

# Sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) e salute in età evolutiva

Sergio Bernasconi

Microbiome Research Hub  
Università degli Studi di Parma  
Parco Area delle Scienze n.11/A 43124 Parma  
Tel. +393299063144 - sbernasconi3@gmail.com  
DOI: 10.4458/5529-02

## Abstract

Le sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) sono ampiamente diffuse nell'ambiente e riscontrabili in un'ampia percentuale di soggetti adulti e bambini in vari Paesi e continenti. L'introduzione nell'organismo avviene soprattutto per via orale (nel lattante tramite il latte materno) o inalatoria (polveri) o cutanea. Durante la gravidanza possono oltrepassare il filtro placentare e giungere al feto. Le concentrazioni riscontrate a livello ematico sono generalmente più elevate nei bambini e negli adolescenti. Numerose ricerche sono state eseguite per cercare di comprendere il rapporto causale tra PFAS e specifiche patologie in età evolutiva. Le metanalisi di tali ricerche hanno evidenziato una serie di limiti di varia natura che dovranno essere presi in considerazione nelle future impostazioni degli studi. Appare però assodato che le PFAS favoriscano alterazioni ematiche del profilo lipidico, che diminuiscano i livelli di risposta anticorpale a vari vaccini e che incidano sulla diminuzione del peso neonatale per una ridotta crescita fetale.

**Parole chiave:** contaminazione in età evolutiva-vie di contaminazione-vita fetale- allattamento-dislipidemie-diminuita risposta vaccinale -limiti metodologici delle ricerche

Con il termine "sostanze perfluoroalchiliche (PFAS)" si fa riferimento ad un gruppo di varie migliaia di composti chimici prodotti sin dal 1940 e utilizzati in un'ampia gamma di prodotti industriali e di consumo (Gluge et al., 2020) (Evi- ch et al., 2022). Sono sostanze ampiamente diffuse e persistenti nell'ambiente tanto da essere ritrovate anche in località scarsamente (Tibet) o non popolate (Artico).

La loro presenza è stata riscontrata nell'aria, nel suolo, nelle acque (marine, di superficie e di

profondità, potabili) e negli animali selvatici. Nelle popolazioni umane, in particolare in quelle che vivono nei Paesi più industrializzati, sono state ritrovate nel sangue, nelle urine e nei tessuti (Panieri et al, 2022). Anche i soggetti in età evolutiva sono coinvolti come dimostrato in oltre mille bambini tedeschi (metà maschi e metà femmine), di età variabile dai 3 ai 17 anni in cui sono state determinate le concentrazioni ematiche di 12 PFAS. Al di sopra dei limiti di quantificazione risultavano presenti l'acido perfluorooctansolfo-

nico (PFOS) nel 100% dei campioni esaminati, l'acido perfluorottanoico (PFOA) nell' 86% e l'acido perfluoroesansulfonico (PFHxS) nel 74% a dimostrazione di una esposizione ubiquitaria. La media geometrica dei valori rilevati variava da un massimo di 2,49 ng/ml (PFOS) a 0,36 (PFHxS) con valori intermedi di 1,12 (PFOA) (Duffek et al, 2020).

Gli AA. hanno paragonato i risultati ottenuti con quelli di altre ricerche eseguite in diversi Paesi e continenti. Tale comparazione presenta alcuni limiti oggettivi poiché gli studi non sono omogenei in termini di numerosità della campionatura, range di età considerata e periodo temporale dei prelievi ematici ma se consideriamo (Tabella 1) le ricerche meglio paragonabili risulta evidente come vi sia una variabilità di valori, probabilmente legata a diversi fattori ambientali e di stili di vita, ma anche come vengano confermate sia la presenza di vari tipi di PFAS nella popolazione pediatrica sia una maggiore concentrazione di PFOS.

Questi risultati sono in linea con quelli ottenuti dagli studi epidemiologici sulla popolazione adulta. Nel sangue del 98% di individui valutati negli Stati Uniti è stata infatti riscontrata la presenza di PFOA e PFOS (Sunderland et al, 2019).

In Italia sono stati trovati valori simili a quelli tedeschi, con l'eccezione di livelli più elevati di PFOA in uno studio regionale condotto a Catania in bambini, di età compresa tra 6 e 11 anni (Ledda et al, 2018).

