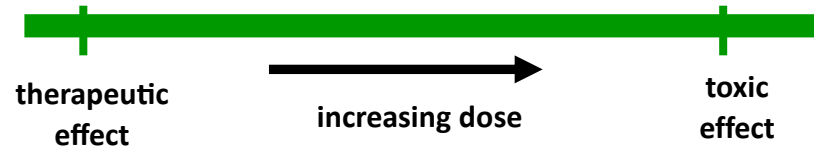


**Omnia venenum sunt:
nec sine veneno quicquam existit.
Dosis sola facit, ut venenum non fit.**
(Paracelso, 1493-1541)



NEOPLASIE: Cancerogenesi Chimica

Maurizio Romano, PhD
Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
Via A. Valerio, 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@units.it

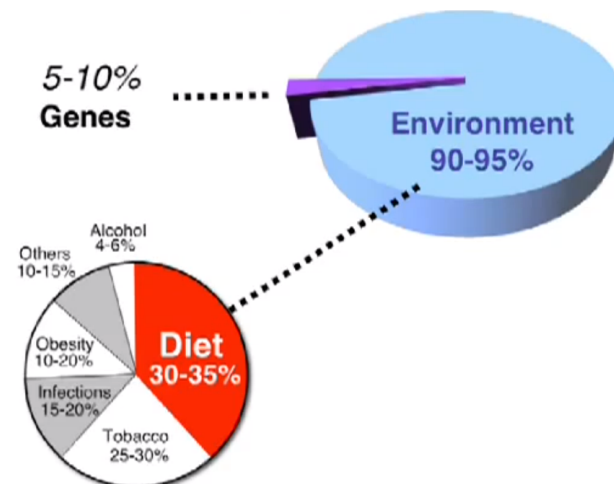
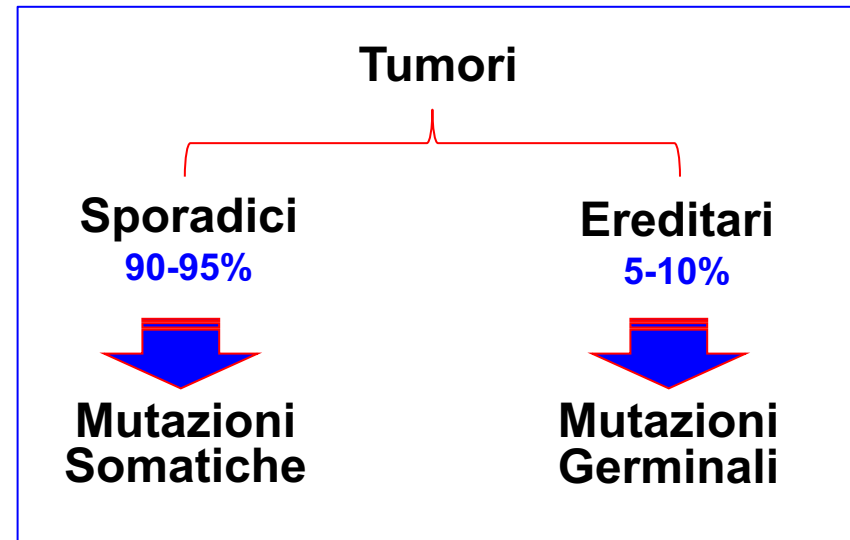
**ISPESL - Classificazioni
sostanze cancerogene**

<https://ricercascientifica.inail.it/cancerogeni/>

Fattori di rischio

- ❖ Non esiste quasi mai una causa unica che possa spiegare l'insorgenza di un tumore.
- ❖ Concorrono diversi fattori: alcuni non modificabili, altri sono modificabili.

- **Età**
- **Fattori ereditari**
- **Stili di vita**
 - ✓ fumo
 - ✓ sole
 - ✓ alcol
 - ✓ tipo di alimentazione
 - ✓ sovrappeso e obesità
 - ✓ sedentarietà
- **Fattori ambientali**
 - ✓ Agenti chimici
 - ✓ Agenti fisici
 - ✓ Agenti infettivi
- **Infiammazione CRONICA**



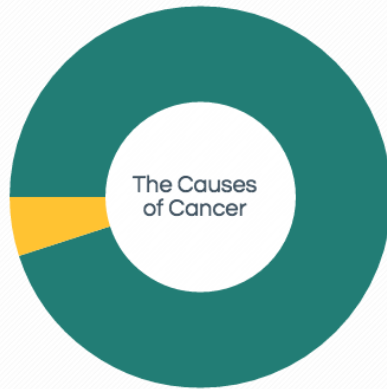
CAUSES OF CANCER

GENETICS vs. LIFESTYLE

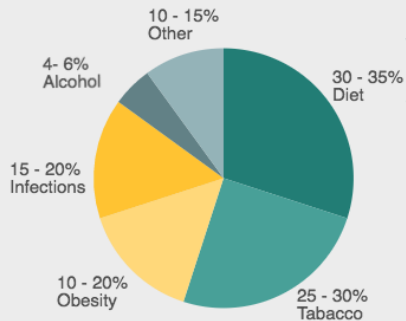
Cancer is recognized as one of the world's biggest killers. Every year more than 10 million people are diagnosed with cancer worldwide. Yet, despite the enormous amount of research done on cancer, it still kills millions every year.



5% of cancers are caused by genetic facts



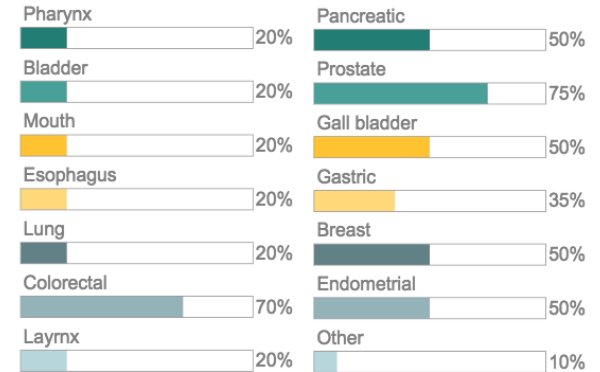
95% of cancers are caused by environmental or lifestyle factors.



30 to 35% of Cancers caused by environmental factors are caused by diet.

How much diet contributes to cancer deaths varies by type of cancer.

Diet contributes to **75%** of prostate cancer deaths.



Cancer Fighting Diet Tips



Increase consumption of plant based foods



Drink alcohol in moderation



Reduce consumption of meat



Eat whole grains

Cancer is a preventable disease.

Follow the diet tips above. Tobacco use increases the chance of cancer. Wear sunscreen, and exercise.

Sources:
Anand, Preetha, et al. "Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes." *Pharmaceutical research* 25.9 (2008): 2097-2116.

<http://nutritionfacts.org/video/convergence-of-evidence/>

Sporadicità, Ereditarietà & Familiarità

- ✓ I tumori si possono suddividere in sporadici, ereditari e familiari
- ✓ Familiarità è su base multifattoriale
- ✓ "Familiarità" significa spesso **predisposizione allo sviluppo**

✓ Neoplasie Familiari

- ✧ Rischio di ammalarsi di tumore aumenta quando nella stessa famiglia (materna o paterna) ci sono parenti di primo grado (mamma, sorella o figlia) che si sono ammalati di certi tipi di tumore.
- ✧ Persone della stessa famiglia possono aver condiviso fattori ambientali (stili di vita o inquinanti) che aumentano il rischio di tumore oppure possono essere portatori di una mutazione genetica conosciuta o ancora ignota che predispone ad un certo tumore.
- ✧ Mutazione non nota.

✓ Neoplasie Ereditarie

- ✧ Mutazione è nota e riguarda un unico gene.
- ✧ Rischio di ammalarsi è molto più alto rispetto alla popolazione generale ed anche rispetto alle forme familiari.

Agenti Cancerogeni

- ❖ Cancerogeni **chimici**
- ❖ Cancerogeni **fisici**
- ❖ Cancerogeni **biologici**
(virus, batteri, parassiti)
- ❖ Cancerogeni **ormonali**
- ❖ Cancerogenesi &
Infiammazione cronica

Cancerogenesi chimica

Processo multifasico:

- Iniziazione**
- Promozione**
- Progressione**



Definizioni secondo la normativa vigente

Cancerogeni

sostanze o preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, **possono provocare il cancro** o aumentarne la frequenza

Mutageni

sostanze o preparati che, per inalazione, ingestione o assorbimento cutaneo, **possono produrre difetti genetici ereditari** o aumentarne la frequenza

MUTAGEN VERSUS CARCINOGEN

A biological, physical or chemical agent that causes a permanent change in the genetic material of an organism is referred to as a mutagen	A substance that can cause cancers are referred to as a carcinogen
Causes changes in the genetic information of an organism	Causes or promotes cancers
Most mutagens are carcinogens	Not all carcinogens are mutagens
Examples include radioactive elements, X-rays, ultraviolet radiation, chemicals, intercalating agents, metals, virus, etc.	Examples include smoking, pathogens, radiation, environmental hazard, and diet
Result in changes in regular cell functioning and cancers	Result in the formation of tumors or cancers

Iniziazione e Promozione

- La trasformazione neoplastica è un processo dinamico multifattoriale, divisibile in due stadi
- **INIZIAZIONE:** Correlata con l'induzione di **mutazioni irreversibili** nel genoma cellulare
- **Le cellule "iniziate" non sono trasformate.**
- **PROMOZIONE:** L'azione dei "promotori" scatena il processo neoplastico agendo interagendo con le cellule "iniziate".
- L'effetto dei promotori è **transitorio e reversibile: NON ALTERANO di per se la cellula e NON SONO CANCEROGENI DA SOLI**
- **Agenti chimici che possono dare tumori da soli: cancerogeni completi**

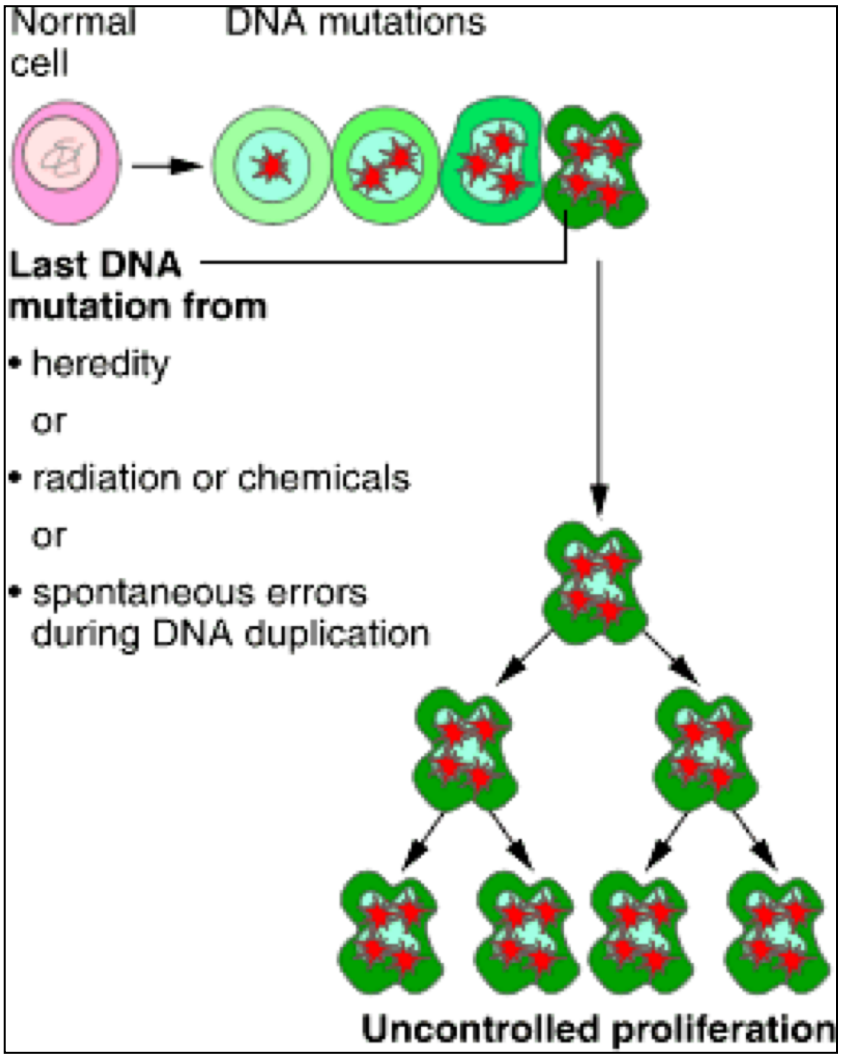
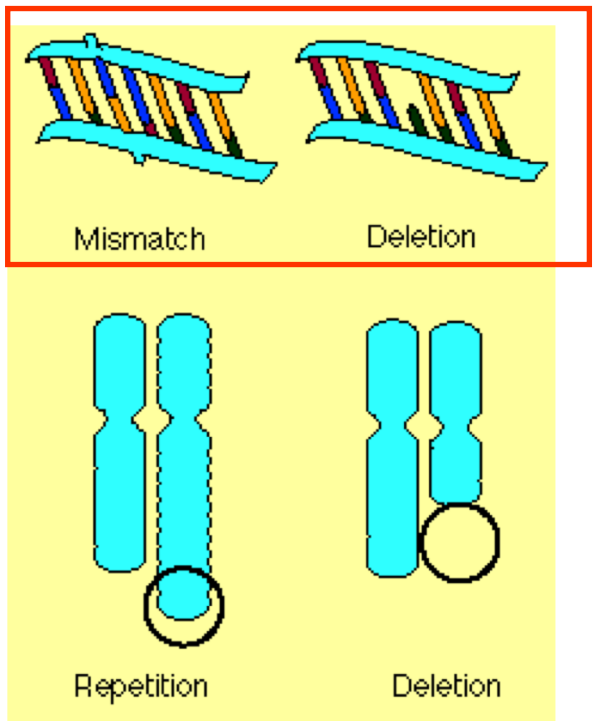
TABELLA III. – PRINCIPALI DIFFERENZE TRA AZIONE INIZIANTE E AZIONE PROMOVENTE.

