

CANCEROGENESI CHIMICA

CLASSIFICAZIONE DEI CANCEROGENI IN RELAZIONE ALLA LORO AZIONE SU UNA O PIU' STADI DELLA CANCEROGENESI

*Agenti inizianti (cancerogeni incompleti):
sostanze capaci solo di iniziare la cellula.*

*Agenti promoventi: sostanze capaci di causare
l'espansione dei cloni cellulari iniziati.*

*Agenti "progressor": sostanze capaci di
convertire una cellula iniziata o una cellula nello
stadio di promozione a una cellula potenzialmente
maligna. Agiscono soltanto per effettuare la*

CANCEROGENESI CHIMICA

CLASSIFICAZIONE DEI CANCEROGENI IN RELAZIONE ALLA LORO AZIONE SU UNA O PIU' STADI DELLA CANCEROGENESI

*transizione di una cellula dallo stadio di promozione
a quello di progressione.*

*Cancerogeni completi: sostanze con la
capacità di indurre il cancro da cellule normali,
generalmente con proprietà di iniziatori, promotori e
di “progressor”.*

- **Cancerogeni classificati in base alla loro potenza:**
- a - cancerogeni potenti
 - alta incidenza di neoplasie con basse dosi in gruppi ridotti di animali
- b - Cancerogeni deboli
 - evidenziabili solo con alte dosi in elevato numero di animali
- **Cancerogeni classificati in base tipo informazioni disponibili:**
- a] Cancerogeni riconosciuti.
- b] Cancerogeni sospetti
- c] Cancerogeni potenziali
- **Cancerogeni classificati in base al meccanismo di azione::**
- a] Cancerogeni genotossici
- b] Cancerogeni epigenetici non genotossici

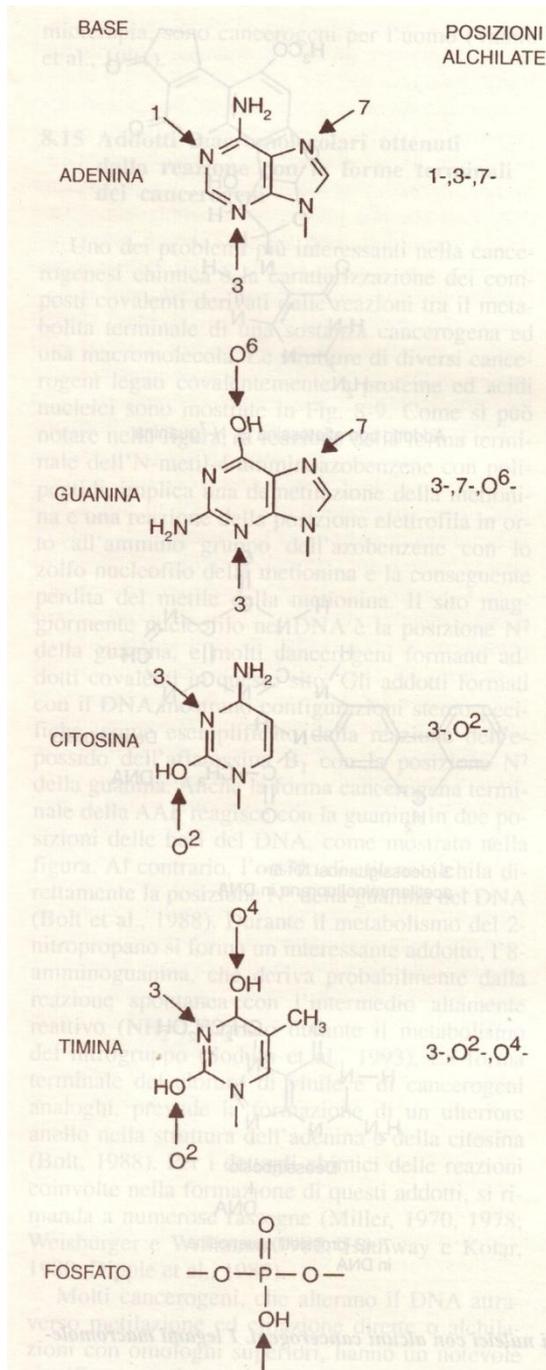
- Cancerogenesi chimica processo a più stadi.
- Dopo interazione fra cancerogeno genotossico e DNA la cellula può:
 - - Morire
 - - Ritornare una cellula normale mediante una riparazione del DNA
 - - Andare incontro a replicazione (iniziata diventa irreversibile)
- Le cellule iniziate:
 - ∅ silenti: per influenza in senso soppressivo da circostanti cellule normali)
 - ∅ proliferazione: per diminuita influenza soppressiva causata da es.:
 - - rimozione cellulare (tipo epatectomia parziale)
 - - distruzione di cellule (da composti chimici citotossici, virus, radiazioni)
 - - fattori di accrescimento (ormoni)
- **Cancerogeni epigenetici aumentano incidenza di tumori:**
- -promuovendo replicazione cellule già iniziate da cancerogeni genotossici [Promotori]
- -incrementando quota disponibile di cancerogeni genotossici e/o dei loro metaboliti nel sito di azione [cocancerogeni]

• **C A N C E R O G E N I G E N O T O S S I C I**

- Provocano tumori per danno al DNA attraverso formazione legame covalente.
- A] **Cancerogeni ad azione diretta o cancerogeni ultimi o primari**
 - elettrofili e possono legarsi al DNA e ad altre macromolecole
 -
- B] **Precancerogeni o Procancerogeni**
 - necessaria conversione (bioattivazione) per divenire cancerogeni ultimi
 - direttamente o attraverso uno stadio intermedio [cancerogeni prossimi o indiretti]
- Cancerogeni genotossici possono essere:
 - a - iniziatori puri (es. trans-4-acetil-aminostilbene)
 - b - cancerogeni completi (es. 2-acetil-amino-fluorene)

- 1] **Agenti diretti o primari [organici]**
- indipendenti da attivazione; di per se stessi reattivi elettrofili capaci di reagire con bersagli nucleofili, compreso DNA bersagli: Guanina in N7 e O8 - adenina in N3
- a] **Aloeteri ed altri composti alogenati**
- Legame Carbonio-alogeno
- Alchilanti e cancerogeni estremamente potenti.
- *bis(clorometil)etere* → cancro del tratto respiratorio superiore nell'uomo
- b] **Alchilimine - Nitrosamidi - nitrosouree**
- N-metilnitrosourea, N-metilnitrouretano e N-metil-N'-nitro-N-nitroso-guanidina (decomposizione idrolitica danno ione etilenimonio).
- *Streptozocina* (metilnitrosourea sostituita) antibiotico da *Streptomyces acromogenes* → carcinomi pancreatici; cancerogeno in varie specie.
- Derivati etileniminici citostatici: *thiotepa* (trietilenetiofosforamide) → tumori
- c] **Epossidi e lattoni**
- d] **Esteri dell'acido solforico**
- Dimetil solfato reagente chimico con potente attività alchilante.
- Mutageni e cancerogeni nei roditori **Segnalati casi di tumori in persone**
- 1,4-butanediolo dimetansolfonato o *Busulfan* (Myleran) usato in leucemie croniche - cancerogeno

CANCEROGENESI PER ALCHILAZIONE DIRETTA DEL DNA



PERCENTUALE DI ALCHILAZIONE TOTALE DA

	DIMETILNITROSAM- MINE, N-METIL-N NITROSOUREA, o 1,2-DIMETIL- IDRAZINA	DIETIL- NITROSAMMI- NA o N-ETIL-N- NITROSOUREA
1-Alchiladenina	0,7	0,3
3-Alchiladenina	8,0	4,0
7-Alchiladenina	1,5	0,4
3-Alchilguanina	0,8	0,6
7-Alchilguanina	68,0	12,0
O ⁶ -Alchilguanina	7,5	8,0
3-Alchilcitosina	0,5	0,2
O ² -Alchilcitosina	0,1	3,0
3-Alchiltimina	0,3	0,8
O ² -Alchiltimina	0,1	7,0
O ⁴ -Alchiltimina	0,1-0,7	1-4
Alchilfosfati	12,0	53,0

