

**IL RUOLO DELLA MEDICINA DEL LAVORO NELLO SVILUPPO
RESPONSABILE DELLE NANOTECNOLOGIE**

S. Iavicoli, F. Boccuni

L'impatto delle nanotecnologie nel mondo del lavoro: le sfide per medicina del lavoro

ISPESL, Istituto Superiore per la Prevenzione E la Sicurezza del Lavoro, Dipartimento di Medicina del Lavoro, Centro Ricerche, Monteporzio Catone (Roma)

RIASSUNTO. Dall'inizio del 21° secolo le nanotecnologie si sono sviluppate in modo esponenziale, a giudicare dal numero di prodotti presenti sul mercato e dall'entità dei fondi dedicati alla ricerca e sviluppo. Entro il 2014 sono previsti circa dieci milioni di nuovi impieghi - circa l'11% del totale della forza lavoro del settore manifatturiero - in processi produttivi che utilizzano nanotecnologie. Nonostante la comunità scientifica abbia concentrato i propri sforzi per colmare le lacune nelle conoscenze e promuovere la ricerca tenendo in considerazione i rischi potenziali delle nanotecnologie, siamo ancora lontani da un approccio condiviso. Al fine di rispondere a tali necessità di ricerca nel settore della medicina del lavoro è necessario focalizzare sulle questioni chiave ancora aperte, in particolare relative alla valutazione del rischio ed alla salvaguardia della salute per il crescente numero di lavoratori che sarà impiegato nei vari settori produttivi. Tali questioni riguardano principalmente la tossicità e gli effetti sulla salute, i meccanismi di traslocazione negli organi bersaglio e l'importanza della esposizione cutanea.

ABSTRACT. *THE IMPACT OF NANOTECHNOLOGIES IN THE WORLD OF WORK: A CHALLENGE FOR THE OCCUPATIONAL MEDICINE. Since the beginning of the 21st century the nanotechnologies have grown enormously, judging simply by the number of products now on the market and the funds dedicated to research and development. In 2014 there may be as many as ten million people - about 11% of the total manufacturing sector's workforce - employed in processes using nanotechnologies. Although the whole scientific community has now put its back into narrowing the gaps in scientific knowledge, and promoting research with a view to tackling the potential risks of nanotechnologies, we are still far from any firm agreement. In order to respond to these needs the research in occupational medicine will have to focus on the key questions that are still open, especially those on risk assessment to safeguard the health of the increasing numbers of workers who will be employed in these various sectors. These questions centre on toxicity and health effects, extent of translocation to target organs and importance of dermal exposure.*

Key words: occupational health and safety, nanomaterials, emerging risk.

Introduzione

Dall'inizio del 21° secolo le nanotecnologie (NT) si sono sviluppate in modo esponenziale, a giudicare dal numero di prodotti presenti sul mercato e dall'entità dei fondi dedicati alla ricerca e sviluppo (R&S). Infatti, uno studio di Lux Research ha mostrato che sempre più industrie utilizzano le NT e il valore dei "nano-prodotti" nel 2007 ha raggiunto la cifra di 147 miliardi di dollari americani (USD); l'indagine ha previsto che questo dato possa raggiungere i 3.100 miliardi di USD entro il 2015. I fondi dedicati alla R&S delle NT ammontavano, invece, a 13,5 miliardi di USD nel 2007, con un aumento del 14% rispetto all'anno precedente (1).

Anche le stime sulla creazione di nuovi impieghi nel settore indicano un ulteriore potenziale di espansione nei prossimi cinque anni. Entro il 2014 sono previsti circa dieci milioni di nuovi impieghi - circa l'11% del totale della forza lavoro del settore manifatturiero - in processi produttivi che utilizzano NT (2), di cui circa un milione solo negli Stati Uniti (3). Si prevede che entro il 2020 il 20% circa di tutti i prodotti fabbricati nel mondo impiegheranno una certa quota di NT (4).

Nanomateriali (NM) e NT hanno già rivoluzionato le nostre vite in ambiti differenti: dai nuovi tipi di processori per personal computer alle batterie a risparmio energetico, dai materiali da costruzione compositi ai catalizzatori ad alta efficienza, dai sensori chimici agli strumenti di diagnosi e terapia biomedicale. I NM si trovano in più di 1.000 prodotti, secondo quanto elencato nel database del Woodrow Wilson Center aggiornato al 25 agosto 2009 (5).

