PuntoSicuro

ARTICOLO DI PUNTOSICURO

Anno 24 - numero 5279 di Venerdì 18 novembre 2022

I biomarcatori innovativi di esposizione occupazionale ed ambientale

Una scheda informativa dell'Inail riporta indicazioni sulle esposizioni multiple ad agenti oto/neurotossici e rumore in ambito occupazionale con riferimento ai microRNA quali biomarcatori innovativi.

Roma, 17 Nov ? Le cause della **perdita dell'udito**, un fattore fortemente invalidante che ha aumentato la sua diffusione in questi ultimi quarant'anni, possono essere dovute sia a fattori esogeni che a fattori endogeni. E tra questi ultimi "è possibile annoverare le infezioni virali, i problemi di microcircolazione, le patologie autoimmunitarie, le mutazioni genetiche e, a seguire, la rottura della membrana del labirinto, le malformazioni congenite dell'orecchio, l' esposizione al rumore e ai farmaci, nonché alle **sostanze ototossiche** presenti negli ambienti di vita e di lavoro".

In particolare, la **perdita uditiva** che interessa il recettore uditivo vero e proprio, la coclea, "prende il nome di **ipoacusia neurosensoriale** ovvero *Sensorineural Hearing Loss* (SNHL). L' esposizione a rumore è una delle possibili cause di ipoacusia neurosensoriale, denominata, in questo caso, *Noise Induced Hearing Loss* (NIHL)". E la perdita uditiva indotta da esposizione a rumore "si va ad aggiungere, nei soggetti esposti, alla perdita uditiva causata fisiologicamente dai processi di invecchiamento, ovvero, *Age Related Hearing Loss* (ARHL)".

Inoltre gli agenti ototossici "possono avere un effetto di perdita uditiva 'per sé' o, qualora presenti simultaneamente al rumore, ne possono amplificare gli effetti dannosi". E se lo **stress ossidativo** è il meccanismo più accreditato nelle attuali teorie che cercano di "spiegare la perdita uditiva di diversa eziologia", sono attualmente in corso "ricerche volte all'identificazione di fattori antiossidanti che possano essere utili alla prevenzione e al trattamento di queste patologie che, colpendo cellule del tessuto nervoso, sono per lo più irreversibili".

A questo proposito il "Laboratorio Interazioni sinergiche tra rischi" ha tra i suoi obiettivi principali "lo studio dell'esposizione al rumore, in combinazione o meno con altri fattori ototossici, in ambito lavorativo".

A ricordarlo, con queste parole, è un nuovo fact sheet prodotto dal Dipartimento Inail di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (DIMEILA), dal titolo "**Esposizioni multiple ad agenti oto/neurotossici e rumore in ambito occupazionale: i microRNA quali biomarcatori innovativi di effetto epigenetico**".

Nel documento, curato da P. Capone, P. Chiarella e R. Sisto, si approfondisce il ruolo dei **microRNA**, quali **biomarcatori innovativi** di esposizione ambientale ed occupazionale, riportando anche i dati di alcune campagne di monitoraggio.

L'articolo di presentazione del factsheet si sofferma sui seguenti argomenti:

- Le esposizioni miste e i biomarcatori innovativi
- I biomarcatori e i risultati delle campagne sperimentali
- I microRNA, biomarcatori di esposizione occupazionale ed ambientale

Pubblicità
<#? QUI-PUBBLICITA-MIM-[CSRS16_BRL] ?#>

Le esposizioni miste e i biomarcatori innovativi

La scheda ricorda che recenti evidenze della letteratura scientifica dimostrano che "l'**effetto di un'esposizione mista non può essere descritto semplicemente come la somma degli effetti dei singoli agenti tossici**, non essendo noti gli effetti di interazione che potrebbero manifestarsi sia a breve che a lungo termine". E questa difficoltà è ancora più evidente "quando le dosi relative all'esposizione al singolo agente potenzialmente dannoso sono basse, anche molto inferiori a quelle che rappresentano i limiti di esposizione noti".

Il problema delle **esposizioni multiple** deve dunque essere affrontato "con un **approccio multitasking**, basato sul coinvolgimento trasversale di altri laboratori, ciascuno dei quali competente su specifici fattori di rischio per valutare l'esposizione dei lavoratori e identificare gli effetti sulla salute e sull'ambiente".

