



## LINEA 5

Valutazione degli effetti tossicologici dell'aria  
prelevata in prossimità degli impianti di  
incenerimento

Responsabile: A. Colacci

28 maggio 2007



## Obiettivi intermedi

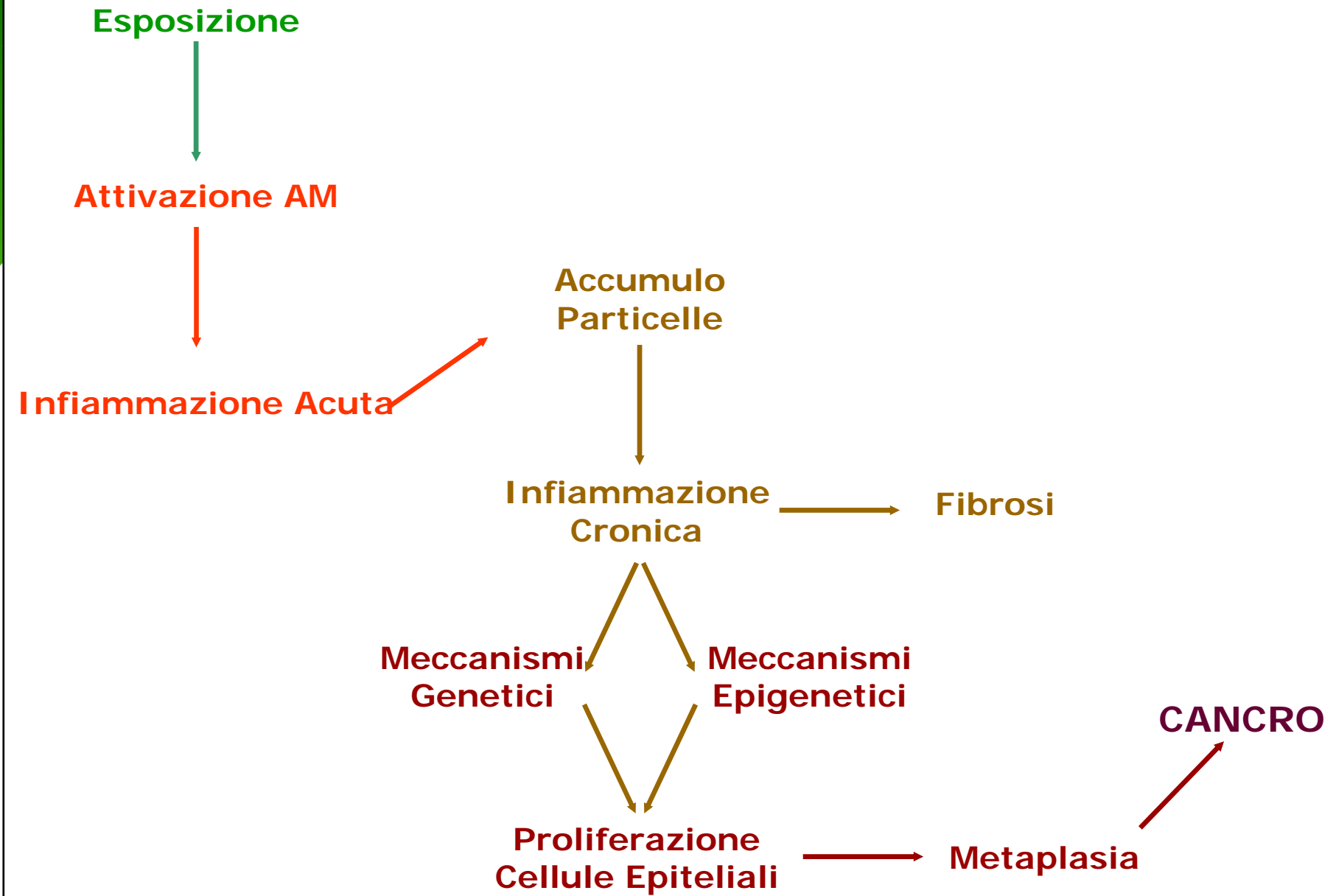
- Analizzare il profilo tossicologico di campioni d'aria prelevati in aree circostanti l'inceneritore a confronto con campioni d'aria non interessati dall'impianto
- Individuare i meccanismi d'azione
- Identificare marcatori specifici dell'esposizione

