

Prevenzione e protezione da agenti cancerogeni e mutageni di *Oliviero Gessaroli e Alessandro Alessandrini*

Introduzione

L'interesse per le sostanze cancerogene è cresciuto negli anni al crescere del numero di tumori nella popolazione generale; si è stimato infatti che nei paesi industrializzati il 30-40% della popolazione generale si ammala di cancro, che nel 20% dei casi di morte è la principale causa: il 6% delle morti per neoplasia maligna si verifica prima dei 45 anni ed il 60% dopo i 65 anni di età.

I cancerogeni riconosciuti possono contribuire:

- all'incremento globale del tasso di tumori normalmente diffusi nella popolazione generale, quali tumori polmonari o dell'apparato digerente;
- alla comparsa di tali neoplasie in fasce di età più giovani rispetto alle stime globali sulla popolazione, in seguito ad un effetto di riduzione da parte del cancerogeno del tempo di latenza;
- all'incremento dell'incidenza di tumori rari o inusuali nella popolazione considerata, come per l'angiosarcoma epatico, il mesotelioma pleurico o peritoneale, l'adenocarcinoma delle fosse nasali;
- all'incremento di tumori multipli in singoli organismi.

Recenti indagini di vari autori e della stessa Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che circa il 70-90% dei tumori umani è determinato da fattori ambientali. In alcuni di questi studi è stato possibile identificare il ruolo o le implicazioni di specifici fattori ambientali nello sviluppo di tumori in particolari organi.

Per esempio numerose analisi epidemiologiche retrospettive hanno dimostrato in modo certo che l'incidenza dei tumori polmonari può essere correlata positivamente con il fumo delle sigarette. Altri studi mettono in correlazione la frequenza dei tumori polmonari e il livello di inquinamento dell'aria particolarmente nelle zone urbane o industrializzate, oppure l'effetto sinergico del fumo delle sigare-

rette e dell'esposizione occupazionale alle fibre di asbesto. L'approfondimento delle indagini epidemiologiche su particolari incidenze di tumori umani ha permesso di evidenziare altre interessanti correlazioni quali i cancri al pancreas e i linfomi dei lavoratori dell'industria chimica organica, e, recentemente, gli angiosarcomi epatici dei lavoratori impiegati nelle fasi di polimerizzazione relative alla produzione di cloruro di polivinile (PVC), una delle sostanze plastiche più impiegate attualmente.

I tumori che si sviluppano in un soggetto in sede lavorativa sono detti tumori professionali: sulla base di stime piuttosto attendibili, i casi di tumori attesi tra i lavoratori italiani assicurati dall'INAIL potrebbero oscillare da un minimo di 1000 fino ad un massimo di 10000-20000 all'anno, ma i casi riconosciuti in sede medico-assicurativa sono non più di poche decine l'anno e questa evidente discrepanza è da attribuire al fatto che

per lo più si tratta di patologie ad eziologia multifattoriale, in cui non sempre esiste una adeguata caratterizzazione di un cancerogeno come agente eziologico. Le difficoltà in sede di diagnosi eziologica più rilevanti possono essere le seguenti:

- dal primo momento che un soggetto si espone al cancerogeno sul luogo del lavoro alla comparsa del tumore possono trascorrere anni, a volte decenni (tempo di latenza), per cui è molto difficile ricostruire con certezza il tipo ed il grado di esposizione e quindi la relazione causa-effetto tra l'esposizione professionale ed il cancro;
- va sempre considerata la possibilità di altre esposizioni ad agenti cancerogeni, nell'ambiente di vita, al di là di quelle professionali, ed il rispettivo ruolo nel determinare un tumore;
- i tumori professionali non sono distinguibili dai tumori che spontaneamente si riscontrano nella popolazione generale, salvo casi particolari ben riconosciuti ma molto rari.

Si dice cancerogeno qualsiasi agente fisico, chimico o biologico capace di provocare un aumento del numero dei tumori che insorgono in coloro che vi sono esposti, nel corso di tale relazione però si prenderanno in esame solo gli agenti cancerogeni e mutageni di natura chimica.

