

## N O T I Z I A R I O

## “11<sup>th</sup> International Inhalation Symposium - Benefits and risks of inhaled engineered nanoparticles” - INIS 2008 Hannover, 11-14 giugno 2008

I convegni *International Inhalation Symposium* (INIS) hanno l'obiettivo di applicare un approccio multi-disciplinare ai problemi di tossicologia inalatoria e di instaurare uno scambio internazionale di conoscenze. L'undicesima edizione, intitolata “*Benefits and risks of inhaled engineered nanoparticles*”, ha affrontato la tematica emergente relativa alle nanoparticelle ingegnerizzate, prendendo in considerazione sia gli aspetti di valutazione del rischio, sia gli usi terapeutici e diagnostici delle nanoparticelle. Per quanto riguarda la valutazione del rischio, è stato chiarito che la composizione chimica, la dimensione, l'area superficiale, così come la distribuzione, dissoluzione e agglomerazione sono caratteristiche essenziali nel determinare gli effetti tossici delle nanoparticelle. Le misure di quantificazione della dose proposte sono state principalmente due: la misura dell'area superficiale e del numero di particelle, tenendo conto che gli strumenti per questo tipo di misure non forniscono nessun dato circa la composizione chimica delle particelle. Per definire i metodi di misura di esposizione lavorativa, sono stati attivati numerosi progetti come NANOSAFE2 (<http://www.nanosafe.org/>), NANOSH in Europa (<https://www.ttl.fi/Internet/partner/Nanosh/>) e le campagne di misura del NIOSH Nanotechnology Research Center (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/>). Questi progetti sottolineano la necessità di utilizzare metodi di misura che possano discernere tra nanoparticelle nel background e quelle effettivamente emesse dal processo lavorativo; inoltre, evidenziano la mancanza di un buon strumento per la misura dell'esposizione personale.

L'estrema variabilità del tipo di nanoparticelle a cui l'uomo può essere esposto, in termini di numero, composizione e dimensione, rende necessario lo sviluppo di metodi per verificare la tossicità a breve termine che non coinvolgano l'uso di animali. Un approccio proposto è quello dei modelli di studio della relazione struttura e attività, in modo da poter prevedere la tossicità in base alle caratteristiche chimico-fisiche delle nanoparticelle. Come esempio della

bontà di questo approccio è stato riportato il paradigma della patogenicità dell'asbesto, come il più robusto modello di relazione struttura attività in tossicologia inalatoria. Un'altra via alternativa all'utilizzo estensivo di animali proposta è lo sviluppo di modelli semplici *in vitro* che siano correlati con risultati in modelli *in vivo*, al fine di utilizzarli per prevedere la tossicità *in vivo*.

Tra le nanoparticelle ingegnerizzate, particolare attenzione viene posta sui nanotubi di carbonio lunghi che in studi *in vitro* ed *in vivo* su animali dimostrano un comportamento simil-asbesto a livello polmonare dovuti alle loro caratteristiche dimensionali (diametro nanometrico, lunghezza micrometrica): elevata biopersistenza, induzione di processi infiammatori e fibrotici, e di effetti clastogenici e aneugenici.

Numerosi studi presentati mostrano un'attività tossicologica delle nanoparticelle guidata dall'induzione di uno stress ossidativo, sia nel polmone che sull'endotelio, che risulta in un'attivazione di geni di infiammazione, disfunzione endoteliale e trombotici, dimostrando il cross-talk tra polmone e sistema cardiovascolare. L'ipotesi della traslocazione delle nanoparticelle insolubili inalate dalla barriera alveolo-capillare a organi target è ancora dibattuta, in quanto non sono stati definiti quali parametri delle nanoparticelle sono responsabili della traslocazione e quali meccanismi biologici sono coinvolti. Gli studi di questo tipo andrebbero valutati da un punto di vista critico considerando aspetti del disegno dello studio, come la durata, i target scelti per caratterizzare la tossicità, la traslocazione e la persistenza nel materiale biologico delle nanoparticelle; infatti, è possibile che l'evidenza della traslocazione sia dovuta ad artefatti nel sito di assorbimento o possa dipendere dalla procedura per la quantificazione delle particelle.

L'utilizzo delle nanoparticelle a scopi terapeutici (farmaci, geni) e diagnostici rappresenta una enorme promessa in campo medico. L'impiego terapeutico delle nanoparticelle è però ostacolato da problemi relativi alla inefficiente aeroso-

lizzazione delle particelle che porta a una dose sub-ottimale nel polmone, una rapida clearance, e un basso assorbimento delle particelle. Quindi, sono necessari nuovi approcci per la progettazione delle particelle e lo studio approfondito del destino delle particelle nell'albero polmonare e nel circolo sistemico.

Durante la sessione dei Poster del simposio, abbiamo presentato i risultati relativi ai parametri infiammatori del Progetto di Ricerca PM-CARE – *Particulate Matter Cardiovascular and Respiratory Effects*, cofinanziato dal MIUR e dall'Università degli Studi di Milano. Tale progetto ha come obiettivo quello di indagare i meccanismi alla base degli effetti cardiovascolari e respiratori dell'esposizione acuta a particolato urbano. A tal fine sono stati valutati, in un campione di soggetti sani e soggetti suscettibili (affetti da miocardiopatia ischemica cronica, asma o BPCO), sul versante espositivo il particolato, inclusa la frazione ultrafine, ed alcuni co-inquinanti, mentre dal punto di vista degli effetti biologici il pattern coagulatorio, gli indici di in-

fiammazione, alcuni parametri cardiovascolari e gli indici di funzionalità respiratoria.

Concludendo, rimangono ancora irrisolti alcuni punti cruciali, tra cui i meccanismi attraverso i quali le nanoparticelle inducono effetti sulla salute, la definizione di una dose soglia per la protezione della popolazione generale e dei lavoratori.

Informazioni disponibili sulla pagina web del convegno: <http://www.inis-symposium.de/index.html>

Gli atti del convegno verranno pubblicati in un'edizione speciale della rivista *Inhalation Toxicology*.

**Laura Ruggeri**

**Serena Fossati**

Università degli Studi di Milano

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina del Lavoro

Sezione Ospedale "Luigi Sacco", Milano