

Integrazione di test di neurotossicità in vitro con modellizzazione tossicocinetica in silico: studio dei glicoleteri

E. Reale

Institut de Santé au Travail (IST), Lausanne, Switzerland

Introduzione:

I glicoleteri (GE) sono solventi organici ampiamente utilizzati in vari settori professionali. Tra di essi, l'etilene glicol metil etere (EGME) è l'unico GE ad essere riconosciuto per i suoi effetti di depressione del sistema nervoso centrale (SNC) nell'uomo, con fenomeni di tolleranza tipici dei solventi organici. Per altri GE, sintomi di depressione del SNC sono stati osservati principalmente in animali da laboratorio, ma i dati non sono sufficienti ad arrivare a delle conclusioni per l'uomo. La nostra ipotesi è che i glicoleteri possano essere neurotossici per l'uomo a concentrazioni spesso misurate nell'aria di ambienti di lavoro.

Metodo:

Attraverso studi in vitro su un modello 3D di cervello di ratto, abbiamo ottenuto la concentrazione senza effetto avverso osservabile (acronimo in inglese: NOAEC) per la tossicità neuronale di tre GE: il propilene glicol metil etere (PGME), il propilene glicol butil etere (PGBE) e l'EGME, come controllo positivo. Inoltre, lo sviluppo di un modello matematico tossicocinetico su base fisiologica (acronimo in inglese, PBK o PBTK) per il PGME ci ha permesso di calcolare la concentrazione di PGME nell'aria necessaria a produrre concentrazioni cerebrali pari alla NOAEC.

Risultati e conclusioni:

La NOAEC più bassa è stata osservata per il PGBE, che dunque risulta essere potenzialmente tossico per il cervello umano; il PGME è probabilmente non neurotossico a concentrazioni pari al valore limite di esposizione professionale vigente; infine, l'EGME non ha avuto effetti neurotossici a nessuna delle concentrazioni studiate. Ciò potrebbe suggerire che il suo metabolita principale, l'acido metossiacetico, conosciuto per la sua tossicità sullo sviluppo embrionale e sulla riproduzione, potrebbe essere responsabile anche della nota neurotossicità dell'EGME.