Azione iniziante	Azione promovente
Irreversibile con memoria, additiva. Cellule iniziate: la loro progenie immediata non è in genere identificabile.	Reversibile, non additiva. Le neoplasie che le sostanze promoventi inducono sono facilmente evidenzia-bili.
Un iniziante puro (cancerogeno incompleto) provoca alterazioni irreversibili ma non neoplasie, a meno che non si applichi una sostanza promovente.	Gli agenti promoventi sono incapaci di iniziare ma possono promuovere cellule iniziate.
L'inizio dipende dal ciclo cellulare e, per molte sostanze, dal metabolismo cellulare.	Modulata dalla dieta e da fattori ormonali, ambientali e altri.

Dovuta a mutazione delle cellule =>> cellule iniziate
Non è detto che questo danno provochi il tumore

Bersagli molecolari:

- oncogeni/oncosoppressori
- signal transduction
- cell cycle/apoptosis regulators



Fonti di mutazione

ENDOGENOUS DNA DAMAGE

EXOGENOUS DNA DAMAGE

Free Radicals Polymerase Errors Depurination Environmental Agents Life Styles



DNA REPAIR



CELL REPLICATION



MUTATION

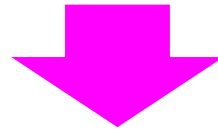
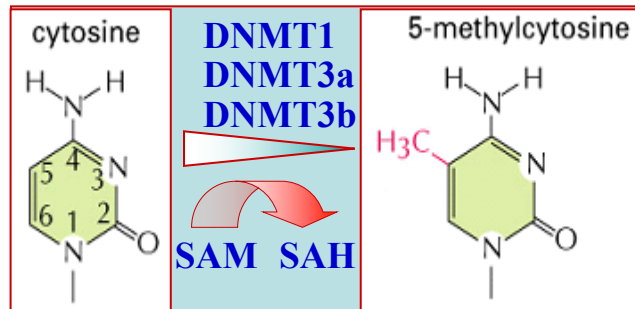
EPIGENETICA

Modificazioni epigenetiche:

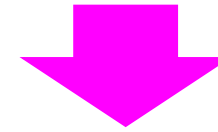
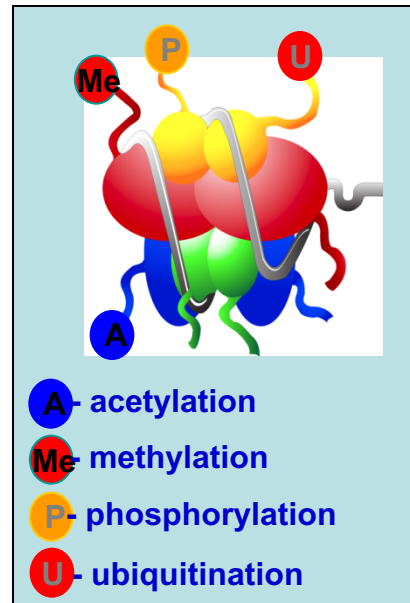
Cambiamenti ereditabili nelle funzioni del genoma senza alcuna modificazione nella sequenza del DNA (ossia mutazioni).



Metilazione del DNA



Modificazioni Istoni

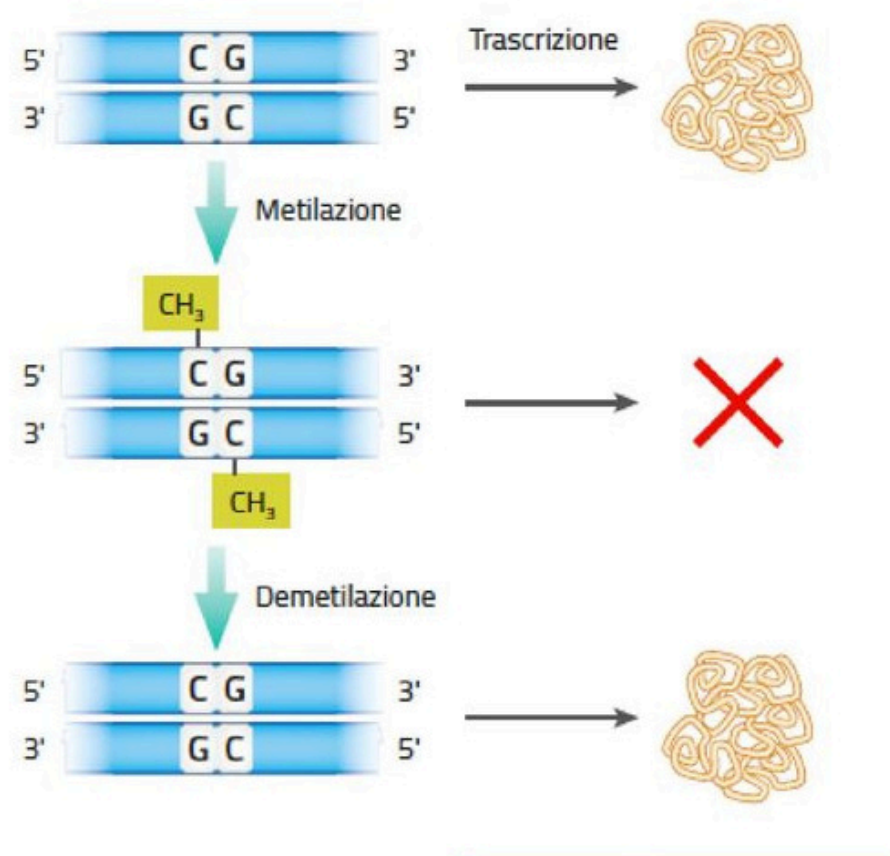


RNA non codificanti

- **RNA-directed DNA methylation**
- **RNA-mediated chromatin remodeling**
- **RNAi, siRNA, miRNA ...**

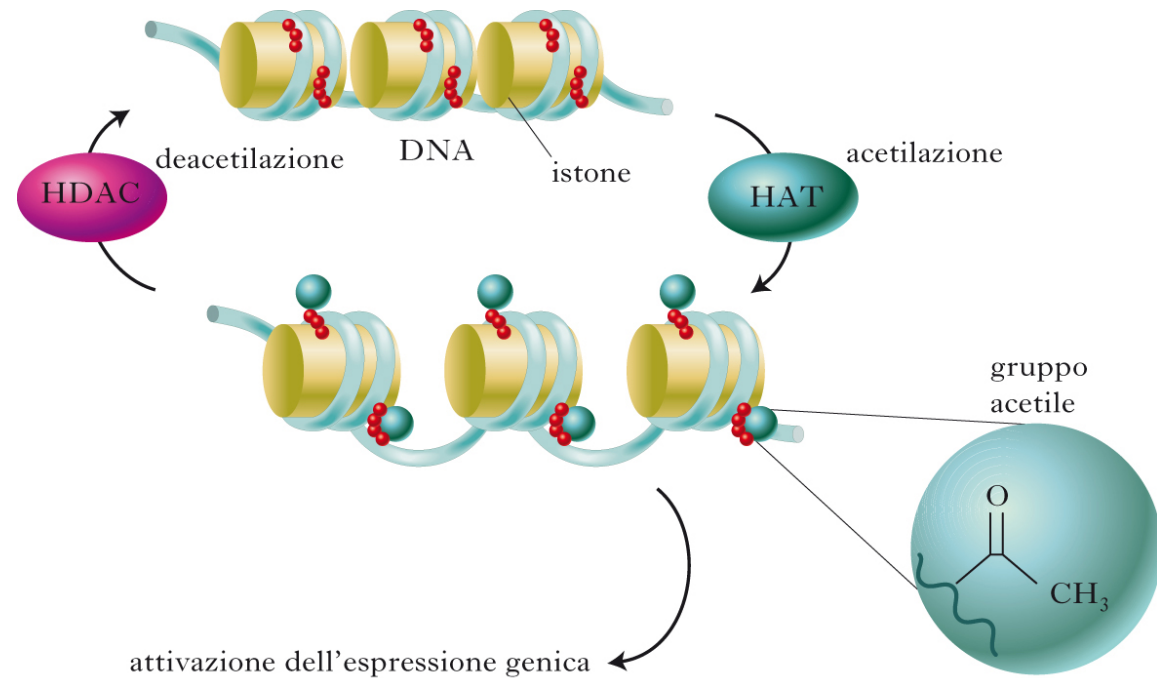
Metilazione del DNA

- ❖ Consiste nell'aggiunta di un gruppo chimico (metile, $-\text{CH}_3$) in punti specifici del DNA.
- ❖ In genere, la **metilazione blocca l'espressione del gene** e di fatto lo **inattiva**, per esempio **impedendo ad apposite proteine di trascrivere il DNA (PROMOTORI)**.
- ❖ Il processo opposto, ovvero la rimozione del gruppo metile, è detto **demetilazione** e, in genere, può portare a **riattivare un gene**, permettendone l'espressione.



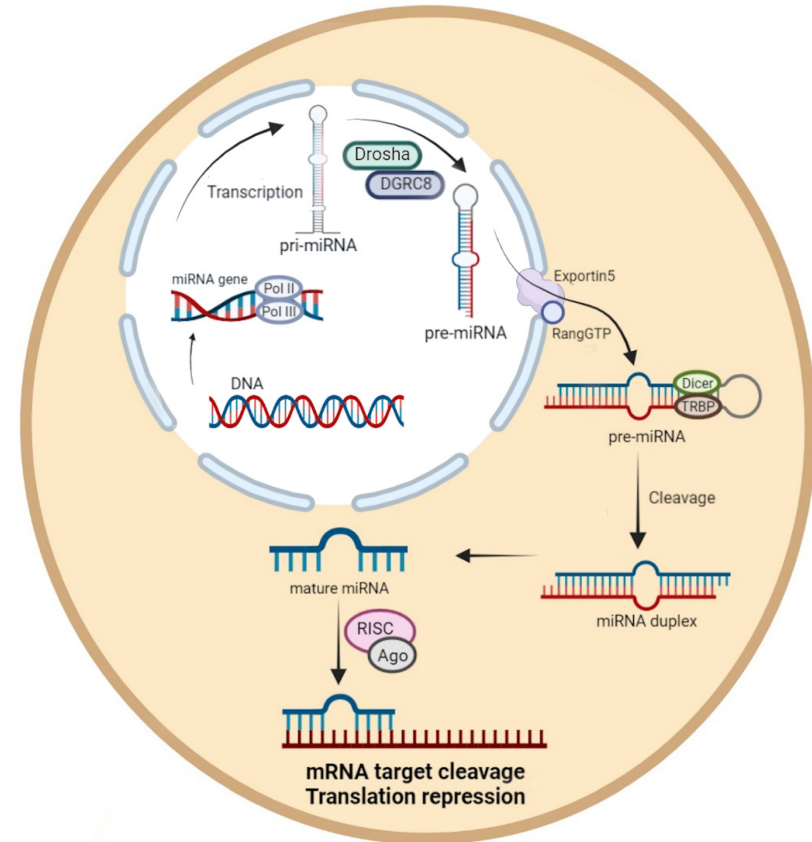
Modificazioni Istoniche

- ❖ Consistono nell'aggiunta di gruppi chimici agli istoni, le proteine sulle quali il lungo filamento di DNA si avvolge in modo da essere “impacchettato” e contenuto nel nucleo della cellula.
- ❖ Gli istoni possono subire diverse modificazioni, tra cui le più comuni sono l'**acetilazione** (aggiunta di un gruppo acetile) e la **metilazione**, che portano a variazioni nella struttura della cromatina, rendendola più o meno accessibile all'RNA polimerasi e quindi alla trascrizione.
- ❖ **Acetilazione** (aggiunta di un gruppo acetile a livello di specifiche lisine delle code istoniche operata da enzimi chiamati acetiltransferasi istoniche): riduce la carica negativa degli istoni, rilassando la cromatina e facilitando l'accesso dei fattori di trascrizione.
- ❖ **Metilazione**: a seconda del tipo di istone che viene metilato, può attivare o inibire la trascrizione.



RNA non codificanti

- ❖ La cellula utilizza anche i cosiddetti RNA non codificanti per modificare in modo epigenetico l'espressione dei geni.
- ❖ I **microRNA (miRNA)** sono piccole molecole endogene di RNA non codificante a singolo filamento riscontrate nel trascrittoma di piante, animali e alcuni virus a DNA.
- ❖ Sono polimeri codificati dal DNA nucleare eucariotico **lungi circa 20-22 nucleotidi** e principalmente attivi nella regolazione dell'espressione genica a livello **trascrizionale e post-trascrizionale**.
- ❖ I **miRNA** vengono inglobati nel complesso di silenziamento indotto da RNA (RISC) e **inducono il silenziamento genico** tramite **sovrapponimento con sequenze complementari presenti su molecole di RNA messaggero (mRNA) bersaglio (3'UTR)**.
- ❖ Tale legame comporta una **repressione della traduzione o la degradazione della molecola bersaglio**.



Epigenetica & Cancro

- ❖ Le caratteristiche epigenetiche cambiano anche con gli anni. Valutando, per esempio, la **metilazione del DNA** in milioni di siti in tre diverse fasi della vita, è stato dimostrato che il **livello maggiore è raggiunto nei neonati**, per poi diminuire negli adulti e raggiungere il **livello più basso negli anziani**.
- ❖ L'ambiente che ci circonda e lo stile di vita giocano un ruolo nel determinare l'espressione dei geni attraverso meccanismi epigenetici.

- ❖ **Inquinamento atmosferico:** può portare a modifiche negli istoni.
- ❖ **Fumo di sigaretta:** cambia lo stato di metilazione, e quindi l'espressione, di specifici geni.
- ❖ **Dieta:** gli alimenti vengono scomposti all'interno dell'organismo ed i loro metaboliti possono generare effetti importanti dal punto di vista epigenetico, come i gruppi metile.
 - L'acido folico e le vitamine del gruppo B sono elementi chiave di questi processi che portano alla formazione dei gruppi metile e i cibi capaci di generare molte di queste molecole possono modificare rapidamente l'espressione dei geni, in particolare nelle prime fasi di sviluppo, quando l'epigenoma si sta formando.
 - Ciò che mangia nostra madre in gravidanza e ciò che noi assumiamo nei primi anni di vita contribuiscono a determinare il nostro profilo epigenetico, ma anche il cibo che ha consumato il padre ha un ruolo, dal momento che alcune modifiche epigenetiche possono essere trasmesse da entrambi i genitori.

