

Claudio Natale, Riccardo Ferrante, Fabio Boccuni, Piergiorgio Ferri, Francesca Tombolini, Sergio Iavicoli

Nanomateriali e salute sul lavoro: il contributo dell'INAIL alla ricerca per l'innovazione responsabile e la tutela dei lavoratori in Italia

INAIL - Dipartimento di Medicina Epidemiologia Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA)
Centro Ricerche Via Fontana Candida, 1 - 00078 Monte Porzio Catone (Roma)

RIASSUNTO. Le nanotecnologie sono in costante evoluzione e grazie alle loro enormi potenzialità i prodotti che le utilizzano sono in continuo aumento. Sono sempre più frequentemente impiegate nella nostra vita quotidiana, trovando applicazione in molteplici settori come quelli rappresentati dal mercato tessile, automobilistico, elettronico, alimentare, ecc. Nel 2012 la Commissione Europea ha incluso le nanotecnologie nelle cinque Key Enabling Technologies (KETs), che forniscono la base per l'innovazione e la creazione di nuovi prodotti. Il crescente interesse industriale e produttivo ha portato inevitabilmente ad un incremento del numero di lavoratori esposti, nelle fasi di sintesi e produzione fino alle fasi di smaltimento o recupero del rifiuto. Contemporaneamente alla crescita della produzione globale stimata in circa 11 milioni di tonnellate annue, sono cresciute anche le preoccupazioni riguardo i possibili effetti negativi sulla salute umana, focalizzando l'attenzione della comunità scientifica, in particolare sul tema della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro.

Anche in Italia il mercato industriale si è evoluto nella stessa direzione con importanti investimenti economici sia pubblici che privati ed un conseguente coinvolgimento di numerosi gruppi di ricerca afferenti ad Università, Istituti ed Enti di Ricerca nello studio delle principali tematiche relative allo sviluppo responsabile dei nanomateriali. In tale contesto, il presente studio intende evidenziare l'impegno della ricerca Italiana nell'ambito della salute e sicurezza dei nanomateriali ingegnerizzati, attraverso il contributo e le iniziative dell'INAIL per promuovere lo sviluppo sostenibile delle nanotecnologie.

Parole chiave: nanotecnologie, nanomateriali, salute e sicurezza sul lavoro, analisi del rischio, ricerca.

ABSTRACT. NANOMATERIALS AND OCCUPATIONAL HEALTH: THE INAIL RESEARCH CONTRIBUTION FOR RESPONSIBLE INNOVATION AND RISK PREVENTION FOR WORKERS IN ITALY. In the last years nanotechnologies and nanoproducts are constantly growing up thanks to their promising benefits for social and economic development. Nanomaterials are increasingly used in our daily life, finding application in many sectors such as textile, automotive, electronic, food, etc. In 2012, the European Commission included nanotechnologies among the Key Enabling Technologies (KETs), which provide the basis for innovation in the present century. In parallel to the growing interest at industrial and production level (estimated at about 11 million of tons per year) the number of workers potentially exposed in all nanomaterials life cycle has increased. Concurrently, concerns about the potential effects on human health arose, attracting the attention by the scientific community, in particular on health and safety issues in workplaces.

Introduzione

Negli ultimi quindici anni le nanotecnologie hanno avuto un rapido sviluppo in una vasta gamma di settori dalla farmaceutica alla medicina, dall'energia alle costruzioni, ecc. (1), sfruttando le proprietà innovative e le enormi potenzialità mostrate dai materiali alla scala nanometrica. Infatti, grazie ad una maggiore superficie per unità di volume rispetto allo stesso materiale massivo (cosiddetto "in forma bulk"), i nanomateriali (NM) posseggono proprietà chimico-fisiche completamente diverse e una maggiore reattività superficiale (2).

In letteratura, sono state date diverse definizioni di nanomateriale. Secondo la Commissione Europea (CE) si intende "un materiale naturale, derivato o fabbricato contenente particelle, in stato libero o sotto forma di aggregato o di agglomerato e nel quale, almeno il 50% della distribuzione dimensionale numerica di tali particelle possiede una o più dimensioni esterne nella classe di grandezza 1-100 nm" (3). Tale definizione è in corso di revisione sulla base delle informazioni tecnico-scientifiche prodotte dalla CE in collaborazione con il Joint Research Committee (JRC) (4). L'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione (ISO), invece, definisce con il termine "nanomateriale" un materiale con qualsiasi dimensione esterna alla scala nanometrica (1-100 nm) o con struttura nanometrica interna o superficiale (5).

Con il termine "nanomateriali ingegnerizzati" si intende identificare quei materiali alla nanoscala, intenzionalmente prodotti in laboratorio o a livello industriale, escludendo il particolato con dimensione 1-100 nm esistente in natura o proveniente in modo casuale da attività dell'uomo (6).

Il mercato globale dei NM ingegnerizzati è stimato in circa 11 milioni di tonnellate per un valore che si aggira intorno ai 20 miliardi di Euro, di cui quasi 9 miliardi nella sola UE (7). Il mercato europeo delle nanotecnologie si posiziona al secondo posto su scala mondiale, preceduto solo dagli Stati Uniti, e l'occupazione diretta nel settore è stimata tra i 300.000 e i 400.000 addetti. Il numero dei prodotti a base di nanotecnologie è in costante aumento; nel 2017 il settore maggiormente interessato era quello dei trasporti (494 prodotti), seguito dal settore sanitario (302 prodotti), dal manifatturiero (277 prodotti) e dall'energe-

In Italy the industrial market has evolved in the same direction with important economic investments both public and private. Consequently, numerous research groups belonging to the University, Institutions and Research Centers were involved in the study of the main issues to promote a responsible development of nanomaterials. In this framework, the main aim of this study is to highlight the commitment of Italian research in the field of health and safety of engineered nanomaterials, through the initiatives of Italian Workers Compensation Authority (INAIL) for sustainable development of nanotechnologies.

Key words: nanotechnology, nanomaterials, occupational safety and health, risk analysis, research.

tico (269 prodotti) (8). Molti prodotti di uso quotidiano contenenti NM sono già presenti sul mercato europeo come batterie, rivestimenti, dispositivi elettronici e cosmetici (2).

