

ALLERGIA DA ANIMALI DA LABORATORIO (LAA)

INAIL

Manuale informativo

2016



ALLERGIA DA ANIMALI DA LABORATORIO (LAA)

INAIL

Manuale informativo

2016

Pubblicazione realizzata da

Inail

Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

Coordinamento scientifico

Maria Concetta D'Ovidio¹

Autori

Maria Concetta D'Ovidio¹, Annarita Wirz², Gennaro Liccardi^{3,4}, Paola Melis¹, Simona Di Renzi¹,
Maria Cristina Riviello^{5,2}

Curatori

Maria Concetta D'Ovidio¹, Annarita Wirz²

Editing e grafica

Laura Medei¹

¹ Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale

² Fondazione Santa Lucia, Roma

³ Dipartimento pneumo-onco-ematologico, Divisione di pneumologia e allergologia, Ospedale "A. Cardarelli", Napoli;

⁴ Scuola di specializzazione in medicina respiratoria, Università Tor Vergata, Roma

⁵ Cnr-Istituto di biologia cellulare e neurobiologia, Roma

per informazioni

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

Via Fontana Candida, 1 - 00078 Monte Porzio Catone (RM)

dmil@inail.it

www.inail.it

©2016 Inail

ISBN-978-88-7484-512-5

Gli autori hanno la piena responsabilità delle opinioni espresse nelle pubblicazioni, che non vanno intese come posizioni ufficiali dell'Inail.

Le pubblicazioni vengono distribuite gratuitamente e ne è quindi vietata la vendita nonché la riproduzione con qualsiasi mezzo. È consentita solo la citazione con l'indicazione della fonte.

PRESENTAZIONE

L'esposizione ad agenti biologici è rappresentata dal Titolo X del d.lgs. 9 aprile 2008, n. 81 e s.m.i. L'articolo 267 definisce: *agente biologico: qualsiasi microrganismo anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni [...]*. Il Capo II - "Obblighi del datore di lavoro", nell'ambito della valutazione del rischio (art. 271), *tiene conto di tutte le informazioni disponibili relative alle caratteristiche dell'agente biologico e delle modalità lavorative, ed in particolare: [...] dei potenziali effetti allergici e tossici [...]*.

Nell'ambito della valutazione di tutti i rischi occupazionali (art. 17 - "Obblighi del datore di lavoro non delegabili"), il rischio allergologico di origine biologica rappresenta un rischio potenzialmente presente in numerosi ambiti occupazionali. Gli allergeni propriamente detti non sono specificamente indicati nel d.lgs. 81/2008 e s.m.i., seppur gli effetti allergici degli agenti biologici siano riportati per 2 specie di parassiti e 8 specie di funghi presenti nell'Allegato XLVI - "Elenco degli agenti biologici classificati". L'art. 275 del Titolo X - "Esposizione ad agenti biologici" considera le *misure specifiche per i laboratori e gli stabulari e in particolare nei laboratori comportanti l'uso di agenti biologici dei gruppi 2, 3 o 4 a fini di ricerca, didattici o diagnostici, e nei locali destinati ad animali da laboratorio deliberatamente contaminati con tali agenti [...] e nei locali destinati ad animali da esperimento, possibili portatori di tali agenti [...]*.

In Italia il rischio allergologico da LAA non è ancora sufficientemente riconosciuto a differenza di altri paesi dove alcune istituzioni hanno fornito informazioni scientifiche e suggerito buone prassi da adottare. Nel 1998 il National institute for occupational safety and health negli USA ha pubblicato il documento "Niosh Alert: Preventing asthma in animal handlers", mentre nel 2002 l'Health and safety executive (Hse) nel Regno Unito ha pubblicato il testo "Guidance note: Control of laboratory animal allergy", ponendo l'attenzione sulle possibili conseguenze dovute all'esposizione ad animali da laboratorio.

Il testo "Allergia da animali da laboratorio (LAA¹) - Manuale informativo" vuole porre l'attenzione su tale rischio allergologico attraverso una divulgazione scientifica indirizzata a

¹ *Laboratory animal allergy.*

tutti gli attori della prevenzione su vari aspetti della LAA tra cui allergeni, fonti di esposizione, modalità di valutazione della positività sierologica specifica per numerosi allergeni nei lavoratori, possibilità di attuare monitoraggi ambientali, misure di controllo e prevenzione per ridurre al minor livello possibile l'esposizione ad allergeni potenzialmente presenti negli stabulari e il rischio di allergia da animali da laboratorio.

Sergio Iavicoli

*Direttore del Dipartimento di medicina,
epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale*

PREMESSA

Tecnici degli stabulari, veterinari, ricercatori sono alcune delle figure professionali principalmente presenti e operanti negli ambienti degli stabulari che ospitano animali da laboratorio. Le specie animali maggiormente utilizzate nella ricerca sperimentale sono rappresentate da topi e da ratti sebbene anche porcellini d'India, conigli, primati non umani possono rappresentare fonti di esposizione di allergeni di origine biologica per gli operatori che a vario titolo operano negli stabulari.

L'idea di realizzare il testo "Allergia da animali da laboratorio (LAA) - Manuale informativo" - si è concretizzata a partire dalla necessità di diffondere a tutti gli attori della prevenzione, *in primis* i lavoratori stessi, la conoscenza di uno specifico rischio allergologico e delle misure di controllo, prevenzione e protezione da mettere in atto per ridurre al minor livello possibile le fonti di esposizione agli allergeni animali maggiormente rappresentativi nell'ambito occupazionale degli stabulari. È necessario considerare che la gestione del rischio allergologico va attuata attraverso un sistema di controllo identificato come APC (*Allergy program control*) che prevede la valutazione, l'identificazione, il monitoraggio, il controllo di tutti i fattori esogeni ed endogeni e delle misure metodologiche da mettere in atto nell'ambito di ampie strategie e programmi il cui fine ulteriore è di disporre di risorse tecnologiche e strumentali efficaci per il trasferimento di conoscenze e informazioni. L'ambito occupazionale e di vita riveste molta importanza per l'esposizione ad allergeni biologici anche per la difficoltà di limitare l'esposizione agli allergeni al solo ambiente di lavoro e/o al solo ambiente di vita. È necessario promuovere adeguata informazione, formazione e comunicazione delle conoscenze utili per comprendere appieno la complessità non solo delle modalità di esposizione agli allergeni animali, ma anche della suscettibilità individuale dei lavoratori che può essere ottimizzata attraverso lo studio della risposta allergologica specifica e del profilo immunologico individuale.

Il d.lgs. 26/2014 e il d.lgs. 81/2008 rappresentano regolamenti normativi che non possono e non devono essere scissi ai fini della tutela del benessere e della salute animale e umana. Affrontare la tematica della LAA in Italia attraverso lo strumento del manuale informativo rappresenta un valido inizio per poter diffondere la conoscenza sui vari aspetti caratterizzanti la "Laboratory animal allergy". L'approccio multidisciplinare condiviso e scelto per la realizzazione di tale manuale ha visto la partecipazione integrata

di competenze, professionalità ed esperienze di professionisti impegnati in attività riguardanti laboratorio di analisi allergologica, laboratorio di clinica allergologica, ambienti di stabulazione, ambienti di lavoro, ambienti di vita, con l'ambizione di offrire uno strumento efficace e di facile lettura capace di suscitare interesse e rappresentare il terreno di partenza per ulteriori approfondimenti. La diffusione e il riscontro da parte di coloro interessati al testo "Allergia da animali da laboratorio (LAA) - Manuale informativo" forniranno spunti critici per approfondire vari aspetti dello studio del rischio allergologico occupazionale.

Maria Concetta D'Ovidio
Laboratorio rischio agenti biologici
Dipartimento di medicina, epidemiologia,
igiene del lavoro e ambientale

INDICE

Introduzione	9
Allergia da animali da laboratorio (LAA)	12
Normativa per l'utilizzo del modello animale nella ricerca scientifica	21
Normativa in ambito occupazionale	24
Metodi per la valutazione della sensibilizzazione allergica	27
Metodi per la valutazione della presenza ambientale degli allergeni	31
È possibile prevedere il rischio di sensibilizzazione allergica ad animali da laboratorio in alcune tipologie di soggetti a rischio?	35
Misure di controllo, prevenzione, protezione	39
Riferimenti normativi	46
Sitografia	47
Glossario	49
Abbreviazioni	50
Bibliografia	51
Approfondimenti	
Selezione di alcuni lavori scientifici riguardanti la LAA	67
Alcune informazioni utili sulle procedure da mettere in atto	75
Procedure suggerite da documenti internazionali	78
Proposta di gestione della LAA	84

INTRODUZIONE

Nell'ambito del piano triennale di attività della ricerca 2013 - 2015 dell'attuale Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale dell'Inail, la Linea di ricerca L04 "Studio del rischio allergologico occupazionale" inserita nel Programma P02 "Rischio da agenti biologici e allergizzanti", si è occupata dello studio dell'esposizione dei lavoratori indoor e outdoor ad allergeni di varia natura con particolare attenzione agli allergeni di origine biologica. A partire dall'anno 2016, con l'avvio del Piano di attività della ricerca 2016 - 2018 il Laboratorio rischio agenti biologici prosegue e approfondisce gli studi e le ricerche relativi all'esposizione ad agenti biologici che possono provocare effetti avversi per l'uomo, al fine di mettere a punto e standardizzare metodologie di rilevazione, campionamento ed analisi, di individuare criteri di valutazione e gestione del rischio - garantendo sistemi di diagnosi precoci - e di ottimizzare e standardizzare interventi di prevenzione collettivi e individuali e interventi di bonifica. In particolare svolge: a) valutazione della presenza di allergeni di origine biologica in ambienti indoor e outdoor attraverso metodologie di campionamento su matrici ambientali e di rilevazione già standardizzate e da mettere a punto; b) valutazione della suscettibilità individuale nei confronti di allergeni aerodiffusi - alimentari e di altra origine - sui lavoratori in ambiente indoor e outdoor. Sia in ambiente indoor che outdoor verranno raccolti dati utili per la valutazione dei rischi in relazione alle allergie di origine biologica, al fine di evidenziare quali fattori possano contribuire all'instaurarsi di stati di sensibilizzazione o allergia (attività lavorativa, suscettibilità individuale, ruolo del cambiamento climatico e dei fattori ambientali). Le ricerche sono finalizzate altresì all'individuazione di criteri di valutazione e gestione del rischio biologico ed allergologico per ottimizzare gli interventi di prevenzione collettivi e individuali da mettere in atto nei diversi settori occupazionali, finalizzati al controllo del rischio biologico, alla tutela della salute dei lavoratori esposti e alla valutazione della loro implementazione.

Sebbene il rischio allergologico non sia specificamente normato dal d.lgs. 81/2008 e s.m.i. nell'ambito della tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro, è necessario porre particolare attenzione alla valutazione di tutti i rischi a cui i lavoratori possono essere esposti nel proprio ambito occupazionale, come sancito dall'articolo 17 - "Obblighi del datore di lavoro non delegabili", comma 1, lettera a), *la valutazione di tutti i rischi con la conseguente elaborazione del documento previsto dall'articolo 28 ("Oggetto della valutazione dei rischi") afferma che la valutazione deve riguardare tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori, ivi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari [...]*. Il rischio allergologico rappresenta un rischio particolare a cui possono essere esposti lavoratori suscettibili ad alcuni allergeni e che prestano la propria attività lavorativa sia in ambienti indoor che outdoor. Le fonti di allergeni possono infatti essere rappresentate da polvere contenente acari presente negli uffici, da specie fungine presenti in vari tessuti, arredi interni e vari alimenti, da derivati dermici e da altre matrici bio-

logiche di diverse specie animali, da pollini che, dall'ambiente outdoor possono entrare nell'ambiente indoor, da allergeni presenti negli alimenti o derivanti da punture di insetti quali gli imenotteri. Numerose attività lavorative sia indoor che outdoor espongono quindi i lavoratori al rischio allergologico caratterizzandosi come rischio multifattoriale, di origine diversificata, con sintomatologie tra loro differenziate a livello respiratorio, oculare, cutaneo o sistemico. È importante quindi che tutti i lavoratori siano correttamente informati, formati e addestrati sulla conoscenza del rischio allergologico a cui possono essere potenzialmente esposti con particolare attenzione rivolta ai lavoratori suscettibili a determinati allergeni.

Nell'ambito dei rischi occupazionali di natura allergica si annovera il rischio derivante dall'esposizione ad animali da laboratorio che può causare la cosiddetta allergia da animali da laboratorio (LAA - *Laboratory animal allergy*). Gli stabulari rappresentano ambiti occupazionali regolamentati da normative specifiche. La realizzazione e il mantenimento delle condizioni tecniche/strutturali degli stabulari, come anche la tutela del benessere animale, devono rispondere ai requisiti specifici previsti dalla normativa italiana ed europea (d.lgs. 26/2014, recepimento della dir. 2010/63/EU, rac. 2007/526/CE). La tutela della salute e sicurezza dei lavoratori è regolamentata a livello nazionale dal d.lgs. 81/2008 e s.m.i. che considera la valutazione di tutti i rischi in ambito occupazionale e quindi, sebbene non specificamente esplicitato, anche la valutazione del rischio allergologico in generale. Gli stabulari, in particolare, rappresentano ambiti occupazionali nei quali i lavoratori possono essere potenzialmente esposti ad agenti di natura biologica, chimica e fisica. In tale manuale verranno considerati in particolare i rischi allergologici derivanti dall'esposizione ad allergeni di origine animale, quali quelli relativi a topi e ratti, che rappresentano gli animali più utilizzati nella ricerca biomedica, le cui fonti di esposizione sono rappresentate principalmente da derivati dermici, urina e saliva.

Il rischio allergologico, a differenza di rischi di altra natura, presenta alcune peculiarità derivanti dalla maggiore difficoltà di identificare, valutare, quantificare e quindi prevenire l'esposizione dovuta al concorrere di molteplici fattori coinvolti nella eziopatogenesi delle allergie in generale e della LAA in particolare. Ulteriori criticità nello studio della LAA sono rappresentate dal ridotto numero di allergeni identificati e caratterizzati delle specie animali stabulate, delle fonti degli allergeni, delle relazioni dose/risposta.

Gli animali da laboratorio, particolarmente **topi e ratti**, sono una importante causa di patologie allergiche occupazionali tanto che negli Stati Uniti il National Institute for Occupational Safety and Health ha pubblicato nel 1998 il documento "Niosh Alert: Preventing asthma in animal handlers", mentre nel 2002 l'Health and Safety Executive (HSE) nel Regno Unito ha pubblicato il testo "Guidance note: Control of laboratory animal allergy". Si evidenzia la differente attenzione data da altri paesi alla LAA, dove da anni è oggetto di studi, ricerche, con emanazione di raccomandazioni istituzionali; in Italia tale allergopatia da animali da laboratorio ha ricevuto poca attenzione.

Grazie a diversi studi condotti soprattutto a livello internazionale sono stati individuati alcuni aspetti fondamentali relativi alla LAA, tra i quali:

- **gli allergeni e le fonti derivanti dalle specie animali stabulate:** le urine dei topi e dei ratti maschi sono le principali fonti di allergeni e altre fonti sono rappresentate da

derivati dermici, peli e saliva; il liquido lacrimale dei conigli rappresenta la loro principale fonte di allergeni;

- **le categorie di lavoratori principalmente esposti:** gli addetti agli stabulari, i tecnici, i ricercatori, i veterinari che sono a diretto contatto con gli animali stabulati sono a maggior rischio di esposizione a LAA;
- **le strategie di gestione del rischio, ovvero la valutazione e le misure di prevenzione per la riduzione del rischio da esposizione:** devono essere realizzate adeguate condizioni di stabulazione con sistemi di contenimento che tengano conto del benessere degli animali, della operatività nella ricerca, della tutela della salute dei lavoratori;
- **l'anamnesi clinica-occupazionale dei lavoratori attraverso la compilazione di specifici questionari:** la conoscenza delle varie sintomatologie/patologie di ciascun lavoratore, quali congiuntivite, rinite, asma, eczema, che compaiono entro i primi tre anni dall'inizio dell'attività lavorativa, della storia occupazionale pregressa e attuale, dell'informativa riguardante l'esposizione in ambienti di vita quali la presenza di animali domestici, rappresenta una fonte di informazioni necessarie a contribuire alla tutela della salute dei lavoratori;
- **l'informazione, la formazione, l'addestramento, la comunicazione attraverso varie modalità e strumenti:** la conoscenza delle varie modalità di esposizione agli allergeni, diretta e/o indiretta, nell'ambiente di lavoro e di vita, delle misure di controllo, di prevenzione e comportamentali da mettere in atto nell'ambiente di lavoro e di vita, del proprio profilo immunologico e della reattività a specifici allergeni fornisce informazioni sulle caratteristiche essenziali per una partecipazione attiva nell'ambito della gestione del rischio allergologico.

Tale manuale informativo sull'allergia da animali da laboratorio affronta diversi aspetti riguardanti la LAA, con particolare riferimento alla stabulazione di topi e ratti: la descrizione della LAA e degli allergeni ad essa associati; la normativa vigente negli stabulari; la normativa per la tutela della salute e sicurezza degli operatori che, a vario titolo, operano negli stabulari; le metodologie che consentono l'individuazione dei lavoratori suscettibili e quelle per valutare l'esposizione ambientale agli allergeni; le misure di prevenzione, protezione e controllo; l'informazione, la formazione, l'addestramento e la comunicazione da rivolgere ai lavoratori. Il manuale presenta inoltre degli approfondimenti e dei box riassuntivi nei quali vengono presentati aspetti diversi riguardanti la LAA attraverso dati ricavati dalla letteratura scientifica. Una sezione dedicata alla sitografia consente la consultazione di siti utili per approfondire la conoscenza e le informazioni.

La LAA rappresenta una condizione che necessita di ulteriori studi finalizzati alla messa in atto di misure tecniche/organizzative/procedurali per eliminare o ridurre al minimo l'esposizione agli allergeni di topi e ratti. È inoltre fondamentale informare/formare/addestrare i lavoratori sulla conoscenza di tale rischio e sull'importanza di mettere in atto misure di tutela generali e particolari. Ciò aiuterebbe a ottimizzare la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori potenzialmente esposti alla LAA in ambito occupazionale.

ALLERGIA DA ANIMALI DA LABORATORIO (LAA)

CHE COS'È L'ALLERGIA

L'allergia rappresenta una reazione anormale dell'organismo; il termine allergia è stato introdotto in medicina nel 1906 dal pediatra viennese Clemens von Pirquet per definire l'alterata reattività di tipo immunologico. Nel termine allergia sono comprese l'ipersensibilità nei confronti di allergeni derivati da polveri, pollini, muffe, alimenti, farmaci, animali e che possono manifestarsi con sintomatologie variabili a livello respiratorio, oculare, nasale, cutaneo di lieve o elevata gravità, che può portare anche alla morte, come nel caso dello shock anafilattico. Le manifestazioni cliniche sono conseguenza di meccanismi che hanno inizio a partire dal primo contatto tra l'allergene e un particolare tipo di globuli bianchi - i macrofagi - che attivano altri globuli bianchi - i linfociti B - in grado di produrre anticorpi IgE specifici nei confronti dell'allergene. A seguito di un successivo contatto con l'allergene i soggetti sensibilizzati manifestano reazioni quali asma, rinite, congiuntivite, eritema ed altri sintomi; la risposta allergica rappresenta la risultante da attribuire sia all'esposizione a specifici allergeni che a una predisposizione genetica nei confronti di determinati antigeni generalmente innocui ma che assumono la funzione di allergeni agendo come fattori scatenanti l'allergia.

Più precisamente, il termine allergia deriva dal greco *allos* che significa diverso e *ergon* che significa effetto; l'allergia rappresenta quindi una reattività spontanea ed esagerata dell'organismo del soggetto allergico a particolari sostanze che risultano innocue nella gran parte della popolazione. La World allergy organization (Wao) auspica l'adozione di un sistema di nomenclatura globale per le malattie allergiche. La terminologia proposta dalla European academy of allergy and clinical immunology ("A revised nomenclature for allergy") è stata aggiornata dalla Wao nel 2003 nel documento "A revised nomenclature for allergy for global use". Le manifestazioni allergiche possono variare considerevolmente sia a livello di interessamento di organi e/o apparati colpiti che di gravità della sintomatologia stessa. Asma, rinite congiuntivite e/o rino-congiuntivite sono alcuni sintomi che possono interessare l'apparato respiratorio e l'apparato oculare; il coinvolgimento a livello cutaneo può manifestarsi con dermatite, prurito, rossore. Le reazioni più gravi sono quelle sistemiche che determinano crisi cardio-circolatorie, perdita di coscienza e collasso con possibilità di shock anafilattico con esito anche fatale.

Gli allergeni

La maggior parte degli **allergeni** è rappresentata da proteine anche se, in alcuni casi, i carboidrati possono assumere il ruolo di allergeni; in ambito occupazionale includono (glico)proteine ad alto peso molecolare di origine vegetale e animale (derivate da cereali, lattice, topi, ratti, cani, enzimi, ecc.), così come sostanze chimiche a basso peso molecolare (isocianati, metalli, biocidi, ecc.). L'esposizione può avvenire fondamentale attra-

verso quattro modalità: **inalazione** (pollini, derivati di origine animale, ecc.), **ingestione** (alimenti, farmaci, ecc.), **inoculazione o puntura** (veleni di insetti, morsi di animali, farmaci, ecc.), **contatto** (sostanze a uso topico, cosmetici, farmaci, ecc.).

Ratti e topi sono gli animali più comunemente utilizzati negli studi sperimentali scientifici e l'esposizione occupazionale spesso si verifica lavorando con gli animali da laboratorio. Il più importante allergene del ratto è Rat n 1 e quello del topo è Mus m 1; entrambi gli allergeni appartengono alla superfamiglia di proteine chiamate lipocaline, proteine extracellulari che hanno anche la funzione di legare o trasportare piccole molecole idrofobiche. Molte di queste proteine presenti negli animali funzionano come feromoni o feromoni leganti proteine. La **principale fonte di esposizione agli allergeni** derivati dai topi e dai ratti è rappresentata dalle urine ed è dipendente da due principali fattori quali **età e sesso degli animali**. Nei maschi adulti di topi e ratti le urine rappresentano la fonte principale di allergeni. I ratti si caratterizzano per una proteinuria più marcata. Altre fonti di allergeni nei topi e nei ratti sono rappresentate da peli, derivati dermici e saliva.

Molta importanza nell'esposizione ad allergeni è rappresentata dal **bioaerosol**, polvere organica di origine biologica che generalmente ha una composizione eterogenea contenente molte particelle tossiche e immunogene, per esempio microrganismi patogeni e/o non patogeni (batteri, virus, funghi) e le loro componenti biologicamente attive quali (endo)tossine, (mico)tossine, frammenti di piante (pollini) e materiali derivati dagli animali (peli, derivati dermici, allergeni). Va sottolineato che un allergene è una molecola eterologa, innocua per i soggetti normali, che determina nei soggetti sensibili reazioni immunitarie responsabili delle manifestazioni allergiche. Più propriamente è un antigene che evoca una reazione di ipersensibilità immediata (allergica).

La nomenclatura degli allergeni

L'Organizzazione mondiale della sanità (World health organization - Who) ha messo a punto un documento nel 2005 in cui viene indicata la **nomenclatura degli allergeni**. In particolare, essi sono denominati secondo il nome tassonomico dell'organismo da cui derivano e riportano in sequenza la porzione iniziale, di tre lettere, del termine indicante il genere, una lettera minuscola che definisce la specie e un numero che definisce la cronologia della purificazione dell'allergene; ad esempio, nel caso degli allergeni dell'arachide (Ara h 1) Ara indica il genere, h la specie, 1 il numero progressivo di isolamento, così come per Fel d 1 per l'allergene del gatto o Der p 1 per quello del *Dermatophagoides pteronyssinus*. La lista delle molecole allergeniche è costantemente aggiornata nella "Official list of allergens" dell'International union of immunology societies allergen nomenclature sub-committee del Who (Who/luis) (URL: <http://www.allergen.org> [consultato settembre 2016]). Sono inoltre disponibili altri *data base* quali Allergome (URL: <http://www.allergome.org> [consultato settembre 2016]), Food allergy research and resource program (FARRP) (URL: <http://www.allergenonline.org> [consultato settembre 2016]), InFormAll (<http://farrp.unl.edu/resources/gi-fas/informall> [consultato settembre 2016]), Food allergy information (<http://www.foodallergy.org> [consultato settembre 2016]).

