

WORKSHOP
"PROGETTARE UNO STUDIO EPIDEMIOLOGICO RELATIVO ALLA
POPOLAZIONE DELLA REGIONE VENETO ESPOSTA A PFAS"
Venezia 22-23 Febbraio 2017

PFAS: kinetics and toxicity

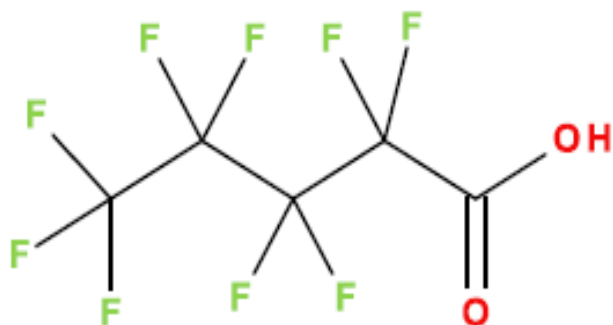
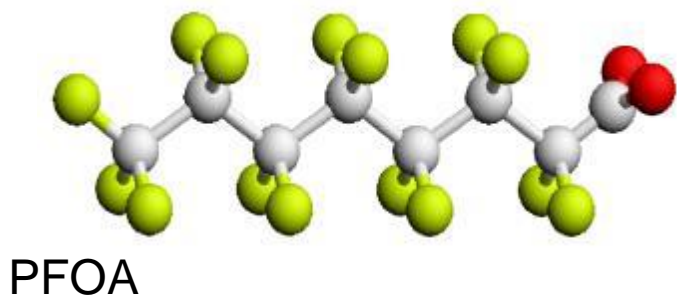
Emanuela Testai

**Istituto Superiore di Sanità
Environment and Health Department
Mechanism of Toxicity Unit
Rome-Italy
emanuela.testai@iss.it**

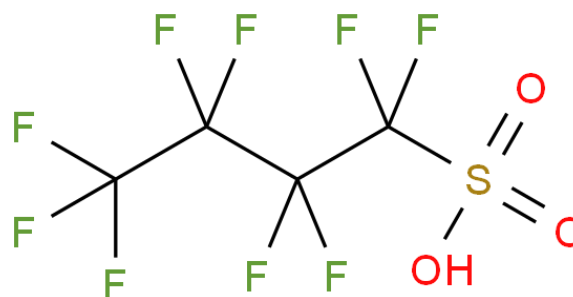
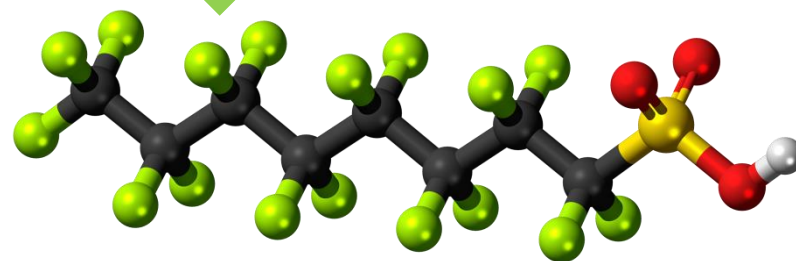


PFAS chemical structure :

- carbon backbone (4-16 C), where the hydrogen has been substituted by fluorine (hydrophobic domain). The carbon fluorine bond is among the strongest covalent bonds, conferring a high molecular stability
- plus a hydrophilic group



PFBA



PFBS

PFAS: essentially PFOA & PFOS have widely used in **consumer and industrial applications**, including paper coatings, insecticides, paints, cosmetics, and fire-fighting foams, protective coatings for fabrics and carpets, and as coadiuvant on fluoropolymers synthesis (e.g : politetrafluoroethylene PTFE or "**Teflon**", as a "**Goretex**" component).

The properties making these chemicals useful, turns into environmental problems

- ✓ Wide use and diffusion in the environment
- ✓ **high stability** – low biodegradability, resistant to high T, chemically inert, high bioaccumulation, long- range transport capacity



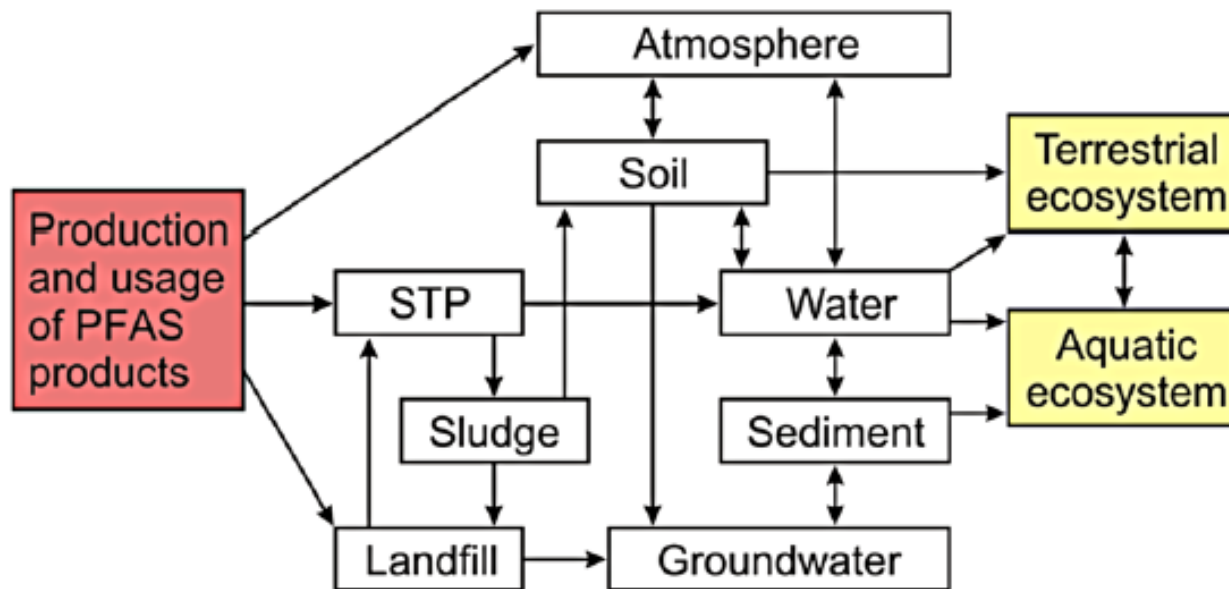


Figure 1. Pathways of polyfluoroalkyl and perfluoroalkyl substances (PFASs) into the environment and their fate. Adapted from Ahrens [6]. STP = sewage treatment plant.

PFAS are considered as persistent organic pollutants (detected in soil, air, water bodies, sediments, dust, biota including humans)

Differently from other POPs they are NOT highly lipophilic

Due to their phys-chem properties and kinetics **PFOA & PFOS** are classified as: **vP, vB and T** (that is **Very persistent, very bioaccumulative and toxic**) and as Substances of Very High Concern (SvHC) by REACH


The **bioaccumulation potential** is a function of the exposure level and cannot be related to a single BAF value (*bioaccumulation factor*).

