

AZIENDA ULSS N. 8 BERICA

Viale F. Rodolfi n. 37 – 36100 VICENZA

REGIONE DEL VENETO



DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

N. 1790 DEL 24/10/2024

O G G E T T O

APPROVAZIONE CONVENZIONE CON IL DIPARTIMENTO DI MEDICINA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA (DIMED) E L'ULSS 9 SCALIGERA PER LA REALIZZAZIONE DI UNO STUDIO SPERIMENTALE PER LA RIDUZIONE DELLE SOSTANZE PERFLUOROALCHILICHE NEI SOGGETTI ESPOSTI MEDIANTE TRATTAMENTO CON CARBONE ATTIVO VEGETALE.

Proponente: UOC CONTABILITA E BILANCIO
Anno Proposta: 2024
Numero Proposta: 1819/24

Il Direttore dell'U.O.C. Contabilità e Bilancio riferisce quanto segue:

Premesso che:

l'Università di Padova è interessata alla realizzazione di uno studio sperimentale per la riduzione delle sostanze perfluoroalchiliche nei soggetti esposti mediante trattamento con carbone attivo vegetale;

la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto con nota del 30/05/2023 prot. n. 291492 ha valutato positivamente la proposta di studio in argomento e, con successive note del 07/11/2023 prot. n. 600472 e del 31/07/2024 prot. n. 385739, ha demandato alle Aziende UU.LL.SS.SS. 8 Berica e 9 Scaligera di definire, unitamente all'Università degli Studi di Padova, l'iter procedurale/amministrativo per l'effettiva attivazione dello studio;

il Direttore del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Ulss n. 8 Berica ha espresso parere positivo sulla proposta di studio (nota del 30/04/2024, prot. n. 46493). Con successiva comunicazione del 03/05/2024, prot. n. 47889, questa Azienda comunicava alla Direzione Generale Area Sanità e Sociale della Regione Veneto, al Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto ed al Dipartimento di Medicina dell'Università degli Studi di Padova la disponibilità a concorrere alle attività di studio mediante il riconoscimento della quota parte a proprio carico;

la proposta di studio, corredata dal piano delle spese, identifica un fabbisogno di spesa di € 100.000,00 nell'arco di 12 mesi, che sarà sostenuto per il 50% ciascuna dall'Ulss 8 Berica e dall'Ulss 9 Scaligera.

Preso atto che nell'ambito delle risorse disponibili per la sperimentazione no profit è stata identificata idonea disponibilità.

Preso atto altresì che al fine di regolare i rapporti tra le parti l'Università di Padova ha trasmesso in data 09/10/2024, prot. Ulss 8 n. 103389, la convenzione sottoscritta dal Direttore del Dipartimento di Medicina dell'Università degli studi di Padova.

Il medesimo Direttore ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica anche in relazione alla sua compatibilità con la vigente legislazione regionale e statale in materia.

I Direttori Amministrativo, Sanitario e dei Servizi Socio-Sanitari hanno espresso il parere favorevole per quanto di rispettiva competenza.

Sulla base di quanto sopra

IL DIRETTORE GENERALE

DELIBERA

1. di dare attuazione alla realizzazione dello "Studio sperimentale per la riduzione delle sostanze perfluoroalchiliche nei soggetti esposti mediante trattamento con carbone attivo vegetale" proposto dal Dipartimento di Medicina dell'Università di Padova;

2. di approvare la convenzione che regola i rapporti tra Università di Padova, Ulss 8 Berica e Ulss 9 Scaligera per la realizzazione di detto studio, allegata alla presente deliberazione;
3. di nominare Responsabile scientifico per lo studio, per conto dell'Ulss 8 Berica, la Dr.ssa Maria Teresa Padovan, Direttore del Dipartimento di Prevenzione;
4. di dare atto che la partecipazione a detto studio comporta per l'Ulss 8 Berica l'impegno ad erogare un contributo di € 50.000,00 da imputare al conto 5506000007 Contributi erogati ad altri enti pubblici, e da sostenere in tre tranches:
 - € 25.000,00 alla sottoscrizione della convenzione (conto economico 2024)
 - € 15.000,00 entro il 31 aprile 2025 (conto economico 2025)
 - € 10.000,00 a seguito dell'approvazione della relazione scientifica (conto economico 2025)e che la spesa sarà finanziata con il fondo aziendale destinato alle sperimentazioni no profit;
5. di pubblicare la presente deliberazione all'Albo dell'Ente e nel sito internet aziendale alla pagina "Amministrazione Trasparente" ai sensi del D.Lgs. 14 marzo 2013 n. 33.

Parere favorevole, per quanto di competenza:

Il Direttore Amministrativo
(dr. Leopoldo Ciato)

Il Direttore Sanitario
(dr.ssa Emanuela Zilli)

Il Direttore dei Servizi Socio-Sanitari
(dr. Achille Di Falco)

IL DIRETTORE GENERALE
(Patrizia Simionato)

Copia del presente atto viene inviato al Collegio Sindacale al momento della pubblicazione.

