

## S.S. Epidemiologia Molecolare

**Applicazione e sviluppo di tecniche avanzate di analisi statistica e bioinformatica in studi di popolazioni umane**

*Linea di ricerca:* 1 - Oncologia Predittiva

*Programma:* b - Biomarcatori biologici e molecolari di esposizione, di danno al DNA e di rischio di cancro

*Responsabile:* Stefano Bonassi

*Partecipanti:* Marcello Ceppi, Cecilia Lando, Monica Neri, Stefano Moretti, Fabio Gallo

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* analisi statistica; bioinformatica; epidemiologia molecolare; genomica; high throughput;

*Altre strutture IST:* S.C. Epidemiologia e Biostatistica (D. Ugolini); S.C. Epidemiologia Clinica (P. Bruzzi); S.S. Oncologia Traslazionale Pediatrica (G. Tonini)

*Altri Enti coinvolti:* University of Maastricht, Holland (J. Kleinjans); CSIRO, Adelaide, Australia (M. Fenech); Università di Pisa (R. Barale); Istituto Giannina Gaslini, Laboratorio di Biologia Molecolare, Genova (L. Varesio); Università di Genova, Dipartimento di Matematica (F. Patrone)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

*Area di interesse:* prevenzione primaria/secondaria

*Soggetti cofinanziatori:* Commissione Europea; Ministero della Salute; AIRC

### *Background*

L'epidemiologia molecolare è stata caratterizzata fin dalla sua nascita dalla capacità di far interagire campi diversi della ricerca. A parte l'aspetto caratterizzante questa disciplina, cioè l'integrazione fra la biologia molecolare e l'epidemiologia tradizionale, vi sono altri campi che hanno beneficiato grandemente di questo interscambio. Fra questi vi è l'analisi statistica dei dati. Dai primi lavori di laboratorio in cui l'analisi dati era insufficiente ed imprecisa si è passati alla definizione di standard analitici di alto livello ed alla definizione di protocolli di analisi da applicarsi specificamente a ciascun biomarcatore. In tempi più recenti l'evoluzione di nuove tecniche di biologia molecolare - definite di high throughput - ha creato la necessità di ampliare le prospettive di analisi e, laddove la statistica classica non è sufficiente, di sviluppare approcci nuovi di biologia computazionale adatti all'elaborazione di grandi matrici di dati. In particolare, la tecnologia dei microarray permette di analizzare simultaneamente l'espressione di decine di migliaia di geni con un singolo esperimento, in altre parole permette di effettuare un'istantanea del "livello di attività" (si parla appunto di "espressione genica") di migliaia di geni in un individuo.

Esaminando il profilo di espressione dei geni di un individuo affetto da una malattia genetica ad istanti diversi lungo il processo evolutivo della malattia o comparando i profili di espressione di geni in individui malati con quelli di individui non malati, è possibile individuare nuovi geni la cui espressione è associata a determinati stati fisiologici e/o patologici o predire l'appartenenza di un campione ad una specifica classe di malattie genetiche, unicamente in base al suo profilo di espressione. Soprattutto nel campo oncologico questa tecnologia ha aperto nuove prospettive per la classificazione molecolare delle patologie, la comprensione dell'eziologia dei tumori e l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Nei tre anni oggetto del progetto lo scopo principale è stato quello di adattare metodiche di analisi statistica utilizzate in epidemiologia classica allo specifico settore dei biomarcatori. Il progetto prevedeva, in analogia, la definizione di standard metodologici per la conduzione di analisi statistiche di studi di popolazione. A tal fine sono stati utilizzati dati prodotti all'interno dell'Istituto o prodotti nell'ambito di collaborazioni nazionali ed internazionali cui il nostro gruppo ha partecipato con questo incarico. Il secondo aspetto - che riguarda la genomica - è stato quello di ottimizzare per un uso epidemiologico le tecniche analitiche utilizzate per studi di laboratorio, oltre a sviluppare nuovi approcci.