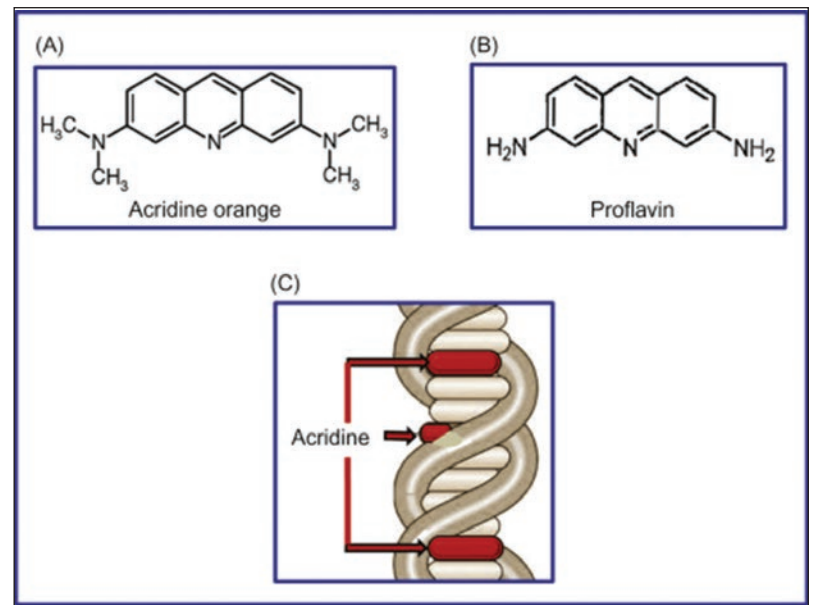
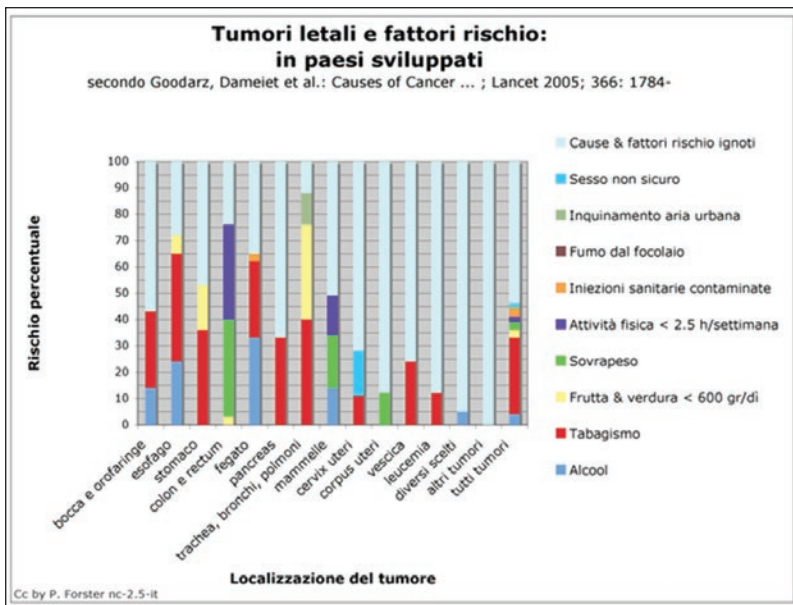
Cancerogenesi e Mutagenesi

La ricerca oncologica sperimentale in questi ultimi tempi si è andata sempre più sviluppando nel campo della biologia molecolare per poter giungere alla comprensione dei processi molecolari che stanno alla base del fenomeno relativo alla trasformazione di una cellula normale in una maligna con la possibilità di dare origine ad un cancro. Grazie a queste ricerche si è potuto appurare che il bersaglio cellulare principale delle sostanze cancerogene è rappresentato dalle macromolecole ed in particolare dal DNA, in cui è memorizzata l'informazione genica necessaria al funzionamento delle cellule e alla loro struttura. Inoltre si è pervenuti alla conclusione che quasi tutti gli agenti cancerogeni sono in grado di provocare modificazioni stabili del DNA.