Si segnala poi che, in ambito occupazionale, "numerosi lavoratori appartenenti a diverse categorie sono esposti a miscele potenzialmente dannose (agenti inquinanti, sostanze tossiche e cancerogene) che devono essere eliminate attraverso il metabolismo con specifici meccanismi di detossificazione. Per poter valutare la dose assorbita vengono utilizzati dei **biomarcatori specifici di dose**, i.e. i principali metaboliti degli inquinanti stessi valutati in fluidi biologici". In particolare nel caso dei metaboliti dei **VOCs** (*Volatile Organic Compounds*), "il monitoraggio di tali biomarcatori consente di quantificare l'esposizione a **solventi neuro e/o ototossici** in termini di dose effettivamente assorbita e modulata dal metabolismo individuale. Ai biomarcatori di dose vengono aggiunti biomarcatori di effetto e di suscettibilità individuale al danno".

Si indica poi che tra i **biomarcatori di effetto**, vi sono "gli indicatori di danno citotossico e genotossico, questi ultimi sono in grado di individuare il danno diretto al DNA e il danno da stress ossidativo". E altri importanti indicatori di stress ossidativo misurano la concentrazione dei prodotti di degradazione del DNA e dell'RNA (basi ossidate degli acidi nucleici) nelle urine o in altri fluidi biologici": "questi ultimi biomarcatori si sono rivelati molto importanti nella valutazione del rischio da esposizione ad ototossici".

Inoltre ai biomarcatori di effetto è stata affiancata "una nuova classe di **biomarcatori innovativi e prognostici**, i **microRNA**, piccoli filamenti di acido ribonucleico, che potrebbero risultare utili ad identificare le alterazioni nella risposta fisiologica a inquinanti e agenti tossici, al fine di tutelare la salute dei lavoratori esposti. I microRNA sono acidi nucleici di piccole dimensioni (20 - 22 nucleotidi) non codificanti e a singolo filamento, altamente conservati in diverse specie, presenti in diversi fluidi biologici (sangue, urina, saliva, liquido seminale, liquido amniotico), facili da isolare dai campioni dei soggetti esposti, e responsabili della regolazione dell'espressione genica".

In definitiva l'utilizzo di specifici biomarcatori epigenetici quali i microRNA "risulta molto promettente nella **diagnosi precoce di diverse patologie dei lavoratori** (es. ipoacusia occupazionale, patologie neurodegenerative). I microRNA permettono, inoltre, lo sviluppo di strategie preventive e di intervento sulla base di ipotesi meccanistiche di insorgenza e sviluppo del danno. Lo studio dei meccanismi di risposta dei microRNA ai diversi stimoli ambientali potrebbe, infatti, permettere di comprendere meglio l'eziologia e lo sviluppo di diverse patologie e stabilire delle strategie di intervento precoce, in particolare, nel caso di scenari espositivi complessi come quello delle esposizioni occupazionali multiple".

Ricordiamo, in breve, che l'epigenetica studia le modificazioni che portano a variazioni dell'espressione genica senza però alterare la sequenza del DNA.

I biomarcatori e i risultati delle campagne sperimentali

Il documento indica poi che nell'ambito dell'attività di ricerca il "**Laboratorio Interazioni sinergiche tra rischi**", in collaborazione con altri laboratori del Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale (Dimeila), si occupa dello studio dei **profili di espressione dei microRNA** e dell'**identificazione dei biomarcatori** di stress ossidativo e danno al DNA in soggetti esposti ad agenti ototossici/neurotossici".

Ad esempio sono stati effettuati "studi preliminari per l'identificazione dei microRNA, differenzialmente espressi rispetto ai controlli, in lavoratori esposti ai VOCs, nello specifico solventi (etilbenzene, stirene, xilene, toluene) e ad altre sostanze, come diluenti ed additivi, impiegati nell'attività di verniciatura nella cantieristica navale". Mentre ulteriori ricerche condotte su alcuni microRNA "hanno inoltre riguardato l'effetto sinergico dovuto alla co-esposizione a rumore e VOCs nell'indurre danni della funzionalità uditiva in relazione alla suscettibilità individuale dei lavoratori".

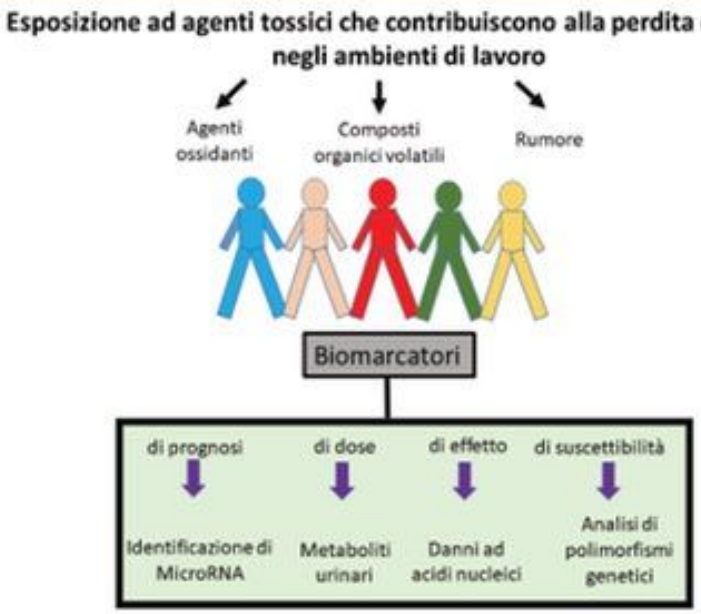
Riguardo ai risultati si accenna a due **campagne sperimentali** (cantiere navale a Viareggio e cantiere navale ad Ancona) dove sono stati esaminati "lavoratori esposti nel settore della verniciatura e rispettivi controlli": "i metaboliti urinari di diversi solventi ototossici e neurotossici presenti nelle miscele della verniciatura sono stati analizzati e sono stati valutati i microRNA".