### *Beneficiari*

Sistema Sanitario Nazionale e Regionale. Comunità Scientifica. Pazienti oncologici sottoposti a trattamento.

### *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Nel corso del triennio sono stati pubblicati lavori relativi all'analisi di dati provenienti da collaborazioni con laboratori attivi nel campo della genomica. In particolare sono state implementate alcune tecniche innovative di normalizzazione ed è stata applicata per la prima volta all'analisi di dati di gene expression la teoria dei giochi.

Nello stesso periodo sono stati ottenuti prodotti legati alla metodologia epidemiologica e statistica utilizzata nel campo dell'epidemiologia molecolare. Le metodologie proposte sono state applicate al campo della interazione gene-ambiente per consentire la valutazione di rischi associati a particolari genotipi tenendo in conto il problema dei confronti multipli. L'attività svolta negli studi sul mesotelioma ha portato il nostro gruppo a coordinare un consorzio internazionale per la conduzione di uno studio di Genome Wide Association (GWA) su questa patologia

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

### *Elenco pubblicazioni:*

- Devoto G.-Gallo F.-Marchello C.-Racchi O.-Garbarini R.-Bonassi S.-Albalustri G.-Haupt E.  
Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients.  
Clin. Chem. 52:2281/2285, 2006
- Kirsch Volders M.-Mateuca R.-Roelants M.-Trempe A.-Zeiger E.-Bonassi S.-Holland N.-Chang W.-Vande Aka P.-Deboeck M.- Godderis L.-Haufroid V.-Ishikawa H.-Laffon B.-Marcos R.-Migliore L.-Norppa H.-Teixeira J.-Zijno A.-Fenech M.  
The effects of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms on micronucleus frequencies in human lymphocytes in vivo.  
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 15:1038/1042, 2006
- Scaruffi P.-Moretti S.-Coco S.-Mazzocco K.-Defferrari R.-Albino D.-Bonassi S.-Tonini G.P.  
Oligonucleotide array comparative genomic hybridization profiling of neuroblastoma tumours.  
Cancer Genomic. Proteomic. 3:245/252, 2006
- Trodella L.-De Marinis F.-D'angelillo R.-Ramella S.-Cesario A.-Valente S.-Nelli F.-Migliorino M.-Margaritora S.-Corbo G.-Porziella V.-Ciresa M.-Cellini F.-Bonassi S.-Russo P.-Cortesi E.-Granone P.  
Induction cisplatin/gemcitabine/paclitaxel plus concurrent radiotherapy and gemcitabine in the multimodality treatment of unresectable stage IIIB non small cell lung cancer.  
Lung Cancer 54:331/338, 2006
- Fardin P.-Moretti S.-Biasotti B.-Ricciardi A.-Bonassi S.-Varesio L.  
Normalization of low density microarray using external spike in controls: analysis of macrophage cell lines expression profile.  
BMC Genomics 8:17;1/17;19, 2007
- Moretti S.-Patrone F.-Bonassi S.  
The class of Microarray games and the relevance index for genes.  
TOP 15: 256-280, 2007
- Albino D.-Scaruffi P.-Moretti S.-Coco S.-Truini M.-Di Cristofano C.-Cavazzana A.-Stigliani S.-Bonassi S.-Tonini G.P.  
Identification of low intratumoral gene expression heterogeneity in neuroblastic tumors by genome wide expression analysis and game theory.  
Cancer 113:1412/1422, 2008
- Moretti S.-Van Leeuwen D.-Gmuender H.-Bonassi S.-Van Delft J.- Kleinjans J.-Patrone F.-Merlo D.F.  
Combining Shapley value and statistics to the analysis of gene expression data in children exposed to air pollution.  
BMC Bioinformatics 9:361;1/361/21, 2008
- Peluso M.-Srivatanakul P.-Munnia A.-Jedpiyawongse A.-Meunier A.-Sangrajrang S.-Piro S.-Ceppi M.-Boffetta P.  
DNA adduct formation among workers in a Thai industrial estate and nearby residents.  
Sci. Total Environ. 389:283/288, 2008
- Filippi U.-Brizzolara R.-Venuti D.-Cesarone A.-Maritati V.M.-Podestà M.-Fu Yung Wong.-Bottaro L.C.-Orselli A.-Chiappori A.-Schiavo M.-Caputo M.-Bonassi S.-Bagnasco M.  
Prevalence of post-partum thyroiditis in Liguria (Italy): an observational study.  
J. Endocrinol. Investig., in press