• 2] Agenti genotossici primari (inorganici)

• a] Composti inorganici radioattivi

- uranio, radio e gas radon → carcinogenicità attribuibile a radioattività.
- **Uranio, radio e radon → cancro polmonare nei minatori**
- Radon nelle abitazioni
- **Elementi radioattivi o loro composti → concentrazione in organi o tessuti → rischio di cancro (iodio e stronzio)**

• b] Metalli e ioni metallici

- Titanio, nickel, cromo, cobalto, piombo, manganese, berillio
- cancerogeni (soprattutto titanio e nickel)
- **tumori nel punto di applicazione (sarcomi nei ratti dopo iniezione s.c.)**

• c] Complessi di coordinazione del platino(II)

- **cis-diclorodiamminoplatino usato nella terapia antitumorale.**
- mutageni che agiscono sul sistema Salmonella typhimurium di Ames
- potenti cancerogeni come risulta da diversi test:
 - ✓ **induzione di tumori polmonari nel topo**
 - ✓ **iniziazione di tumori cutanei quando applicati alla cute di topo e seguiti dalla promozione con esteri di forbolo**
 - ✓ **induzione di sarcomi dopo iniezione sottocutanea.**

- **3] Agenti genotossici secondari [procancerogeni]**
- Necessaria attivazione metabolica
- Maggior parte dei cancerogeni chimici
- Non causano cancro nel sito di applicazione (ad eccezione idrocarburi policiclici aromatici)
- Cancerogeni per tessuti distanti dove avviene attivazione
- **a] Idrocarburi aromatici policiclici**
- costituiti da diversi anelli aromatici legati fra loro
- presenti in prodotti ambientali
- coinvolti nel cancro polmonare (fumatori o lavoratori con catrame)
- **Roditori sensibili a 3-metilcolantrene e 7,12-dimetilbenzantracene :**
- Applicazione cutanea → carcinomi Iniezione s.c. → sarcomi
- Studi struttura-attività cancerogena nel topo
- Scheletro benz[a]antracenicico angolare. Antracene non cancerogeno, ben[a]antracene debole cancerogenicità.
- Aggiunta altro anello benzenico in posizioni selezionate
- potente cancerogenicità (dibenz[a,]antracene, benzo[a]pirene)
- Introduzione gruppi metilici su carboni specifici dell'anello
- aumento cancerogenicità (7,12-dimetilbenz[a] antracene (DMBA))

- b] **Amine aromatiche monocicliche**
- Prototipo anilina a lungo considerata non cancerogena ma
- in saggio a lungo termine con alto dosaggio → sarcomi (milza)
- N-acetilderivato, acetanilide, non sembra cancerogeno
- derivato p-idrossi dell'acetanilide (*paracetamolo*) non cancerogeno
- *Fenacetina* (4-etossiacetanilide) → tumori renali nel ratto
- Nell'uomo abuso di fenacetina → tumori vescica e pelvi renale.
- c] **Amine aromatiche eterocicliche**
- Pirolisi di singoli aminoacidi → amine aromatiche eterocicliche (HAA)
- tumori epatici, intestino tenue e crasso, vescica nel ratto maschio
- - tumori mammari nelle femmine.
- d] **Nitrosamine specifiche del tabacco**
- Nitrosamine cancerogene derivano dalla nicotina e presenti nel fumo
- *Nitrosamine tumori a cavità orale e nasale, polmoni, esofago, pancreas nel ratto.*
- Soggetti fumatori ed eccesso alcool → rischio tumori bocca ed esofago

Sono stati identificati almeno 28 composti cancerogeni nel tabacco da masticare. I più dannosi sono le **nitrosammine**, una famiglia di composti presenti in minima quantità anche in alcuni alimenti e riconosciuti come cancerogeni. Come il tabacco contenuto nelle sigarette, anche in quello da masticare sono inoltre presenti **polonio 210** e **idrocarburi policiclici aromatici**. (www.fondazioneveronesi.it)

- e] **Nitrosamine**
- Struttura base $R,R'-N-N=O$
- Tutte cancerogene ma diversi organi bersaglio
- Dimetil-nitrosamina e dietil-nitrosamina → tumori epatici (ratti)
- Dibutil-nitrosamina → tumori alla vescica
- Nitrosamine asimmetriche → tumori all'esofago
- Formazione da ingestione nitriti e amina secondaria [Nitrosazione]
- Nitrosamine largamente presenti in:
 - a) macro-ambiente:
 - - conterie - tappezzerie auto nuove - cosmetici
 - - cibi (nitriti impiegati come conservanti)
 - - bevande: birra e whisky
 - - fumo delle sigarette: N-nitroso-morfolina ed N-nitroso-nicotina
 - b) micro-ambiente:
 - - origine endogena (tratto gastro-intestinale)
 - - formazione nell'intestino di nitrati da proteine o presenti nei vegetali
 - - dopo assorbimento, secreti con la saliva
 - - cavo orale: riduzione a nitriti e trasporto a livello gastro-enterico
 - - intestino crasso: processo di nitrosazione
 - -stomaco normalmente meno interessato
 - -Nitrati in acqua potabile

- Amine secondarie diffuse in alimenti e prodotte da processi digestivi
- Reazioni di nitrosazione inibite da neutralizzazione di nitriti con vitamina C, vitamina E e antiossidanti come butil-idrossi-anisolo
- (Carni conservate con nitriti trattate con ascorbato)
- Capacità Vitamina C di neutralizzare nitriti usata in preparazioni farmaceutiche con sostituenti potenzialmente nitrosabili
- f] **Mostarde azotate e cloroetil-nitrosouree**
- *mecloretamina* (terapia morbo di Hodgkin)
- *ciclofosfamide o Endoxan, il Melfalan o Alkeran e Clorambucile o Leukeran.*
- Agenti alchilanti con potenziale cancerogeno.
- **Ciclofosfamide : tumori alla vescica (leucemia) (uomo)**
- Carmustina e Lomustina (cloroetilnitrosouree)
- morbo di Hodgkins, linfomi, mielomi, tumori del cervello primari e metastatici, carcinomi mammari.
- **Sono cancerogeni negli animali.**

- **g] Carbammati**

- Esteri e derivati dell'acido carbammico.
- Composti chimici industriali importanti (pesticidi di uso agricolo).
- *etilcarbammato o uretano etilico* (anestetico)
- Nel topo: tumori polmonari anche dopo una sola dose
- Applicazione cutanea di uretano etilico, seguita da olio di croton: tumori cutanei nel topo
- Cancerogeno in ratti e criceti: tumori epatici e polmonari.
- metilcarbammato e altri omologhi debolmente attivi o inattivi
- (carbammato etilico , deidrogenazione ,carbammato di vinile)
- **Maggior parte dei pesticidi carbammici non cancerogeni**

- **h] Prodotti di muffe**

- Principalmente impiegati come farmaci.
- *Doxorubicina o Adriamicina, Daunorubicina, Daunomicina e dactinomicina o Actinomicina D* cancerogeni.
- Adriamicina e daunomicina : tumori a diversi organi bersaglio anche ghiandole mammarie.
- *Azaserina* : cancro a pancreas e rene nel ratto.