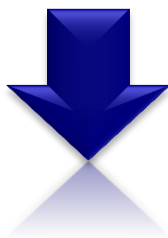
PFAS **bioaccumulation potential** is not related to the partition coefficient between plasma and the tissue lipid fraction (including the adipose tissue), but rather to its **kinetics**:

- ✓ **rapid oral absorption** (and after inhalation as well)
- ✓ substantial **protein binding** to both plasma and liver proteins (especially albumin)
- ✓ **lack of biotransformation**
- ✓ **very slow urinary excretion with renal resorption.**

External Dosekinetics**Internal Dose**

Species differences in **PFOA** & **PFOS** Kinetics

- ✓ rapid oral absorption *similar in different species*
- ✓ lack of biotransformation *similar in different species*
- ✓ elevated protein binding and bioaccumulation in plasma, liver and kidney (highly perfused organs) *similar in different species*
- ✓ Urinary excretion as a result of glomerular filtration, tubular secretion and re-sorption : *species and gender dependent*
- ✓ Lower re-sorption in females  higher clearance

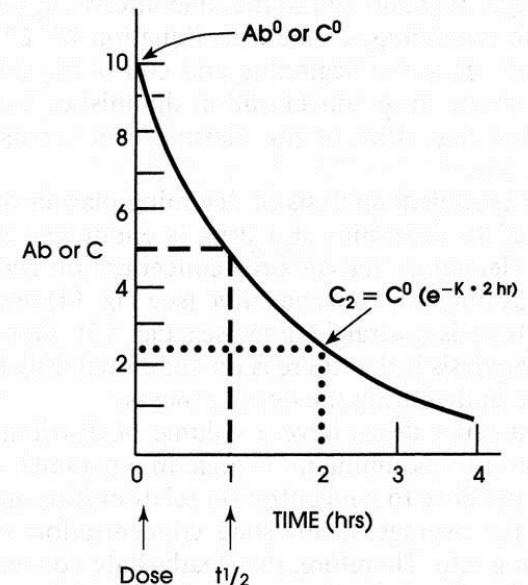
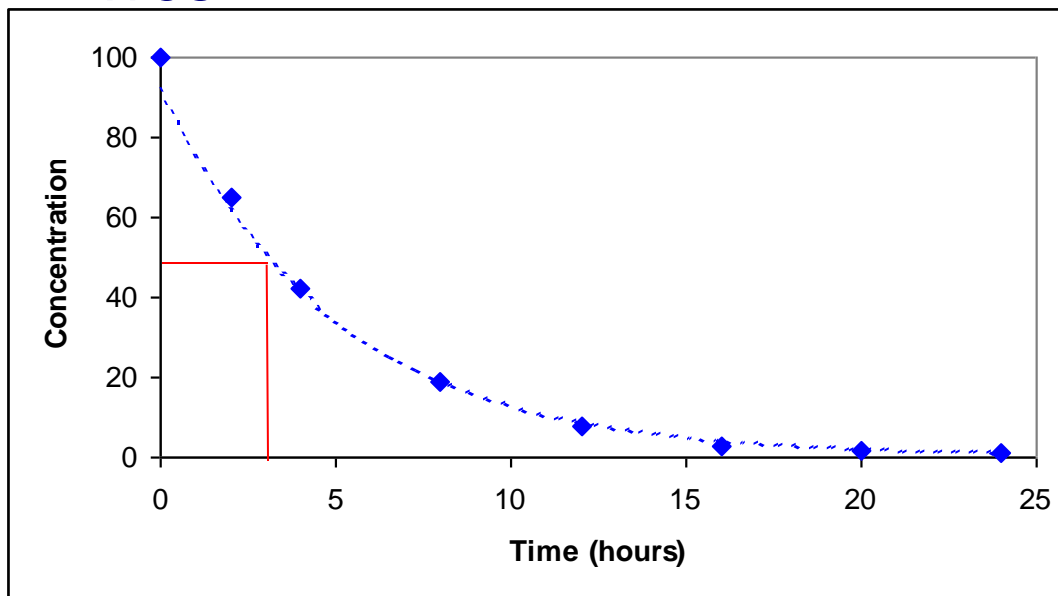
**Differences in PFAS half-life ($t_{1/2}$)**

Half-life

- Half-life

Time taken for the concentration of a chemical in the body (usually measured in blood) to fall by half

- Majority of excretion (~97%) completed within 5 half-lives.



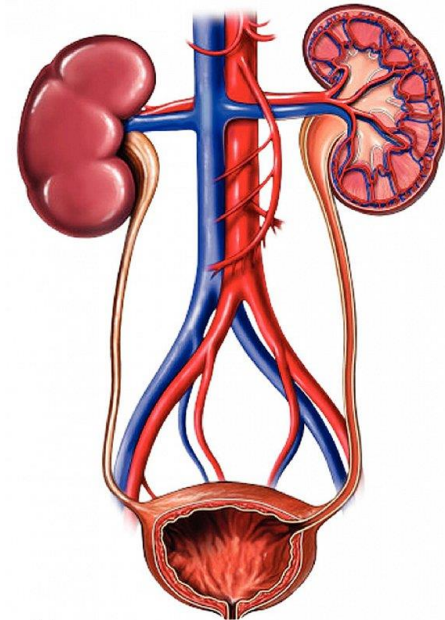
Differences $t_{1/2}$ among specie = differences in the internal dose of exposure

The key point in PFAS kinetics is renal excretion

PFAS are good substrates of organic anion transporters (OAT e OATP)

OAT and OATPs

- ✓ are responsible for active transport in renal tubules (both ways: secretion and resorption)
- ✓ are under hormonal control
- ✓ show differences in expression levels and activity between species and genders
- ✓ are polymorphic



**Differences in transporters activity =
differences in half-life ($t_{1/2}$)**

At **low** external exposure levels kinetics is **linear**



Blood levels are proportional to the exposure dose

At **high doses** (es: occupational exposure, C8...) kinetics is **not linear** due to saturation of active transport mediated by OAT/OATP



Blood levels are not proportional to the external dose

There is not a direct proportional relationship between external and internal dose, beside bioaccumulation

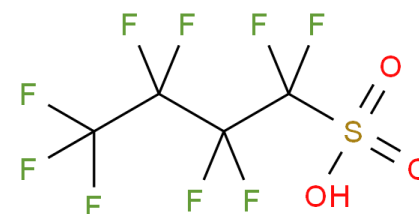
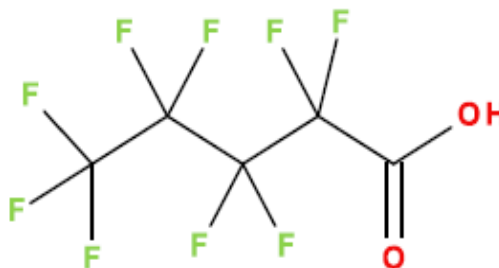
PFOA & PFOS production has been progressively decreased over the years starting from early 2000.

