impedimento sterico della regione recessa.

Piccola digressione

## GLI EFFETTI DEL TABAGISMO

Il fumo inalato da una sigaretta contiene oltre *4.000 sostanze chimiche dannose all'organismo umano*, molte delle quali bioattive e interagenti in particolare con i micronutrienti assunti mediante l'alimentazione.

I principali elementi nocivi sono: nicotina, monossido di carbonio, idrocarburi policiclici aromatici (IPA), sostanze irritanti (come acroleina e acetaldeide), sostanze ossidanti, polveri fini (particulate matter)

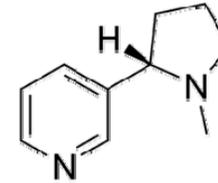
Il fumo è considerato **fattore favorente** l'insorgere di alcune patologie, principalmente a carico dell'**apparato respiratorio** e dell'**apparato cardio-vascolare**, e nei paesi sviluppati viene considerato [causa prima nella mortalità evitabile](#).

**Il fumo attivo e il fumo passivo** sono classificati come cancerogeni certi per l'uomo, gruppo 1, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Secondo alcune stime, il fumo causa ogni anno più di **440 000** morti negli Stati Uniti, e circa **80.000** in Italia (dati del Ministero della Salute, 2009).

Le sigarette sono responsabili del 91% dei casi di cancro al polmone e sono fra i più importanti fattori di rischio per i tumori di bocca, esofago, laringe, corde vocali,

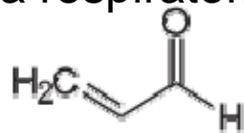
La **nicotina** è la principale responsabile della dipendenza.



I sintomi dell'astinenza comprendono una sensazione di vuoto, e ansia. Il loro picco è raggiunto in genere tra le 48 e le 72 ore. **Rabbia, ansia, depressione, difficoltà di concentrazione, impazienza, insonnia e irrequietezza** sono sintomi di astinenza. In genere *il corpo umano impiega 3 settimane per eliminare completamente la nicotina presente dall'organismo.*

**La nicotina è inoltre un potente tossico:** la dose letale di nicotina è 0.5-1 mg/kg, per un uomo di 70 kg quindi si tratta dei 35 mg contenuti in circa 0.7 grammi di tabacco (assumendo una concentrazione del 5% del peso a secco del tabacco), la dose sicuramente letale è invece di 60 mg, contenuta mediamente in 1.4 g di tabacco; tali dosaggi si riferiscono alla quantità in circolazione nel sangue. L'assorbimento per via respiratoria è ovviamente parziale.

### **Sostanze irritanti**



acroleina

Acroleina, acetaldeide, acido cianidrico, formaldeide, ammoniaca e le altre sostanze irritanti contenute nelle sigarette provocano danni immediati alle vie respiratorie. Queste danneggiano le mucose di rivestimento dei bronchi, in particolare le cellule provviste di ciglia che si oppongono all'entrata di polveri, germi e sostanze tossiche nel polmone. Questa continua azione irritante provoca tosse, una maggiore produzione di muco, conseguenti possibili enfisemi e bronchite cronica. Tosse e catarro, nel fumatore, sono il primo sintomo di questi effetti.

Le **polveri fini**, dette genericamente **particolato**, costituenti principali del fumo, divengono cancerogene in quanto adsorbono sulla loro superficie benzopirene e altri policiclici e li veicolano direttamente negli alveoli polmonari.

**Cancerogeni Radiattivi.**  $^{210}\text{Pb}$ ,  $^{210}\text{Po}$ . Emettono radiazioni nei polmoni anche dopo che il fumatore ha smesso di fumare. 1.5 pacchetti di sigarette al giorno = 60-180 mS/y (media ambientale U.S.A. = 3 mS/y).

**Cancerogeni chimici. IPA, acroleina** (agente alchilante elettrofilico), **nitrosamine**. L'acroleina è 1000 volte più abbondante degli IPA nel fumo di sigaretta. È un mutageno e cancerogeno per le cellule umane. Si fatica a studiare la cancerogeneità dell'acroleina su modelli animali perché è molto tossica (uccide le cellule prima che si sviluppi il tumore).

Il fumo esalato ha una composizione diversa da quello inalato ed una temperatura più bassa. Diventa ancora più pericoloso. Le particelle di fumo diventano più piccole e quindi pericolose per chi poi respira l'aria.