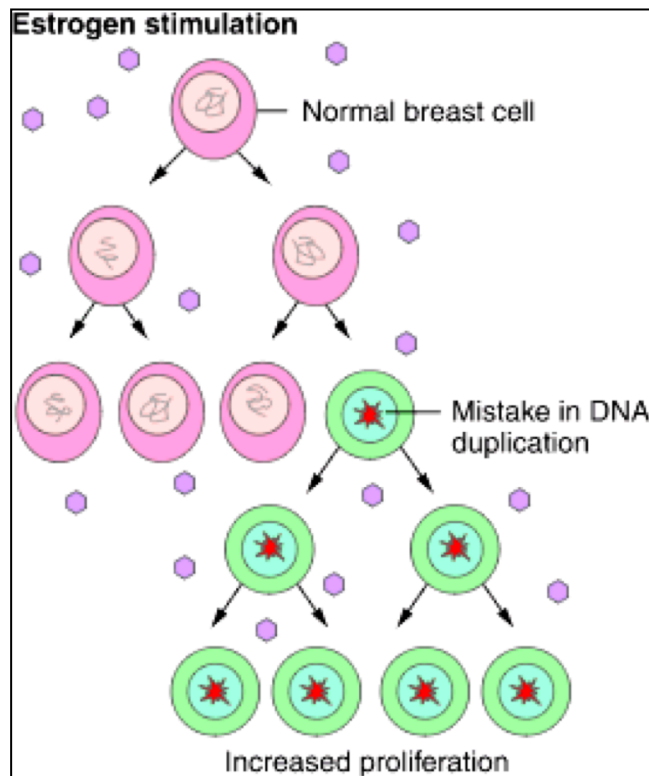
- ❖ **Epigenetica e cancro:** nel 1983 Andrew Paul Feinberg e Bert Vogelstein osservarono che i **livelli di metilazione nei tessuti tumorali di pazienti con tumore coloretale erano più bassi di quelli dei tessuti sani degli stessi pazienti**. Questa è stata la prima associazione osservata tra modifiche di tipo epigenetico e malattia, confermata in seguito da numerosi studi. =>>> **IPOMETILAZIONE generalizzata + IPERMETILAZIONE locus-specifica**

- ❖ **IPO-metilazione:** **attivazione** geni che promuovono la crescita + aumento l'instabilità cromosomica
- ❖ **IPER-metilazione:** **blocco** di geni che controllano la crescita, riparano il DNA danneggiato o danno il via ai processi di morte programmata della cellula (apoptosi).

Stimolazione/repressione REVERSIBILE dell'espressione genica con i seguenti effetti:

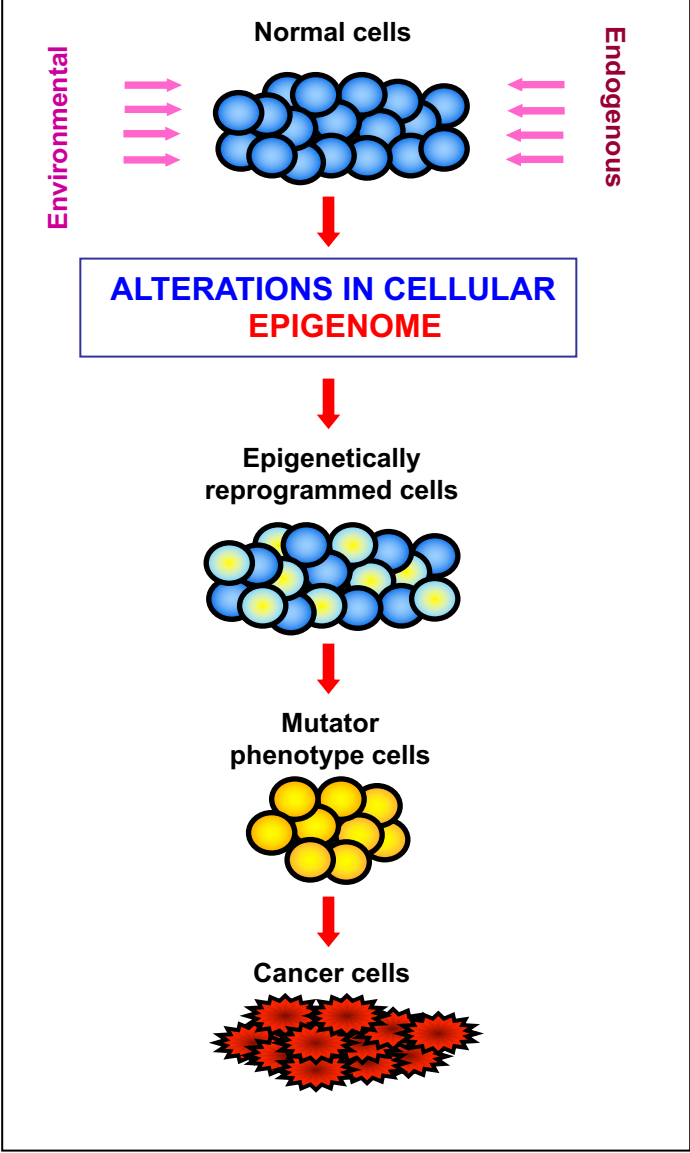
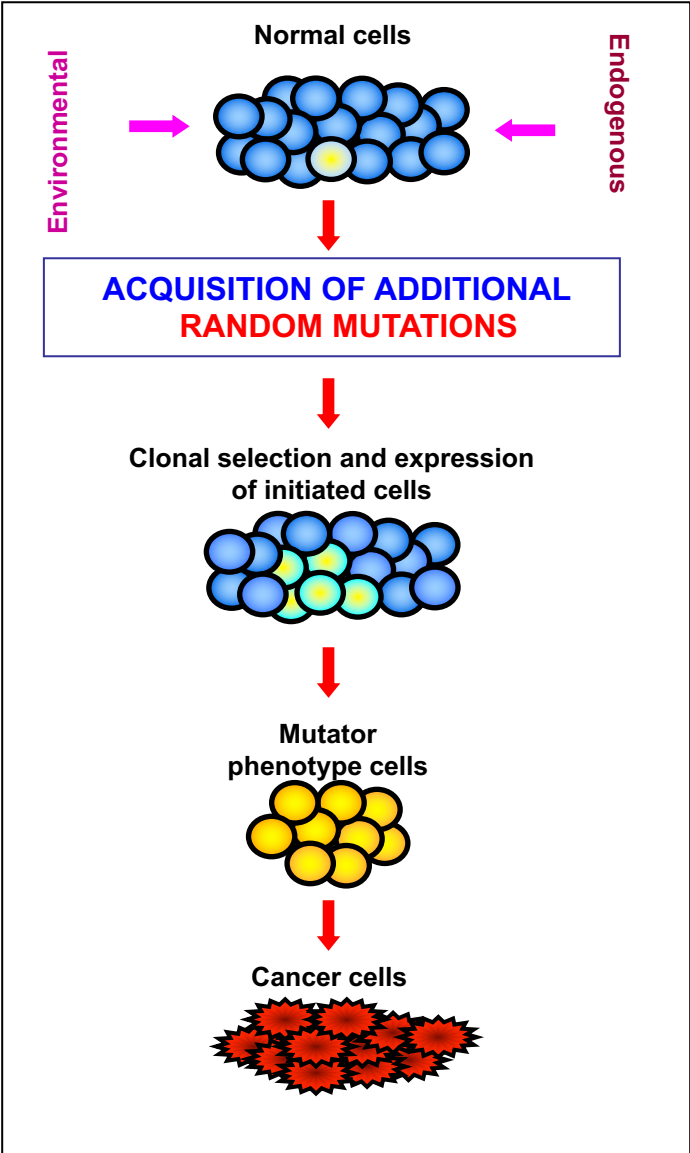
- **Aumento della proliferazione cellulare**
- **Inibizione dell'apoptosi**

NO MUTAZIONI

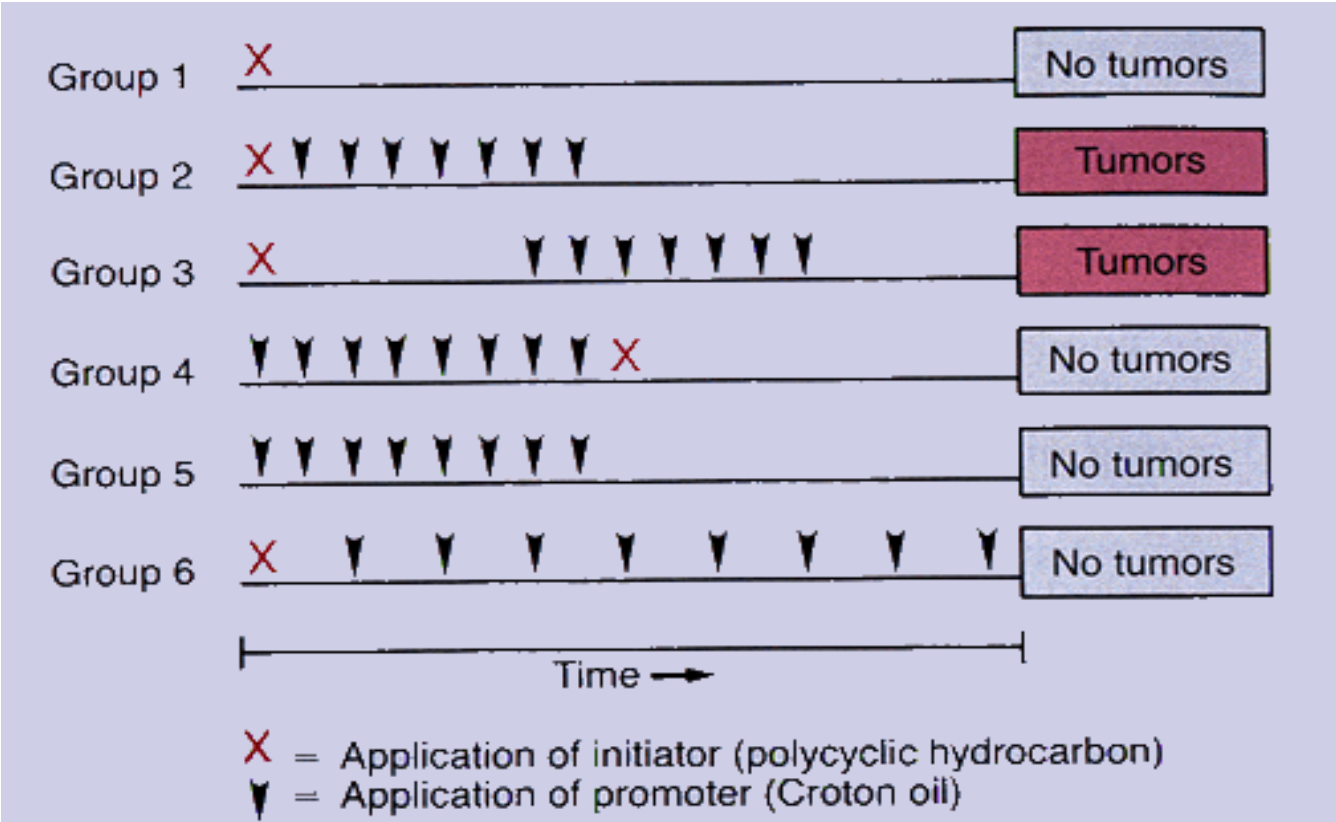


fattori promoventi	sede d'insorgenza della neoplasie
ormoni	
estro-progestinici estrogeni ovulazione testosterone prolattina	mammella endometrio ovaio prostata mammella
agenti infettivi	
helicobacter pylori schistosoma japonicus schistosoma haematobium opisthorchis viverrini virus di Epstein-Barr virus epatite B, C	stomaco trato biliare vescica trato biliare tessuto linfatico fegato

MODELLI GENETICI + EPIGENETICI di INIZIAZIONE

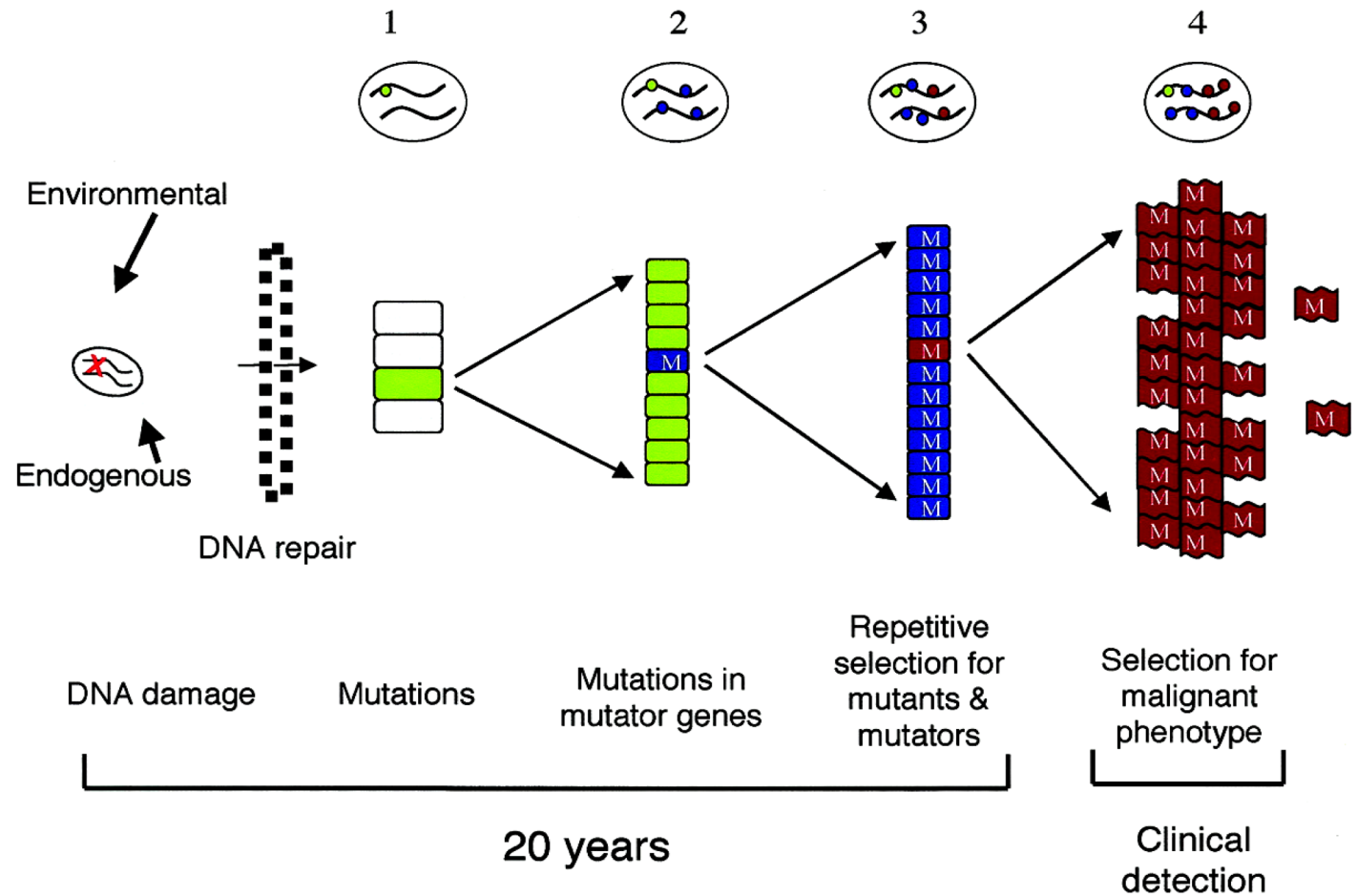


Iniziazione e Promozione



Progressione

Acquisizione di “nuove” proprietà da parte delle cellule trasformate in seguito all’accumulo di altre mutazioni.



