



Workshop

"PIAS: stato di avanzamento e prospettive"

Gruppo di Lavoro 4
"Biomonitoraggio Umano"

A. Ivana Scovassi, IGM-CNR, Pavia



Human Biomonitoring has been defined in the preparation of the Environment and Health Action Plan as "monitoring activities in human beings, using biomarkers, that focus on environmental exposures, diseases and/or disorders and genetic susceptibility, and their potential relationships". *CE*

Biomarker (FDA):

A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic and pathologic processes.

Sviluppo di un programma pianificato per il biomonitoraggio della popolazione in Italia, al fine di comprendere i livelli medi di assorbimento e di esposizione della popolazione ad inquinanti di particolare rilievo per le caratteristiche di persistenza, accumulo, tossicità, quali gli inquinanti organici persistenti, POPs. I risultati sono importanti anche per stabilire soglie di tollerabilità, se esistenti, i livelli di attenzione e allarme e quindi anche per usi di tipo normativo.

Relazione sullo stato delle conoscenze in tema di ambiente e salute nelle aree ad alto rischio, CNR, giugno 2007

Biomonitoraggio Umano

- Indicatori Biologici di **Esposizione**
 - Popolazione generale
 - Indagini epidemiologiche
 - Biomarcatori di dose
- Biomarcatori di **Effetto**
 - Studi *in vitro* e *in vivo*
 - Sistemi modello animali
- Biomarcatori di **Suscettibilità**

Progetto pilota: Interferenti Endocrini

I Riunione
Gruppo di Lavoro "Biomonitoraggio Umano"

17 marzo 2009, ore 11-14
CNR, Roma

Presentazione Gruppo di Lavoro:
Ivana Scovassi (I GM-CNR, Pavia)

Interventi:
Patrizia Guarneri, Valeria Matranga
(I BIM-CNR, Palermo)

Carla Marchetti, Gianfranco Prestipino
(I BF-CNR, Genova)

Claudio Minoia, Cristina Sottani
(I RCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia)

Anna Pierini (I FC, Pisa)
Elena Sturchio (I SPESL, Roma)

SCHEMA DI PROGETTO

Responsabile
Qualifica
Istituto
Dipartimento
Indirizzo
Tel
Fax
e-mail

Titolo progetto

Parole chiave

Descrizione del progetto
Stato dell'arte
Qualificazione del gruppo
Scopo del lavoro
Descrizione dell'attività prevista
Risultati attesi

Collaborazioni

<i>Partecipanti</i>	<i>Istituti</i>	<i>Competenze</i>
Guarneri Patrizia	IBIM-CNR Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, Palermo	Analisi dell'effetto di IE sul sistema nervoso centrale di mammifero (linee cellulari e modelli animali)
Latini Giuseppe	IFC-CNR Istituto di Fisiologia Cellulare, Brindisi; Ospedale Perrino, Brindisi	Monitoraggio degli ftalati nell'uomo con particolare riferimento alla nutrizione infantile e alla fertilità
Marchetti Carla Prestipino Gianfranco	IBF-CNR Istituto di Biofisica, Genova	Effetti di elementi in traccia su canali ionici, recettori di membrana e attività elettrica di cellule nervose di mammifero (colture cellulari)
Matranga Valeria	IBIM- CNR Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, Palermo	Effetti del cadmio su sistemi modello (organismi marini)
Minoia Claudio	FSM IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia	Valutazione dei livelli di IE e loro metaboliti nei liquidi biologici della popolazione generale Studi di <i>total diet</i>
Pierini Anna	IFC-CNR Istituto di Fisiologia Cellulare, Pisa	Studi epidemiologici sull'effetto di inquinanti ambientali (malformazioni genitali)
Scovassi Ivana	IGM-CNR Istituto di Genetica Molecolare, Pavia	Identificazione di biomarcatori di effetto di IE (studi <i>in vitro</i> su enzimi purificati e <i>in vivo</i> su linee cellulari)
Sturchio Elena	ISPESL Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, Roma	Analisi di biomarcatori di suscettibilità in linfociti umani Biosensori a DNA

Schede monografiche di Interferenti Endocrini

G Ital Med Lav Erg 2008; 30:3, 214-224
<http://gimle.fsm.it>

© PI-ME, Pavia 2008

INTERFERENTI ENDOCRINI SCHEDE MONOGRAFICHE 1 BISFENOLO A

G Ital Med Lav Erg 2008; 30:4, 309-323
<http://gimle.fsm.it>

C. Minoia¹, E. Leoni¹, R. Turci¹, S. Signorini², A. Moccaldi³, M. Imbriani⁴

INTERF 2 PFOS e PFOA

¹ *Fondazione Salvatore Maugeri, Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche, Pavia*