IL DIRETTORE
UOC AFFARI GENERALI

CONVENZIONE TRA ENTI (art. 15 L.241/90)

Tra:

- a) Il Dipartimento di Medicina dell'Università degli Studi di Padova (DIMED), con sede in Padova, via Giustiniani n.2, cap. 35128 - cod. fiscale 80006480281 - P.IVA 00742430283 rappresentata dal Direttore, Prof. Paolo Simioni, di seguito indicata come "Università",

- b) Azienda ULSS n.8 BERICA, con sede legale in Vicenza, viale F. Rodolfi n.37, cap 36100 codice fiscale e P.IVA n. 02441500242, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, dott.ssa Patrizia Simionato, di seguito indicata come "Azienda Berica",

- c) Azienda ULSS n.9 SCALIGERA, con sede legale in Verona, via Valverde n.42, cap 37122, codice fiscale e P.IVA n. 02573090236, legalmente rappresentata dal Direttore Generale, dr.ssa Patrizia Benini, di seguito indicata come "Azienda Scaligera",

premesso che

- a) l'Università è interessata alla realizzazione di uno studio sperimentale per la riduzione delle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nei soggetti esposti mediante trattamento con carbone attivo vegetale, come descritto nel documento allegato alla presente convenzione, ai sensi dell'art.2, comma 1, lettera b) del "*Regolamento per le attività eseguite dall'Università degli Studi di Padova a fronte di contratti o accordi con soggetti pubblici o privati*" che prevede lo svolgimento di attività d'interesse dell'Università finanziate o cofinanziate da enti esterni;
- b) la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto, con nota del 30/05/2023 prot. n. 291492, ha valutato positivamente la proposta di studio in argomento e, con successive note del 7/11/2023 prot. n. 600472 e del 31/07/2024 prot. n. 385739, demandava alle Aziende UU.LL.SS.SS. interessate a collaborare per definire, unitamente all'Università degli Studi di Padova, l'iter procedurale/amministrativo per l'effettiva attivazione dello studio stesso;
- c) Il Direttore del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Ulss n. 8 Berica ha espresso parere positivo sulla proposta di studio (nota del 30/04/2024, prot. n. 46493), con successiva comunicazione dell'Azienda stessa (nota del 3/05/2024, prot. n. 47889) alla Direzione Generale Area Sanità e Sociale della Regione del Veneto, al Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto ed al Prof. Alberto Ferlin del Dipartimento di Medicina dell'Università degli Studi di Padova di adesione allo studio;
- d) Il Direttore del Dipartimento di Prevenzione dell'Azienda Ulss n. 9 Scaligera ha espresso parere positivo sulla proposta di studio (nota del 02/08/2024, prot. n. 129847), con successiva comunicazione dell'Azienda stessa (nota del 16/08/2024, prot. n. 137183) alla Direzione Generale Area Sanità e Sociale della Regione del Veneto, al Direttore della Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria dell'Area Sanità e Sociale della Regione Veneto ed al Prof. Alberto Ferlin del Dipartimento di Medicina dell'Università degli Studi di Padova di adesione allo studio;

si conviene quanto segue

Art. 1 - Premesse

Le premesse costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2 - Oggetto

La presente convenzione ha per oggetto la collaborazione tra le Parti per lo svolgimento dell'attività di studiosperimentale per la riduzione delle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nei soggetti esposti mediante trattamento con carbone attivo vegetale, che si articolerà secondo quanto riportato nell'allegato e che verrà attuata secondo gli impegni delle parti previsti nei successivi articoli 4 e 5.

Art. 3 – Responsabile Scientifico

Responsabile scientifico per l'Università è il prof. Alberto Ferlin.

Responsabile Scientifico per l'Azienda ULSS 8 BERICA è la dr.ssa Maria Teresa Padovan.

Responsabile Scientifico per l'Azienda ULSS 9 SCALIGERA è il la Dr.ssa Katia Grego.

Art. 4 - Impegni dell'Università

L'Università svolgerà l'attività di cui all'art. 2 nel rispetto degli obiettivi, dei contenuti, dei tempi, delle modalità organizzative e dei costi previsti nel piano delle attività allegato e si impegna a consegnare la relazione finale prevista al successivo art.7.

Art. 5 - Impegni delle Aziende ULSS N.8 E N.9

Le Aziende UU.LL.SS.SS. si impegnano a supportare lo studio in oggetto con un finanziamento complessivo pari ad euro 100.000,00, secondo quanto previsto nel successivo art.10.