- **Variazioni irreversibili dell'espressione genica.**
- **Alterazioni genetiche complesse (traslocazioni cromosomiche, delezioni, amplificazioni geniche, ricombinazioni, ecc.)**
- **Selezione delle cellule neoplastiche per un genotipo/fenotipo di crescita ottimale in risposta all'ambiente cellulare**

- **Iniziazione + Promozione = Trasformazione**
 - **Cellula tumorale benigna (attivamente proliferante) è caratterizzata da una maggiore instabilità genetica se confrontata alla cellula normale di derivazione.**
 - **Progressione => accumulo altre mutazioni geniche => acquisizione fenotipo maligno**
 - **Cellule della stessa massa tumorale possono subire ulteriori mutazioni e acquisire fenotipi diversi =>>>>**
- ==== > **ETEROGENEITÀ CELLULARE**
CARATTERISTICA DEI T. MALIGNI

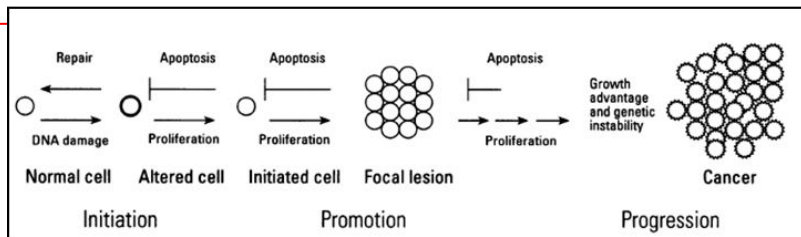
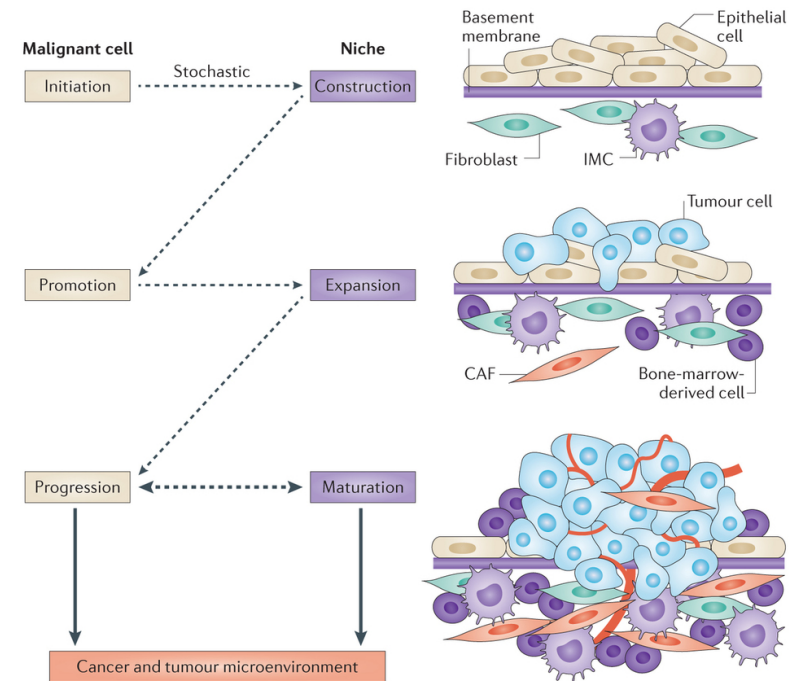
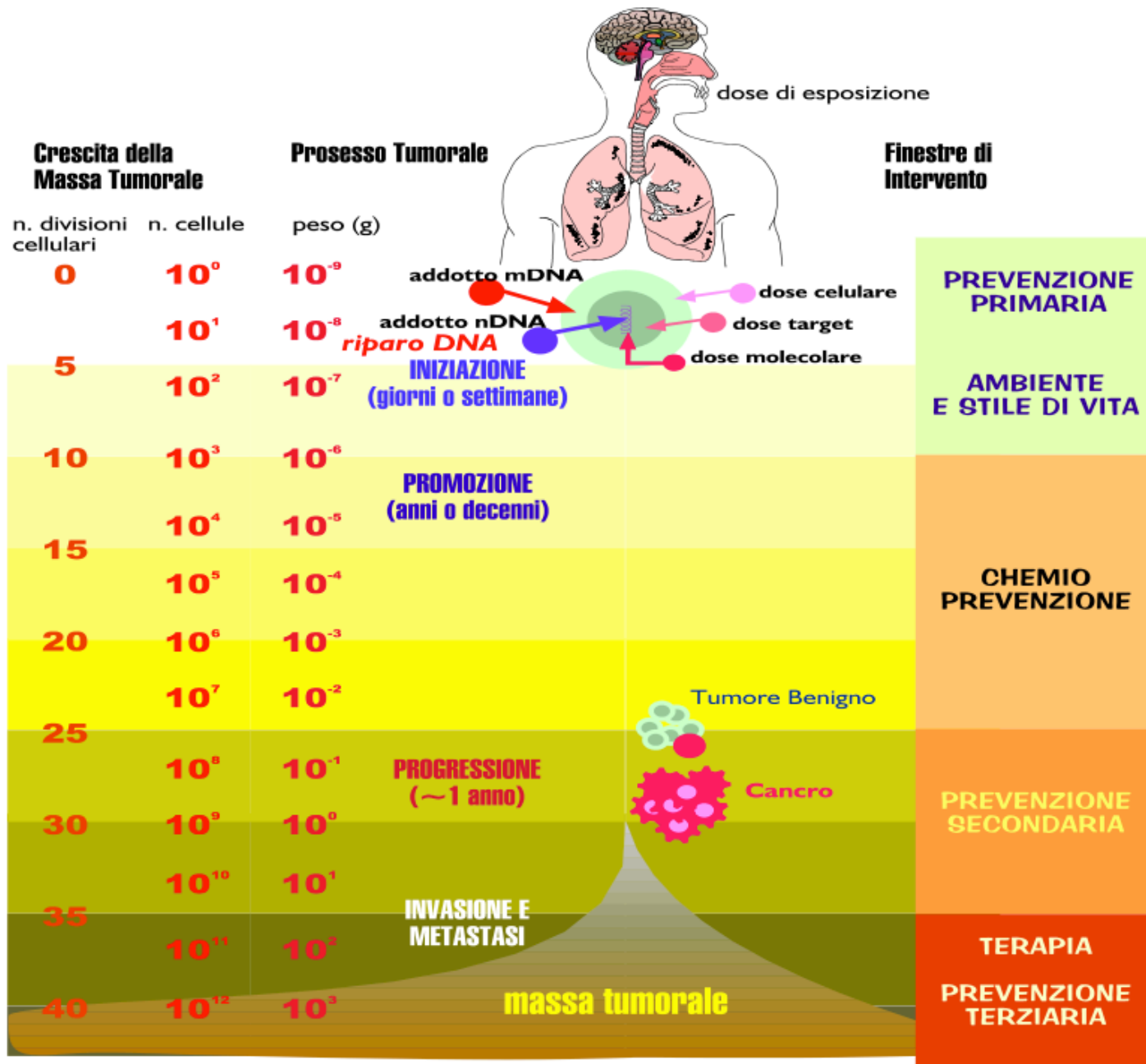


Fig 2: Multistage process of cancer. Cancer involves the formation of an altered cell that becomes a mutated initiated cell after a round of DNA synthesis. This initiated cell may clonally grow through either the induction of cell proliferation or the inhibition of apoptosis to a focal lesion. Subsequent additional DNA damage and genetic instability may allow selective focal lesions to progress to the neoplastic stage.



Nature Reviews | Cancer

Progressione



Cancerogeno chimico

Agente in grado di causare tumori o favorirne l'insorgenza e la propagazione
Organizzazione mondiale della sanità, tramite lo IARC, classifica questi fattori o agenti espositivi, valutandone il grado di rischio, secondo criteri generali condivisi dalla comunità scientifica internazionale

DOSE SOGLIA:

- **Quantità minima di cancerogeno necessaria per la comparsa di una neoplasia**
- **Dose soglia può essere frazionata: dose giornaliera x tempo = dose soglia**
- **Più bassa è la dose giornaliera >> maggiore è il tempo/periodo di latenza.**

PERIODO DI LATENZA:

Intervallo di tempo tra inizio della somministrazione e il raggiungimento della dose soglia

Classificazione degli Agenti Cancerogeni

Genotossici



Azione Diretta

Agiscono direttamente
Senza biotrasformazione

Azione Indiretta

Agiscono dopo
biotrasformazione

Che caratteristiche devono avere per poter
esplicare la propria azione, questi
cancerogeni?

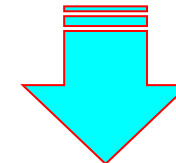
**Nucleo elettrofilo (carico positivamente)
capace di legarsi con i centri nucleofili
presenti nel DNA**

TABLE 5.1 Classification of Carcinogens by the International Agency for Research on Cancer (IARC), United States (US) National Toxicology Program's Report on Carcinogens (RoC), and the US Environmental Protection Agency (EPA)

Classification		No. of agents
<i>IARC's 2012 classification of carcinogens</i>		
Group 1	Carcinogenic to humans	108
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	64
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	271
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	508
Group 4	Probably not carcinogenic to humans	1
<i>NTP's 2012 Report on Carcinogens (RoC) classification</i>		
	"Known to be human carcinogens"	56
	"Reasonably anticipated to be human carcinogens"	189
<i>US EPA classification [Integrated Risk Information System (IRIS)]^a</i>		
Group A	Carcinogenic to humans	14
Group B	Likely to be carcinogenic to humans	91
Group C	Suggestive evidence of carcinogenic potential	9
Group D	Inadequate information to assess carcinogenic potential	147
Group E	Not likely to be carcinogenic to humans	7

^a Includes guidelines from 1986 to 2005.

Non-Genotossici/ Epigenetici



**Alterano espressione genica
senza causare mutazioni**

Genotossico o Non genotossico

Simbolo GHS08 che
identifica prodotti tossici
a lungo termine



Fattore determinante per discriminare tra un cancerogeno genotossico e uno epigenetico => possibilità di individuare una dose soglia.

- **Agenti cancerogeni genotossici:** **DOSE SOGLIA** **NO**
- **Agenti cancerogeni epigenetici:** **DOSE SOGLIA** **SI**

sotto la quale si può essere certi che un'esposizione **NON PROVOCHI DANNI AL DNA**

Anche la fase di promozione necessita di esposizioni ripetute oltre una certa soglia di concentrazione.

- E' uguale per tutti? **NO**

Cancerogeni genotossici e non genotossici

<u>CANCEROGENI GENOTOSSICI</u>	<u>CANCEROGENI NON GENOTOSSICI</u>
Composti del cromo esavalente	Asbesto
Composti del nichel	Etanolo
Nitrosammine	2,3,7,8 tetraclorodibenzo-para-diossina
Nitrosurea	D.D.T.
Dimetilsolfato	Tetracloruro di carbonio
Bisclorometilene	Esteri forbilici
Benzoantracene epossido	Tetracloroetilene

Cancerogeni genotossici ad azione diretta

✓ Trattamenti chemioterapici genotossici comprendono:

✓ **Agenti alchilanti**

Agenti chemioterapici di prima classe.

Modificano le basi del DNA, e interferendo con i processi di replicazione e trascrizione del DNA, portano a mutazioni.

✓ **Agenti intercalanti**

si intersecano negli spazi inter-nucleotidici della doppia elica del DNA. Interferiscono con trascrizione, replicazione => inducono mutazioni.

✓ **Inibitori enzimatici**

Inibiscono gli enzimi chiave del processo di replicazione del DNA (topoisomerasi).