Va sottolineato che da molti anni PFOS e PFOA sono state aggiunte alla lista degli inquinanti organici persistenti (POP) della Convenzione di Stoccolma. È inoltre noto che tendono ad accumularsi nell'organismo umano, che la loro emivita ha un range di 2,3-3,8 anni per PFOA, 4,8-5,4 per PFOS (Duffek et al., 2020) ed è ancora più prolungata nel tempo per PFHxS (Li et al., 2018). Infine già nel 2002 la United Nations Organization of Economic Corporation and Development (OECD) rilasciava un documento sul possibile rischio tossico di queste sostanze per i mammiferi (OECD, 2002).

Vari interventi regolatori sono stati nel tempo assunti a livello internazionale dalle agenzie preposte a questo scopo per cui, da almeno un decennio, è in atto una tendenza generale a produrre PFAS a catena più corta (con meno di sette legami carbonio-fluoro) in sostituzione di quelli a catena lunga (con sette o più legami come nel caso di PFOS e PFOA).

Tabella 1 – Media geometrica (ng/ml) di PFAS nel sangue di bambini di età compresa tra 3 e 5 anni

	PFOS	PFOA	PFHxS
Germania	2,13	1,17	0,31
USA	3,38	1,87	0,72
Canada	1,70	1,50	0,61

Una diminuzione della presenza di questi ultimi è testimoniata, per esempio, da uno studio coreano su adulti in cui si dimostra che, nell'arco di 10 anni, i livelli ematici di PFAS, dopo aver raggiunto un picco nel 2006, sono scesi nei successivi sette anni anche se lentamente data la loro capacità di accumulo nell'organismo (Seo et al, 2018).

D'altra parte, non conosciamo bene la distribuzione ambientale delle PFAS a catena corta che presentano anche difficoltà di determinazione con l'uso di metodi standard (Wang et al, 2017) e di cui i dati sperimentali sull'animale evidenziano la potenziale tossicità (Gomis et al, 2018). Per esempio, la sostanza 6:2 CL-PFESA ha un'emivita, una capacità di bioaccumulo e una tossicità maggiore di quelle della PFOS (Wang et al., 2019).

Le vie d'ingresso nell'organismo umano sono molteplici. Fin dai primi studi è emersa l'importanza della via orale (acqua potabile e cibi quali in particolare pesce, frutta e uova). Gli alimenti possono essere contaminati già alla loro origine e/o nei processi di trasformazione industriale e/o per rilascio delle PFAS da contenitori, packaging e utensili da cucina. Negli adulti è stato calcolato che la dieta rappresenti

il 40% delle fonti di esposizione a PFOS e PFOA (Sunderland et al, 2019).

Ulteriori ricerche, pur confermando che la via orale rimane di gran lunga la più importante, hanno chiarito che le PFAS possono essere anche inalate. Nell'ambiente indoor sono infatti presenti in tappeti, tappezzeria, abbigliamento e migrano nell'aria e nella polvere per essere poi introdotte nell'organismo per via respiratoria.

Si è posta inoltre l'attenzione sulla necessità di approfondire il loro assorbimento cutaneo dato l'ampio uso delle PFAS nella cosmetica (ciprie, fondotinta, creme solari) e nei prodotti per la cura della persona (disinfettanti per le mani, dispositivi di rimozione del trucco, prodotti per capelli) (Ragnarsdóttir et al, 2022).

È stato anche calcolato che le uniformi scolastiche utilizzate negli USA siano responsabili di un'esposizione potenziale di 1,03 ng/Kg di peso al giorno (Xia et al., 2022).

Possibile è infine la trasformazione in vivo da loro precursori (Poonthong et al. 2017)

Una recente revisione sulla contaminazione in ambiente domestico sottolinea che tutte le concentrazioni ematiche delle PFAS (in particolare le PFHxS) sono più elevate nei bambini rispetto agli adulti e ciò fa ipotizzare che specifici prodotti per l'infanzia (da meglio definire) possano contribuire all'inquinamento indoor (DeLuca et al, 2022).

Più in generale, l'esame a livello della letteratura internazionale sui pochi studi di biomonitoraggio in età evolutiva porta a concludere che, soprattutto nell'età prescolare, i livelli ematici di PFAS siano maggiori rispetto all'adulto come pure l'intake giornaliero [estimated daily intakes (EDIs)]. I motivi sono vari: da un lato una minore efficienza dei sistemi di barriera biologica e di quelli enzimatici di detossificazione, dall'altro il fatto che, rispetto al peso corporeo, i bambini hanno un consumo di cibo e una frequenza respiratoria maggiore degli adulti e che comportamenti abituali nella prima infanzia quali il gattonare sui pavimenti e portare spesso oggetti a contatto con la bocca facilitano l'ingresso nell'organismo.