Gli agenti cancerogeni possono dunque essere dei potenziali agenti mutageni avendo la capacità di determinare alterazioni permanenti nel materiale genetico degli organismi viventi. La popolazione umana non è quindi esposta solamente al rischio di una maggiore incidenza di alterazioni a livello somatico (cancro), ma anche ad un sensibile rischio di incremento delle malattie di natura genetica per le future generazioni. Le differenze tra agente cancerogeno e mutageno, così come tra il processo di mutagenesi e di cancerogenesi sono piuttosto sfumate. In particolare il termine mutagenesi si riferisce all'induzione di cambiamenti permanenti trasmissibili nella struttura del materiale genetico di cellule o organismi, a livello somatico o germinale. Gli agenti mutage-



H340
H350



ni possono essere germinali o somatici, i primi sono coinvolti nella eziologia di difetti generici ereditabili mentre ai secondi è attribuibile un possibile coinvolgimento nella trasformazione neoplastica. I cancerogeni a loro volta possono essere genotossici o epigenetici. I cancerogeni genotossici sono capaci di interagire con il genoma cellulare, sia della linea germinale che somatica; per essi il meccanismo d'azione più plausibile è quello stocastico per cui non esiste una dose soglia al di sotto della quale non si manifestino gli effetti specifici. I cancerogeni epigenetici sono sostanze che agiscono a certe dosi critiche, per cui quindi è definibile una soglia, ma non sul genoma, in rapporto ad esposizioni prolungate; in questa classe si riconoscono i promotori, i citotossici, i modificatori ormonali, gli immunosoppressori, i materiali solidi.

Quando un cancerogeno chimico viene a contatto con l'organismo ed è assorbito può accadere che sfugga completamente alle difese ed ai meccanismi di controllo, arrivando direttamente al proprio bersaglio: le cellule che vengono a contatto con un cancerogeno subiscono delle alterazioni e divengono trasformate, per cui dividendosi ripetutamente portano alla formazione di una massa tumorale, che, a distanza di tempo dal primo contatto, diventa visibile all'attenzione del soggetto e del medico. L'organismo può difendersi in vari modi:

- eliminando subito la sostanza non appena questa vi penetra;
- modificandone la struttura in modo da inattivarla, eliminandola poi per le normali vie di escrezione;
- riparando il danno che il cancerogeno ha causato nella cellula prima di trasformarla;
- bloccando la crescita delle cellule già trasformate e uccidendole con appositi dispositivi cellulari.

Tuttavia i meccanismi di difesa non sono attivi ad oltranza, ed inoltre pos-

sono essere influenzati dall'azione di altre sostanze chimiche introdotte nell'organismo con l'alimentazione o con i farmaci, per cui se non c'è controllo, dalla prima cellula trasformata si può arrivare al tumore vero e proprio. Più in particolare possiamo dividere gli agenti cancerogeni genotossici iniziatori in due grandi categorie: i cancerogeni diretti, rappresentati da quelle molecole che per la loro struttura chimica posseggono caratteristiche di reattività verso il DNA, e i precancerogeni, cioè tutte quelle molecole che possono esplicare le loro interazioni col DNA solo dopo aver subito delle trasformazioni chimiche, il più delle volte realizzate da meccanismi metabolici normalmente presenti nelle cellule. Tali conversioni metaboliche vengono realizzate prevalentemente nel fegato dei mammiferi con lo scopo di rendere le molecole dei precancerogeni più idrosolubili e quindi più facilmente eliminabili dai sistemi emuntori dell'organismo. Le reazioni implicate sono catalizzate da enzimi e in particolare da ossidasi a funzione mista che determinano l'ossidazione dei composti da eliminare. L'enzima che catalizza gran parte di queste reazioni è il citocromo P-450 presente in abbondanza nelle cellule epatiche dei mammiferi. Diverse sostanze possono poi agire da induttori nei confronti dei livelli di questo enzima aumentando così il rischio rappresentato dai precancerogeni; tra questi induttori ricordiamo i barbiturici e i difenili policlorurati (PCB) ormai ubiquitari sul nostro pianeta. I cancerogeni diretti in modo spontaneo e i precancerogeni in modo catalizzato dagli enzimi, si trasformano in molecole che posseggono tutte una caratteristica comune: un nucleo elettrofilo capace di legarsi con i centri nucleofili presenti nel DNA.

Esistono poi agenti intercalanti che producono modificazioni nella struttura del DNA introducendosi nella doppia elica; posseggono questa ca-

atteristica alcune classi di composti come i coloranti aromatici come le acridine e i loro derivati.