### **Validazione di biomarcatori molecolari di esposizione, di effetto biologico precoce e di suscettibilità**

*Linea di ricerca:* 1 - Oncologia Predittiva

*Programma:* b - Biomarcatori biologici e molecolari di esposizione, di danno al DNA e di rischio di cancro

*Responsabile:* Stefano Bonassi

*Partecipanti:* Marcello Ceppi, Cecilia Lando

*Durata:* 2006-2008

*Parole chiave:* epidemiologia molecolare; biomarker; polimorfismi genetici; danno al DNA; danno cromosomico;

*Altre strutture IST:* S.C. Epidemiologia e Biostatistica (D. Ugolini, R. Filiberti); S.S. Cancerogenesi Ambientale (C. Bolognesi); S.S. Tumori Polmonari (P. Russo)

*Altri Enti coinvolti:* IARC, Lione, Francia (P. Boffetta); FIOH, Helsinki (H. Norppa); CSIRO, Adelaide, Australia (M. Fenech); Berkeley University, Berkeley, USA (N. Holland); CSPO, Firenze (M. Peluso); University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA (E. Taioli); Università di Pisa (L. Migliore); National Yang Ming University Medical School, Taipei, Taiwan (W. Peter Chang); Istituto Superiore di Sanità, Roma (A. Zijno); Vrije Universiteit, Bruxelles, Belgio (M. Kirsh-Volders)

*Tipologia progetto:* clinico-epidemiologica osservazionale

# Consuntivo progetti RC 2006-2008

*Area di interesse:* prevenzione primaria/secondaria

*Soggetti cofinanziatori:* Agenzia Spaziale Italiana; AIRC; Ministero della Difesa; Regione Emilia-Romagna; Compagnia San Paolo; Fondazione CARIGE

## *Background*

L'Epidemiologia Molecolare è stata recentemente definita come la disciplina che studia il contributo dei fattori genetici, dei fattori di rischio ambientali e della loro interazione - identificata a livello molecolare - all'eziologia, distribuzione e prevenzione delle malattie, nelle famiglie e nelle popolazioni. Questa definizione caratterizza perfettamente l'Epidemiologia Molecolare, evidenziando l'aspetto peculiare dell'integrazione fra la biologia molecolare e l'epidemiologia tradizionale e sintetizzandone gli obiettivi. In maggior dettaglio si può dire che l'Epidemiologia Molecolare in campo oncologico - dove ha trovato la sua massima espansione è finalizzata a: i) conduzione di studi di tipo descrittivo e analitico per valutare il ruolo dell'interazione fra geni e ambiente nell'eziologia, nella storia naturale e nella prognosi delle malattie, ii) prevenzione della patologia e del danno genetico valutando i rischi a livello individuale e di popolazione ed identificando sottogruppi di individui suscettibili tramite screening genetico.

I primi lavori nel campo dell'Epidemiologia Molecolare sono stati pubblicati all'inizio degli anni 80 e da allora il campo è in continua espansione. In questi ultimi anni le ricerche sull'interazione fra geni e ambiente e sulla validazione dei biomarcatori predittivi di malattia sono state fra le più produttive e promettenti in letteratura e sono state scelte per qualificare il progetto.