Un maggior rischio di esposizione rispetto agli

adulti è caratteristico in particolare del periodo fetale e dei primi anni di vita. Durante la gravidanza è stata dimostrata la presenza delle PFAS nel sangue della madre in quasi tutte le gravide studiate (Woodruff et al. 2011), nel liquido amniotico, nel cordone ombelicale e nel neonato. Ciò dimostra che queste sostanze sono in grado di attraversare la barriera placentare con un'efficienza che è stata calcolata variare dal 30 al 79% (Ma et al., 2022).

Dopo la nascita la loro trasmissione dalla madre al neonato-lattante avviene attraverso il latte materno. La presenza in questo fondamentale alimento è nota da molti anni ed è stato calcolato che oltre il 90% del loro globale intake giornaliero avvenga attraverso questa via nel lattante di sei mesi (Haug et al., 2011).

Una recente review di ricerche condotte in varie nazioni ha dimostrato che, nel periodo 1996-2019, PFOS e PFOA sono meno presenti nel latte materno con una diminuzione rispettivamente del 37 e del 19%. Dal 2000 sono al contrario in aumento le sostanze a catena corta la cui frequenza raddoppia ogni 4 anni (Zheng et al., 2021).

Vi è inoltre una variabilità nelle concentrazioni riscontrate in differenti zone geografiche. In rapporto ai limiti consigliati dall'EFSA [intake settimanale tollerabile (TWI) e intake giornaliero tollerabile (TDI)] in una ricerca olandese è stato calcolato che l'assunzione di PFOA e PFOS possa arrivare ad essere oltre sette volte il TWI (van Beijsterveldt et al., 2022) mentre in un'esperienza coreana le concentrazioni delle due sostanze risultano inferiori al TDI (Lee et al., 2018).

Va infine approfondita la preliminare segnalazione che l'alimentazione con latte umano da donazione o dalla propria madre in bambini prematuri possa essere superiore all'expected daily intake (EDI) che l'EFSA ha calcolato per i lattanti (Aceti et al., 2021).

Le conoscenze in campo epidemiologico e tossicologico sono state la base per comprendere quali possano essere i rischi per la salute umana in particolare per quella infantile ((Rappazzo et al., 2017).

Non è facile arrivare a conclusioni consolidate per vari fattori metodologici che sono stati analiz-

zati e discussi al fine di meglio organizzare le nuove linee di ricerca (Fenton et al., 2021).

In particolare, vi è la necessità di nuove impostazioni degli studi che tengano conto:

- che nella “real life” il contatto non avviene con singole molecole ma con miscele di PFAS e con possibile co-presenza di altre sostanze chimiche (per esempio gli interferenti endocrini) che possono svolgere un’azione agonista o antagonista anche in considerazione che vari PFAS hanno un’azione di interferenza ormonale (Predieri et al. 2022)
- che solo studi longitudinali sono in grado di evidenziare i danni che si verificano nel tempo per l’accumulo di determinate sostanze nell’organismo e/o per la loro azione monotonica
- che utilizzino anche le varie omiche (Guo et al., 2022) (Kim et al., 2022) che possono aiutare sia a comprendere i meccanismi patogenetici sia ad individuare biomarkers più precisi per determinare il rischio tossico

Queste necessità risultano evidenti se confrontiamo, per esempio, gli studi in un settore di particolare importanza in età evolutiva quale quello del neuro sviluppo. Da un lato ritroviamo un’ampia serie di evidenze sperimentali che dimostrano la potenziale neurotossicità delle PFAS e dall’altro un’eterogeneità e una discordanza di risultati a livello di valutazione clinica (Fenton et al., 2021) che non permettono una conclusione definitiva ma che non dobbiamo ignorare per i dubbi che lasciano dietro di sé.

Tenendo conto dei limiti metodologici accennati le conclusioni di una delle più recenti revisioni critiche delle ormai numerose esperienze pubblicate sono riportate nella tabella 2 (National Academies 2022).

In età evolutiva l’attenzione viene posta su tre conseguenze a livello clinico di particolare importanza per l’età evolutiva:

- 1) la risposta vaccinale appare ridotta dopo la somministrazione di diversi tipi di vaccini e in particolare di quelli per tetano e difterite. Vanno però meglio chiariti sia i meccanismi biologici alla base della disregolazione immunitaria (Zhang et al., 2022) sia l’azione delle più moderne sostanze a catena corta di cui si conosce ancora molto poco sia se vi sia un reale aumento delle infezioni conseguenti ad una minore copertura vaccinale come suggerito dalla segnalazione di una maggiore frequenza di episodi diarroici nel primo anno di vita (Wang et al., 2022)
- 2) L’esposizione alle PFAS è generalmente associata a livelli ematici più elevati di LDL (lipoproteine a bassa densità) e TG (Trigliceridi) con teorico maggior rischio di aterosclerosi.