Diverse possono essere le modalità di interazione cancerogeno-DNA. Per esempio il DNA alterato può andare incontro a processi di riparazione del danno indotto dal cancerogeno. Questi processi consistono nella azione coordinata di vari enzimi che tendono ad eliminare il segmento di DNA danneggiato e a ripristinare la situazione chimica iniziale. Un tipo particolare di riparazione, la riparazione per excisione, è ormai riconosciuto operare in tutti gli organismi viventi, uomo compreso. Quando però questo sistema non può più operare sia perché saturato da un grande numero di lesioni indotte, sia perché manca per motivi genetici, vengono impiegati altri sistemi di riparazione, che possono agire con minor precisione introducendo un gran numero di mutazioni. I processi evolutivi degli organismi hanno mantenuto dei meccanismi di riparazione eccezionali con lo scopo di tenere in vita le cellule ad ogni costo, anche se questo costo è rappresentato da un nocivo accumulo di nuove mutazioni. È ormai chiara la correlazione tra induzione di tumori e mancata o diminuita capacità riparativa dei danni provocati sul DNA da parte degli agenti cancerogeni.

Ne deriva anche che ogni agente capace di stimolare una riparazione del DNA (sintesi di DNA non programmata) è da considerarsi come potenzialmente oncogeno: la molecola dell'agente cancerogeno o le alterazioni da essa prodotte possono persistere sul DNA e stimolare riparazioni non efficienti. Le mutazioni che ne conseguono sono ritenute una delle cause principali della trasformazione di una cellula normale in una tumorale. Se le alterazioni del DNA non vengono comunque riparate possono determinare lesioni strutturali a carico dei cromosomi stessi. Alcuni cancerogeni possono, infine, avere una

specificità affinità per le fibre del fuso mitotico e determinare anomalie nella distribuzione dei cromosomi nelle cellule figlie durante la divisione cellulare (poliploidie e aneuploidie). Le sostanze cancerogene, dopo la conversione metabolica, non sempre necessaria, producono alterazioni nella struttura del DNA alle quali possono seguire processi diversi che possono dar luogo a diversi tipi di mutazioni: geniche, cromosomiche e genomiche e, dal punto di vista somatico, a una cellula cancerosa. Il successivo sviluppo di un tumore è però condizionato da una serie di altri fattori quali stimoli ormonali, insufficiente sorveglianza immunitaria, età, stati infiammatori, ecc.. Il meccanismo di cancerogenesi più comunemente accettato è il modello multistage (processo a tappe multiple o multifascio) attraverso il quale si induce, con lunga latenza (anche i 2/3 di aspettativa di vita) e una successione di modificazioni a bassa probabilità di realizzazione, una neoplasia maligna. Secondo tale modello la genesi della neoplasia partirebbe dalla mutazione genetica della cellula (iniziazione), che subisce la trasformazione in cellula tumorale. La cellula "iniziata" riproducendosi dà origine ad una lesione preneoplastica (promozione), che a sua volta può evolvere in un tumore maligno (conversione). In seguito, attraverso la cosiddetta fase di progressione, il tumore si sviluppa ulteriormente diventando clinicamente evidente e producendo metastasi a distanza.

Più in dettaglio il processo cancerogenetico, riconosciuto così come multifattoriale, si articola nelle seguenti fasi:

Iniziazione: in questa fase agisce esclusivamente l'agente genotossico, che deve confrontarsi tuttavia con la capacità di difesa e di riparazione della cellula colpita, che come abbiamo visto in molti casi è in grado di limitare gli effetti della mutazione o di an-

nullarli in virtù della attivazione di particolari enzimi. L'agente genotossico interagendo con il DNA delle cellule somatiche bersaglio può provocare danni irreversibili:

diversi tipi di mutazioni geniche ereditabili e anomalie cromosomiche, in grado di dare origine al processo di cancerogenesi. La fase d'iniziazione è rapida, irreversibile e stocastica (probabilistica).