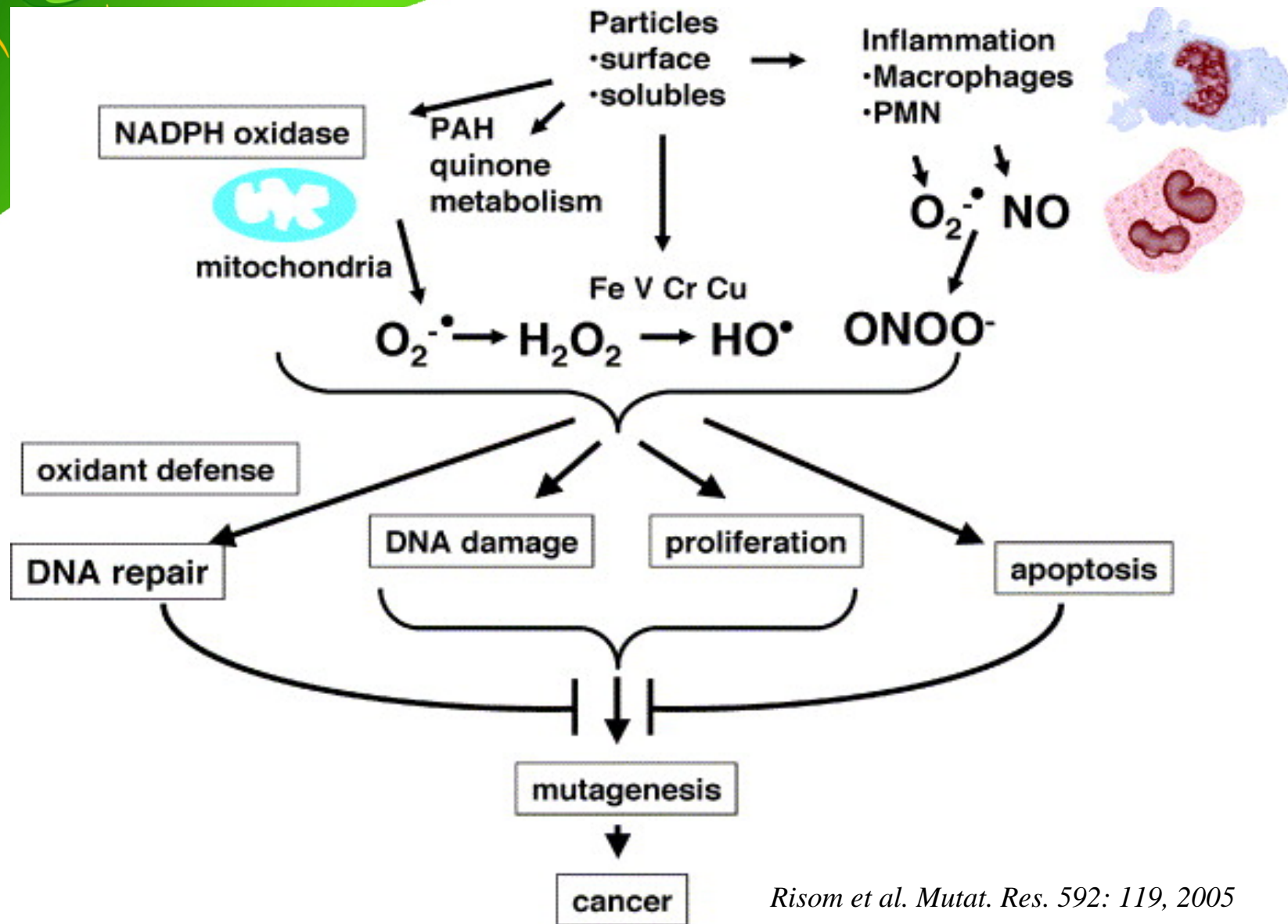
28 maggio 2007



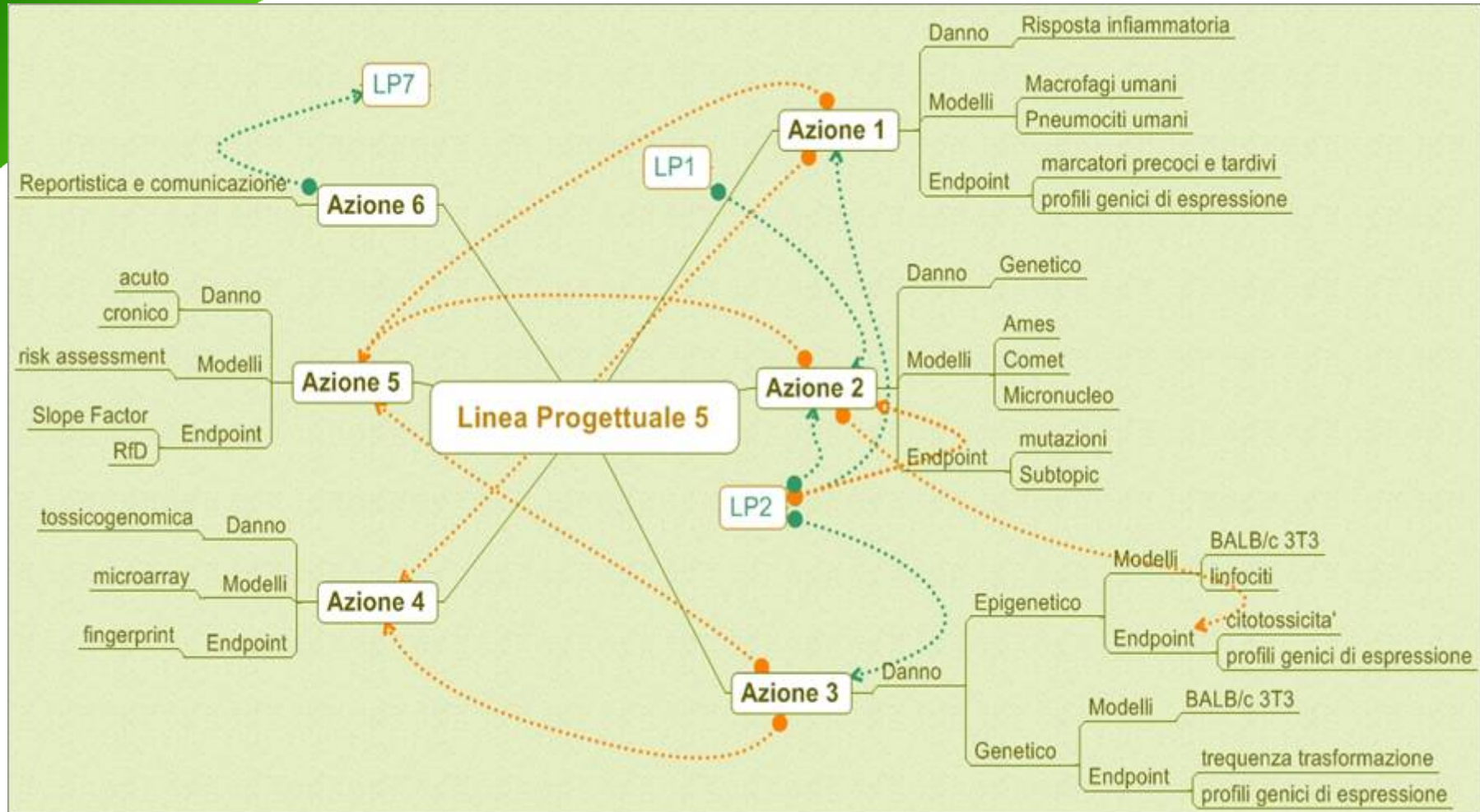
## Obiettivo finale

- Predizione del rischio da esposizione a impianti attualmente in funzione

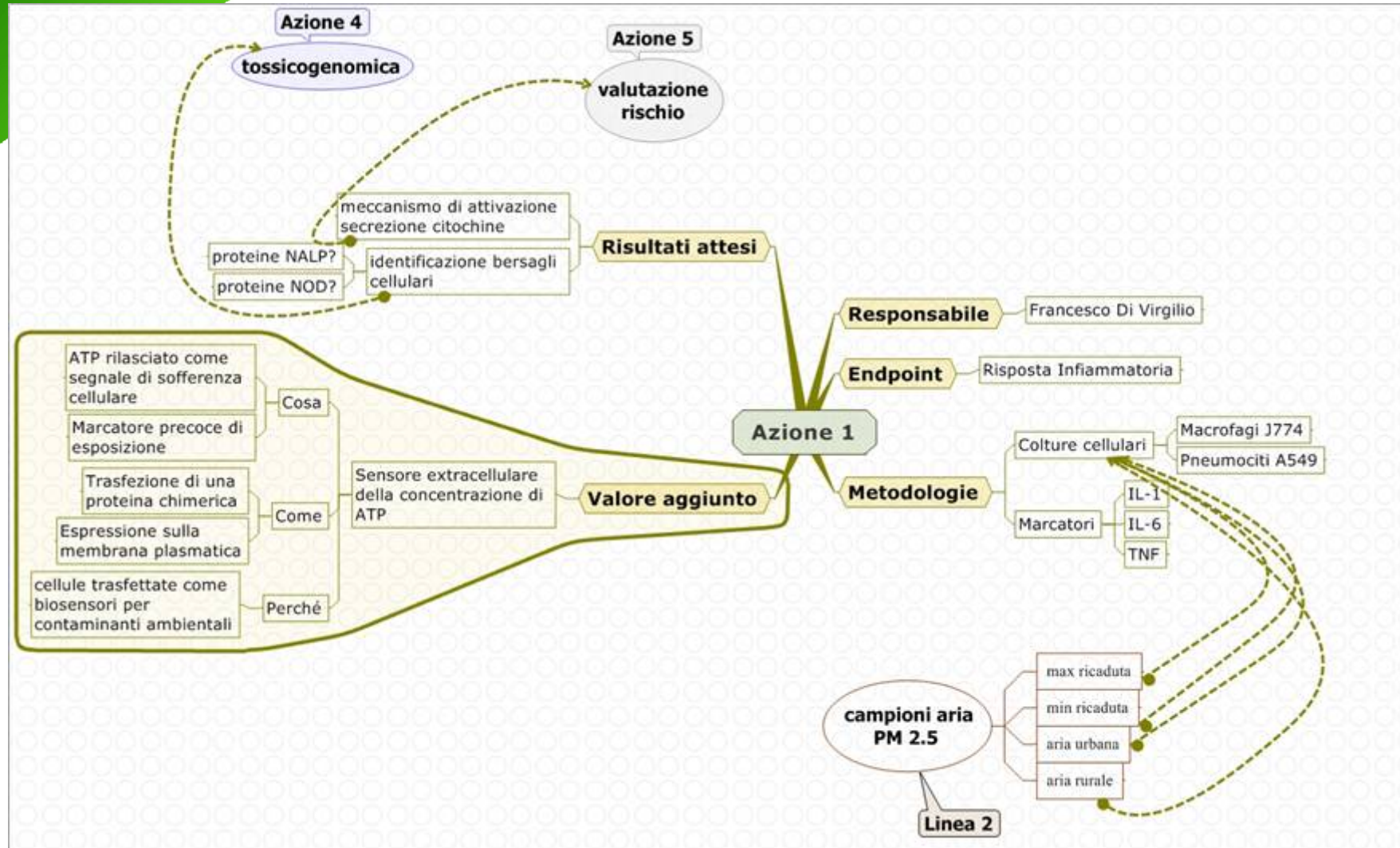