L'ALLERGIA DA ANIMALI DA LABORATORIO

L'allergia da animali da laboratorio rappresenta una condizione particolare, riconosciuta rischio occupazionale in alcuni paesi tra i quali gli Stati Uniti e il Regno Unito. I primi casi riportati di sintomi allergici dovuti agli animali da laboratorio risalgono agli anni '50; l'alta prevalenza di questa condizione non è stata evidente fino a quando non sono stati condotti studi epidemiologici negli anni '70 e '80. Il numero di individui esposti agli animali da laboratorio nella loro occupazione varia considerevolmente. Negli Stati Uniti nell'anno 1987 sono stati stimati circa 90.000 individui esposti ad animali di laboratorio e nel 1999 un numero variabile tra 40.000 e 125.000 individui. Coloro che lavorano con gli animali da laboratorio (LAWs - *Laboratory animal workers*) possono manifestare sintomi allergici entro i primi tre anni lavorativi con sviluppo di asma e rinite occupazionale. Alcuni studi, tra cui quelli americani, stimano una percentuale di suscettibilità tra i lavoratori di circa il 21%; dati derivanti da ulteriori studi indicano che dal 10 al 46% dei lavoratori esposti sviluppa allergia da animali da laboratorio, con sintomi che possono essere rappresentati da leggera rinite fino ad asma severa. È stato anche riportato che la prevalenza di allergia tra gli addetti agli stabulari varia tra il 12 e il 31% nei confronti dei ratti e tra il 10 e il 32% per i topi; studi epidemiologici hanno dimostrato una forte associazione tra aumento dell'intensità di esposizione agli allergeni degli animali da laboratorio e aumentata prevalenza della LAA. Si evidenzia una notevole variabilità di percentuali di suscettibilità/prevalenza. È comunemente accettato che tale discrepanza sia da attribuire alle diverse metodologie di laboratorio utilizzate per valutare la positività agli allergeni. Concordanza, invece, sembra esserci sul lasso di tempo in cui si manifesta la sintomatologia; in particolare dall'inizio dell'esposizione lavorativa fino alla comparsa della sintomatologia a carico dell'apparato respiratorio, nasale oculare e cutaneo, sembra che in circa un terzo degli addetti agli stabulari si manifesti entro il primo anno e comunque in circa il 70% dei lavoratori suscettibili la sintomatologia compaia entro i primi tre anni di esposizione. Va inoltre ribadito che il maggior numero di casi di LAA si presenta nei lavoratori che sono esposti a topi e ratti, non perché tali animali siano più allergenici di altri, ma perché rappresentano le specie maggiormente utilizzate nella ricerca. Uno studio epidemiologico condotto in Giappone su lavoratori esposti a diversi animali ha riportato la comparsa di sintomatologia in relazione a diversi animali nelle seguenti percentuali: 31% a porcellini d'India, 30% a conigli, 30% a gatti, 26% a criceti, 26% a topi, 25% a cani, 25% a ratti, 24% a scimmie.

Principali fonti di esposizione

Sebbene non siano stati ancora definiti i livelli specifici di allergeni in grado di indurre sensibilizzazione o sintomatologia, i lavoratori regolarmente a contatto con animali con pelo possono sviluppare LAA con una prevalenza di circa il 21%. Le **esposizioni maggiori** si verificano tra coloro che si prendono cura degli animali e che sono responsabili della pulizia delle gabbie e/o dell'alimentazione degli animali. Altri lavoratori sono rappresentati da tecnici, studenti, ricercatori quotidianamente coinvolti soprattutto nelle pratiche

sperimentali; tali lavoratori possono avere contatti non continuativi e quindi essere esposti a bassi livelli di allergeni. La **pulizia delle gabbie** o la **manipolazione degli animali** sono associati con più elevati livelli di aeroallergeni di ratti o topi. Le risposte infiammatorie sintomatiche nei lavoratori sensibilizzati si correlano con le concentrazioni di allergeni aerodispersi e i sintomi maggiori si verificano quando si effettua la pulizia delle gabbie rispetto ad altre attività, come ad esempio il trattamento delle gabbie pulite. In ogni caso, anche i lavoratori che non hanno contatti diretti con gli animali possono manifestare sintomi correlati alla LAA verosimilmente attribuibili al trasporto passivo degli allergeni attraverso il vestiario, le calzature, i capelli dei soggetti tra le varie aree dello stabulario e tra lo stabulario e l'ambiente ad esso circostante.

Alcune delle attività (citate in ordine alfabetico) a maggior rischio di esposizione sono:

- alimentazione degli animali;
- cambio filtri della ventilazione locale o della ventilazione della stanza;
- cambio gabbia;
- iniezioni e altre procedure invasive;
- lavaggio delle gabbie;
- manipolazione degli animali;
- pulizia all'interno delle unità degli animali;
- pulizia automatica delle gabbie;
- procedure con animali coscienti non coscienti;
- procedure *post-mortem* o con tessuti;
- rasatura del pelo;
- smaltimento di filtri sporchi.

Gli allergeni responsabili della LAA

Gli allergeni principalmente responsabili della LAA sono delle proteine chiamate lipocaline. Tali proteine sono state prima classificate come proteine di trasporto, ma successivamente è risultato evidente che posseggono una grande varietà di funzioni, tra cui olfattiva e di trasporto di feromoni e retinolo, colorazione criptica degli invertebrati, sintesi delle prostaglandine, coinvolgimento nella regolazione dell'omeostasi cellulare e nella modulazione della risposta immunitaria. Come proteine di trasporto possono anche agire nella *clearance* generale dei composti endogeni ed esogeni. Gli allergeni dei roditori trasportati dall'aria sono compresi in un ampio range di dimensioni particellari ed è stato mostrato che sia particelle piccole che grandi possono migrare dallo stabulario a locali adiacenti. Questo spiega come anche i lavoratori che non hanno contatti diretti con gli animali possano sviluppare problematiche riconducibili alla LAA. Gli allergeni del ratto sono trasportati nell'aria su particelle con un range di diametro aerodinamico da 1 a 20 μm , maggiormente su particelle di diametro minore di 7 μm e possono rimanere nell'aria per un tempo anche superiore a 60 minuti dopo la loro iniziale dispersione. I livelli di allergeni sono stati studiati in differenti ambienti all'interno degli stabulari ed è stato dimostrato che il livello di esposizione dipende principalmente

dall'attività lavorativa: livelli maggiori di esposizione si registrano nei luoghi in cui avviene il cambio delle gabbie, nella zona di lavaggio e dove avviene la distribuzione del cibo agli animali. I livelli di esposizione sembrano aumentare con l'aumentare del numero degli animali e con il diminuire dell'umidità relativa. La capacità degli allergeni di essere aerotrasportati rende possibile la loro presenza anche in ambienti extralavorativi, potendo, infatti depositarsi sui capelli, sugli indumenti, sulle calzature e su altri supporti ed essere diffusi dai lavoratori al di fuori degli stabulari e - viceversa - gli allergeni provenienti da ambienti esterni ed estranei agli ambienti dello stabulario possono essere introdotti al suo interno.

Sono stati caratterizzati alcuni dei principali allergeni di topo, ratto, coniglio, cavallo, cane, mucca, appartenenti al gruppo delle lipocaline. I principali aeroallergeni del topo e del ratto sono rispettivamente Mus m 1 e Rat n 1.

Mus m 1

Il principale allergene del topo si trova nelle urine ma è anche presente in estratti di pelle, nel siero, nei follicoli dei peli; è una prealbumina, precedentemente indicata come MA1 (*mouse allergen*) e come MUP (*major urinary protein*) originariamente descritto nel 1960 come un complesso di proteine urinarie sintetizzate nel fegato sotto controllo ormonale. In particolare l'espressione di MUP è stimolata da androgeni, principalmente testosterone, ed è modulata da tiroxina e ormoni peptidici della crescita. La costitutiva espressione di MUP è stata dimostrata nelle ghiandole salivari e lacrimali. L'espressione di MUP è quindi dipendente dal sesso con una secrezione nei maschi maggiore di circa quattro volte rispetto alle femmine, suggerendo che possa agire come un trasportatore di feromone. Attualmente, sono state caratterizzate sette proteine con sequenze di aminoacidi estremamente simili; la sequenza riconosciuta come MUP-6 è stata identificata come Mus m 1, le altre dovrebbero rappresentare isoallergeni o varianti di Mus m 1. Un secondo allergene Mus m 2 è una glicoproteina trovata nei peli, nei derivati dermici ma non nelle urine del topo. Un ulteriore allergene di topo è l'albumina presente nel siero che può raggiungere gli epitelii, le urine e la muscolatura e - anche se non comunemente - essere alla base di reazioni allergiche "crociate" ovvero respiratorie/alimentari.

Rat n 1

Il principale allergene del ratto è una proteina urinaria altamente omologa a MUP. Originariamente, furono identificati due allergeni: una prealbumina e una α_{2u} -globulina nell'urina del ratto. Nel 1986 la International union of immunological societies' subcommittee (www.allergen.org) per la nomenclatura degli allergeni ha assegnato il codice Rat n I per la prealbumina e Rat n II per l' α_{2u} -globulina. Più recentemente, il comitato ha deciso che le sequenze degli aminoacidi dovrebbero essere la base per la nomenclatura e conseguentemente i nomi più corretti sono Rat n 1.01 per la prealbumina e Rat n 1.02 per l' α_{2u} -globulina. Studi più recenti hanno dato una ulteriore denominazione in Rat n 1A e Rat n 1B, considerandoli varianti di α_{2u} -globulina e identificati nelle urine, saliva, peli. Rat n 1 è prodotto nel fegato dove è androgeno dipendente, così come nelle ghiandole

salivari, mammarie e altre ghiandole esocrine dove la sua produzione non è androgeno dipendente. Come nel topo, anche nel ratto l'albumina sierica possiede attività allergizzante.

Ory c 1 e Ory c 2

Sono due allergeni identificati nel coniglio. Ory c 1 è stato trovato nella saliva, nei peli e nei derivati dermici. Ory c 2 è stato trovato nei peli, nei derivati dermici e nelle urine. Recentemente è stato isolato un nuovo allergene del coniglio, appartenente alla famiglia delle secretoglobuline, molto simile all'allergene del gatto. È stato anche suggerito il possibile ruolo del nuovo allergene nella *real life*.

Cav p 1 e Cav p 2

Rappresentano due frammenti antigenici identificati nel porcellino d'India. Entrambi gli allergeni sono stati trovati nelle urine, nei peli e nei derivati dermici.

Alcune informazioni utili da ricordare

- L'allergia ai topi nei lavoratori è stata descritta nel 1957 e nel 1961 sono stati riportati casi di soggetti con allergia nei confronti di porcellini d'India, ratti, conigli.
- La LAA è riconosciuta rischio occupazionale dal National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) negli Stati Uniti e dall'Health and Safety Executive (HSE) nel Regno Unito.
- Circa un terzo degli addetti agli stabulari che lavorano con gli animali da laboratorio può manifestare sintomi allergici entro il primo anno dall'inizio dell'attività lavorativa e in totale circa il 70% dei lavoratori suscettibili entro i primi tre anni dall'esposizione. La sintomatologia può variare dalla rinite lieve all'asma severa con interessamento anche a livello oculare e cutaneo.
- I topi e i ratti sono le specie maggiormente responsabili della LAA, non perché siano più allergenici di altri, ma perché sono gli animali più utilizzati nella ricerca scientifica.
- La prevalenza di LAA tra gli addetti agli stabulari varia nei confronti dei ratti tra 12 e 31% e nei confronti dei topi tra 10 e 32%. È riportata un'ampia variabilità con percentuali di LAA tra 4 e 44% anche dovuta alle diverse metodologie di valutazione utilizzate.
- I maggiori allergeni dal topo e dal ratto sono proteine lipocaline prodotte dal fegato ed escrete nelle urine. Altre fonti di esposizione sono i peli, i derivati dermici, la saliva e il siero.
- I più importanti allergeni di ratto e di topo sono rispettivamente Rat n 1 e Mus m 1. L'escrezione è sotto il controllo ormonale e il livello del complesso delle proteine Mus m 1 è circa quattro volte maggiore nelle urine dei maschi adulti che delle femmine del topo.
- Gli allergeni si riscontrano su particelle con un considerevole range nella dimensione, includendo quelle il cui diametro aerodinamico è $> 10 \mu\text{m}$.
- La maggiore fonte di esposizione ad allergeni sembra essere la lettiera contaminata.
- L'esposizione personale ad allergeni di ratto e di topo differisce tra le mansioni lavorative degli addetti agli stabulari; il cambio gabbia e la manipolazione degli animali sembrerebbero quelli a maggior rischio di esposizione.
- La riduzione dell'esposizione ad allergeni può essere pianificata sia a livello strutturale attraverso la pianta strutturale dell'edificio che attraverso procedure inerenti alla stabulazione.
- Il rischio di sensibilizzazione agli allergeni urinari del ratto aumenta con l'aumentare dell'intensità dell'esposizione. Lavoratori con pregressa atopìa hanno un elevato rischio di sensibilizzazione anche a bassi livelli di esposizione ad allergeni; soggetti atopici con sensibilizzazione già in atto nei confronti dei comuni animali domestici (cane, gatto, ecc.) hanno un rischio maggiore di sviluppare LAA rispetto agli atopici, ma non allergici ai comuni animali domestici.
- La riduzione dell'esposizione ad allergeni può essere raggiunta attraverso misure di controllo, quali l'utilizzo di sistemi di ventilazione, sia per l'alloggiamento che per la manipolazione degli animali, e attraverso idonee misure di prevenzione e di protezione dei lavoratori.
- L'informazione, la formazione, l'addestramento, la comunicazione devono essere messi in atto in maniera tale da rendere i lavoratori consapevoli circa i vari aspetti della LAA e l'efficacia delle misure strutturali e comportamentali, sia in ambiente di lavoro che di vita.

Tabella 1 Breve descrizione di caratteristiche di allergeni di origine animale²

Animale	Allergene	Peso Molecolare (kD)	Fonte	Funzione biologica ³
Topo (<i>Mus musculus</i>)	Mus m 1 (prealbumina)	17 - 19	Peli, derivati dermici, urine	Lipocalina legante proteine feromoni
	Mus m 2	16	Peli, derivati dermici	Non nota
	Albumina		Siero	Proteina sierica
Ratto (<i>Rattus norvegicus</i>)	Rat n 1 A Rat n 1 B (α_2 -globulin)	16 - 21	Peli, derivati dermici, urine saliva	Lipocalina legante proteine feromoni
	Albumina		Siero	Proteina sierica
Porcellino d'India (<i>Cavia porcellus</i>)	Cav p 1	20	Peli, derivati dermici, urine	Non nota
	Cav p 2	17	Peli, derivati dermici, urine	
Coniglio (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Ory c 1	17 - 18	Peli, derivati dermici, saliva	Non nota
	Ory c 3	19 - 21	Peli, derivati dermici, urine, saliva	
Gatto (<i>Felis domesticus</i>)	Fel d 1	18	Peli, derivati dermici, saliva	Non nota
	Albumina		Siero	Proteina sierica
Cane (<i>Canis familiaris</i>)	Can f 1	22 - 25	Peli, derivati dermici, saliva	Lipocalina inibitore cisteina proteasi
	Can f 2	19	Peli, derivati dermici, saliva	Lipocalina
	Albumina		Siero	Proteina sierica

² Wood RA. Laboratory animal allergens. ILAR J. 2001;42(1):12-16.

³ Raulf M, Bergmann KC, Kull S, et al. Mites and other indoor allergens - from exposure to sensitization and treatment. Allergo J Int. 2015;24(3):68-80.

Tabella 2 Percentuali di sensibilizzazione determinate da alcuni allergeni di origine animale^{4,5}

Animale	Allergene	Principale fonte	Sensibilizzazione (%) [*]	Peso molecolare	Riferimento chiave
Mucca	Bos d 2	Derivati dermici	80 - 90	20	Mäntyjärvi et al. 1996
Cane	Can f 1	Saliva, derivati dermici	50 - 75	22 - 25	Konieczny et al. 1997 Mattsson et al. 2010
	Can f 2	Saliva, derivati dermici	25 - 40	22 - 27	
	Can f 4	Saliva, derivati dermici	35 - 60	18	
Porcellino d'India	Cav p 1	Derivati dermici, urine	70 - 87	20	Fahlbusch et al. 2002 Hilger et al. 2011
	Cav p 2	Derivati dermici, lacrime	55 - 65	17 - 19	
	Cav p 3	Saliva	54	18 - 19	
Cavallo	Equ c 1	Derivati dermici, saliva, urine	76	22	Gregoire et al. 1996 Bulone et al. 1998
	Equ c 2	Derivati dermici	50	16	
Gatto	Fel d 1		60 - 100		Smith et al. 2004 Smith et al. 2011
	Fel d 4	Saliva	63	20	
	Fel d 7	Saliva	38	18	
Topo	Mus m 1	Urine, derivati dermici	66	18 - 21	Cavaggioni et al. 2000
Coniglio	Ory c 1	Saliva, derivati dermici		17 - 18	Baker et al. 2001
	Ory c 3	Saliva, derivati dermici	77	21	
Ratto	Rat n 1	Urine	66	17 - 21	Cavaggioni et al. 2000

* Percentuali calcolate sulle risposte individuali con metodi differenti e quindi non comparabili.

⁴ Virtanen T, Kinnunen T, Rytönen-Nissinen M. Mammalian lipocalin allergens - insights into their enigmatic allergenicity. Clin Exp Allergy. 2012; 42 (4): 494-504.

⁵ Raulf M, Bergmann KC, Kull S, et al. Mites and other indoor allergens - from exposure to sensitization and treatment. Allergo J Int. 2015;24(3):68-80.

NORMATIVA PER L'UTILIZZO DEL MODELLO ANIMALE NELLA RICERCA SCIENTIFICA

NORMATIVA VIGENTE

In Italia, il punto di riferimento legislativo per chiunque intenda effettuare attività di ricerca con l'utilizzo di animali da laboratorio è rappresentato dal d.lgs. 26/2014, entrato in vigore il 4 marzo 2014, recependo così la dir. 2010/63/UE. Il d.lgs. 26/2014 ha sostituito il d.l. 116/1992.

Per quanto riguarda la sistemazione e la tutela degli animali impiegati nella sperimentazione scientifica, tutti i paesi europei, compresa l'Italia, fanno riferimento alla raccomandazione europea 2007/526/CE. Gli stessi requisiti, infatti, si ritrovano anche nell'Allegato III della direttiva europea e della normativa italiana.

Il d.lgs. 26/2014 ha introdotto concetti importanti come il benessere animale e l'adeguata formazione di tutte le figure professionali che, a vario titolo, lavorano con il modello animale. Questo decreto si applica a tutte le specie di animali vertebrati e, per la prima volta, anche a una classe di invertebrati, quella dei cefalopodi. Lo scopo principale del d.lgs. 26/2014 è quello di proteggere gli animali usati nelle procedure sperimentali e garantire loro il massimo benessere, limitando il più possibile il dolore, la sofferenza, l'angoscia, i danni temporanei e durevoli che possono prodursi sugli animali nel corso di alcune sperimentazioni. Inoltre, si propone anche di ridurre quanto più possibile il numero degli esperimenti e il numero degli animali utilizzati. A tal fine, il decreto prevede anche l'istituzione, in ogni struttura di ricerca, dell'Organismo preposto al benessere degli animali (Opba) che, tra i vari compiti, ha anche quello di esprimere un parere sui progetti di ricerca che si intendono svolgere e che devono essere autorizzati dal Ministero della salute.

STABULARI

Gli animali da laboratorio utilizzati nella ricerca scientifica devono essere ospitati in strutture apposite, comunemente chiamate stabulari. Esistono tre tipologie di stabulario: utilizzatore, di allevamento e fornitore. A seconda della tipologia della struttura, c'è un diverso regime autorizzativo (Ministero della salute o Comune) e di controllo istituzionale (Ministero della salute o Asl territoriale).

Gli stabulari, in base alla presenza o meno di determinati microrganismi nelle popolazioni animali presenti, vengono anche comunemente distinti in stabulario convenzionale e stabulario barrierato.

Stabulario convenzionale

In questo tipo di struttura, sicuramente la più diffusa, sono stabulati animali convenzio-

nali, cioè quelli in cui possiamo trovare l'intero range di microrganismi infettivi. Non sono previste procedure di accesso e di lavoro estremamente rigorose, ma chi vi accede deve indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (DPI) al fine di garantire un buon livello sanitario, nella salvaguardia del benessere animale.

Gli utilizzatori dello stabulario convenzionale possono entrare a diretto contatto con gli animali e la maggior parte dei materiali, inclusi cibo e acqua, non deve subire processi di sterilizzazione, ma solo adeguati processi di sanitizzazione. È necessario, comunque, prevedere una buona pulizia delle attrezzature e dei locali e corrette procedure di lavoro.

Stabulario barrierato

In questa tipologia di stabulario si ospitano animali appartenenti alle categorie *germ-free* e *specific-pathogen-free* (SPF). Gli animali *germ-free*, ottenuti mediante riderivazione, sono privi di ogni microrganismo individuabile conosciuto.

Gli animali SPF sono quelli sicuramente privi di uno o più microrganismi, stabiliti dalla comunità scientifica ed elencati in apposite liste.

Lo stabulario barrierato prevede regole di accesso e di utilizzo più severe rispetto al convenzionale, in quanto si deve contenere al minimo il rischio di eventuali contaminazioni da microrganismi patogeni. Pertanto, il contatto diretto con gli animali è riservato al solo personale addetto alla cura e alla pulizia delle colonie. Inoltre, tutti i materiali, inclusi cibo e acqua, devono subire processi di sterilizzazione prima di essere introdotti nello stabulario. Questa condizione richiede personale particolarmente esperto e procedure di lavoro estremamente rigorose.

Struttura dello stabulario

Uno stabulario, generalmente, dovrebbe essere così suddiviso:

- stanze di stabulazione degli animali, compresa la quarantena;
- corridoi, prestanze, interblocchi;
- stanze di lavaggio, di sanitizzazione ed eventualmente di sterilizzazione delle attrezzature;
- aree di ricevimento e stoccaggio materiali (mangime, segatura, attrezzature, prodotti per le pulizie, ecc.);
- aree attrezzate per il contenimento dei rifiuti speciali prima dello smaltimento;
- laboratori specializzati (per esempio di diagnostica, di chirurgia, di necropsia, per radiografie, per attività sperimentali, ecc.);
- spogliatoi, bagni e docce per il personale tecnico;
- uffici per il personale tecnico;
- doppia porta di accesso allo stabulario ed impianto per il controllo degli accessi alla struttura.

In uno stabulario, per garantire sia una corretta movimentazione degli animali e delle attrezzature sia la sicurezza sul lavoro degli operatori, si deve porre particolare attenzio-

ne nella progettazione e nell'organizzazione delle stanze di stabulazione degli animali e della zona di lavaggio delle attrezzature, in quanto punti critici di tutta la struttura.

Nello stabilire le dimensioni delle stanze di stabulazione occorre tenere presente le specie da ospitare, la tipologia e l'entità delle attrezzature da impiegare e la frequenza dei flussi (movimentazione di materiale, personale e attrezzature). Ciò per permettere un utilizzo adeguato degli spazi e un'agevole libertà di movimento ai ricercatori e ai tecnici che utilizzano la struttura. È necessario tenere in considerazione che, per motivi sanitari, i flussi di lavoro ed i percorsi dei materiali e delle attrezzature devono sempre essere diretti dal "pulito" verso lo "sporco" e non viceversa.

