

Dalla Nanoparticella all'Uomo: esposizione e marker sistemici di infiammazione e stress ossidativo.

T. Coccini

Unità di Tossicologia, Laboratorio di Tossicologia Clinica e Sperimentale, Centro Antiveneni di Pavia - Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCCS Fondazione Maugeri, Istituto Scientifico di Pavia

Su scala nanometrica la materia presenta proprietà sorprendenti che l'industria mondiale sta già sfruttando in migliaia di applicazioni. L'uso sempre più diffuso di nanomateriali (NM) impone un'attività di ricerca tossicologica volta all'identificazione dei potenziali rischi per la salute umana associati alla produzione e al loro impiego. Il crescente utilizzo di NM crea ampi scenari di esposizione sia a livello ambientale sia occupazionale i cui interrogativi in relazione al possibile impatto sulla salute sottolineano la necessità di implementare le conoscenze riguardo ai potenziali effetti biologici (a livello cellulare-molecolare e di tossicità organo-apparato).

Studi sperimentali attualmente disponibili (*in vitro* ed *in vivo* su modelli animali) hanno evidenziato effetti citotossici e genotossico-ossidativi oltre che infiammatori, che potrebbero essere implicati nell'instaurarsi di successivi processi di cancerogenesi. Gli effetti dei NM sono influenzati dalle loro peculiari caratteristiche chimico-fisiche che ne determinano reattività, stato di aggregazione e interazioni bio-fisico-chimiche nell'interfaccia bio-nano, rendendoli sostanzialmente differenti dalle loro forme *bulk*, e rendendo quindi complesso lo studio degli effetti e meccanismi d'azione. Evidenze sperimentali supportano la capacità dei NM di passare, dai siti principali di assorbimento (e.g. cute, polmone, mucosa nasale) al circolo sistemico e, per traslocazione, raggiungere organi secondari.

Recenti studi epidemiologici sembrerebbero dimostrare potenziali effetti tossici dei NM a carico dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e nervoso, oltre che del sistema immunitario. In mancanza di dati epidemiologici che accertino in maniera inequivocabile l'esistenza di un legame fra insorgenza di una patologia ed esposizione ad una specifica categoria di NM, una strategia efficace, volta a prevenire i sopraelencati possibili effetti avversi, è quella di identificare precocemente gli eventi biologici associati all'esposizione a NM, ed utilizzare tali informazioni per individuare e validare nuovi *biomarker* d'effetto precoci, predittivi, e affidabili, in matrici biologiche facilmente accessibili e quindi misurabili in modo non-invasivo anche nell'uomo. Il ruolo di questi biomarcatori nell'indagare gli effetti dei NM sulla salute è quello di creare un *link* fra insorgenza della patologia a livello clinico ed esposizione, fornendo indicatori meccanicistici a livello biochimico e molecolare, associati a effetti avversi precoci.

In quest'ottica, considerate le attuali incertezze regolatorie in materia di *safety assessment* dei NM e la scarsa affidabilità dei metodi tossicologici tradizionali applicati a questo settore, è emersa l'esigenza di sviluppare una strategia specifica di screening per l'identificazione della pericolosità/sicurezza dei NM con nuovi metodi e criteri di indagine. Linee guida regolatorie nazionali ed internazionali raccomandano l'uso di un approccio *multi-step* per lo studio dei NM, costituito da un primo set di studi *in vitro*, seguito da un successivo studio mirato *in vivo*.

Saranno presentati esempi di applicazione di questo approccio, volto alla caratterizzazione tossicologica *in vitro* ed *in vivo* (ratto) di alcuni NM modello (e.g. SiNP-Cd, AgNP, TiO₂NP) d'interesse ambientale e occupazionale, e diretto in particolare all'identificazione di marcatori di danno/effetto, scelti fra le molecole maggiormente coinvolte nei *pathways* alterati dai NM (i.e. infiammazione e stress ossidativo). In un ulteriore momento d'indagine, come esempio di medicina traslazionale e in accordo con recenti dati di letteratura, questi biomarcatori troveranno applicazione ed opportuna valutazione in casistiche di soggetti affetti da patologie polmonari (e.g. BPCO) e cardiovascolari a seguito di esposizione a particolato in differenti condizioni ambientali ed occupazionali, anche in relazione ai mutamenti stagionali.