² *Direttore Scientifico Centro di Ricerca ISPESL di Pavia "Fondazione Salvatore Maugeri"*

³ *Commissario Straordinario ISPESL*

⁴ *Direzione Scientifica Fondazione Salvatore Maugeri, Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia*

G Ital Med Lav Erg 2009; 31:1, 5-32
<http://gimle.fsm.it>

C. Minoia¹, E. Leoni¹, C. Sottani¹, G. Biamonti³, S. Signorini², M. Imbriani⁴

INTERF 3 ARSENICO

¹ *Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche, "Fondazione Salvatore Maugeri", Pavia*

² *Centro di Ricerca ISPESL "Fondazione Salvatore Maugeri", Pavia*

³ *Istituto di Genetica Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pavia*

⁴ *U.O.O.M.L. Istituto Scientifico di Pavia, "Fondazione Salvatore Maugeri", II Sezione di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia*

E. Sturchio¹, C. Minoia², M. Zanellato¹, A. Masotti³, E. Leoni², C. Sottani², G. Biamonti⁴, A. Ronchi²,
L. Casorri¹, S. Signorini⁵, M. Imbriani⁶

¹ *Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro*

Dipartimento Installazioni di Produzione e Inseguimenti Antropici, Roma

² *Laboratorio di Misure Ambientali e Tossicologiche "Fondazione Salvatore Maugeri", Pavia*

³ *Laboratorio di Espressione Genica-Microarrays Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

⁴ *Istituto di Genetica Molecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pavia*

⁵ *Direttore Scientifico Centro di Ricerca ISPESL "Fondazione Salvatore Maugeri", Pavia*

⁶ *Direttore Scientifico Centrale "Fondazione Salvatore Maugeri", Cattedra di Medicina del Lavoro, Università degli Studi di Pavia*

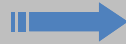
<http://www.ge.cnr.it/ICB/cmarchetti/piombo/tossicidatelpiombo.html>

□ □ □ - □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Marcatori di Esposizione

As, Cd, Hg, Pb, diossine, BPA, PCB, PFO..

Ricerca di IE e loro metaboliti nei fluidi biologici



HPLC-MS/MS



ICP-MS



GC-MS



LC-MS



Studi epidemiologici

Malformazioni genitali (ipospadie) e infertilità maschile
Alterazione della sex ratio, eccesso di abortività, bassa natalità,
time-to-pregnancy

Patologie neurodegenerative pediatriche e dell'adulto, retinopatie

Biomarcatori di Dose

Studi di *total diet*



QuickTime™ and a
TIFF (Uncompressed) decompressor
are needed to see this picture.

Marcatori di Effetto

enzimi purificati

acetilasi, 5alfa riduttasi, aromatasi, chinasi, DNA polimerasi, fosforilasi, HMG-CoA, 17-HSD, ligasi, nucleasi, P450scs, PARP, proteasi, telomerasi, topoisomerasi, trascrittasi inversa, solfatasi, solfotransferasi...

recettori coinvolti nell'interazione con I E

steroidi (ER alpha/beta, AR, PR, GR), tiroidei (ThRs), acido retinoico, PPAR, xenobiotici (arilici-AhR, pregnano-X-R).....

metabolismo cellulare

linfociti, cellule in coltura

neuroendocrine, neurali, fibroblasti, cheratinociti..
normali, trasformate, tumorali, da soggetti di varie età, da pazienti affetti da malattie genetiche...

sviluppo

modelli animali

artropodi, echinodermi, pesci, mammiferi...