Nel 2012 la Commissione Europea ha annoverato le nanotecnologie nelle cinque Key Enabling Technologies (KETs) “quale indispensabile base tecnologica di tutta una serie di applicazioni produttive che potranno cambiare le nostre vite in futuro, come quelle necessarie per sviluppare tecnologie a bassa emissione di carbonio, migliorare l’efficienza energetica e l’utilizzo delle risorse, arginare il cambiamento climatico o permettere di invecchiare in buona salute” (9, 10).

Gli investimenti in questo settore sono nella maggior parte di natura pubblica, come indicato dalle ingenti risorse previste nel Programma Horizon 2020 della CE e nei precedenti programmi quadro, anche se negli ultimi anni sono progressivamente cresciuti anche gli investimenti privati.

Nanotecnologie in Italia

Il ruolo delle nanotecnologie come fattore fondamentale di innovazione tecnologica e sviluppo è stato ampiamente riconosciuto anche in Italia (11) e ha ottenuto negli ultimi anni attenzione ed interesse crescenti da parte sia dei Centri di Ricerca pubblici e delle Università che da parte delle aziende private.

Nei censimenti svolti dall’Associazione Italiana per la Ricerca Industriale (AIRI) riguardanti le nanotecnologie in Italia dal 2004 al 2010 è emersa un’attività del settore in continua crescita, dove nel periodo 2006 al 2009 i finanziamenti pubblici per le nanotecnologie sono stati di circa 400 milioni di Euro (100 MEuro/anno), con il 60% provenienti da programmi Italiani e il rimanente da quelli Europei (12). Piemonte e Lombardia sono le regioni in cui si concentrano la maggior parte dei finanziamenti europei raggiungendo il 50% dei fondi messi a disposizione dalla CE per il settore ricerca, questo grazie a eccellenze provenienti dall’industria o da centri di ricerca a servizio del settore industriale (13).

L’impegno della ricerca italiana nelle nanotecnologie è anche testimoniato dalla crescente produzione di lavori scientifici su riviste con indice ISI (International Scientific

Indexing), passando dalle 600 pubblicazioni del 2000 alle oltre 4600 del 2019 (14) (Fig. 1).

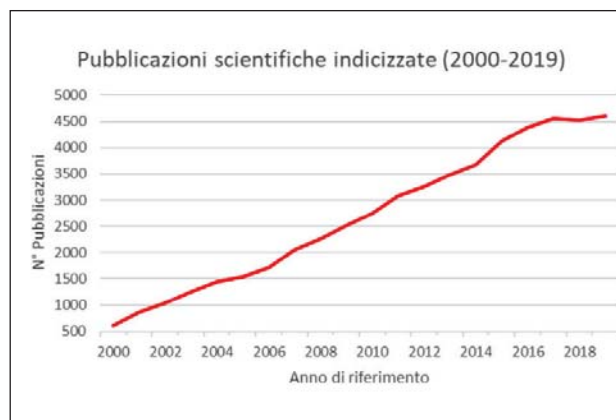


Figura 1. Pubblicazioni con indice ISI dal 2000 al 2019 in Italia su nanotecnologie

In Italia le principali aree di applicazione e di mercato alle quali si rivolge l’attività di ricerca e sviluppo (R&S) sui NM è quella dei materiali avanzati seguita da quella della chimica. Particolare importanza in termini di applicazione dei NM e delle nanotecnologie hanno anche i settori della farmaceutica, i settori energia ed ambiente e l’ICT (Information and Communication Technologies). Per quanto riguarda i NM maggiormente utilizzati, sono quelli rappresentati dagli ossidi di metalli e dai semiconduttori (in particolare biossido di titanio, silice, ossido di ferro, ossido di alluminio), dai materiali a base di carbonio (grafene e nanotubi di carbonio), dai nanopolimeri e dai metalli (oro, argento) (15).

Studi di esposizione in ambiente di lavoro

L’ampio utilizzo dei NM ha suscitato un grande interesse per gli evidenti vantaggi economici e sociali, ma contemporaneamente anche preoccupazioni circa i possibili effetti negativi di questi materiali sull’ambiente e sulla salute umana. Le proprietà innovative che possiedono sono anche proprietà intrinsecamente pericolose che possono dar luogo a tossicità e rappresentare un rischio emergente per i lavoratori che risultano essere i principali esposti durante l’intero ciclo di vita dei NM (16). L’attenzione della comunità scientifica si è quindi focalizzata sui loro potenziali effetti sulla salute umana (17-19), con particolare riguardo alla salute e sicurezza negli ambienti di lavoro in cui i NM si producono, si utilizzano, si trasportano o si manipolano (20). In particolare, la manipolazione di nano polveri è stata riconosciuta come una delle fasi maggiormente critiche per i lavoratori esposti nei processi di produzione (21, 22).

Importante, quindi, è l’identificazione dei parametri che meglio possono rappresentare la tossicità dei NM, al fine di valutare correttamente l’esposizione occupazionale (23), come le dimensioni, la concentrazione in numero e in massa, l’area superficiale, la composizione chimica e morfologica (24). Le tecniche di monitoraggio negli am-

bienti di lavoro rivestono un ruolo chiave nel quantificare tali parametri. Sulla base dell'analisi della letteratura scientifica, le linee guida tecniche pubblicate dall'Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) raccomandano un approccio multi-metrico che prevede tre livelli successivi di indagine (25, 26): il primo consiste nella raccolta di informazioni su materiali, processi e scenario espositivo; il secondo include le misure preliminari del background e di base del processo produttivo; il terzo prevede campagne di misura dettagliate con l'aggiunta di analisi chimico/morfologiche sui materiali campionati.

In letteratura sono ormai presenti diversi studi che indagano gli effetti biologici dei NM e gli effetti negativi che questi possono provocare sulle strutture cellulari (27). Per esempio la grande crescita dell'uso dei NM a base di carbonio ha portato a studiarne la tossicità dimostrando come questi siano potenzialmente responsabili di impatti sulla salute umana (28).