Art. 6 – Assicurazione e Sicurezza

1. Per le attività svolte dal DIMED, ai sensi del D. Lgs. 81/2008 gli obblighi previsti in materia di sicurezza sul lavoro gravano sull'Università, per quanto riguarda i lavoratori (ivi compresi gli studenti), così come definiti dall'art. 2 del D.Lgs. 81/08 e successivamente indicati nel presente articolo come "personale". Tutto il personale è tenuto ad osservare le norme in materia di prevenzione e protezione dettate da UNIPD che provvederà previamente a garantirne la conoscenza.
2. L'eventuale utilizzo delle attrezzature, nel rispetto delle disposizioni di legge e dei regolamenti vigenti, in conformità e osservanza delle norme di protezione, di sicurezza e sanitarie ivi applicate, è sempre subordinato alla preventiva autorizzazione del soggetto responsabile delle stesse, concessa a seguito della informazione, formazione ed addestramento ed eventuale specifica abilitazione, ove richiesto (art. 73 D.Lgs. 81/08). Il soggetto responsabile di macchine, attrezzature, nonché di prototipi o altre strumentazioni realizzate e utilizzate nelle attività di cui alla presente convenzione, è garante della loro conformità alle disposizioni legislative, regolamentari e ai requisiti generali di sicurezza, nonché dell'idonea manutenzione (art. 71 D.Lgs. 81/08).
3. Sulla base della valutazione del rischio a cui è soggetto il personale che opera nell'ambito delle attività di cui al presente contratto, l'Università provvede alla fornitura dei Dispositivi di Protezione Individuali (DPI) conformi ai requisiti previsti da normativa e all'addestramento al loro utilizzo, ove previsto.
4. L'Università e le Aziende, rispettivamente per il proprio personale, sono garanti della "formazione generale" sulla sicurezza di cui all'art. 37 D.Lgs. 81/08 "Formazione dei lavoratori e dei loro rappresentanti", così come definita dall'Accordo in Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome n. 221/CSR del 21.12.2011, attraverso l'erogazione della formazione di 4 (quattro) ore, con produzione dell'attestazione finale.

5. L'Università è tenuta a fornire adeguate informazioni secondo quanto previsto dall'Art. 36 D.Lgs. 81/08, ed è responsabile della "formazione specifica" sulla sicurezza di cui all'art. 37 D.Lgs. 81/08 "Formazione dei lavoratori e dei loro rappresentanti", così come definita dall'Accordo in Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome n. 221/CSR del 21.12.2011, conforme ai rischi a cui il personale sarà esposto, tenendo conto della formazione specifica eventualmente già effettuata.
6. L'Università, sulla base della valutazione del rischio a cui è soggetto il personale che opera nell'ambito delle attività di cui alla presente convenzione, stabilirà se devono essere effettuati accertamenti sanitari per l'idoneità alla mansione specifica e se attivare la sorveglianza sanitaria e la sorveglianza fisica, qualora l'attività comporti l'esposizione a radiazioni ionizzanti, garantendo gli adempimenti previsti dalla vigente normativa in materia, di cui si rende responsabile. I dati relativi vengono scambiati vicendevolmente tra i competenti uffici delle Parti.
7. L'Università garantisce che il personale universitario e gli studenti impegnati nelle attività didattiche o scientifiche presso le sue strutture sono assicurati per responsabilità civile e contro gli infortuni.

Art. 7 – Risultati e pubblicazioni

1. Al termine dell'attività il Responsabile Scientifico del DIMED consegnerà all'Azienda Berica e all'Azienda Scaligera la relazione scientifica finale dello studio in oggetto e la rendicontazione economica delle spese sostenute, mediante invio via PEC agli indirizzi indicati all'art. 18.
2. I risultati dell'attività saranno in comproprietà tra tutte le parti; esse, li potranno utilizzare senza nulla dovere alle altre parti.
3. La pubblicazione e la diffusione dei risultati potrà avvenire da parte dell'Università menzionando le Aziende Berica e Scaligera che vi hanno economicamente contribuito.

Art. 8 - Obbligo di riservatezza

1. La natura riservata delle Informazioni trasmesse da una parte (Parte Rivelante) all'altra (Parte Ricevente), dovrà essere evidenziata mediante timbro o indicazione dell'apposita dicitura "RISERVATO" o "Confidenziale", onde consentire alle Parti medesime e ai soggetti autorizzati l'immediata individuazione degli stessi e il conseguente rispetto degli obblighi di riservatezza previsti dalla presente convenzione.
2. Le Informazioni Riservate che siano trasmesse verbalmente dovranno essere identificate come tali al momento della loro comunicazione e successivamente trascritte e ritrasmesse alla Parte Ricevente, con l'apposita dicitura "RISERVATO" o "Confidenziale" non oltre 15 (quindici) giorni dalla data della comunicazione orale.
3. Salvo quanto previsto all'art. 7, le Parti si impegnano a mantenere confidenziali le Informazioni Riservate e a non comunicarle a terzi se non in quanto strettamente necessario per la realizzazione degli obiettivi di cui alla presente convenzione, a condizione che dette persone si impegnino preventivamente per iscritto a tenere a loro volta riservate le Informazioni in questione e a non usarle se non per gli scopi permessi dal presente contratto.
Le Parti si impegnano altresì a restituire o distruggere immediatamente al termine o alla risoluzione della presente convenzione, dietro richiesta scritta della Parte che ne abbia diritto, ogni e qualsiasi file, atto, documento, elenco, registro, rapporto, nota, disegno, schema, scheda, lettera ed ogni altro materiale, comprese le loro eventuali copie o riproduzioni, contenenti una o più Informazioni Riservate, sempre che non vi sia un obbligo di legge che ne prescriva la conservazione;
4. L'obbligo di Riservatezza sussiste per tutta la durata della presente convenzione e per un periodo ulteriore di anni 5 (cinque).