Major manufacturers have voluntarily discontinued or committed to discontinue the production of long-chain PFAS and precursors (e.g., US EPA 2010/15 PFOA Stewardship Program).

Regulators have additionally enforced nationwide and/or international restrictions on the production and use of several long-chain PFAAs and their precursors.

In the mean-time a number of alternatives have been produced among which short chain PFAS such as:
sulfonic-perfluorobutanoic acid (C4, **PFBS**)
perfluorobutanoic acid (C4, **PFBA**)

PFBA

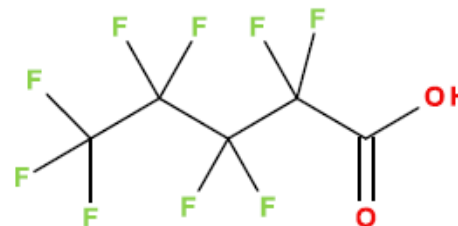


PFBS

Are Short Chain PFAS more friendly for environment and biota?

- ✓ Short-chain PFAS are **similarly persistent in the environment** as their long-chain homologues
- ✓ Short-chain PFAS are **more mobile** in soil and sediment, due to their **higher solubility in water** and lower sorption to solids, which leads to higher mobility in the environment compared to the long-chain homologues
- ✓ Short-chain PFAS seems to show **higher uptake into** the leaves, stems and fruits of **plants**
- ✓ Short-chain PFAS are **less bioaccumulative** in animals and humans than the long-chain homologues

Short chain PFAS



PFAS kinetics depends on the chain length

The protein binding is lower (↓ bioaccumulation potential)
Shorter chain → lower MW, higher water solubility, hence shorter half-life

The affinity for OAT/OATP is lower ...but

Similarly to the long chain homologues, renal transporters and resorption are the key step in their kinetics.

The half life is shorter in females also for the short chain PFAS due to the difference in the excretion efficiency

P
F
O
A



Female rat $t_{1/2}$ PFOA = **3 h**

Male rat $t_{1/2}$ = **5 d**



Mouse $t_{1/2}$ = **17-19 d**



Human $t_{1/2}$ = **3.8 ys (mean); 1.5–13.5 ys (range).**

Reprotox studies on female rats are poorly representative for human extrapolation

P
F
O
S



Male Rat $t_{1/2}$ PFOS = **43 d**





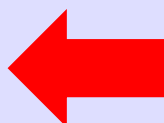


Cynomolgus $t_{1/2}$ = **2.3 ys**



Human $t_{1/2}$ = **2.6 ys (mean) 0.4 – 11.5 y(range)**

Comparison among studies in different species should be carried on the basis of the **internal dose rather than on the external one.**

Chemical					Specie					
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female		
PFOS	43.7 days	56.8 days	39.6 days	34.2 days	130 days	110 days	mean: 2.6 years; range: 0.4 – 11.5 years			
PFOA	11.5 days	media: 3.5h; range: 2.8–16 h	21.7 days	15.6 days	30 days	21 days	mean: 3.8 years; range: 1.5 – 14.7 years			
PFBS	<4.5 days	<4 days				95 h	83 h	24 days	46 days	
PFBA	9 h	2 h	5-16 h	3 h	40 h	41 h	72 h	87 h		
PFHxS	29 days	1 g	30.5 days	24.8 days	141 days	87 days	8.5 years			
PFHxA	1.6 h	0.6 h	1 h			14-47 h		32 days		

NOAEL values in 28-90 days toxicity studies

NOAEL (mg/kg/d) rat	PFOS	PFOA	PFBS	PFHxS	PFBA	PFxA	6:2 FTOH
Male	0.15	0.3- 0.7	60		6	50	5
Female	1.5		600	3	30	200	25

PFBS: Subchronic study; NOAEL in females is the highest dose tested; in males is 60 mg/kg based on hematological effects at 600 mg/kg

PFBA: Subchronic study; NOAEL in females is the highest dose tested; in males is 6 mg/kg based on slight histological effects at 30 mg/kg

Lower toxicity attributed to **lower half-life** as well as to a **lower affinity for PPAR α** receptor, mediating most of the PFAS biological effects. PFBA hepatotoxicity in mice is strictly dependent on PPAR α , being absent in knock-out mice or in genetically modified animals expressing the human receptor (Foreman et al, Toxicol Sci110:204–11, 2009)

The time dependent concentration of a certain pollutant in human tissues can be predicted using

physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models.

These models consider the human body as a set of well stirred compartments linked by the blood flow.

Physiological processes are represented by a set of ordinary differential equations describing the ADME processes of a specific chemical.

The final result is a model that simulates the time course distribution of a substance in the human body, which helps to quantify the relationship between measures of external exposure and internal dose

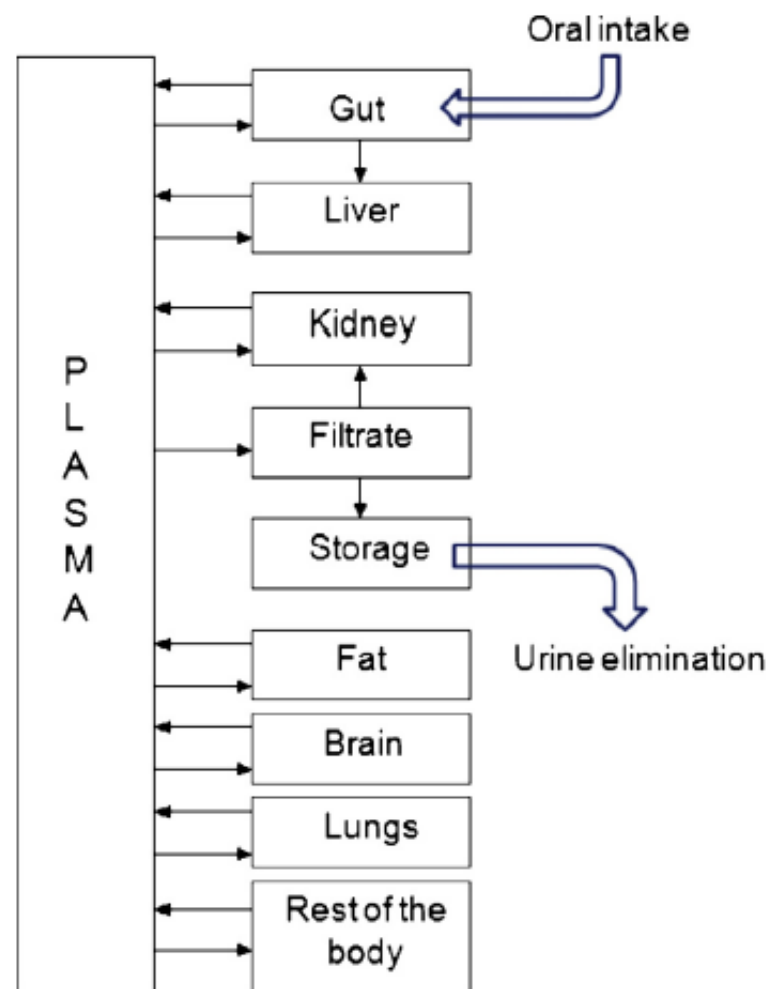


Fig. 1. Structure of the PBPK model for PFOA and PFOS.