In Italia numerosi gruppi di ricerca facenti capo ad Università, Istituti ed Enti di Ricerca sono attivi sulle principali tematiche dello sviluppo responsabile dei NM, con particolare riferimento allo studio degli effetti sulla salute, alla valutazione dell'esposizione lavorativa e alle ricadute di policy e regolamentazione (Fig. 2).

INAIL nello sviluppo responsabile

Le tematiche di ricerca hanno mostrato un'attenzione crescente allo sviluppo responsabile delle nanotecnologie già a partire dai primi anni 2000, in cui si evidenzia un progresso per quanto riguarda il tipo di approccio ai progetti di ricerca in ambito Europeo: si è passati dai progetti del 5° Programma Quadro della CE (1998-2002) incen-

trati su ricerca cosiddetta "scattered", riguardante le questioni iniziali legate al rischio emergente, ai progetti del 6° Programma Quadro (2002-2007) concentrati principalmente sugli aspetti tossicologici e di "capacity building".

Nello stesso periodo in Italia il rischio emergente legato alle nanotecnologie in ambiente di lavoro veniva inserito all'interno delle nuove priorità di ricerca, espresse dai ricercatori coinvolti in uno studio DELPHI (29).

In questo contesto l'INAIL ha avviato le proprie attività di ricerca in tema di sviluppo responsabile delle nanotecnologie per promuovere un approccio preventivo a questo rischio emergente in ambiente di lavoro.

Nell'ambito del programma strategico di ricerca triennale del Ministero della Salute è stato realizzato il progetto "Metodologie innovative per la valutazione del rischio da esposizione occupazionale a nanomateriali" che ha permesso di mettere a punto un modello di studio in-vitro su linee cellulari umane per valutare gli effetti citotossici, genotossici ed ossidativi di nanotubi di carbonio opportunamente prodotti, caratterizzati e funzionalizzati, valutando i possibili meccanismi d'azione dei NM a livello cellulare e molecolare ed individuando indicatori di effetto precoce da utilizzare nella valutazione dei rischi potenziali per la salute umana.

La ricerca sugli effetti sulla salute dei NM è stata affrontata nuovamente nell'ambito del Progetto "Nano I-LuCaS" (Integrated approach to evaluate biological effects on lung, cardiovascular system and skin of occupational exposure to nanomaterials) finanziato dal Ministero della Salute, che ha sviluppato la valutazione dei meccanismi di tossicità di alcuni NM di interesse occupazionale (nanotubi di carbonio, nanoparticelle di ossido di titanio e di ossido di cobalto) su cellule di organi bersaglio (polmone, cute e sistema cardiovascolare) dei NM stessi.

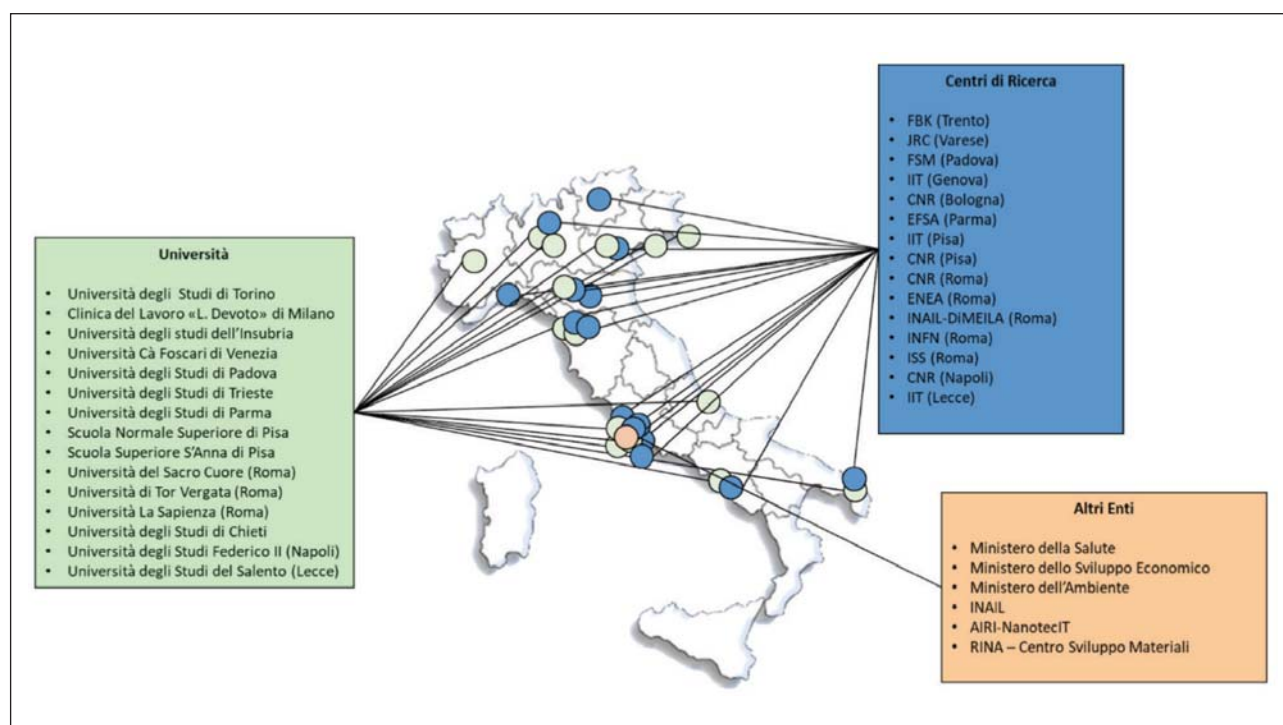


Figura 2. Principali gruppi di ricerca in Italia su nanomateriali e sviluppo responsabile

Nel 2008, per promuovere l'individuazione di misure di prevenzione e protezione connesse con l'esposizione a NM in ambito lavorativo e delle possibili ricadute di policy, è stato creato il "Network Nazionale NanOSH Italia", composto da ricercatori dell'INAIL esperti nel settore della salute e sicurezza dei NM e dai rappresentanti degli Enti e delle Università impegnati sulla tematica a livello nazionale, con i seguenti obiettivi principali:

- potenziare e consolidare a livello nazionale la collaborazione nell'attività di ricerca sui rischi da esposizione lavorativa a NM, effettuando una ricognizione dei bisogni, delle priorità e delle possibilità di finanziamento;
- sviluppare un approccio multidisciplinare alla valutazione del rischio promuovendo attività di ricerca integrate;
- individuare strumenti idonei per lo sviluppo della comunicazione ed il trasferimento delle conoscenze nel settore.