5. Le Parti assumono in ogni caso la piena responsabilità per ogni eventuale violazione da parte di qualsiasi persona ad esse collegata o da terzi ai quali le Informazioni Riservate siano state fornite nell'ambito della presente convenzione, degli obblighi di riservatezza qui contenuti.
6. L'obbligo di Riservatezza sopra indicato non si applicherà alle Informazioni Riservate per le quali la Parte Ricevente possa dimostrare che:
 - a) si tratta d'informazioni già di pubblico dominio, o divenute di pubblico dominio non a seguito di violazione dell'obbligo di riservatezza da parte della Parte Ricevente, o
 - b) si tratta d'informazioni che la Parte Ricevente è tenuta a rivelare per disposizione di legge o di regolamento, per disposizione di qualsiasi autorità competente in materia purché le Parti si siano previamente consultate circa le modalità e i contenuti di tale divulgazione, salvo diversa previsione di legge, di regolamento o della pubblica autorità, o
 - c) si tratta d'informazioni che la Parte Ricevente ha ottenuto legittimamente da terzi senza obbligo di riservatezza, o
 - d) si tratta di Informazioni che la Parte Ricevente è in grado di dimostrare con idonea documentazione essere già nel suo legittimo possesso prima che venissero fornite dall'altra Parte, o
 - e) si tratta di informazioni sviluppate indipendentemente e in buona fede da personale della Parte Ricevente che non abbia avuto possibilità di accesso alcuno alle Informazioni Riservate dell'altra Parte

Art. 9 – Privacy

1. Le Parti dichiarano che il trattamento dei dati personali è improntato ai principi di correttezza, liceità e trasparenza e tutela della riservatezza e dei diritti dei soggetti interessati, nel rispetto del Regolamento UE 2016/679 (Regolamento generale sulla protezione dei dati) e del d.lgs. 30 giugno 2003, n.196 e s.m.i. (Codice in materia di protezione dei dati personali).
2. Con riferimento al trattamento dei dati del personale addetto all'espletamento delle attività oggetto del presente accordo, le Parti operano autonomamente, in qualità di titolari del trattamento ciascuna per le proprie competenze, nel rispetto dell'informativa di cui all'art. 13 del Regolamento UE 2016/679 pubblicata sulle relative pagine istituzionali delle parti (www.unipd.it/privacy, https://www.aulss9.veneto.it/index.cfm?action=mys.page&content_id=341 <https://www.aulss8.veneto.it/privacy-policy/>).
3. Il referente privacy per l'Università è il Prof. Alberto Ferlin.
Per l'Azienda ULSSN.8 BERICA è la Dr.ssa Maria Teresa Padovan
Per l'Azienda ULSS N.9 SCALIGERA è il dott. Antonio Moretto

Art. 10 - Finanziamento

1. Ciascuna Azienda verserà all'Università la somma di euro 50.000,00, mediante girofondi direttamente sul conto di tesoreria unica contabilità speciale n.0037174 intestato all'Università degli Studi di Padova presso la Banca d'Italia.

L'Azienda Berica e l'Azienda Scaligera si impegnano a versare ciascuna:

- un acconto di € 25.000,00 alla sottoscrizione della convenzione;
- una tranche di euro 15.000,00 entro e non oltre il 31 aprile 2025;
- il saldo pari ad euro 10.000,00 in seguito all'approvazione della relazione scientifica finale e della rendicontazione economica delle spese sostenute, citate all'art. 7.

Le quote del finanziamento saranno corrisposte subordinatamente all'emissione di una richiesta di pagamento da parte dell'Università.

Il trasferimento del suddetto finanziamento, è da intendersi fuori dal campo di applicazione

dell'Imposta sul Valore Aggiuntivo (IVA), ai sensi dell'art. 4 del D.P.R. 26/1/72 n. 633

Nel caso in cui l'Università non provveda ad inviare la relazione scientifica finale e la rendicontazione economica delle spese sostenute, L'Azienda Berica e l'Azienda Scaligera si riservano di non procedere al trasferimento del saldo.