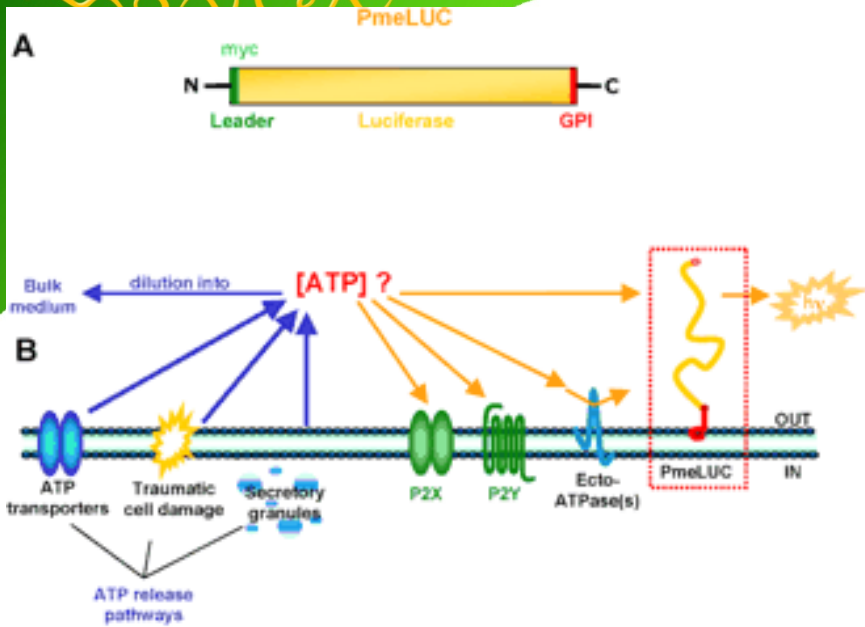
Risom et al. Mutat. Res. 592: 119, 2005



# Azione 1



28 maggio 2007

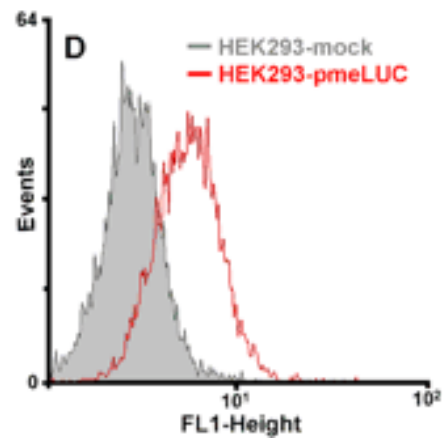
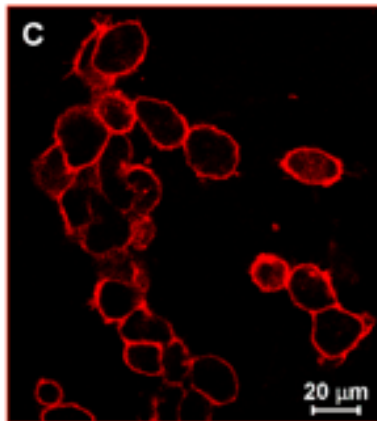