- **i] Micotossine**

- *Aspergillus flavus*: 4 tipi di aflatossine: B1, B2, G1 e G2
- *aflatossina B1* uno dei più potenti cancerogeni conosciuti (fegato) (parti per bilione)

• **CANCEROGENI EPIGENETICI**

- Non interagiscono con DNA
- Promuovono crescita tumori da cancerogeni genotossici.
- Richieste alte dosi ed esposizioni prolungate.
- Si dividono in Cocancerogeni (A) e Promotori (B)

- **A - Cocancerogeni:**

- -accretano effetti di cancerogeni genotossici se somministrati insieme
- -aumentano nell'organismo concentrazione dell'iniziatore per
- 1. incremento nell'assorbimento del cancerogeno attraverso cute o tratto gastro-enterico
- 2. incremento della bioattivazione
- 3. decremento eliminazione dell'iniziatore
- 4. per inibizione degli enzimi deputati a detossificazione
- 5. per deplezione substrati endogeni per reazioni della II Fase, (tipo glutatione)
- - Facilitano probabilmente uptake cellulare dei carcinogeni genotossici
- - Inibiscono velocità o efficienza della riparazione del DNA

- **B - Promotori**

- Es. cancerogenesi con olio di croton (anche cocancerogeno)
- Aumentano effetti iniziatori se assunti dopo questi ultimi per:
- -Stimolazione proliferazione cellulare attraverso effetti citotossici od ormonali
- -Inibizione comunicazioni intercellulari per cui cellule iniziate non più inibite da cellule circostanti normali
- -Immunosoppressione

- **1] Cancerogeni promotori**

- a] *Tetradecanoil forbolo acetato* (TPA)

- Componente naturale olio di Croton o <forbolo miristato acetato>
- Può produrre esso stesso una bassa incidenza di tumori cutanei.
- Inibisce comunicazioni intercellulari

- b] *Fenobarbital*

- Aumenta incidenza tumori epatici nel topo, quasi mai nel ratto
- Non genotossico, aumenta effetti cancerogeni epatici se somministrato dopo di essi.
capace inibire comunicazioni intercellulari in cellule epatiche in coltura
- Studi epidemiologici su uomo non evidenze cancerogenicità

- c] *Saccarina*

- Dolcificante più volte accusato di produrre tumori alla vescica.
- Non metabolizzata - non genotossica
- **Determina alterato metabolismo intestinale delle proteine con maggiore eliminazione urinaria di metaboliti indolici (tumori vescica)**
- Attualmente si ritiene non reale pericolo per uomo.

- d] *Modificatori ormonali*

- Agenti mitogeni naturali (promotori con iniziatori sconosciuti)
- Se dosi fisiologiche. non induzione tumori
- Se dosi anormalmente alte per lungo tempo: tumori (uomo ed animali)
- Alterazione equilibri omeostatici dose dipendente e reversibile purchè sbilanciamenti non tanto protratti da determinare neoplasie stabili ormone-indipendenti.

- - ***Estrogeni***
- estradiolo: cancro in animali e uomo se somministrato cronicamente ad alti livelli
- dietilstilbestrolo: in topi trattati con virus tumore mammario
- già a basse dosi discreta incidenza tumori mammari
- - ***Contraccettivi orali***
- Casi di tumori epatici estremamente rari
- Effetto protettivo contro tumori mammella, ovaie ed endometrio
- - ***Tamoxifen*** (Nolvadex)
- Antiestrogeno, utile nel cancro alla mammella → tumori epatici nei roditori
- - ***Androgeni***
- Testosterone cancerogeno nel topo e nel ratto:
 - - neoplasmi all'utero in topi femmina
 - - adenoma prostatico in ratti maschi
-
- Nell'uomo casi di tumori al fegato in uomini con elevate quantità di androgeni come agenti anabolizzanti o miotrofici.

- ***e] Farmaci immunosoppressori***

- Impossibilità di riconoscere nuovi antigeni su cellule neoplastiche
- Progressione del tumore
- Attività immunodepressiva presente in molti carcinomi genotossici
- -Azatioprina e 6-mercaptopurina : linfomi - leucemie e sarcomi
- -Ciclofosfamide: leucemie
- -Ciclosporina: linfomi (uomo) e leucemie (topo)

- ***f] Agenti citotossici***

- Qualunque sostanza lesiva per le cellule : stimolo per la proliferazione
- Al di sotto della dose soglia citotossica : nessun effetto di promozione
- Tetracloruro di carbonio : necrosi epatica : tumori epatici

CANCEROGENESI CHIMICA

La prima descrizione di induzione di tumori cutanei per applicazione di catrame alla cute risale al 1915 (Giappone).

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE ORGANICHE

*Il primo idrocarburo policiclico aromatico (IPA) di sintesi fu prodotto nel 1930 (**dibenzo[a,h]antracene**, o 1,2,5,6 benzantracene) e si dimostrò un potente cancerogeno cutaneo (topo).*

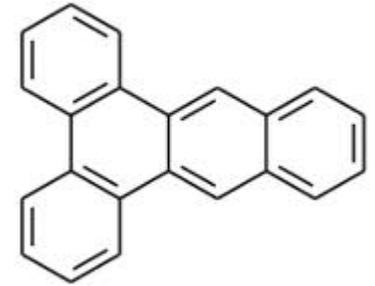
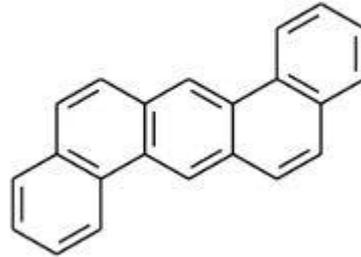
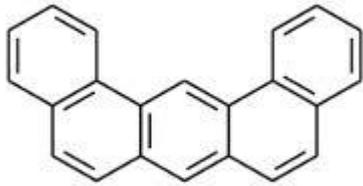
CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE ORGANICHE

Nel 1932 fu isolato dal catrame il *benzo[a]pirene*. La potenza cancerogena degli IPA è variabile. Ad esempio, l'isomero *dibenzo[a,c]antracene* è poco attivo al contrario del *dibenzo[a,h]antracene* (cancerogeno completo).

I più potenti sono il *3-metilcolantrene* e il *7,12-dimetilbenzo[a]antracene*.