Art. 11 - Durata

1. La convenzione ha la durata di 12 mesi a decorrere dalla data di stipula della presente convenzione, esclusi ogni proroga o rinnovo taciti.
2. L'eventuale proroga dovrà essere formalizzata tra le parti mediate apposita comunicazione scritta entro la scadenza della convenzione e con la relativa motivazione.

Art. 12 - Controversie

In caso di controversia nell'interpretazione o nell'esecuzione della presente convenzione, si tenterà in prima istanza di dirimere la questione in via amichevole. Se ciò non risultasse applicabile, la controversia dovrà essere risolta mediante ricorso all'Autorità Giudiziaria competente.

Art 13 – Recesso

E' data la possibilità del recesso dalla presente convenzione solo all'Università ed esclusivamente per giustificato motivo e, in ogni caso, non dovrà essere esercitato in modo da arrecare pregiudizio alle altre Parti.

Art. 14 – Codice Etico e di Comportamento

Le Parti si danno reciprocamente atto che, ai fini dello svolgimento delle attività oggetto della presente convenzione, saranno osservati, rispettivamente, il Codice etico e il Codice di comportamento dell'Università degli Studi di Padova e il Codice di comportamento adottati dalle Aziende Berica e Scaligera.

Art.15 - Norme di rinvio

Per quanto non espressamente disposto, si fa rinvio alle disposizioni di legge vigenti applicabili in materia.

Art. 16 – Forma e stipula

La stipula della presente convenzione, redatta con atti separati, rispettivamente di proposta da parte dell'Università e di accettazione da parte dell'Azienda, sottoscritti con firma digitale, avviene alla ricezione da parte dell'Università - a mezzo PEC, della specifica e conforme accettazione della sua proposta da parte dell'Azienda.

Art. 17 – Imposta di bollo e di Registro in caso d'uso

La convenzione e' soggetta all'imposta di bollo ai sensi art. 2 dpr 642/1972 e all'imposta di registro solo in caso d'uso ai sensi dell' Art. 6 dpr 131/1986 e art. 2 della Tariffa parte II del DPR 131/1986.

Art 18 - Comunicazioni

Tutte le comunicazioni relative al presente convenzione saranno inviate a:

-per l'Università: rosaria.traverso@unipd.it

- per l'Azienda ULSS N.8 BERICA: finanziario.aulss8@pecveneto.it

- per l'Azienda ULSS N.9 SCALIGERA: prevenzione.aulss9@pecveneto.it

FIRME delle Parti:

Dipartimento di Medicina (DIMED)
Università degli studi di Padova
Direttore Prof. Paolo Simioni



Firmato digitalmente da:
Simioni Paolo
Firmato il 09/10/2024 11:40
Seriale Certificato: 2756174
Valido dal 21/09/2023 al 21/09/2026
InfoCamere Qualified Electronic Signature CA

Azienda ULSS N.8 BERICA
Direttore Generale
Dott.ssa Patrizia Simionato

Azienda ULSS N.9 SCALIGERA
Direttore Generale
Dott.ssa Patrizia Benini

Allegati:

A) Progetto di studio

SUMMARY

Titolo: *proposta di studio sperimentale per la riduzione delle sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) nei soggetti esposti mediante trattamento con carbone attivo vegetale.*

Contesto: I PFAS sono sostanze chimiche antropogeniche con una catena alchilica parzialmente (poli) o completamente (per) fluorurata. L'apporto alimentare (es: cibo e acqua potabile) è la principale fonte di esposizione, ma anche le fonti ambientali (aria interna, polvere) possono avere un contributo importante. È noto che i livelli sierici di PFAS sono più alti nei maschi che nelle femmine, a causa, in parte, delle perdite con sanguinamento mestruale regolare (Harada et al. 2005; Fromme et al. 2010; Thomsen et al. 2010; Olsen et al. 2007). I PFAS sono eliminati molto lentamente nell'uomo, con emivite plasmatiche stimate di 5,4 e 2,3-3,8 anni per PFOS e PFOA, rispettivamente (Olsen et al. 2007). Persistono nella bile e nei muscoli, fegato e reni, ma gran parte del carico totale della PFAS è legato alle proteine plasmatiche (Pérez et al. 2013).

Razionale: Sebbene i PFAS siano già emersi come contaminanti ambientali che rappresentano un'importante esposizione umana, la conoscenza della loro tossico-cinetica e dell'associazione con gli effetti sulla salute è ancora limitata. Esiste inoltre una chiara necessità di sviluppare metodi per ridurre il carico corporeo di PFAS. Uno strumento proposto consiste nella somministrazione di agenti orali in grado di ridurre l'assorbimento di PFAS nel tratto gastroenterico e/o di aumentare l'escrezione dei PFAS attraverso il blocco del loro riassorbimento nella via enteroepatica.