The PBPK model was developed by considering the main target tissues of toxicological relevance for PFOA and PFOS

Trends in the simulation results indicate that **the urinary PFAS resorption-based PBPK model seems to be a reliable approach to explain the relatively longer half-life of PFOA and PFOS in human plasma.**

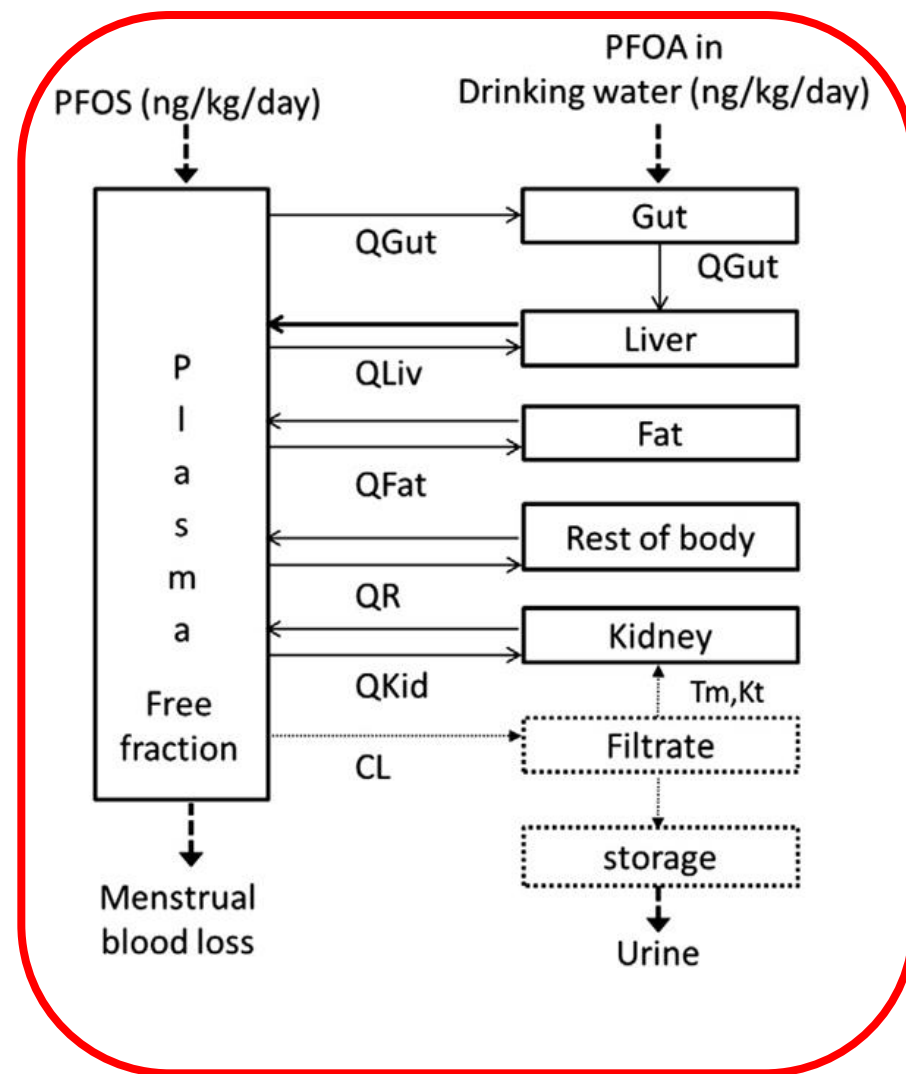
The model had been successfully validated by using experimental data in human blood, but good validation results were not achieved for other human tissues (knowledge is very limited; uncertainty and variability)



How blood levels are representative for tissue levels?

An association between PFOA and PFOS serum levels and **delayed age at menarche** was reported in a cross-sectional study of adolescents. Growth dilution and the new route of excretion (menstruation) could account for some of the reported association.

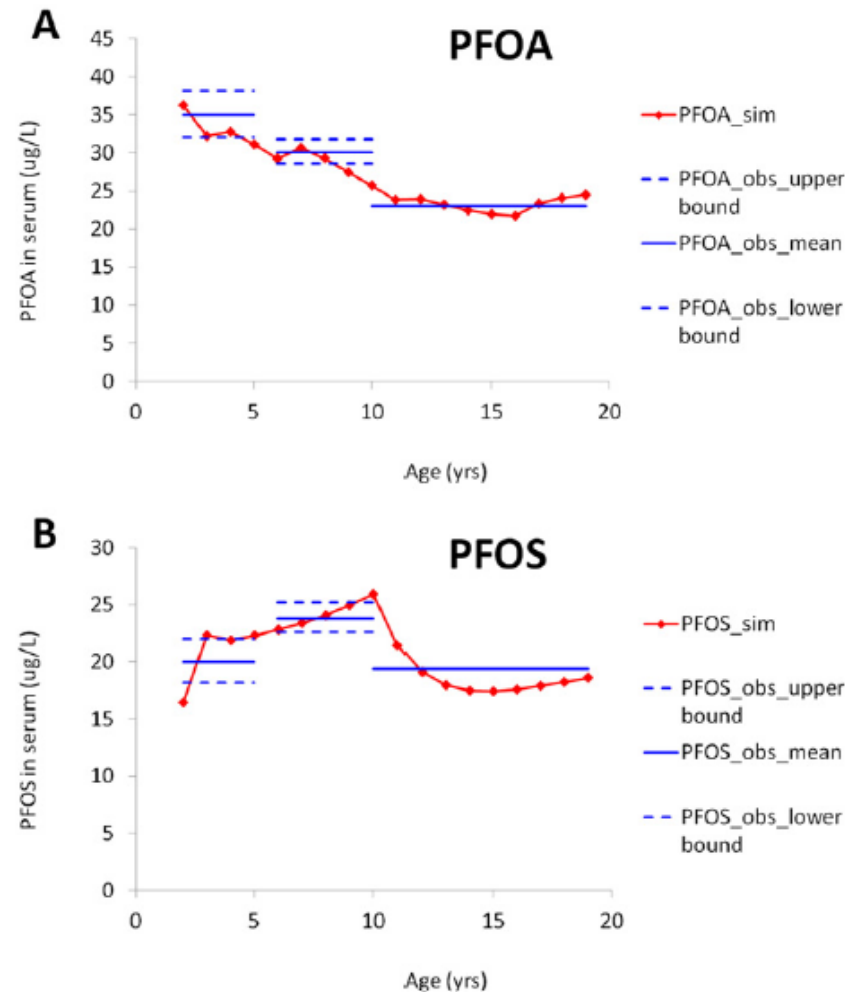
A Monte Carlo (MC) physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model of PFAS was developed to simulate plasma PFAS levels in a **hypothetical female population** aged 2 to 20 years old, incorporating realistic distributions of physiological parameters as well as timing of growth spurts and menarche to assess **how much of the apparent epidemiological association during puberty can be explained by pharmacokinetic variability.**



Parameters in the simulated subjects were comparable to those reported in the epidemiologic study.

