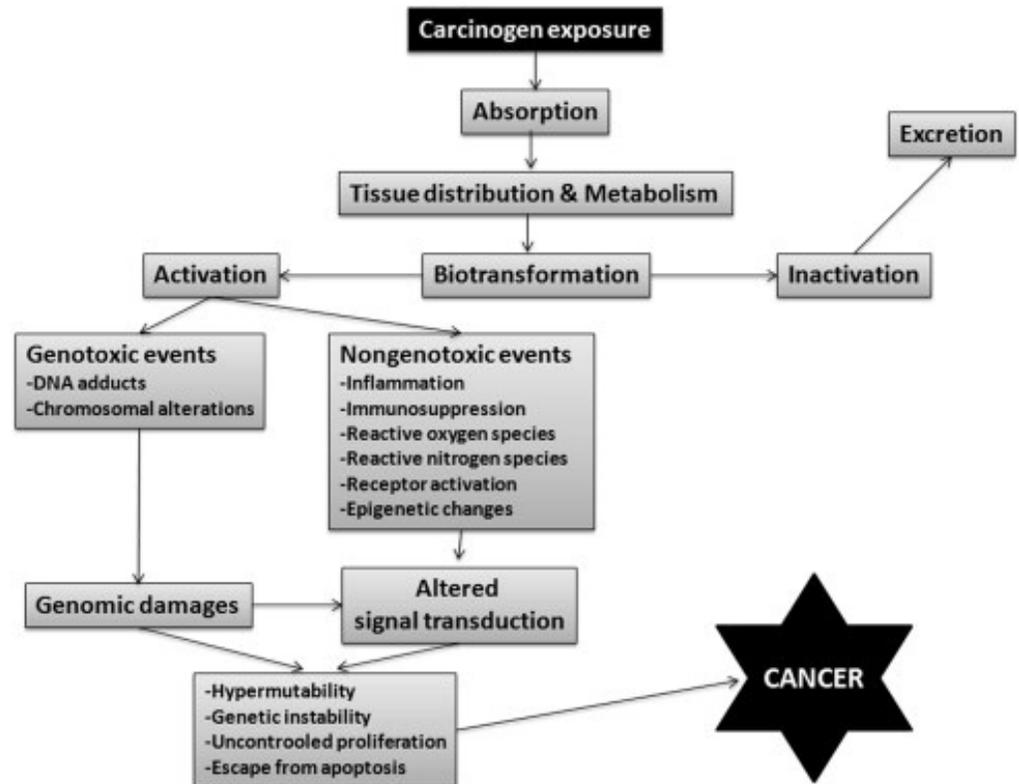


Cancerogenesi & Cancerogenesi Chimica



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

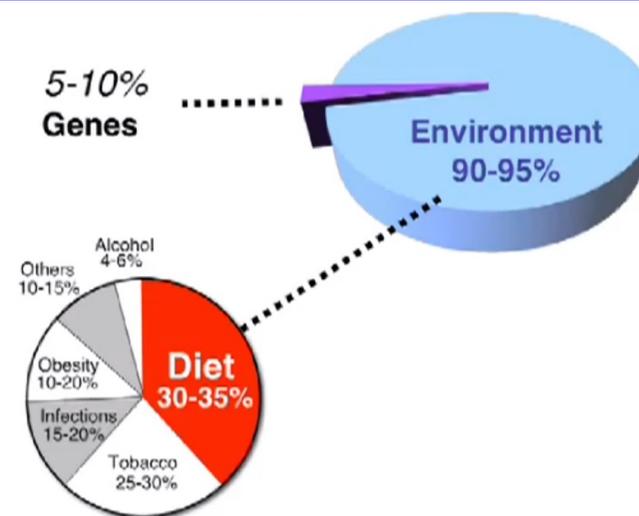
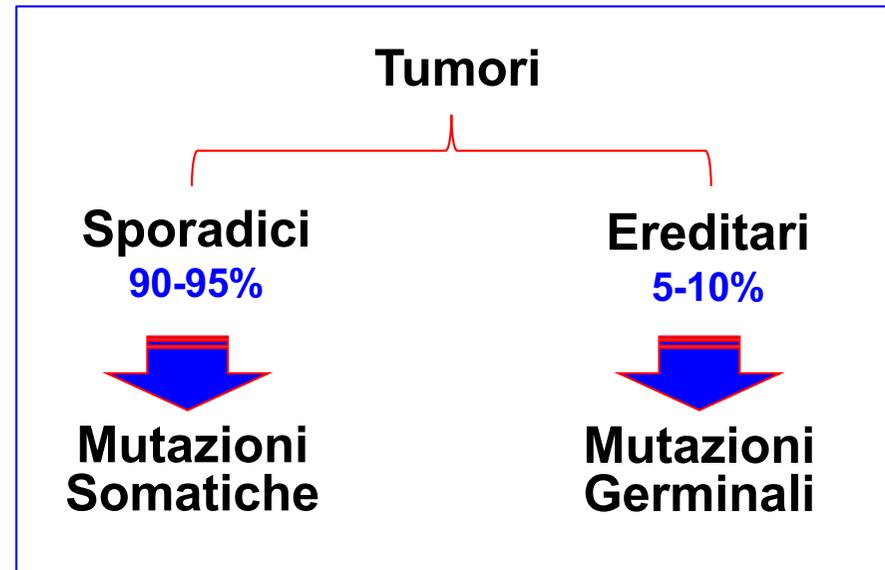
**ISPESL - Classificazioni
sostanze cancerogene**