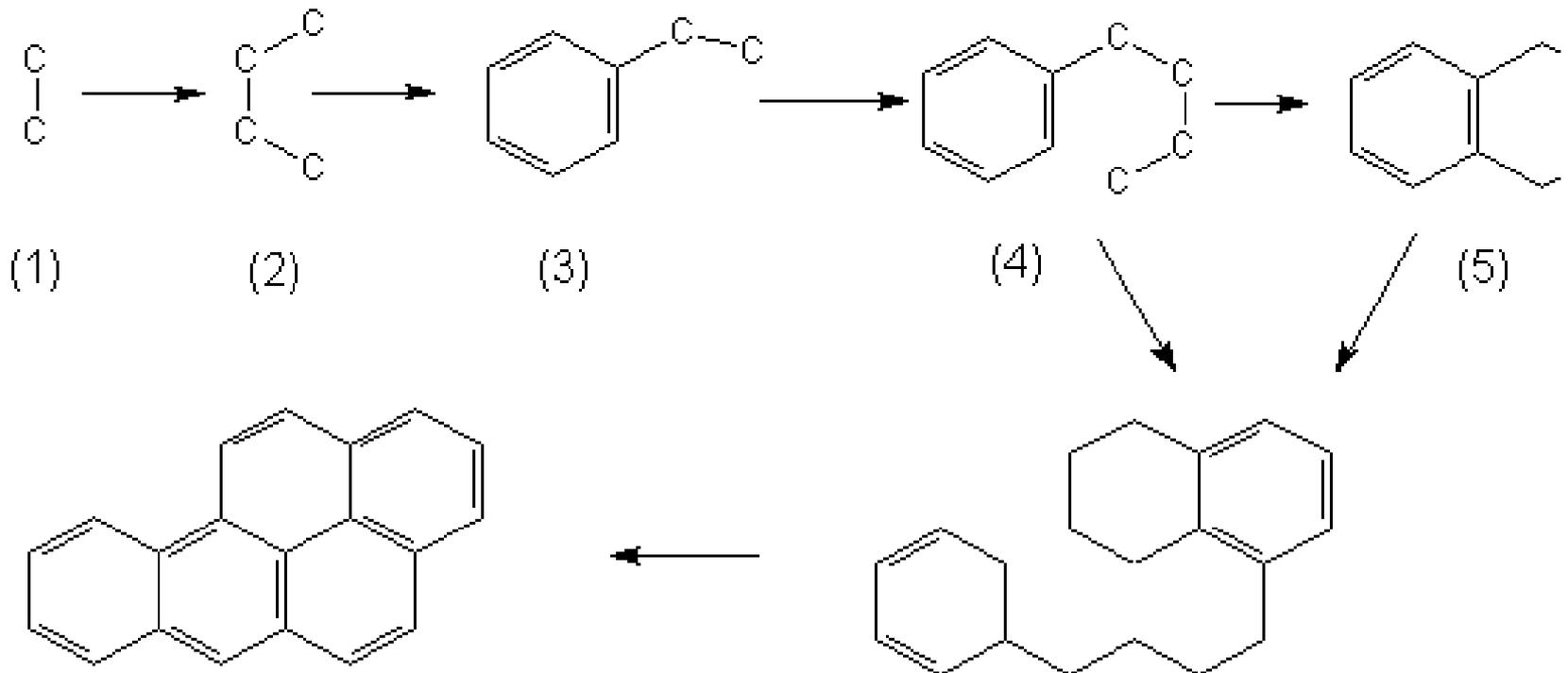
Il *benzo[e]pirene* è inattivo nell'induzione del cancro cutaneo, ma può “*iniziare*” il processo.



dibenzo[a,j]antracene; dibenzo[a,h]antracene; dibenzo[a,c]antracene

Si è visto che il benzopirene e simili idrocarburi si formano in tutte le combustioni incomplete; per esempio nella combustione del gasolio, per cui sono presenti nei gas di scarico degli autoveicoli, ma anche nel riscaldamento dei grassi e perfino nel fumo dell'incenso. In particolare le sostanze catramose che si formano nel fumo delle sigarette contengono benzopirene, fonte dei tumori al polmone che rappresentano la causa di circa un quarto delle morti per cancro.

IPA (idrocarburi policiclici aromatici)



CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE ORGANICHE

*Nel 1935 fu dimostrato che il colorante azoico **o-aminoazotoluene**, somministrato con la dieta, induceva neoplasie epatiche.*

I coloranti azoici, a differenza degli IPA, non agiscono nella sede di contatto, ma in una sede remota, come ad esempio il fegato.

Alcune amine aromatiche sono potenti cancerogeni.

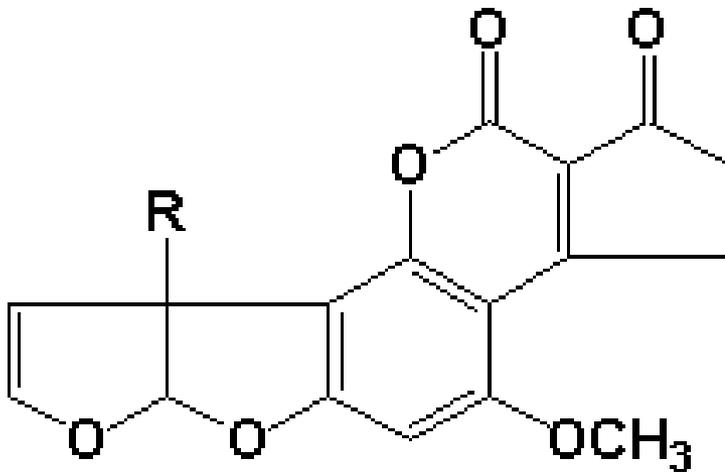
CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE ORGANICHE

La *nitrosamina NNK* [4-(metilnitrosamino-)-1-(3-piridil)-1-butanone] è prodotto dalla nicotina durante la combustione ed è un potente cancerogeno.

Altro potente cancerogeno per il fegato è l'*aflatossina B1*, prodotta da una specie di *Aspergillus flavus* (un fungo). E' uno dei più potenti cancerogeni epatici noti.

AFLATOSSINE (struttura generale)



AT	R
ATB ₁	H
ATM ₁	OH

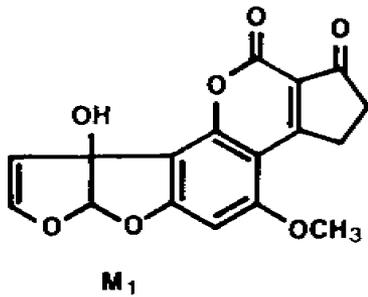
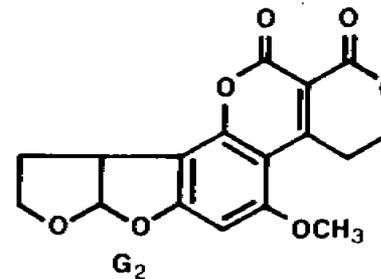
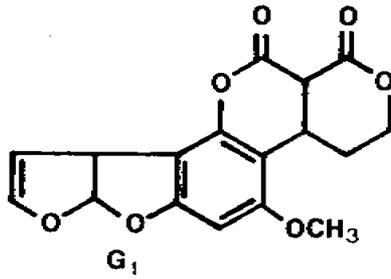
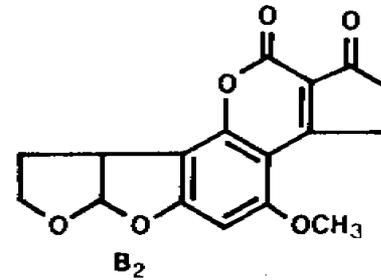
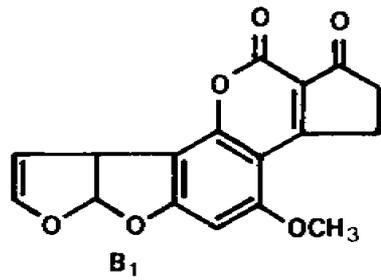
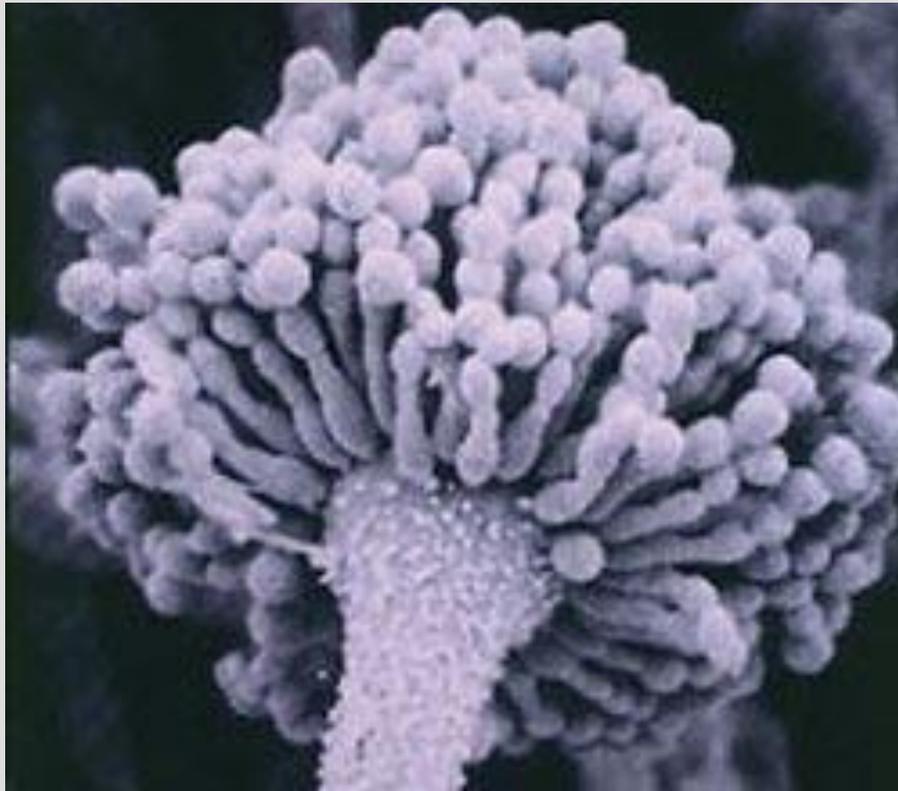


Fig 1: Structure of Aflatoxin B₁ and related aflatoxins.

