

Febbraio  
2010

www.iss.it/prvn

P R E V I E N I



Salute riproduttiva e contaminanti

Il tema portante del terzo numero della Newsletter è l'approccio traslazionale alla prevenzione (*from bench to risk assessment*) dallo studio dei meccanismi sino alla valutazione epidemiologica; tale approccio ha anche caratterizzato l'impostazione del primo Workshop di PREVIENI, svoltosi presso l'Istituto Superiore di Sanità il 27 ottobre 2009 (atti disponibili su <http://www.iss.it/prvn/docu/cont.php?id=222&lang=1&tipo=37>)

#### **PCBs e malformazioni del sistema riproduttivo maschile: un modello per integrare dati di esposizione e studi sul meccanismo di azione**

The Bladder Extrophy-Epispadias Complex and Exogenous Risk Factors (BLADE). (Programma di collaborazione ISS-US NIH sulle malattie rare).

*Commento di: Cinzia La Rocca e Sabrina Tait, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria, ISS.*

#### **Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans?**

Dye JA, Venier M, Zhu L, Ward CR, Hites RA, Birnbaum LS. Environ Sci Technol. 2007 Sep 15;41(18):6350-6.

*Commento di Eva Alessi, WWF Italia.*

#### **Contaminanti emergenti: la presenza di acrilamide nei cibi**

*Paola Calabrese, consulente free-lance in sicurezza alimentare e HACCP.*

#### **Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity**

Chunyuan Fei, Joseph K. McLaughlin, Loren Lipworth and Jorn Olsen. Human Reproduction, Vol.24, No.5 pp.1200-1205, 2009.

*Commento di: Prof. Donatella Caserta, Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura, Università di Roma sapienza, Ospedale S. Andrea.*

#### **Association between GIS-Based Exposure to Urban Air Pollution during Pregnancy and Birth Weight in the INMA Sabadell Cohort**

Aguilera, M. Guxens, R. Garcia-Esteban, T. Corbella, M.J. Nieuwenhuijsen, C.M. Foradada, J. Sunyer. Environ Health Perspect 117:1322-1327(2009).

*Commento di: Prof. Donatella Caserta, Dott. Francesca Ciardo, Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura, Università di Roma sapienza, Ospedale S. Andrea.*

#### **Activation of Inflammation/NF- $\kappa$ B Signaling in Infants Born to Arsenic-Exposed Mothers**

Fry RC, et al. PLoS Genet. 2007 Nov;3(11):e207.

*Commento di: Francesco Cubadda e Silvia Ciardullo, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria – Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria, ISS.*

**Newsletter PREVIENI Febbraio 2010.**

## **PCBs e malformazioni del sistema riproduttivo maschile: un modello per integrare dati di esposizione e studi sul meccanismo di azione**

THE BLADDER EXTROPHY-EPISPADIAS COMPLEX AND EXOGENOUS RISK FACTORS (BLADE).  
(Programma di collaborazione ISS-US NIH sulle malattie rare).

Gli alimenti rappresentano per l'uomo oltre che una fonte di vita anche una via di esposizione a contaminanti che agiscono nell'organismo come interferenti endocrini (IE). Tra i contaminanti ambientali presenti negli alimenti sono annoverati i policlorobifenili (PCB). Sono composti organoclorurati, utilizzati principalmente come fluidi dielettrici nei trasformatori e nei condensatori elettrici, molto persistenti, infatti si ritrovano nell'ambiente nonostante ne sia stato vietato l'uso diversi anni fa. Per le loro caratteristiche chimico-fisiche sono soggetti a bioaccumulo nel tessuto adiposo. Studi di biomonitoraggio ne hanno accertato la loro presenza nel sangue umano e in altri tessuti, seppur a bassi livelli di concentrazione.

Proprio la proprietà di alterare la funzionalità del sistema endocrino fa sì che queste sostanze possano agire anche a livelli di concentrazione molto bassi, sia nell'individuo adulto sia, e soprattutto, nel feto, esposto attraverso il sangue materno durante una fase critica dello sviluppo.