Individual variations in PFAS kinetics associated with rapid growth around the onset of menstruation contribute to the reported relationship between serum PFAS levels and age at menarche.

The reported relationship between PFAS and age at menarche appears to be at least partly explained by pharmacokinetics rather than a toxic effect of these substances.

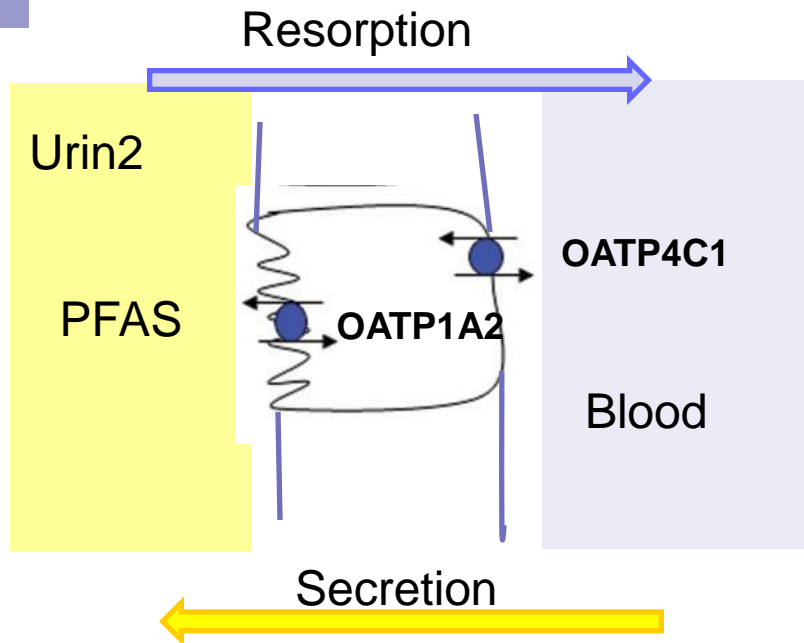


The study carried out in Regione del Veneto

Can OAT/OATP polymorphism in the human population explain the observed interindividual differences (Range of half-life : **1.5–13.5 years**) ?

With the aim of identifying a possible biomarker of susceptibility to experience higher exposure , the population enrolled in the biomonitoring study (dr. De Felip), was genotyped for a polymorphic gene coding for the PFAS active transport through the renal tubule possibly affecting PFAS elimination.

PFOS/PFOA levels detected in the biomonitoring study were compared with the genotype, with the aim of explaining interindividual differences by genetic make up.



Polimorfismo



Individuals in the general population were genotyped for an allelic variant of **OATP1A2*3 (A516C)**, involved in both resorption and secretion process. Other variants were not checked for, since the number of enrolled individuals was not high enough to give statistical power to the study.

It has been suggested that placental passage of PFOS and PFOA is decreased by the transporter protein OAT4, lowering the fetal exposure to PFAS and protect the fetus after maternal exposure (Kummu et al. Placenta 36, 2015)

Category	All Groups Frequency table: SLCO1A2*3 A516C (Dati PF			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
w/w	458	458	90.33531	90.3353
w/m	43	501	8.48126	98.8166
m/m	3	504	0.59172	99.4083

Wild-Type
'Normal' activity

Eterozigous Possible
intermediate activity

Mutant : Activity lower
than wild type

Data show that there is no relationship between the **OATP1A2*3** allelic variant and the blood levels of PFAS.


This polymorphism seems not to alter PFAS elimination in a way able to change the eventual blood levels

The internal dose as detected in the biomonitoring study is likely determined by the external dose and not affected by the single studied polymorphism.

GRAZIE!

- ❖ To you for your attention
- ❖ To co-workers in the Mechanism of Toxicity Unit
 - Simonetta Gemma
 - Giovanna De Angelis
 - Franco Zampaglioni
 - Emma Di Consiglio
- ❖ To dr. De Felip's group
- ❖ To Regione del Veneto



- 
- ✓ Inconsistent findings in epidemiology studies;
 - ✓ lack of clearly identified no-observed-adverse-effect levels (NOAELs) and LOAELs in the human studies;
 - ✓ toxicokinetic differences between species, including a wide-range of half-times;
 - ✓ species differences in the mechanisms of toxicity, particularly peroxisome proliferation;
 - ✓ and lack of consistency between effects observed in humans and those observed in laboratory animals.

I dati epidemiologici non permettono al momento di derivare valori di riferimento.

Sono disponibili **studi epidemiologici** in aree in cui l'esposizione è particolarmente elevata: **le relazioni causa-effetto e dose-risposta non sono state ancora dimostrate.**

Sono disponibili numerosi **studi tossicologici** (subcronici, cronici, di cancerogenesi e di tossicità dello sviluppo e riproduttiva) su diverse specie animali di entrambi i sessi

L'estrapolazione dei dati sperimentali su modelli animali all'uomo è particolarmente difficoltosa :

- ✓ alcuni **meccanismi d'azione** legati alla tossicità dei PFAS negli animali sono specie-specifici ('non rilevanza' per la specie umana accertata o ancora in discussione)
- ✓ significative **differenze tossicocinetiche** osservate tra le specie

P Genotossicità: **non genotossico.**
F Tossicità acuta: $LD_{50} > 200$ mg/kg pc
O Tossicità (sub)cronica: fegato (**NOAEL 0,06** mg/kg/g-ratto).
A Tossicità riproduttiva/dello sviluppo: effetti avversi sullo sviluppo del feto (NOAEL < 1 mg/kg pc al giorno).

Genotossicità: **non genotossico.**
P Tossicità acuta: $LD_{50} > 100$ mg/kg pc
F Tossicità (sub)cronica: fegato (NOAEL 0,4 mg/kg/g-ratto),
O metabolismo lipidico, ormoni tiroidei (**NOAEL 0,03** mg/kg al
S giorno in *Cynomolgus*)
Tossicità riproduttiva e dello sviluppo: tossicità fetale/neonatale a dosi \leq tossicità materna (NOAEL 0,1 mg/kg/giorno).