I lavoratori che producono, utilizzano, trasportano o manipolano nanoparticelle (NP) sono potenzialmente esposti ai NM in forma di fibre o polveri. I NM possono contaminare gli ambienti di lavoro e rappresentare un pericolo per la salute. Alcune delle proprietà che rendono i NM così unici per le applicazioni tecnologiche (forma, piccole dimensioni, composizione chimica, struttura e maggiore area superficiale) possono invece mettere in pericolo la salute umana attraverso l'induzione di effetti citotossici o genotossici, di infiammazioni e perfino del cancro. Più piccole sono le particelle, più ampia è l'area superficiale per unità di massa, il che rende i NM molto reattivi nei sistemi cellulari.

In questo quadro, l'analisi del numero di pubblicazioni e brevetti e dell'entità dei fondi dedicati, indica che la R&S delle NT e la ricerca sugli impatti ambientali e di salute e sicurezza - denominati EHS (*Environmental, Health and Safety*) dalla *National Nanotechnology Initiative* degli Stati Uniti (6) - si muovono a velocità differenti (7).

Materiali e Metodi

Attraverso un'analisi della letteratura scientifica e dei progetti di ricerca sugli impatti EHS delle NT, è possibile evidenziare alcune lacune nelle conoscenze in ambito di medicina del lavoro.

Negli USA, l'esperienza dell'Istituto Nazionale per la Sicurezza e la Salute del Lavoro (NIOSH), che attraverso un piano strategico affronta da alcuni anni gli aspetti principali della ricerca sulla salute e sicurezza delle NT (8), raccomanda di focalizzare ulteriormente la ricerca sulle criticità del settore quali: la valutazione degli effetti a breve e a lungo termine dell'esposizione polmonare a NM, in vari sistemi di organi e tessuti (ad esempio i polmoni ed il sistema cardiovascolare), e la determinazione degli effetti cutanei nell'esposizione topica a NM (9).

La revisione dei progetti di ricerca finanziati dalla Commissione Europea nell'ambito dei Programmi Quadro (5°, 6° e 7° in corso), mostra che la ricerca sugli impatti EHS delle NT ha gradualmente spostato i propri obiettivi sulle questioni relative allo sviluppo responsabile e sostenibile di tali tecnologie, aspetti questi che hanno chiare implicazioni in ambito di medicina del lavoro (10).

In Italia, l'ISPESL ha pubblicato nel 2008 i risultati di uno studio sulle priorità di ricerca e trasferibilità in tema di salute e sicurezza dei lavoratori (11), in cui le NT e i rischi correlati con l'esposizione occupazionale vengono indicati al primo posto tra le nuove priorità di ricerca.

Risultati

L'analisi della letteratura scientifica evidenzia la complessità dell'approccio alla definizione degli effetti potenziali sulla salute a causa della varietà nelle caratteristiche dei NM e della molteplicità degli organi bersaglio. Di particolare interesse per la medicina del lavoro risulta l'analisi delle vie di esposizione e la definizione delle modalità di assorbimento. Tra le principali modalità di assorbimento delle NP da parte dei lavoratori esposti si segnalano quella inalatoria e l'assorbimento trans dermico.

La via inalatoria è la via di esposizione preferenziale per l'uomo ai NM deliberatamente prodotti e rilasciati in ambiente di lavoro. Le evidenze pubblicate mostrano che le NP assorbite per via respiratoria possono determinare i loro effetti sia localmente sulle strutture polmonari, che a distanza su altri organi. Le NP hanno la capacità di dislocare dal sito di penetrazione, attraversano la barriera respiratoria e tramite il torrente circolatorio raggiungono organi come fegato, milza, reni, cuore, cervello e testicoli.

Gli effetti dannosi associati all'esposizione a NP dipendono dalle risposte tissutali che comprendono la produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, il rilascio di proteine infiammatorie e il danno al DNA nucleare. Per quanto riguarda l'apparato respiratorio, tali alterazioni cellulari e molecolari si traducono morfologicamente in enfisema, lesioni granulomatose e lesioni fibrotiche interstiziali. La tossicità delle NP può essere misurata come esacerbazione di patologie respiratorie, ospedalizzazioni e decessi per problemi polmonari e cardiaci. L'esposizione per via inalatoria a NP può indurre effetti cardiovascolari sia direttamente che indirettamente attraverso lo stress ossidativo mitocondriale che conduce ad alterazione dell'omeostasi vascolare e arteriosclerosi.