Il documento, che si sofferma su vari altri dettagli di queste campagne, indica che "l'analisi statistica multivariata, sia con tecniche di statistica classica che con tecniche di *machine learning*, in particolare, reti neurali disegnate ad hoc, ha mostrato una **correlazione altamente significativa tra le variabili della funzionalità uditiva e i microRNA** differenzialmente espressi nei lavoratori esposti rispetto ai controlli".

Si indica poi che tra i biomarcatori valutati sono "da annoverare quelli di **suscettibilità allo sviluppo del danno**. Da questo punto di vista sono state eseguite le analisi dei polimorfismi genetici dei geni human 8-Oxoguanine DNA N-Glycosilase 1 (hOGG1) e X-Ray Repair Cross Complementing 1 (XRCC1), coinvolti nei meccanismi di riparazione del DNA".

Riprendiamo dalla scheda un'immagine relativa alla rappresentazione dell'esposizione multipla e dei biomarcatori monitorati nei lavoratori:

Figura 2 — **Rappresentazione dell'esposizione multipla e dei biomarcatori monitorati nei lavoratori**



(Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Gli autori indicano che i risultati dimostrano che le "varianti mutanti omozigote ed eterozigote del gene hOGG1 predispongono i soggetti ad una condizione di svantaggio relativamente al rischio di danni uditivi rispetto al gene wild type in caso di esposizione combinata a VOCs e rumore. Analogamente la variante eterozigote del gene XRCC1 rende i soggetti più vulnerabili ai danni uditivi rispetto al wild type e al mutante omozigote in condizioni di esposizioni multiple ad agenti neurotossici e rumore".

I microRNA, biomarcatori di esposizione occupazionale ed ambientale

In definitiva i dati preliminari ottenuti nel biomonitoraggio dei lavoratori esposti a VOCs "dimostrano che i **microRNA**, già ampiamente utilizzati in ambito clinico-diagnostico, sono promettenti biomarcatori di effetto epigenetico precoce nel caso di esposizione a sostanze dannose in ambito occupazionale".

In particolare le analisi di statistica multivariata "hanno evidenziato delle correlazioni altamente significative tra microRNA e metaboliti urinari dei VOCs, mostrando quindi come l'esposizione a queste sostanze determini alterazioni nei profili di espressione dei microRNA". "Lo studio e la caratterizzazione di geni target regolati dai microRNA e dei polimorfismi genetici degli esposti" potrebbero, dunque, "contribuire ad aggiungere informazioni importanti sull'effetto dell'esposizione combinata a sostanze tossiche".

E, in questo senso, l'attività di ricerca mostrata rappresenta un "**punto di partenza** fondamentale per approfondire il ruolo dei microRNA quali **biomarcatori innovativi di esposizione occupazionale ed ambientale per la tutela della salute dei lavoratori**. Infatti l'integrazione delle informazioni relative ai biomarcatori di dose e delle informazioni fornite da specifici biomarcatori epigenetici di effetto, quali i microRNA, potrebbe contribuire in maniera rilevante alla comprensione della eziologia e dei meccanismi molecolari implicati nella progressione di diverse patologie quali: malattie neurodegenerative,

ipoacusia occupazionale, alcuni tipi di cancro".

Rimandiamo alla lettura integrale della scheda che riporta ulteriori indicazioni sulle ricerche fatte e sulle possibili conseguenze sul miglioramento della prevenzione.

Tiziano Menduto

Scarica il documento da cui è tratto l'articolo:

Inail, Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale, " Esposizioni multiple ad agenti oto/neurotossici e rumore in ambito occupazionale: i microRNA quali biomarcatori innovativi di effetto epigenetico", a cura di P. Capone, P. Chiarella e R. Sisto Factsheet edizione 2022.

Vai all'area riservata agli abbonati dedicata a " La sicurezza nelle esposizioni multiple ad agenti oto/neurotossici e rumore in ambito occupazionale".

Licenza Creative Commons

---

www.puntosicuro.it