Cancerogenesi : ratto ♂ adenomi epatocellulari (**PFOA e PFOS**), tumori al pancreas esocrino (*acinar cells*) e testicolo (*Leydig cells*) (**solo PFOA**).

Gli effetti cancerogeni dei PFAS osservati **nei roditori** hanno **scarsa rilevanza per l'uomo** e dipendono da **meccanismi di tipo non genotossico** (presenza di una **soglia** al di sotto della quale non si osservano effetti).

I tumori si osservano **a dosi superiori** a quelle a cui compaiono gli effetti non neoplastici (ingrossamento del fegato ed alterazioni di parametri ematici) utilizzati nelle valutazioni EFSA ed EPA: i valori limiti determinati su quegli effetti sono protettivi anche per la cancerogenesi.

Effetti non neoplastici nei roditori:



aumento di peso del fegato, ipertrofia delle cellule epatiche

alterato metabolismo dei lipidi, alterazione del colesterolo e del testosterone circolante

alterazione negli ormoni tiroidei circolanti

Tossicità riproduttiva ; riduzione del peso fetale; palatoschisi; edema; ritardata ossificazione; anomalie cardiache, effetti sullo sviluppo della ghiandola mammaria

Dati contrastanti, generalmente ad alte dosi con presenza di effetti nelle mamme, mediati da meccanismi di dubbio significato nell'uomo

La tossicità dei catene corte è inferiore : valori di NOAEL di PFAS in studi di tossicità per dose ripetuta comparabili nel ratto



NOAEL (mg/kg pc/g); ratto	PFOS	PFOA	PFBS	PFHxS	PFBA	PFxA	6:2 FTOH
Maschio	0,15	0,3-0,7	60		6	50	5
Femmina	1,5		600	3	30	200	25

Studi epidemiologici e di biomonitoraggio

Gli studi epidemiologici e di biomonitoraggio si dividono in 3 categorie:

1. Esposizione occupazionale (essenzialmente per inalazione a PFOS e PFOA) Studi condotti in 4 siti (Minnesota, Alabama, West Virginia, e Olanda)
2. Esposizione a PFOA attraverso ingestione di acque potabili contaminate da residenti in aree adiacenti a siti produttivi (e possibilmente a PFOS ed altri PFAS attraverso la dieta) (C8 Health Project, C8 Health Study)
3. Esposizione della popolazione generale ai livelli ambientali

Studi epidemiologici

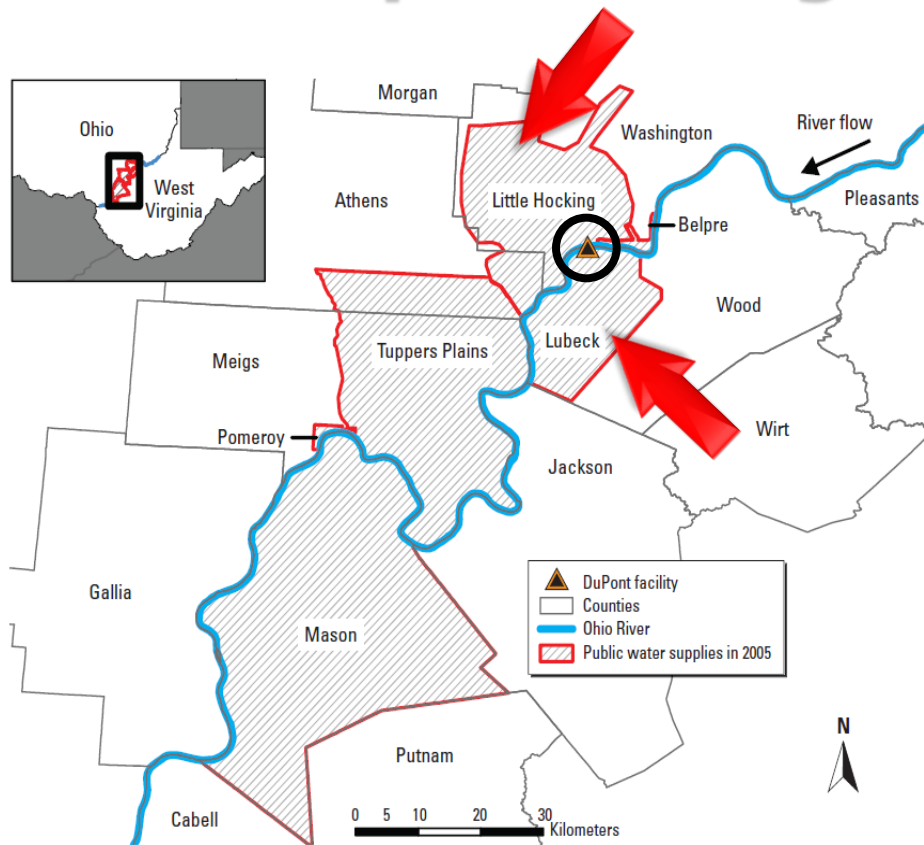


Figure 1. Study area of 13 counties encompassing six contaminated water districts.

La popolazione del Progetto Salute C8 è una **comunità della Mid-Ohio Valley** (USA) fortemente esposta a PFOA attraverso l'acqua potabile contaminata, ma non solo....(esposizione occupazionale e consumo di prodotti locali con la dieta)

Nella popolazione del Progetto C8 sono stati misurati anche i livelli di **PFOA e PFOS nel siero** : in alcuni cluster (**frecce rosse**) i livelli sono più elevati che negli esposti dello studio di biomonitoraggio della Regione del Veneto

TABLE 3. PFOA Levels in Drinking Water and Serum in Communities in Ohio and West Virginia

water district	PFOA levels reported by water district ($\mu\text{g/L}$) (32)	median serum PFOA level ($\mu\text{g/L}$) (33)
Little Hocking, OH	1.7–4.3	224
Lubeck, WV	0.4–3.9	70
Tuppers Plains, OH	0.25–0.37	35
City of Belpre, OH	0.08–0.13	37
Mason County, WV	0.06–0.1	12
Village of Pomeroy, OH	0.06–0.07	12

Variabili rilevanti: **residenza** attuale/pregressa nei distretti idrici contaminati; **occupazione** attuale (mediana, 147.8) e pregressa nell'industria chimica.