Inoltre, ci sono pochi dati disponibili riguardo l'assorbimento trans dermico delle NP, la loro tossicità per la pelle ed il rilascio di specie metalliche. Esistono limitate evidenze sperimentali riguardo alla diffusione all'interno del corpo umano, al rilascio di ioni, agli effetti della superficie della particella e alle proprietà del nucleo ed infine agli effetti dei NM in seguito all'assorbimento cellulare.

Infine va approfondita la conoscenza sui NM ingegnerizzati, le cui proprietà fisiche e chimiche dipendono dalla loro composizione ed influiscono sulle loro applicazioni. Recenti studi evidenziano la potenziale cancerogenicità dei nanotubi di carbonio (CNT), sia a parete singola (SWCNT) che a parete multipla MWCNT. Si evidenzia la necessità di caratterizzare in maniera più precisa tali NM al fine di identificare le impurità presenti, che possono avere influenza diretta sugli effetti sulla salute.

Discussione

Le NT offrono grandi opportunità di sviluppo sociale ed economico in vari settori. Tuttavia rimangono ancora molte questioni aperte sul loro attuale e futuro potenziale; in questo senso, l'esposizione occupazionale richiede particolare attenzione viste le concentrazioni e le frequenze di esposizione maggiori rispetto ad altre condizioni di utilizzo dei NM.

Nonostante la comunità scientifica abbia concentrato i propri sforzi per colmare le lacune nelle conoscenze e promuovere la ricerca tenendo in considerazione i rischi potenziali delle nanotecnologie, siamo ancora lontani da un approccio condiviso.

Al fine di rispondere a tale necessità è necessario focalizzare l'attenzione sulle questioni chiave ancora aperte nel campo della medicina del lavoro. Tali questioni riguardano principalmente la tossicità e gli effetti sulla salute, i meccanismi di traslocazione negli organi bersaglio e l'importanza della esposizione cutanea.

In quest'ottica si individuano alcuni degli aspetti fondamentali su cui incentrare gli sforzi nel settore della medicina del lavoro:

- Accrescere le conoscenze nel settore dell'esposizione a NM con potenziale impatto sui lavoratori (e quindi sui consumatori), in linea con gli indirizzi della Strategia Europea per la Salute e Sicurezza di Lavoratori 2007-2012 (12).

- Insistere sull'identificazione e l'applicazione di una metodologia innovativa per la prevenzione degli effetti potenziali sulla salute nell'esposizione lavorativa a NM, con effettiva possibilità di trasferimento all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.
- Sviluppare la ricerca sui valori limite di esposizione per i NM, anche sulla base del confronto con il particolato ultrafine, aggiungendo informazioni alla valutazione del rischio lavorativo.
- Rispondere alla necessità di conoscere gli effetti sulla salute occupazionale dei NM in maniera integrata, attraverso una "roadmap" della conoscenza verso uno sviluppo responsabile sostenibile delle NT.

Bibliografia

- 1) Lux Research. Overhyped technology starts to reach potential: nanotech to impact \$3.1 trillion in manufactured goods in 2015. Lux Research Inc., New York, 2008.
- 2) Lux Research. Sizing nanotechnology's value chain. Lux Research Inc., 2004, New York.
- 3) National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Progress toward safe nanotechnology in the workplace. US NIOSH, Cincinnati, 2007.
- 4) Organizzazione internazionale del Lavoro (OIL). Rischi emergenti e nuove forme di prevenzione in un mondo del lavoro che cambia. OIL, 2010.
- 5) Woodrow Wilson Center. Project on emerging nanotechnologies. http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/. Ultimo accesso 22 luglio 2010.
- 6) National Nanotechnology Initiative (NNI). Strategy for Nanotechnology-related Environmental, Health and Safety Research. USA, 2008.
- 7) Iavicoli S, Rondonone BM and Boccuni F. Occupational safety and health's role in sustainable, responsible nanotechnology: gaps and needs. *Human & Experimental Toxicology*, 2009, 28: 433-443.
- 8) National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Strategic plan for NIOSH Nanotechnology Research and Guidance. Filling the knowledge gap. US NIOSH, Cincinnati, 2008.
- 9) National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Approaches to Safe Nanotechnology. Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials. US NIOSH, Cincinnati, 2009.
- 10) Iavicoli S, Boccuni F. Challenges and Perspectives of Occupational Health and Safety Research in Nanotechnologies in Europe. *Industrial Health* 2010, 48, 1-2.
- 11) Iavicoli S, Rondonone BM. Identification of research and transfer of knowledge priorities in OSH 2007-2008. In Iavicoli S. Ed. *Priorities in OSH*. ISPESL, 2008, 109-151.
- 12) Commissione Europea (CE). Comunicazione della Commissione al Parlamento Europeo, al Consiglio, al Comitato Economico e Sociale e al Comitato delle Regioni. Migliorare la qualità e la produttività sul luogo di lavoro: strategia comunitaria 2007-2012 per la salute e la sicurezza sul luogo di lavoro. CE, Bruxelles, 20.