A tale conseguenza si può giungere attraverso vari ed indipendenti meccanismi: 1) attivazione del recettore PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor alpha) con conseguente alterazione di varie vie metaboliche che regolano la sintesi del colesterolo 2) diminuita attività dell’enzima cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) con conseguente ridotta conversione di colesterolo in acidi biliari e suo aumento in circolazione 3) alterazione del trasporto degli acidi grassi tramite legame con specifiche proteine di trasporto 4) interferenza con i meccanismi di ossidazione degli acidi grassi a livello mitocondriale con successiva tendenza alla steatosi epatica 5) induzione della differenziazione degli adipociti che interferiscono poi sull’omeostasi lipidica (Ho et al., 2022).

- 3) L’esposizione alle PFAS durante la gravidanza può incidere sul normale sviluppo fetale come dimostrato da un basso peso alla nascita. E’ noto che la diminuzione del peso neonatale, sia in assoluto sia rapportata all’età gestazionale, è un indice predittivo di rischi perinatali e di rischi per malattie che si sviluppano a lunga distanza dalla

nascita (malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, diabete di tipo 2) secondo la teoria del developmental origins of health and disease (Chang et al., 2022).

Spunti interessanti per future ricerche riguardano anche il tempo della pubertà e l'obesità.

Livelli elevati delle PFAS durante la parte media della prepubertà sono stati correlati ad un ritardo nella comparsa del menarca mentre non sono risultate interferenze sullo sviluppo puberale maschile (Carwile et al., 2021). Ne deriva la necessità di meglio definire l'azione che le PFAS possono svolgere a livello endocrino e in particolare su estrogeni ed androgeni.

La possibilità di associazioni sesso-specifiche emerge anche dalla segnalazione che l'esposizione alle PFAS durante la gravidanza è correlata ad un aumento di vari indici di obesità (Body Mass Index (BMI), massa grassa, circonferenza vita, rapporto circonferenza vita/altezza nelle sole femmine all'età di sette anni (Zhang et al. 2022).

Dall'insieme dei risultati sin qui sinteticamente

riassunti si possono trarre alcune considerazioni per lo sviluppo futuro delle nostre conoscenze e per i compiti che siamo chiamati ad assolvere per prevenire e/o mitigare i possibili danni tossici:

E' auspicabile che a livello internazionale le istituzioni preposte sviluppino raccomandazioni condivise sui limiti di utilizzazione delle PFAS e in particolare su quelle di più recente utilizzazione. È raccomandabile organizzare linee di ricerca omogenee (condivise da team polispecialisti e finanziate da strutture pubbliche) che rendano possibile la comparazione dei risultati, che tengano presente limiti metodologici emersi dalle passate esperienze e che comprendano indicazioni del contesto ambientale in cui vivono e sono vissuti i soggetti in studio. Studi di interesse prioritario, organizzati in linea longitudinale, dovrebbero essere incentivati nel periodo dei primi 1000 giorni di vita che appare sempre più critico per i rischi di salute che si manifestano in età adulta. E' fondamentale infine che la cultura ambientale entri a far parte integrante della formazione pre e post-laurea del personale sanitario che ha l'obbligo di informare ed educare i

Tabella 2 – Giudizio sulla evidenza (sufficiente o limitata) espresso dalla commissione dopo revisione delle review della Letteratura e delle più recenti indagini epidemiologiche

	SUFFICIENTE		LIMITATA/SUGGESTIVA	
	Adulti	Bambini	Adulti	Bambini
Ridotta risposta Anticorpale	x	x		
Dislipidemia	x	x		
Alterata crescita Fetale		x		
Aumentato rischio cancro renale	x			
Alterazione enzimi epatici			x	x
Aumentato rischio di cancro mammella			x	
Aumentato rischio di ipertensione in gravidanza			x	
Aumentato rischio di cancro al testicolo			x	
Aumentato rischio di tireopatie			x	
Aumentato rischio di colite ulcerosa			x	

propri pazienti in particolare durante i periodi biologicamente più critici (Bernasconi et al. 2021).