Molecular Biology of the Cell  
Vol. 16, 3659–3665, August 2005

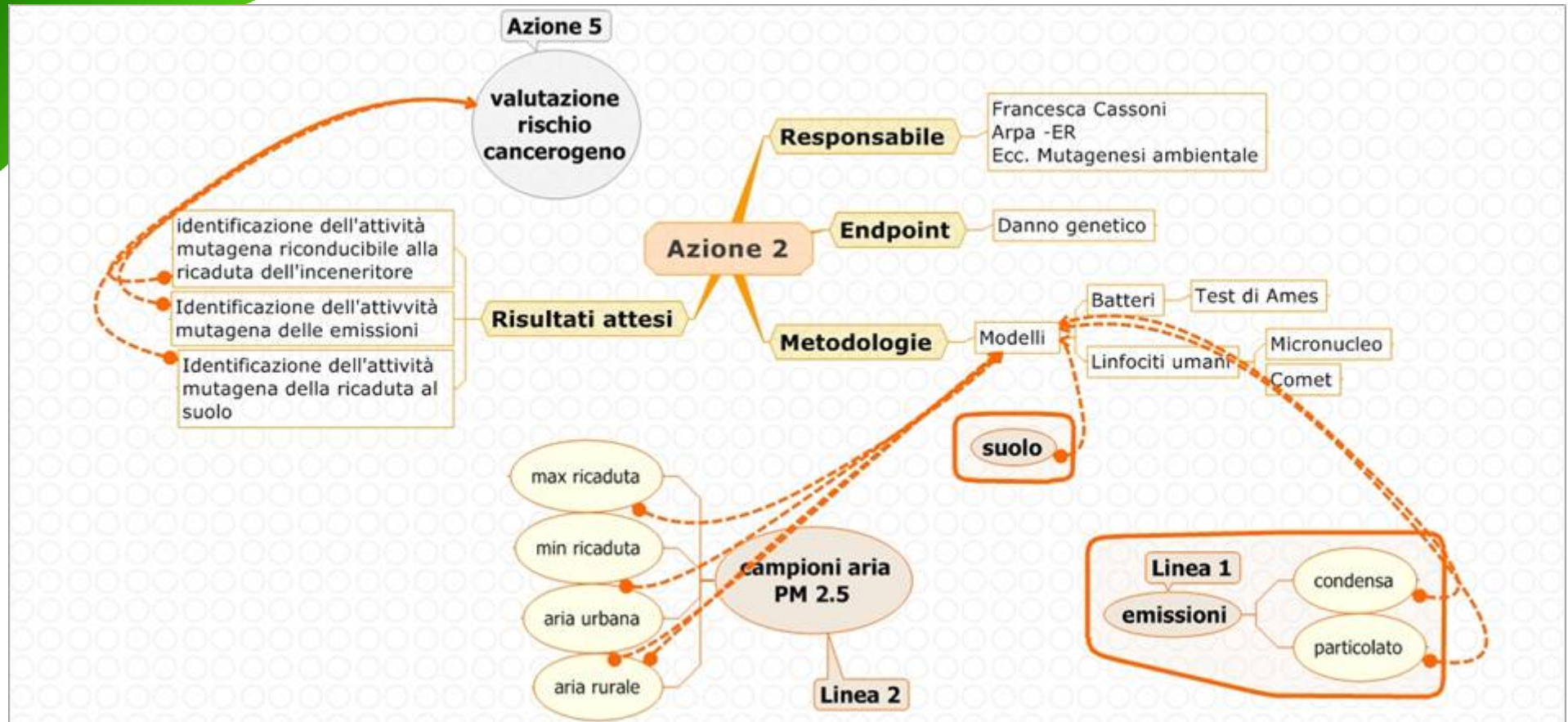
## A Novel Recombinant Plasma Membrane-targeted Luciferase Reveals a New Pathway for ATP Secretion

Patrizia Pellegatti, Simonetta Falzoni, Paolo Pinton, Rosario Rizzuto, and Francesco Di Virgilio

Department of Experimental and Diagnostic Medicine, Section of General Pathology and Interdisciplinary Center for the Study of Inflammation, University of Ferrara, Ferrara 44100, Italy



# Azione 2



28 maggio 2007



## Azione 2: test di Ames



Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Science of the Total Environment 324 (2004) 79N90

**Science of the  
Total Environment**

An International Journal for Scientific Research into the  
Environment and its Relationship with Humankind

[www.elsevier.com/locate/scitotenv](http://www.elsevier.com/locate/scitotenv)

### The Salmonella mutagenicity of urban airborne particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) from eight sites of the Emilia-Romagna regional monitoring network (Italy)

Francesca Cassoni<sup>a</sup>, Clara Bocchi<sup>a,\*</sup>, Anna Martino<sup>b</sup>, Giancarlo Pinto<sup>a</sup>, Federica Fontana<sup>a</sup>, Annamaria Buschini<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Arpa Emilia-Romagna, Sezione Provinciale di Parma, via Spalato 4, 43100 Parma, Italy

<sup>b</sup>Dipartimento di Genetica Antropologia Evoluzione, Università di Parma, Parco Area delle Scienze, 11/A, 43100 Parma, Italy

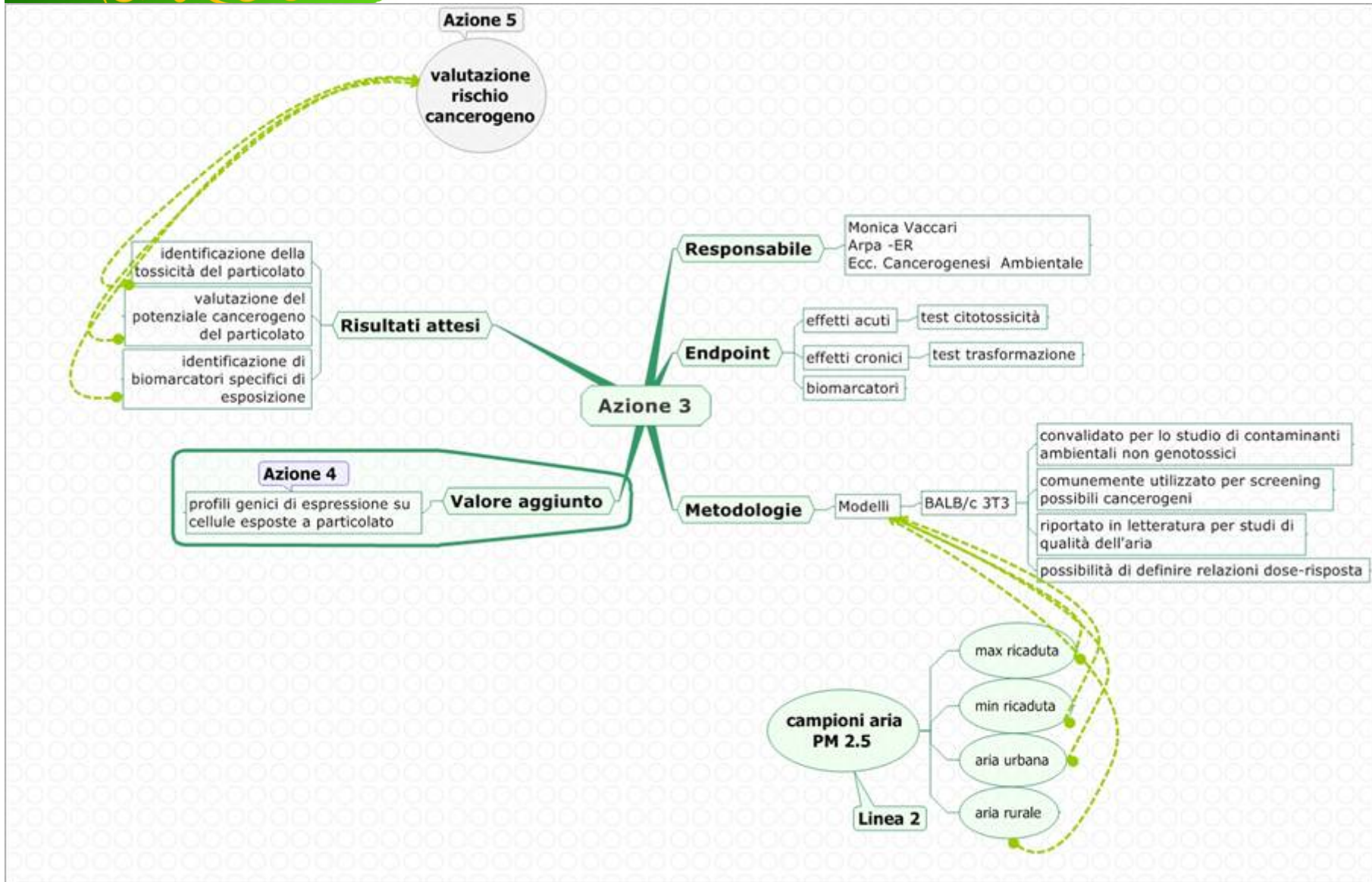
Received 28 June 2003; accepted 31 October 2003