Richiesta estratti: Sergio Iavicoli - Director, ISPESL Dept. of Occupational Medicine, Via Fontana Candida 1, 00040 Monteporzio Catone (Roma), Italy, Phone: +39 06 94181 407, E-mail: sergio.iavicoli@ispesl.it

A. Pietroiusti, A. Magrini, A. Bergamaschi¹, I. Iavicoli¹

Effetti sulla salute dei nanomateriali ingegnerizzati

Dipartimento di Biopatologia, Università Tor Vergata Roma

¹ Istituto di Medicina del Lavoro, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

RIASSUNTO. Le nanotecnologie - consistenti nella manipolazione della materia su scala peri-atmica per produrre materiali, strutture e apparecchiature - sembrano promettere un progresso scientifico senza precedenti in settori quali la medicina, prodotti per i consumatori, energia, e materiali.

La nanotecnologia ha non solo la possibilità di migliorare le tecnologie esistenti, ma di incrementare in maniera esponenziale l'efficienza di nuovi moduli applicativi. A fronte di queste apparentemente illimitate possibilità, le unità alla base della nanotecnologia - le nanoparticelle ingegnerizzate - costituiscono una nuova sfida per la conoscenza, la previsione e la gestione del rischio potenziale che esse possono porre per la salute e sicurezza dei lavoratori. Sulla base delle conoscenze disponibili, relative alle particelle ultrafini (nanoparticelle non ingegnerizzate) e dei dati iniziali relativi alle nanoparticelle ingegnerizzate, si può postulare che tali materiali abbiano la capacità di provocare danno alla salute, ed è pertanto necessario un approccio prudente al loro uso in ambiente di lavoro.

Parole chiave: nanomateriali ingegnerizzati, tossicità, meccanismi patogenetici.

ABSTRACT. HEALTH EFFECTS OF ENGINEERED NANOMATERIALS. Nanotechnology - the manipulation of matter on a near-atomic scale to produce new structures, materials and devices - offers the promise of unprecedented scientific advancement for sectors, such as medicine, consumer products, energy, and materials. Nanotechnology has the power not only to improve existing technologies, but to dramatically enhance the effectiveness of new applications.

While nanomaterials present seemingly limitless possibilities, they bring with them new challenges to understanding, predicting, and managing potential safety and health risk to workers.

On the basis of available knowledge on ultrafine particles (non-engineered nanoparticles) and on preliminary data on engineered nanoparticles, it may be postulated a potential health risk by these materials. A precautionary approach in occupational setting is therefore needed.

I risultati degli studi sulle particelle ultrafini costituiscono indubbiamente la base per una stima preliminare dei possibili effetti sfavorevoli sulla salute derivanti dall'esposizione a nanomateriali ingegnerizzati. Studi sperimentali in roditori e in colture cellulari hanno mostrato che la tossicità delle particelle ultrafini è maggiore di quella della stessa massa di particelle di maggiori dimensioni di eguale composizione chimica (1). Altre caratteristiche che possono influenzarne la tossicità sono la funzionalizzazione o il rivestimento di superficie, la forma, la capacità di generare specie ossidanti e di adsorbirsi a proteine biologiche o di legarsi a recettori (2).

Vie di esposizione

La via inalatoria è la più comune in ambito lavorativo. In generale, le singole nanoparticelle si depositano nel polmone in misura maggiore delle particelle respirabili di dimensioni maggiori ed il deposito aumenta in persone con pneumopatie (es. asma, enfisema) (3). Inoltre, le singole nanoparticelle possono entrare in circolo attraverso il polmone e traslocare in altri organi (4).