Il livello serico di PFOA è più alto per gli **uomini** e tra coloro che consumano **verdure locali**

Gli studi del progetto C8 hanno prodotto una **valutazione di "probabilità di associazione"** (non ancora relazione causa effetto) tra esposizione al PFOA attraverso le acque potabili ed effetti sulla salute nella comunità del Mid-Ohio

Esclusa l'associazione per una serie di patologie, e possibilità di un rischio aumentato per:

- ✓ **ipercolesterolemia**
- ✓ ipertensione nella gravidanza (associazione non trovata in altri studi)
- ✓ patologie tiroidee
- ✓ colite ulcerosa (descritto in 1 studio US su lavoratori del 2016)
- ✓ tumori del testicolo e del rene (nei professionalmente esposti di un sito) o della prostata (in un altro sito). Risultati non confermati in altri studi (ATSDR: dati non consistenti)

*...our results suggest that higher PFOA serum levels **may be** associated with increased cancer... but findings must be **interpreted with caution**...*

Altri studi condotti negli ultimi anni (2010-2016):
i risultati sono spesso contrastanti (uno trova associazione,
l'altro no).

Il disegno dello **studio** nella maggior parte dei casi **cross-sectional** non permette di dimostrare relazione causa-effetto.


Quando si trova una associazione statistica tra i livelli del siero e una patologia non necessariamente quest'ultima è stata causata dai PFAS (altri fattori confondenti potrebbero essere la causa).

Una associazione ripetutamente riportata (in 11 studi su 16-WoE) in persone esposte per inalazione (esposizione occupazionale) e per ingestione é:

Aumento del colesterolo plasmatico (anche dopo correzione per fattori confondenti BMI, età, uso di farmaci) in modalità dose-dipendente (\uparrow PFAS nel sangue = \uparrow colesterolemia; a dosi $> \approx 13$ ng PFOA/L)

Aumento uricemia (\rightarrow ipertensione e possibile danno renale)

Correlazione dubbia con trigliceridi



Colesterolemia (≥ 170 mg/dL): l'associazione è evidente anche in **bambini e adolescenti**.

Una diminuzione del 50% nei livelli di PFOS/PFOA nel siero è stata associata ad una diminuzione del 5.0 e 3.2% di LDL-cholesterol e colesterolo totale. Una variazione maggiore nei livelli di colesterolo è evidente per livelli più bassi di PFOA (diversa pendenza della curva tra livelli diversi di dose interna).

Sebbene nei roditori il fegato sia il principale bersaglio della tossicità, nell'uomo la correlazione tra PFAS nel siero e tossicità epatica (con aumento di ALT e AST) è stata dimostrata solo in pochi studi; nessun aumento nell'incidenza di cirrosi. Uno studio del 2016 (Darrow et al,) indica una associazione con ALT ma non con patologie epatiche.

Altri effetti: peso diminuito alla nascita: risultati contrastanti; effetto lieve biologicamente poco rilevante

Correlazione con i tumori

6 studi epidemiologici su lavoratori.

2 studi epidemiologici su popolazione residente nei pressi di un impianto produttivo

3 studi epidemiologici su popolazione generale esposta attraverso l'ambiente.

La qualità è variabile e molti soffrono di significative debolezze metodologiche. Nonostante alcuni trovino associazione con alcuni tumori, in generale non c'è evidenza dell'aumento consistente di un tipo di tumore.

In relazione al tumore renale : nessun eccesso nei lavoratori della 3M, osservato nei lavoratori della DuPont con un lieve incremento (statisticamente significativo) nel quartile dei più esposti; eccesso non significativo in uno studio multinazionale (Consonni et al. 2012)

The reported results of a relatively substantial number of human longitudinal studies have **such a high degree of inconsistency** that the Committee classifies the human data as inadequate for firm conclusions about whether or not a cancer risk exists from exposure to PFOA in these studies (**Health Council of the Netherlands, 2016**)

Effetto critico = rilevante e indotto dalla dose più bassa

Valore di partenza (*Point of Departure, PoD*):

1. **NOAEL** o No Observed Adverse Effect Level = la dose più alta alla quale non si osservano effetti
2. **BMDL10** vale a dire il valore corrispondente al limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% della Benchmark Dose, definita come la dose in grado di causare il 10% dell'effetto critico.

Fattori di incertezza (UF) per coprire differenze di specie (10) e differenze intraspecifiche (10), qualità del dato, gravità degli effetti...

$$\text{TDI} = \frac{\text{NOAEL o BMDL}}{\text{UF}}$$

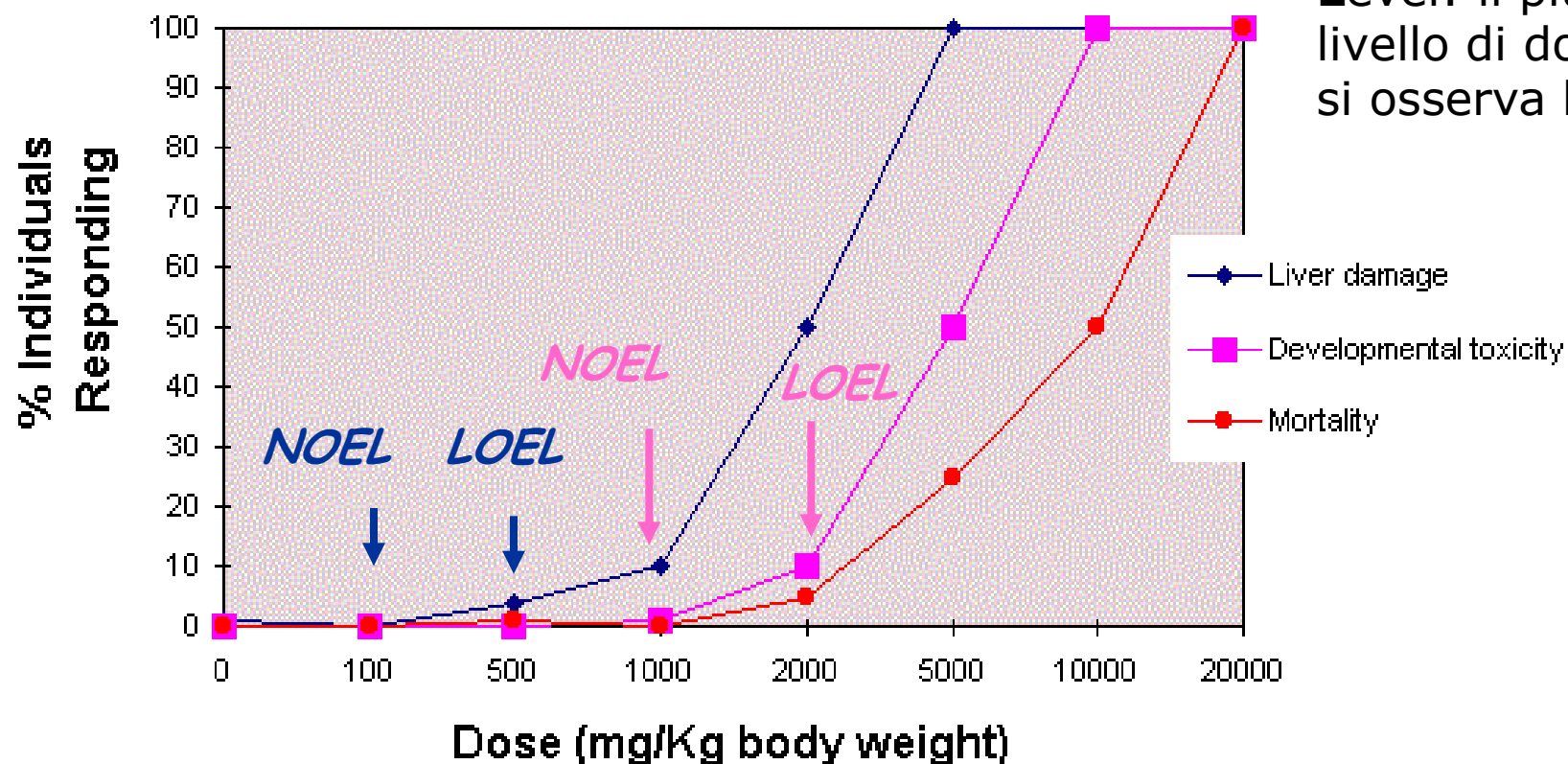
ADI = TDI = DNEL_{cronico} (derived no effect level)