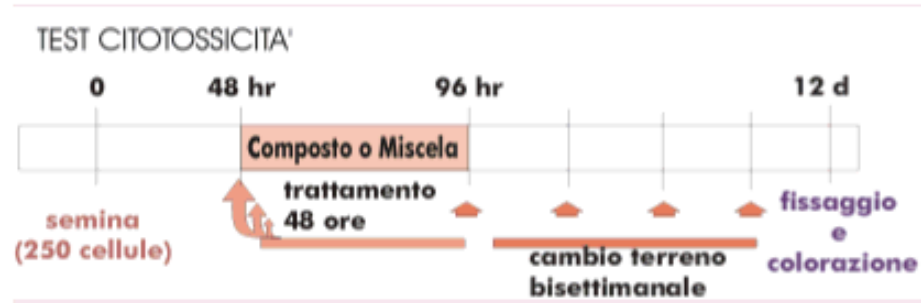


## Azione 2: test di genotossicità'

- **COMET**
  - Diventato popolare negli anni '90
  - Probabilmente uno dei test più usati per valutare la genotossicità
    - 3117 lavori recensiti in PubMed
- **Micronucleo**
  - Considerato uno dei test più affidabili per valutare la genotossicità
  - Rete internazionale di convalidazione per esposizioni ambientali e occupazionali

# Azione 3





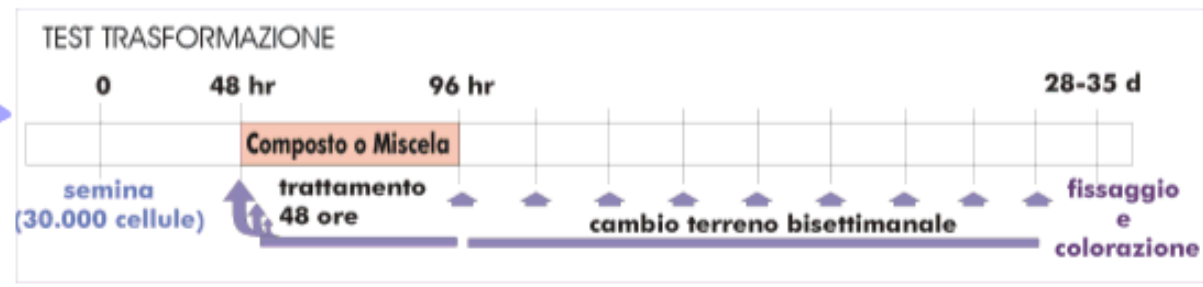
**Tossicità**

Endpoint misurato: Riduzione dell'efficienza clonale (numero colonie)  
 Razionale: Misura l'effetto tossico della miscela (effetto a breve termine)

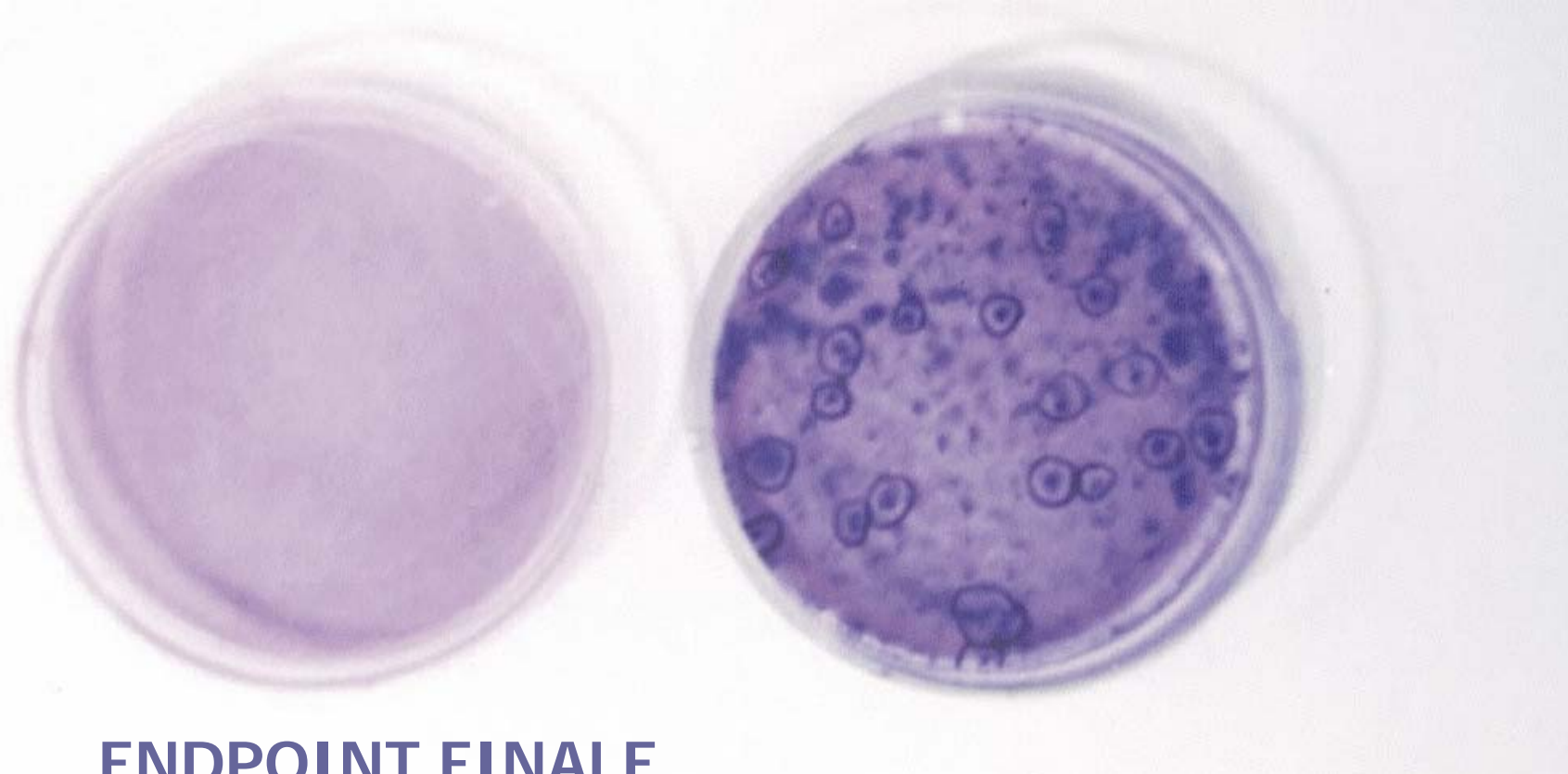
**Metodi**

**Trasformazione**

Endpoint misurato: Incremento trasformazione (numero foci maligni)  
 Razionale: Misura la potenziale cancerogenicità della miscela (effetto a lungo termine)