Ad oggi non sono noti protocolli terapeutici atti a favorire la riduzione dei livelli ematici di tali sostanze nell'uomo. Uno studio pilota canadese presentava una proposta di trattamento con ciclo di salasso-terapia di 4 anni una in famiglia particolarmente esposta a queste sostanze, dimostrando una riduzione significativa rispetto alla popolazione di riferimento non trattata (Genuis et al, 2014). Nello stesso studio veniva anche proposto un trattamento con colestiramina al fine di aumentare l'eliminazione fecale degli PFAS. Infatti, l'uso di questi farmaci nel modello murino di ratto dimostrava un significativo aumento dell'eliminazione fecale di PFAS, pari a circa 10 volte rispetto al basale (Johnson et al. 1984). Ancora, due case-report relativi a soggetti trattati con 4 g di colestiramina 3 volte al giorno per 28 settimane, evidenziavano una significativa riduzione dei PFAS circolanti al follow-up, nonché un aumento dell'escrezione fecale di PFHxS, PFOS e PFOA (Genuis et al. 2013; Genuis et al. 2010). Tali evidenze sono suggestive della possibile efficacia del trattamento con sostanze adsorbenti, caratterizzate da scarso o nullo assorbimento intestinale, nella riduzione dei livelli ematici di PFAS. Tuttavia, la posologia proposta per la colestiramina in questa particolare applicazione (12 gr/die) si associa a stipsi, dolore addominale, gonfiore, pienezza, nausea e flatulenza che portano a scarsa compliance del paziente e a interruzione della terapia in una proporzione variabile dal 40-70% dei casi, (Scaldeferri et al. 2013).

Un altro preparato ampiamente utilizzato nel trattamento da iperdosaggio/avvelenamento da farmaci è il carbone attivo vegetale (CA), caratterizzato da un profilo di sicurezza estremamente elevato (Buckley et al. 2016). Si noti che, in aggiunta al trattamento acuto da sovradosaggio di farmaci, il CA trova applicazione per condizioni cliniche sub-croniche quali il prurito uremico, per il quale la somministrazione orale in dosaggi di 6 gr/die per 6 settimane, associato alla rimozione di sostanze prurito-geniche dal tratto gastro-intestinale, si è dimostrata efficace nel ridurre lo score di prurito in due studi (Pederson et al. 1980; Giovannetti et al. 1995). In termini applicativi, il CA risulta meno costoso della colestiramina e si associa a minori effetti avversi del tratto gastrointestinale senza originare ipercloremia. Tali evidenze suggeriscono la possibilità di applicare il trattamento con CA vegetale in soggetti caratterizzati da elevati livelli ematici di PFAS dovuti ad esposizione ambientale.

OBIETTIVI

Con il presente studio pilota si intende acquisire dati preliminari circa la possibile riduzione dei livelli ematici di composti PFAS, in particolare PFOS e PFOA, a seguito de trattamento orale con carbone attivo vegetale.

- **Obiettivo Sperimentale:** valutazione in vitro della capacità di adsorbimento dei PFAS da parte del CA in siero preincubato con PFOA e PFOS a diverse concentrazioni.
- **Obiettivo secondario:** Considerato inoltre il meccanismo d'azione del CA a livello del ricircolo enteroepatico per la captazione del PFOA e PFOS dalla bile, ai fini della valutazione della capacità adsorbente in contesti parafisiologici si ritiene opportuno effettuare un test di adsorbimento in una soluzione con composizione simile al secreto biliare in seguito ad incubazione con PFOA e PFOS a dosi crescenti. Queste sperimentazioni permetteranno di rafforzare e implementare la robustezza del razionale sperimentale per supportare lo studio clinico.

Metodi di ricerca

PFOA e PFOS saranno analizzati nel siero in seguito a centrifugazione per 10 minuti a 2000g. In seguito a centrifugazione, la componente liquida (plasma) separata da quella cellulare sarà trasferita in provette di polipropilene. La quantificazione di PFOA e PFOS sarà processata tramite cromatografia liquida a fase inversa accoppiata a spettrometria di massa ad alta risoluzione (LC-MS) Agilent Varian 320 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). Ogni campione sarà diluito in acetonitrile e una quantità fissa di marcatore interno marcato sarà aggiunta al campione (PFAC-MXB, Wellington Laboratories, Ontario, Canada). Successivamente 8 µl di questa soluzione saranno analizzati tramite LC-MS. I due composti saranno quindi identificati attraverso confronto dei tempi di ritenzione e spettro di massa (valore m/z a pattern isotopico). La quantificazione sarà calcolata tramite la corrispondente curva di calibrazione. Si provvederà inoltre ad indagare sia la dose-dipendenza che la tempo-dipendenza della resa di estrazione da parte del carbone attivo vegetale. Nel primo caso, la percentuale composti perfluoro-alchilici estratti dalle sopracitate matrici biologiche verrà testata per concentrazioni di questi ultimi variabili da 20 a 2000 ng/ml, a parità di quantità di materiale adsorbente, al fine caratterizzare l'isoterma di Langmuir ed il range di linearità che descrivono il processo. Nel secondo caso, l'efficienza di estrazione verrà valutata in relazione ai tempi di contatto tra materiale adsorbente e matrice biologica, variabile dalle 2 alle 24 ore, a parità di concentrazione di sostanza perfluoro-alchilica, al fine di caratterizzare la cinetica di adsorbimento. I risultati sperimentali da questo studio consentiranno di caratterizzare in modo estremamente preciso il ruolo del legame con le proteine plasmatiche della tossico-cinetica delle sostanze perfluoroalchiliche.