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

Fattori di rischio

- ❖ **CAUSE:** non esiste quasi mai una causa unica che possa spiegare l'insorgenza di un tumore.
- ❖ **Fattori di rischio:** alcuni sono non modificabili, altri sono modificabili.

- **Età**
- **Fattori ereditari**
- **Stili di vita**
 - ❖ Fumo
 - ❖ Sole
 - ❖ Alcol
 - ❖ Alimentazione
 - ❖ Sovrappeso ed Obesità
 - ❖ Sedentarietà
- **Fattori ambientali**
 - ❖ Agenti chimici
 - ❖ Agenti fisici
 - ❖ Agenti infettivi
- **Infiammazione CRONICA**



CAUSES OF CANCER

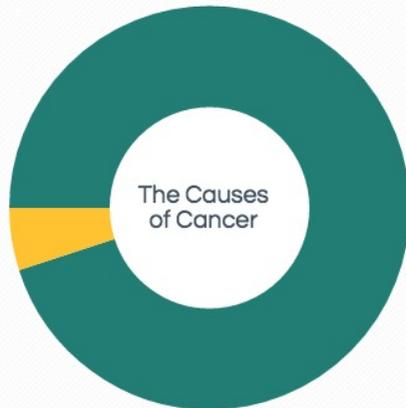
GENETICS vs. LIFESTYLE

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.

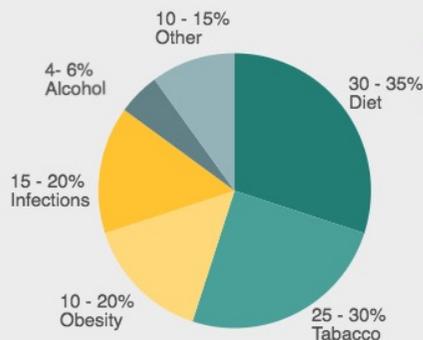
23% of deaths in the US are caused by cancer



5% of cancers are caused by genetic facts



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

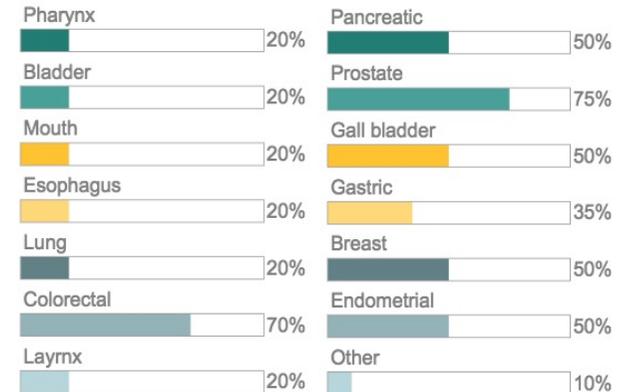


Environmental Causes

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

Caratteristiche	Tumori Sporadici	Tumori Ereditari	Tumori Familiari
Predisposizione ereditaria	Assente	Presente	Presente
Causa delle mutazioni	Mutazioni genetiche acquisite nel corso della vita	Mutazioni genetiche ereditate da uno o entrambi i genitori	Combinazione di fattori genetici e ambientali
Storia familiare	Assente	Presente	Presente
Incidenza rispetto alla popolazione generale	Uguale alla popolazione generale	Maggiore rispetto alla popolazione generale	Aumentato rispetto alla popolazione generale

Agenti Cancerogeni

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

Cancerogenesi chimica

Processo multifasico:

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



Cancerogeni & Mutageni

- ❖ Tutti gli agenti iniziatori (causatori di mutazioni irreversibili nel DNA) sono mutageni.
- ❖ Gli agenti iniziatori epigenetici, che non causano mutazioni dirette nel DNA ma possono influenzare l'espressione genica, possono essere considerati cancerogeni ma non mutageni.