Aspergillus Flavus



CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE INORGANICHE

Alcuni metalli sono noti come cancerogeni:

As (raffinerie di Cu, pesticidi, impianti chimici, acqua, fumo di sigaretta) è un noto cancerogeno per *polmone, cute, fegato e sangue* (linfomi, leucemie).

Cd (raffinerie di Cd, saldatura) è un sospetto cancerogeno per il *polmone* e la *prostata*.

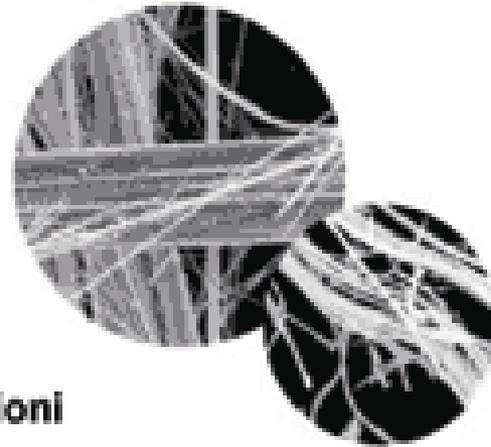
Cr (raffinerie di Cr, cromatura, pigmenti) è un cancerogeno per *polmone* e *tratto digestivo*.

Asbesto cancerogeno (promotore) (non mutageno) (iniziatore?)

1

In caso di lavorazione o danneggiamento di prodotti contenenti amianto vengono rilasciate fibre.

Prodotti danneggiati a base di amianto debolmente agglomerato e prodotti a base di amianto puro rilasciano fibre in seguito a vibrazioni o correnti d'aria.



2

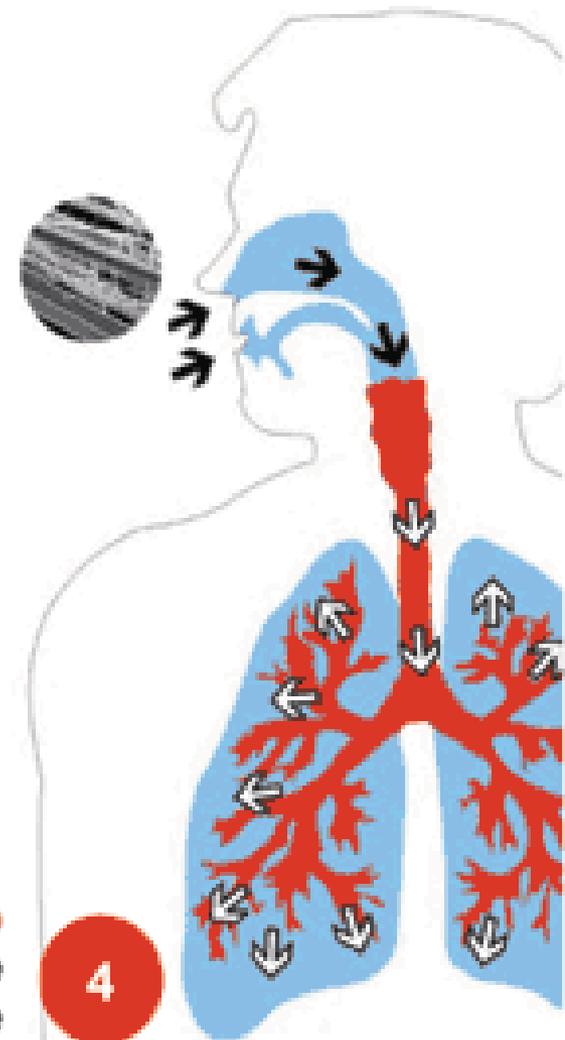
Le fibre di amianto tendono a sfaldarsi longitudinalmente.

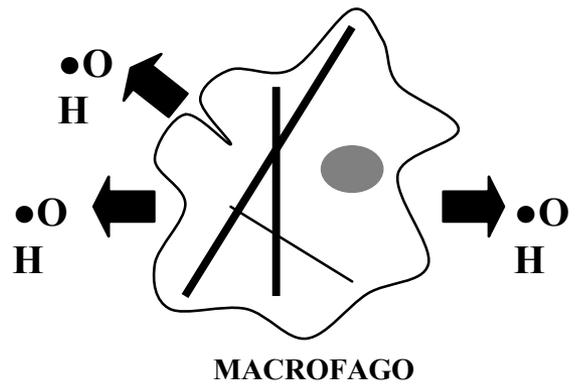
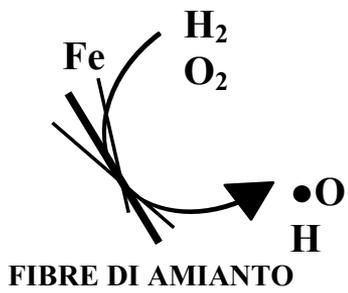
3

Le fibre di amianto penetrano nei polmoni attraverso le vie respiratorie.

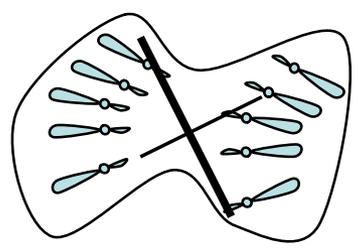
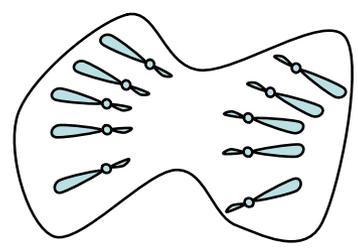
Nei polmoni, le fibre di amianto si degradano molto difficilmente. Possono rimanervi anche inalterate per decenni e penetrare eventualmente nella pleura o nel peritoneo.