## *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

In maggior dettaglio, il progetto è strutturato nelle seguenti linee, cui corrispondono obiettivi specifici:

1. Validazione degli endpoints precoci di cancerogenesi. Questa linea di ricerca è stata mirata ad identificare quei biomarcatori che misurati in individui sani permettano di valutare precocemente il rischio di cancro e quindi consentire tempestivi interventi di prevenzione. Negli anni del progetto questa attività - principalmente condotta sui marcatori di danno cromosomico (i.e. aberrazioni cromosomiche e micronucleo) - è stata ripetutamente finanziata da enti nazionali ed internazionali ed ha prodotto un gran numero di lavori scientifici. La validazione di tali endpoints è applicabile sia a livello di popolazione con la definizione di programmi di prevenzione mirati, sia a livello individuale (screening genetico), sia a livello di chemioprevenzione e prevenzione secondaria. Lo studio della associazione fra questi marcatori e lo sviluppo di tumori ha permesso anche lo studio meccanicistico delle fasi iniziali della cancerogenesi.

2. Definizione dell'interazione gene-ambiente in varie forme tumorali, anche in questo caso con intenti di prevenzione, di comprensione dei meccanismi e di individuazione di sottopopolazioni suscettibili. L'attività è stata condotta in tumori di sedi diverse, prevalentemente dell'apparato respiratorio, ma anche di altri big killers come il tumore del colon. Un'importante linea di ricerca per la comprensione dell'interazione gene-ambiente comprende studi condotti su popolazioni pediatriche. Molti geni implicati nella cancerogenesi sono polimorfici. I polimorfismi dei geni del metabolismo degli xenobiotici, della resistenza allo stress ossidativo, del metabolismo dei folati e del riparo del DNA sono oggetto di numerosi studi nel campo dell'epidemiologia molecolare. Le diverse varianti possono avere differente attività enzimatica, modulando la risposta cellulare agli insulti genotossici e possono pertanto essere correlate con un diverso rischio di cancro. L'espressione e l'attività di diversi enzimi variano con l'età e questo può influire sulla sensibilità ai cancerogeni nel corso della vita.

3. Uno dei principali limiti legati all'utilizzo di biomarcatori genetici in studi di popolazioni umane è la limitata validazione di tali marcatori. Il concetto di validazione non è del tipo tutto-o-nulla, ma piuttosto un processo, che si articola in varie fasi a seconda della finalità del marcatore. In particolare si parla di validità analitica (se il marcatore misura quello che intende misurare), validità clinica (che significato ha il marcatore in funzione di esposizione, salute o rischio) e utilità clinica (se il marcatore è utile per applicazioni in clinica o in popolazioni umane). Vista l'importanza di questo settore sono stati condotti vari studi per verificare l'applicabilità dei principali marcatori in popolazioni esposte a rischi ambientali ed occupazionali o portatrice di profili genetici definibili a rischio di tumore.

4. Uno dei settori che destano più interesse in letteratura è il possibile utilizzo di marcatori genetici in clinica. Fra le principali aspettative vi è la possibilità di perfezionare le procedure diagnostiche ed abbreviarne i tempi, la personalizzazione delle terapie in funzione del background genetico individuale, la comprensione anticipata dell'efficacia del trattamento e l'individuazione precoce (o la predizione) degli eventi avversi.

## *Beneficiari*

Sistema Sanitario Nazionale e Regionale. Comunità Scientifica. Lavoratori e cittadini esposti a cancerogeni.

## *Consuntivo attività e risultati del progetto a fine 2008*

Le ricerche descritte hanno prodotto nel corso del triennio vari risultati, concretizzati in forma di lavori scientifici, già pubblicati o in corso di pubblicazione. Nel campo della validazione dei biomarcatori come marcatori precoci di cancro sono stati ottenuti e pubblicati i risultati conclusivi dello studio HUMN sui micronuclei in linfociti periferici e di come questa misura possa prevedere il rischio di cancro. Questo lavoro ha goduto di particolare attenzione, raggiungendo in soli due anni più di 70 citazioni. Analogamente sono stati ottenuti e pubblicati i risultati dello studio europeo pooled su aberrazioni cromosomiche e cancro, a conclusione di un lungo progetto avviato all'inizio degli anni 2000.