Progettazione di test tossicologici per limitare l'utilizzo di modelli animali

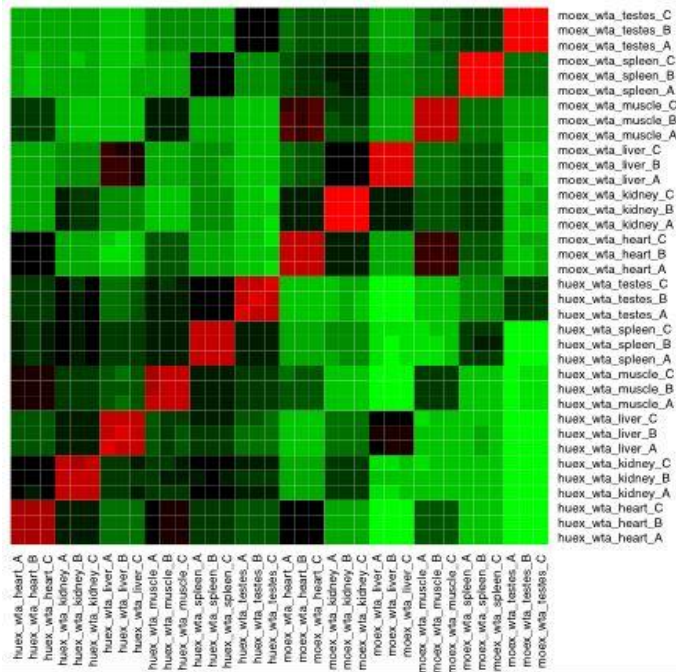
Marcatori di Effetto

- Parametri cellulari: adesione, ciclo cellulare, clonogenicità, morte cellulare, motilità, permeabilità di membrana, proliferazione, trasformazione
- Parametri biochimici: danni al DNA, elettrofisiologia, infiammazione, metabolismo mitocondriale, neurotossicità e neurotrofine, pH intracellulare, replicazione e riparazione, stress ossidativo e ROS, trascrizione e traduzione, trasporto ionico
- Fattori genetici: aberrazioni cromosomiche, espressione di oncogeni e oncosoppressori, instabilità micro- e minisatelliti, SCE, splicing alternativo
- Fattori epigenetici: modificazioni post-traduzionali

Marcatori di Suscettibilità

Espressione genica

Cyp1A1, CYP1B1, ciclina A, CLI C4, efrina A1, STAT3, DNAMT3a...



SNP's: Human Genetic Variation

SNP = single nucleotide polymorphism (>1% abundance)

...GTACGTGA...
...GTATGTGA...



Human genome has ~3 million SNPs distributed randomly



A SNP profile can be used to stratify patients

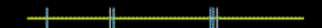
Drug treatment worked



Drug treatment didn't work



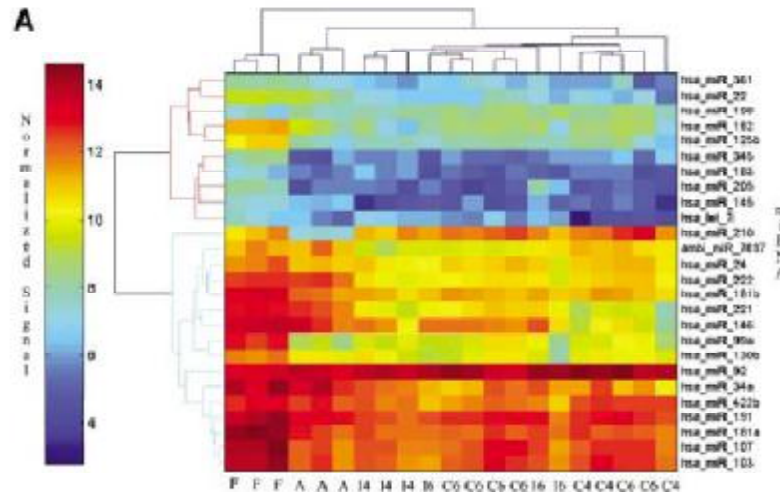
SNPs predictive of efficacy



SNPs predictive of NO efficacy



Profili miRNA



Polimorfismi

S3MT, PNP (As), AhR (diossine)...

Screening fonti di finanziamento



**fondazione
cariplo**

www.fondazionecariplo.it

Ricerca biomedica - 2009

Costo complessivo (€)  831.296,00

Contributo richiesto (€) 415.420,00

Identificazione e sviluppo di biomarcatori di espressione genica nell'esposizione ambientale della popolazione italiana a sostanze tossiche e/o interferenti endocrini

Capofila:

Fondazione Salvatore Maugeri
Pavia
Claudio Minoia

Partner:

IGM-CNR, Pavia
Ivana Scovassi



Assegno di Ricerca: Dott.ssa Emanuela Leoni

- Analisi dei progetti presentati nel 2006
 - Individuazione dei Gruppi di Ricerca
- Organizzazione della I Riunione del Gruppo di Lavoro
 - Redazione schede monografiche
- Monitoraggio biologico dell'esposizione ad Arsenico

- Congresso Nazionale della Società Italiana di Tossicologia, Verona, Gennaio 2009
- Seminario "Interferenti Endocrini per le valutazioni Ambiente-Salute", Roma, Marzo 2009
- Utilizzo della spettrometria di massa a triplo quadrupolo nella routine di un laboratorio clinico e tossicologico, Applied Biosystems, Bologna, Marzo 2009.