Caratteristiche	Cancerogeni	Mutageni
Definizione	Sostanze o preparati che possono causare il cancro.	Sostanze o preparati che possono causare mutazioni nel DNA delle cellule.
Effetti sul DNA	Possono danneggiare il DNA delle cellule, causando mutazioni che portano alla formazione di tumori.	Possono causare mutazioni nel DNA delle cellule, che possono essere ereditate e trasmesse alle generazioni successive.
Meccanismi	Danneggiamento del DNA, alterazione dei processi cellulari, induzione di infiammazione cronica.	Danneggiamento del DNA, interferenza con i meccanismi di riparazione del DNA.
Presenza ambientale	Presenti in vari ambienti, tra cui l'ambiente lavorativo, l'aria, l'acqua, il cibo e i prodotti di consumo.	Presenti in vari ambienti, inclusi l'ambiente lavorativo, l'aria, l'acqua, il cibo e i prodotti chimici di uso comune.
Esempi significativi	Amianto, Benzene, Fumo di tabacco, Radiazioni ionizzanti.	Solventi organici (Benzene, Toluene, Xilene), Radiazioni ionizzanti, Alcuni virus.

Iniziazione e Promozione

Trasformazione neoplastica => processo divisibile in due stadi

Iniziazione

- ❖ Fase iniziale della carcinogenesi.
- ❖ Coinvolge mutazioni genetiche/epigenetiche irreversibili.
- ❖ Le cellule "iniziate" hanno un potenziale aumentato per diventare cellule tumorali.