- **Obiettivo del trattamento: indurre danni al DNA delle cellule cancerogene. Il danno al DNA, se è sufficientemente grave, porterà le cellule all'apoptosi**
- **I farmaci chemioterapici genotossici colpiscono sia le cellule sane, che le cellule tumorali.**
- **La selettività di azione del farmaco si basa sulla sensibilità al trattamento delle cellule che si dividono rapidamente, come le cellule tumorali.**

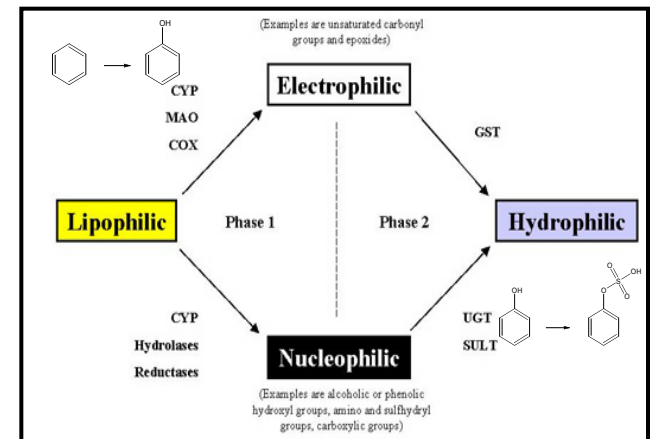
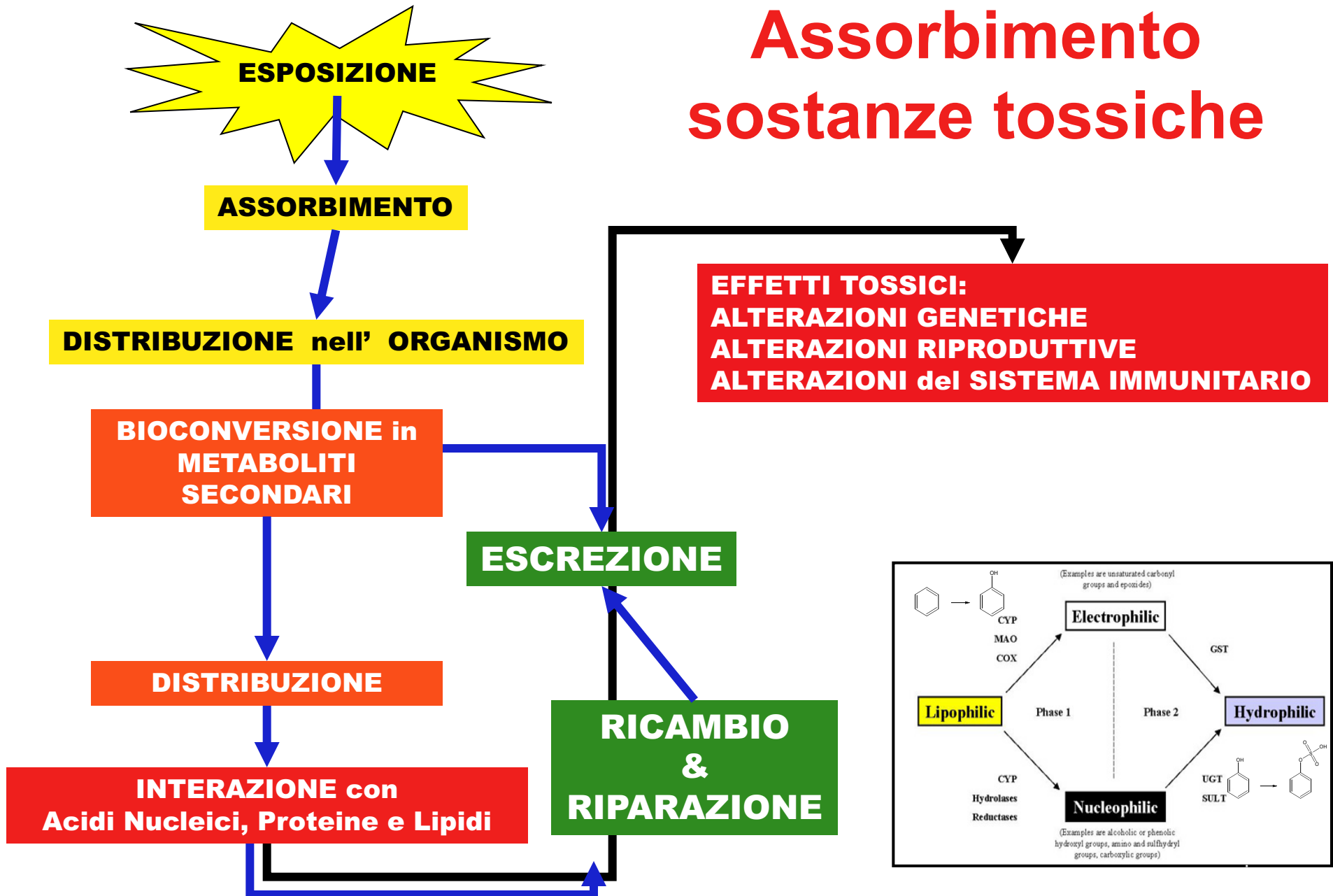
Cancerogeni genotossici ad azione indiretta (procancerogeni)

✓ CANCEROGENI INDIRETTI

Per poter reagire e formare addotti con il DNA necessitano di una attivazione metabolica a livello del sistema microsomiale per azione di enzimi.

- **Nelle cellule queste sostanze incontrano un sistema enzimatico => modifica metabolicamente (coniugazione con altre sostanze) in modo da renderle più facilmente eliminabili.**
- **Si tratta di sostanze poco idrosolubili e la coniugazione ha lo scopo di renderle più idrofile e quindi più facilmente eliminabili. Per molte di queste sostanze infatti la eliminazione non è affatto facile o a causa della loro liposolubilità, oppure a causa del loro riassorbimento tubulare (come nel caso degli acidi e delle basi organiche deboli).**
- **Questi sistemi possono dare origine a metaboliti attivi provvisti di attività tossica.**
- **Responsabili di questa attività di trasformazione sono soprattutto i sistemi microsomiali del reticolo endoplasmatico liscio del fegato e in minor misura del rene e dell'epitelio gastro-intestinale.**

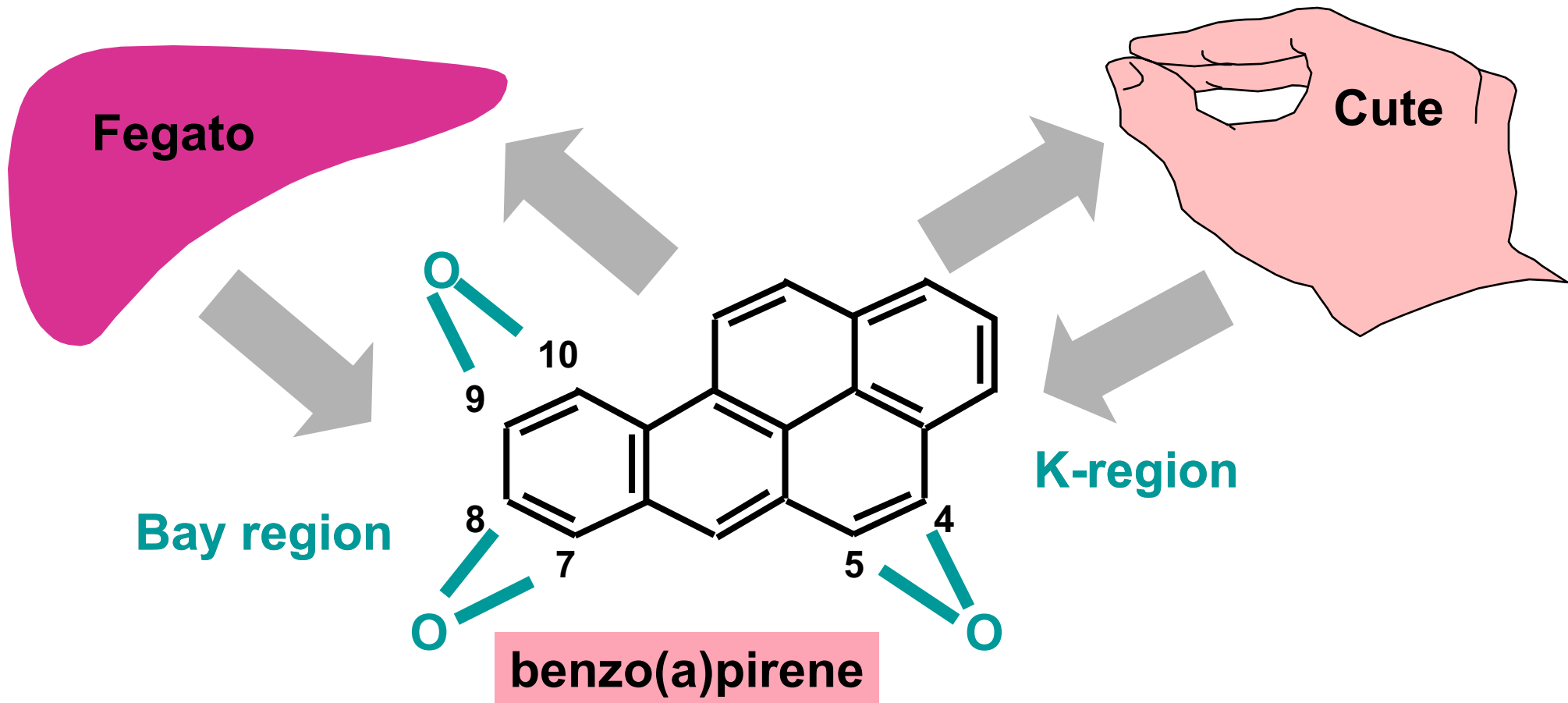
Assorbimento sostanze tossiche



Attivazione metabolica extraepatica dei procancerogeni

Il benzopirene può venire modificato anche a livello **cutaneo** (sito di assorbimento) dove di conseguenza causa l'insorgenza di tumori cutanei.

La modificazione strutturale che il benzopirene subisce a livello cutaneo è diversa da quella che subisce livello epatico

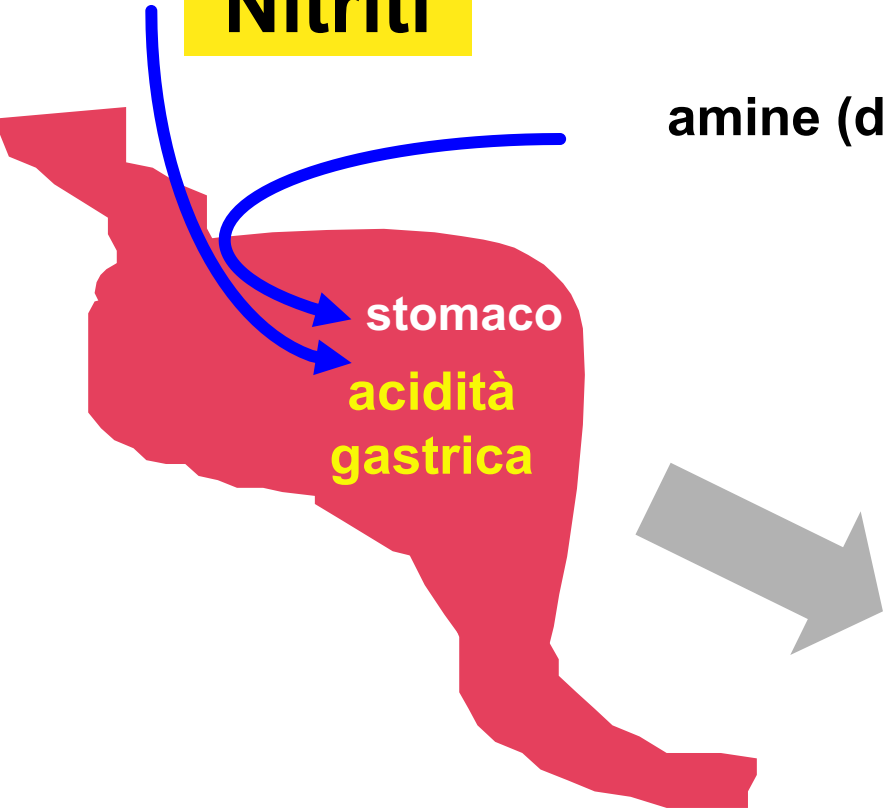


Attivazione metabolica extraepatica dei procancerogeni

Nitrati
Nitriti

(aggiunti agli alimenti come conservanti)

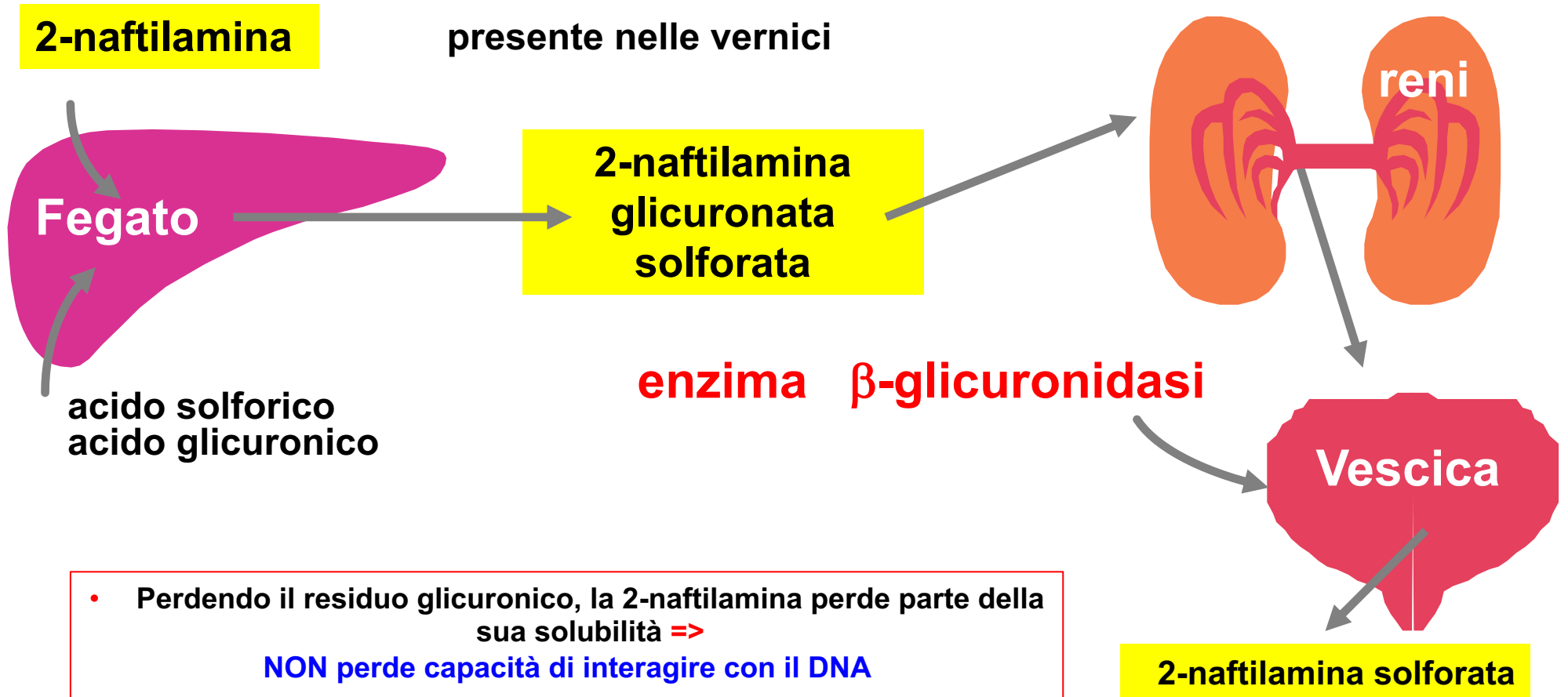
amine (derivate da digestione delle proteine alimentari)