Promozione: corrisponde alla fase di proliferazione cellulare che, come già detto, contribuisce a fissare la mutazione nel genoma cellulare; risultano coinvolti sia agenti genotossici che epigenetici; la fase di promozione, che nei primi stadi risulta reversibile, richiede un periodo di tempo più lungo dell'iniziazione e coinvolge meccanismi anche epigenetici, attraverso i quali gli agenti cancerogeni che non reagiscono direttamente con il DNA cellulare inducono lo sviluppo di una lesione preneoplastica a partire da cellule iniziate. La fase di promozione è lenta, parzialmente reversibile e necessita inoltre di esposizioni ripetute oltre una certa soglia di concentrazione e di notevoli stimoli proliferativi che determinano espansione clonale ma non di danni al DNA (effetti mutageni o genotossici).

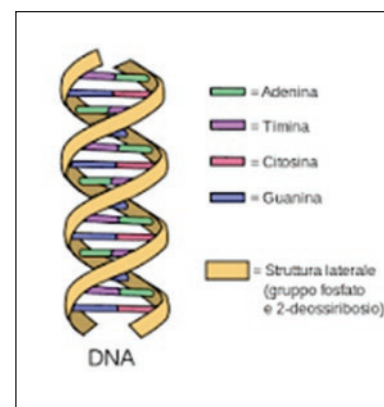
Progressione: in questa fase le cellule selezionate in senso neoplastico mostrano la capacità di invadere i tessuti vicini e di metastatizzare in quelli più distanti. La fase di progressione porta all'espansione del clone di cellule cosiddette "iniziate" e quindi alla comparsa della malattia neoplastica. Nella fase di progressione le lesioni iperplastiche e preneoplastiche diventano neoplastiche, dapprima con caratteristiche di benignità, poi invasive e metastatiche con le caratteristiche della malignità. Il modello multifattoriale con la sua iniziazione, promozione e progressione, coinvolge sia il meccanismo genotossico che quello epigenetico.

Per gli agenti cancerogeni genotossici

la comunità scientifica non ammette l'esistenza di una dose al di sotto della quale si può essere certi che un'esposizione anche minima non provochi un danno al DNA. Per gli altri agenti cancerogeni epigenetici o promotori (es. benzo(a)pirene) viene invece accettata in via teorica l'esistenza di un valore limite, perché, come riferito in precedenza, la fase di promozione necessita di esposizioni ripetute oltre una certa soglia di concentrazione. A questo punto un problema scientifico contingente è quello di accettare o no l'esistenza di un valore soglia (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) e di conseguenza definire dei valori limite d'esposizione per avere la possibilità di valutare concretamente il rischio cancerogeno. Il NOAEL, che rappresenta la stima di quella dose a cui i lavoratori possono rimanere esposti per tutta la vita lavorativa (40 anni) senza che si osservino effetti avversi sulla salute degli esposti è in realtà ottenuta da studi su modelli animali esposti a dosi crescenti, da studi sul meccanismo di azione del tossico e da studi epidemiologici adeguati.

Bisogna però considerare che non sempre è possibile ottenere una netta distinzione fra agente oncogeno genotossico ed epigenetico, in quanto alcuni agenti hanno dimostrato di agire in più stadi del meccanismo di cancerogenesi ed altri si sono rivelati cancerogeni completi, cioè capaci di provocare sia la trasformazione cellulare (iniziazione) che la successiva fase di promozione.

In un'ottica di prevenzione primaria del rischio cancerogeno è chiaramente più opportuno non distinguere gli agenti cancerogeni in epigenetici o in genotossici sulla base dell'ipotetico meccanismo d'azione, ma considerare che la relazione tra i livelli di esposizione e la probabilità di sviluppo di tumori sia di tipo lineare e che il rischio zero vi sia solo in assenza di esposizione.



Oliviero Gessaroli, laureato in Scienze Geologiche presso l'Università degli Studi di Urbino Carlo Bo, si occupa di rilevamento topografico-fotogrammetrico e geologico-tecnico, applicati alle discipline archeologiche. Dal 2010 è responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione dell'Università degli Studi di Urbino Carlo Bo.

Alessandro Alessandrini, ingegnere chimico, attualmente docente presso ITIS di Urbino, consulente ambientale e sulla sicurezza nei luoghi di Lavoro presso Università degli Studi di Urbino Carlo Bo.