28 maggio 2007



**ENDPOINT FINALE**

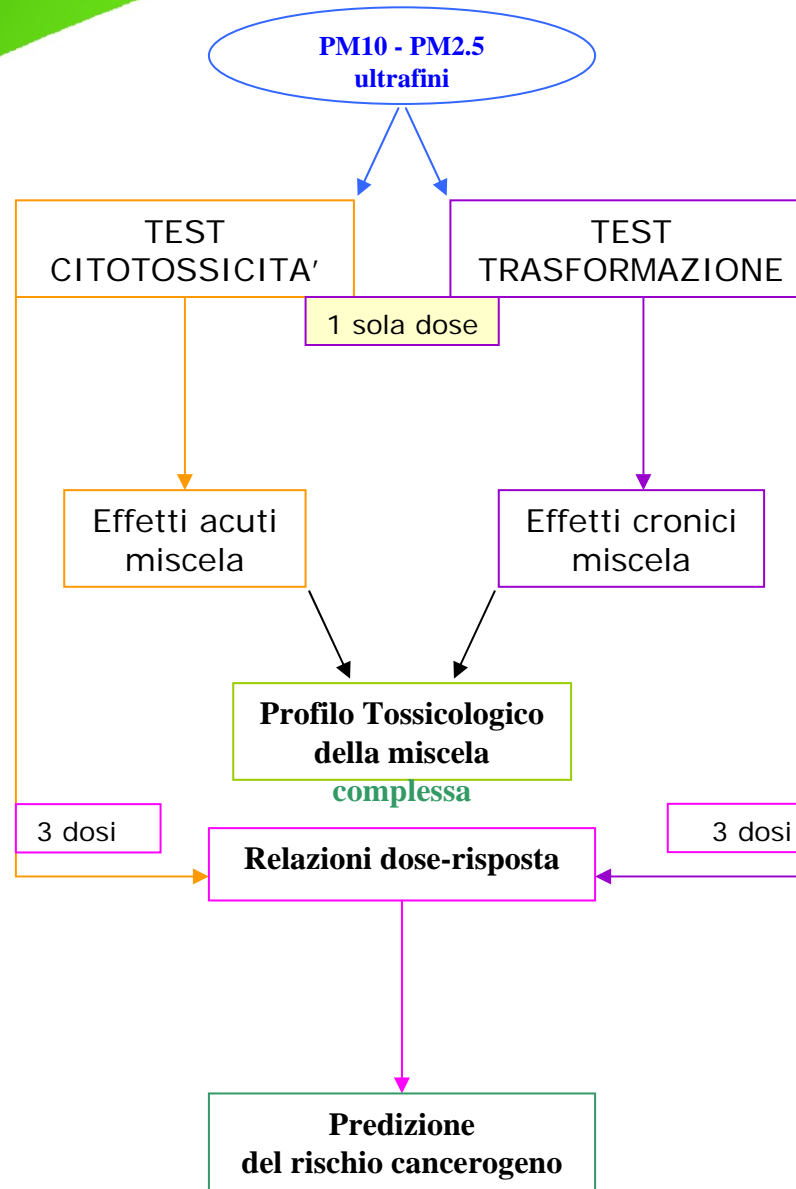
**FREQUENZA DI  
TRASFORMAZIONE (TF)  
numero foci/ efficienza clonale**

## Azione 3: Modello BALB/c 3T3

- **Il test di trasformazione BALB/c 3T3**

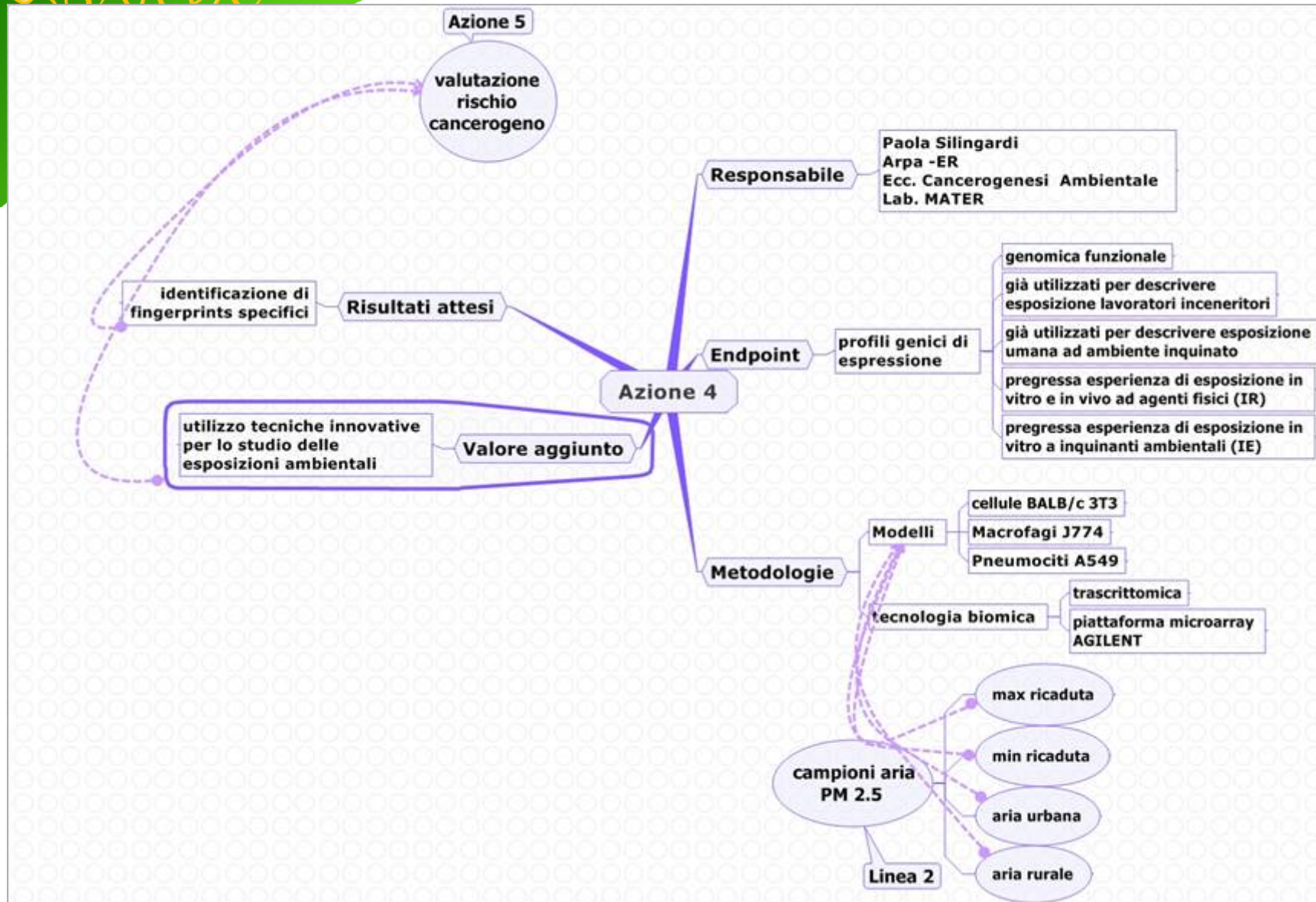
- Ripercorre le tappe del processo multifasico tumorale
- E' utilizzato da molti anni come test di screening per agenti cancerogeni
- E' ritenuto un ottimo test per discriminare tra agenti genotossici e non genotossici
- Ha buone capacità predittive, alta sensibilità e specificità per la valutazione di composti citotossici e non citotossici