Primo risultato di questa collaborazione è stato il "Libro Bianco sull'esposizione a nanomateriali ingegnerizzati e gli effetti sulla salute e sicurezza dei lavoratori" pubblicato dall'INAIL alla fine del 2010. Tale risultato ha permesso di definire lo stato dell'arte in Italia sul tema delle nanotecnologie e ha costituito il punto di partenza per la discussione sugli impatti di salute e sicurezza del lavoro e sulle prospettive di regolamentazione, cercando il coinvolgimento delle Istituzioni e delle parti sociali (30-32).

Nel 2013 la Commissione Consultiva Permanente del Ministero del Lavoro nell'ambito delle "Proposte per una strategia nazionale di prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali" (33) sottolineava l'importanza del lavoro svolto dal network INAIL NanOSH Italia, evidenziando la necessità di approfondire le tematiche di salute e sicurezza derivanti dall'utilizzo di NM e predisporre strumenti di ausilio, come linee guida e buone prassi, per gli operatori interessati in materia.

Nell'ottica di rispondere a tali linee di indirizzo, INAIL ha finanziato nel 2016 il progetto "Metodologia di analisi dell'esposizione ai nanomateriali ingegnerizzati integrata alle tecniche di Control Banding per la gestione del rischio nei luoghi di lavoro" (acronimo NanoLab), coordinato dalla Scuola Normale Superiore di Pisa con il coinvolgimento dell'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), di AIRI e del Dipartimento di Medicina del Lavoro Epidemiologia Igiene del Lavoro e Ambientale (DiMEILA) dell'INAIL. Il progetto NanoLab ha sviluppato nuovi strumenti per la prevenzione dei rischi e la gestione della sicurezza dei NM nei laboratori di R&S, sulla base di un approccio precauzionale volto a garantirne lo sviluppo sicuro e responsabile. In particolare le misure di esposizione personali e ambientali nei luoghi di lavoro sono state impiegate per integrare e migliorare l'analisi del rischio per i lavoratori dei laboratori di ricerca che producono, utilizzano o manipolano NM, tramite metodologie di Control Banding e strumenti di comunicazione del rischio (15).

Dal 2017 al 2020 l'INAIL ha finanziato e sviluppato in collaborazione con IIT il progetto "Nano and Key

Enabling Technologies within the innovation processes: risk and opportunities in occupational settings by a Prevention-through-Design approach (NanoKey)". Tale ricerca è stata condotta con l'obiettivo di migliorare le metodologie e gli strumenti di analisi del rischio nei luoghi di lavoro in cui vengono prodotti nuovi NM e sono utilizzate le principali tecnologie abilitanti (KETs), per realizzare un approccio di prevenzione da attuare di pari passo con la progettazione dei processi produttivi innovativi (*Prevention-through-Design*), ampliando il campo di applicazione dei metodi di analisi anche in contesti di ricerca e sviluppo, produzione e utilizzo di nano oggetti.

Recentemente è emerso il tema dei vantaggi forniti dalle nanotecnologie anche nel campo occupazionale. Proprio in questo ambito, al fine di studiare le proprietà innovative che i materiali alla nanoscala possono offrire come opportunità per migliorare la salute e la sicurezza nei luoghi di lavoro attraverso lo sviluppo di nuovi dispositivi e tecnologie, in collaborazione con l'Università di Roma La Sapienza, Università del Salento e CNR, l'INAIL ha finanziato e realizzato il progetto "NanoDisp" per la sintesi di coating nanostrutturati con proprietà antimicrobiche per la prevenzione del rischio biologico ed applicazioni in ambiente ospedaliero.

L'impegno dell'INAIL, tramite il DiMEILA, si è esteso anche in ambito internazionale partecipando in qualità di terza parte a progetti del 7° Programma Quadro della CE come "NanoREG", per fornire le risposte necessarie all'industria, ai regolatori e ai legislatori su questioni legate alla sicurezza ambientale e per la salute dei NM. Si annovera inoltre la partecipazione come stakeholder ai progetti "NanoCode" (coordinato da AIRI) con il risultato di proporre l'implementazione del Codice di Condotta europeo delle nanotecnologie, "CaLIBRAte" (coordinato dal National Research Centre for the Working Environment danese) per l'individuazione di strumenti qualitativi di analisi del rischio e "BioRima" (coordinato dall'Università di Roma Tor Vergata) per la gestione integrata del rischio dei NM.

Il Dipartimento fa parte inoltre del Gruppo di Lavoro Nanomateriali (CtC-REACH) presso il Ministero della Salute per la promozione di azioni mirate alla protezione della salute in relazione alla fabbricazione, all'immissione e all'utilizzo sul mercato di NM e prodotti che li contengono nell'ambito del regolamento Europeo REACH. Infine dal 2012 partecipa ai lavori del Comitato Scientifico "Nanomateriali" della Commissione Internazionale di Medicina del Lavoro (ICOH). Sempre in ambito internazionale INAIL-DiMEILA ha partecipato al gruppo di lavoro per le revisioni sistematiche a supporto della pubblicazione delle Linee Guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la protezione dei lavoratori dai rischi potenziali dell'esposizione a NM (34, 35).

Le principali iniziative di ricerca sopra descritte, in parallelo con l'evoluzione delle policy e delle azioni connesse con le attività dell'INAIL in ambito nazionale e internazionale dal 2005 ad oggi, sono sintetizzate in Figura 3.