## Bibliografia

- Aceti A, Barbarossa A, Gazzotti T, Zironi E, Pagliuca G, Vitali F, Beghetti I, Corvaglia L. Exposure to perfluoroalkyl substances through human milk in preterm infants. *Eur J Pediatr.* (2021) 180, 3047-3051.
- Bernasconi S, Levy C, Cohen R, Giardino I, Pettoello-Mantovani M, Somekh E. Climate Change and Environmental Pollution Induced Risks on Children's Health: Are Pediatricians Prepared to Meet the Challenge? *J Pediatr.* (2021) 238:346-347
- Carwile JL, Seshasayee SM, Aris IM, Rifas-Shiman SL, Claus Henn B, Calafat AM, Sagiv SK, Oken E, Fleisch AF. Prospective associations of mid-childhood plasma per- and polyfluoroalkyl substances and pubertal timing. *Environ Int.* (2021) 156,106729
- Chang CJ, Barr DB, Ryan PB, Panuwet P, Smarr MM, Liu K, Kannan K, Yakimavets V, Tan Y, Ly V, Marsit CJ, Jones DP, Corwin EJ, Dunlop AL, Liang D. Per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure, maternal metabolomic perturbation, and fetal growth in African American women: A meet-in-the-middle approach. *Environ Int.* (2022) 158,106964.
- DeLuca NM, Minucci JM, Mullikin A, Slover R, Cohen Hubal EA. Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A systematic review. (2022) *Environ Int.*162:107149
- Duffek A, Conrad A, Kolossa-Gehring M, Lange R, Rucic E, Schulte C, Wellnitz J. (2020) Per- and polyfluoroalkyl substances in blood plasma - Results of the German Environmental Survey for children and adolescents 2014-2017 (GerES V). *Int J Hyg Environ Health.* 228-113549.
- Evich MG, Davis MJB, McCord JP, Acrey B, Awkerman JA, Knappe DRU, Lindstrom AB, Speth TF, Tebes-Stevens C, Strynar MJ, Wang Z, Weber EJ, Henderson WM, Washington JW. Per- and polyfluoroalkyl substances in the environment. *Science.* (2022) 375(6580):eabg9065
- Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, DeWitt JC, Lau C, Ng C, Smith JS, Roberts SM. Per- and Polyfluoroalkyl Substance Toxicity and Human Health Review: Current State of Knowledge and Strategies for Informing Future Research. *Environ Toxicol Chem.* (2021)40, 606-630.
- Gluge, J.; Scheringer, M.; Cousins, I. T.; DeWitt, J. C.; Goldenman, G.; Herzke, D.; Lohmann, R.; Ng, C. A.; Trier, X.; Wang, Z. An overview of the uses of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ. Sci. Process Impacts* (2020) 22,2345-2373.
- Gomis MI, Vestergren R, Borg D, Cousins IT Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives. *Environment International* (2018) 113,1-9.
- Guo P, Furnary T, Vasiliou V, Yan Q, Nyhan K, Jones DP, Johnson CH, Liew Z. Non-targeted metabolomics and associations with per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in humans: A scoping review. *Environ Int.* (2022) 162,107159
- Haug, L. S.; Huber, S.; Becher, G.; Thomsen, C. (2011) Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds - Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environ.Int.* 37, 687-693.
- Ho SH, Soh SXH, Wang MX, Ong J, Seah A, Wong Y, Fang Z, Sim S, Lim JT. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in the blood: A systematic review of epidemiological studies. *Sci Total Environ.* (2022) 850,158036
- Kim S, Hollinger H, Radke EG. 'Omics in environmental epidemiological studies of chemical exposures: A systematic evidence map. *Environ Int.* (2022) 164,107243.
- Ledda, C., La Torre, G., Cinà, D., Paravizzini, G., Vitale, E., Pavone, P., Iavicoli, I., Rapisarda, V., (2018) Serum concentrations of perfluorinated compounds among children living in Sicily

