

DIOSSIDO DI TITANIO UN RISCHIO PER LA SALUTE?

IL DIOSSIDO DI TITANIO, SOPRATTUTTO IN FORMA NANOPARTICELLARE INCONTRA UN UTILIZZO QUOTIDIANO CRESCENTE (IN FILTRI SOLARI, VERNICI, SUPERFICI AUTOPULENTI, COLORANTI ALIMENTARI ECC.). NUMEROSI STUDI TOSSICOLOGICI HANNO RIPORTATO CHE PROVOCA EFFETTI AVVERSI ED È CLASSIFICATO COME POSSIBILE CANCEROGENO.

Il diossido di titanio (TiO_2) è un materiale chimicamente inerte, semiconduttore e in grado di esibire attività fotocatalitica. Queste caratteristiche permettono numerose applicazioni che, unite al costo relativamente basso del materiale di partenza, ne hanno ampliato l'uso in maniera considerevole.

TiO_2 è classificato sia nell'animale che nell'uomo come biologicamente inerte ed è ritenuto un materiale "naturale", aspetti che almeno parzialmente hanno contribuito alla sua accettabilità da parte del consumatore. Esso è, infatti, sintetizzato a partire dal minerale ilmenite attraverso processi che prevedono l'utilizzo di solfati o cloruri. La produzione annuale di polvere di TiO_2 è stata stimata nel 2005 intorno a 5 milioni di tonnellate (MT), provocando alcune iniziali perplessità sulla sua alta presenza a livello ambientale (1). Nel 2005, il 35% di tutti gli articoli in TiO_2 e il 50% dei brevetti riguardavano nanomateriali. La quota di nanomateriali nella produzione totale di TiO_2 era di circa 3000 MT nel 2002, oggi è di circa 44.400 MT su 1.700.000 MT totali di TiO_2 e si stima una completa conversione industriale entro il 2025 (circa 2,5 milioni di MT all'attuale livello di crescita) (2).

Il termine nanoparticella si attribuisce a particelle con almeno una dimensione inferiore ai 100 nm. Il rapporto area superficiale/volume cambia, con predominanza dei fenomeni interfacciali. L'evidenza interessante è che le nanoparticelle possono esibire proprietà fisiche e chimiche differenti rispetto allo stesso materiale in forma non nanoparticellare. Nello specifico, l'uso di TiO_2 è vantaggioso in tutte quelle applicazioni che richiedono un'elevata opacità e bianchezza brillante, resistenza alla corrosione e attività fotocatalitica. Come pigmento in vernici, inchiostri, plastiche e carta, l'altissimo indice di rifrazione di TiO_2 assicura l'ottenimento di un bianco puro, colori brillanti e alta opacità. Quando formulato come nanomateriale, il rigido controllo della taglia delle particelle aumenta sia l'indice di rifrazione che la

diffusione della luce. Ciò è dovuto alla distribuzione uniforme della dimensione delle particelle e all'aumentata area superficiale (3). D'altra parte, la minore dimensione può ridurre l'opacità e ciò rende le nanoparticelle, quando opportunamente accoppiate con un mezzo di sospensione, desiderabili in applicazioni quali i filtri solari e i rivestimenti e le vernici con superfici resistenti agli UV. Nelle creme e lozioni con filtri solari, TiO_2 assorbe i raggi UV, consentendo un'efficace protezione cutanea. Da sottolineare che TiO_2 è considerato non irritante ed è pertanto utilizzato in Europa fino a concentrazioni pari al 25% m/m (4). Un fenomeno simile si verifica nelle vernici resistenti alla degradazione innescata dai raggi UV. In entrambe le applicazioni, l'alto indice di rifrazione delle nanoparticelle è necessario, ma la loro attività fotocatalitica deve, invece, essere soppressa. I radicali creati dall'esposizione al sole e all'acqua possono, infatti, porre seri rischi per la salute dell'uomo e favorire la degradazione del materiale. TiO_2 cristallino esiste in natura in tre forme polimorfe: anatasio, rutilo e brookite. Il rutilo è in genere il meno fotoattivo e, quindi, da preferire in tali applicazioni. In alternativa, le nanoparticelle devono essere rivestite con uno strato organico e un ossido metallico per mitigare la formazione di radicali. Applicazioni in cui l'attività fotocatalitica è, invece, ricercata includono i processi di trattamento delle acque e la produzione di superfici autopulenti. L'assorbimento di raggi UV da parte delle nanoparticelle di TiO_2 risulta nella generazione di specie radicaliche centrate sull'ossigeno, che a loro volta favoriscono la degradazione dei contaminanti delle acque e dei composti organici che sporcano le superfici e aderiscono ai vetri.

TiO_2 in nanoforma è usato in molte altre varietà di prodotti, come articoli in plastica, additivi farmaceutici e coloranti alimentari. In Europa non c'è l'obbligo di indicare i nanomateriali in etichetta, mentre negli Usa la *Food and Drug Administration* ne consente fino all'1% in peso del prodotto.