Nitrosamine

Sostanze elettrofile, interagiscono con il DNA delle cellule della mucosa gastrica causando l'insorgenza di **carcinoma dello stomaco**

Attivazione metabolica extraepatica dei procancerogeni



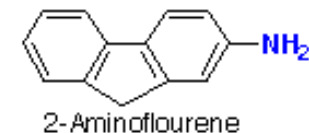
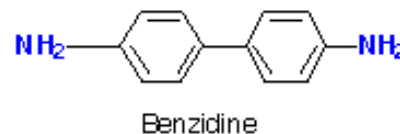
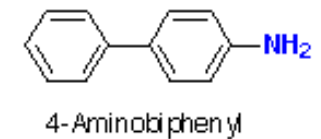
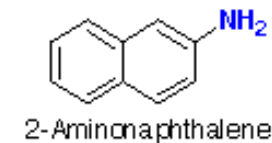
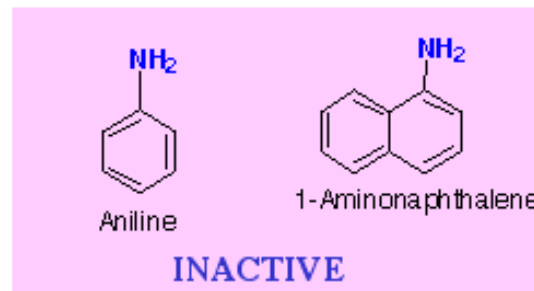
Procancerogeni

Idrocarburi aromatici policiclici & eterociclici

- Benz(a)antracene
- Benz(a)pirene
- 3-Metilcolantrene

Amine Aromatiche, amidi, coloranti azoici

- 2-Naftilamina
- Benzidina





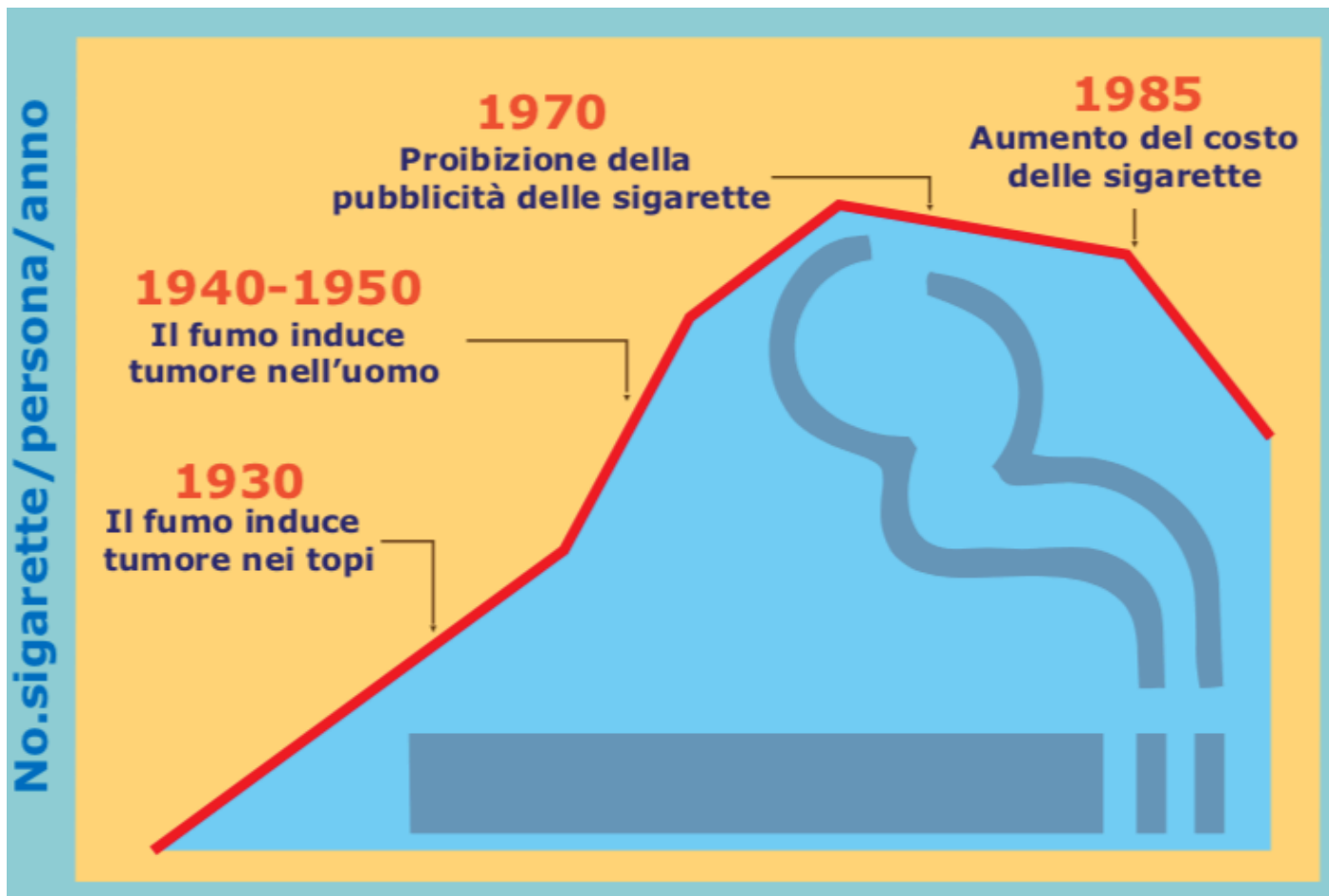
Idrocarburi aromatici policiclici

- ✓ **Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA, PAH):** composti contenenti solo atomi di idrogeno e carbonio, costituiti da uno o più anelli aromatici quali quello del benzene, fusi fra loro in un'unica struttura generalmente planare
- ✓ Potenti inquinanti ambientali e sono stati identificati come cancerogeni, mutageni e teratogeni (IARC, 2006).
- ✓ Loro formazione avviene nel corso di combustioni incomplete di legname, grassi, combustibili fossili e composti organici.
- ✓ Solitamente **si trovano all'interno di miscele** (con decine di IPA diversi ed in proporzioni variabili). Dato che l'esposizione avviene ad una miscela di composti (a composizione non costante) rende difficile e complessa l'attribuzione di conseguenze sulla salute relative alla presenza di uno specifico idrocarburo policiclico aromatico.

Tre **vie di penetrazione** nel corpo e fonti di esposizione:

- **Via ORALE:** fonte di IPA più importante è l'alimentazione quotidiana (carne o pesce affumicati o grigliati sulla fiamma, gli oli e grassi vegetali, il tè e il caffè contengono un elevato tenore di IPA).
 - Persona che segue un'alimentazione equilibrata assimila ogni giorno circa 235 ng di benzo(a)pirene (BaP).
 - Chi consuma quantità particolarmente elevate di cereali e pesce può arrivare a ingerirne circa il doppio. Per contro, l'acqua che si beve genera un apporto quotidiano di circa 2 ng al giorno, del tutto irrilevante (EFSA, 2008).
- **Via RESPIRATORIA:** fumo di tabacco.
 - 20 sigarette al giorno assume in media 105 ng di benzo(a)pirene al giorno;
 - Fumatore passivo: ~ 40 ng / 5 ore (EFSA, 2008).
 - Gas di scarico delle automobili (soprattutto diesel) e in misura minore dagli impianti di riscaldamento e dall'abrasione degli pneumatici.
 - Immissioni nell'aria esterna nel loro insieme determinano l'assunzione quotidiana di circa 20ng di benzo(a)pirene al giorno per via aerea, una quantità relativamente modesta in confronto agli altri fattori (EFSA, 2008).
- **Via CUTANEA:** contatto con prodotti contenenti polveri di questi composti, con legno impregnato di olio di catrame, con la gomma delle impugnature di utensili o di alcune scarpe. Le quantità di IPA assorbite per via cutanea non sono ancora state stabilite (considerate basse rispetto ad esposizione per via orale).

Fumo di Tabacco & Tumori



Percentuale tumori attribuibili a diversi fattori ambientali nel Regno Unito (R.Doll, 1999)

Fattore	%
fumo di tabacco (attivo)	30
dieta	20-50
infezioni (parassiti, batteri, virus)	10-20
ormoni	10-20
radiazioni (ionizzanti, UV, a bassa frequenza)	5-7
alcol	4-6
inquinamento ambientale (acqua, aria, cibo)	1-5
occupazione	2-4
inattività fisica	1-2

- Effetti cancerogeni noti dagli anni '30 nei topi
- Dimostrati nell'uomo negli anni '40-'50
- Consumo di sigarette ha iniziato a diminuire solo negli anni '80
- Fumo di tabacco è, tra i fattori ambientali, quello con maggior impatto: responsabile di ~30% di tutti i tumori

TUMORI da FUMO di Tabacco

Polmone Bocca Faringe Esofago Laringe Pancreas Rene Vescica

Fumo di Tabacco: sostanze presenti

- ~4000 sostanze prodotte dalla combustione del tabacco e veicolate dal fumo
- Tra queste:
 - ~70 cancerogeni come gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e le N-nitrosammine;
 - Sostanze tossiche (monossido di carbonio, catrame, arsenico, piombo)
 - Nicotina (causa dipendenza)

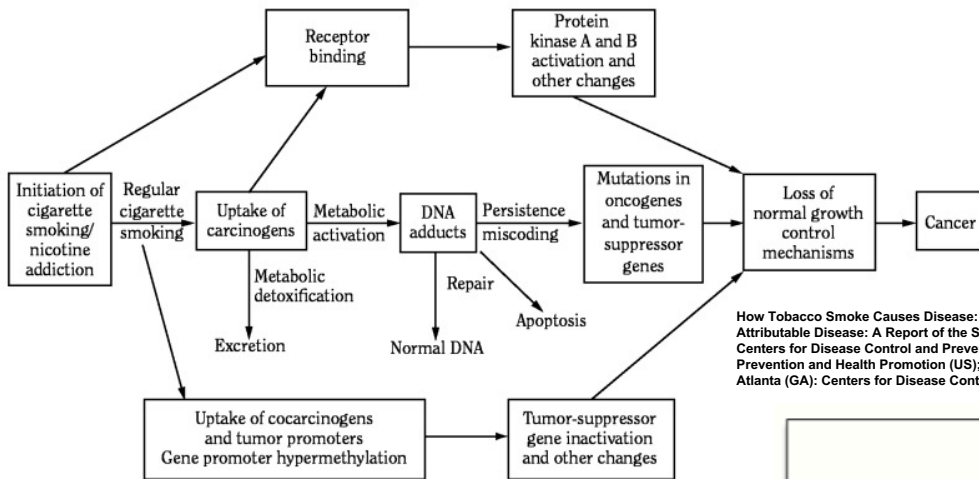


SOSTANZA CHIMICA	EFFETTO PREVALENTE
Fase gassosa	
Monossido di carbonio (CO)	Tossico, riduce il trasporto dell'ossigeno
Ossidi di zolfo	Irritanti e ciliotossici
Ossidi d'azoto	Irritanti e ciliotossici
Acido cianidrico	Irritante e ciliotossico
Ammoniaca	Irritante e ciliotossico
Formaldeide	Irritante e ciliotossico
Acetaldeide	Irritante e ciliotossico
Acroleina	Irritante e ciliotossico
Idrazina	cancerogeno
Nitrosamine	cancerogeno
Fase particolata	
Nicotina	Tossico e ganglio-mimetico
Catrame	cancerogeno
Oligoelementi (Ni, Cd, 210Po ecc.)	cancerogeno
Benzopirene	cancerogeno
Benzoantracene	cancerogeno
2-Naftilamina	cancerogeno
N-Nitrosornicotina	cancerogeno
Indolo	promovente
Carbazolo	promovente
Fenolo	Irritante e promovente
Cresolo	Irritante e promovente

Some Cancer-Causing Chemicals in Tobacco Smoke

aminostilbene
 arsenic
 benz[*a*]anthracene
 benz[*a*]pyrene
 benzene
 benzo[*b*]fluoranthene
 benzo[*c*]phenanthrene
 benzo[*f*]fluoranthene
 cadmium
 chrysene
 dibenz[*a,c*]anthracene
 dibenzo[*a,e*]fluoranthene
 dibenz[*a,h*]acridine
 dibenz[*a,j*]acridine
 dibenzo[*c,g*]carbazone
 N-dibutyl nitrosamine
 2,3-dimethylchrysene
 indeno[1,2,3-*c,d*]pyrene
 S-methylchrysene
 S-methylfluoranthene
alpha-naphthylamine
 nickel compounds
 N-nitrosodimethylamine
 N-nitrosomethylethylamine
 polonium-210
 N-nitrosodiethylamine
 N-nitrosornicotine
 N-nitrosoanabasine
 N-nitrosopiperidine

Cancerogenesi del fumo di sigaretta



How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010.