Piano di ricerca (Gantt)

La durata del progetto è di 12 mesi. Le attività saranno implementate attraverso le seguenti azioni pianificate, pietre miliari e consegne. M = mesi

A-Azioni preparatorie, M 1-2

A1 Accordo di partenariato

A2 Panoramica della letteratura e acquisizione dati (cloud con documenti e dati condivisi)

B- Ottimizzazione del metodo analitico, M1-4

C – Studio sperimentale, M5-12

Risultati attesi

Uno degli obiettivi principali dello studio è la caratterizzazione di una o più possibili strategie di intervento farmacologico non invasivo attraverso un modello sperimentale basato sull'uso del carbone attivo vegetale come sostanza chelante. In caso di risultati positivi, sarà possibile proporre una terapia con integratore alimentare ad invasività limitata per la rimozione dei PFAS, che può essere presa in considerazione dall'Autorità Sanitaria Regionale per uno studio clinico come possibile azione di mitigazione del rischio.

Infine, si sottolinea come la possibilità di un intervento farmacologico per la riduzione dei PFAS circolanti sia di fondamentale importanza non solo per le popolazioni esposte a inquinamento massivo da queste sostanze, ma anche per la popolazione generale con esposizione di fondo dovuta all'utilizzo di oggetti di uso quotidiano contenenti sostanze PFAS. La maggior parte degli studi scientifici internazionali a supporto dei noti effetti avversi dei perfluoroalchilici è stata infatti condotta su popolazioni generali con livelli medi di PFAS circolanti molto più bassi (3,2-4,5 ng/mL per PFOA) anche rispetto ai soggetti dell'area rossa della Regione Veneto dopo quattro anni e per effetto della loro graduale riduzione nel tempo in seguito alla loro eliminazione dalle acque potabili (22,3 ng/mL per PFOA, dati Regione Veneto – Maggio 2022).

Costi

	Fondi richiesti
Personale assunto per il progetto	€ 40.000
Servizi esterni	€ 25.000
Materiale consumabile e costo dosaggi	€ 30.000
Pubblicazione Risultati e disseminazione	€ 5.000
Totale	€ 100.000,00

References

Alves A, Jacobs G, Vanermen G, Covaci A, Voorspoels S. New approach for assessing human perfluoroalkyl exposure via hair. *Talanta*. Elsevier; 2015;144:574–83.

Benskin JP, De Silva AO, Martin LJ, Arsenault G, McCrindle R, Riddell N, et al. Disposition of perfluorinated acid isomers in Sprague-Dawley rats; part 1: single dose. *Env Toxicol Chem*. 2009;28(3):542–54.

Chang ET, Adami HO, Boffetta P, Cole P, Starr TB, Mandel JS. A critical review of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate exposure and cancer risk in humans. *Crit Rev Toxicol*. 2014;44(S1):1–81.

De Silva AO, Benskin JP, Martin LJ, Arsenault G, McCrindle R, Riddell N, et al. Disposition of perfluorinated acid isomers in sprague-dawley rats; part 2: Subchronic dose. *Environ Toxicol Chem*. 2009;28(3):555–67.

Eriksson U, Mueller JF, Toms L-ML, Hobson P, Kärrman A. Temporal trends of PFASs, PFCAs and selected precursors in Australian serum from 2002 to 2013. *Environ Pollut*. Elsevier; 2017 Jan 1;220:168–77.

Extraction CALEX – BÜHLMANN [Internet]. [cited 2018 Mar 19]. Available from: <https://www.buhlmannlabs.ch/products-solutions/gastroenterology/extraction-calex/>

Fromme H, Mosch C, Morovitz M, Alba-Alejandre I, Boehmer S, Kiranoglu M, et al. Pre- and Postnatal Exposure to Perfluorinated Compounds (PFCs). *Environ Sci Technol.* 2010;44(18):7123–9.

Gao B, He X, Liu W, Zhang H, Saito N, Tsuda S. Distribution of perfluoroalkyl compounds in rats: Indication for using hair as bioindicator of exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2015;25(6):632–8.

Gao K, Fu J, Xue Q, Li Y, Liang Y, Pan Y, et al. An integrated method for simultaneously determining 10 classes of per- and polyfluoroalkyl substances in one drop of human serum. *Anal Chim Acta.* 2018;999:76–86.