- (Italy). *Toxicol. Lett.* 298, 186–193
- Lee S, Kim S, Park J, Kim HJ, Choi G, Choi S, Kim S, Kim SY, Kim S, Choi K, Moon HB. Perfluoroalkyl substances (PFASs) in breast milk from Korea: Time-course trends, influencing factors, and infant exposure. *Sci Total Environ.* (2018) 612:286-292.
- Li, Y., Fletcher, T., Mucs, D., Scott, K., Lindh, C.H., Tallving, P., et al., (2018). Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup. Environ. Med.* 75, 46–51
- Ma D, Lu Y, Liang Y, Ruan T, Li J, Zhao C, Wang Y, Jiang G. A Critical Review on Transplacental Transfer of Per- and Polyfluoroalkyl Substances: Prenatal Exposure Levels, Characteristics, and Mechanisms. *Environ Sci Technol.* (2022) 56, 6014–6026.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up.* Washington, DC: The National Academies Press (2022).
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Co-operation on Existing Chemicals: Hazard Assessment of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and its Salts.* In Environmental Directorate, Pesticides, and Biotechnology; OECD:Paris, France, 2002.
- Panieri E, Baralic K, Djukic-Cosic D, Buha Djordjevic A, Saso L. PFAS Molecules: A Major Concern for the Human Health and the Environment.(2022) *Toxics*.102):44.
- Poothong, S., Thomsen, C., Padilla-Sanchez, J.A., Papadopoulou, E., Haug, L.S., 2017. Distribution of novel and well-known poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in human serum, plasma, and whole blood. *Environ. Sci. Technol.* 51,13388–13396.
- Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, Street ME. Endocrine Disrupting Chemicals' Effects in Children: What We Know and What We Need to Learn? *Int J Mol Sci.* (2022) 23,11899.
- Ragnarsdóttir O, Abdallah MA, Harrad S. Dermal uptake: An important pathway of human exposure to perfluoroalkyl substances? (2022) *Environ Pollut.* 307:119478
- Rappazzo KM, Coffman E, Hines EP. Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *Int J Environ Res Public Health.* (2017) 14,691.
- Seo, S. H., Son, M. H., Choi, S. D., Lee, D. H., and Chang, Y. S. (2018). Influence of Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFASs) on the Korean General Population: 10-year Trend and Health Effects. *Environ. Int.* 113, 149–161
- Sunderland, E. M., Hu, X. C., Dassuncao, C., Tokranov, A. K., Wagner, C. C., and Allen, J. G. (2019). A Review of the Pathways of Human Exposure to Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) and Present Understanding of Health Effects. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 29, 131–147.
- van Beijsterveldt IALP, van Zelst BD, van den Berg SAA, de Fluiter KS, van der Steen M, Hokken-Koelega ACS. Longitudinal poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) levels in Dutch infants.(2022) *Environ Int.* 160:107068.
- Wang Z, DeWitt JC, Higgins CP, Cousins IT A Never-Ending Story of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs)? *Environmental Science & Technology* (2017) 5, 2508–2518.
- Wang Y, Chang W, Wang L, Zhang Y, Zhang Y, Wang M, Wang Y, Li P. A review of sources, multimedia distribution and health risks of novel fluorinated alternatives. *Ecotoxicol Environ Saf.* (2019)182,109402
- Wang Z, Shi R, Ding G, Yao Q, Pan C, Gao Y, Tian Y. Association between maternal serum concentration of perfluoroalkyl substances (PFASs) at delivery and acute infectious diseases in infancy. *Chemosphere.* (2022) 289,133235.
- Woodruff, T.J., Zota, A.R., Schwartz, J.M., (2011). Environmental chemicals in pregnant women in the United States: NHANES 2003-2004. *Environ. Health Perspect.* 119,878–885.
- Xia C, Diamond ML, Peaslee GF, Peng H, Blum A, Wang Z, Shalin A, Whitehead HD, Green M, Schwartz-Narbonne H, Yang D, Venier M.

- Per- and Polyfluoroalkyl Substances in North American School Uniforms. *Environ Sci Technol.* (2022) 56,13845-13857
- Zhang X, Xue L, Deji Z, Wang X, Liu P, Lu J, Zhou R, Huang Z. Effects of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on vaccine antibodies: A systematic review and meta-analysis based on epidemiological studies. *Environ Pollut.* (2022) 306,119442
- Zhang S, Lei X, Zhang Y, Shi R, Zhang Q, Gao Y, Yuan T, Li J, Tian Y. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and childhood adiposity at 7 years of age. *Chemosphere.* (2022) 307,13607.
- Zheng G, Schreder E, Dempsey JC, Uding N, Chu V, Andres G, Sathyanarayana S, Salamova A. Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Breast Milk: Concerning Trends for Current-Use PFAS. *Environ Sci Technol.* (2021) 55, 7510-7520.
- Es: M. ROSSI, E. GREEN, *Thoughts on something*, Science editions, Oxford 2020.
- Es: M. ROSSI, E. GREEN, *Thoughts on something* in «Scientific quarterly», 23 (3), 2020, pp. 200-215.