Il progetto BLADE (The bladder extrophy-epispadias complex and exogenous risk factors) ha tra le sue finalità quella di sviluppare un modello cellulare che permetta di integrare dati di esposizione e studi sul meccanismo di azione dei PCB, nonché di individuare marcatori precoci che possano essere coinvolti nell'insorgenza di alcune patologie riguardanti lo sviluppo dell'apparato riproduttivo e urinario maschile.

Con il termine "complesso epispadia-estrofia della vescica" si indica un insieme di malformazioni rare del tratto genito-urinario, comprendenti l'epispadia, l'estrofia della vescica e della cloaca, per il quale si ipotizza una patogenesi multifattoriale che implica componenti genetiche ed ambientali e in cui la finestra di suscettibilità potrebbe coincidere con le prime fasi dello sviluppo del tubercolo genitale tra la 5° e la 7° settimana di gestazione.

Il modello cellulare è costituito da cellule fetali umane di muscolo liscio di pene trattate con tre miscele, ognuna contenente congeneri diversi di PCB, alla concentrazione riscontrata nel tessuto adiposo umano e trasformata per il contenuto lipidico serico <sup>(1)</sup>. L'effetto di tali miscele è stato valutato analizzando la modulazione nei profili di espressione genica mediante tecnica del microarray.

I risultati ottenuti dimostrano che le miscele agiscono attraverso modi di azione diversi regolando geni coinvolti in processi funzionali differenti, anche inerenti le prime fasi dello sviluppo, con possibili implicazioni sullo sviluppo dell'apparato genito-urinario. Gli effetti di tali perturbazioni potrebbero influire sulla patogenesi di malattie che colpiscono l'apparato genito-urinario tra cui forme anche non rare quali l'ipospadia.

Inoltre questo studio dimostra come i modelli in vitro possano contribuire alla caratterizzazione tossicologica degli IE, contribuendo alla valutazione dell'esposizione a tali sostanze nell'ambito di studi epidemiologici e di biomonitoraggio.

<sup>(1)</sup> La Rocca C, Alivernini S, Badiali M, et al. (2008) TEQS and body burden for PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human adipose tissue. *Chemosphere* 73: 92–96.

Commento di: Cinzia La Rocca e Sabrina Tait, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria, Istituto Superiore di Sanità

## Ritardanti di fiamma bromurati e loro effetti nelle popolazioni animali e nell'uomo

Un lavoro pubblicato sulla rivista *Environ. Sci. Technol.* (*Elevated PBDE Levels in Pet Cats: Sentinels for Humans?* Dye et al., 2007) mostra come esista una forte coincidenza statistica tra l'introduzione, quasi 30 anni fa, dei polibromodifenileteri (PBDE) nei materiali e negli oggetti di uso domestico e il forte aumento dell'incidenza dell'ipertiroidismo felino (FH) nei gatti di casa. Il rischio di sviluppare FH è associato con la vita all'interno delle mura domestiche e il consumo di cibo in scatola per animali. La dieta e l'ingestione di polveri domestiche oltre ad essere importanti vie di esposizione umana si confermano come le principali anche per i gatti che presentano concentrazioni di PBDE da 20 a 100 volte superiori a livelli medi rilevati negli adulti degli Stati Uniti, il che rafforza l'ipotesi che i gatti siano altamente esposti ai PBDE e, quindi, possano servire come sentinelle per valutare meglio l'esposizione umana e gli esiti negativi per la salute dovuti all'esposizione cronica a basse dosi.

I PBDE appartengono ai ritardanti di fiamma, un gruppo di sostanze utilizzato in mobili, tappeti, tessuti, elettronica, plastica per ridurre l'inflammabilità e rallentarne la velocità di combustione. Queste sostanze non essendo legate covalentemente ai diversi materiali, possono venire rilasciate nell'ambiente circostante il che ha provocato una contaminazione diffusa. Sono state rilevate, a livello globale, nei suoli, nei sedimenti, negli alimenti, nell'aria e in molte specie selvatiche come rapaci (e le loro uova), crostacei, pesci, orsi polari, foche e volpi. L'esposizione globale ai PBDE è presente e piuttosto alta anche tra la popolazione umana non esposta professionalmente, con il 97% degli americani adulti che mostra livelli di PBDE rilevabili nel sangue (Sjödén et al. 2008).