Dal 2015 INAIL-DiMEILA si è dotato di un Laboratorio "Nanomateriali" che effettua studi e ricerche in tema

	RICERCA		POLICY		STRUMENTI	
	ITA	INT	HARD	SOFT	ITA	INT
2005	<ul style="list-style-type: none"> • 2006-2009: MdS Programma Strategico «Ambiente e salute» • 2009-2012: MdS Progetto Finalizzato «Nano-I-LuCaS» 		<ul style="list-style-type: none"> • 2006 D.lgs. n. 219/2006 "Settore Farmaceutico" • 2008 Regolamento (CE) n. 1333/2008 "Settore Agroalimentare" • 2009 Regolamento (CE) n. 1223/2009 "Settore Cosmetici" 		<ul style="list-style-type: none"> • 2007: MdS GdL nanomateriali (CIC-REACH) • 2008: Network «NanoOSH Italia» 	<ul style="list-style-type: none"> • 2007-2008: Delphi survey «Trends and priorities for OSH research»
2010		<ul style="list-style-type: none"> • 2010-2011: CE FP7 Progetto «NanoCode» • 2013-2017: CE FP7 Progetto «NanoReg» 	<ul style="list-style-type: none"> • 2011 Raccomandazione CE 2011/696/EU «Definizione di nanomateriale» • 2012 Regolamento (UE) n.528/2012 «Settore Biocidi» 	<ul style="list-style-type: none"> • UNI CEN ISO/TS 27687:2009 Nanotechnologie Terminologia e definizioni • ISO/TR 13121:2011 Nanotechnologies -- Nanomaterial risk evaluation • ISO/TS 12901-1:2012 Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 1: Principles and approaches • ISO/TS 12901-2:2014 Nanotechnologies -- Occupational risk management applied to engineered nanomaterials -- Part 2: Use of the control banding approach 	<ul style="list-style-type: none"> • 2010: INAIL Libro Bianco • 2011: Atri-NanotecIT Terzo Censimento delle Nanotecnologie in Italia • 2013: INAIL Libro Bianco «Consultazione Stakeholders» • 2013: MdL Commissione Consultiva Permanente «Strategia Nazionale» 	<ul style="list-style-type: none"> • 2012: Istituzione del Comitato Scientifico Nanomateriali presso l'ICOH
2015	<ul style="list-style-type: none"> • 2016-2017: INAIL Progetto BRIC «NanoLab» • 2017-2020: INAIL-ITF Progetto «NanoKey» • 2018-2020: INAIL Progetto BRIC «NanoDisp» 	<ul style="list-style-type: none"> • 2016-2019: CE H2020 Progetto «calIBRAte» • 2017-2021: CE H2020 Progetto «BioRima» 		<ul style="list-style-type: none"> • OECD Report No. 55/2015 - Harmonized Tiered Approach to Measure and Assess the Potential Exposure to Airborne Emissions of Engineered Nano-Objects and their Agglomerates and Aggregates at Workplaces • ISO/TR 19601:2017 Nanotechnologies -- Aerosol generation for air exposure studies of nano-objects and their agglomerates and agglomerates (NOAA) • ISO/TR 12885:2018 Nanotechnologies -- Health and safety practices in occupational settings 	<ul style="list-style-type: none"> • 2015: INAIL-DMEILA Creazione del Laboratorio Nanomateriali • 2016: Piattaforma NanoLab (www.nano-lab.it) • 2018: INAIL Metodologia di «Gestione e comunicazione del rischio da esposizione a nanomateriali nei luoghi di lavoro (NanoLab)» • 2020: Prevention-through-Design NanoKey 	<ul style="list-style-type: none"> • 2015-2016: Delphi survey «Perspectives of PEROSH European researchers» • 2017: Linee guida OMS per la protezione dei lavoratori dai rischi potenziali dell'esposizione a nanomateriali
2020			<ul style="list-style-type: none"> • 2018 Regolamento (UE) 2018/1881 «REACH nanoforme» 			

Figura 3. Cronologia delle iniziative di ricerca, policy e strumenti connessi con le attività dell'INAIL sullo sviluppo responsabile delle nanotecnologie dal 2005 ad oggi

di esposizione a nuovi materiali introdotti nei cicli produttivi, anche ai fini dell'individuazione precoce di possibili effetti avversi per la salute dei lavoratori e della messa a punto di adeguate misure di prevenzione nell'ottica di un approccio sostenibile dello sviluppo. Relativamente all'attività di monitoraggio dell'esposizione a NM nei luoghi di lavoro, il laboratorio utilizza una metodologia in accordo con gli standard ISO e OECD. Questa prevede un approccio multi-parametrico e per livelli successivi di indagine con l'utilizzo di strumentazioni real-time e off-line. Nel corso degli anni tali strumentazioni altamente performanti e specifiche per l'identificazione e la caratterizzazione di nanoparticolato aerodisperso negli ambienti di vita e di lavoro, sono state integrate all'interno del Laboratorio. Queste permettono sia misure ad alta risoluzione temporale (fino ad una misura per secondo) per la determinazione della concentrazione, della distribuzione dimensionale e della Lung-Deposited Surface Area (LDSA) (36), sia campionamenti time-integrated per la raccolta delle polveri aerodisperse con campionatori ad impatto inerziale, personali ed ambientali (37).

Inoltre sono disponibili anche strumentazioni da laboratorio per la caratterizzazione chimico-fisica e morfologica delle particelle aerodisperse raccolte quali Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (ICP-MS/MS), Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy (ICP-OES), Gas chromatography Mass Spectrometry (GC-MS), Asymmetric Flow Field Flow Fractionation (AF⁴), Dynamic Light Scattering Nano (DLS Nano) e un Field Emission Gun-Scanning Electron Microscopy (FEG-SEM) equipaggiato con sonda per la microscopia a raggi X.

Le strumentazioni utilizzate e l'applicazione di metodi di misura dettati da organismi internazionali hanno permesso di raggiungere standard qualitativi elevati tali da consentire numerose collaborazioni con realtà di R&S e industriali in cui si è svolta un'intensa attività sperimentale, alcune fra le quali con importanti centri di ricerca quali l'IIT, il Laboratorio NEST della Scuola Normale Superiore di Pisa, e l'Università degli Studi di Roma Sapienza, finalizzate allo studio degli scenari di esposizione in ambiente di lavoro.