Il fumo di sigaretta è considerato il principale agente eziologico per lo sviluppo di carcinoma del polmone. Secondo proiezioni statistiche, è responsabile di circa il 90% dei tumori polmonari mortali nei paesi sviluppati. In particolare, sempre secondo uno studio, nel caso degli USA il fumo di sigaretta è responsabile dello sviluppo dell'87% dei casi di neoplasia polmonare (90% negli individui di sesso maschile e 85% nelle donne), con un'incidenza che aumenta considerevolmente se le prime esposizioni avvengono tra i 18 e 25 anni di età.

## **Gli effetti dipendono anche dall'ambiente**

A Milano: In una piazza a traffico intenso si registra un valore di PM10 pari a 147  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; 151  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  all'interno di abitazioni prospicienti arterie ad elevata circolazione; **559  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in una stanza in cui si è fumata una sigaretta**, 1717  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  in locale pubblico in cui sia consentito fumare, **14294  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  nell'abitacolo di un'autovettura dopo una sola sigaretta fumata.**

## **EFFETTI SULLA SALUTE**

**Mortalità.** Uomini e donne perdono in media 13.2 e 14.5 anni di vita.

Da uno studio condotto per 50 anni su 34,486 pazienti (medici), almeno metà muoiono precocemente come risultato del fumo. I fumatori hanno una probabilità 3 volte più alta di morire tra i 60 e 70 anni che i non fumatori.

Negli USA il tabacco uccide l'equivalente dello schianto di 3 jumbo jets pieni di gente ogni giorno. Su scala globale, un jumbo-jet all'ora!

**Cancro.** Cancro del polmone, dei reni, della laringe, della testa e del collo, del seno, della vescica, dell'esofago, del pancreas, dello stomaco. Pare che anche leucemia mieloide, cancro nasale a cellule squamose, cancro del fegato, cancro colon-rettale, della cistifellea, del surrene, dell'intestino tenue, vari tumori dell'infanzia.

**Danni polmonari.** Causa o aumento delle probabilità di enfisema, infezioni polmonari, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva costrittiva.

**Effetti psicologici.** Stress (con cicli correlati al ritmo di fumo).

**Influenza.** Maggiore probabilità di contrarre l'influenza e di avere sintomi più severi (conseguente maggiore diffusione dell'epidemia).

## EFFETTI SULLA SALUTE (segue)

**Effetti cardiovascolari.** Riduzione del lume vasale e ad alterazioni nella funzionalità cardiaca. Incremento di malattia cardiaca, infarto, aterosclerosi, malattie del circolo periferico. Tendenza all'aumento del colesterolo. Aumento del fibrinogeno e delle piastrine.

**Danni renali.** In aggiunta al cancro del rene, il fumo contribuisce a danni renali aggiuntivi, come la malattia renale cronica. Il fumo peggiora la nefropatia diabetica.

**Cavo orale.** Oltre all'insorgenza di tumori, alcuni esclusivi dei fumatori, danni come la perdita di gusto, alterazioni della saliva, Incremento delle peridontiti, lesioni alla mucosa, recessione gengivale, alitosi, leucoplachia (lesioni precancerose).

**Infezioni.** Aumento della probabilità di contrarre infezioni, come la tubercolosi (2-4 volte per 20 sigarette/day), 4 volte per infezioni pneumococciche. Maggiore suscettibilità al raffreddore, bronchiti, enfisema.

**Impotenza.** Incidenza dell'85% maggiore tra i fumatori (per ostruzione arteriosa).

**Fertilità femminile.** Danni alle ovaie. Alterazioni della produzione di estrogeni. Le fumatrici hanno il 60% di probabilità in più di non essere fertili.

**Gravidanza e Sesso.** È un fattore significativo negli aborti di puerpere fumatrici e di altri difetti. Effetti di riduzione del peso del feto dipendenti dal fumo. Problemi comportamentali a seguito di esposizione ambientale a fumo pre e post-parto.

**Danni alla pelle.** Secondo dati di fonti ministeriali, il fumo di sigaretta accelererebbe l'invecchiamento della pelle, provocando un aumento dell'irsutismo della cute del viso e della raucedine, con un rischio relativo per i fumatori "forti" (+ di 10 sigg./die) di 5,6 per l'irsutismo del volto e di 14,2 per la raucedine. Il fumo favorisce lo sviluppo della psoriasi, e ne aggrava l'andamento.

*i fumatori dovrebbero fare un bilancio di quello che il fumo dà loro e quello che toglie.*