Va tenuto presente però che gli agglomerati di nanooggetti si depositano in base al diametro degli agglomerati e non dei nanooggetti che li costituiscono e che esistono dati indicanti che il grado di agglomerazione può influenzare la tossicità (5).

Nei ratti, nanoparticelle singole di diametro inferiore a 40 nanometri sono in grado di raggiungere il cervello per traslocazione attraverso il bulbo olfattorio (6).

Per quel che riguarda la cute, nanoparticelle con particolari proprietà fisico-chimiche (quantum dots di diverse forme, dimensioni, e rivestimenti di superficie) in concentrazioni compatibili con quelle prevedibili in ambito lavorativo possono attraversare la barriera dello strato corneo per diffusione passiva e localizzarsi nel derma in 8-24 ore (7). Non è noto se la penetrazione cutanea determini effetti sfavorevoli

L'applicazione di nanotubi di carbonio a parete singola (SWCNT) può determinare dermatite nel topo (8), probabilmente mediata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie, stress ossidativo e morte cellulare.

Poco è noto circa gli effetti dei nanomateriali ingeriti.

Studi sperimentali sugli animali

Il ruolo della generazione di specie reattive dell'ossigeno sulla superficie delle nanoparticelle è stato indagato in un recente studio sui ratti trattati con ossido di titanio *anatase* o *rutile*, che ha mostrato che, a parità di area di superficie, l'*anatase* è più reattivo e causa maggiore infiammazione polmonare e proliferazione cellulare (9). Ciò potrebbe essere associato con il numero di siti difettivi per area di superficie (10).

Studi eseguiti sui nanotubi di carbonio (CNT), il cui uso e produzione sono in costante aumento (2), suggeriscono che la loro tossicità può differire da altri nanomateriali di simile composizione chimica (es carbon black). Infatti, i SWCNT determinano granulomi nei polmoni di topi e ratti a dosi alle quali il carbon black sembra non produrre alcun effetto (11). La struttura convoluta e fibrosa e una chimica di superficie, che offre eccellenti proprietà di conduzione elettrica, potrebbero essere alla base della differente tossicità dei SWCNT, così come la presenza di metalli come sottoprodotti della loro produzione.

In uno studio sui ratti, è stata osservata la presenza nei polmoni di granulomi multifocali in assenza di infiammazione o di lesioni persistenti dopo instillazione per via intra-tracheale con 1-5 mg/kg di peso corporeo con SWCNT (12), mentre in uno studio su topi esposti per la stessa via a 3-16 mg/Kg di peso corporeo a SWCNT di diversi tipi (pristini, purificati, contenenti ferro o contenenti nickel), sono stati osservati granulomi epitelioidi dose-correlati, che si presentavano dopo 7 giorni e persistevano dopo 90 (13). Sia le forme pristine che purificate producevano infiammazione interstiziale, mentre la mortalità (5/9 topi) veniva osservata solo nel gruppo trattato con alte dosi di SWCNT contenenti nickel. Shvedova et al. (11) trattando topi con SWCNT alla dose di 0.5-2 mg/kg di peso corporeo hanno rilevato una transitoria infiammazione, stress ossidativo, ridotta funzione polmonare, ridotta clearance batterica e fibrosi polmonare precoce. La deposizione di agglomerati causava l'insorgenza di granulomi, mentre i nanotubi dispersi determinavano un rapido sviluppo di fibrosi interstiziale che progrediva nell'arco di 30-60 giorni (11, 14).

L'esposizione a SWCNT è più fibrogenica di una eguale massa di carbon black ultrafine o di quarzo fine (11, 13). Su tale base è stato stimato che lavoratori esposti a SWCNT per 20 giorni alla dose OSHA PEL ammessa per la grafite (5 mg/m³) possano sviluppare lesioni polmonari (11, 13).

Recentemente, ricercatori del NIOSH hanno prodotto un sistema che genera aerosol di SWCNT (15) e che riproduce quindi più attendibilmente la possibile esposizione umana ed hanno mostrato che gli effetti sulla fibrosi interstiziale sono 4 volte maggiori con esposizione ad aerosol che dopo aspirazione faringea (14).