L'area lavaggio deve essere sufficientemente grande da garantire la netta separazione tra le "attività pulite" e le "attività sporche", al fine di evitare la possibile trasmissione di patogeni agli animali e un affollamento di personale durante le attività di lavoro.

Inoltre, per la salvaguardia della salute degli operatori e per una buona gestione delle colonie animali, è importante che le aree destinate al personale, quali uffici, *coffee-room*, spogliatoi, ecc., siano ben separate da quelle per gli animali.

Figure professionali

Negli stabulari operano le seguenti figure professionali: il responsabile del benessere degli animali (denominato, nella vecchia normativa d.l. 116/1992, responsabile dello stabulario), il veterinario designato, il ricercatore e il tecnico di stabulario.

In tutti gli stabulari deve essere individuato un responsabile del benessere degli animali, che deve avere un'adeguata e comprovata competenza tecnico-scientifica. Al responsabile competono tutti gli aspetti inerenti alla gestione e all'organizzazione, sia delle colonie animali sia del personale che opera nello stabulario. Al veterinario designato competono il controllo delle condizioni di salute e del benessere degli animali, oltre all'assistenza sanitaria nelle diverse fasi pre- e post-sperimentali. Il veterinario può essere un dipendente della struttura oppure un libero professionista.

Il ricercatore che utilizza l'animale da laboratorio per la sua attività scientifica deve essere persona qualificata e adeguatamente formata. Deve lavorare in stretto coordinamento con il responsabile del benessere degli animali e con il veterinario e attenersi alle regole di utilizzo della struttura.

Anche il tecnico di stabulario deve avere una formazione adeguata al fine di una corretta manipolazione dell'animale da laboratorio e deve lavorare seguendo le indicazioni fornite dal responsabile. Al tecnico di stabulario competono compiti di pulizia e di gestione delle colonie quali accoppiamenti, svezzamenti, marcature, ecc. oltre alla pulizia dei locali e delle attrezzature dello stabulario. Se adeguatamente formato, il tecnico può svolgere procedure più specifiche, quali ad esempio somministrazione di sostanze, prelievi di campioni biologici, genotipizzazioni, ecc.

NORMATIVA IN AMBITO OCCUPAZIONALE

La tutela della salute e sicurezza dei lavoratori in ambito occupazionale è normata dal d.lgs. 81/2008, modificato e integrato dal successivo d.lgs. 106/2009. Il rischio allergologico rappresenta un rischio occupazionale e come tale è oggetto di valutazione nel d.lgs. 81/2008 e s.m.i. quale obbligo del datore di lavoro (art. 17 “Obblighi del datore di lavoro non delegabili”), comma 1 lettera a) che deve considerare *la valutazione di tutti i rischi con la conseguente elaborazione del documento previsto dall'articolo 28*. In particolare la Sezione II - “Valutazione dei rischi”, art. 28 - “Oggetto della valutazione dei rischi”, punto 1 afferma che *la valutazione di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), anche nella scelta delle attrezzature di lavoro e delle sostanze o dei preparati chimici impiegati, nonché nella sistemazione dei luoghi di lavoro, deve riguardare tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori, ivi compresi quelli riguardanti gruppi di lavoratori esposti a rischi particolari [...]*. Inoltre, nell'ambito delle “Misure generali di tutela” definite dall'art. 15, punto 1, *le Misure generali di tutela della salute e della sicurezza dei lavoratori nei luoghi di lavoro sono: a) la valutazione di tutti i rischi per la salute e sicurezza [...]*.

Il Titolo X - “Esposizione ad agenti biologici” del d.lgs. 81/2008 e s.m.i. - Capo I (art. 267 - “Definizioni”) al comma 1 afferma che *ai sensi del presente Titolo s'intende per: a) agente biologico: qualsiasi microrganismo anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni [...]*. La “Valutazione del rischio” (art. 271 - Capo II - “Obblighi del datore di lavoro”) afferma che *il datore di lavoro, nella valutazione del rischio di cui all'articolo 17, comma 1, tiene conto di tutte le informazioni disponibili relative alle caratteristiche dell'agente biologico e delle modalità lavorative, ed in particolare [...] dei potenziali effetti allergici e tossici*. Inoltre l'Allegato XLVI - “Elenco degli agenti biologici classificati” *contiene indicazioni che individuano gli agenti biologici che possono provocare reazioni allergiche o tossiche [...]*. Nell'ambito della valutazione del rischio il datore di lavoro tiene conto (art. 271, comma 1) *[...] b) dell'informazione sulle malattie che possono essere contratte [...]; d) della conoscenza di una patologia della quale è affetto un lavoratore, che è da porre in correlazione diretta all'attività lavorativa svolta; e) delle eventuali situazioni rese note dall'autorità sanitaria competente che possono influire sul rischio; f) del sinergismo dei diversi gruppi di agenti biologici utilizzati*. Inoltre, *il datore di lavoro effettua nuovamente la valutazione di cui al comma 1 in occasione di modifiche dell'attività lavorativa significative ai fini della sicurezza e della salute sul lavoro e, in ogni caso, trascorsi tre anni dall'ultima valutazione effettuata (comma 3)*.

Molta importanza deve essere data all'informazione e alla formazione; nel d.lgs. 81/2008 e s.m.i. vengono spesso ritrovate nell'ambito della tutela della salute e sicurezza generale e specifica per i singoli rischi. La Sezione IV del Titolo I, Capo III del medesimo decreto - “Formazione, informazione e addestramento” comprende l'art. 36 - “Informazione ai lavoratori” e l'art. 37 - “Formazione dei lavoratori e dei loro rappresentanti”. Il datore di

lavoro (art. 36, comma 2) *provvede altresì affinché ciascun lavoratore riceva una adeguata informazione: a) sui rischi specifici cui è esposto in relazione all'attività svolta, le normative di sicurezza e le disposizioni aziendali in materia [...]; c) sulle misure e le attività di protezione e prevenzione adottate. Al comma 4 si riporta: Il contenuto della informazione deve essere facilmente comprensibile per i lavoratori e deve consentire loro di acquisire le relative conoscenze. Ove la informazione riguardi lavoratori immigrati, essa avviene previa verifica della comprensione della lingua utilizzata nel percorso informativo.*

Il datore di lavoro (art. 37, comma 1) *assicura che ciascun lavoratore riceva una formazione sufficiente ed adeguata in materia di salute e sicurezza, anche rispetto alle conoscenze linguistiche, con particolare riferimento a: a) concetti di rischio, danno, prevenzione, protezione, organizzazione della prevenzione aziendale, diritti e doveri dei vari soggetti aziendali, organi di vigilanza, controllo, assistenza; b) rischi riferiti alle mansioni e ai possibili danni e alle conseguenti misure e procedure di prevenzione e protezione caratteristici del settore o comparto di appartenenza dell'azienda. La formazione (comma 4) e, ove previsto, l'addestramento specifico devono avvenire in occasione di: a) della costituzione del rapporto di lavoro o dell'inizio dell'utilizzazione qualora si tratti di somministrazione di lavoro; b) del trasferimento o cambiamento di mansioni; c) della introduzione di nuove attrezzature di lavoro o di nuove tecnologie, di nuove sostanze e preparati pericolosi. L'addestramento (comma 5) viene effettuato da persona esperta e sul luogo di lavoro. La formazione (comma 6) dei lavoratori e dei loro rappresentanti deve essere periodicamente ripetuta in relazione all'evoluzione dei rischi o all'insorgenza di nuovi rischi.*

Riguardo l'uso delle attrezzature di lavoro (Titolo III - "Uso delle attrezzature di lavoro", Capo I), l'art. 73 - "Informazione, formazione e addestramento" prevede che (comma 1) *nell'ambito degli obblighi di cui agli articoli 36 e 37 il datore di lavoro provvede affinché per ogni attrezzatura di lavoro messa a disposizione i lavoratori incaricati dell'uso dispongano di ogni necessaria informazione e istruzione e ricevano una formazione e un addestramento adeguati, in rapporto alla sicurezza relativamente a) alle condizioni di impiego delle attrezzature; b) alle situazioni anormali prevedibili. Al comma 2: Il datore di lavoro provvede altresì a informare i lavoratori sui rischi cui sono esposti durante l'uso delle attrezzature di lavoro, sulle attrezzature di lavoro presenti nell'ambiente immediatamente circostante, anche se da essi non usate direttamente, nonché sui cambiamenti di tali attrezzature. Le informazioni e le istruzioni d'uso devono risultare comprensibili ai lavoratori interessati (comma 3). Il datore di lavoro provvede affinché i lavoratori incaricati dell'uso delle attrezzature che richiedono conoscenze e responsabilità particolari di cui all'articolo 71, comma 7, ricevano una formazione, informazione ed addestramento adeguati e specifici, tali da consentire l'utilizzo delle attrezzature in modo idoneo e sicuro, anche in relazione ai rischi che possono essere causati ad altre persone (comma 4). Anche nell'ambito della "Segnaletica di salute e sicurezza sul lavoro" (Titolo V), le "Disposizioni generali" (Capo I) riportano, all'art. 164 - "Informazione e formazione" (comma 1): *Il datore di lavoro provvede affinché: a) il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza e i lavoratori siano informati di tutte le misure da adottare riguardo alla segnaletica di sicurezza impiegata all'interno dell'impresa ovvero dell'unità produttiva; b) i lavoratori ricevono una formazione adeguata, in particolare sotto forma di istruzioni precise, che deve avere per oggetto special-**

mente il significato della segnaletica di sicurezza, soprattutto quando questa implica l'uso di gesti o di parole, nonché i comportamenti generali e specifici da seguire.

L'art. 278 - "Informazioni e formazione" (Titolo X - "Esposizione ad agenti biologici") stabilisce che (comma 1) *nelle attività per le quali la valutazione dei rischi di cui all'articolo 271 evidenzia rischi per la salute dei lavoratori, il datore di lavoro fornisce ai lavoratori, sulla base delle conoscenze disponibili, informazioni ed istruzioni, in particolare per quanto riguarda: a) i rischi per la salute dovuti agli agenti biologici utilizzati; b) le precauzioni da prendere per evitare l'esposizione; c) le misure igieniche da osservare; d) la funzione degli indumenti di lavoro e protettivi e dei dispositivi di protezione individuale ed il loro corretto impiego; e) le procedure da seguire per la manipolazione di agenti biologici del gruppo 4; f) il modo di prevenire il verificarsi di infortuni e le misure da adottare per ridurre al minimo le conseguenze.* Inoltre (comma 2), *Il datore di lavoro assicura ai lavoratori una formazione adeguata in particolare in ordine a quanto indicato al comma 1. L'informazione e la formazione di cui ai commi 1 e 2 sono fornite prima che i lavoratori siano adibiti alle attività in questione, e ripetute, con frequenza almeno quinquennale, e comunque ogni qualvolta si verificano nelle lavorazioni cambiamenti che influiscono sulla natura e sul grado dei rischi* (comma 3). *Nel luogo di lavoro sono apposti in posizione ben visibile cartelli su cui sono riportate le procedure da seguire in caso di infortunio od incidente.*

È necessario ricordare che la LAA è riconosciuta come una patologia occupazionale in diversi Paesi, alcuni dei quali hanno pubblicato raccomandazioni formali di salute e sicurezza per questo specifico rischio allergologico. In Italia, l'elenco delle *Nuove tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura*, riporta l'asma bronchiale da esposizione a *derivati animali: dermici (forfora, peli, piume), liquidi biologici (sangue e urine), escrementi* e considera che tali esposizioni possono avvenire in lavorazioni quali *allevamento, addestramento, accudienza e custodia di animali; attività veterinaria; attività di laboratorio che spongono a derivati animali.*

Il National institute for occupational safety and health ha pubblicato nel 1998 il documento "Niosh Alert: Preventing asthma in animal handlers", mentre nel 2002 l'Health and safety executive (Hse) nel Regno Unito ha pubblicato il testo "Guidance note: Control of laboratory animal allergy". I principali elementi di un programma di salute e sicurezza raccomandati dal Niosh sono: procedure amministrative, facilità nelle operazioni, metodi per il controllo dell'esposizione, informazione e formazione, servizi di salute occupazionale, valutazione della prestazione delle apparecchiature, reti di gestione delle informazioni, procedure di emergenza, programma di valutazione e di *audit*. Quelli raccomandati dall'Hse sono: implementazione del sistema di gestione di salute e sicurezza, stima del rischio, prevenzione e controllo dell'esposizione (ventilazione, sistemi di lavoro, misure di prevenzione personali, strutture assistenziali-benessere), mantenimento, esami e test di controllo (ventilazione, misure di protezione respiratorie, sorveglianza sanitaria, informazione, insegnamento e formazione).

METODI PER LA VALUTAZIONE DELLA SENSIBILIZZAZIONE ALLERGICA

L'approccio migliore per una corretta diagnosi di allergia è basato sulle informazioni ottenute da una dettagliata storia clinica-anamnestica e da un esame fisico. Una volta che ci sono sufficienti motivi clinici a supporto della diagnosi di allergia, sono suggeriti i test in vivo e in vitro da effettuare per la conferma della diagnosi.

TEST IN VIVO

I test cutanei sono la pietra miliare per l'identificazione degli allergeni causali e per la selezione della terapia, includendo il controllo ambientale e l'immunoterapia. I test cutanei sono tra i più accurati strumenti diagnostici per dimostrare che uno specifico allergene induce una risposta immunitaria di tipo IgE e sono storicamente considerati il *gold standard* per la rivelazione degli anticorpi IgE.

Skin prick test - SPT

L'indagine cutanea per puntura consiste nel porre sulla superficie cutanea una goccia dell'estratto di allergene introducendolo nell'epidermide attraverso puntura avendo cura di distanziare gli estratti di allergene sulla cute; la reazione è di tipo immediato IgE mediata e il risultato viene letto dopo circa 15 - 20 minuti. Il test è molto variabile in quanto dipende dalla risposta dell'individuo, dalla capacità di esecuzione del test, dalla concentrazione di allergeni e da altri fattori di esecuzione e valutazione.

Nel 2013 è stato pubblicato un *position paper* dall'Eaaci (European academy of allergy and clinical immunology) per le allergie occupazionali nell'ambito del quale, pur considerando tale test molto efficace per la valutazione delle IgE positive e uno step importante (in associazione con la storia clinica) nella diagnosi delle allergie occupazionali IgE-mediate, emerge che debbano essere considerate alcune criticità, tra le quali: alta variabilità nelle proteine e spesso più alta variabilità nel contenuto di antigeni nelle soluzioni utilizzate per i test; necessità di praticare in duplicato ogni test; conferma del risultato attraverso l'esecuzione di test sierologici; standardizzazione del prick test per gli allergeni occupazionali. A conferma di questo, è stato evidenziato che tra i kit disponibili esiste una grande variabilità di soluzioni per il prick test per gli allergeni occupazionali e la sensibilità di diverse soluzioni è bassa, confermando la necessità di standardizzare le soluzioni utilizzate per la valutazione degli allergeni in ambito occupazionale.

Patch test

Tale metodica si esegue applicando a livello cutaneo dei cerotti contenenti gli allergeni

da testare; la lettura avviene successivamente alla rimozione del cerotto dopo 48 - 72 ore configurandosi prevalentemente in una reazione allergica di tipo ritardato cellulo-mediale. Il test è indicato soprattutto nello studio delle dermatiti allergiche da contatto (DAC); viene eseguito con una serie di allergeni standard, anche potenzialmente presenti in ambito occupazionale. Un documento pubblicato nel 2016 sul "World allergy organization journal" evidenzia la mancanza di omogeneità del patch test e la necessità di standardizzare e armonizzare tale procedura diagnostica.

Test di provocazione specifici

Sono rappresentati dal test di provocazione nasale (TPN), dal test di provocazione bronchiale (TPB) e dal test di provocazione alimentare (TPA); il loro utilizzo è indicato quando non concordano i dati ottenuti dall'anamnesi, dalle prove cutanee, dal RAST (vedi sotto), e sono utili per distinguere false negatività o false positività. In linea generale viene valutata (anche a seguito di specifiche prove preliminari) la reattività alla somministrazione (attraverso vie specifiche) di determinati allergeni. Il test viene eseguito somministrando l'allergene per via inalatoria o per via orale e osservando la reazione attraverso la successiva comparsa della sintomatologia. La scelta dell'allergene da somministrazione e della via di somministrazione sono subordinati al sospetto diagnostico.

TEST IN VITRO

Gli anticorpi IgE allergeni-specifici rappresentano i più importanti marker sierologici utilizzati nella diagnosi allergologica per confermare la sensibilizzazione in individui con una positiva storia di esposizione.

Prist

Il *paper radioimmunosorben test* (PRIST) è un test nel quale si forma una complessa fase solida anticorpi anti IgE-IgE-anticorpi anti-IgE marcati; la successiva misurazione della radioattività del sistema sarà tanto maggiore quanto maggiore è il titolo totale di IgE nel campione sierologico in esame. Il PRIST è un test che non ha un significato diagnostico elevato: livelli elevati di IgE totali non sono predittivi di allergia e valori normali non escludono l'allergia.

Rast

Il *radioallergosorbent test* (RAST) è un test nel quale l'allergene da indagare viene associato a un substrato insolubile e successivamente viene aggiunto il siero in esame. Se quest'ultimo contiene gli anticorpi specifici, si legano all'allergene formando un complesso IgE-allergene, che viene rilevato grazie ad anticorpi anti-IgE radiomarcanti; la quantità di radioattività sarà proporzionale al titolo di IgE allergene specifiche. Il RAST ha una

buona specificità: la presenza e i livelli di IgE sono indicativi di presenza di sensibilizzazione nei confronti di specifici allergeni e l'assenza di IgE ha un buon grado di affidabilità nell'escludere un'allergia specifica.

Metodi immunologici

I metodi radioattivi di dosaggio di IgE allergene-specifiche hanno rappresentato la base per il successivo sviluppo di **metodi immunologici** (immunoenzimatici), attraverso l'utilizzo di marcatori quali enzimi non radioattivi e di un numero di estratti allergenici sempre maggiore, di anticorpi policlonali e monoclonali anti-IgE garantendo una sempre migliore sensibilità e specificità per il dosaggio delle IgE umane; l'automazione ha migliorato la riproducibilità delle metodologie. Le nuove ed elevate capacità leganti delle matrici in fase solida, i marcatori non isotopici per la rilevazione degli anticorpi, gli standard calibrati alla preparazione di riferimento Who IgE hanno permesso lo sviluppo di metodi di seconda (semiquantitativi) e terza generazione (quantitativi) con miglioramento nella precisione, accuratezza e sensibilità analitica.

Un ruolo importante nella diagnosi allergologica va riconosciuto agli **allergeni ricombinanti** ottenuti attraverso la tecnologia del DNA ricombinante, la cui numerosità e tipologia è in continua crescita interessando diverse famiglie di allergeni tra cui quelli alimentari, da inalazione, occupazionali e la nascita della cosiddetta *component resolved diagnosis* (CRD). Nel corso degli anni sono stati sequenziati e caratterizzati numerosi allergeni di diversa origine e attualmente è nota la composizione chimica e molecolare di molti di essi. I test che eseguono lo screening di allergeni multipli consentono di determinare gli anticorpi IgE specifici in una singola analisi sullo stesso campione di siero. La diagnosi allergologica basata su metodi molecolari è un approccio che si è recentemente sviluppato e dimostrato utile a mappare il profilo di sensibilizzazione allergica di un singolo soggetto, attraverso l'utilizzo di allergeni naturali altamente purificati e/o di allergeni ricombinanti. Attualmente ci sono più di 130 componenti di allergeni disponibili per testare in vitro le IgE specifiche nei confronti di numerosi allergeni, tra i quali quelli di topo e ratto. Grazie anche alla creazione degli allergeni ricombinanti si è sviluppata la metodologia del microarray proteico che rappresenta un innovativo test di diagnosi per analizzare in maniera semi-quantitativa le IgE specifiche consentendo, con un solo vetrino e una piccolissima quantità di siero (20 µl), di testare un numero di allergeni superiore a 100, suddivisi in categorie quali ad esempio alimentari, aeroallergeni (derivanti da cane, gatto, cavallo, topo, alternaria, parietaria, ecc.). Piattaforme singole e multiple di misura sono disponibili per la diagnostica molecolare (MA - *molecular allergy*). Attualmente è disponibile una piattaforma multiplex che coinvolge la tecnologia del biochip per misurare gli anticorpi IgE sierici nei confronti di centinaia di molecole allergeniche in un singolo saggio analitico, nel quale il legame delle IgE specifiche viene evidenziato attraverso l'utilizzo di anticorpi coniugati a un fluorocromo eccitato da un laser e quantificato attraverso l'applicazione di software dedicato. Il risultato di positività nei confronti di più allergeni consente di rilevare il cosiddetto profilo immunologico individuale. La MA è considerata un approccio complementare di terzo livello che può essere utilizzato quando la sto-

ria clinica e i test per la valutazione delle IgE (skin test e test basati su IgE anticorpo-specifici) non sono soddisfacenti per ottenere una diagnosi definitiva. Una disciplina complementare per lo studio delle allergie a livello molecolare è la bioinformatica, che studia i fenomeni biologici utilizzando strumenti informatici. Gli strumenti di bioinformatica saranno sempre più specializzati e finalizzati a supportare e integrare i diversi settori della ricerca, della clinica e dello screening di nuove molecole sia nel settore allergologico che nelle diverse discipline biomediche anche attraverso uno scambio di informazioni/conoscenze disponibili su piattaforme online. L'utilizzo del **microarray proteico** potrà contribuire sempre più a migliorare l'applicazione di tale metodologia nello studio delle allergie in generale e della LAA in particolare.

METODI PER LA VALUTAZIONE DELLA PRESENZA AMBIENTALE DEGLI ALLERGENI

Le fonti di allergeni animali variano a seconda della specie animale e possono essere rappresentate da pelo, urine, feci, saliva, piume, sangue. Gli allergeni possono essere presenti nell'aria e trasportati dalle persone che lavorano a contatto con gli animali da laboratorio, esponendo al tempo stesso sia altre persone che non lavorano direttamente con gli animali sia le persone che fanno parte dell'ambiente di vita. La valutazione ambientale degli allergeni attraverso la dimostrazione e la misura dei loro livelli nell'aria è utile per confermare l'esposizione dei soggetti. In ambito occupazionale, un fattore di rischio importante per lo sviluppo di asma e rinite è l'esposizione ad allergeni ad alto peso molecolare di origine biologica rappresentati da (glico)proteine di origine vegetale e animale (cereali, farina, lattice, topi, ratti, cani, frutti di mare, enzimi, ecc.) e ad allergeni a basso peso molecolare di natura chimica (isocianati, biocidi, metalli, ecc.) che inducono allergia respiratoria attraverso un meccanismo IgE-mediato e in alcuni casi anche orticaria da contatto.

Il monitoraggio degli allergeni è un'importante indicazione per la stima dell'esposizione e specialmente per gli interventi di controllo.

Il graduale processo del **monitoraggio degli aeroallergeni** include:

- **la selezione della strategia adatta alla stima dell'esposizione;**
- **il metodo di campionamento;**
- **la procedura di estrazione;**
- **la misura dell'allergene;**
- **l'analisi dei dati.**

Tuttavia è chiaro che la misura della concentrazione dell'allergene è solo una indicazione dell'esposizione e non una definitiva evidenza di associazione con la patologia allergica occupazionale. Benché diversi studi relativi all'esposizione agli allergeni siano stati descritti e i diversi metodi di monitoraggio degli allergeni siano diventati più accurati, vi è una evidente necessità di standardizzare numerose fasi a partire dalla scelta del metodo di campionamento fino alle procedure analitiche necessarie per l'identificazione degli allergeni. L'utilizzo di protocolli differenti per il campionamento, per l'eluizione e differenti saggi immunoenzimatici complicano la comparazione dei differenti studi. Lo sviluppo di protocolli di consenso, basati su studi di validazione e su studi che stimano l'esposizione, può essere un valido aiuto per poter garantire una migliore comparazione dei dati, anche quelli relativi all'interazione dose-risposta e sensibilizzazione-sintomi clinici.