I risultati ottenuti nel triennio 2006-8 sulle validazione del saggio del micronucleo nei linfociti ha permesso l'avvio di un nuovo progetto per la validazione del MN in saggi condotti sulla mucosa esfoliata della bocca. Si tratta di un saggio meno invasivo e di grande successo internazionale. Il progetto denominato, HUMN-xI, è una naturale continuazione del progetto HUMN che si è concluso nel corso del 2007. Fra le altre iniziative relative ai biomarcatori citogenetici è stato avviato un trial controllato di chemioprevenzione, coordinato dalla struttura di Epidemiologia Molecolare, mirato a validare l'uso della N-acetilcisteina in esposti ad asbesto per prevenire l'instabilità genetica (misurata con il test del micronucleo) ed il rischio di cancro. Sempre sul fronte clinico sono stati inviati per la pubblicazione i risultati di uno studio mirato a valutare il grado di metilazione di alcuni geni promotori in pazienti affetti da neuroblastoma quali predittori diagnostici. Per quanto concerne lo studio dell'interazione gene-ambiente è stato avviato un progetto sul ruolo eziologico e patogenetico dei polimorfismi genetici in pazienti affetti da mesotelioma. Si è concluso lo studio

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

promosso dal Ministero della Difesa sui soldati Italiani in Iraq che ha fornito importanti indicazioni sul danno genetico associato alla missione operativa. La nostra unità è stata nominata coordinatrice del writing committee che sta stendendo il report conclusivo, con risultati ed relativa interpretazione. Infine, è stata avviata una collaborazione con le ARPA dell'Emilia-Romagna, per valutare la fattibilità di uno studio di biomonitoraggio in cittadini residenti in prossimità di inceneritori di rifiuti urbani.

### *Elenco pubblicazioni:*

Munnia A.-Bonassi S.-Verna A.-Quaglia R.-Pelucco D.-Ceppi M.-Neri M.-Buratti M.-Taioli E.-Garte S.-Peluso M.  
Bronchial malondialdehyde DNA adducts, tobacco smoking, and lung cancer.  
Free Radic. Biol. Med. 41:1499/1505, 2006

Neri M.-Bonassi S.-Knudsen L.-Sram R.-Holland N.-Ugolini D.-Merlo D.F.  
Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. I. Overview and critical issues.  
Mutat. Res. Rev. Mutat. 612:1/13, 2006

Neri M.-Ugolini D.-Bonassi S.-Fucic A.-Holland N.-Knudsen L.-Sram R.-Ceppi M.-Bocchini V.-Merlo D.F.  
Children's exposure to environmental pollutants and biomarkers of genetic damage. II. Results of a comprehensive literature search and meta analysis.  
Mutat. Res. Rev. Mutat. 612:14/39, 2006

Norppa H.-Bonassi S.-Hansteen I.-Hagmar L.-Stromberg U.-Rossner P.-Boffetta P.-Lindholm C.-Gundy S.-Lazutka J.-Cebulska A.-Fabianova E.-Sram R.-Knudsen L.-Barale R.-Fucic A.  
Chromosomal aberrations and SCEs as biomarkers of cancer risk.  
Mutat. Res. Fund. Mol. M. 600:37/45, 2006

Ugolini D.-Neri M.-Knudsen L.-Bonassi S.-Merlo D.F.  
Searching PubMed for molecular epidemiology studies: the case of chromosome aberrations.  
Environ. Mol. Mutagen. 47:227/229, 2006