28 maggio 2007





# Azione 4



28 maggio 2007

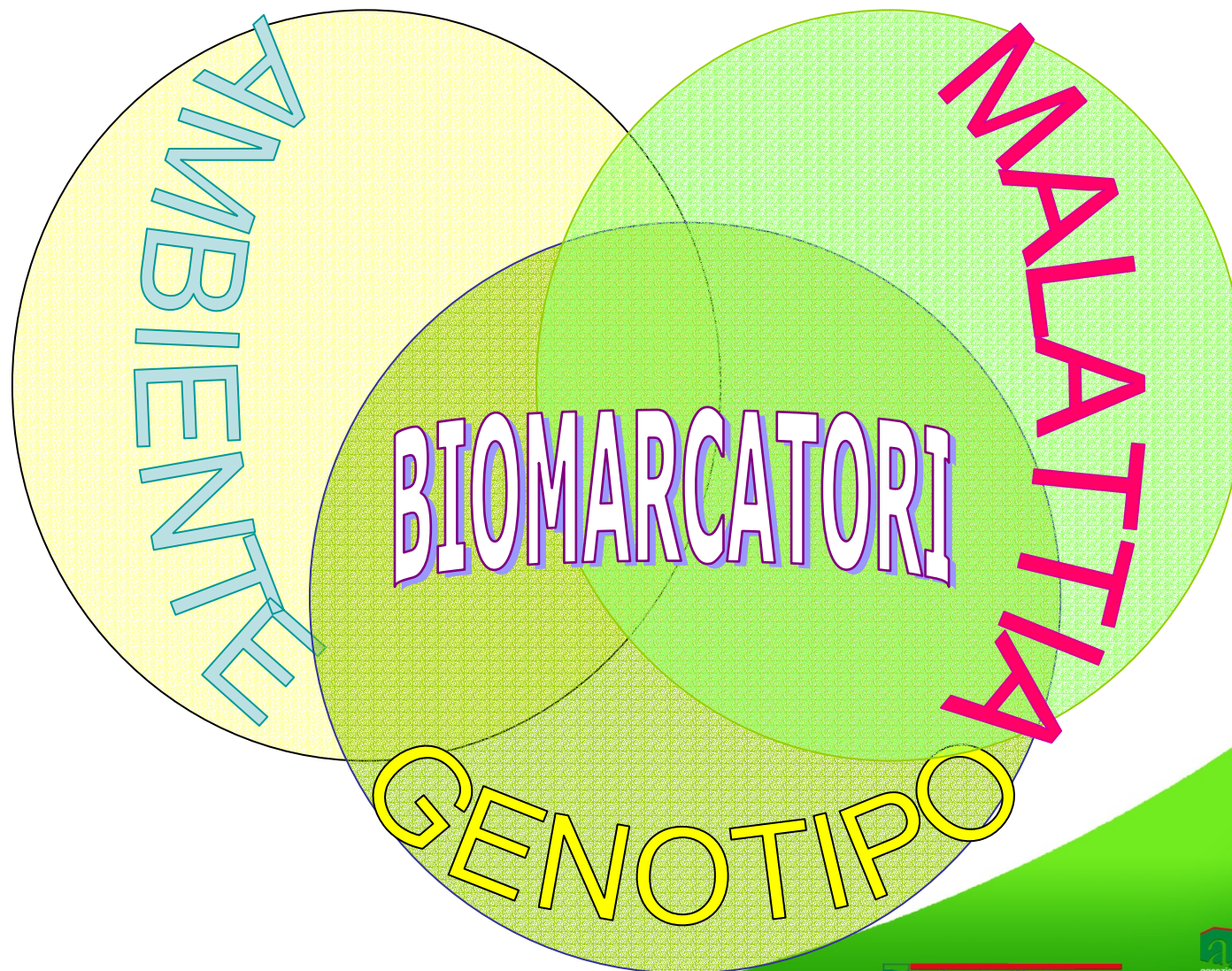


## Azione 4: l'era post-genomica

- Genetica
- Tossicologia
- Farmacologia
- Scienza della Nutrizione

- Genomica
- Tossicogenomica
- Farmacogenomica
- Nutrigenomica

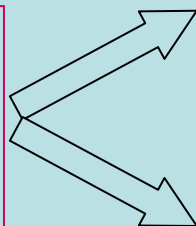
28 maggio 2007



28 maggio 2007



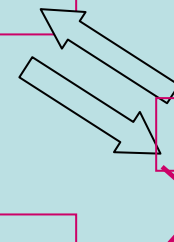
**Interazione  
dell'agente esogeno  
con le molecole  
cellulari**