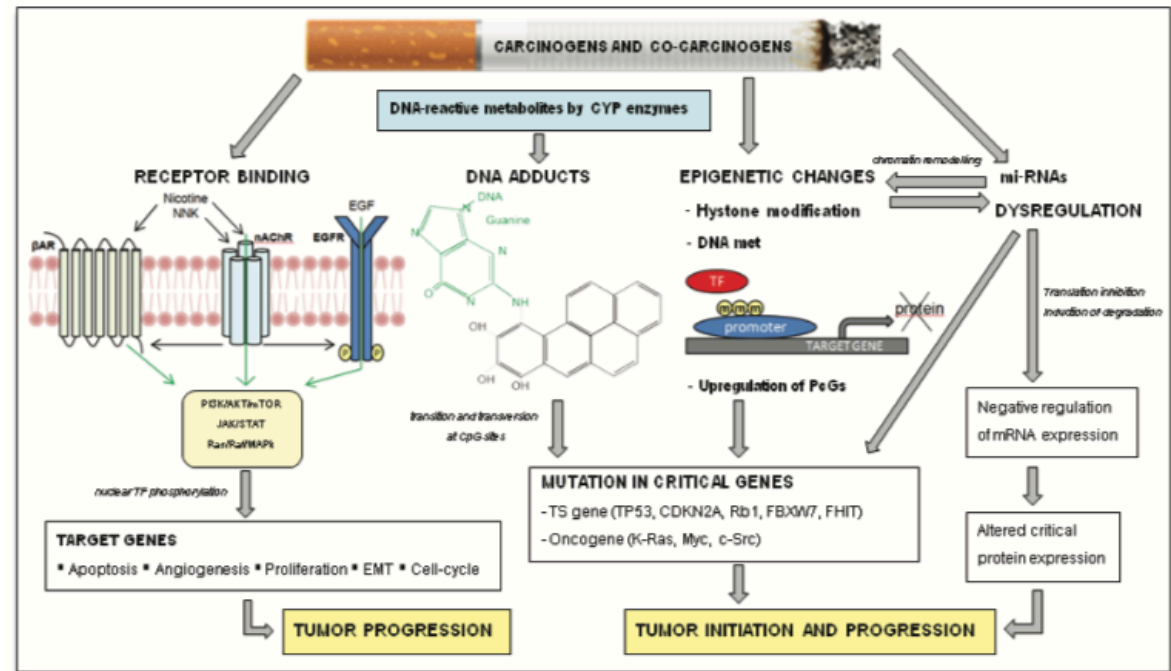
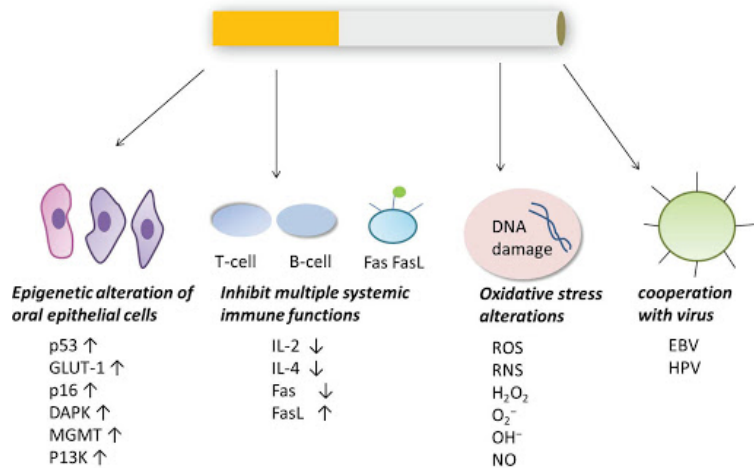
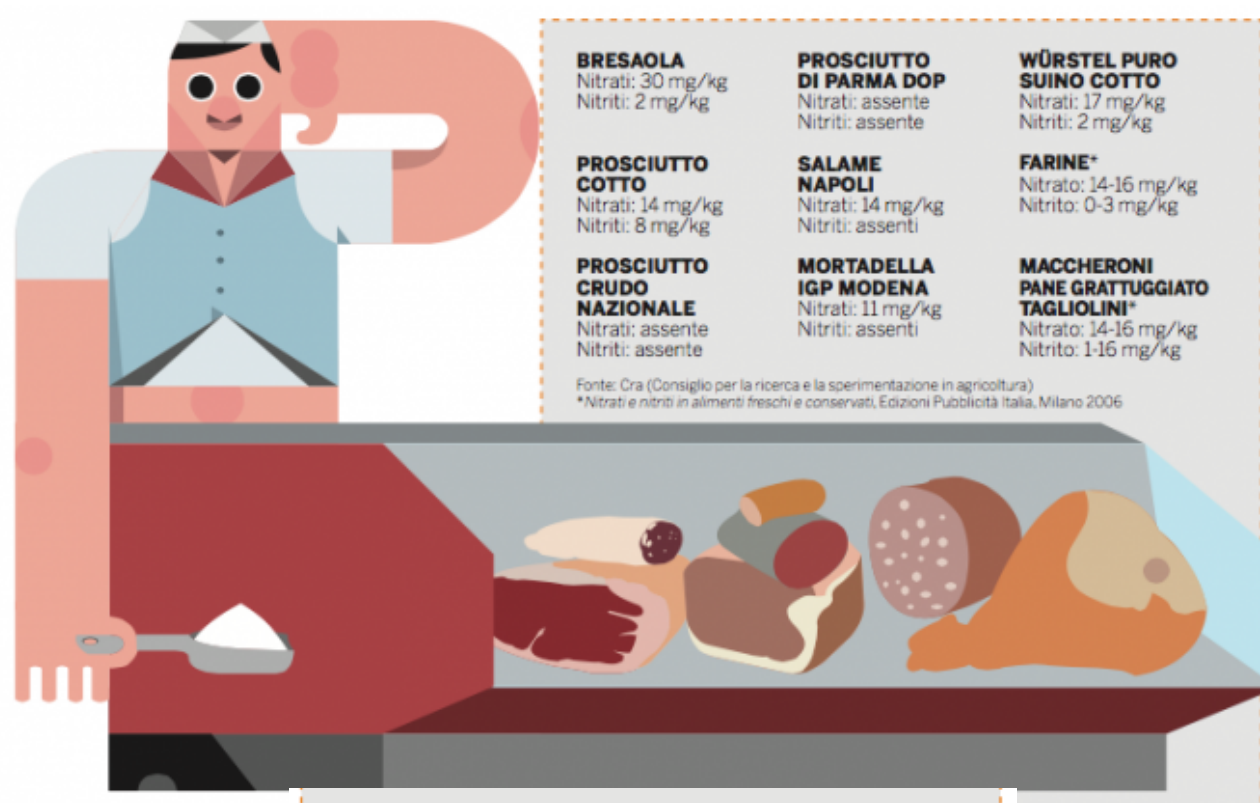


Figure 1: Tobacco smoke carcinogenesis. The main recognized mechanism of tobacco initiation of carcinogenesis is the formation of DNA adducts by polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines, with consequent deregulation of critical oncogenes and/or tumor suppressor (TS) genes. Tobacco smoke can influence protein expression of squamous cell cancer patients through induction of reversible epigenetic changes and miRNAs dysregulation; these pathways are also inter-related. Nicotine and its oncogenic derivatives are unable to initiate carcinogenesis, but can promote tumor growth through activation of multiple kinase cascade, acting directly on nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) or indirectly on parallel cell surface receptors. βAR, beta adrenergic receptor kinase; CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A; CpG, C-phosphate-G; c-Src, cellular Src kinase; CYP, cytochrome p450; FBXW7, F-box and WD repeat domain containing 7; FHIT, fragile histidine triad; m, methyl-CpG; Myc, myelocytomatosis oncogene; nAChR, Nicotinic acetylcholine receptor; NNK, nicotine-derived nitrosamine ketone; PcGs, polycomb-group protein; Rb1, retinoblastoma 1; TF, transcription factor.

Selected gene polymorphisms evaluated by molecular epidemiology investigations for relationship to lung cancer through variation in susceptibility to carcinogens in tobacco smoke

Metabolic genes	Nucleotide change	Amino acid change	Enzymatic activity
<i>CYP1A1</i>	T→C (<i>MSP1</i>)	NA	Increased
	A→G	Ile462Val	Increased
<i>CYP2E1</i>	T→A (<i>DRA1</i>)	NA	Increased
	G→C (<i>RSA1</i>)	NA	Increased
<i>CYP2A13</i>	C→T	Arg257Cys	Decreased
<i>GSTM1</i>	Deletion	NA	None
<i>GSTP1</i>	A→G	Ile105Val	Decreased
<i>GSTT1</i>	Deletion	NA	None
<i>NAT2</i>	T→C	Ile114Thr	Decreased
	C→T	Lys161Lys	Decreased
	A→G	Lys268Arg	Decreased
	G→A	Arg197Gln	Decreased
	C→T	Tyr94Tyr	Decreased
	G→A	Gly286Glu	Decreased
<i>MEH</i>	T→C	Tyr113His	Decreased
	A→G	His139Arg	Increased

Nitrosocomposti



DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA

(Joint Fao/Who Expert Committee on Food Additives)

BAMBINI (24KG)

Nitrati: 0-5 mg/kg = 0-120 mg

Nitriti: 0-0,2 mg/kg= 0-4,8 mg

ADULTI (70 KG)

Nitrati: 0-5 mg/kg = 0-350 mg

Nitriti: 0-0,2 mg/kg= 0-14 mg

Nitriti-Nitrati negli alimenti

- ✓ Sali di Nitriti e Nitrati vengono aggiunti agli alimenti per conservarli (Clostridium botulinum).
- ✓ Nitriti + Nitrati, vengono **aggiunti alla carne** anche per mantenerne il colore **rosso** e migliorarne il gusto (**nitrosomioglobina**, Efsa Valutazione del Rischio Rev. giu 2017).
- ✓ Nitrato => Nitrito dai batteri presenti nel cavo orale, stomaco e intestino.
- ✓ Nitrito => Acido Nitroso +> spontaneamente +> Monossido di Azoto.
- ✓ IARC: Nitriti e Nitrati **probabilmente cancerogeni**.
- ✓ Nel caso dei prodotti carnei addizionati con Nitrito, nitrosamine vengono a prodursi quando le amine secondarie reagiscono con l'acido nitroso (derivante dal Nitrito aggiunto) a temperatura molto elevata di cottura (esempio durante la frittura del bacon a 170° C).
- ✓ Nitriti possono legarsi all'emoglobina trasformandola in **metaemoglobina** e riducendo il trasporto di ossigeno ai tessuti.

N.E.	Denominazione	Prodotti	Dose massima che può essere aggiunta durante la fabbricazione (espressa come sale di Na)	Dose massima residua (espressa come sale di Na)
E249	Nitrito di potassio	Prodotti a base di carne	150 mg/Kg	-
E250	Nitrito di sodio	Prodotti a base di carne sterilizzati (F ₀ > 3,00)	100 mg/Kg	
E251	Nitrato di sodio	Prodotti a base di carne NON trattati termicamente	150 mg/Kg	-
E252	Nitrato di potassio			-

Ortaggio	Crudo (nitrato) (mg/kg)	Bollito (nitrato) (mg/kg)	% di perdita di nitrato nella cottura	Ortaggio	Crudo (nitrato) (mg/kg)	Bollito (nitrato) (mg/kg)	% di perdita di nitrato nella cottura
Asparagi	13	0	100	Cavolorapa	1.200	660	45
Melanzane	460	—	—	Porri	480	260	46
Fave	21	5,0	76	Lattuga	3.000	—	—
Fagiolini	450	290	36	Lattuga a foglie lunghe	870	—	—
Fagioli rampicanti	320	160	50	Lattuga iceberg	490	—	—
Fagioli	53	16	70	Lattuga Webbs	670	—	—
Barbabietole	1.500	1.900	27	Zucca	590	340	42
Broccoli	400	160	60	Funghi	70	—	36
Cavolini	12	8,3	31	Senape e crescione	2.400	—	—
Cavolini di Bruxelles	6,9	3,4	51	Cipolle	80	—	100
Cavoli	—	150	—	Cipolline	210	—	—
Cavoli rossi	160	69	57	Prezzemolo	780	340	—
Cavoli – Savoia	240	67	72	Pastinaca	81	54	33
Cavoli – Primaveraili	280	30	89	Piselli	57	17	70
Cavoli – Estivi	860	310	64	Pepe verde	78	8,9	8,9
Cavoli bianchi	390	—	—	Pepe rosso	9,3	—	—
Calabrese	220	100	54	Patate americane	110	62	56
Carote novelle	170	93	45	Zucca	410	300	27
Carote vecchie	210	34	84	Ravanelli	1.100	—	—
Cavolfiori	37	0,8	98	Sassefrica	28	8,3	70
Sedano	1.200	1.000	17	Spinaci	2.100	1.200	43
Cicoria	8,5	4,8	44	Fruento	14	7,6	46
Germogli cinesi	1.900	—	—	Pomodori (*)	1,3	—	31 (a)
Cetrioli	23	—	—	Pomodori (*)	16	—	59
Finocchi	2.000	1.200	40	Rape	970	380	61
Aglio	—	—	—	Crescione	1.300	—	—
Cavoli ricci	—	260	—	Patate dolci	35	22	37

(a) percentuale di aumento del livello di nitrato durante la cottura
(*) rilevamenti in tempi diversi

- ✓ Oggi (dalla decisione della Commissione Europea nel 1997 e del Comitato congiunto FAO-OMS sugli additivi alimentari (JECFA) nel 2002) i livelli considerati sicuri di Nitriti aggiunti negli alimenti si attesta rispettivamente a 0,06-0,07 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo al giorno (mg/kg pc/die).
- ✓ Per i Nitrati, soglia è fissata a 3,7 mg/kg pc/die.