Un altro studio sui SWCNT ha mostrato che una singola aspirazione faringea di 0,5-2 mg/kg di SWCNT induceva markers di infiammazione nel polmone, aorta e tessuto cardiaco di topi Apo E^{-/-} e una accelerata formazione di placca aterosclerotica dopo dosi ripetute (1 mg/kg di

peso corporeo a settimane alterne per 8 settimane in topi sottoposti a dieta aterogenica) (16).

I nanotubi di carbonio a parete multipla (MWCNT) sono stati valutati in ratti che ricevevano instillazioni intra-tracheali di 2, 9 o 22 mg/kg di peso corporeo di MWCNT intatti o triturati (17). Entrambe le forme determinavano infiammazione polmonare e fibrosi, che però erano prevalenti nella regione alveolare nel caso dei MWCNT triturati (e quindi meglio dispersi) e nelle vie aeree superiori nei ratti esposti a MWCNT non triturati. La biopersistenza a 60 giorni dei MWCNT non triturati era maggiore di quella dei triturati (81% vs 36%). Ad eguale massa, i MWCNT triturati determinavano una risposta infiammatoria e fibrogenica simile a quella dell'asbesto crisotilo e maggiore del carbon black ultrafine (17).

Studi recenti hanno testato l'ipotesi che i CNT possano comportarsi come fibre di asbesto. Tagaki et al (18) hanno somministrato 3 mg di MWCNT o fullerene o asbesto crocidolite nel peritoneo di topi da esperimento. Il diametro medio dei MWCNT era 100 nm e circa il 28% era più lungo di 5 micron. Al termine dello studio (25 settimane) sono state rilevate un numero di mesoteliomi e di aderenze peritoneali maggiori nel gruppo trattato con MWCNT rispetto al gruppo trattato con asbesto, mentre non sono state rilevate lesioni nel gruppo trattato con fullerene. In un altro studio (19) è stato valutato se 50 microgrammi di MWCNT (due campioni lunghi e due corti), o di carbon black o di amosite (un campione lungo ed uno corto) iniettati nel peritoneo di topi fossero in grado di determinare lesioni. Dopo 1 e 7 giorni i MWCNT lunghi causavano infiammazione e granulomi simili a quelli causati dalle fibre lunghe di asbesto, mentre quelli corti non determinavano lesioni. Rimane da stabilire se le lesioni rilevate possano progredire fino al tumore e se le dosi utilizzate possano essere presenti in peritoneo dopo inalazione.

Osservazioni da studi epidemiologici su particelle fini e ultrafini

In tali studi condotti su lavoratori esposti a particelle fini ed ultrafini sono state rilevate alterazioni della funzione polmonare, sintomi respiratori, e fibrosi (20, 21). In particolare, in lavoratori esposti a fumi diesel o fumi di saldatura sono stati rilevati anche neoplasie polmonari ed effetti neurologici (22, 23). Le implicazioni di questi studi per le nanoparticelle ingegnerizzate rimangono incerte.

Studi epidemiologici sulla popolazione generale mostrano un'associazione tra particolato ambientale e morbilità e mortalità cardiovascolare e respiratoria (24). Alcuni studi hanno mostrato effetti secondari associati all'esposizione con la frazione ultrafine del particolato (25), anche se non è facile scorporre con certezza il ruolo delle particelle ultrafini da quello di altre componenti. In uno studio sperimentale eseguito su soggetti sani ed asmatici che inalavano particelle ultrafini di carbonio è stato rilevato un aumento dell'espressione di molecole di adesione nei leucociti ematici; tale aumento può essere posto in relazione agli effetti cardiovascolari (26), mentre l'esposizione a breve

termine di fumi diesel (0.3 mg/m³ per 1 ora) in volontari sani causa una lieve infiammazione sistemica ed un'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente (27).