Gao Y, Fu J, Cao H, Wang Y, Zhang A, Liang Y, et al. Differential accumulation and elimination behavior of perfluoroalkyl acid isomers in occupational workers in a manufactory in China. *Environ Sci Technol.* 2015;49(11):6953–62.

Genuis SJ, Birkholz D, Ralitsch M, Thibault N. Human detoxification of perfluorinated compounds. *Public Health.* 2010;124(7):367–75.

Genuis SJ, Curtis L, Birkholz D. Gastrointestinal Elimination of Perfluorinated Compounds Using Cholestyramine and *Chlorella pyrenoidosa*. *ISRN Toxicol.* 2013;2013:657849.

Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res.* 2005;99(2):253–61.

Hu XC, Dassuncao C, Zhang X, Grandjean P, Weihe P, Webster GM, et al. Can profiles of poly- and Perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum provide information on major exposure sources? *Environ Heal.* 2018;17.

Kaboré HA, Duy SV, Munoz G, Méité L, Desrosiers M, Liu J, et al. Worldwide drinking water occurrence and levels of newly-identified perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. 2017;

Kato K, Wanigatunga AA, Needham LL, Calafat AM. Analysis of blood spots for polyfluoroalkyl chemicals. *Anal Chim Acta.* 2009;656(1–2):51–5.

Kim D-H, Oh J-E. Development and validation of an extraction method for the analysis of perfluoroalkyl substances in human hair. *Chemosphere.* 2017;175:446–51.

Li J, Guo F, Wang Y, Liu J, Cai Z, Zhang J, et al. Development of extraction methods for the analysis of perfluorinated compounds in human hair and nail by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 2012;1219:54–60.

Li J, Guo F, Wang Y, Zhang J, Zhong Y, Zhao Y, et al. Can nail, hair and urine be used for biomonitoring of human exposure to perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid? *Environ Int.* 2013;53:47–52.

Liu W, Xu L, Li X, Jin YH, Sasaki K, Saito N, et al. Human nails analysis as biomarker of exposure to perfluoroalkyl compounds. *Environ Sci Technol.* 2011;45(19):8144–50.

Maestri L, Negri S, Ferrari M, Ghittori S, Fabris F, Danesino P, et al. Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2006;20(18):2728–34.

Martín J, Santos JL, Aparicio I, Alonso E. Analytical method for biomonitoring of endocrine-disrupting compounds (bisphenol A, parabens, perfluoroalkyl compounds and a brominated flame retardant) in human hair by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta.* 2016;945:95–101.

Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froelich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 2007;115(9):1298–305.

Pellizzaro A, Zaggia A, Fant M, Conte L, Falletti L. Identification and quantification of linear and branched isomers of perfluorooctanoic and perfluorooctane sulfonic acids in contaminated groundwater in the veneto region. *J Chromatogr A.* 2018;1533:143–54.

Perez F, Llorca M, Farré M, Barceló D. Automated analysis of perfluorinated compounds in human hair and urine samples by turbulent flow chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2012;402(7):2369–78.

Pérez F, Nadal M, Navarro-Ortega A, Fàbrega F, Domingo JL, Barceló D, et al. Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues. *Environ Int.* 2013;59:354–62.

Schymanski EL, Singer HP, Slobodnik J, Ipolyi IM, Oswald P, Krauss M, et al. Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407(21):6237–6255.

Shan G, Wang Z, Zhou L, Du P, Luo X, Wu Q, et al. Impacts of daily intakes on the isomeric profiles of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum. *Environ Int.* 2016;89–90:62–70.

Spliethoff HM, Tao L, Shaver SM, Aldous KM, Pass K a, Kannan K, et al. Use of newborn screening program blood spots for exposure assessment: declining levels of perfluorinated compounds in New York State infants. *Environ Sci Technol.* 2008;42(14):5361–7.

Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol.* 2012;176(10):909–17.

Thomsen C, Haug LS, Stigum H, Frøshaug M, Broadwell SL, Becher G. Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation. *Environ Sci Technol.* 2010;44(24):9550–6.

Tian Z, Kim SK, Shoeib M, Oh JE, Park JE. Human exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) via house dust in Korea: Implication to exposure pathway. *Sci Total Environ.* 2016;553:266–75.

Tøn H, Brandsnes Ø, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønby H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta.* 2000;292(1–2):41–54.

Worley RR, Moore SMA, Tierney BC, Ye X, Calafat AM, Campbell S, et al. Per- and polyfluoroalkyl substances in human serum and urine samples from a residentially exposed community. *Environ Int.* 2017;106(March):135–43.

Yao D, Zhang H, Chai ZF, Shen JC, Yang B, Wang YP, et al. Residue of organic fluorine pollutants in hair and nails collected from Tianjin. 2013;34(2):718–23.

Zhang Y, Beesoon S, Zhu L, Martin JW. Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environ Sci Technol.* 2013;47(18):10619–27.