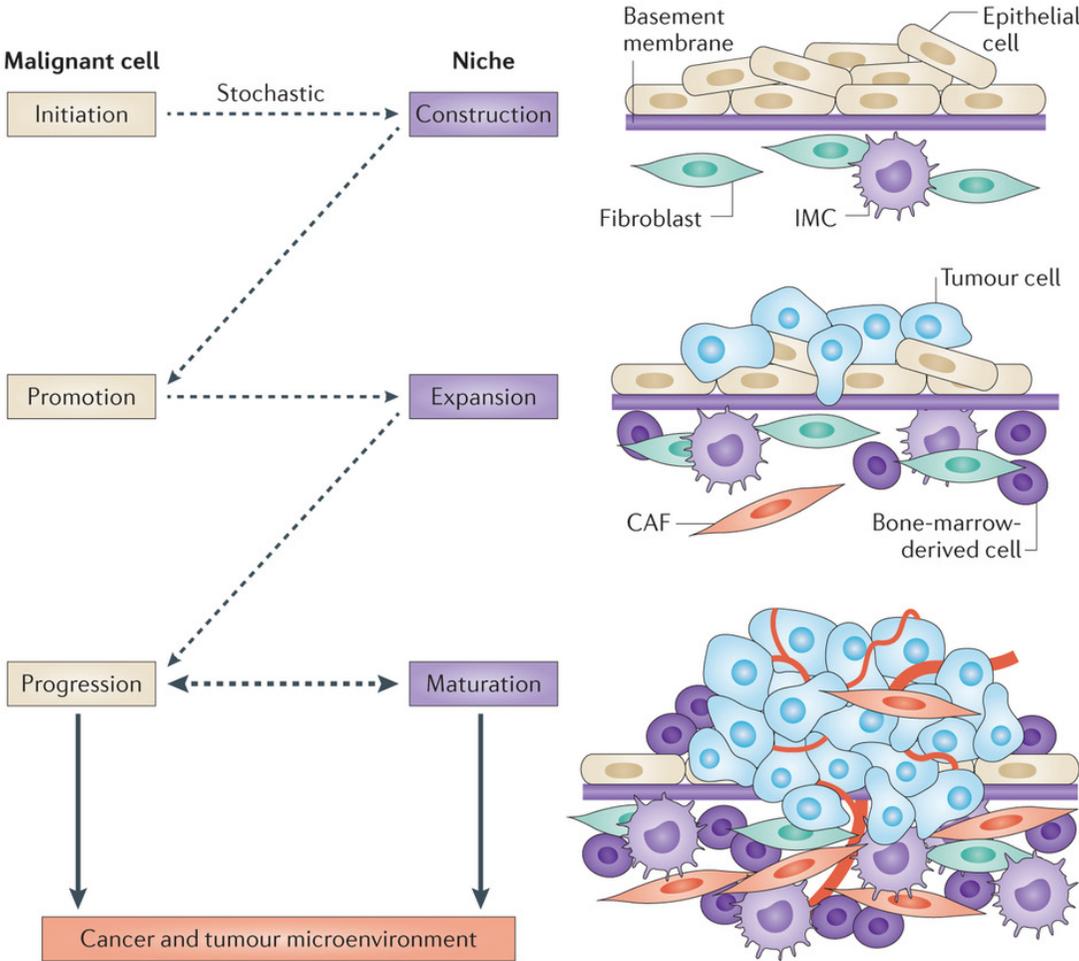
Promozione

- ❖ Segue l'iniziazione.
- ❖ Caratterizzata dalla stimolazione della crescita e della proliferazione delle cellule "iniziate".
- ❖ I promotori del tumore agiscono senza causare mutazioni dirette nel DNA.

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

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

Iniziazione



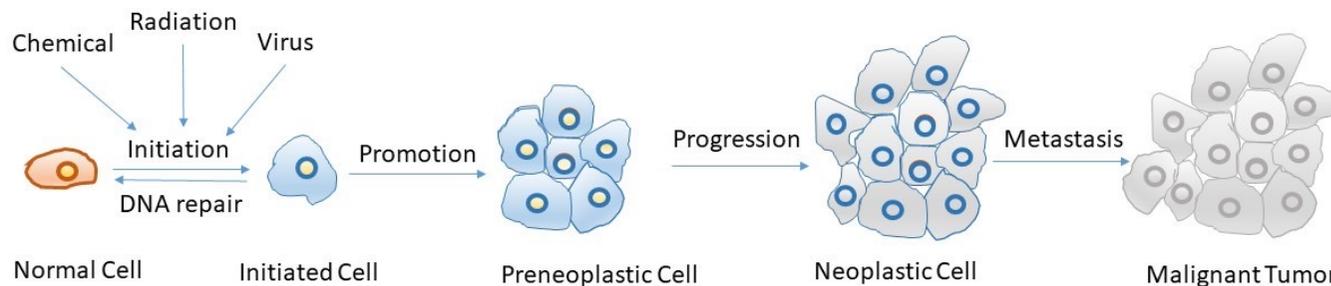
Iniziazione

- ❖ Correlata con l'**induzione di mutazioni irreversibili**, che possono alterare la normale regolazione cellulare.
- ❖ Le cellule "iniziate" **non sono ancora trasformate in cellule tumorali**.
- ❖ Le mutazioni indotte possono essere causate da fattori come l'esposizione a sostanze cancerogene, radiazioni o infezioni virali.
- ❖ La fase di iniziazione è fondamentale per avviare il processo di trasformazione neoplastica, ma da sola non è sufficiente per la formazione di un tumore.

Geni "bersaglio" degli agenti inizianti:

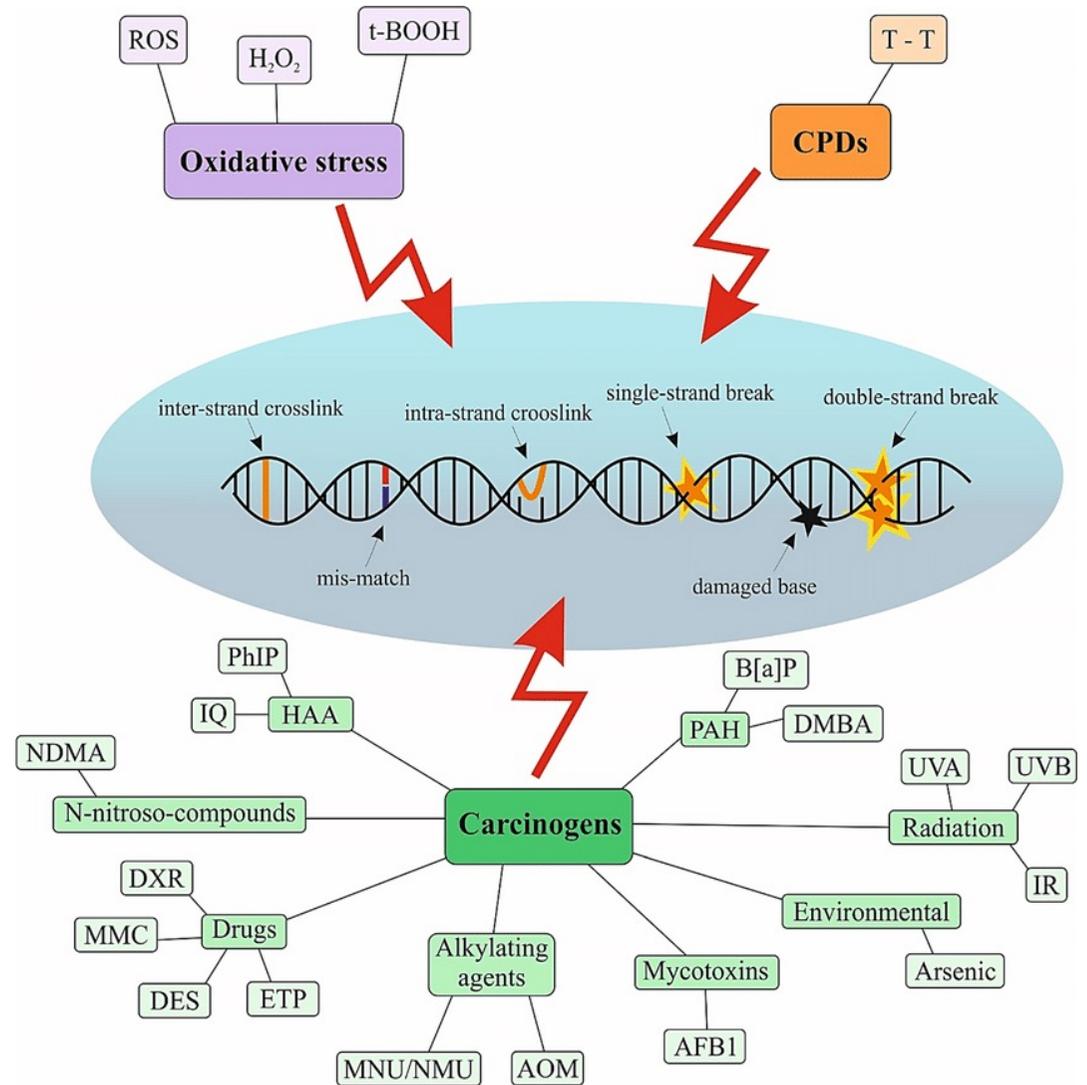
- ❖ **Oncogeni:** stimolano la crescita cellulare.
- ❖ **Geni soppressori tumorali:** regolano la crescita e la morte cellulare.
- ❖ **Geni di riparazione del DNA:** mantengono l'integrità genomica.
- ❖ **Geni di controllo del ciclo cellulare:** regolano il ciclo cellulare.