Conclusioni

Sebbene le proprietà dei nanomateriali ingegnerizzati possano variare enormemente, i principi di base fisico-chimici e tossicocinetici derivati dagli studi esistenti sono importanti per capire il loro potenziale tossico. Per esempio, è noto che una maggior proporzione di nanoparticelle inalate si deposita nell'albero respiratorio rispetto a particelle di dimensioni maggiori (3) e che le nanoparticelle possono traslocare ad altri organi, anche se non è nota l'influenza delle proprietà chimico-fisiche delle nanoparticelle nella traslocazione. Grazie alle loro piccole dimensioni le nanoparticelle possono attraversare le membrane cellulari ed interagire con strutture subcellulari come i mitocondri, a livello dei quali hanno mostrato di poter causare danno ossidativo ed alterazioni della funzione cellulare (16). Le nanoparticelle sono biologicamente più attive, a causa della loro maggiore area superficiale per massa rispetto a particelle di dimensioni maggiori della stessa composizione chimica (1). Sulla scorta di tali dati, si può ipotizzare che le nanoparticelle ingegnerizzate determinino effetti sfavorevoli simili a quelli di particelle ultrafini di simile composizione fisico-chimica e che pongano quindi analoghi problemi per la salute. Sebbene le caratteristiche chimico-fisiche delle nanoparticelle ingegnerizzate possano differire da quelle delle particelle ultrafini, i principi tossicologici e dosimetrici derivati dagli studi disponibili possono essere rilevanti per postulare un loro possibile danno. Ulteriori ricerche sono senza dubbio necessarie per identificare le specifiche proprietà delle particelle ed altri fattori che influenzano la tossicità e l'insorgenza di malattia, incluse le caratteristiche che meglio predicono la potenziale sicurezza o tossicità del materiale ingegnerizzato.

Bibliografia

- 1) Duffin R, Tran CL, Brown D, et al. Proinflammatory effect of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 849-856.
- 2) Donaldson K, Aitken R, Tran CL, et al. Carbon nanotubes: a review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol Sci* 2006; 92: 5-22.
- 3) Brown JS, Zeman KL, Bennett WD, et al. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1240-1247.
- 4) Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105: 411-414.
- 5) Shvedova AA, Sager T, Murray A, et al. Critical issues in the evaluation of possible effects resulting from airborne nanoparticles. In: Monteiro-Riviere and Tran L (Eds). *Nanotechnology: characterization,*

- 6) Elder A, Gelein R, Silva V, et al. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1172-1178.
- 7) Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physico-chemical properties. *Toxicol Sci* 2006; 91: 159-165.
- 8) Murray AR, Kisin E, Kommineni C, et al. Single-walled carbon nanotubes induce oxidative stress and inflammation in skin. *Toxicologist* 2007; 96: A1406.
- 9) Warheit DB, Webb TR, Reed KL, et al. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology* 2007; 230: 90-104.
- 10) Jang J, Oberdorster G, Elder A, et al. Does nanoparticle activity depend upon size and crystal phase? *Nanotox* 2008; 2: 33-42.
- 11) Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 289: L698-708.
- 12) Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci* 2004; 77: 117-125.
- 13) Lam CW, James JT, McCluskey R, et al. Pulmonary toxicity of single wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 2004; 77: 126-134.
- 14) Mercer R, Scabilloni J, Wang L, et al. Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single walled carbon nanotubes in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294: L87-97.
- 15) Baron PA, Deye GJ, Chen B, et al. Aerosolization of single-walled carbon nanotubes for an inhalation study. *Inhal Toxicol* 2008; 20: 751-760.
- 16) Li Z, Hulderman T, Salmen R, et al. Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes. *Environmental Health Perspectives* 2007; 115: 377-382.
- 17) Muller J, Huaux F, Moreau N, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 221-231.
- 18) Tagaki A, Hirose A, Nishimura F, et al. Induction of mesothelioma in p53^{+/+} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotubes. *J Toxicol Sci* 2008; 33: 105-116.
- 19) Poland CA, Duffin R, Kinloch I, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotech* 2008; 3: 423-428.
- 20) Gardiner K, van Tongeren M, Harrington M. Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry. *Occup Environ Med* 2001; 58: 496-503.
- 21) Antonini JM. Health effects of welding. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 22-31.
- 22) Hart JE, Laden F, Schenker MB, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in diesel-exposed railroad workers. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1013-1017.
- 23) Park RM, Bowler RM, Eggerth DE, et al. Issue in neurological risk assessment for occupational exposures: the Bay Bridge welders. *Neurotoxicology* 2006; 27: 373-384.
- 24) Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long-term exposure to fine air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.
- 25) Ibaldo-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, et al. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med Depos* 2002; 15: 189-201.
- 26) Frampton MW, Stewart JC, Oberdorster G, et al. Inhalation of ultrafine particles alters blood leukocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 51-58.
- 27) Tornqvist H, Mills NL, Gonzalez M, et al. Persistent endothelial dysfunction in humans after diesel exhaust inhalation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 395-400.