Le principali **criticità del monitoraggio** degli allergeni riguardano:

- **strategie e metodi di campionamento comprensivi della scelta dei filtri;**
- **trattamento dei campioni;**
- **estrazione degli allergeni;**

- **analisi degli allergeni;**
- **quantificazione degli allergeni.**

La validità e la stima dell'esposizione agli allergeni, in relazione al rischio di allergie, dipendono anche dalla disponibilità di metodi ben validati in grado di quantificare gli allergeni presenti nell'aria. Le procedure analitiche possono essere rappresentate da metodi microscopici tradizionali per l'identificazione e la conta delle componenti o dei frammenti contenenti gli allergeni (cioè acari, pollini o conteggio muffe) o da metodi immunologici condotti su molecole di allergeni estratte da particelle di polvere e/o da filtri di campionamento. Riguardo ai filtri da utilizzare per il campionamento ambientale degli allergeni negli stabulari, i dati di letteratura riportano prevalentemente l'utilizzo di filtri in PTFE (*polytetrafluoroethylene* - politetrafluoroetilene anche indicato con il termine Teflon) rispetto all'utilizzo di filtri in MCE (*mixed cellulose esters* - esteri misti di cellulosa). Le valutazioni possono essere fatte attraverso **metodologie passive o attive**, su **bioaerosol** o su **superfici**. Il monitoraggio ambientale può quindi essere effettuato sia attraverso il campionamento del particolato aerodisperso, sia attraverso la raccolta delle polveri sulle superfici. La maggior parte del **campionamento** dell'aria è effettuata con filtri con pori capillari o fibre da cui gli allergeni possono essere eluiti. L'uso di filtri con pori capillari ha il vantaggio di facile accessibilità, migliore resa e studio immediato delle particelle al microscopio. Le varie tecniche (membrane filtranti, impattori a cascata, ecc.) consentono di campionare gli aeroallergeni più rappresentativi presenti nel bioaerosol con tempi che possono variare da 2 a 24 ore necessitando di tecniche analitiche molto sensibili per la loro valutazione. La **polvere delle superfici** viene raccolta su filtri di cellulosa o di fibra di vetro o in sacchetti di nylon, da cui la polvere può essere sia facilmente rimossa sia estratta insieme al nylon. Il principale vantaggio del metodo è la sua capacità di raccogliere una grande quantità di massa di polvere grezza da una grande superficie che può essere trasformata in un campione uniforme di polvere sottile.

Le valutazioni ambientali possono essere effettuate con **campionatori stazionari** o con **campionatori personali** che consentono di raccogliere la frazione inalabile nell'ambito della singola giornata o della settimana. Gli allergeni derivanti da animali, muffe, pollini, piante e altre fonti di esposizione possono essere presenti in tutte le frazioni della dimensione inalabile (diametro aerodinamico generalmente compreso tra 10 e 100 μm) e la polvere respirabile (particelle con diametro aerodinamico generalmente $< 4 \mu\text{m}$), che rappresenta quella comunemente collezionata nel monitoraggio riguardante i luoghi di lavoro. La strumentazione utilizzata comprende l'impiego di filtri di adsorbimento che possono essere di tipo diverso riguardo ai diversi allergeni.

Prima di un'analisi ulteriore, per esempio attraverso saggi immunologici, i campioni raccolti devono essere convertiti in supernatante privo di particelle, per eluizione da un filtro o altri dispositivi di raccolta, incubazione e agitazione in un ben definito *medium*, estrazione in aliquote che possono essere congelate fino all'analisi. Nel caso di campioni di polvere che contengono una miriade di particelle o altre proteine allergeniche, queste devono essere rimosse prima dell'estrazione, per esempio mediante setacciatura. La grande maggioranza di allergeni leganti le IgE può essere facilmente estratta in un *buf-*

fer convenzionale quale la soluzione fisiologica, ma possono anche essere parzialmente perse da adsorbimento al filtro, puntali delle pipette, parte del tubo di estrazione. L'aggiunta di un detergente delicato come il Tween-20 al *buffer* è quindi raccomandato, benché i suoi effetti positivi nel campo degli allergeni siano stati dimostrati solo in pochi studi. Gli esperimenti per comparare le procedure di estrazione di polvere nell'aria necessitano di almeno due filtri paralleli con la stessa quantità di polvere e di allergeni.

I metodi standard per **l'analisi e la quantificazione degli allergeni** sono quelli immunologici, tra i quali gli immunoenzimatici, che utilizzano anticorpi monoclonali o policlonali consentendo di ottenere risultati qualitativi e quantitativi. Sono stati descritti e applicati diversi metodi per rilevare gli allergeni ambientali e occupazionali tra i quali quelli del topo e del ratto oltre che di molti altri allergeni, tutti disponibili commercialmente.

Preliminarmente allo studio del campionamento ambientale è utile effettuare una valutazione del luogo di lavoro identificandosi nel sopralluogo al fine di indirizzare la scelta riguardante le varie fasi di campionamento e della strumentazione maggiormente indicata. Nell'ambito degli stabulari è stata stabilita una stratificazione delle **aree ad alto e a basso rischio di esposizione agli allergeni** delle specie stabulate, in particolare ratti e topi. Le aree ad alto rischio di esposizione sono rappresentate da quelle dove sono alloggiati gli animali, quelle dove vengono effettuate le procedure sugli animali e quelle dove viene effettuato il cambio e il lavaggio delle gabbie. Le aree degli stabulari considerate a basso rischio di esposizione agli allergeni aerodiffusi sono rappresentate dai corridoi, dalle stanze dove gli addetti cambiano i loro indumenti e dagli uffici. Un aspetto importante da sviluppare è la messa a punto di protocolli che prendano in considerazione tutte le fasi di campionamento e di materiali da utilizzare per il trattamento, l'estrazione, la conservazione e l'analisi degli allergeni al fine di garantire maggiore affidabilità dei risultati e di confronto tra studi condotti negli stabulari.

Tabella 3 Breve elenco sulla tipologia di filtri utilizzati nel campionamento ambientale degli allergeni di topo e ratto⁶

Tipo di filtro	Riferimento
Filtri di Teflon con pori di 1 μm con pompe calibrate a 2 litri/minuto	Curtin-Brosnan J, Paigen B, Hagberg KA, et al. Occupational mouse allergen exposure among non-mouse handlers. <i>J Occup Environ Hyg.</i> 2010;7(12):726-34.
Filtri di MCE con pori di 0.8 μm . Le pompe sono state calibrate con un flusso d'aria di 2,5 litri/minuto	Glueck JT, Huneke RB, Perez H, et al. Exposure of laboratory animal care workers to airborne mouse and rat allergens. <i>J Am Assoc Lab Anim Sci.</i> 2012;51:554-60.
Filtri di Teflon con 1.2 μm con pompe di flusso di 0.5 - 5 litri/minuto	Gordon S, Kiernan LA, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Measurement of exposure to mouse urinary proteins in an epidemiological study. <i>Occup Environ Med.</i> 1997;54:135-40.
Filtro di Teflon dimensioni dei pori 1 μm ; flusso d'aria della pompa da 1 a 5 litri/minuto	Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. <i>ILAR J.</i> 2001;42:17-36.
Filtri di Teflon con pori di diametro compreso tra 1,0 - 1,2 μm	Hollander A, Gordon S, Renström A, et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels. I. Analysis of air samples. <i>Allergy.</i> 1999;54:142-9.
Filtri di Teflon con pori di 1 μm con pompe calibrate a 2 litri/minuto	Pacheco KA, McCammon C, Thorne PS, et al. Characterization of endotoxin and mouse allergen exposures in mouse facilities and research laboratories. <i>Ann Occup Hyg.</i> 2006;50:563-72.
Filtri di Teflon con pori di 1 μm con pompe calibrate a 2 litri/minuto	Reeb-Whitaker CK, Harrison DJ, Jones RB, et al. Control strategies for aeroallergens in an animal facility. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1999;103(1 Pt 1):139-46.
Filtri di Teflon con pori di diametro di 1,0 μm	Thulin H, Björkdahl M, Karlsson AS, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in a research laboratory. <i>Ann Occup Hyg.</i> 2002;46:61-8.

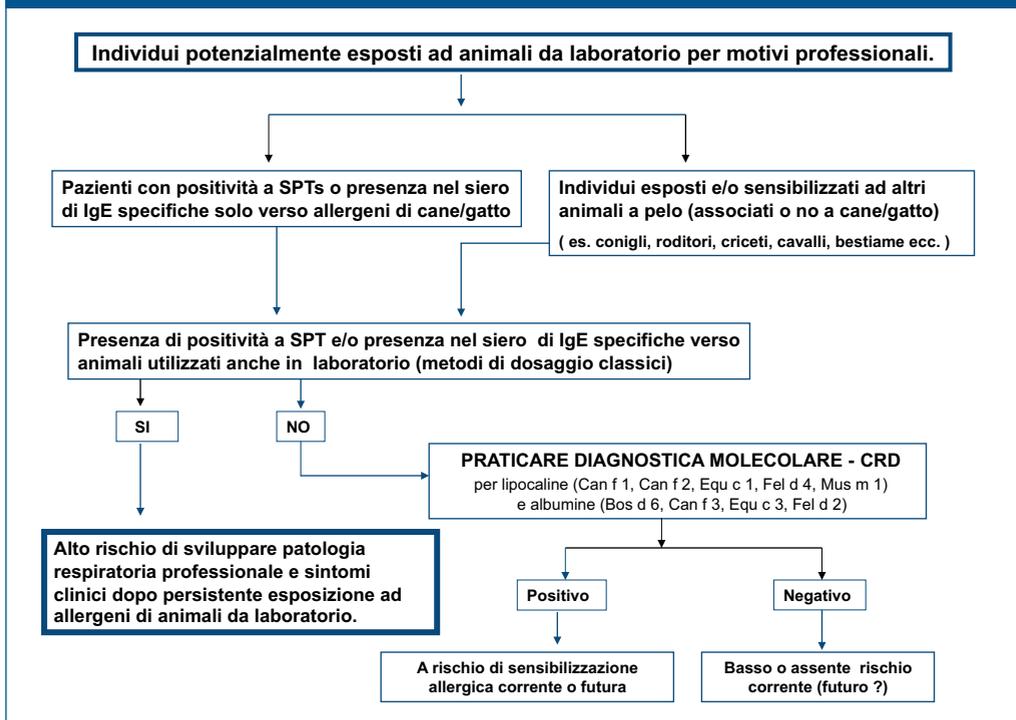
⁶ I filtri di esteri misti di cellulosa sono indicati con la sigla MCE (*mixed cellulose ester*); i filtri in politetrafluoretilene sono indicati con la sigla PTFE (*polytetrafluoroethylene*) o con il termine Teflon.

È POSSIBILE PREVEDERE IL RISCHIO DI SENSIBILIZZAZIONE ALLERGICA AD ANIMALI DA LABORATORIO IN ALCUNE PATOLOGIE DI SOGGETTI A RISCHIO?

Nei paesi maggiormente industrializzati, moltissime persone acquistano e tengono in casa piccoli mammiferi (anche animali abitualmente considerati esotici) o vengono in contatto più o meno stretto con animali più grandi sia per motivi di lavoro che di svago. Sebbene le conoscenze scientifiche sugli allergeni degli animali siano notevolmente migliorate negli ultimi anni, esistono ancora rilevanti problematiche relative all'epidemiologia, alle caratteristiche dell'esposizione e sensibilizzazione a tali materiali allergenici. Ad esempio, è stato ampiamente dimostrato che gli allergeni del cane e del gatto debbano essere ritenuti ubiquitari poiché sono stati evidenziati non solo negli ambienti indoor, ove essi erano abitualmente presenti, ma anche in altri ambienti confinati, sia privati che pubblici, dove i cani e i gatti non potevano assolutamente essere tenuti. Questa modalità di esposizione indiretta è verosimilmente operativa anche per altre tipologie di animali, compresi quelli che interessano le attività di laboratorio. Un altro aspetto importante è che la sensibilizzazione allergica ai mammiferi può essere indotta non solo da una esposizione diretta/indiretta, ma anche da un meccanismo di cross-reattività che coinvolge alcune famiglie di proteine allergeniche, in particolare le lipocaline e le albumine. L'argomento "allergia agli animali da laboratorio" è importante perché alcune delle specie in oggetto sono anche tenute come animali da compagnia (*pets*), essendo ritenute meno impegnative, nella gestione, rispetto ai cani e gatti. Nell'area geografica di Napoli soltanto all'incirca il 50% dei soggetti atopici sensibilizzati ai comuni *pets* (cani/gatti) sono esposti direttamente a questi mentre l'altra metà dei pazienti è esposta in maniera indiretta o risulta non esposta. Prendendo in considerazione invece la sensibilizzazione allergica e le modalità di esposizione ad altri mammiferi quali conigli, ratti, cavalli, mucche, cavie e topi, la percentuale dei soggetti esposti direttamente a tali animali varia tra 0 - 33,3%, mentre i soggetti sensibilizzati agli stessi animali con contatti indiretti o senza contatti varia tra 66,7 - 100%. Questi dati confermano che lo sviluppo della sensibilizzazione allergica ai mammiferi (inclusi quindi gli animali da laboratorio) non dipende necessariamente dal contatto diretto con l'animale. È stato dimostrato, utilizzando un modello in vivo (i comuni skin prick test), che l'esposizione e la sensibilizzazione ai comuni animali da compagnia incrementa di almeno 14 volte il rischio di sviluppare sensibilizzazione allergica nei confronti degli altri mammiferi (inclusi i comuni animali da laboratorio) suggerendo quindi una possibile predisposizione a sviluppare sensibilizzazioni multiple nei confronti degli allergeni animali. Recentemente, gli stessi autori hanno confermato questi riscontri utilizzando un modello in vitro (valutazione delle IgE con allergeni ricombinanti) in 741 pazienti sensibilizzati o no agli allergeni dei comuni *pets* per la presenza delle lipocaline; in particolare, tale studio effettuato attraverso l'utilizzo del microarray proteico ha dimostrato che il rischio di sviluppare allergia ai mammiferi è molto più alto in soggetti già allergici al cane/gatto.

Sulla base di queste premesse, la questione chiave è: come è possibile valutare il rischio di sensibilizzazione professionale nei confronti degli animali da laboratorio in soggetti a rischio più alto, come quelli già sensibilizzati nei confronti di cane/gatto o altri mammiferi? Questa problematica è valida sia nei riguardi dei soggetti che già lavorano in tali attività (screening periodico) sia nei riguardi di chi desidera intraprendere l'attività laboratoristica di ricerca con conseguente esposizione prolungata ad allergeni animali. Di conseguenza, negli individui già allergici ai comuni animali da compagnia o ad altri mammiferi sarebbe opportuno praticare test diagnostici cutanei o valutazione degli anticorpi circolanti nei confronti degli allergeni degli animali da laboratorio, al fine di evidenziare l'eventualità della presenza di sensibilizzazione allergica e il possibile rischio derivante da esposizioni future in ambito occupazionale e non occupazionale. In tale contesto la valutazione delle IgE specifiche utilizzando la metodica del microarray per le lipocaline (Can f 1, Can f 2, Equ c 1, Fel d 4, Mus m 1) e albumine (Bos d 6, Can f 3, Equ c 3 e Fel d 2) potrebbe essere molto utile per individuare la possibilità di reattività crociata tra allergeni di differenti specie animali (Figure 1-3).

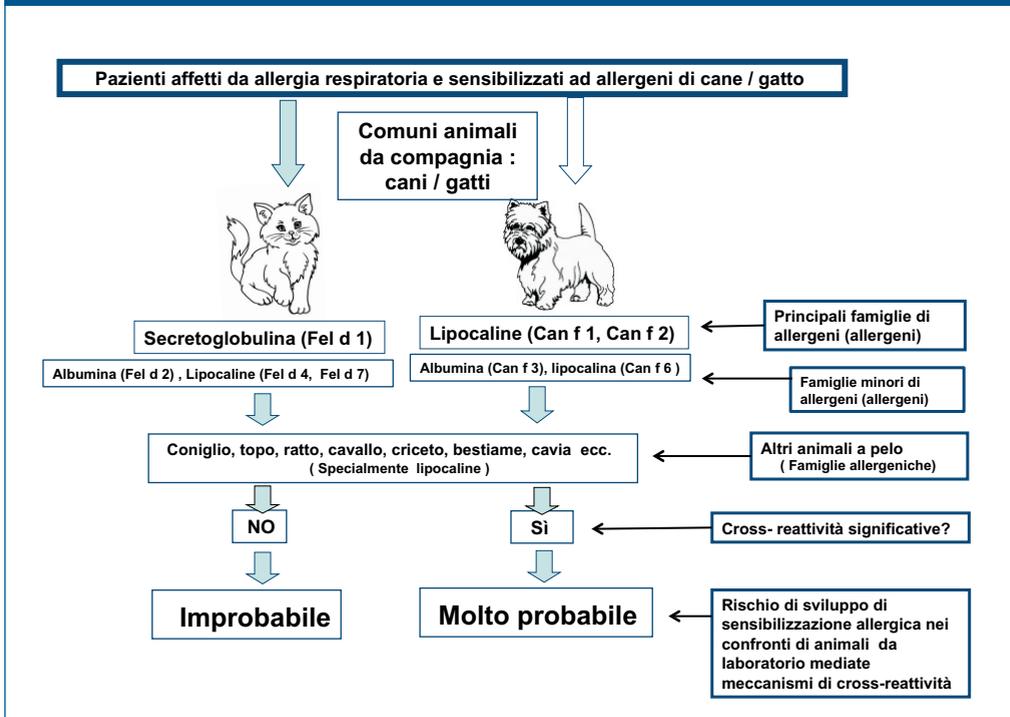
Figura 1 Flow-chart suggerita per identificare i soggetti a più alto rischio di sviluppare allergia occupazionale ad animali da laboratorio



(Liccardi G, Bilò MB, Manzi F, et al. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2015;47(5):163-7. *Elaborazione Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale*)

Figura 2

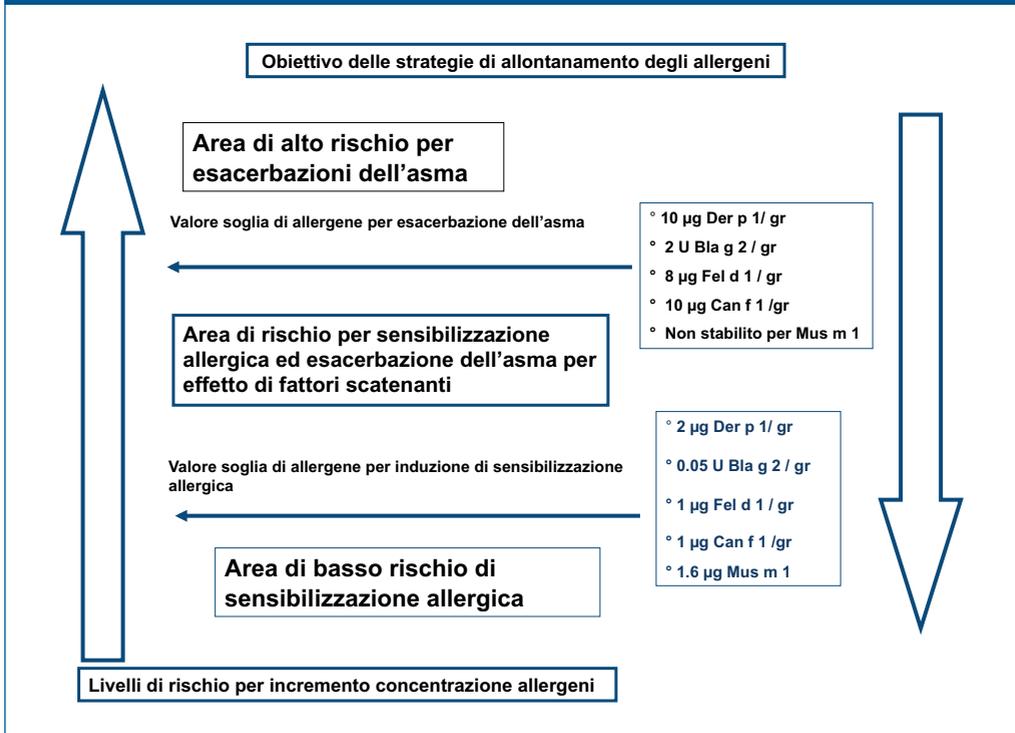
Possibile rischio di sviluppo di allergia occupazionale nei confronti di animali da laboratorio in individui già sensibilizzati a cane/gatto



(Liccardi G, Bilò MB, Manzi F, et al. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2015;47:163-7. Elaborazione Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

Figura 3

**Livelli soglia di sensibilizzazione
e scatenamento dei principali allergeni indoor**



Liccardi G, D'Amato G. L'allergia ad animali domestici. *Not Allergol.* 2007;26:15-25.
Elaborazione Inail - Dipartimento di medicina, epidemiologia, igiene del lavoro e ambientale)

MISURE DI CONTROLLO, PREVENZIONE E PROTEZIONE

Il Niosh (National institute for occupational safety and health) ha indicato alcune procedure da seguire finalizzate alla prevenzione dell'asma negli addetti agli animali, individuando una serie di step per la protezione dei lavoratori riguardo l'esposizione agli animali e ai loro prodotti. La gestione della LAA, ovvero la valutazione del rischio e la messa in atto di strategie per la prevenzione, rappresentano strumenti da utilizzare per effettuare la riduzione del rischio da LAA e per tutelare la salute dei lavoratori. È importante ricordare la definizione di salute data dall'Organizzazione mondiale della sanità (Oms) secondo cui la salute è lo stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, non consistente solo in un'assenza di malattia o d'infermità. La salute rappresenta quindi uno stato che deve essere mantenuto anche attraverso la conoscenza e la consapevolezza di agire e lavorare in ambienti idonei e salubri nei propri ambiti di lavoro che, per quanto riguarda gli stabulari sono rappresentati da figure professionali quali tecnici di stabulario, ricercatori, veterinari, addetti a vario titolo agli stabulari.

A livello normativo, in riferimento al d.lgs. 81/08 e s.m.i., le misure di prevenzione e protezione (MPP) prevedono per gli agenti biologici delle misure specifiche da mettere in atto. Tra queste misure, alcune sono di seguito riportate negli articoli del medesimo d.lgs. 81/08 e s.m.i.

ART. 272 “MISURE TECNICHE, ORGANIZZATIVE, PROCEDURALI”

1. In tutte le attività per le quali la valutazione di cui all'art. 271 evidenzia rischi per la salute dei lavoratori il datore di lavoro attua misure tecniche, organizzative e procedurali, per evitare ogni esposizione degli stessi ad agenti biologici.
2. In particolare, il datore di lavoro:
 - a) evita l'utilizzazione di agenti biologici nocivi, se il tipo di attività lavorativa lo consente;
 - b) limita al minimo i lavoratori esposti, o potenzialmente esposti, al rischio di agenti biologici;
 - c) progetta adeguatamente i processi lavorativi, anche attraverso l'uso di dispositivi di sicurezza atti a proteggere dall'esposizione accidentale ad agenti biologici;
 - d) adotta misure collettive di protezione ovvero misure di protezione individuali qualora non sia possibile evitare altrimenti l'esposizione;
 - e) adotta misure igieniche per prevenire e ridurre al minimo la propagazione accidentale di un agente biologico fuori dal luogo di lavoro;
 - f) usa il segnale di rischio biologico, rappresentato nell'Allegato XLV, e altri segnali di avvertimento appropriati;
 - g) elabora idonee procedure per prelevare, manipolare e trattare campioni di origine umana ed animale;

- h) definisce procedure di emergenza per affrontare incidenti;
- i) verifica la presenza di agenti biologici sul luogo di lavoro al di fuori del contenimento fisico primario, se necessario o tecnicamente realizzabile;
- l) predisporre i mezzi necessari per la raccolta, l'immagazzinamento e lo smaltimento dei rifiuti in condizioni di sicurezza, mediante l'impiego di contenitori adeguati ed identificabili eventualmente dopo idoneo trattamento dei rifiuti stessi;
- m) concorda procedure per la manipolazione e il trasporto in condizioni di sicurezza di agenti biologici all'interno e all'esterno del luogo di lavoro.