Le curve dose-risposta variano
con l'effetto tossico osservato
⇒ anche le dosi soglia variano.

NO(A)EL - No
Observed **E**ffect
Level: il più alto
livello di dose a cui
non si osservano
effetti.

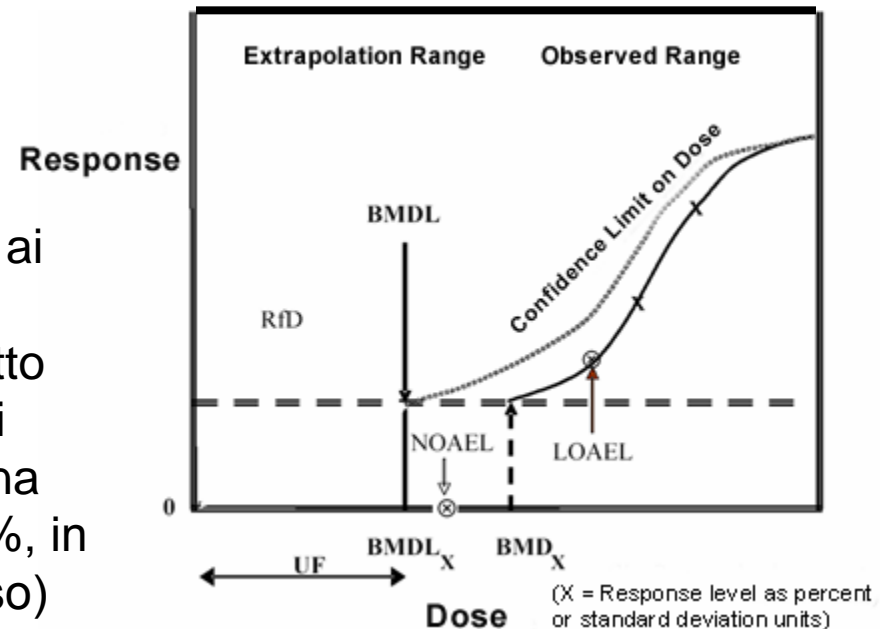
LO(A)EL -
Lowest **O**bserved
Adverse **E**ffect
Level: il più basso
livello di dose a cui
si osserva l'effetto

Dose/Response Curve for Non-Carcinogen



La Benchmark Dose

1. Si elabora la curva dose risposta in base ai dati ai dati sperimentali.
2. Si estrapola la dose associata ad un effetto in una determinata percentuale di animali (es: 1, 5 o 10%) o ad un effetto pari ad una % dell'effetto massimo (es: 0.1, 1, 5, 10%, in dipendenza della gravità dell'effetto stesso)
=**BMD** o **Benchmark dose**



3. Si calcola l'intervallo di confidenza della BMD : il limite inferiore dell'intervallo di confidenza è la **BMDL** ed è il **PoD (Point of Departure)** che di solito si utilizza per la valutazione.
4. La BMDL viene divisa per gli AF ritenuti necessari (come per il NOAEL)

Vantaggi rispetto al NOAEL:

- ✓ Minore dipendenza dal disegno sperimentale
- ✓ Si utilizza l'intera curva dose risposta (tenendo conto anche della pendenza)
- ✓ Si include una misura della variabilità (biologica e sperimentale)



Definizione TDI di PFOA



Effetto critico: aumento del peso del fegato nel ratto (effetto precoce seguito da alterazioni biochimiche e istopatologiche)

PoD: BMDL₁₀: 0,3-0,7 mg/kg pc/die (utilizzato valore più basso)

UF: 200 (100x *default* inter-intraspecie; 2xcinetica dose interna);

TDI: 0,3 mg/kg : 200 = **1,5 µg/kg pc/die**

US EPA (EPA, 2009):

PoD = BMDL₁₀ pari a 0.46 mg/kg pc/giorno, derivata da uno studio di tossicità riproduttiva nel topo con aumento del peso del fegato nelle madri al termine della gravidanza



Definizione di TDI per PFOS



Effetto critico: alterazioni ormonali e biochimiche nel macaco *Cynomolgus monkey* (livelli ridotti di lipoproteine HDL nel plasma, ormoni tiroidei in studio di tossicità subcronica);

PoD: NOAEL= 0,03 mg/kg pc/die

UF: 200 (100x *default* inter-intraspecie; 2x durata dello studio);

TDI: $0,03 \text{ mg/kg} : 200 = 150 \text{ ng/kg pc/die}$

EPA ha utilizzato lo stesso PoD

	<i>PFOA</i>	<i>PFOS</i>
EFSA (TDI)	1.5 µg/kg pc/giorno	150 ng/kg pc/giorno
US EPA (TDI)	0.2 µg/kg pc/giorno	80 ng/kg pc/giorno

PoD sostanzialmente gli stessi ➡ TDI proposte da EFSA e EPA diverse

EFSA ha applicato per entrambi i composti un *assessment factor* di 200.

EPA ha applicato per entrambi i PFAS un *extrapolation factor* per le differenze cinetiche, estrapolato dal rapporto tra emivita nell'uomo e nell'animale, pari a 81 per il PFOA e 13 per il PFOS

Il Comitato di Tossicologia (COT-2009) inglese ha criticato l'approccio EPA (troppe assunzioni non supportate da dati-base non solida) e supportato l'approccio EFSA

Interazione gene-ambiente

- Studi molecolari indicano che esiste una **variabilità** genetica **individuale** che conferisce una diversa suscettibilità alle malattie.
- Un individuo può essere a maggior rischio per caratteristiche genetiche
- Nella maggioranza dei casi le differenze sono relative alla **cinetica** della sostanza che ne determina la **dose interna**