AFLATOSSINE



- ✓ Prodotte da alcuni ceppi isolati di **Aspergillus flavus** e **Aspergillus parasiticum**.
- ✓ **B1, B2, G1, G2**.
- ✓ Le **AF** possono essere formate sia nelle piante infette (cereali, mais, arachidi, cotone, pistacchio, diversi tipi di mandorle), sia nelle derrate in magazzino. La crescita avviene in presenza di un'umidità relativa dell'aria dell'85% (intervallo termico 6° -46° C)
- ✓ Aflatossina B1 (come la M1) rientra nella categoria dei **cancerogeni genotossici**
- ✓ AF sono potenti epatotossine: **aflatossina B1** è l'epatocancerogeno, più potente che si conosca.
- ✓ **Responsabile dell'elevata incidenza di carcinoma epatico in Africa ed Asia (insieme all'infezione da HBV)**
- ✓ **Limiti di aflatossine negli alimenti in Italia <0.5 ppb (µg/Kg)**

Effetti:

- **Mutageni**

Azione mutagenica delle aflatossine B1 ed M1 => formazione EPOSSIDI, intermedi metabolici che formano legami covalenti con il DNA.

- **Immunosoppressivi**

Inquinanti immessi “a norma di legge” dai grandi impianti in Italia

- Nel giro di poche generazioni: inquinamento chimico-fisico, mai prima d'ora immaginabile
- Oltre 110 mila le sostanze chimiche di sintesi prodotte su larga scala che entrano a contatto con le nostre cellule.
- Di queste, meno del 2% è stato indagato per la cancerogenicità <http://www.cdc.gov/niosh/topics/cancer/>

http://www.eper.sinanet.apat.it/site/it-IT/Registro_INES/Ricerca_per_inquinante/RicercaInquinanti.html

TABELLA 2
ALCUNI DEGLI INQUINANTI IMMESSI IN ARIA ED ACQUA IN ITALIA NEL 2005
(dal registro nazionale INES)

Inquinanti	Effetto cancerogeno secondo IARC	Unità misura	Emissioni in aria	Emissioni in acqua	Emissioni totali
Arsenico (As) e composti	1	kg/a	1981.3	6035.3	8016.6
Cadmio (Cd) e composti	1	kg/a	825.5	2207.5	3033.0
Cromo (Cr) e composti	1	kg/a	11063.5	128963.1	140026.6
Nichel (Ni) e composti	1	kg/a	37247.3	43365.8	80613.1
Benzene, toluene, etilbenzene, xileni (BTEX)	1*	kg/a	540499.6*	175067.8	715567.4
Mercurio (Hg) e composti	2b	kg/a	2821.2	1065.9	3887.1
Piombo (Pb) e composti	2a	kg/a	97063.6	17903.5	114967.1
Diossine (PCDD) + furani (PCDF)	1**	g/a	103.0	-----	103.0

* solo benzene

Fattori inquinanti in ambienti di lavoro

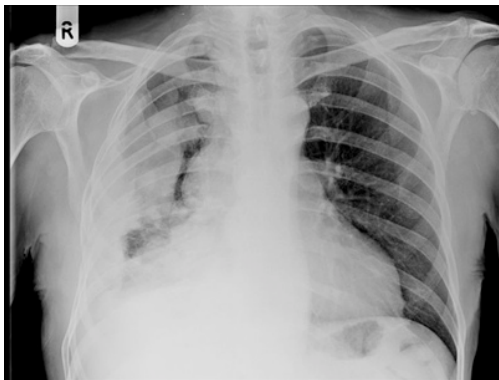
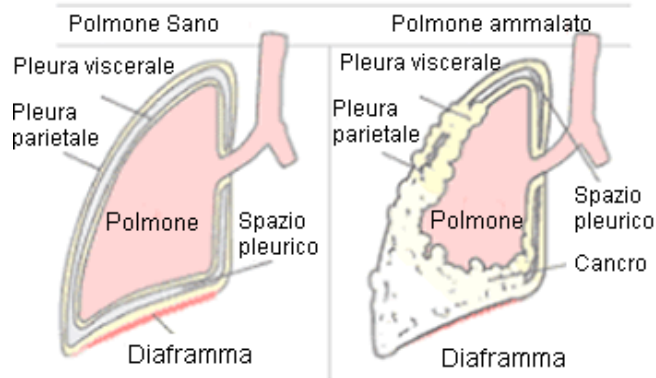
Tabella 13.11. Prodotti chimici e processi industriali riconosciuti cancerogeni per l'uomo dalla IARC (1979).

Prodotto o processo	Impieghi principali	Organo colpito
4-aminodifenile	Antiossidante per gomme	Vescica
Arsenico e alcuni suoi composti	Insetticidi, farmaci	Polmone, cute, fegato
Asbesto	Coibente, coadiuvante tecnologico	Polmone, pleura
Benzene	Solvente	Tessuto emopoietico
Benzidina	Intermedio per coloranti, additivo per gomme	Vescica
Bis(clorometil)etere e clorometil metil etere grado tecnico	Produzione resine	Polmone
Cromo e alcuni suoi composti	Fabbricazione acciai, concia delle pelli, pigmento	Polmone, laringe, seni nasali
Estrazione in miniere di ematite	Produzione di ferro	Polmone, laringe
Fuliggine, catrame, oli minerali	Usi vari	Polmone, cute, vescica, tratto gastrointestinale
Manifattura alcool isopropilico col processo dell'acido forte	Solvente, intermedio per la produzione dell'acetone	Seni paranasali, laringe
Manifattura dell'Auramina	Colorante, additivo alimentare	Vescica
2-naflilamina	Intermedio per coloranti	Vescica
Raffinazione del nichel	Fabbricazione di acciai	Polmone, cavità nasali, laringe
Vinilcloruro	Materie plastiche (PVC)	Fegato, cervello, polmone, tessuto emopoietico

Mesotelioma da AMIANTO



Mesotelioma Pleurico



GENERALITA'

- **Incidenza:** **1-10 casi/milione/anno** (tutti i casi)
- **Sede:** **pleura, peritoneo, pericardio, mediastino**
- **Istologia:** **(non distinguibile dalle forme spontanee)**
 - - **epiteliale**
 - - **fibroso**
 - - **bifasico**
- **Esposizione:** **professionale o ambientale**
- **Tempo di latenza medio:** **30 anni (fino a 60 anni)**
- **Fibre responsabili:** **crocidolite, amosite, crisotilo, antofillite, tremolite, erionite**
- **Dimensioni critiche:** **> 8 um (lunghezza) e < 1.5 um (diametro)**
- **Dose-risposta:** **non chiara o assente**
- **Meccanismo:**
 - ✓ **cancerogeno iniziante**
 - ✓ **specie reattive dell'ossigeno (radicali liberi)**
 - ✓ **misto**

- ✓ **Asbesto (amianto) ha una struttura a fibre, costituite da catene di silicati con la presenza di ferro, magnesio o calcio.**
- ✓ **Si trova sulla crosta terrestre sotto diverse forme: **crocidolite** (ferro), amosite (ferro), **antofillite** (magnesio), **tremolite** (calcio e magnesio), **crisotilo** (magnesio).**
- ✓ **Proprietà ignifughe è servito per molti usi: impasto con cemento (eternit), preparato in una industria di Casale Monferrato, materiali e tessuti isolanti (caldaie, frigoriferi, guarnizioni, freni, frizioni, tute), costruzione di navi (cantiere navale di Trieste).**
- ✓ **Persone esposte:**
 - operai delle cave
 - operaie delle industrie
 - operai dei cantieri navali
 - persone che abitavano nelle vicinanze delle industrie
 - familiari degli operai
- ✓ **La via di introduzione: **via inalatoria.****
- ✓ **Causa patologia infiammatoria cronica (**asbestosi**) e di tumori al polmone (adenocarcinoma) e alle sierose, **pleura** e peritoneo, (mesotelioma).**
- ✓ **L' adenocarcinoma si può sviluppare su un asbestosi.**
- ✓ **Per lo sviluppo dei tumori è necessaria una esposizione di almeno 5 anni.**
- ✓ **Importante è il tipo di fibra, le dimensioni (< 1µM di diametro; > 8 µM di lunghezza), la forma, la struttura chimica superficiale, la carica elettrica superficiale.**



Come l'asbesto può indurre tumore



- 1. Direttamente:** asbesto può indurre **proliferazione** e **trasformazione**, modulando espressione genica (**EPIGENETICA**) e penetrando nel nucleo con **aberrazioni cromosomiche conseguenti**.
- 2. Indirettamente:** attraverso induzione di **FLOGOSI**. Macrofagi cercano fagocitosi => liberano enzimi lisosomiali e ROS (anione superossido, H₂O₂, HO).

probabilità di contrarre
il tumore rispetto ai
controlli

- ✓ **ASBESTO:** ~5x
- ✓ **FUMO:** ~11x
- ✓ **FUMO + ASBESTO:** ~55x

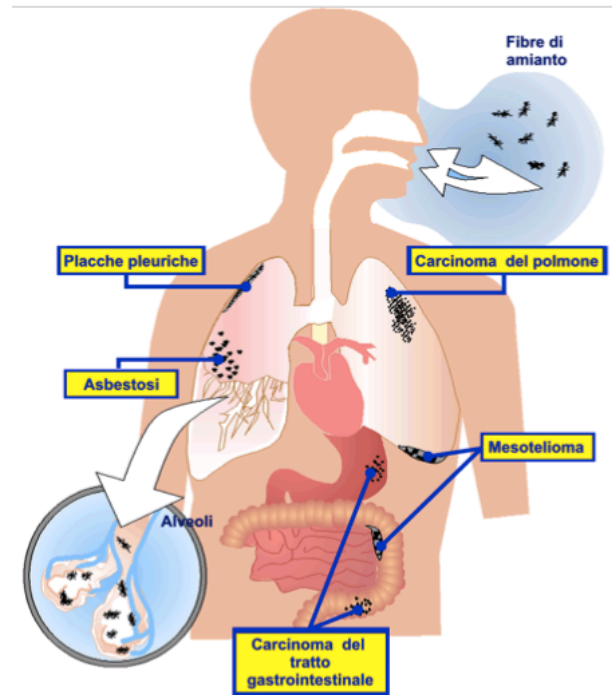


Figura 4 –Gli effetti dell'amianto sulla salute

Cancerogenesi & Ormoni

- Estrogeni
- Xeno estrogeni

- ✧ Alcuni insetticidi sono strutturalmente simili al diethylstilbestron;
- ✧ Gitoestrogeni (Genisteina estratta dalla soia);
- ✧ Contraccettivi orali / Terapia ormonale sostitutiva.

- ◆ Metaboliti degli estrogeni sono genotossici (**INIZIAZIONE**)
- ◆ Stimolano la proliferazione delle cellule epiteliali (**PROMOZIONE**)

Cancer site	Hormones	Potentially important genes
Breast	Estrogen, progesterone	<i>CYP17, CYP19, HSD17B1, ER, PR</i>
Prostate	Dihydrotestosterone	<i>CYP17, HSD17B3, SRD5A2, AR</i>
Ovary	FSH, progesterone	<i>FSH, FSHR, PR</i>
Endometrium	Estrogen	<i>CYP17, HSD17B1, HSD17B2, ER</i>
Testis	<i>In utero</i> estrogen	<i>CYP17, HSD17B1</i>
Thyroid	TSH, estrogen	<i>TSH, CYP17, HSD17B1</i>

Suscettibilità genetica all'azione dei cancerogeni

Tre diverse fonti di variabilità del rischio di cancro nell'uomo

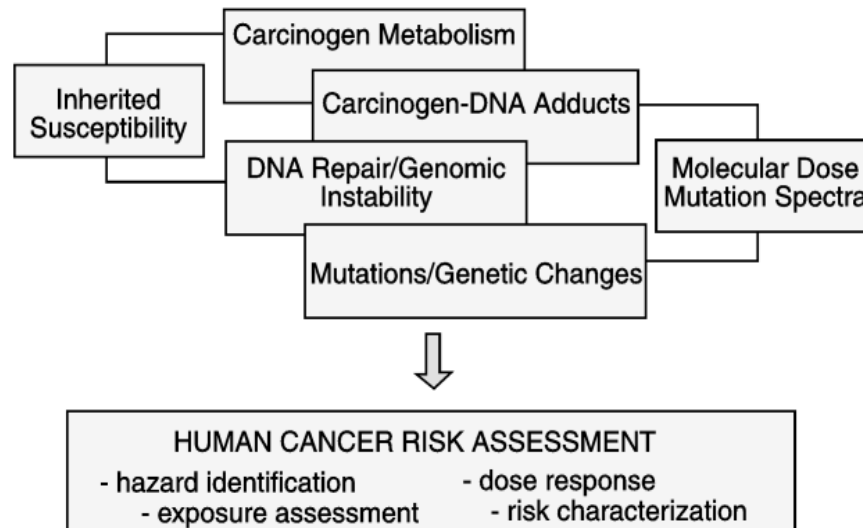
- 1. Diverso grado e durata di esposizione a sostanze cancerogene.**
- 2. Diversa suscettibilità genetica legata al grado di riparazione del DNA, con differenze fino a 200 volte tra un individuo ed un altro.**
- 3. Diversa capacità (individuale) di metabolizzare le sostanze cancerogene per un polimorfismo metabolico.**

Suscettibilità genetica all'azione dei cancerogeni

- DNA cromosomico continuamente sottoposto a mutazioni spontanee + mutazioni da agenti cancerogeni.
- DNA danneggiato => Sistemi enzimatici specifici attuano riparazione DNA.
- In caso di inefficacia di tali sistemi => mutazioni cromosomiche => morte cellulare / neoplasie.

- Studi sui polimorfismi metabolici e in generale sulla suscettibilità genetica al cancro dovuto ad esposizione a sostanze cancerogene

- Difficile individuare un solo fattore come responsabile dell'insorgenza del tumore =>>> Patologie ad eziologia multifattoriale
 - ✓ fattori **GENETICI**, che avrebbero un ruolo esclusivo in non più del 5-10% delle neoplasie
 - ✓ fattori **AMBIENTALI** (alimentazione, fumo di sigaretta, alcool, abitudini sessuali)
 - Ruolo non trascurabile esercitato dai fattori **LAVORATIVI**, il cui ruolo è stato valutato secondo stime attendibili pari al 4% (Doll e Peto, 1981) .



Biomarkers di suscettibilità