ART. 273 “MISURE IGIENICHE”

1. In tutte le attività nelle quali la valutazione di cui all'art. 271 evidenzia rischi per la salute dei lavoratori, il datore di lavoro assicura che:
 - a) i lavoratori dispongano dei servizi sanitari adeguati provvisti di docce con acqua calda e fredda, nonché, se del caso, di lavaggi oculari e antisettici per la pelle;
 - b) i lavoratori abbiano in dotazione indumenti protettivi o altri indumenti idonei, da riporre in posti separati dagli abiti civili;
 - c) i DPI, ove non siano monouso, siano controllati, disinfettati e puliti dopo ogni utilizzazione, provvedendo altresì a far riparare o sostituire quelli difettosi prima dell'utilizzazione successiva;
 - d) gli indumenti di lavoro e protettivi che possono essere contaminati da agenti biologici vengano tolti quando il lavoratore lascia la zona di lavoro, conservati separatamente dagli altri indumenti, disinfettati, puliti e, se necessario, distrutti.
2. Nelle aree di lavoro in cui c'è rischio di esposizione è vietato assumere cibi e bevande, fumare, conservare cibi destinati al consumo umano, usare pipette a bocca e applicare cosmetici.

ART. 275 “MISURE SPECIFICHE PER I LABORATORI E GLI STABULARI”

1. Fatto salvo quanto specificatamente previsto all'Allegato XLVI, punto 6, nei laboratori comportanti l'uso di agenti biologici dei gruppi 2, 3 o 4 a fini di ricerca, didattici o diagnostici, e nei locali destinati ad animali da laboratorio deliberatamente contaminati con tali agenti, il datore di lavoro adotta idonee misure di contenimento in conformità all'Allegato XLVII.
2. Il datore di lavoro assicura che l'uso di agenti biologici sia eseguito:
 - a) in aree di lavoro corrispondenti almeno al secondo livello di contenimento, se l'agente appartiene al gruppo 2;
 - b) in aree di lavoro corrispondenti almeno al terzo livello di contenimento, se l'agente appartiene al gruppo 3;
 - c) in aree di lavoro corrispondenti almeno al quarto livello di contenimento, se l'agente appartiene al gruppo 4.

3. Nei laboratori comportanti l'uso di materiali con possibile contaminazione da agenti biologici patogeni per l'uomo e nei locali destinati ad animali da esperimento, possibili portatori di tali agenti, il datore di lavoro adotta misure corrispondenti almeno a quelle del secondo livello di contenimento.
4. Nei luoghi di cui ai commi 1 e 3 in cui si fa uso di agenti biologici non ancora classificati, ma il cui uso può far sorgere un rischio grave per la salute dei lavoratori, il datore di lavoro adotta misure corrispondenti almeno a quelle del terzo livello di contenimento.
5. Per i luoghi di lavoro di cui ai commi 3 e 4, il Ministero della salute, sentito l'Istituto superiore di sanità, può individuare misure di contenimento più elevate.

ART. 278 “INFORMAZIONI E FORMAZIONE”

1. Nelle attività per le quali la valutazione di cui all'art. 271 evidenzia rischi per la salute dei lavoratori, il datore di lavoro fornisce ai lavoratori, sulla base delle conoscenze disponibili, informazioni ed istruzioni, in particolare per quanto riguarda:
 - a) i rischi per la salute dovuti agli agenti biologici utilizzati;
 - b) le precauzioni da prendere per evitare l'esposizione;
 - c) le misure igieniche da osservare;
 - d) la funzione degli indumenti di lavoro e protettivi e dei DPI ed il loro corretto impiego;
 - e) le procedure da seguire per la manipolazione di agenti biologici del gruppo 4;
 - f) il modo di prevenire il verificarsi di infortuni e le misure da adottare per ridurre al minimo le conseguenze.
2. Il datore di lavoro assicura ai lavoratori una formazione adeguata in particolare in ordine a quanto indicato al comma 1.
3. L'informazione e la formazione di cui ai commi 1 e 2 sono fornite prima che i lavoratori siano adibiti alle attività in questione, e ripetute, con frequenza almeno quinquennale, e comunque ogniqualvolta si verificano nelle lavorazioni cambiamenti che influiscano sulla natura e sul grado dei rischi.
4. Nel luogo di lavoro sono apposti in posizione ben visibile cartelli su cui sono riportate le procedure da seguire in caso di infortunio od incidente.

ART. 279 “PREVENZIONE E CONTROLLO”

1. Qualora l'esito della valutazione del rischio ne rilevi la necessità i lavoratori esposti ad agenti biologici sono sottoposti alla sorveglianza sanitaria di cui all'art. 41.
2. Il datore di lavoro, su conforme parere del medico competente, adotta misure protettive particolari per quei lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure speciali di protezione, fra le quali:
 - a) la messa a disposizione di vaccini efficaci per quei lavoratori che non sono già immuni all'agente biologico presente nella lavorazione, da somministrare a cura del medico competente;

- b) l'allontanamento temporaneo del lavoratore secondo le procedure dell'articolo 42.
3. Ove gli accertamenti sanitari abbiano evidenziato, nei lavoratori esposti in modo analogo ad uno stesso agente, l'esistenza di anomalia imputabile a tale esposizione, il medico competente ne informa il datore di lavoro.
 4. A seguito dell'informazione di cui al comma 3 il datore di lavoro effettua una nuova valutazione del rischio in conformità all'art. 271.
 5. Il medico competente fornisce ai lavoratori adeguate informazioni sul controllo sanitario cui sono sottoposti e sulla necessità di sottoporsi ad accertamenti sanitari anche dopo la cessazione dell'attività che comporta rischio di esposizione a particolari agenti biologici individuati nell'Allegato XLVI nonché sui vantaggi ed inconvenienti della vaccinazione e della non vaccinazione.

In riferimento alle misure di controllo collettive è necessario considerare anche le condizioni di stabulazione e i diversi tipi di stabulari le cui tipologie sono state precedentemente descritte. Il National institute of health laboratory animal allergy nell'ambito del **Programma di prevenzione**, individua tra l'altro, le **misure di controllo/strutturali** (contenimento primario e limitazione della dispersione del lattice) e le **misure amministrative** (informazione, formazione e addestramento).

Le **condizioni di stabulazione** influenzano le concentrazioni di allergeni presenti nell'ambiente; in particolare bisogna considerare se sono stabulari convenzionali o SPF, se gli ambienti di stabulazione sono in pressione negativa o positiva, se vengono utilizzate gabbie convenzionali, con o senza coperchio filtrante, oppure gabbie ventilate. È stato evidenziato che stabulando i topi in gabbie ventilate ed effettuando il cambio gabbie utilizzando le apposite "stazioni" di cambio, le concentrazioni di Mus m 1 si riducono di 10 volte, rispetto ai valori riscontrati quando i topi sono stabulati in gabbie convenzionali. A dimostrazione dell'importanza della concentrazione di allergene nell'ambiente una percentuale del 12.9% di stabularisti riporta sintomi allergici quando nelle stanze le concentrazioni di allergene sono basse, mentre una percentuale del 45.9% riporta sintomi quando nelle stanze la concentrazione di allergene è maggiore. Quindi l'utilizzo di adeguati sistemi di stabulazione può ridurre significativamente l'esposizione agli allergeni da animali da laboratorio e tutelare la salute degli stabularisti.

Nella stima del rischio e nella pianificazione e implementazione delle misure di prevenzione e protezione è importante **individuare i lavoratori con maggiore esposizione** e in particolare quei lavoratori suscettibili e/o con storia pregressa di allergia di vario tipo. La tutela dei lavoratori potenzialmente esposti ad allergeni animali negli stabulari deve quindi essere attuata attraverso strategie di controllo e prevenzione che tengano conto della valutazione del rischio e delle misure finalizzate alla riduzione/eliminazione del rischio stesso. È necessario predisporre e attuare misure tecniche, organizzative, procedurali, comportamentali che tengano conto delle caratteristiche strutturali degli stabulari e quindi del contenimento fisico degli animali e degli allergeni da essi derivati, delle misure di prevenzione e protezione (MPP) utilizzate dai LAWs. L'adozione dei DPI quali copriscarpe, camici, mascherine, occhiali protettivi o visiera, copricapo e guanti monouso,

devono contribuire a tutelare la salute dei lavoratori a contatto diretto e/o indiretto con gli allergeni da animali da laboratorio. La compilazione di questionari finalizzati alla conoscenza dell'anamnesi clinica e occupazionale dei lavoratori rappresenta uno strumento valido per l'individuazione dei soggetti suscettibili, così come la valutazione delle suscettibilità sierologiche attraverso metodologie analitiche specifiche. La possibilità di attuare visite mediche preventive periodiche in lavoratori esposti ad allergeni derivanti da animali da laboratorio rappresenta un ulteriore strumento da utilizzare nella valutazione del rischio.

I lavoratori devono essere resi consapevoli del potenziale rischio allergologico da LAA e dell'importanza di adottare e rispettare tutte le misure di controllo e prevenzione che non devono necessariamente prevedere, come misura preventiva, l'allontanamento del lavoratore dalla sua mansione. La conoscenza delle attività che comportano basso, medio e alto rischio di esposizione agli allergeni animali, e che pongono il lavoratore a contatto diretto e/o indiretto con l'animale e/o con le sue diverse matrici biologiche, è molto importante. Tali attività sono indicate nel paragrafo "Principali fonti di esposizione" (pag. 14). L'educazione alla salute - considerata nel Glossario Oms come *l'insieme delle opportunità di apprendimento consapevolmente costruite, che comprendono alcune forme di comunicazione finalizzate a migliorare l'alfabetizzazione alla salute, ivi compreso l'aumento delle conoscenze e a sviluppare life skills che contribuiscano alla salute del singolo e della comunità* - dei lavoratori deve essere valutata con grande attenzione. Educare a comportamenti adeguati e promuovere misure tecniche, organizzative e procedurali condivise dai lavoratori rappresentano obiettivi da perseguire anche per evitare il possibile allontanamento dagli stabulari che potrebbe essere vissuto come restrizione sofferta; è necessario anche che la sorveglianza sanitaria sia attuata periodicamente e ogniqualvolta sia richiesta dal lavoratore. In ambito occupazionale è quindi necessario attuare una valutazione del rischio e sviluppare conseguentemente delle strategie finalizzate alla sua gestione. Una volta individuato il rischio le strategie devono comprendere misure tecniche, organizzative, procedurali, formazione, informazione, addestramento, comunicazione, misure di prevenzione, verifica e confronto. Tutte queste caratteristiche concorrono, in varia misura, a tutelare la salute e la sicurezza di tutti i lavoratori potenzialmente esposti, in maniera diretta e/o indiretta, al rischio da LAA. I lavoratori, il rappresentante dei lavoratori per la sicurezza (RLS), il datore di lavoro (DL), il servizio di prevenzione e protezione (SPP), il responsabile del servizio di prevenzione e protezione (RSPP), il medico competente (MC) e tutti gli attori della prevenzione concorrono all'individuazione e all'attuazione delle più efficaci strategie di gestione del rischio finalizzate alla tutela della salute dei lavoratori, attraverso un approccio multidisciplinare.

La formazione e la diffusione delle informazioni attraverso diversificati canali di comunicazione rappresentano un valido supporto nell'ambito della gestione del rischio occupazionale in generale e del rischio allergologico in particolare quale la LAA. La ricerca di nuove fonti di informazione e l'adozione di strumenti di comunicazione sia tradizionali che innovativi concorrono alla diffusione della conoscenza. Lavoratori più informati rappresentano lavoratori più consapevoli, più attenti e partecipi, sono maggiormente propensi all'adozione delle strategie e delle misure di prevenzione del rischio. Un aspetto

importante è anche il confronto periodico finalizzato alla discussione dei risultati e delle possibili criticità da affrontare, da condividere e da risolvere. Vanno considerate e affrontate criticità riguardanti:

- misure di prevenzione collettive finalizzate al controllo ambientale degli allergeni;
- strategie mirate all'individuazione degli individui suscettibili;
- misure di prevenzione individuale;
- misure igieniche e comportamentali;
- corretta rimozione dei DPI;
- corretto smaltimento dei rifiuti;
- informazione, formazione, addestramento, comunicazione.

La LAA rappresenta una condizione che necessita di ulteriori approfondimenti e studi al fine di migliorare la tutela della salute dei lavoratori addetti a vario titolo agli stabulari. Il ruolo della ricerca deve essere non solo documentale e diffusivo della conoscenza, ma anche e soprattutto sperimentale, per migliorare le conoscenze riguardanti le suscettibilità individuali dei lavoratori nei confronti degli allergeni occupazionali e non occupazionali ma anche per approfondire la conoscenza sulla caratterizzazione di un numero sempre maggiore di allergeni.

A tal fine bisognerebbe estendere e approfondire lo studio della LAA col proposito di:

- identificare e caratterizzare gli allergeni delle specie animali stabulate;
- conoscere la risposta anticorpale individuale dei lavoratori esposti;
- valutare il cosiddetto profilo immunologico dei lavoratori esposti;
- individuare i lavoratori suscettibili;
- valutare gli allergeni aerodispersi;
- gestire il rischio attraverso l'attuazione delle più idonee misure strutturali, di controllo, di protezione e prevenzione;
- effettuare la sorveglianza sanitaria;
- informare, formare, addestrare e coinvolgere i lavoratori.

Tutte queste caratteristiche devono essere considerate - ciascuna - parte integrante di un unico sistema di gestione e prevenzione finalizzato alla tutela della salute e sicurezza dei lavoratori professionalmente esposti al rischio da LAA, in un'ottica complessiva di strategie e programmi comprendenti l'APC che considera prevalentemente la valutazione delle fonti di esposizione, il loro monitoraggio, l'utilizzo di metodi per il monitoraggio ambientale e biologico, la standardizzazione di metodi tradizionali e innovativi, il confronto metodologico inter- e intra-laboratorio. Alcune considerazioni riguardanti la gestione della LAA e alcune informazioni utili sulle procedure da mettere in atto sono fornite negli Approfondimenti.

Nell'ambito delle priorità di ricerca per la salute e sicurezza occupazionale in Europa (2013 - 2020) dell'Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro (EU-Osha: Occupational safety and health at work) del 2013, è compreso il punto 5.5 - "Nuova o aumentata esposizione occupazionale ad agenti chimici e biologici" dove rientrano i punti qui sotto elencati.

- Sviluppare metodi per investigare la relazione tra esposizione microbiologica occupa-

zionale ed effetti sulla salute osservati. Il ruolo preciso dei microrganismi nello sviluppo e nell'aggravamento dei sintomi è poco compreso.

- Necessità di sviluppare relazioni dose-risposta per molti agenti biologici.
- Lo studio del rischio biologico occupazionale è insufficientemente sviluppato; è necessaria la ricerca in metrologia, epidemiologia, appropriati metodi di misura, di stima e di prevenzione dei rischi.
- Sviluppare metodi di campionamento e di analisi per microrganismi accurati al fine di identificare l'ampio spettro, ad esempio, di microrganismi aerodiffusi, allergeni nel bioaerosol, frammenti dei microrganismi.
- Sviluppare tecniche di misure dirette per agenti microbiologici come un prerequisito per decisioni rapide sulle misure di protezione nei luoghi di lavoro.
- Condurre ricerche ulteriori sulla valutazione della presenza di bioaerosol e la variabilità di esposizione.
- Lavorare su decisivi valori OEL (*occupational exposure limit* - limiti di esposizione occupazionale) da standardizzare con metodi analitici da mettere a punto e definire.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Decreto legislativo 4 marzo 2014, n. 26

Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. Gazzetta ufficiale - Serie generale n. 61 del 14 marzo 2014.

COM 2013

European Commission. Commission staff working document. Accompanying document to the report from the Commission to the Council and the European Parliament. Seventh Report on the number of animals used for experimental and other scientific purposes in the Member States of the European Union.

Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010

On the protection of animals used for scientific purposes. Official journal of the European Union L 276/33, 20/10/2010.

Ripubblicazione del testo del decreto legislativo 3 agosto 2009, n. 106

Disposizioni integrative e correttive del d.lgs. 81/2008, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro, corredato delle relative note. Gazzetta ufficiale n. 226 del 29 settembre 2009. Supplemento ordinario n. 177.

Decreto legislativo 3 agosto 2009, n. 106

Disposizioni integrative e correttive del d.lgs. 81/2008, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta ufficiale n. 180 del 5 agosto 2009. Supplemento ordinario n. 142/L.

Decreto legislativo 9 aprile 2008, n. 81

Attuazione dell'articolo 1 della l. 123/2007, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Gazzetta ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008. Supplemento ordinario n. 108/L.

Decreto 9 aprile 2008 Ministero del lavoro e della previdenza sociale

Nuove tabelle delle malattie professionali nell'industria e nell'agricoltura. Gazzetta ufficiale n. 169 del 21 luglio 2008.

Raccomandazione della Commissione del 18 giugno 2007

Testo relativo a linee guida per la sistemazione e la tutela degli animali impiegati a fini sperimentali o ad altri fini scientifici [notificata con il numero C(2007) 2525] (Testo rilevante ai fini del SEE) (2007/526/CE). Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 197/1, 30/07/2007.

SITOGRAFIA

<http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam>

A database of Allergen Families - AllFam

<https://osha.europa.eu/it>

Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro

<http://www.aalas.org>

American association for laboratory animal science (Aalas)

<http://www.allergome.org>

A platform for allergen knowledge

<http://www.aisal.org>

Associazione italiana per le scienze degli animali da laboratorio (Aisal)

<http://www.aoecdata.org>

Association of occupational and environmental clinics

<http://www.cdc.gov>

Centers for disease control and prevention (Cdc)

<http://www.epicentro.iss.it>

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute - Epicentro - Istituto superiore di sanità (Iss)

<http://www.ccm-network.it>

Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (Ccm)

<http://www.eaaci.org>

European academy of allergy and clinical immunology

<http://www.ecdc.europa.eu>

European centre for disease prevention and control (Ecdc)

<http://www.hse.gov.uk>

Health and safety executive (Hse)

<http://householdproducts.nlm.nih.gov>

Household products database

<http://www.inrs.fr>

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (Inrs)

<http://www.ilo.org>

International labour organization (ilo)

<http://www.allergen.org>

International union of immunological societies allergen nomenclature sub-committee

<http://www.inail.it>

Istituto nazionale per l'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro (Inail)

<http://www.iss.it>

Istituto superiore di sanità

<http://www.ministerosalute.it>

Ministero della salute

<http://www.ncabaalas.org>

National capital area branch of the american association for laboratory animal science (Ncab)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

National center for biotechnology information (Pubmed)

<http://www.cdc.gov/niosh>

National institute for occupational safety and health (Niosh)

<http://hazmap.nlm.nih.gov>

Occupational exposure to hazardous agents

<http://www.osha.gov>

Occupational safety & health administration (Osha)

<http://www.felasa.eu>

The Federation of laboratory animal science associations (Felasa)

<http://www.worldallergy.org>

World allergy organization (Wao)

<http://www.who.int/en>

World health organization (Who)

GLOSSARIO

Allergene	Sostanza generalmente innocua per la maggior parte degli individui ma che in quelli allergici induce risposte e manifestazioni allergiche di vario tipo.
Allergia	Condizione cronica che coinvolge una reazione anomala nei confronti di una sostanza normalmente innocua chiamata allergene.
Atopia	Tendenza genetica a sviluppare malattie allergiche.
Eczema	Reazione infiammatoria dermica con arrossamento e prurito.
Fotofobia	Ipersensibilità alla luce le cui cause possono essere infezioni o infiammazioni all'occhio o a varie patologie quali cheratite congiuntivite.
Gold standard	Esame diagnostico più accurato che è di riferimento per altri esami in grado di superare dubbi diagnostici.
Lipocaline	Proteine extracellulari che hanno anche la funzione di legare o trasportare piccole molecole idrofobiche.
Range	Intervallo di valori compreso tra un valore massimo e uno minimo.
Sensibilizzazione	Produzione da parte del sistema immunitario di un anticorpo specifico di tipo allergico reso evidente con un esame allergologico positivo ad un allergene.
Sintomatologia	Qualunque evidenza soggettiva di malattia.

ABBREVIAZIONI

APC	<i>Allergy program control</i>
DPI	Dispositivi di protezione individuale
DL	Datore di lavoro
LAA	<i>Laboratory animal allergy</i>
LAWs	<i>Laboratory animal workers</i>
MC	Medico competente
MCE	<i>Mixed cellulose ester</i>
MPP	Misure di prevenzione e protezione
Niosh	National institute for occupational safety and health
Opba	Organismo preposto al benessere degli animali
PRIST	<i>Paper radioimmunosorbent test</i>
PTFE	<i>Polytetrafluoroethylene</i> (politetrafluoroetilene)
RAST	<i>Radioallergosorbent test</i>
RLS	Rappresentante dei lavoratori per la sicurezza
RSPF	Responsabile del servizio di prevenzione e protezione
SPF	<i>Specific-pathogen-free</i>
SPP	Servizio di prevenzione e protezione
Who	World health organization

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH. Le basi dell'immunologia. Fisiologia del sistema immunitario. Terza edizione aggiornata, Elsevier; 2013.

Acton D, McCauley L. Laboratory animal allergy. An occupational hazard. AAOHN J. 2007;55(6):241-4.

Adams P, Sawyer L. Structure of rodent urinary proteins. Biochem Soc Trans. 1990;18(5):936-7.

Agrup G, Belin L, Sjöstedt L, et al. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. Br J Ind Med. 1986;43(3):192-8.

Allergen nomenclature. Bulletin of the World Health Organization. 1986;64:767-70.

Allergen nomenclature. IUIS/WHO Allergen nomenclature subcommittee. Bulletin of the World Health Organization. 1994;72(5):797-806.

Åkerström B, Flower DR, Salier J-P. Lipocalins: unity in diversity. Bioch Biophys Acta. 2000;1482(1-2):1-8.

Aoyama K, Ueda A, Manda F, et al. Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. Br J Ind Med. 1992;49(1):41-7.

Apweiler R, Aslanidis C, Deufel T, et al. Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in cellular proteomics. Cytometry A. 2009;75(10):816-32.

Bacarese-Hamilton T, Gray J, Ardizzoni A, et al. Allergen microarrays. Methods Mol Med. 2005;114:195-207.

Baker J, Berry A, Boscato LM, et al. Identification of some rabbit allergens as lipocalins. Clin Exp Allergy. 2001;31(2):303-12.

Barbera E, Tortone C (a cura di). Glossario Oms della promozione della salute. World health organization, Ginevra. S.C. Dors Regione Piemonte Asl TO3. Centro regionale di documentazione per la promozione della salute, Dors; 2012.

Barnes C, Portnoy JM, Ciaccio CE, et al. A comparison of subject room dust with home vacuum dust for evaluation of dust-borne aeroallergens. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:375-9.

Baumans V, Schlingmann F, Vonck M, et al. Individually ventilated cages: beneficial for mice and men? Contemp Top Lab Anim Sci. 2002;41:13-9.

Beeson MF, Dewdney JM, Edwards RG, et al. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. Clin Allergy. 1983;13:433-42.

Bellantonio N, Modestino R, Wirz A, et al. Revisione della letteratura riguardante gli effet-

ti sulla salute occupazionale causati dalla dispersione di allergeni di origine vegetale e animale. XXXIX Congresso AIE, Alimentazione e salute nell'era della globalizzazione. Milano 28-30 ottobre 2015. Poster - 031.

Bland SM, Levine MS, Wilson PD, et al. Occupational allergy to laboratory animals: an epidemiologic study. *J Occup Med.* 1986;28:1151-7.

Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Global Allergy and Asthma European Network; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67:18-24.

Bulone V, Krogstad-Johnsen T, Smestad-Paulsen B. Separation of horse dander allergen proteins by two-dimensional electrophoresis-molecular characterisation and identification of Equ c 2.0101 and Equ c 2.0102 as lipocalin proteins. *Eur J Biochem.* 1998;253(1):202-11.

Bush RK. Assessment and treatment of laboratory animal allergy. *ILAR J.* 2001;42(1):55-64.

Busk RK. Mechanism and epidemiology of laboratory animal allergy. *ILAR J.* 2001;42(1):4-11.

Bush RK, Stave GM. Laboratory animal allergy: an update. *ILAR J.* 2003;44(1):28-51.

Bush RK, Wood RA, Eggleston PA. Laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1998, 102:99-112.

Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A Wao-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6:17.

Cavaggioni A, Mucignat-Caretta C. Major urinary proteins, alpha(2U)-globulins and aphrodisin. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1482(1-2):218-228.

Chapman MD. Allergen nomenclature. *Clin Allergy Immunol.* 2008;21:47-58.

Choudhuri S. Microarrays in biology and medicine. *J Biochem Mol Toxicol.* 2004;18:171-9.

Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, et al. N. Allergy in laboratory animal workers. *Lancet.* 1981;1:827-830.

Cullinan P, Lowson D, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Work related symptoms, sensitization and estimated exposure in workers not previously exposed to laboratory rats. *Occup Environ Med.* 1994;51:589-92.

Curtin-Brosnan J, Paigen B, Hagberg KA, et al. Occupational mouse allergen exposure among non-mouse handlers. *J Occup Environ Hyg.* 2010;7:726-34.

D'Ovidio MC. La semplice misura del lavaggio delle mani per la prevenzione del rischio da agenti biologici: cosa è cambiato dalle teorie di Semmelweis. *G Ital Med Lav Erg.* 2013;35:77-86.

D'Ovidio MC, Grandi C. Cambiamento climatico, inquinamento atmosferico, allergie

occupazionali aerotrasmesse. 78° Congresso nazionale Simlii (Società italiana di medicina del lavoro ed igiene industriale), 25 - 27 novembre 2015, Milano. Med Lav. 2015;106(Suppl 2):81.

D'Ovidio MC, Grandi C. Solar radiation and the immune system: concerns for outdoor workers. Icof 31st International congress on occupational health, Seul Corea, 31 maggio - 5 giugno 2015. Proceedings: abstract n. IC-0059.

D'Ovidio MC, Martini A, Melis P, et al. Il *microarray* proteico per lo studio dell'allergia da animali da laboratorio (LAA): principi e prospettive. G Ital Med Lav Erg. 2011;33:109-16.

D'Ovidio MC, Martini A, Signorini S. Nuovi strumenti per lo studio delle allergie occupazionali di origine animale. 70° Congresso nazionale Simlii 2007. G Ital Med Lav Ergon. 2007;29:489-91.

D'Ovidio MC, Martini A, Vonesch N, et al. S. Schede informative: Parassiti. Supporto per la realizzazione del Manuale informativo: Il rischio biologico per i soccorritori non sanitari dell'emergenza. Inail Settore ricerca - Dipartimento di medicina del lavoro. 2012 - ISBN 978-88-7484-307-7.

D'Ovidio MC, Sbardella D, Vonesch N, et al. Schede informative: Batteri. Supporto per la realizzazione del Manuale informativo: Il rischio biologico per i soccorritori non sanitari dell'emergenza. Inail Settore ricerca - Dipartimento di medicina del lavoro - Edizione 2010. ISBN 978-88-7484-215-5.

D'Ovidio MC, Sbardella D, Vonesch N, et al. Manuale informativo: Il rischio biologico per i soccorritori non sanitari dell'emergenza. Inail Settore ricerca - Dipartimento di medicina del lavoro. 2012 - ISBN 978-88-7484-304-6.

D'Ovidio MC, Signorini S, Iavicoli S. Necessità di migliorare la qualità dei risultati di laboratorio nello studio del rischio biologico occupazionale. G Ital Med Lav Erg. 2007;29:5-10.

D'Ovidio MC, Tomao P, Vonesch N, et al. Schede informative: Funghi. Supporto per la realizzazione del Manuale informativo: Il rischio biologico per i soccorritori non sanitari dell'emergenza. Inail Settore ricerca - Dipartimento di medicina del lavoro. 2012. ISBN 978-88-7484-306-0.

D'Ovidio MC, Vonesch N, Martini A, et al. Laboratory and occupational medicine: considerations and perspectives regarding biological risk. La Rivista italiana della medicina di laboratorio - Italian journal of laboratory medicine. Riv Ital Med Lab. 2012;8:16-25.

D'Ovidio MC, Vonesch N, Tomao P, et al. Schede informative: Virus. Supporto per la realizzazione del Manuale informativo: Il rischio biologico per i soccorritori non sanitari dell'emergenza. Inail Settore ricerca - Dipartimento di medicina del lavoro. 2012. ISBN 978-88-7484-305-3.

D'Ovidio MC, Wirz A, Grandi C, et al. Education and training in animal care: a workplace scenario to combine human health and animal health. 31st International congress on occupational health. Seul Corea, 31 maggio - 5 giugno, 2015. IC-0061.

D'Ovidio MC, Wirz A, Riviello MC, et al. Validità delle metodologie molecolari per lo studio della suscettibilità individuale dei lavoratori: proposta di studio delle allergie occupazionali di origine biologica. 77° Congresso nazionale Simlii; Bologna. 15 - 17 ottobre 2014, G Ital Med Lav Erg. 2014;36(Suppl 4):195.

Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, et al. Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods*. 2004;32:249-54.

Dietel M, Sers C. Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. *Virchows Arch*. 2006;448:744-55.

Di Lonardo A, Fagnani C, Pulciani S (a cura di). Applicazioni dei microarray (1). Medical Systems S.p.A. (ed) n. 222; 2009.

Di Lonardo A, Fagnani C, Pulciani S (a cura di). Applicazioni dei microarray (2). Medical Systems S.p.A. (ed) n. 223; 2009.

Douwes J, Thorne P, Pearce N, et al. Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann Occup Hyg*. 2003;47:187-200.

Draper A, Newman Taylor A, Cullinan P. Estimating the incidence of occupational asthma and rhinitis from laboratory animal allergens in the UK, 1999 - 2000. *Occup Environ Med*. 2003;60:604-5.

Dreborg S. The implications of nomenclature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(6 Suppl 1):83-5.

Edwards RG, Beeson MF, Dewdney JM. Laboratory animal allergy: the measurement of airborne urinary allergens and the effects of different environmental conditions. *Lab Anim*. 1983;17:235-9.

Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:122-6.

Eggleston PA, Bush RK; American academy of asthma, allergy and immunology. Environmental allergen avoidance: an overview. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(Suppl 3):S403-5.

Elliott L, Heederik D, Marshall S, et al. Progression of self-reported symptoms in laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:127-32.

Elliott L, Heederik D, Marshall S, et al. Incidence of allergy and allergy symptoms among workers exposed to laboratory animals. *Occup Environ Med*. 2005;62:766-71.

European agency for safety and health at work. Priority for occupational safety and health

research in Europe: 2013 - 2020. Publications office of the European Union, 2013. ISBN: 978-92-9240-068-2.

Fahlbusch B, Rudeschko O, Szilagyi U, et al. Purification and partial characterization of the major allergen, Cav p 1, from guinea pig *Cavia porcellus*. *Allergy*. 2002;57:417-22.

Fall BI, Niessner R. Detection of known allergen-specific IgE antibodies by immunological methods. *Methods Mol Biol*. 2009;509:107-22.

Faustino RS, Chiriac A, Terzic A. Bioinformatic primer for clinical and translational science. *Clin Transl Sci*. 2008;1:174-80.

Feistenauer S, Sander I, Schmidt J, et al. Influence of 5 different caging types and the use of cage-changing stations on mouse allergen exposure. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014;53:356-63.

Ferraz E, Arruda LK, Bagatin E, et al. Laboratory animals and respiratory allergies: the prevalence of allergies among laboratory animal workers and the need for prophylaxis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(6):750-9.

Ferrer M, Sanz ML, Sastre J, et al. Molecular diagnosis in allergology: application of the microarray technique. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(Suppl 1):19-24.

Figler N. Laboratory animal allergies: overview of causation and prevention. *Lab Anim*. 2004;33:25-7.

Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, et al. Prevention of laboratory animal allergy. *J Occup Environ Med*. 1998;40:609-13.

Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J*. 1996;318:1-14.

Fox JG, Barthold SW, Davisson MT, et al. The mouse in biomedical research: diseases. Volume 2. Academic Press. 2007. ISBN 978-0-12-369454-6.

Glueck JT, Huneke RB, Perez H, et al. Exposure of laboratory animal care workers to airborne mouse and rat allergens. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2012;51:554-60.

Gordon S. Laboratory animal allergy: a British perspective on a global problem. *ILAR J*. 2001;42:37-46.

Gordon SB, Curran AD, Murphy J, et al. Screening questionnaires for bakers' asthma. Are they worth the effort? *Occup Med*. 1997;47:361-6.

Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy. *Occup Med*. 2003;53:371-7.

Gordon S, Tee RD, Lawson D, et al. Reduction of airborne allergenic urinary proteins from laboratory rats. *Br J Ind Med*. 1992;49:416-22.

Gordon S, Kiernan LA, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Measurement of exposure to mouse urinary proteins in an epidemiological study. *Occup Environ Med*. 1997;54:135-40.

- Gordon S, Wallace J, Cook A, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in the workplace. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:744-51.
- Goss FR, Zhou L, Plasek JM, et al. Evaluating standard terminologies for encoding allergy information. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20:969-79.
- Gregoire C, Rosinski-Chupin I, Rabillon J, et al. cDNA cloning and sequencing reveal the major horse allergen Equ c1 to be a glycoprotein member of the lipocalin superfamily. *J Biol Chem*. 1996;271(51):32951-9.
- Gross NJ. Allergy to laboratory animals: epidemiologic, chronological and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;66:158-65.
- Guillen J. Felasa guidelines and recommendations. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2012;51:311-21.
- Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. *ILAR J*. 2001;42:17-36.
- Hartmann M, Roeraade J, Stoll D, et al. Protein microarrays for diagnostic assays. *Anal Bioanal Chem*. 2009;393(5):1407-16.
- Harwanegg C, Hiller R. Protein microarrays in diagnosing IgE-mediated diseases: spotting allergy at the molecular level. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4:539-48.
- Hastie N, Held W, Toole J. Multiple genes coding for the androgen regulated major urinary proteins of the mouse. *Cell*. 1979;17:449-57.
- Hse. Control of laboratory animal allergy, Guidance Note EH76. London: Hse Books, 2012.
- Heederik D, Venables KM, Malmberg P, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:678-84.
- Hentges F, Leonard C, Arumugam K, et al. Immune response to mammalian allergens. *Front Immunol*. 2014;5:234.
- Hilger C, Kler S, Arumugam K, et al. Identification and isolation of a Fel d 1-like molecule as a major rabbit allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:759-66.
- Hilger C, Swiontek K, Kler S, et al. Evaluation of two new recombinant guinea-pig lipocalins, Cav p 2 and Cav p 3, in the diagnosis of guinea-pig allergy. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:899-908.
- Hochstrasser DF, Sanchez JC, Appel RD. Proteomics and its trends facing nature's complexity. *Proteomics*. 2002;2:807-12.
- Hollander A, Gordon S, Renström A, et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels. I. Analysis of air samples. *Allergy*. 1999;54:142-9.
- Hollander A, Heederik D, Doekes G, et al. Determinants of airborne rat and mouse urinary allergen exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24:228-35.

Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:562-7.

Höglund AU, Renström A. Evaluation of individually ventilated cage systems for laboratory rodents: cage environment and animal health aspects. *Lab Anim.* 2001;35:51-7.

Hunnskaar S, Fosse RT. Allergy to laboratory mice and rats: a review of the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects. *Lab Anim.* 1990;24:358-74.

Ivanciuc O, Gendel SM, Power TD, et al. AllerML: markup language for allergens. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;60:151-60.

Jang JH, Kim DW, Kim SW, et al. Allergic rhinitis in laboratory animal workers and its risk factors. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102:373-7.

Johann DJ Jr, McGuigan MD, Patel AR, et al. Clinical proteomics and biomarker discovery. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1022:295-305.

Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. A revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature review committee of the world allergy organization. October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832-36.

Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An Eaaci position statement from the Eaaci nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.

Jones M. Laboratory animal allergy in the modern era. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:73.

Jones M, Schofield S, Jeal H, et al. Respiratory protective equipment reduces occurrence of sensitization to laboratory animals. *Occup Med.* 2014;64:104-8.

Jones RB, Kacergis JB, MacDonald MR, et al. The effect of relative humidity on mouse allergen levels in an environmentally controlled mouse room. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1995;56:398-401.

Karlsson AS, Hedrén M, Almqvist C, et al. Evaluation of Petri dish sampling for assessment of cat allergen in airborne dust. *Allergy.* 2002;57:164-8.

Karlsson AS, Renström A. Human hair is a potential source of cat allergen contamination of ambient air. *Allergy.* 2005;60:961-4.

Kibby T, Powell G, Cromer J. Allergy to laboratory animals: a prospective and cross-sectional study. *J Occup Med.* 1989;31:842-6.

King EM, Filep S, Smith B, et al. A multi-center ring trial of allergen analysis using fluorescent multiplex array technology. *J Immunol Methods.* 2013;387:89-95.

King TP, Hoffman D, Lowenstein H, et al. Allergen nomenclature. *Allergy.* 1995;50:765-74.

Kislinger T, Emili A. Multidimensional protein identification technology: current status and future prospects. *Expert Rev Proteomics.* 2005;2:27-39.

- Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, et al. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. *Immunology*. 1997;92:577-86.
- Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:616-25.
- Korpi A, Lappalainen S, Kaliste E, et al. A multi-faceted approach to risk assessment of laboratory animal allergens at two facilities. *Am J Ind Med*. 2007;50:127-35.
- Korpi A, Lappalainen S, Kaliste E, et al. Controlling occupational allergies in the workplace. *Int J Occup Med Environ Health*. 2007;20:107-15.
- Korpi A, Mäntyjärvi R, Rautiainen J, et al. Detection of mouse and rat urinary aeroallergens with an improved ELISA. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:677-82.
- Krohn TC, Itter G, Fosse R, et al. Controlling allergens in animal rooms by using curtains. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2006;45:51-3.
- Krop EJM, Doekes G, Stone MJ, et al. Spreading of occupational allergens: laboratory animal allergens on hair-covering caps and in mattress dust of laboratory animal workers. *Occup Environ Med*. 2007;64:267-72.
- Kruize H, Post W, Heederik D, et al. Respiratory allergy in laboratory animal workers: a retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med*. 1997;54:830-5.
- Larese Filon F, Siracusa A, Rui F, et al. Prevalence of occupational allergy to laboratory animals in two towns of northern and central Italy. *Med Lav*. 2002;93(2):87-94.
- Lepoittevin JP, Midander K, Thyssen JP, et al. Nomenclature of metal allergens in contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2011;65:1-2.
- Liccardi G, Asero R, D'Amato M, et al. Role of sensitization to mammalian serum albumin in allergic disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:421-6.
- Liccardi G, Barber D, Russo M, et al. Human hair: an unexpected source of cat allergen exposure. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;137:141-4.
- Liccardi G, Bilò MB, Manzi F, et al. What could be the role of molecular-based allergy diagnostics in detecting the risk of developing allergic sensitization to furry animals? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015;47:163-7.
- Liccardi G, D'Amato G. L'allergia ad animali domestici. *Not Allergol*. 2007;26:15-25.
- Liccardi G, D'Amato G, Russo M, et al. Focus on cat allergen (Fel d 1): immunological and aerodynamic characteristics, modality of airway sensitization and avoidance strategies. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;132:1-12.
- Liccardi G, Dente B, Senna G, et al. Sensitization to horse allergens without apparent

exposure to horse. Report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:350-2.

Liccardi G, Meriggi A, Russo M, et al. The risk of sensitization to furry animals in patients already sensitized to cat/dog: a in vitro evaluation using molecular-based allergy diagnostics. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1664-6.

Liccardi G, Passalacqua G, Salzillo A, et al. Is sensitization to furry animals an independent allergic phenotype in non-occupationally exposed individuals? *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:137-41.

Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, et al. Sensitization to furry animals in an urban atopic population living in Naples, Italy. *Allergy.* 2011;66:1500-1.

Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, et al. Skin prick test to horse should be included in the standard panel for the diagnosis of respiratory allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:93-4.

Liccardi G, Salzillo A, Piccolo A, et al. Can the levels of Can f 1 in indoor environments be evaluated without considering passive transport of allergen indoors? *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1258-9.

Liccardi G, Salzillo A, Russo M, et al. Major rabbit allergen Ory c 3: what could be its possible role as a sensitizing agent in real life? *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:283-4.

Liccardi G, Triggiani M, Piccolo A, et al. Sensitization to common and uncommon pets or other furry animals: which may be common mechanisms? *Transl Med UniSa.* 2016;14:9-14.

Lorusson JR, Moffat S, Ohman JL. Immunologic and biochemical properties of the mouse urinary allergen (Mus m 1). *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78:928-37.

Lutsky I, Toshner D. A review of allergic respiratory disease in laboratory animal workers. *Lab Anim Sci.* 1978;28:751-6.

Lutsky II, Neuman I. Laboratory animal dander allergy: I. An occupational disease. *Ann Allergy.* 1975;35:201-5.

MacBeath G. Protein microarrays and proteomics. *Nat Genet.* 2002;32:526-32.

Mäntyjärvi R, Parkkinen S, Rytönen M, et al. Complementary DNA cloning of the predominant allergen of bovine dander: a new member in the lipocalin family. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97:1297-303.

Mäntyjärvi R, Rautiainen J, Virtanen T. Lipocalins as allergens. *Bioch Biophys Acta.* 2000;1482:308-17.

Mari A. Bioinformatics: managing the knowledge on allergens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2006;38:237-9.

Mari A. Importance of databases in experimental and clinical allergology. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;138:88-96.

- Mari A. When does a protein become an allergen? Searching for a dynamic definition based on most advanced technology tools. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1089-94.
- Mari A, Rasi C, Palazzo P, et al. Allergen databases: current status and perspectives. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009;9:376-83.
- Mari A, Scala E. Allergenic extracts for specific immunotherapy: to mix or not to mix? *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:57-60.
- Mari A, Scala E. Allergome: a unifying platform. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf. A M*. 2006;95:29-39;discussion 39-40.
- Mari A, Scala E, Palazzo P, et al. Bioinformatics applied to allergy: allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cell Immunol*. 2006;244:97-100.
- Mattsson L, Lundgren T, Olsson P, et al. Molecular and immunological characterization of Can f 4: a dog dander allergen cross-reactive with a 23 kDa odorant-binding protein in cow dander. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1276-87.
- Meijer E, Grobbee DE, Heederik D. A strategy for health surveillance in laboratory animal workers exposed to high molecular weight allergens. *Occup Environ Med*. 2004;61:831-7.
- Meyer JD, Holt DL, Cherry NM, et al. SWORD 1998: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (London)*. 1999;49:485-9.
- Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. Eaac1 position paper on occupational rhinitis. *Respir Res*. 2009;10:6.
- Muzembo BA, Eitoku M, Inaoka Y, et al. Prevalence of occupational allergy in medical researchers exposed to laboratory animals. *Industrial Health*. 2014;52:256-61.
- National institute of health. Laboratory animal allergy prevention program (LAAPP). [Internet]. Division of occupational health and safety; 2014 [consultato settembre 2016]. URL:<https://www.ors.od.nih.gov/sr/dohs/documents/LAAPP.pdf>.
- Newill CA, Evans R III, Khoury MJ. Preemployment screening for allergy to laboratory animals: epidemiologic evaluation of its potential usefulness. *J Occup Med* 1986;28(11):1158-64.
- Nicholson PJ, Mayho GV, Roomes D, et al. Health surveillance of workers exposed to laboratory animal allergens. *Occup Med*. 2010;60:591-7.
- Nikolsky Y, Kirillov E, Zuev R, et al. Functional analysis of OMICs data and small molecule compounds in an integrated knowledge-based platform. *Methods Mol Biol*. 2009;563:177-96.
- Niosh Alert. Preventing asthma in animal Handlers. Dhhs (Niosh), 1998. N. 97-116, 1998.

Niosh Alert: Preventing occupational respiratory disease from exposures caused by dampness in office buildings, schools, and other nonindustrial building. Dhhs (Niosh), 2012. N. 2013-102.

Nomenclatura IUIS - Oms per gli allergeni (International union of immunological societies - Sottocomitato Who).

Occupational health and safety in the care and use of research animals. National academies press, Washington, DC 1997.

Ohman JL Jr, Hagberg K, MacDonald MR, et al. Distribution of airborne mouse allergen in a major mouse breeding facility. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:810-7.

Ostrowski J, Wyrwicz LS. Integrating genomics, proteomics and bioinformatics in translational studies of molecular medicine. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9:623-30.

Paba E, Wirz A, Riviello MC, et al. Rischio allergologico negli stabulari: il contributo del monitoraggio ambientale di allergeni ed endotossine allo studio della risposta immunologica. 76° Congresso Nazionale SIMLII. Messina, Giardini-Naxos, 9 - 11 ottobre 2013. *G Ital Med Lav Erg*. 2013;35(Suppl 4):133-4.

Pacheco KA, McCammon C, Thorne PS, et al. Characterization of endotoxin and mouse allergen exposures in mouse facilities and research laboratories. *Ann Occup Hyg*. 2006;50:563-72.

Pamelard F, Even G, Apostol C, et al. PASE: a web-based platform for peptide/protein microarray experiments. *Methods Mol Biol*. 2009;570:413-30.

Pang S, Smith J, Onley D, et al. A comparability study of the emerging protein array platforms with established ELISA procedures. *J Immunol Methods*. 2005;302:1-12.

Peng RD, Paigen B, Eggleston PA, et al. Both the variability and level of mouse allergen exposure influence the phenotype of the immune response in workers at a mouse facility. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:390-6.

Petrik J. Diagnostic applications of microarrays. *Transfus Med* 2006;16:233-47.

Phillips JF, Lockey RF. Exotic pet allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:513-5.

Phipatanakul W, Matsui E, Portnoy J, et al. Environmental assessment and exposure reduction of rodents: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109:375-87.

Platts-Mills TA. The role of indoor allergens in chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:297-302.

Platts-Mills TA, Heymann PW, Longbottom JL, et al. Airborne allergens associated with asthma: particle sizes carrying dust mite and rat allergens measured with a cascade impactor. *J Allergy Clin Immunol*. 1986;77:850-7.

Portnoy J, Miller JD, Williams PB, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111:465-507.

