

Il 'mode of action' in tossicologia genetica

S. Cinelli

Research Toxicology Centre S.p.A., Pomezia, Roma

Le informazioni relative alla genotossicità di un agente chimico sono fondamentali nella valutazione del rischio considerando che molto spesso le opinioni riguardo alla sicurezza di nuovi prodotti devono essere espresse in assenza di dati di cancerogenesi. Il tipo e la qualità dell'evidenza sperimentale disponibile e la valutazione del possibile 'mode of action' di una sostanza rappresentano i principali argomenti per determinarne il 'level of concern' per l'uomo. Un approccio progressivo nella sperimentazione con saggi multipli ha come obiettivo la verifica della potenziale mutagenicità *in vitro* e, in caso di risultati positivi, la selezione di ulteriori studi di approfondimento. Questa deve basarsi su un'analisi approfondita dei dati esistenti e su una corretta interpretazione dei risultati a disposizione considerando eventuali fattori confondenti, possibili effetti metabolici non rilevanti per l'uomo e la potenziale presenza di impurezze genotossiche. Un valido approccio nel selezionare gli studi di follow-up, deve anche tener conto del possibile 'mode of action' e non può prescindere dalla distinzione tra meccanismi diretti di interazione con il DNA e meccanismi indiretti.

Saranno illustrate esperienze specifiche e descritti approcci di diverso tipo applicati durante la sperimentazione non-clinica di sostanze chimiche e farmaceutiche, sottolineando l'importanza dell'esperienza nell'interpretazione e valutazione dei risultati per ottimizzare le possibili strategie di saggio.