L'esposizione umana a TiO_2 in forma nanometrica è pertanto variegata. Un'esposizione cutanea è principalmente da ricondurre all'utilizzo di creme e altri prodotti cosmetici; orale attraverso il consumo di alimenti in cui TiO_2 è utilizzato come additivo; inalatoria in ambito occupazionale durante la produzione delle polveri di TiO_2 e dei prodotti che lo contengono. Il trend nella produzione di TiO_2 è tale da far ritenere probabile un incremento delle nanopolveri nei diversi comparti ambientali. Ad esempio, uno studio recente ha evidenziato che il 25% di particelle di TiO_2 rivestite con $\text{Al}(\text{OH})_3$ provenienti da filtri solari vengono disperse sotto forma di colloidi stabili e sono disponibili per i microrganismi, mentre il restante 75% è probabilmente incorporato nei sedimenti geogenici, dove diventa disponibile per la fauna bentonica (5). Tuttavia, non sono al momento disponibili studi che dimostrino il bioaccumulo del TiO_2 , mentre è nota la sua capacità di favorire il bioaccumulo di Cd e As nella carpa (6; 7). L'irradiazione solare UV penetra fino a 20 m in una colonna d'acqua (8) ed è pertanto in grado di fotoattivare le particelle ivi disperse, che possono provocare fenomeni di tossicità su vari organismi acquatici.

Numerosi studi tossicologici hanno riportato che TiO_2 in nanoforma provoca effetti avversi che sono principalmente mediati dallo stress ossidativo. Quest'ultimo può portare a danno cellulare, effetti genotossici, risposte infiammatorie e modificazioni dei percorsi di segnalazione cellulare. Tutte queste alterazioni sono fortemente dipendenti dalle caratteristiche chimiche e fisiche delle particelle di TiO_2 , prime fra tutte la dimensione, l'area superficiale specifica, la fotoattivazione ecc. La genotossicità è, infatti, più spiccata per l'anatasio e per particelle con dimensione di 20 nm (9; 10).

Considerando il diffusissimo impiego delle creme con filtri solari contenenti TiO_2 , l'esposizione umana attraverso la cute è di notevole entità. Tuttavia, sembra che le nanoparticelle di TiO_2 non siano in grado di penetrare attraverso la cute integra (11), anche se sono ancora insufficienti le informazioni relative a esposizioni ripetute o a lungo termine e soprattutto in presenza di UV.

Nell'animale, i dati disponibili su assorbimento, distribuzione ed eliminazione e sul profilo tossicologico di TiO_2 nanoparticellare dopo esposizione orale sono molto limitati: esso viene assorbito dal tratto gastrointestinale, si distribuisce agli altri organi e induce fenomeni di tossicità a carico di fegato, reni, cervello e apparato cardiovascolare (12). Queste osservazioni derivano però da studi sull'animale in cui sono state utilizzate dosi altissime (5 g/kg peso corporeo), decisamente irrilevanti per l'esposizione umana. D'altra parte, a concentrazioni più basse (125 e 250 mg/kg peso corporeo), TiO_2 induce nel topo effetti tossici a carico del fegato e inibisce la risposta immunitaria (13).

Per TiO_2 è stata stimata un'esposizione giornaliera attraverso la via orale pari a circa 0.07 mg/kg peso corporeo (1), che è una dose molto più bassa rispetto a quelle che inducono effetti tossici sull'animale. A oggi non sono disponibili dati riguardanti la quantità di TiO_2 nanoparticellare assorbita a dosi rilevanti per l'esposizione umana e su come le differenti matrici alimentari ne modulino il comportamento e il grado di assorbimento. Tuttavia, anche se livelli piccolissimi di TiO_2 in nanoforma venissero assorbiti dal tratto gastrointestinale e distribuiti nei vari organi, l'esposizione orale di tipo cronico attraverso l'uso giornaliero di prodotti contenenti TiO_2 in nanoforma potrebbe favorirne l'accumulo e, quindi, il raggiungimento di concentrazioni critiche da un punto di vista tossicologico. L'esposizione per inalazione causa nell'animale la deposizione di nanoparticelle di TiO_2 a livello polmonare, dove può indurre infiammazione cronica e danno

ai tessuti che, nel tempo, può portare allo sviluppo di tumori polmonari (14). A parità di dosi, la tossicità polmonare indotta da TiO_2 nanoparticellare è maggiore di quella di TiO_2 microparticellare. Ciò è imputabile alla maggiore area superficiale e all'aumentata internalizzazione cellulare delle prime (14). Inoltre, l'inalazione favorisce la traslocazione delle nanoparticelle a organi e tessuti distanti e ciò può causare effetti sistemici, quali allergia, asma e alterazioni cardiovascolari (1).