- Previdi M, Marraccini P, Farioli L, et al. Occupational respiratory allergopathies: environmental monitoring, air allergens, prevention. *Med Lav*. 1998;89:481-98.
- Price JA, Longbottom JL. Allergy to mice. Identification of two major mouse allergens (Ag1 and Ag 3) and investigation of their possible origin. *Clin Allergy*. 1987;17:43-53.
- Price JA, Longbottom JL. ELISA method for measurement of airborne levels of major laboratory animal allergens. *Clin Allergy*. 1988;18:95-107.
- Radauer C, Nandy A, Ferreira F, et al. Update of the Who/luis Allergen nomenclature database based on analysis of allergen sequences. *Allergy*. 2014;69:413-9.
- Rajka G. Ten cases of occupational hypersensitivity to laboratory animals. *Acta Allergol*. 1961;16:168-76.
- Raulf M, Bergmann KC, Kull S, et al. Mites and other indoor allergens - from exposure to sensitization and treatment. *Allergo J Int*. 2015;24(3):68-80.
- Raulf M, Buters J, Chapman M, et al. Monitoring of occupational and environmental aeroallergens - Eaaci Position Paper. Concerted action of the Eaaci IG Occupational allergy and aerobiology & air pollution. *Allergy*. 2014;69:1280-99.
- Reeb-Whitaker CK, Harrison DJ, Jones RB, et al. Control strategies for aeroallergens in an animal facility. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:139-46.
- Renström A, Björing G, Höglund AU. Evaluation of individually ventilated cage systems for laboratory rodents: occupational health aspects. *Lab Anim*. 2001;35:42-50.
- Renström A, Gordon S, Hollander A, et al. Comparison of methods to assess airborne rat and mouse allergen levels. II. Factors influencing antigen detection. *Allergy*. 1999;54:150-7.
- Renström A, Karlsson A-S, Malmberg P, et al. Working with male rodents may increase risk of allergy to laboratory animals. *Allergy*. 2001;56:964-70.
- Renström A, Karlsson AS, Tovey E. Nasal air sampling used for the assessment of occupational allergen exposure and the efficacy of respiratory protection. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1769-75.
- Saarelainen S, Rytönen-Nissinen M, Rouvinen J, et al. Animal-derived lipocalin allergens exhibit immunoglobulin E cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:374-81.
- Sakaguchi M, Inouye S, Miyazawa H, et al. Evaluation of countermeasures for reduction of mouse airborne allergens. *Lab Anim Sci*. 1990;40:613-5.
- Sargent EV, Gallo F. Use of personal protective equipment for respiratory protection. *ILAR J*. 2003;44:52-6.
- Schmid K, Jüngert B, Hager M, et al. Is there a need for special preventive medical check-ups in employees exposed to experimental animal dust? *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82:319-27.
- Sakaguchi M, Inouye S, Miyazawa H, et al. Particle size of airborne mouse crude and defined allergens. *Lab Anim Sci*. 1989; 39:234-6.

- Samadi S, Wouters IM, Heederik DJ. A review of bio-aerosol exposures and associated health effects in veterinary practice. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20:206-21.
- Sánchez-Borges M, Ivancevich JC, Pérez NR, et al. Diagnosis and identification of causative allergens. In: Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS (Ed.). *World allergy organization (Wao) - White book on allergy: update 2013*. 109-113.
- Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine allergens in a biological research institute. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68:310-8.
- Schweitzer IB, Smith E, Harrison DJ, et al. Reducing exposure to laboratory animal allergens. *Comp Med*. 2003;53:487-92.
- Seward JP. Medical surveillance of allergy in laboratory animal handlers. *ILAR J*. 2001;42:47-54.
- Seward JP. Occupational allergy to animals. *Occup Med*. 1999;14:285-302.
- Sircar G, Sarkar D, Bhattacharya SG, et al. Allergen databases. *Methods Mol Biol*. 2014;1184:165-81.
- Slovak AJ, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. *Br J Ind Med*. 1981;38:38-41.
- Slovak AJ, Orr RG, Teasdale EL. Efficacy of the helmet respirator in occupational asthma due to laboratory animal allergy (LAA). *Am Ind Hyg Assoc J*. 1985;46:411-5.
- Smith W, Butler AJ, Hazell LA, et al. Fel d 4, a cat lipocalin allergen. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1732-8.
- Smith W, O'Neil SE, Hales BJ, et al. Two newly identified cat allergens: the von Ebner gland protein Fel d 7 and the latherin-like protein Fel d 8. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156:159-70.
- Sorrell AH, Gottesman J. Mouse allergy - A case report. *Ann Allergy*. 1957;15:662-3.
- Spisák S, Guttman A. Biomedical applications of protein microarrays. *Curr Med Chem*. 2009;16:2806-15.
- Tanno LK, Darlenski R, Sánchez-García S, et al. International survey on skin patch test procedures, attitudes and interpretation. *World Allergy Organ J*. 2016;9:8.
- Taylor AN, Longbottom JL, Pepys J. Respiratory allergy to urine proteins of rats and mice. *Lancet*. 1977;2:847-9.
- Thulin H, Björkdahl M, Karlsson AS, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in a research laboratory. *Ann Occup Hyg*. 2002;46:61-8.
- Tovey ER, Willenborg CM, Crisafulli DA, et al. Most personal exposure to house dust mite aeroallergen occurs during the day. *PLoS One*. 2013;8:e69900.

- Van Kampen V, De Blay F, Folletti I, et al. Eaaci position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy*. 2013;68:580-4.
- Van Kampen V, De Blay F, Folletti I, et al. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy*. 2013;68:651-8.
- Venables KM, Tee RD, Hawkins ER. Laboratory animal allergy in a pharmaceutical company. *Br J Ind Med*. 1988;45:660-6.
- Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, et al. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med*. 1988;45:667-71.
- Virtanen T. Lipocalin allergens. *Allergy*. 2001;56(Suppl 67):48-51.
- Wachholz PA, Dearman RJ, Kimber I. Detection of allergen-specific IgE antibody responses. *J Immunotoxicol*. 2005;1:189-99.
- Wald PH, Stave GM. Occupational medicine programs for animal research facilities. *ILAR J*. 2003;44:57-71.
- Westall L, Graham IR, Bussell J. A risk-based approach to reducing exposure of staff to laboratory animal allergens. *Lab Anim (NY)*. 2015;44:32-8.
- Wirz A, D'Ovidio MC, Massari S, et al. Methodological approach for the study of LAA (Laboratory animal allergy): a proposal to harmonize the procedure of risk evaluation. XXII Aisal Symposium. Innovation in laboratory animals science. The future is now. Napoli, 2 - 24 ottobre 2015.
- Wingren C, Borrebaeck CA. Antibody-based microarrays. *Methods Mol Biol*. 2009;509:57-84.
- Wood RA. Laboratory animal allergens. *ILAR J*, 2001;42(1):12-16.
- Wöhrl S. The potential of allergen biochips. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2:186-90.
- Yamauchi C. Studies on the environmental control of laboratory animals. *Exp Anim*. 1995;44:9-21.
- Yu U, Lee SH, Kim YJ, et al. Bioinformatics in the post-genome era. *J Biochem Mol Biol*. 2004;37:75-82.
- Zahradnik E, Raulf M. Animal allergens and their presence in the environment. *Front Immunol*. 2014;5:76.
- Zhang ZH, Tan SC, Koh JL, et al. ALLERDB database and integrated bioinformatic tools for assessment of allergenicity and allergic cross-reactivity. *Cell Immunol*. 2006; 244:90-6.

Approfondimenti

SELEZIONE DI ALCUNI LAVORI SCIENTIFICI RIGUARDANTI LA LAA

AGRUP G, BELIN L, SJÖSTEDT L, ET AL. ALLERGY TO LABORATORY ANIMALS IN LABORATORY TECHNICIANS AND ANIMAL KEEPERS⁷

Tipologia di studio

Studiati 101 tecnici di laboratorio e 23 soggetti che si occupano degli animali attraverso questionario, RAST e test cutaneo.

Dati rilevati

I dati del questionario hanno evidenziato 41 su 101 tecnici con sintomi provocati dal lavoro con gli animali da laboratorio. Dall'indagine clinica in 30 tecnici sono stati riscontrati sintomi e segni legati al contatto con gli animali e l'allergia è stata confermata in 19 soggetti dal RAST e dal test cutaneo. Tutti avevano rinite e 10 anche asma bronchiale.

Su 23 soggetti che si occupavano degli animali, 7 hanno avuto sintomi legati al lavoro. Sintomi LAA sono stati trovati in quattro e confermata allergia agli animali in due. Tutti e quattro i gestori degli animali con sintomi legati agli animali hanno avuto rinite, nessuno asma bronchiale. Il RAST e il test cutaneo sono stati positivi solo tra le persone con sintomi legati agli animali. Nessuna relazione è stata trovata tra fumo e sviluppo di allergia agli animali da laboratorio.

AOYAMA K, UEDA A, MANDA F, ET AL. ALLERGY TO LABORATORY ANIMALS: AN EPIDEMIOLOGICAL STUDY⁸

Tipologia di studio

Coinvolgimento di 5641 lavoratori di 137 stabulari e utilizzo di un questionario autosomministrato.

Dati rilevati

Una percentuale del 23,1% di lavoratori ha uno o più sintomi allergici relativi agli animali da laboratorio e il sintomo più comune è la rinite. Circa il 70% dei soggetti sviluppa sintomi entro i primi tre anni dall'esposizione. Circa il 61% dei soggetti studiati gestisce animali.

⁷ Agrup G, Belin L, Sjöstedt L, et al. Allergy to laboratory animals in laboratory technicians and animal keepers. *Br J Ind Med.* 1986;43(3):192-8.

⁸ Aoyama K, Ueda A, Manda F, et al. Allergy to laboratory animals: an epidemiological study. *British J Industrial Med.* 1992;49:41-7.

Topi e ratti sono le specie più frequentemente utilizzate (62,4% e 57,5% rispettivamente). Prevalenza di LAA in soggetti (numero-percentuale) che manipolano:

■ porcellino d'India:	31,0	(1482 - 26,3%)
■ gatto	30,1	(579 - 10,3%)
■ coniglio	29,7	(2198 - 39,0%)
■ topo	26,1	(3246 - 57,5%)
■ criceto	25,5	(589 - 10,4%)
■ ratto	24,9	(3518 - 62,4%)
■ cane	24,9	(1580 - 28,0%)
■ scimmia	23,6	(692 - 12,3%)
■ altri	24,2	(446 - 7,9%)

BEESON MF, DEWDNEY JM, EDWARDS RG, ET AL. PREVALENCE AND DIAGNOSIS OF LABORATORY ANIMAL ALLERGY⁹

Tipologia di studio

Studiati 69 lavoratori con animali da laboratorio quali ratti, topi, porcellini d'India e conigli e altri 308 soggetti in un sito di ricerca farmaceutica attraverso il prick test cutaneo, la valutazione di IgG e IgE specifiche ad estratti proteici urinari.

Dati rilevati

Prevalenza del 22% di allergia da animali da laboratorio tra i lavoratori addetti agli animali. I prick test cutanei e test specifici IgG ed IgE si correlano fortemente con l'insorgenza di allergie da animali da laboratorio e sembrerebbero avere un valore diagnostico. Tuttavia, un numero di soggetti con diagnosi clinica di allergia da animali da laboratorio non ha nessuna evidenza di risposta immunologica agli allergeni urinari.

BLAND SM, LEVINE MS, WILSON PD, ET AL. OCCUPATIONAL ALLERGY TO LABORATORY ANIMALS: AN EPIDEMIOLOGIC STUDY¹⁰

Tipologia di studio

Interviste effettuate a 289 lavoratori con leggera/moderata esposizione agli animali, 260 lavoratori con alta esposizione, 242 soggetti di controllo.

Dati rilevati

Prevalenza del 23,9% della LAA nel complesso gruppo di lavoratori con vari livelli di esposizione.

⁹ Beeson MF, Dewdney JM, Edwards RG, et al. Prevalence and diagnosis of laboratory animal allergy. Clin Allergy. 1983;13(5):433-42.

¹⁰ Bland SM, Levine MS, Wilson PD, et al. Occupational allergy to laboratory animals: an epidemiologic study. J Occup Med. 1986;28(11):1151-7.

COCKCROFT A, EDWARDS J, MCCARTHY P, ET AL. ALLERGY IN LABORATORY ANIMAL WORKERS¹¹

Tipologia di studio

Studiate 179 persone che lavorano con piccoli animali da laboratorio attraverso questionari, test di funzionalità polmonare, test cutanei con estratti di allergeni comuni ed estratti del siero e urine di cinque specie animali, indagine sierologica.

Dati rilevati

Un numero di 49 soggetti (27%) ha avuto sintomi legati al contatto con animali, più comunemente riniti, ma anche asma ed eruzioni cutanee. La reattività cutanea agli estratti di animali è stata correlata ai sintomi, in particolare asma, ma in molte persone con rinite i test cutanei erano negativi. Prove cutanee positive senza sintomi sono state rare.

GROSS NJ. ALLERGY TO LABORATORY ANIMALS: EPIDEMIOLOGIC, CLINICAL, AND PHYSIOLOGIC ASPECTS, AND A TRIAL OF CROMOLYN IN ITS MANAGEMENT¹²

Tipologia di studio

Conduzione dell'indagine attraverso colloquio personale con tutti i 399 soggetti individuati in un grande centro regolarmente esposti ad animali da laboratorio.

Dati rilevati

Un totale di 59 (15%) dei soggetti ha riferito sintomi suggestivi di allergia agli animali da laboratorio. Tale allergia è sembrata più probabile nei soggetti con allergie già note, in particolare agli animali domestici. Nel gruppo con allergia agli animali da laboratorio, sintomi nasali erano sempre presenti, con tendenza a precedere i sintomi polmonari.

HEEDERIK D, VENABLES KM, MALMBERG P, ET AL. EXPOSURE-RESPONSE RELATIONSHIPS FOR WORK-RELATED SENSITIZATION IN WORKERS EXPOSED TO RAT URINARY ALLERGENS: RESULTS FROM A POOLED STUDY¹³

Tipologia di studio

Coinvolgimento di 1.062 lavoratori degli stabulari da tre studi condotti nei Paesi Bassi, Regno Unito e Svezia. Sono stati armonizzati i criteri di selezione ottenendo una popola-

¹¹ Cockcroft A, Edwards J, McCarthy P, et al. Allergy in laboratory animal workers. Lancet. 1981;1(8224):827-30.

¹² Gross NJ. Allergy to laboratory animals: epidemiologic, clinical, and physiologic aspects, and a trial of cromolyn in its management. J Allergy Clin Immunol. 1980;66(2):158-65.

¹³ Heederik D, Venables KM, Malmberg P, et al. Exposure-response relationships for work-related sensitization in workers exposed to rat urinary allergens: results from a pooled study. J Allergy Clin Immunol. 1999;103(4):678-84.

zione di studio di 650 lavoratori negli stabulari (60,6% femmine) con meno di 4 anni di esposizione. Utilizzo di questionari per la valutazione dei sintomi respiratori relativi al lavoro, alle ore lavorate con i ratti a settimana, al lavoro eseguito, all'abitudine al fumo. Stima dei livelli di allergeni nell'aria. Sui sieri disponibili è stata valutata la presenza di anticorpi specifici nei confronti di allergeni comuni (acari nella polvere di casa, gatto, cane, erba e polline di betulla) e di allergeni relativi al lavoro (proteine urinarie del ratto e del topo).

Dati rilevati

La prevalenza della sensibilizzazione correlata al lavoro per gli allergeni urinari del ratto è stata del 9,7% (n = 63). Tra i lavoratori sensibilizzati, 36 hanno manifestato sintomi (asma e rinite) relativi al lavoro; 248 (38,2%) erano atopici (definiti come IgE specifici a uno dei comuni allergeni). La sensibilizzazione aumentava con l'aumentare dell'esposizione aerea agli allergeni. Lavoratori atopici esposti a bassi livelli di allergene hanno un rischio tre volte maggiore di aumentata sensibilizzazione comparati ai lavoratori atopici non esposti.

HOLLANDER A, HEEDERIK D, DOEKES G. RESPIRATORY ALLERGY TO RATS: EXPOSURE-RESPONSE RELATIONSHIPS IN LABORATORY ANIMAL WORKERS¹⁴

Tipologia di studio

Coinvolgimento di 540 lavoratori di 8 stabulari attraverso compilazione di un questionario, prick test cutaneo nei confronti dei comuni allergeni occupazionali, valutazione di IgE totali e specifiche nel siero, campionamenti personali di aria.

Dati rilevati

La prevalenza della sensibilizzazione agli allergeni del ratto è stata di 15, 9,5 e 7,3 volte maggiore nei lavoratori con alto, medio, basso rischio di esposizione rispetto al gruppo interno di riferimento. Nel gruppo di lavoratori con meno di 4 anni di esperienza di lavoro con animali da laboratorio la prevalenza della sensibilizzazione agli allergeni di ratto è chiaramente associata ai livelli di esposizione. La relazione esposizione-risposta è stata più ripida per i lavoratori con atopìa associata ai fattori di rischio, cioè allergia riferita o sensibilizzazione ai cani o gatti, o livelli di IgE totali elevati.

¹⁴ Hollander A, Heederik D, Doekes G. Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(2):562-7.

KRUIZE H, POST W, HEEDERIK D, ET AL. RESPIRATORY ALLERGY IN LABORATORY ANIMAL WORKERS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY USING PRE-EMPLOYMENT SCREENING DATA¹⁵

Tipologia di studio

Coinvolgimento di 225 soggetti attraverso uno screening in un istituto di ricerca con animali di laboratorio. Dopo un attivo *follow-up*, a 136 soggetti (60,4%) è stato inviato un questionario con domande su sintomi allergici, abitudine al fumo, storia lavorativa, che è stato compilato da 122 soggetti (89,7%). I soggetti con dati completi riguardanti data inizio e fine lavoro, intensità di esposizione, atopia, fumo per una coorte composta da 99 persone, con un tempo medio di *follow-up* di 9,7 anni. La LAA è stata definita come una risposta positiva a una serie di domande del questionario. Il numero medio di ore settimanali a cui una persona è stata esposta ad animali di laboratorio è stato utilizzato per entrare nella *coorte* e sono state suddivise in quattro categorie.

Dati rilevati

Hanno riferito LAA 19 soggetti della coorte (19,2%). Più persone con sintomi asmatici sono state trovate nelle categorie di esposizione alta. Più atopici che non atopici riportano sintomi asmatici (13% contro 6%). Il tempo medio di sviluppo di sintomi di LAA è stato di circa 109 mesi nei non atopici (n = 9) e di 45 mesi nelle persone atopiche (n = 10). Il tempo fino allo sviluppo dei sintomi della LAA è stato più breve in risposta a una maggiore intensità di esposizione, a eccezione di quelli esposti per meno di due ore alla settimana. Un'analisi dei rischi di regressione ha mostrato che l'esposizione e l'atopia erano determinanti significativi della LAA. Un aumento del rischio relativo (RR) è stato trovato per le persone non atopiche esposte agli allergeni di animali da laboratorio per più di due ore alla settimana. Persone atopiche avevano un rischio ancora più elevato quando esposte agli animali da laboratorio per più di due ore alla settimana (RR sopra 7,3). Sesso, fumo, età non sono risultati fattori di rischio.

LARESE FILON F, SIRACUSA A, RUI F, ET AL. PREVALENCE OF OCCUPATIONAL ALLERGY TO LABORATORY ANIMALS IN TWO TOWNS OF NORTHERN AND CENTRAL ITALY¹⁶

Tipologia di studio

Studiati 45 soggetti a Trieste e 80 a Perugia professionalmente esposti ad animali attraverso un questionario per la valutazione dei sintomi allergici respiratori, prick test cutaneo con comuni allergeni e con estratti di pelo di animali da laboratorio, valutazione di IgE specifiche.

¹⁵ Kruize H, Post W, Heederik D, et al. Respiratory allergy in laboratory animal workers: a retrospective cohort study using pre-employment screening data. *Occup Environ Med.* 1997;54(11):830-5.

¹⁶ Larese Filon F, Siracusa A, Rui F, et al. Prevalence of occupational allergy to laboratory animals in two towns of northern and central Italy. *Med Lav.* 2002;93(2):87-94.

Dati rilevati

La prevalenza di LAA è stata dell'11,1% e del 11,2% rispettivamente a Trieste e a Perugia. Sono risultati atopici il 60% e il 55% dei soggetti di Trieste e di Perugia. La sensibilizzazione ai peli degli animali da laboratorio è stata trovata nel 24,4% e nel 35% dei soggetti, il 2,3% e il 3,7% hanno riferito asma, l'8,9% e il 7,5% hanno riferito rinite tra i soggetti rispettivamente di Trieste e di Perugia.

LUTSKY II, NEUMAN I. LABORATORY ANIMAL DANDER ALLERGY: I. AN OCCUPATIONAL DISEASE¹⁷

Tipologia di studio

Coinvolgimento di 39 strutture di animali per stabilire la prevalenza e il profilo clinico della Laboratory animal dander allergy (LADA).

Dati rilevati

Il 28% degli individui affetti ha cambiato lavoro o lo specifico contatto con gli animali; più della metà di questo gruppo si è dimesso volontariamente dal lavoro.

MUZEMBO BA, EITOKU M, INAOKA Y, ET AL. PREVALENCE OF OCCUPATIONAL ALLERGY IN MEDICAL RESEARCHERS EXPOSED TO LABORATORY ANIMALS¹⁸

Tipologia di studio

Somministrazione di un questionario a 169 ricercatori esposti ad animali di laboratorio.

Dati rilevati

Prevalenza di sintomi di LAA da diverse specie di animali:

■ topo	19,3%
■ ratto	19,3%
■ coniglio	16,3%
■ porcellino d'India	9,7%
■ cane	3,2%
■ altri	2,5%

La maggior parte dei soggetti con LAA (79,1%) che erano allergici agli animali domestici ha maggiore probabilità di riportare sintomi di LAA rispetto ad altri.

¹⁷ Lutsky II, Neuman I. Laboratory animal dander allergy: I. An occupational disease. *Ann Allergy*. 1975;35(4):201-5.

¹⁸ Muzembo BA, Eitoku M, Inaoka Y, et al. Prevalence of occupational allergy in medical researchers exposed to laboratory animals. *Industrial Health*. 2014;52:256-61.

SCHUMACHER MJ, TAIT BD, HOLMES MC. ALLERGY TO MURINE ANTIGENS IN A BIOLOGICAL RESEARCH INSTITUTE¹⁹

Tipologia di studio

Studiate le risposte sintomatiche e immunologiche agli allergeni da topi di laboratorio in 121 soggetti esposti in un istituto di ricerca. I soggetti esposti a topi e 50 soggetti non esposti sono stati studiati con un questionario e prick test con 7 aeroallergeni prevalenti e con allergeni di urina e peli del topo.

Dati rilevati

Il 32.2% dei soggetti aveva sintomi respiratori, oculari o cutanei dopo esposizione ai topi; la comparsa di questi sintomi correlava con test cutanei positivi alle proteine murine purificate urinarie (MUP) e allergeni da CBA/H di topi. I livelli sierici di anticorpi IgG si correlano con la frequenza di esposizione al topo. Nei soggetti affetti da rinite allergica stagionale, sintomi nasali da esposizione a topi, prick test positivi per MUP, gli anticorpi IgE a MUP erano significativamente più prevalenti.

SLOVAK AJ, HILL RN. LABORATORY ANIMAL ALLERGY: A CLINICAL SURVEY OF AN EXPOSED POPULATION²⁰

Tipologia di studio

Studiati 146 lavoratori in industria farmaceutica attraverso l'utilizzo del MRC (Medical research council) questionario, questionario LAA, funzionalità polmonare e prick test cutaneo.

Dati rilevati

Prevalenza di LAA nella popolazione suddivisa in categorie:

■ persone che manipolano gli animali in agricoltura	42%
■ laureati o equivalenti lavoratori sperimentali	29%
■ tecnici sperimentali	41%
■ ausiliari (pulitori, aiutanti, ecc.)	36%
■ altri (installatori, ecc.)	13%
■ totale	30%

¹⁹ Schumacher MJ, Tait BD, Holmes MC. Allergy to murine antigens in a biological research institute. J Allergy Clin Immunol. 1981;68(4):310-8.

²⁰ Slovak AJ, Hill RN. Laboratory animal allergy: a clinical survey of an exposed population. Br J Ind Med. 1981;38(1):38-41.

THULIN H, BJÖRKDAHL M, KARLSSON AS, ET AL. REDUCTION OF EXPOSURE TO LABORATORY ANIMAL ALLERGENS IN A RESEARCH LABORATORY²¹

Tipologia di studio

Campionamenti ambientali statici e personali, valutazione di allergeni di topi e ratti, Mus m 1 e RUA rispettivamente. Studio condotto su 29 soggetti anche con somministrazione di un questionario.

Dati rilevati

Livelli più alti di allergene di topo nell'aria sono stati rilevati durante le seguenti fasi:

- riempimento manuale delle gabbie;
- manipolazione degli animali maschi;
- cambio gabbie non ventilate.