Tre miscele tecniche di PBDE sono commercialmente prodotte, note come penta-, octa-, e decaBDE, in considerazione del grado medio di bromurazione. PentaBDE è composta principalmente dai congeneri con 4 a 6 atomi di bromo (come BDE-47 e -99); octaBDE con 6-10 atomi di bromo (es. BDE-153) mentre il decaBDE è composta quasi esclusivamente di BDE-209.

I PBDE sono stati associati a effetti sul sistema riproduttivo ed endocrino in molti animali, ma sono ancora pochi gli studi sull'uomo, soprattutto per quel che riguarda la correlazione con la fertilità. Un recente studio, pubblicato nel 2010 su *Environ Health Perspect* (*PBDE Concentrations in Women's Serum and Fecundability*), rivela come i 4 congeneri ricercati (BDE-47, -99, -100, -153) siano presenti in oltre il 95% delle donne analizzate e come le maggiori concentrazioni di PBDE nel sangue delle donne siano associate con un tempo di concepimento significativamente più lungo.

Anche l'animale simbolo del WWF e della conservazione della natura per la distruzione del suo habitat ma anche per le sue difficoltà riproduttive, il Panda gigante, è stato trovato contaminato dai più comuni PBDE (Hu et al., *Environ. Sci. Technol.*, 42(21), 8172), tra cui il BDE-209 è stato il più frequente e abbondante, seguito da BDE-206, BDE-208, BDE-207, BDE-203, BDE-47 e BDE-153 il che riflette la significativa produzione, l'uso o lo smaltimento di queste sostanze in Cina.

In risposta agli allarmi lanciati dalla comunità scientifica, nel maggio 2009 le miscele di penta- e octaBDE sono state aggiunte alla Convenzione Internazionale sui Contaminanti Organici Persistenti (POP) con la motivazione di essere estremamente persistenti e con elevato potenziale di bioaccumulo e biomagnificazione nella catena alimentare. Un composto simile, lo HBCD (esabromociclododecano), uno dei più utilizzati ritardanti di fiamma nei tessuti e nelle apparecchiature elettriche ed elettroniche, è stato inserito, già a fine 2008, nella prima "candidate list" delle sostanze molto pericolose (*high concern*), pubblicata dall'ECHA (Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche, <http://echa.europa.eu>), che dovranno essere inserite nell'allegato XIV del Regolamento REACH e quindi essere sottoposte ad autorizzazione. A seguito di tale inserimento, scattano per le industrie alcune prescrizioni giuridiche relative alla sicurezza d'uso e all'obbligo di informazione dei propri clienti e consumatori.

Come WWF continuiamo sottolineare la necessità di controlli più rigorosi, l'eliminazione graduale dei rimanenti usi permessi per queste sostanze chimiche e l'obbligo di sostituzione dei ritardanti di fiamma (e di altre sostanze con proprietà analoghe) con alternative più sicure.