Ratti cronicamente esposti per via inalatoria sviluppano tumori polmonari. Ad esempio, TiO_2 nanoparticellare ha causato un significativo incremento del numero di tumori polmonari nel ratto esposto alla concentrazione di 10 mg/m³, mentre in forma submicroparticellare alla concentrazione di 250 mg/m³. Tali effetti non sono stati osservati in topi e criceti (15; 16), inducendo, quindi, a ipotizzare un effetto cancerogeno specie-specifico probabilmente dipendente da un sovraccarico polmonare accompagnato da infiammazione cronica. I risultati osservati sul ratto non dovrebbero essere utilizzati per l'estrapolazione del rischio di cancro nell'uomo. Tuttavia, l'eliminazione di particelle insolubili nell'uomo è molto più lenta che nel ratto (17). Di conseguenza, le dosi che inducono un sovraccarico polmonare nel ratto possono essere rilevanti per la stima del rischio nel caso di lavoratori esposti ad alte dosi di particelle non solubili.

Per quanto riguarda i dati epidemiologici, lavoratori esposti a TiO_2 respirabile tendono ad accumularlo a livello polmonare, dove provoca fibrosi (18). Studi epidemiologici condotti negli Usa e in Canada non riportano un eccesso di rischio di cancro polmonare (19; 20). Uno studio epidemiologico retrospettivo condotto in sei Paesi europei ha evidenziato un piccolo ma significativo aumento della mortalità per tumore polmonare tra i lavoratori maschi esposti a TiO_2 rispetto alla popolazione generale. Nessuna relazione dose-risposta è stata però osservata (21).

Benché al momento non supportate in modo chiaro da dati epidemiologici, le evidenze sperimentali sono state ritenute sufficienti dall'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro (Iarc) per l'inserimento di TiO_2 (indipendentemente da dimensione e forma delle particelle) in classe 2B (possibile cancerogeno per l'uomo). Recentemente, anche il Niosh (*National Institute for Occupational Safety and Health*, Usa) ha classificato TiO_2 nanoparticellare, ma non quello sub-microparticellare, come cancerogeno occupazionale e ne ha stabilito valori limite in ambito occupazionale

differenti: 0.3 mg/m³ per il primo e 2.4 mg/m³ per il secondo.

Se ne deduce che l'esposizione ambientale non costituisce al momento un rischio per la salute della popolazione generale, mentre l'esposizione occupazionale dovrebbe essere controllata. Misure protettive dovrebbero pertanto essere applicate non soltanto nelle fasi di produzione industriale di TiO_2 , ma anche durante certe applicazioni, quali la rimozione di vernici o la distruzione di materiali contenenti TiO_2 .

In conclusione, l'esposizione complessiva a TiO_2 nanoparticellare non è nota. Questo non consente una valutazione quantitativa del rischio posto da TiO_2 nanoparticellare. Data la sua versatilità in termini di dimensione e forma delle particelle e dell'attività fotocatalitica, non è possibile giungere ad alcuna considerazione conclusiva in quanto le diverse forme di TiO_2 possono agire in maniera molto diversa. In questo contesto, un'indicazione obbligatoria e chiara della presenza di TiO_2 nanoparticellare nei prodotti alimentari e cosmetici potrebbe consentire una migliore definizione dello scenario espositivo, che risulta essenziale per un processo di valutazione del rischio.

Davide Manuca

Arpa Emilia-Romagna

BIBLIOGRAFIA

- (1) *Radiol Oncol* 2011, 45: 227-47.
- (2) *Environ Sci Technol* 2009, 43: 4227-33.
- (3) *Mater Chem Phys* 2003, 78: 184-88.
- (4) *Anal Chim Acta* 2005, 537: 1-14
- (5) *Environ Pollut* 2010, 158: 3482-9.
- (6) *Environ Pollut* 2009, 157: 1165-70.
- (7) *Chemosphere* 2007, 67: 160-66.
- (8) *Photochem Photobiol* 2006, 82: 389-97.
- (9) *Toxicology* 2005, 213: 66-73.
- (10) *Mat Sci Eng C-Bio S* 2009, 29: 691-96.
- (11) *J Toxicol Sci* 2010;35:107-13.
- (12) *Toxicol Lett* 2007, 168: 176-85.
- (13) *Biomaterials* 2010, 31: 894-9.
- (14) *Int Arch Occup Environ Health* 2001, 74: 1-8.
- (15) *Inhal Toxicol* 1995, 74: 533-56.
- (16) *Inhal Toxicol* 1998, 10: 699-729.
- (17) *Inhal Toxicol* 1998, 102: 121-30.
- (18) <http://bit.ly/niosh2011>
- (19) *J Occup Environ Med* 2003, 45:400-9.
- (20) *Int J Cancer* 2008, 122: 183-9.
- (21) *Cancer Causes Control* 2004, 15: 697-706.