Durante la manipolazione di 50 - 120 animali maschi al di sopra di 30 cm della piastra forata del banco auto ventilato senza cappa di protezione i livelli di esposizione erano alti (87 - 94 ng/m³). Livelli significativamente più bassi di allergene sono stati trovati durante le seguenti fasi:

- cambio di gabbie ventilate (17 ng/m³);
- utilizzo di macchine automatiche per il cambio di gabbie (0,5 ng/m³ nella stanza di lavoro e 6,8 ng/m³ nella zona di caricamento).
- Due soggetti su 19 sono risultati positivi con presenza di IgE seriche nei confronti dell'allergene del topo.

VENABLES KM, UPTON JL, HAWKINS ER, ET AL. SMOKING, ATOPY, AND LABORATORY ANIMAL ALLERGY²²

Tipologia di studio

Indagine effettuata attraverso 3 studi condotti su 296 lavoratori di laboratorio esposti ad animali impiegati in industrie di ricerca farmaceutiche (A e C) e in una compagnia di tabacco (B). Sono stati utilizzati: questionario auto compilato o attraverso intervista con la richiesta di storia occupazionale, sintomi clinici, prick test cutaneo, RAST sierologico.

Dati rilevati

La prevalenza di LAA in soggetti con qualsiasi sintomo è stata del 44% nello studio A e del 61% nello studio B. La percentuale di soggetti positivi al RAST è stata del 37% nello studio A e del 30% nello studio C. Negli studi A e C l'atopia è stata più associata alla LAA rispetto al fumo. Al contrario nello studio B il fumo sembra essere un fattore di rischio più forte rispetto all'atopia.

²¹ Thulin H, Björkdahl M, Karlsson AS, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in a research laboratory. *Ann Occup Hyg.* 2002;46(1):61-8.

²² Venables KM, Upton JL, Hawkins ER, et al. Smoking, atopy, and laboratory animal allergy. *Br J Ind Med.* 1988;45(10):667-71.

ALCUNE INFORMAZIONI UTILI SULLE PROCEDURE DA METTERE IN ATTO

INFORMAZIONE, FORMAZIONE, EDUCAZIONE, ADDESTRAMENTO, PARTECIPAZIONE DEI LAVORATORI

- Idonei corsi di formazione, consultazione di materiale informativo divulgativo e/o specialistico sulla LAA.
- Conoscenza degli allergeni derivanti dai vari animali stabulati.
- Informazioni sulle fonti di esposizione a vari allergeni da parte degli animali stabulati, come ad esempio che le maggiori fonti di allergeni sono rappresentate dalle urine per i topi e i ratti, dal liquido lacrimale per i conigli, in maniera diversificata dal pelo, derivati dermici, urina, saliva, liquido lacrimale per le diverse specie animali stabulate.

DISPOSITIVI DI PROTEZIONE COLLETTIVA

- Gabbie costruite in maniera da evitare la dispersione degli allergeni.
- Progettazione e mantenimento delle condizioni ambientali adeguate e finalizzate a diminuire la dispersione degli allergeni nell'ambiente dello stabulario.
- Progettazione e mantenimento di tutte quelle caratteristiche strutturali e/o di contenimento maggiormente utili per la prevenzione del rischio allergologico.

DPI

Utilizzare copriscarpe, camici, mascherine, occhiali protettivi o visiera, copricapo, guanti: tutti monouso.

Molta importanza riveste la sequenza con la quale i DPI vengono indossati e rimossi; per entrambe le sequenze non esiste una procedura ideale ed è necessario considerare lo specifico agente biologico. In ogni caso la comunità scientifica concorda nel ritenere l'igiene delle mani una fase molto critica ed estremamente importante e propone una procedura per indossare e rimuovere i DPI. Di seguito sono riportate le fasi consigliate per indossare e rimuovere i DPI.

Sequenza di fasi con la quale indossare i DPI:

- igiene mani;
- copriscarpe;
- camice;
- mascherina;

- occhiali protettivi o visiera;
- copricapo;
- igiene mani;
- guanti.

Sequenza di fasi per rimuovere i DPI:

- camice;
- copriscarpe;
- guanti;
- igiene mani;
- copricapo;
- occhiali protettivi o visiera;
- mascherina;
- igiene mani.

MISURE DI CONTROLLO E PREVENZIONE

- Adozione di stabulari che rispondano a requisiti strutturali specifici, utilizzo di gabbie che riducano quanto più possibile la fuoriuscita di allergeni aerodispersi nell'ambiente.
- Utilizzo di dispositivi di protezione collettiva (cappe a flusso laminare, temperatura e umidità costanti, ecc.) e individuale (copriscarpe, camici, mascherine, occhiali protettivi o visiera, copricapo, guanti, ecc.).

MISURE IGIENICHE E COMPORTAMENTALI

- Evitare negli ambienti dove sono presenti gli animali il consumo di cibo e acqua, l'utilizzo di cosmetici.
- Promuovere la manipolazione accurata degli animali e l'igiene delle mani.
- Evitare il contatto diretto con gli animali e/o loro derivati.
- Manipolare gli animali attraverso la messa in atto di procedure sicure finalizzate alla riduzione/assenza dell'esposizione agli allergeni da animali da laboratorio.
- Indossare e rimuovere i DPI secondo le procedure indicate.

SMALTIMENTO DEI RIFIUTI

Deve essere condotto in modo tale da garantire la riduzione/eliminazione della dispersione aerea degli allergeni sia nell'ambiente dello stabulario che negli ambienti circostanti.

SORVEGLIANZA SANITARIA

Con finalità preventive, idoneità lavorativa, epidemiologica, anche attraverso indagini clinico-strumentali e di laboratorio; partecipazione dei vari attori della prevenzione alla valutazione del rischio attraverso la conoscenza del luogo di lavoro, della identificazione dei fattori di esposizione dovuti agli allergeni anche per poter identificare la suscettibilità individuale di ciascun lavoratore.

BUONE PRASSI, RACCOMANDAZIONI, LINEE GUIDA

Finalizzate all'orientamento di procedure di valutazione e di supporto nell'ambito di diverse problematiche, anche sulla base di evidenze scientifiche disponibili sugli aspetti di ciascuna patologia, al fine di concorrere alla tutela della salute dei lavoratori.

PROCEDURE SUGGERITE DA DOCUMENTI INTERNAZIONALI

Niosh Alert: Preventing asthma in animal handlers²³

- Eseguire manipolazioni degli animali nella cappe ventilate o nelle cabine di sicurezza quando possibile.
- Evitare di indossare cappello a cloche mentre si lavora con gli animali.
- Lasciare gli abiti da lavoro sul luogo di lavoro per evitare potenziali problemi di esposizione per i familiari.
- Tenere pulite le gabbie e le aree dove sono presenti gli animali.
- Ridurre il contatto della pelle con prodotti di origine animale, come peli, siero, urine, utilizzando guanti, camici e idonee maschere facciali con visiere.
- Modificare i sistemi di ventilazione e filtrazione: mantenere in condizioni costanti la velocità di ventilazione e umidità nelle zone dove sono stabulati gli animali, secondo le specie stabulate e in ottemperanza alla normativa vigente.
- Ventilare l'alloggiamento degli animali e fare i trattamenti in zone separate della struttura dello stabulario. Il flusso d'aria deve essere diretto dai lavoratori verso il dorso delle gabbie per gli animali.
- Installare rastrelliere ventilate nella gabbia di animali o predisporre gabbie per gli animali con filtro nella parte superiore.
- Diminuire la densità degli animali (numero di animali per metro cubo di volume della stanza).
- Utilizzare fogli assorbenti nella lettiera. Se questi non sono disponibili utilizzare nella lettiera pannocchie di mais invece di segatura.
- Utilizzare specie animali o animali appartenenti a generi noti per essere meno allergenici di altri.
- Fornire monitoraggio sanitario, consulenza adeguata e follow-up medico per i lavoratori che sono diventati sensibilizzati o hanno sviluppato sintomi di allergia.

²³ Niosh Alert: Preventing asthma in animal handlers. Dhhs (Niosh), 1998. N. 97-116.

Felasa guidelines and recommendations²⁴

Istruzione e formazione rappresentano storicamente uno dei principali temi dell'attività della Felasa (Federation of European laboratory animal science associations). L'istruzione e la formazione per il personale che utilizza, a vario titolo, l'animale da laboratorio, è ormai indispensabile e si sta lavorando affinché i programmi di formazione siano omogenei in tutti i Paesi europei anche al fine di facilitare la mobilità dei professionisti in Europa. Felasa da molti anni è impegnata in questo ambito mettendo a punto delle linee guida che vengono seguite da molte istituzioni scientifiche che si occupano della formazione.

Partendo dalle diverse competenze e necessità formative delle varie figure professionali che utilizzano il modello animale, Felasa ha previsto nelle proprie linee guida sulla formazione le seguenti categorie:

Categoria	Descrizione
A	Persone che si prendono cura degli animali
B	Persone che eseguono esperimenti su animali
C	Persone responsabili dei progetti sperimentali con gli animali
D	Specialisti della scienza degli animali da laboratorio

Per ciascuna di queste categorie sono previsti gli obiettivi formativi da raggiungere per svolgere le proprie mansioni.

La dir. 2010/63/EU²⁵ ha ulteriormente specificato le mansioni (definite "funzioni"), riprese dalla normativa italiana (d.lgs. 26/2014), di chi lavora con gli animali ed anche le competenze teoriche e pratiche che devono essere acquisite.

Competenze del personale (art. 23 dir. 2010/63/EU)

- Gli Stati Membri provvedono affinché ciascun allevatore, fornitore e utilizzatore disponga di personale sufficiente in loco.
- Il personale deve essere adeguatamente educato e formato prima di svolgere una delle seguenti funzioni:
 - la realizzazione delle procedure;
 - la concezione delle procedure e dei progetti;
 - la cura degli animali;
 - la soppressione degli animali.

²⁴ Guillen JJ. Felasa guidelines and recommendations. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2012;51:311-21.

²⁵ Dir 2010/63/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici. Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L276/33 del 20/09/2010.

Health and safety executive – Guidance note E²⁶**Dovere del datore di lavoro richiesto dal Controllo delle sostanze pericolose ai regolamenti della salute 2002 COSHH (Control substances hazardous to health regulations 2002):**

- stima del rischio (regolamento 6);
- prevenzione o controllo dell'esposizione (regolamento 7);
- uso e mantenimento delle misure di controllo, esame e valutazione delle misure di controllo (regolamenti 8 e 9);
- monitoraggio dell'esposizione (regolamento 10);
- sorveglianza sanitaria (regolamento 11);
- informazione, istruzione e formazione (regolamento 12).

Per stimare i rischi dei lavoratori il datore di lavoro dovrà identificare:

- il pericolo specifico presente;
- tutte le potenziali fonti di esposizione;
- le modalità di esposizione;
- quelle persone che sono probabilmente esposte;
- quanto a lungo esse sono esposte e quante volte;
- quali parti del corpo sono esposte.

Le attività lavorative per le quali è richiesta speciale attenzione quando si stima l'esposizione includono (senza un particolare ordine):

- trattamento degli animali;
- trasporto degli animali;
- lavaggio delle gabbie;
- lavaggio della stanza;
- smaltimento dei rifiuti contaminati da allergeni;
- cambio dei filtri sui sistemi di ventilazione;
- altre attività di manutenzione.

La stima dovrebbe includere le misure che necessitano di essere prese per prevenire o controllare adeguatamente l'esposizione dei lavoratori agli allergeni animali durante le mansioni. I datori di lavoro devono bilanciare le corrette misure di controllo per ciascuna mansione. Essi devono considerare:

- le necessità per gli animali, il tipo di animale e i numeri richiesti;
- l'uso dei sistemi di ventilazione;
- i metodi per contenere gli allergeni animali entro gli stabulari;
- i metodi di allevamento degli animali, includendo la densità degli animali;
- un appropriato trattamento degli animali e progettazione delle procedure scientifiche e tecniche;
- vie di accesso ristrette negli stabulari;
- l'utilizzo di appropriate misure di prevenzione e protezione;
- il mantenimento, esame e verifiche dei sistemi di ventilazione;
- la sorveglianza sanitaria;
- l'istruzione, l'informazione, l'addestramento.

²⁶ Hse - Guidance note EH76 - Control of laboratory animal allergy.

Altri riferimenti internazionali

Bush RK. Assessment and treatment of laboratory animal allergy. ILAR J. 2001;42:55-64²⁷

Cooperazione tra chi gestisce lo stabulario e i lavoratori a mettere in atto misure standard di igiene industriale finalizzate a prevenire l'esposizione. I lavoratori devono essere continuamente educati sull'importanza di aderire alle procedure appropriate che riducono l'esposizione. Lo screening periodico dei lavoratori dovrebbe essere effettuato non solo per gli allergeni animali, ma anche per pollini e muffe, al fine di ridurre i rischi per lo sviluppo della suscettibilità agli animali da laboratorio. Programmi di sorveglianza sanitaria per l'identificazione e il monitoraggio dei lavoratori a maggior rischio di sensibilizzazione possono ridurre la frequenza delle allergie da animali da laboratorio.

Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, et al. Prevention of laboratory animal allergy²⁸

Sviluppo di un programma completo di riduzione comprendente educazione, controlli tecnici, controlli amministrativi, uso di DPI, sorveglianza medica. È stata valutata l'efficacia del programma a distanza di cinque anni attraverso un sondaggio finalizzato a valutare la prevalenza e l'incidenza della LAA. I risultati hanno portato alla conclusione che la realizzazione di un sistema di controllo che preveda un impegno di tutti porta a una efficace prevenzione degli effetti dell'esposizione ad allergeni.

Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy²⁹

Il controllo dell'esposizione dovrebbe essere effettuato attraverso una combinazione di ingegneria, di procedure e controlli personali in maniera periodica.

Il focus delle misure di controllo personale è sul comportamento individuale. Questo include una guida sul corretto uso dei DPI, sull'igiene generale, sulla modifica del cambio degli indumenti di protezione, sul ricevimento di informazioni e della formazione. L'uso efficace della protezione delle vie respiratorie è una componente importante di qualsiasi strategia di controllo attuata anche attraverso un facciale filtrante (SPF 2) può essere adeguata.

Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens³⁰

Controlli tecnici comprendono una varietà di strategie che possono ridurre in modo significativo l'esposizione occupazionale. Essi comprendono materiali sostitutivi, processi sostitutivi, isolamento, ventilazione.

Controlli amministrativi devono essere sempre effettuati come ad esempio la manutenzione, l'igiene personale, le pulizie, ecc., come ulteriore richiesta quali la formazione e l'istruzione. DPI devono comprendere camici a maniche lunghe o manicotti, cuffie per capelli, copri-scarpe, guanti, protezione per gli occhi, ognuno dei quali può contribuire a ridurre l'esposizione individuale e il rischio di sensibilizzazione nonché la diffusione degli allergeni nell'ambiente di lavoro e in casa.

²⁷ Bush RK. Assessment and treatment of laboratory animal allergy. ILAR J. 2001;42:55-64.

²⁸ Fisher R, Saunders WB, Murray SJ, et al. Prevention of laboratory animal allergy. J Occup Environ Med. 1998;40:609-13.

²⁹ Gordon S, Preece R. Prevention of laboratory animal allergy. Occup Med. 2003; 53:371-7.

³⁰ Harrison DJ. Controlling exposure to laboratory animal allergens. ILAR J. 2001;42:17-36.

Dispositivi di protezione delle vie respiratorie possono contribuire a ridurre l'esposizione personale e, nel caso di lavoratori sensibilizzati, possono rappresentare l'unica alternativa per chi lavora con gli animali. I lavoratori devono partecipare a un programma di formazione anche per comprendere al meglio l'utilizzo di tali dispositivi e garantire una performance ottimale. Le mascherine chirurgiche monouso non garantiscono una protezione efficace delle vie respiratorie.

Jones M, Schofield S, Jeal H, et al. Respiratory protective equipment reduces occurrence of sensitization to laboratory animals³¹

Ci sono poche evidenze che i soli dispositivi di protezione delle vie respiratorie possano ridurre la sensibilizzazione alla proteina urinaria del ratto nella LAA. È stato dimostrato che l'attuazione di un programma di riduzione dell'esposizione riduce l'incidenza della LAA ma non vi sono dati sull'effetto della sola protezione respiratoria. Allo stesso modo, sembra che la maschera facciale filtrante P2 possa diminuire la quantità di allergene inalato di circa il 90%; comunque non vi sono evidenze che indossando la maschera facciale filtrante si riduca l'incidenza della LAA. In ogni caso, l'utilizzo di protezioni facciali filtranti è un metodo efficace per la riduzione, ma non per l'eliminazione del rischio di LAA. Recenti indicazioni dell'Hse suggeriscono l'utilizzo di FFP3 quale misura più stringente per la riduzione del rischio da LAA.

Reeb-Whitaker CK, Harrison DJ, Jones RB, et al. Control strategies for aeroallergens in an animal facility³²

L'utilizzo della tecnologia può significativamente ridurre l'esposizione agli allergeni animali migliorando la salute degli addetti agli animali. Così, con l'alloggiamento di topi in gabbie ventilate, la presenza di allergeni ambientali si riduce notevolmente rispetto all'utilizzo di gabbie non ventilate.

Thulin H, Björkdahl M, Karlsson AS, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in a research laboratory³³

Un programma globale per ridurre l'esposizione ad allergeni include:

- la progettazione dello stabulario;
- l'alloggiamento degli animali in gabbie ventilate;
- un aspirapolvere centralizzato;
- macchinari per rimuovere la lettiera contaminata e il lavaggio delle gabbie;
- il trattamento degli animali su banchi ventilati;
- la rimozione di filtri esausti contaminati direttamente in sacchi di plastica;
- un esame medico del personale ogni 6 mesi.

³¹ Jones M, Schofield S, Jeal H, et al. Respiratory protective equipment reduces occurrence of sensitization to laboratory animals. *Occup Med.* 2014;64:104-8.

³² Reeb-Whitaker CK, Harrison DJ, Jones RB, et al. Control strategies for aeroallergens in an animal facility. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:139-46.

³³ Thulin H, Björkdahl M, Karlsson AS, et al. Reduction of exposure to laboratory animal allergens in a research laboratory. *Ann Occup Hyg.* 2002;46:61-8.

Wald PH, Stave GM. Occupational medicine programs for animal research facilities³⁴

Obiettivo principale dei programmi per la salute e sicurezza sul lavoro è quello di massimizzare la salute e la produttività dei lavoratori attraverso la messa in atto di prevenzione e servizi attivi per il benessere e la gestione di infortuni, malattie, disabilità. Il servizio di medicina del lavoro è parte integrante del programma complessivo di salute e sicurezza sul lavoro, per garantire che i rischi associati all'utilizzo di animali nella ricerca siano identificati e controllati a un livello minimo accettabile. Salvaguardia e valorizzazione della salute, e non il trattamento della malattia, rappresentano la chiave per mantenere i lavoratori in un ambiente sano e produttivo.

Misure di controllo dell'esposizione sono ingegneristiche, pratiche di lavoro, igiene, gestione, DPI.

³⁴ Wald PH, Stave GM. Occupational medicine programs for animal research facilities. ILAR J. 2003;44:57-71.

PROPOSTA DI GESTIONE DELLA LAA

Conoscenza degli ambienti degli stabulari e delle mansioni a maggior rischio di esposizione ad allergeni:

misure di controllo strutturali per prevenire la dispersione degli allergeni; il cambio gabbie, il lavaggio gabbie e la somministrazione dell'alimentazione degli animali.

Verificare in maniera periodica.

Conoscenza delle maggiori fonti di allergeni prodotti dagli animali:

urine, derivati dermici, pelo, saliva; i maschi adulti producono con le urine una maggiore quantità di allergeni.

Conoscenza delle misure strutturali che limitano la dispersione degli allergeni negli ambienti dove sono presenti gli animali:

mantenere pulite le gabbie dove sono alloggiati gli animali; utilizzare, quando possibile, *rack* e gabbie ventilate (IVC - *individually ventilated cage*) oppure *rack* convenzionali con gabbie dotate di coperchi e limitare la densità degli animali stabulari.

Inoltre, l'utilizzo di gabbie IVC permette di mantenere livelli più bassi di ammonio e di CO₂, che possono portare a un aumento dell'umidità relativa all'interno della gabbia stessa e ridurre quindi lo sviluppo e la trasmissione degli allergeni.

Elaborazione e somministrazione di un questionario per gli addetti agli stabulari:

deve tenere conto di alcuni elementi compresi nelle seguenti sezioni:

- informazione demografica;
- attuali sintomi allergici;
- storia atopica (eventuale sensibilizzazione ad animali con pelo);
- ambiente domestico (esposizione ai comuni *pets*);
- ambienti di vita (esposizione ad animali);
- anamnesi personale;
- storia occupazionale (pregressa);
- storia occupazionale (attuale).

Da utilizzare all'inizio dell'attività lavorativa e a cadenza almeno biennale.

Valutazione della suscettibilità sierologica individuale:

studio della risposta immunologica ad allergeni di topo e ratto e di altri animali che possono essere presenti in ambito occupazionale e di vita.

Se possibile valutare la suscettibilità individuale nei confronti di altri allergeni ad esempio vegetali e alimentari.

Valutazione della presenza di allergeni a livello ambientale e personale nei diversi ambienti dello stabulario:

utile per evidenziare anche il possibile trasporto tra diversi ambienti sia occupazionali che di vita di allergeni di topo e ratto e di altri animali.

Se possibile fare verifiche periodiche.

Sorveglianza sanitaria periodica e a richiesta del lavoratore:

in aggiunta alla sorveglianza sanitaria da attuare periodicamente, il lavoratore può richiedere una visita se presenta una sintomatologia allergica o per motivi ulteriori. La sintomatologia può essere a carico dei seguenti apparati: oculare, respiratorio, cutaneo, sistemico valutando se la comparsa e l'intensità dei sintomi (starnuti, lacrimazione, asma, rinite, tosse, ecc.) si evidenzia soprattutto in presenza degli animali.

Favorire la rotazione del personale soprattutto nelle aree a più elevato rischio di esposizione.

Utilizzo delle misure di prevenzione e protezione quali:

DPI (copriscarpe, camici, mascherine, occhiali protettivi o visiera, copricapo, guanti), misure comportamentali (lavaggio delle mani, vestiti da lavoro da utilizzare solo nell'ambiente lavorativo), ridurre il contatto con gli animali soprattutto quando non si utilizzano i DPI, conoscenza della possibilità di trasportare gli allergeni occupazionali dall'ambiente lavorativo a quello di vita e gli allergeni non occupazionali dall'ambiente di vita a quello lavorativo.

Tali misure vanno adottate in maniera continua.

Informazione, formazione, addestramento dei lavoratori:

la conoscenza e la consapevolezza di molte informazioni riguardanti la LAA rappresentano un punto fondamentale per la messa in atto delle misure di controllo e prevenzione. Ciascun lavoratore deve essere in grado di essere attore nella gestione della LAA e nel segnalare eventuali problemi di diversa natura finalizzati a garantire la tutela della salute e della sicurezza propria e degli altri lavoratori.

Devono essere promossi corsi di formazione, divulgati materiali informativi e ogni altra misura che possa essere utile per ottimizzare l'informazione, formazione e addestramento dei lavoratori. **Tali misure devono essere effettuate in maniera periodica.**

Uniformare la terminologia in riferimento ai lavoratori LAA positivi:

in letteratura sono riportati dati di positività alla LAA dei lavoratori valutati attraverso metodi diversi e non sempre comparabili: questionari *self-reported*, test cutanei, test sierologici con conseguente ampia variazione delle percentuali di positività alla LAA. Anche al fine di armonizzare le procedure di valutazione del rischio, si propone l'utilizzo della seguente terminologia:

LAWs-LAA	Risposta IgE sierologica	Sintomi allergici
LAWs-LAA-positivo	+	+
LAWs-LAA-sensibilizzato	+	-
LAWs-LAA-sintomatico	-	+
LAWs-LAA-negativo	-	-