Commento di: Eva Alessi – Responsabile programma sostenibilità del WWF Italia

**Newsletter PREVIENI Febbraio 2010**

### **Problemi emergenti in sanità alimentare: la presenza di acrilamide nei cibi**

È noto che una percentuale elevata dei tumori è attribuibile all'alimentazione ed un certo numero di sostanze presenti negli alimenti sono già noti cancerogeni, ma la maggior parte dei fattori di rischio cancerogeno presenti nella dieta sono ancora non identificati. La scoperta dell'acrilamide in alimenti di vasto consumo ha rappresentato l'evento più rilevante del nuovo millennio in relazione a questa problematica di rilevante impatto sanitario. L'acrilamide è stata classificata fin dal 1994 dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro come un cancerogeno di categoria 2A, ossia come "probabile cancerogeno per l'uomo". Gli studi tossicologici sull'acrilamide si sono inizialmente concentrati sui rischi associati a scenari di esposizione diversi da quella alimentare. La sostanza infatti, oltre ad essere utilizzata nell'industria chimica per la produzione di poliacrilamide, ha molteplici applicazioni ed è presente in una varietà di prodotti. Nell'aprile 2002 l'annuncio di ricercatori svedesi sulla presenza di acrilamide in alimenti cotti ad alte temperature ha aperto quindi una nuova prospettiva sul rischio tossicologico da acrilamide, portando in primo piano il contributo della esposizione per via alimentare. Da allora altre ricerche hanno dimostrato che l'acrilamide si forma quando si riscaldano alimenti ricchi di carboidrati a temperature superiori ai 120° Celsius. Si è osservato ad esempio che l'acrilamide compare in dosi significative nelle patate fritte, nei fiocchi di cereali, in alcuni tipi di pane, pasta e biscotti, in alcuni alimenti per l'infanzia e nel caffè. Il principale meccanismo di formazione di acrilamide è basato sulla reazione dell'aminoacido asparagina ad alte temperature con zuccheri riducenti, come il glucosio o il fruttosio, dando luogo alla cosiddetta reazione di Maillard. Il rischio posto dalla presenza di acrilamide negli alimenti è stato preso molto sul serio dalle autorità sanitarie, sia per la chiara evidenza di cancerogenicità e per le caratteristiche genotossiche della sostanza, che per l'ampiezza della popolazione potenzialmente esposta. Studi sul meccanismo di cancerogenicità dell'acrilamide indicano in un meccanismo d'azione di tipo genotossico il principale responsabile dell'attività cancerogena della sostanza, pur non escludendo il contributo di altri fattori (per esempio squilibri ormonali). Le autorità internazionali deputate alla sicurezza alimentare e alla salute pubblica si sono cimentate in valutazioni per stimare anche in termini quantitativi il rischio legato alla presenza dell'acrilamide negli alimenti. Il processo di "Valutazione del rischio" in genere porta a stime quantitative o semiquantitative della probabilità e della gravità degli effetti avversi attesi in una popolazione con un definito livello di esposizione all'agente tossico. Nel caso di cancerogeni genotossici, non esistendo teoricamente dosi del tutto prive di effetto, non può essere identificato un livello di esposizione esente da rischio, ma l'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA) e il Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) hanno proposto una metodologia capace di fornire le informazioni quantitative necessarie per una efficiente gestione del rischio, rappresentata dal calcolo del margine di esposizione (MOE, Margin Of Exposure), che consiste nel rapporto tra la dose associata ad una determinata incidenza tumorale (benchmark dose), ricavata dalla relazione dose-risposta sperimentale, e il livello di esposizione umana. I MOE calcolati sono risultati essere di uno-due ordini di grandezza più piccoli di quanto ritenuto necessario per definire l'esposizione ad un cancerogeno genotossico "of low cancer" (EFSA, 2004), concludendo che esiste una distanza relativamente ridotta tra le dosi di acrilamide cancerogene nell'animale e quelle presenti negli alimenti, e che di conseguenza i livelli di esposizione all'acrilamide con la dieta destano preoccupazione per gli effetti somatici a lungo termine (FAO/WHO, 2005). A ciò si aggiunge la preoccupazione per i possibili effetti trasmissibili, dovuti alla interazione dell'acrilamide con il materiale genetico delle cellule germinali. Numerose ricerche sono state condotte per individuare le condizioni capaci di ridurre la formazione di acrilamide durante il processamento dei cibi, senza al contempo alterarne le qualità organolettiche. In considerazione della stretta relazione tra formazione di acrilamide e modalità di cottura degli alimenti, una strategia preventiva di immediata applicabilità può quindi basarsi su una adeguata informazione ai consumatori sulle procedure ottimali da applicare per le preparazioni domestiche e in quelle della piccola ristorazione, che spesso hanno un peso prevalente nella dieta quotidiana.

Commento di: Paola Calabrese, consulente free-lance in sicurezza alimentare e HACCP.