I principali NM ingegnerizzati e i relativi processi di produzione oggetto di studio sono il grafene, i nanotubi di carbonio a parete singola e multipla (SWCNT e MWCNT), ossidi di silicio e di titanio (SiO₂ e TiO₂), nanofili di arsenuro di indio (InAs), nanoparticelle sferiche di silice con nucleo interno di oro (NP AuSiO₂) e nanozeoliti.

Attività sperimentale e casi studio

L'attività di ricerca in tema di salute e sicurezza sul lavoro delle nanotecnologie si focalizza sullo studio degli effetti sulla salute dei lavoratori e sulla valutazione dell'esposizione nei processi di produzione integrata con il biomonitoraggio degli esposti.

In particolare sono stati effettuati studi su linee cellulari umane di origine alveolare (A549) e bronchiale (BEAS-2B) per valutare i potenziali effetti tossici sul polmone che rappresenta uno dei principali organi bersaglio dei suddetti NM. Risultato principale di questi studi è stato quello di identificare e realizzare un modello sperimentale

che utilizza metodiche complementari in grado di testare i NM selezionati valutandone gli effetti genotossici, citotossici e infiammatori (38, 39).

La metodologia di misura dell'esposizione attraverso l'approccio multi-metrico e per livelli successivi di indagine è stata applicata in differenti casi studio di processi di produzione di nano-oggetti con differenti forme e dimensionalità quali grafene, nanofili e nanoparticelle di silice (Fig. 4).

Ciò ha permesso di evidenziare le fasi maggiormente a rischio attraverso misure quantitative di esposizione e verificando (mediante tecniche di caratterizzazione) la presenza o meno dei materiali prodotti in forma aerodispersa nella zona di respirazione dell'operatore o nell'ambiente di lavoro (40-44).

Tali evidenze sono state integrate con le tecniche qualitative di Control Banding, in un impianto metodologico finalizzato alla gestione del rischio nei luoghi di lavoro e per lo sviluppo di strumenti di comunicazione del rischio (45).

La caratterizzazione degli scenari di esposizione ha offerto inoltre un importante riferimento nello sviluppo di modelli in vitro, fornendo informazioni quantitative che hanno permesso di modulare le dosi testate in fase sperimentale rispetto alle condizioni reali (46).

Inoltre le misure e i campionamenti personali effettuati, integrati con il bio-monitoraggio dei lavoratori esposti (rispetto ai casi controllo), hanno permesso di evidenziare che alcuni biomarcatori potrebbero essere utilizzati quali indicatori di effetto in scenari complessi di esposizione a NM (47, 48).

In linea generale, le conoscenze acquisite sulle tecniche di misura dei NM possono essere utilizzate anche per il monitoraggio delle particelle ultrafini (con diametro inferiore a 100 nm) negli ambienti di vita e di lavoro (49, 50).

Infine, un ulteriore e più recente focus di ricerca riguarda le opportunità che le nanotecnologie possono offrire anche per la prevenzione dei rischi tradizionali e la protezione dei lavoratori attraverso lo sviluppo di tecnologie e materiali innovativi, quali ad esempio *coating* antimicrobici da applicare sulle superfici quale misura di protezione collettiva per la riduzione delle infezioni in ambito ospedaliero (51).

Conclusioni

Le nanotecnologie offrono grandi opportunità di sviluppo sociale ed economico in vari settori, tuttavia rimangono ancora molte questioni aperte sul loro attuale e futuro potenziale con particolare riguardo agli effetti sulla salute umana. La comunità scientifica sta concentrando i propri sforzi per colmare le lacune nelle conoscenze e promuovere la ricerca, tenendo in considerazione i rischi potenziali.

In questo ambito l'INAIL è attivo da anni ed ha avviato un percorso di ricerca sulla salute e sicurezza occupazionale delle nanotecnologie, rafforzando la rete di collaborazioni nel settore a livello nazionale e internazionale con il coinvolgimento dei principali *stakeholder*, Istituzioni ed Enti di Ricerca.

A tal fine, per uno sviluppo sostenibile delle nanotecnologie ed un approccio responsabile a questo rischio emergente in ambito lavorativo, la ricerca è stata indirizzata su tre linee principali:

1. L'analisi del rischio, tramite la caratterizzazione degli scenari di esposizione, la realizzazione di misure integrate efficaci per la quantificazione dell'esposizione, il *Prevention-through-Design* dei processi produttivi e le ricadute di regolamentazione.
2. Gli effetti sulla salute, sui temi di tossicità dei NM, i modelli in vitro e gli studi su popolazioni di lavoratori per l'individuazione di possibili biomarcatori d'effetto.
3. Le opportunità delle nanotecnologie per la salute e sicurezza sul lavoro, per la realizzazione di dispositivi di protezione, sensori e strumenti innovativi per la gestione anche dei rischi tradizionali.

Le attività sperimentali svolte in questi anni, che tengono conto di queste linee, hanno permesso di ottimizzare un protocollo di indagine efficace nella valutazione dell'esposizione professionale a NM ingegnerizzati tramite la loro caratterizzazione chimico-fisica e lo studio degli effetti genotossici, ossidativi e infiammatori su matrici biologiche. Questo ha consentito di individuare linee guida per l'applicazione nei processi produttivi e raccomandare