**Variazioni in  
molecole chiave**



**Risposta di difesa e  
controllo del danno**



**PATOLOGIA**

28 maggio 2007



**Alterazione in  
gene/proteina/metabolita  
chiave**

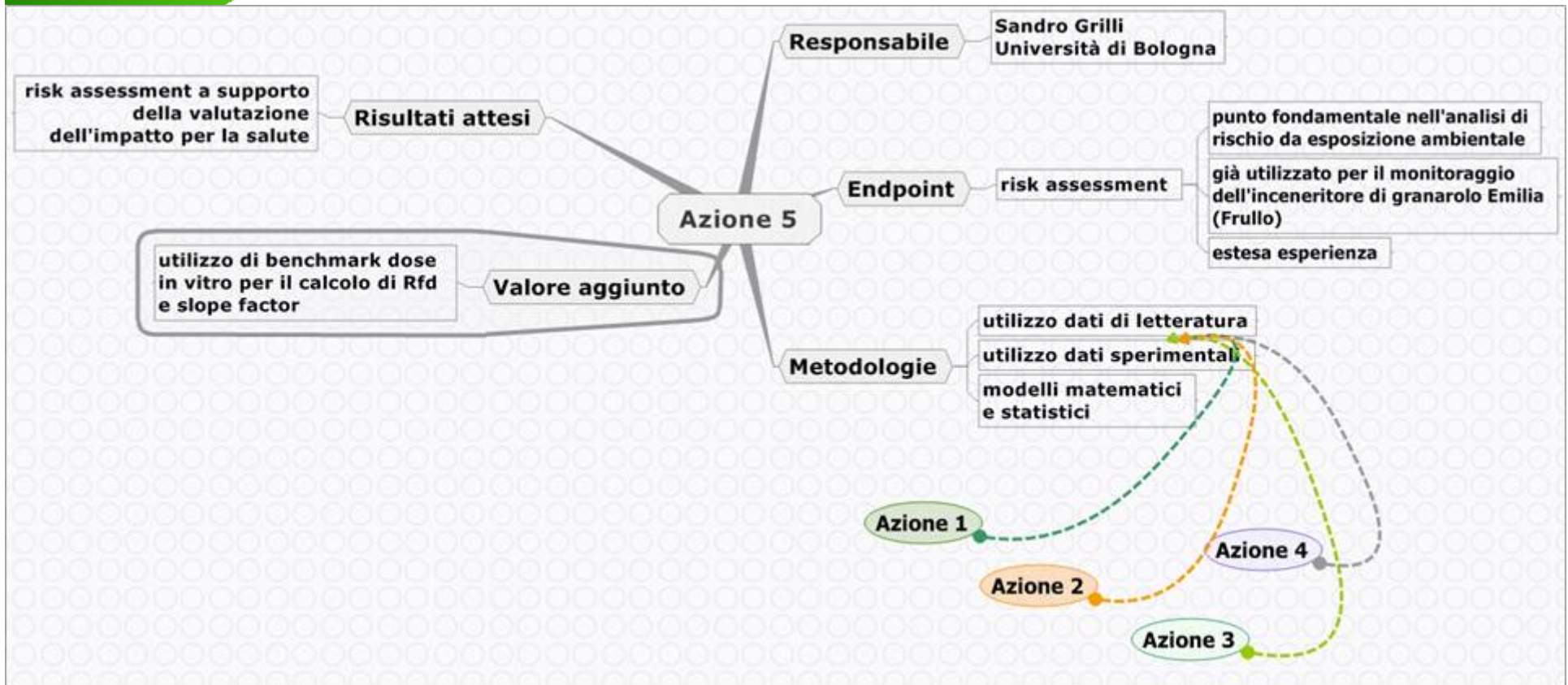


**FINGERPRINT**



**PREDIZIONE TOSSICITA'**

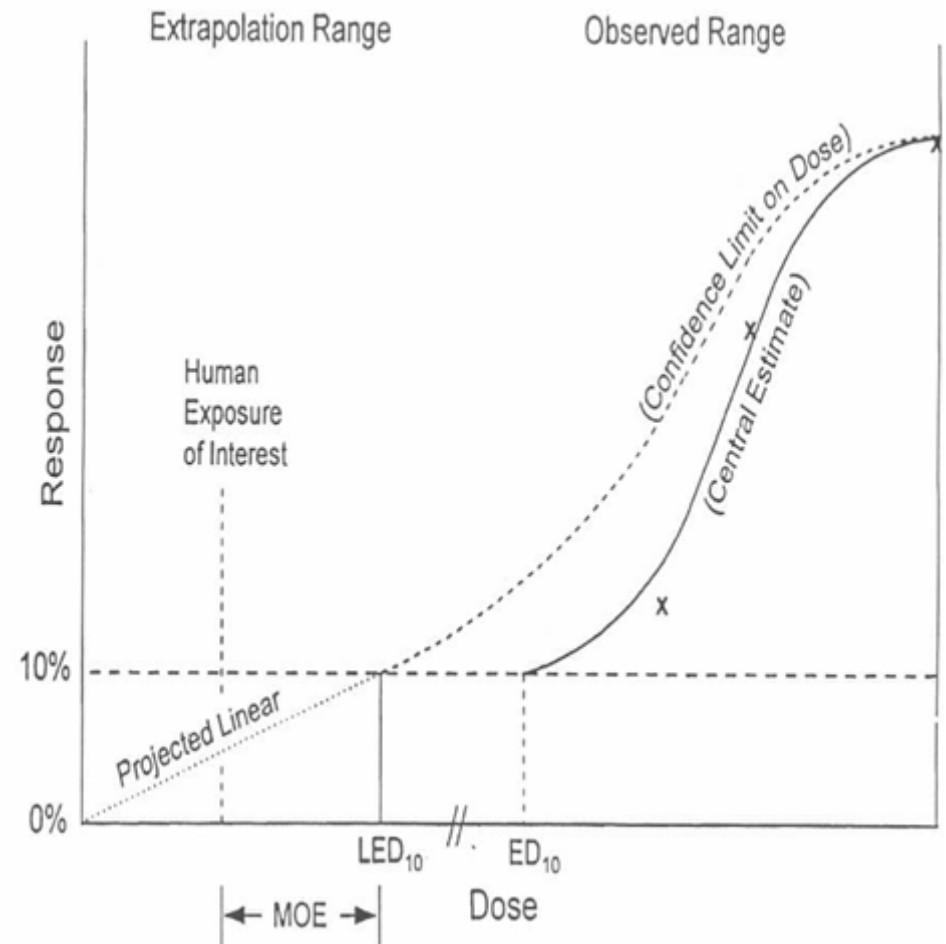
# Azione 5



## Azione 3: stima dello slope factor

### Quale risposta?

- Risk assessment
  - Procedura per stimare la probabilità che una esposizione possa costituire un pericolo per la salute
- Slope factor
  - Incremento del rischio di tumore misurato sull'aspettativa di vita in risposta a una esposizione



28 maggio 2007



## Azione 5: Quali modelli?

**In contrast to the 1986 guidelines there is  
no a priori focus  
on animal cancer bioassay**

**EPA's revised cancer risk  
guidelines, 1998**

- **Analisi integrata di tutta l'evidenza scientifica**
  - Proprietà fisico-chimiche dei composti
  - Correlazioni struttura-attività
  - Informazioni farmacocinetiche
  - Studi meccanicistici

28 maggio 2007



## Focus sui modelli in vitro

- Limiti degli studi a lungo termine nell'animale
  - Costi elevati
  - Specificità di specie e di ceppo
  - Peculiarità nelle vie di somministrazione
  - Difficoltà nell'estrapolazione all'uomo
  - Pochissimi dati su miscele complesse
- Interesse internazionale a trovare test alternativi
  - REACH