**Newsletter PREVIENI Febbraio 2010**

**Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity**

Chunyuan Fei, Joseph K. McLaughlin, Loren Lipworth and Jorn Olsen  
Human Reproduction, Vol.24, No.5 pp.1200-1205, 2009

Nell'articolo preso in considerazione si studia il possibile ruolo del PFOA (Perfluorooctano) e del PFOS (Perfluorooctano Solfato) nella riduzione della fertilità. I due composti sono considerati dei possibili disregolatori endocrini e sono presenti in molti prodotti di uso più che comune nella vita giornaliera. Alcuni esempi di presenza di PFOA e PFOS si trovano nei tessuti, nei pesticidi piuttosto che in prodotti per la cura della persona; sono inoltre prodotti persistenti e ubiquitari nel mondo. Recenti lavori su animali hanno riportato effetti tossici sul fegato, sul sistema immunitario e sullo sviluppo degli organi di riproduzione (Kennedy GL., et al., The toxicology of perfluorooctanoate. *Crit Rev Toxicol* 2004; 34:351-384; Lau C., et al Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci.*, 2007;99:366-394) nel tempo si è preso in considerazione la possibilità che PFOA e PFOS possano alterare l'omeostasi degli ormoni sessuali. Inoltre sono stati associati anche con l'abortività (Wolf CJ et al Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol Sci.* 2007; 95:462-473). Nella pratica corrente in Italia il tempo intercorso tra il desiderio di gravidanza ed il momento in cui la gravidanza arriva (Time To Pregnancy) viene generalmente accettato per dare la definizione di sterilità come "un periodo di almeno 2 anni di rapporti liberi e frequenti senza nessun concepimento", nel lavoro si dà grande rilievo al rapporto che si può rilevare tra i composti e la presenza di PFOA e PFOS nel sangue materno con una evidente significatività ( $P < 0.001$ ). Questo, come del resto suggerito dagli stessi Autori, porta a considerare la presenza di questi composti implicati nella riduzione della fertilità, soprattutto in relazione alla loro ampia diffusione nei paesi industrializzati. Certamente anche se altre variabili dovrebbero essere considerate (presenza anche nel liquido seminale o la possibile interazione in un più ampio effetto cocktail con altre sostanze ad uguale azione disregolatrice sul sistema endocrino), questo lavoro pone le basi per una corretta valutazione dei PFOA e PFOS nell'ambito della riduzione della fertilità.

Commento di: Donatella Caserta, Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura, Università di Roma sapienza, Ospedale S.Andrea.

## **Association between GIS-Based Exposure to Urban Air Pollution during Pregnancy and Birth Weight in the INMA Sabadell Cohort**

Aguilera, M. Guxens, R. Garcia-Esteban, T. Corbella, M.J. Nieuwenhuijsen, C.M. Foradada, J. Sunyer.  
Environ Health Perspect 117:1322-1327(2009)

Nella letteratura internazionale ed anche nella corrente pratica clinica si osserva una sempre maggiore consapevolezza che l'inquinamento atmosferico può avere effetti tossici sullo sviluppo del feto. In questo lavoro molto ben condotto, si studia per la prima volta ed in modo sistematico, la presenza di NO<sub>2</sub> ed idrocarburi aromatici ( benzene, toluene, ethylbenzene, mlp-xylene and o-xylene, BTEX,) nell'aria della cittadina di Sabadell in Spagna. I dati raccolti sono stati correlati con il peso alla nascita di 570 bambini. Il sistema usato di correlazione denominato GIS-Based Exposure to Urban Air Pollution, ha usato modelli di regressione LUR (temporally adjusted land-use regression). Le donne sono state sottoposte a questionari alla 12 e 32 settimana di gravidanza, i questionari hanno investigato lo stato socioeconomico, lo stato di salute, l'alimentazione, l'uso di farmaci, l'occupazione lavorativa, l'esposizione ambientale, ed il tempo dedicato al lavoro. Sono state eseguite le correlazioni tra l'esposizione prenatale all'inquinamento atmosferico ed il peso alla nascita tramite modelli di regressione lineare. È stato anche preso in considerazione il tempo trascorso a casa e quello trascorso fuori casa durante la gravidanza. I risultati dello studio hanno riportato in modo significativo per i BTEX, meno per il NO<sub>2</sub>, l'associazione tra peso alla nascita ed inquinanti. In Italia la legge prevede l'astensione obbligatoria dal lavoro dalla 32 settimana di gestazione salvo diversa indicazione medica ed è noto che fisiologicamente è proprio da questa settimana di gestazione che si verifica il massimo incremento ponderale nel feto. Alla luce di questo lavoro sembrerebbe quindi sufficiente per questo particolare aspetto e per il principio di precauzione mantenere l'astensione dal lavoro fissato alla 32 settimana, non prolungare l'attività lavorative e quindi l'esposizione all'inquinamento ambientale nelle settimane seguenti.