4

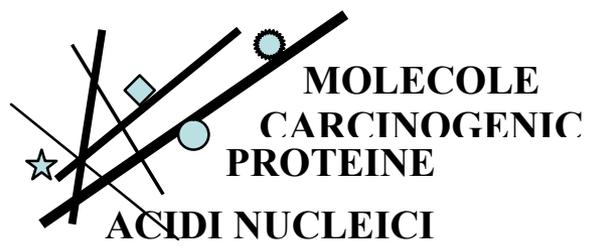
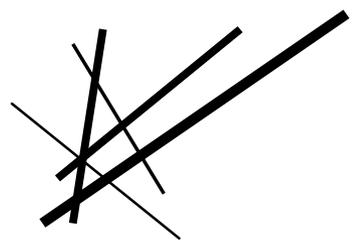




I ipotesi: stress ossidativo



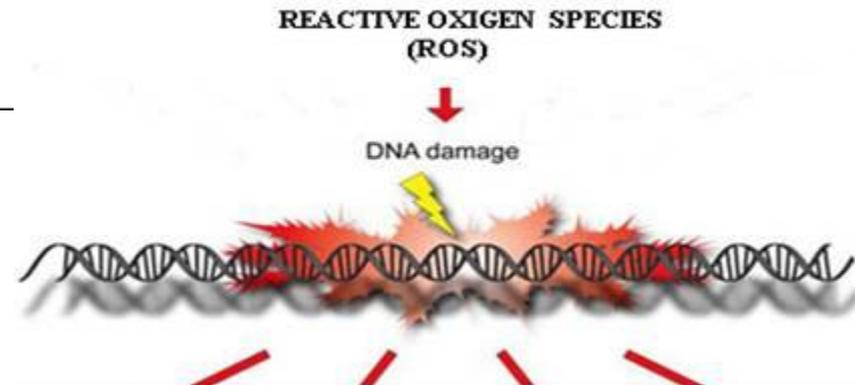
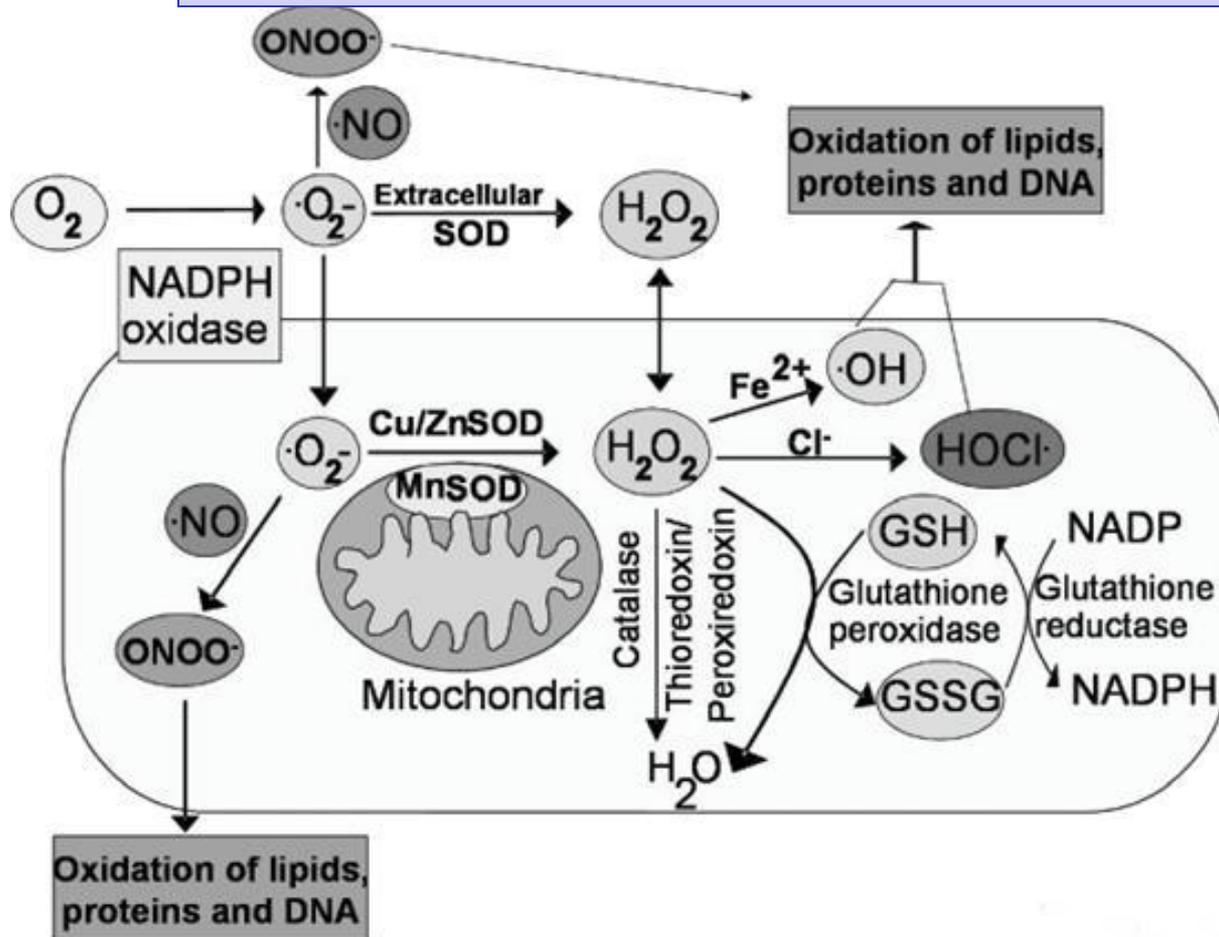
II ipotesi: danno ai cromosomi



III ipotesi: adsorbimento

FIBRE DI AMIANTO

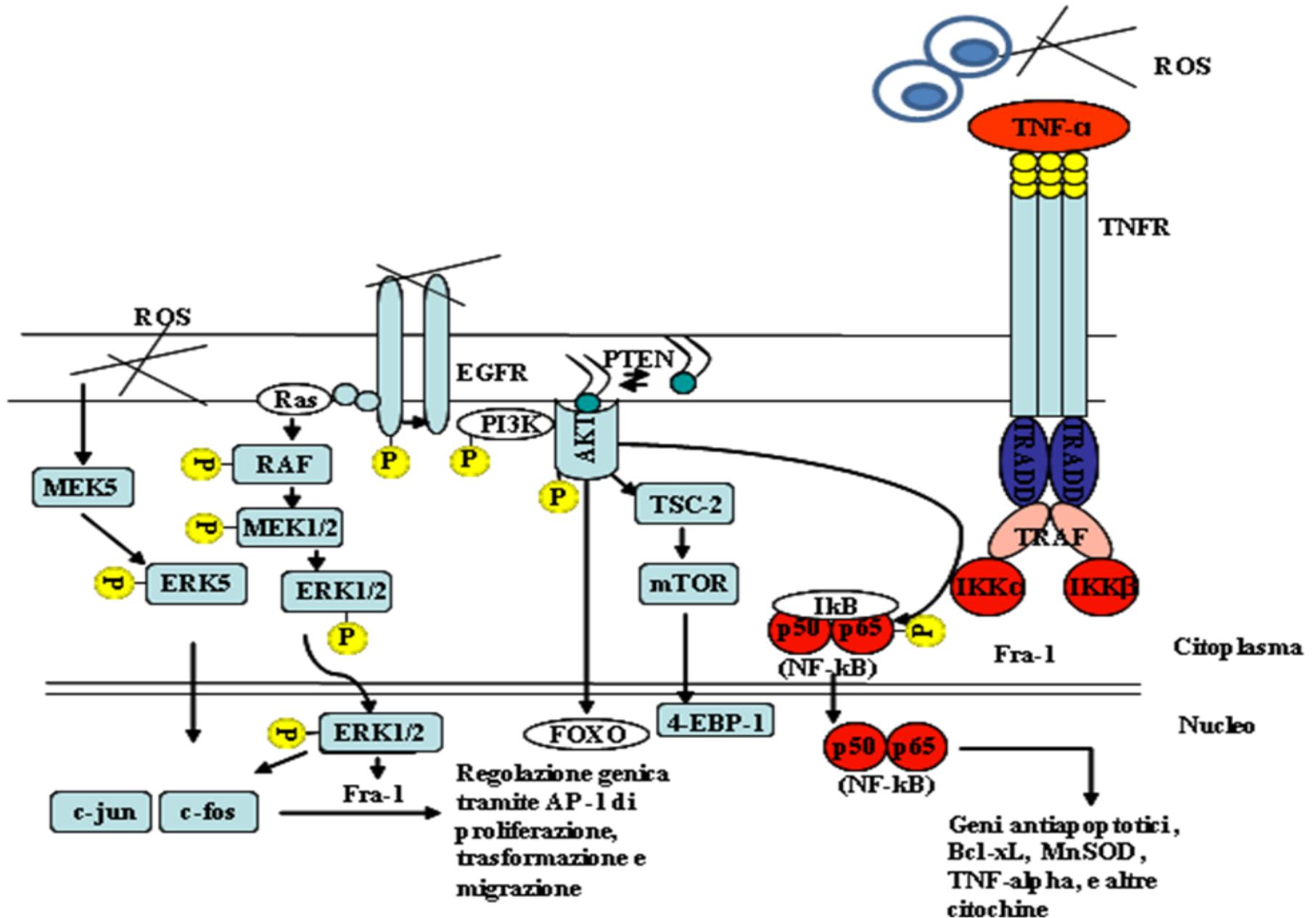
I ipotesi: sinergismo tra le caratteristiche chimico fisiche delle fibre e l'azione prodotta dai fagociti