Boffetta P.-Van Der Hel O.-Norppa H.-Fabianova E.-Fucic A.-Gundy S.-Lazutka J.-Cebulska A.-Puskailerova D.-Znaor A.-Kelecsenyi Z.-Kurtinaitis J.-Rachtan J.-Forni A.-Vermeulen R.-Bonassi S.  
Chromosomal aberrations and cancer risk: results of a cohort study from central Europe.  
Am. J. Epidemiol. 165:36/43, 2007

Bonassi S.-Znaor A.-Ceppi M.-Lando C.-Chang W.-Holland N.-Kirsch M.-Zeiger E.-Ban S.-Barale R.-Bigatti M.-Bolognesi C.-Cebulska A.-Fabianova E.-Fucic A.-Hagmar L.-Joksic G.-Martelli A.-Migliore L.-Mirkova E.-Scarfi M.-Zijno A.-Norppa H.-Fenech M.  
An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans.  
Carcinogenesis 28:625/631, 2007

Cesario A.-Ferri L.-Galetta D.-Cardaci V.-Biscione G.-Pasqua F.-Piraino A.-Bonassi S.-Russo P.-Sterzi S.-Margaritora S.-Granone P.  
Pre operative pulmonary rehabilitation and surgery for lung cancer. Letter.  
Lung Cancer 57:118/119, 2007

Cesario A.-Ferri L.-Galetta D.-Pasqua F.-Bonassi S.-Clini E.-Biscione G.-Cardaci V.-Di Toro S.-Zarzana A.-Margaritora S.-Piraino A.-Russo P.-Sterzi S.-Granone P.  
Post operative respiratory rehabilitation after lung resection for non small cell lung cancer.  
Lung Cancer 57:175/180, 2007

Fenech M.-Bolognesi C.-Kirsch M.-Bonassi S.-Zeiger E.-Knasmuller S.-Holland N.  
Harmonisation of the micronucleus assay in human buccal cells, a Human Micronucleus (HUMN) project ([www.humn.org](http://www.humn.org)) initiative commencing in 2007.  
Mutagenesis 22:3/4, 2007

Fucic A.-Znaor A.-Strnad M.-Van Der Hel O.-Aleksandrov A.-Miskov S.-Grah J.-Sedlar M.-Jazbec A.-Ceppi M.-Vermeulen R.-Boffetta P.-Norppa H.-Bonassi S.  
Chromosome damage and cancer risk in the workplace: the example of cytogenetic surveillance in Croatia.  
Toxicol. Lett. 172:4/11, 2007

Iarmarcovai G.-Bonassi S.-Sari I.-Baciuchka M.-Botta A.-Orsiere T.  
Exposure to genotoxic agents, host factors, and lifestyle influence the number of centromeric signals in micronuclei: a pooled re/analysis.  
Mutat. Res. Fund. Mol. M. 615:18/27, 2007

Landi S.-Gemignani F.-Neri M.-Barale R.-Bonassi S.-Bottari F.-Canessa P.-Canzian F.-Ceppi M.-Filiberti R.-Ivaldi G.-Mencoboni M.-Scaruffi P.-Tonini G.P.-Mutti L.-Puntoni R.  
Polymorphisms of glutathione/S-transferase M1 and manganese superoxide dismutase are associated with the risk of malignant pleural mesothelioma.  
Int. J. Cancer 120:2739/2743, 2007

Ugolini D.-Puntoni R.-Perera F.-Schulte P.-Bonassi S.

## Consuntivo progetti RC 2006-2008

A bibliometric analysis of scientific production in cancer molecular epidemiology.  
*Carcinogenesis* 28:1774/1779, 2007

Bonassi S.-Norppa H.-Ceppi M.-Stromberg U.-Vermeulen R.-Znaor A.- Cebulska A.-Fabianova E.-Fucic A.-Gundy S.-  
Hansteen I.-Knudsen L.- Lazutka J.-Rossner P.-Sram R.-Boffetta P.  
Chromosomal aberration frequency in lymphocytes predicts the risk of cancer: results from a pooled cohort study of  
22358 subjects in 11 countries.  
*Carcinogenesis* 29:1178/1183, 2008