Commento di: Prof. Donatella Caserta, Dott. Francesca Ciardo, Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericoltura, Università di Roma sapienza, Ospedale S.Andrea.

### **Activation of Inflammation/NF- $\kappa$ B Signaling in Infants Born to Arsenic-Exposed Mothers**

Fry RC, Navasumrit P, Valiathan C, Svensson JP, Hogan BJ, Luo M, Bhattacharya S, Kandjanapa K, Soontararuks S, Nookabkaew S, Mahidol C, Ruchirawat M, Samson LD. PLoS Genet. 2007 Nov;3(11):e207.

L'arsenico è un contaminante i cui livelli nell'ambiente possono dipendere sia da fattori antropici che naturali, questi ultimi legati sostanzialmente ad anomalie geochimiche. La sua presenza nell'acqua destinata al consumo umano in concentrazioni vicine o superiori al valore guida provvisorio di 0,01 mg/L stabilito dall'OMS costituisce un problema sanitario che investe milioni di individui in numerose aree del mondo (Bengala occidentale, Bangladesh, Taiwan, Argentina, Cile, Cina, Messico, USA). Tenori di arsenico più modesti rispetto a quelli riscontrati in aree pesantemente contaminate, ma comunque superiori al limite di 0,01 mg/L fissato dalla normativa in vigore, sono stati rilevati in acque destinate al consumo umano in varie regioni italiane e in acque minerali europee. L'arsenico nelle acque è presente esclusivamente nelle forme inorganiche caratterizzate da elevata tossicità e cancerogenicità, nonché dalla capacità di alterare la funzionalità del sistema endocrino attraverso meccanismi di modulazione dell'espressione genica. Particolare attenzione è inoltre rivolta ai fattori che influenzano la suscettibilità individuale, come i polimorfismi genetici e lo status nutrizionale, nonché agli effetti a lungo termine in seguito ad esposizione durante lo sviluppo intrauterino e postatale. La vulnerabilità nei primi stadi di sviluppo e gli effetti derivanti da un'esposizione cronica hanno posto recentemente le basi per approfondire la conoscenza sui meccanismi che generano risposte a lungo termine in individui nati da madri esposte ad arsenico inorganico durante la gravidanza. In questo contesto, l'articolo in esame è un contributo interessante che documenta l'alterazione dell'espressione genica nel sangue cordonale di neonati esposti ad arsenico durante lo sviluppo intrauterino. Lo studio è stato condotto su 32 donne incinte provenienti da due distretti della Thailandia meridionale, usando il livello di arsenico nelle unghie come biomarker di esposizione. Gli autori spiegano che la forte relazione tra l'esposizione prenatale ad arsenico e l'alterazione nei neonati dell'espressione di particolari geni permette di utilizzare questi ultimi come marcatori genetici, dai quali ottenere degli algoritmi predittivi di esposizione. In realtà questi modelli predittivi non sono specifici per l'arsenico e un'eventuale alterazione dell'espressione genica potrebbe essere quindi legata ad un'esposizione ad altre sostanze. Di supporto è comunque la significativa correlazione positiva riscontrata tra l'esposizione intrauterina ad arsenico e la successiva attivazione nei bambini di una serie di vie metaboliche che coinvolgono il fattore trascrizionale NF- $\kappa$ B, la risposta infiammatoria, la proliferazione cellulare e l'apoptosi.

Commento di: Francesco Cubadda e Silvia Ciardullo, Reparto di Tossicologia Alimentare e Veterinaria – Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, ISS.