II ipotesi: è stato ipotizzato che, una volta penetrate nella membrana nucleare, le fibre d'asbesto possono interagire col fuso mitotico, disturbando il processo di divisione cellulare e causando, quindi, aneuploidie o altre forme di anomalie cromosomiche

III ipotesi: la “**teoria dell'adsorbimento**” fa' invece riferimento all'alta affinità della superficie delle fibre di amianto per alcune proteine endogene ed altre molecole come, per esempio, i componenti del fumo di sigaretta. Tale proprietà che, nel caso dell'interazione con proteine endogene, sta alla base della formazione dei corpuscoli dell'amianto, sembra come minimo in parte legata alla presenza di cariche positive o negative sulla superficie delle fibre.

FIBRE D'AMIANTO



CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA SOSTANZE CHIMICHE INORGANICHE

Ni (raffinerie di Ni, galvaniche) è cancerogeno per polmone, nasofaringe, stomaco e rene.

CANCEROGENESI DA PLASTICHE E FIBRE

L'impianto di film plastici o metallici causa sarcoma nella sede di impianto in alcuni roditori (ratti e topi), ma non in altri (cavie).

La natura chimica dell'impianto non è critica.

CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA PLASTICHE E FIBRE

Gli impianti creerebbero le condizioni per attivare le cellule preneoplastiche già esistenti (promotori).

Tumori pleurici da asbesto.

CANCEROGENESI ORMONALE

*CANCEROGENESI DA MISCELE DI
CANCEROGENI*

CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI DA DIETA

assunzione eccessiva di calorie

assunzione eccessiva di alcol

alimenti contaminati con aflatossina B1

Una carenza di gruppi metilati può indurre il cancro del fegato.

ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE A CANCEROGENI CHIMICI

Accertata

AGENTE	INDUSTRIE IN CUI SI SONO RISCONTRATI UN ECCESSO DI TUMORI ED ESPOSIZIONE	SITO PRIMARIO
Para-amminodifenile Amianto	Industria chimica Edilizia, estrazione e lavorazione di amianto, produzione di cemento e materiali per freni	Vescica Pleura, peritoneo, bronchi
Arsenico Agenti alchilanti (Idrocloruro di mecloroetammina e bis[clorometil]etere)	Miniere e fonderie di rame Industria chimica	Pelle, bronchi, fegato Bronchi
Benzene	Industria chimica e della gomma, raffineria di petrolio	Midollo osseo
Benzidina, beta-naftilammina e coloranti da essa derivati	Industrie di vernici e tessili	Vescica
Cromo e cromati	Concerie e industrie di pigmenti	Seno nasale e bronchi
Isopropil alcol	Industria chimica	Tumore ai seni paranasali
Nichel	Raffineria di nichel	Seno nasale, bronchi
Idrocarburi aromatici policiclici da carbone, da catrame, da argilla, da oli minerali e da creosoto	Industria dell'acciaio, produzione di tegole, pulizia dei comignoli	Pelle, scroto, bronchi
Monomero del cloruro vinile	Industria chimica	Fegato
Polvere di legno	Ebanisteria, Carpenteria	Seno nasale

Sospetta

AGENTE	INDUSTRIE	SITI SOSPETTI PER L'UOMO
Acrilonitrile	Industria chimica e plastica	Polmone, colon, prostata
Berillio	Trasformazione del berillio, costruzione di aerei, elettronica, fonderia secondaria	Bronchi
Cadmio	Fonderia, produzione di batterie, saldatura	Bronchi
Ossido di etilene	Ospedali, produzione di sanitari	Midollo osseo
Formaldeide	Produzione tessile, di plastiche e di composti chimici, prodotti sanitari	Seno nasale, bronchi
Fibre minerali sintetiche (per esempio fibre di vetro)	Industrie manifatturiere, isolanti	Bronchi
Acido fenossiacetico	Allevamento, applicazione di erbicidi	Sarcoma dei tessuti molli
Policloro bifenili	Produzione e manutenzione di apparecchi elettrici	Fegato
Pesticidi organoclorurati (per esempio clordano, dieldrin)	Produzione e applicazione di pesticidi, agricoltura	Midollo osseo
Silice	Colata, estrazione, materiale rifrangente	Bronchi

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI

I cancerogeni necessitano generalmente di attivazione metabolica.

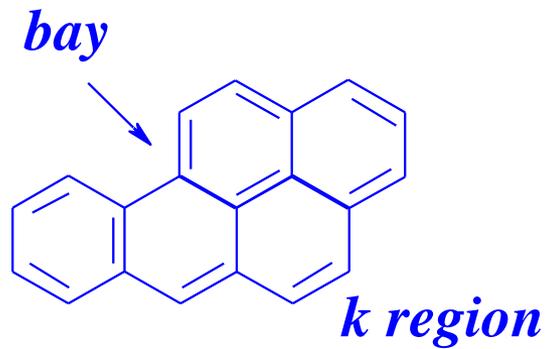
*I metaboliti intermedi tra il precancerogeno e il cancerogeno sono detti “**cancerogeni prossimi**”.*

*Il “**cancerogeno finale**” è la forma che effettivamente interagisce coi target cellulari e causa probabilmente la trasformazione neoplastica.*

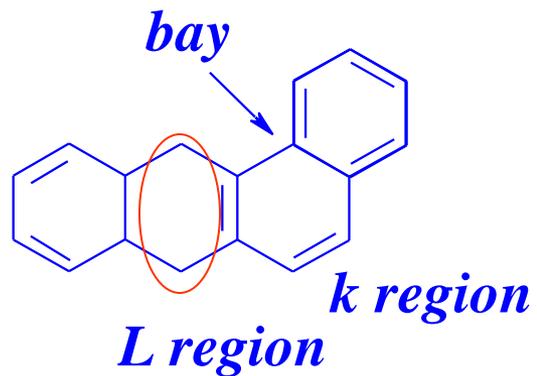
CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI

*Per quanto riguarda gli IPA, è determinante l'ossidazione dei carboni nella “**regione della baia**” che è la regione stericamente posteriore formata dall'anello benzenico angolare. E' stato suggerito che l'eossidazione in questa zona possa portare al cancerogeno finale.*



benzo[a]pirene



benzo[a]antracene

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI

Mutagenesi e cancerogenesi

L'induzione di una mutazione è dovuta ad una alterazione chimica o fisica nella struttura del DNA che esita in una non perfetta replicazione di una particolare regione del genoma.

Il processo di mutagenesi consiste in alterazioni strutturali del DNA, in una proliferazione cellulare che “fissa” il danno del DNA e nella riparazione che o ripara direttamente le basi o esita nella rimozione di più lunghi segmenti di DNA.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI

Mutagenesi e cancerogenesi

Composti elettrofili possono interagire coi gruppi -N dell'anello, con gruppi aminici esaciclici, con -O carbonilico e coi fosfodiesteri.