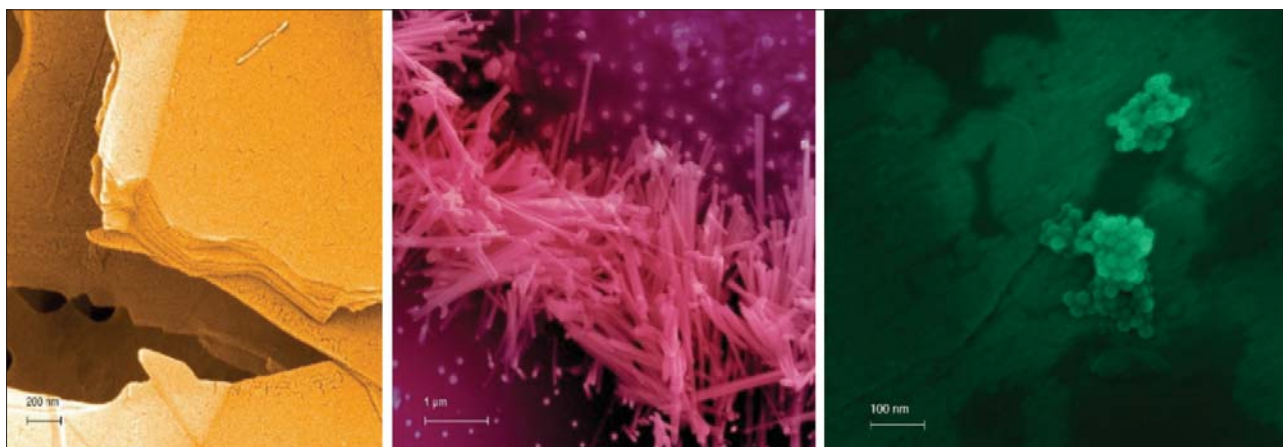


Figura 4. Immagini SEM ad alta risoluzione di nano-oggetti con differenti forme e dimensionalità. Nell'ordine da sinistra aggregati di grafene, nanofili e nanoparticelle di silice

idonee misure di protezione nelle fasi di produzione, fornendo, nel contesto generale, un importante contributo per la sostenibilità e lo sviluppo sicuro delle nanotecnologie.

Bibliografia

- 1) Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol* 2015; 6: 1769-80.
- 2) Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico (ENEA). Nanoscienze e nanotecnologie, dalla ricerca alle applicazioni. 2008 Disponibile al sito <https://www.enea.it/it/seguici/pubblicazioni/edizioni-enea/2008/nanoscienze-e-nanotecnologie> ultimo accesso 22 novembre 2020.
- 3) Commissione Europea (CE). Raccomandazione della commissione del 18 ottobre 2011 sulla definizione di nanomateriale (2011/696/UE). Brussels, 2011.
- 4) Joint Research Committee (JRC). Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term "nanomaterial". Unione Europea 2014, ISBN 978-92-79-36600-0.
- 5) International Standard Organization (ISO). Nanotechnologies-Vocabulary Part 4 - Nanostructured materials (ISO/TS 80004-4:2011). Geneva, 2011.
- 6) Porcari A, Mantovani, E. L'importanza industriale delle nanotecnologie e dei nanomateriali. *Energia, Ambiente e Innovazione*, 2015.
- 7) Commissione Europea (CE). Disponibile al sito <https://cordis.europa.eu/article/id/30565-eu-project-to-develop-nanomaterials-for-more-efficient-solar-cells/it> ultimo accesso 22 novembre 2020
- 8) Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare. Il nuovo regolamento sui nanomateriali. 2019
- 9) Commissione Europea (CE). A European strategy for Key Enabling Technologies - A bridge to growth and jobs. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of Regions. Brussels, 2012.
- 10) Commissione Europea (CE). Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale Europeo e al Comitato delle Regioni. Per una rinascita industriale europea. COM(2014) 14 final. Brussel, 2014.
- 11) Boccuni F, Rondinone B, Petyx C, et al. Potential occupational exposure to manufactured nanoparticles in Italy. *Journal of Cleaner Production*, 2008; 16: 949-956.
- 12) Associazione Italiana per la Ricerca Industriale (AIRI). Terzo Censimento delle Nanotecnologie in Italia. Ed AIRI 2011. Disponibile al sito <http://www.airi.it/wp-content/uploads/2011/10/ProgrammaCensusAiriNanotecIT14nov2011Milano.pdf> ultimo accesso 19 novembre 2020
- 13) Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Programma nazionale per la ricerca 2015-2020. MIUR 2014.
- 14) StatNano. Disponibile al sito <https://statnano.com/> ultimo accesso 22 novembre 2020.
- 15) Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Esposizione a nanomateriali nei luoghi di lavoro. Gestione e comunicazione del rischio. Ed. Inail, ottobre 2018. ISBN 978-88-7484-128-8.
- 16) Schulte PA, Geraci CL, Murashov V, et al. Occupational safety and health criteria for responsible development of nanotechnology. *J Nanopart Res* 2014; 16: 2153.
- 17) Hubbs AF, Sargent LM, Porter DW, et al. Nanotechnology: Toxicologic Pathology. *Toxicol Pathol* 2013; 41: 395-409.
- 18) Lee N, Lim CH, Kim T, et al. Which hazard category should specific nanomaterials or groups of nanomaterials be assigned to and how? Geneva: World Health Organization 2017; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 19) Gagliardi D, Rondinone BM, Mirabile M, et al. The perspective of European researchers of national occupational safety and health institutes for contributing to a European research agenda: a modified Delphi study. *BMJ Open* 2017;7:e015336. doi:10.1136/bmjopen-2016-015336
- 20) Schulte PA, Leso V, Niang M, et al. Current state of knowledge on the health effects of engineered nanomaterials in workers: a systematic review of human studies and epidemiological investigations. *Scand J Work Environ Health* 2019; 45(3): 217-238.
- 21) Basinas I, Jiménez AS, Galea KS, et al. A Systematic Review of the Routes and Forms of Exposure to Engineered Nanomaterials. *Annals of Work Exposures and health* 2018; 62(6): 639-662.
- 22) Pietroiusti A, Bergamaschi E, Campagna M, et al. The unrecognized occupational relevance of the interaction between engineered nanomaterials and the gastro-intestinal tract: A consensus paper from a multidisciplinary working group. *Particle and Fibre Toxicology* 2017; 14(1): 47
- 23) Maynard AD, Aitken RJ. 'Safe handling of nanotechnology' ten years on. *Nat Nanotechnol* 2016; 11: 998-1000.
- 24) Maynard AD, Aitken RJ. Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. *Nanotoxicology* 2007; 1: 26-41.
- 25) Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Harmonized tiered approach to measure and assess the potential exposure to airborne emissions of engineered nano-objects and their agglomerates and aggregates at workplaces. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 55 ENV/JM/MONO (2015)19.
- 26) Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Strategies, techniques and sampling protocols for determining the concentrations of manufactured nanomaterials in air at the workplace. Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 82 ENV/JM/MONO (2017)30.
- 27) Wu I, Ma Y, Cao Y, et al. Mitochondrial toxicity of nanomaterials. *Science of The Total Environment* 2020; 702: 134994.
- 28) Yuan X, Zhang X, Sun L et al. Cellular Toxicity and Immunological Effects of Carbon-based Nanomaterials. *Particle and Fibre Toxicol* 2019; 16: 18.
- 29) Rondinone BM, Boccuni F, Iavicoli S, 2010. Trends and priorities in occupational health research and knowledge transfer in Italy. *Scand J Work Environ Health* 2010; 36(4): 339-348.
- 30) Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Libro Bianco. Esposizione a nanomateriali ingegnerizzati ed effetti sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. 2010. ISBN 978-88-7484-192-9.
- 31) Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL). Libro Bianco. Esposizione a nanomateriali ingegnerizzati ed effetti sulla salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. Volume di approfondimento tematico. Dal Libro Bianco alle policies: la consultazione degli stakeholders. 2013. ISBN 978-88-7484-331-2.
- 32) Mirabile M, Boccuni F, Gagliardi D, et al. Workplace exposure to engineered nanomaterials: The Italian path for the definition of occupational health and safety policies. *Health Policy* 2014; 117(1): 128-34.
- 33) Commissione Consultiva Permanente. Proposte per una strategia nazionale di prevenzione degli infortuni sul lavoro e delle malattie professionali. Documento approvato il 29 maggio 2013. Disponibile al sito https://www.lavoro.gov.it/temi-e-priorita/salute-e-sicurezza/focus-on/commissione-consultiva-permanente/Documents/Documento_29maggio2013-Strategia-nazionale.pdf ultimo accesso 19 novembre 2020.
- 34) Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Linee guida per la protezione dei lavoratori dai rischi potenziali dell'esposizione a nanomateriali. [WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials]. 2017. ISBN 978-92-4-155004-8
- 35) Boccuni F, Gagliardi D, Ferrante R, et al. Measurement techniques of exposure to nanomaterials in the workplace for low- and medium-income countries: A systematic review. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220: 1089-1097.
- 36) International Commission for Radiological Protection (ICRP). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP publication no. 66. In: Smith, H. (Ed.), *Annals of the ICRP 1994*, Tarrytown, New York.
- 37) Ferrante R, Boccuni F, Tombolini F, et al. Measurement techniques of exposure to nanomaterials in workplaces. Nanotechnology in Eco-efficient Construction Materials, Processes and Applications Second Edition. In Pacheco-Torgal F, Diamanti M V, Nazari A, Granqvist C G, Pruna A, Amirkhanian S (Ed.), Woodhead Publishing Series in Civil and Structural Engineering, 2019.
- 38) Cavallo D, Tomao P, Marinaccio A, et al. Evaluation of DNA damage in flight personnel by Comet assay. *Mutation Research -*

- Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 2002; 516(1-2): 148-152
- 39) Cavallo D, Ciervo A, Fresegha AM, et al. Investigation on cobalt-oxide nanoparticles cyto-genotoxicity and inflammatory response in two types of respiratory cells. *Journal of Applied Toxicology* 2015; 35(10): 1102-1113.
- 40) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Workers' Exposure to Nano-Objects with Different Dimensionalities in R&D Laboratories: Measurement Strategy and Field Studies. *Int J Mol Sci* 2018, 19: 349; doi:10.3390/ijms19020349.
- 41) Tombolini F, Boccuni F, Ferrante R, et al. Misure di esposizione a nanomateriali ingegnerizzati in laboratori di ricerca e sviluppo. In *Atti del 35° Congresso Nazionale di Igiene Industriale e Ambientale (AIDII), Torino, 13-15 giugno 2018*: 314-322.
- 42) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Occupational exposure to graphene and silica nanoparticles: Part I - Workplace measurements and samplings". *Nanotoxicology* 2020. doi:10.1080/17435390.2020.1834634
- 43) Tombolini F, Boccuni F, Ferrante R, et al. Integrated and Multi-Technique Approach to Characterize Airborne Graphene Flakes in the Workplace Exposure During the Production Phases. Submitted for publication in *Nanoscale* 2020.
- 44) Bellagamba I, Boccuni F, Ferrante R, et al. Workers' Exposure Assessment during the Production of Graphene Nanoplatelets in R&D Laboratory. *Nanomaterials* 2020; 10: 1520. doi:10.3390/nano10081520.
- 45) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Workers' exposure to nano-objects in R&D laboratories: An integrated risk management and communication approach. *Safety Science* 2020; 129: 104793.
- 46) Di Cristo L, Boccuni F, Iavicoli S, et al. A Human-Relevant 3D In Vitro Platform for an Effective and Rapid Simulation of Workplace Exposure to Nanoparticles: Silica Nanoparticles as Case Study *Nanomaterials* 2020; 10 (9): 1761. doi:10.3390/nano10091761.
- 47) Ferrante R, Ursini CL, Boccuni F, et al. Occupational exposure to LTA Nanozeolites: strategies of exposure monitoring and toxicity evaluation. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 1323 (2019) 012009.
- 48) Ursini CL, Fresegha AM, Ciervo A, et al. Occupational exposure to graphene and silica nanoparticles. Part II: pilot study to identify a panel of sensitive biomarkers of genotoxic, oxidative and inflammatory effects on suitable biological matrices. Accettato per la pubblicazione su *Nanotoxicology* 2020.
- 49) Boccuni F, Ferrante R, Tombolini F, et al. Measurement of airborne ultrafine particles in work and life environments: study design and preliminary trends in an Italian university site. *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering* 609 (2019) 042077.
- 50) Pelliccioni A, Monti P, Cattani G, et al. Integrated evaluation of indoor particulate exposure: the VIEPI project. Accettato per la pubblicazione su *Sustainability* 2020.
- 51) Mansi A, Boccuni F, Iavicoli S. Nanomaterials as a new opportunity for protecting workers from biological risk. *Industrial Health* 2019; 57(6): 668-675.

Corrispondenza: Riccardo Ferrante - INAIL-DiMEILA, Via Fontana Candida 1, 00078 Monte Porzio Catone (Roma), Italy, Tel. +39 06 94181 467, ri.ferrante@inail.it