Holland N.-Bolognesi C.-Kirsch M.-Bonassi S.-Zeiger E.-Knasmueller S.-Fenech M.  
The micronucleus assay in human buccal cells as a tool for biomonitoring DNA damage: the HUMN project perspective  
on current status and knowledge gaps.  
*Mutat. Res. Rev. Mutat.* 659:93/108, 2008

Iarmarcovai G.-Bonassi S.-Botta A.-Baan R.-Orsiere T.  
Genetic polymorphisms and micronucleus formation: a review of the literature.  
*Mutat. Res. Rev. Mutat.* 658:215-33, 2008.

Iarmarcovai G.-Ceppi M.-Botta A.-Orsiere T.-Bonassi S.  
Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta analysis.  
*Mutat. Res. Rev. Mutat.* 659:274/283, 2008

Mateuca R.-Roelants M.-Iarmarcovai G.-Aka P.-Godderis L.-Trempe A.-Bonassi S.-Fenech M.-Berge' J.-Kirsch Volders M.  
hOGG1/326, XRCC1/399 and XRCC3/241 polymorphisms influence micronucleus frequencies in human lymphocytes in  
vivo.  
*Mutagenesis* 23:35/41, 2008

Murgia E.-Ballardin M.-Bonassi S.-Rossi A.-Barale R.  
Validation of micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes as early cancer risk biomarker in a nested case  
control study.  
*Mutat. Res. Fund. Mol. M.* 639:27/34, 2008

Neri M.-Ugolini D.-Dianzani I.-Gemignani F.-Landi S.-Cesario A.- Magnani C.-Mutti L.-Puntoni R.-Bonassi S.  
Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos associated diseases.  
*Mutat. Res. Rev. Mutat.* 659:126/136, 2008

Ugolini D.-Neri M.-Canessa P.-Casilli C.-Catrambone G.-Ivaldi G.- Lando C.-Marroni P.-Paganuzzi M.-Parodi B.-Visconti  
P.-Puntoni R.- Bonassi S.  
The CREST biorepository: a tool for molecular epidemiology and translational studies on malignant mesothelioma, lung  
cancer, and other respiratory tract diseases.  
*Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17:3013/3019, 2008

Ugolini D.-Neri M.-Ceppi M.-Cesario A.-Dianzani I.-Filiberti R.-Gemignani F.-Landi S.-Magnani C.-Mutti L.-Puntoni R.-  
Bonassi S.  
Genetic susceptibility to malignant mesothelioma and exposure to asbestos: the influence of the familial factor.  
*Mutat. Res. Rev. Mutat.* 658: 162-171, 2008.

Betti M.-Neri M.-Ferrante D.-Landi S.-Biava A.-Gemignani F.-Bertolotti F.-Mirabelli D.-Padoan M.-Ugolini D.-Botta M.-  
Bonassi S.-Magnani C.-Dianzani I.  
Pooled analysis of NAT2 genotypes as risk factors for asbestos-related malignant mesothelioma.  
*IJHEH*, in press

Fenech M.-Holland N.-Knasmueller S.-Burgaz S.-Bonassi S.  
Report on the HUMN Project workshop on the Buccal Micronucleus Assay – Antalya Turkey 2007.  
*Mutagenesis*, in press

Fucic A.-Merlo D.F.-Ceppi M.-Lucas J.N.  
Spontaneous abortions in female populations occupationally exposed to ionizing radiation.  
*Int. Arch. Occup. Environ. Health*, in press

Rossi A.M.-Hansteen I.L.-Skjelbred C.F.-Ballardin M.-Maggini V.-Murgia E.-Tomei A.-Viarengo P.-Knudsen L.E.-Barale  
R.-Norppa H.-Bonassi S.  
Association between Chromosomal Aberrations and Cancer Risk is not Affected by Genetic Polymorphisms in *GSTM1*  
and *GSTT1*.  
*Env. Health Perspect.*, in press