Ciò porta a prodotti di alchilazione che sono derivati covalenti delle specie reattive col DNA.

Agenti alchilanti diretti inducono preferenzialmente legami con centri altamente nucleofili come la posizione N⁷ della guanina.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI

Mutagenesi e cancerogenesi

Specie meno reattive reagiscono con gli ossigeni nucleofili.

La posizione di un addotto del DNA e le proprietà chimiche e fisiche mostrano il tipo di mutazione indotta.

Mutazioni puntiformi, mutazioni a slittamento di lettura, aberrazioni cromosomiche, aneuploidie e poliploidizzazioni possono essere indotte con vari gradi di specificità, in parte dose-dipendente.

CANCEROGENESI CHIMICA

RIPARAZIONE DEL DNA E CANCEROGENESI CHIMICA

Persistenza di addotti del DNA e riparazione

L'estensione con cui si formano addotti del DNA dipende dal metabolismo e dalla reattività del metabolita finale. La persistenza dell'addotto dipende dalle capacità di riparare le alterazioni strutturali.

Meccanismi di riparazione del DNA

*La reazione del DNA con specie chimiche reattive producono addotti con le **basi**, gli **zuccheri** e i **fosfati**.*

CANCEROGENESI CHIMICA

RIPARAZIONE DEL DNA E CANCEROGENESI CHIMICA

Sostanze chimiche reattive bifunzionali possono indurre legami crociati dei filamenti di DNA mediante una reazione con due basi opposte.

Altri cambiamenti strutturali, quali la dimerizzazione della pirimidina, sono specifici delle radiazioni UV, mentre rotture del doppio filamento sono più comuni con le radiazioni ionizzanti.

Più di 100 geni sono dedicati alla riparazione del DNA.

CANCEROGENESI CHIMICA

RIPARAZIONE DEL DNA E CANCEROGENESI CHIMICA

Tipiche possibilità di riparazione del DNA:

1. Diretto annullamento del danno

alchiltransferasi

2. Riparazione per taglio della base

glicosilasi, endonucleasi apurinica/apirimidinica

CANCEROGENESI CHIMICA

RIPARAZIONE DEL DNA E CANCEROGENESI CHIMICA

3. Riparazione per taglio del nucleotide

riparazione del dimero pirimidinico

riparazione dell'addotto "ingombrante"

4. Ricombinazione: riparazione post-replicazione

5. Riparazione di accoppiamento errato

riparazione della deaminazione della 5-metilcitosina

CANCEROGENESI CHIMICA

RIPARAZIONE DEL DNA E CANCEROGENESI CHIMICA

Sono possibili 2 risposte:

a) meccanismo di riparazione (rimozione del DNA danneggiato)

b) meccanismo di tolleranza (il danno viene “ingannato” e non viene “fissato”)

Dopo la rimozione, le DNA-polimerasi sintetizzano del DNA complementare per chiudere il “buco” nel filamento e le ligasi completano la formazione del doppio filamento.

CANCEROGENESI CHIMICA

LA PATOGENESI DELLA NEOPLASIA

Iniziazione

Il processo di iniziazione richiede uno o più cicli di divisione cellulare per “fissare” il processo.

Una delle caratteristiche è la irreversibilità, nel senso che il genotipo e/o il fenotipo della cellula iniziata è stabilito al momento dell’”iniziazione”; non tutte le cellule iniziate sopravvivono a causa di processi di apoptosi.

CANCEROGENESI CHIMICA

LA PATOGENESI DELLA NEOPLASIA

Promozione

Numerose sostanze chimiche indicano promozione. Al contrario delle sostanze inizianti, non vi sono evidenze di una diretta interazione col DNA o che sia richiesto il loro metabolismo.

La caratteristica distintiva è la reversibilità.

La repressione di lesioni preneoplastiche dopo rimozione dell'agente promotore è dovuta all'apoptosi.

CANCEROGENESI CHIMICA

LA PATOGENESI DELLA NEOPLASIA

Promozione

Altra caratteristica è la ridifferenziazione o rimodellamento.

Ancora è la suscettibilità alla modulazione da parte di fattori fisiologici: età, sesso, fattori ormonali.

La curva dose-risposta è sigmoide, quindi con una soglia e un effetto massimo.

CANCEROGENESI CHIMICA

LA PATOGENESI DELLA NEOPLASIA

Promozione

La soglia è conseguenza della natura reversibile.

L'effetto massimo è dovuto alla saturazione dei legami e/o alla promozione di tutte le cellule iniziate.

La potenza relativa di un agente promovente può essere determinata in funzione della sua abilità a indurre crescita clonale delle cellule iniziate.

CANCEROGENESI CHIMICA

LA PATOGENESI DELLA NEOPLASIA

Progressione

La caratteristica della progressione maligna (velocità di crescita, invasività, frequenza delle metastasi, risposta ormonale, caratteristiche morfologiche) varia indipendentemente dagli sviluppi della malattia.

Sua caratteristica è l'irreversibilità.

Le lesioni pre-maligne, nella fase di progressione, accadono stocasticamente (per semplice probabilità statistica)

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Iniziazione

Sono fondamentali 3 processi:

- 1. Metabolismo*
- 2. Riparazione del DNA*
- 3. Proliferaazione cellulare*

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Iniziazione

Si possono osservare:

- 1. Semplici mutazioni (transizioni, transversioni, piccole delezioni) coinvolgenti il genoma cellulare;*
- 2. In alcune specie o tessuti, mutazioni puntiformi da protooncogeni e/o potenziali oncogeni cellulari;*

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Iniziazione

3. Mutazioni nei geni delle vie di trasduzione del segnale che possono esitare in un fenotipo alterato.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Promozione

Gli agenti promoventi possono indurre i loro effetti per la loro abilità ad alterare l'espressione genica.

Turbano la via dei segnali di transduzione.

Il meccanismo di alterazione dell'espressione genica può essere mediato da recettori specifici.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Promozione

Si possono osservare:

- 1. Amplificazioni reversibili o repressione dell'espressione genica mediata da recettori specifici per lo specifico agente promotore;*
- 2. Inibizione dell'apoptosi da parte dell'agente promotore;*
- 3. Non alterazioni strutturali dirette del DNA per azione diretta o dopo metabolismo dell'agente promotore.*

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Progressione

Generalmente si sviluppa da cellule in fase di promozione, ma può direttamente svilupparsi da cellule normali, come risultato di una dose elevata, citotossica, di un agente cancerogeno completo, capace cioè di indurre iniziazione e progressione.

*Cellule in stato di progressione possono evolvere con caratteristiche di **invasività, crescita metastatica e anaplasia.***

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Progressione

Anaplasia: processo o stato di una neoplasia caratterizzato da perdita delle normali differenziazioni cellulari, organizzazioni tissutali e funzioni.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Progressione

Si possono osservare:

- 1. Alterazioni genetiche complesse risultanti da una evoluzione di instabilità cariotipica (translocazione cromosomica, delezione, amplificazione genica, ricombinazione);*
- 2. Cambiamenti irreversibili nell'espressione genica, inclusa quella fetale, alterata espressione genica dei*

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Progressione

complessi di istocompatibilità maggiore e produzione ormonale ectopica;

3. Selezione di cellule neoplastiche per una crescita ottimale in risposta all'ambiente cellulare, inclusa l'evoluzione dell'instabilità cariotipica.

CANCEROGENESI CHIMICA

MECCANISMI CELLULARI E MOLECOLARI DEGLI STADI DELLA CANCEROGENESI

Progressione

La caratteristica molecolare critica dello stadio di progressione è l'instabilità cariotipica.

I meccanismi di tale instabilità sono molti e includono: rottura dell'apparato mitotico, alterazioni della funzione dei telomeri, ipometilazione del DNA, ricombinazione, amplificazione genica e transposizione genica.