Multistep Carcinogenesis



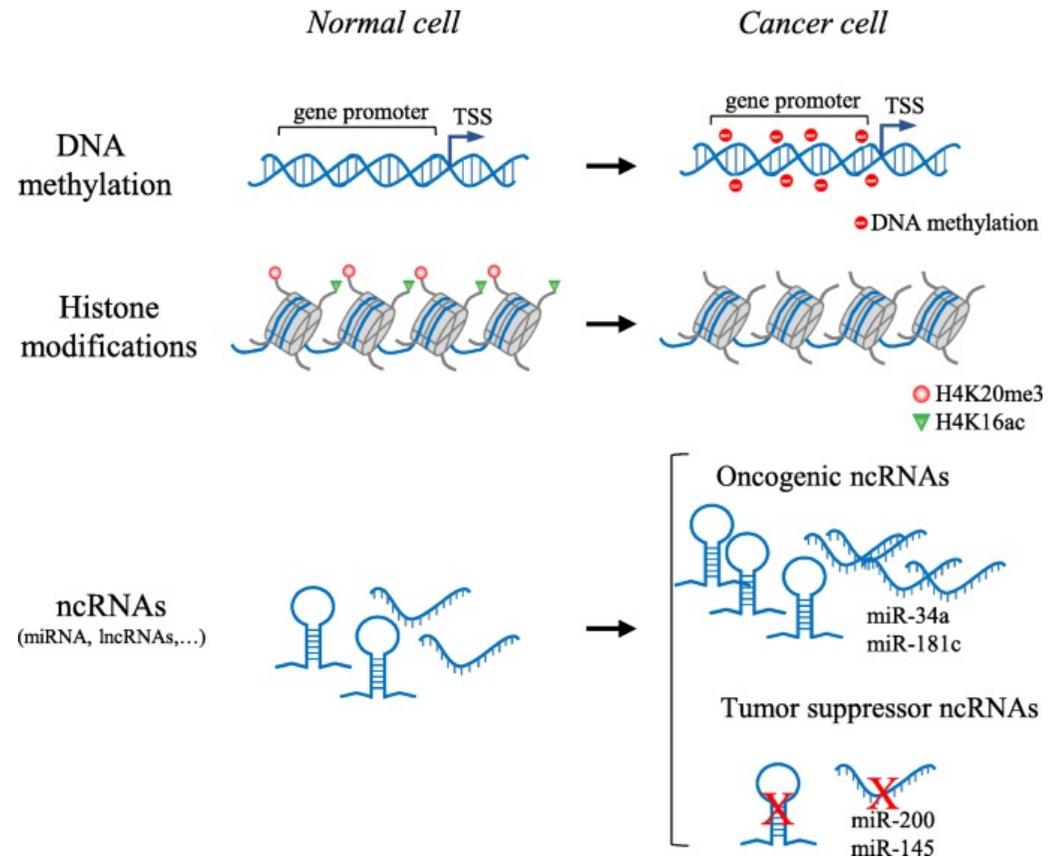
Mutazioni del DNA

- ❖ Coinvolgono modifiche dirette nella sequenza del DNA.
- ❖ Provocano cambiamenti permanenti e irreversibili nel genoma cellulare.
- ❖ Possono essere causate da agenti fisici, chimici o biologici.
- ❖ Alterano la funzione dei geni coinvolti nella regolazione della crescita cellulare e nella soppressione tumorale.



Eventi Epigenetici

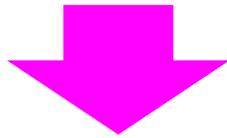
- ❖ Coinvolgono modifiche alla struttura del DNA che non coinvolgono la sequenza nucleotidica.
- ❖ Possono causare cambiamenti nella modalità in cui i geni sono espressi senza alterare la sequenza del DNA.
- ❖ Possono essere influenzati da fattori ambientali e stili di vita.
- ❖ Possono essere reversibili e sensibili a modifiche ambientali.



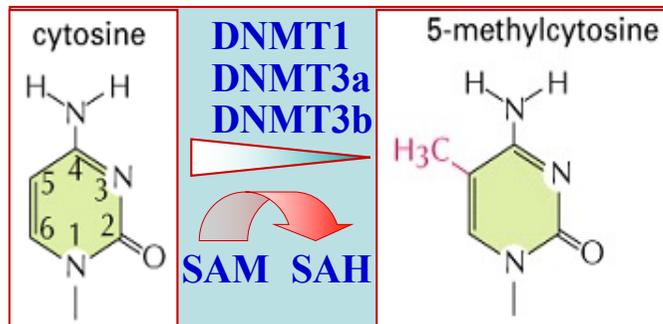
EPIGENETICA

Modificazioni epigenetiche:

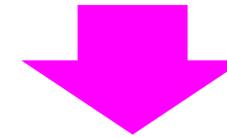
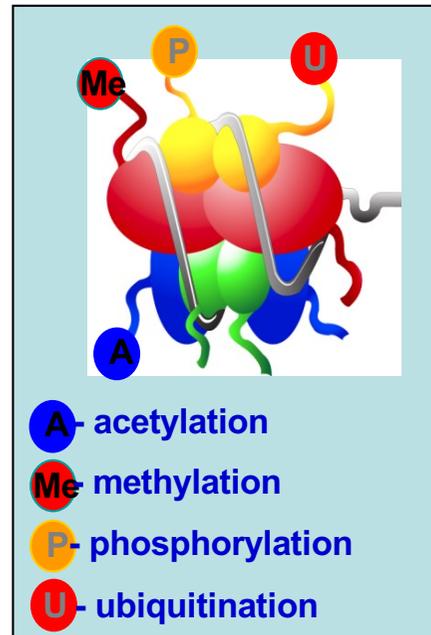
Cambiamenti ereditabili nelle funzioni del genoma senza alcuna modificazione nella sequenza del DNA (ossia mutazioni).



Metilazione del DNA



Modificazioni Istoni

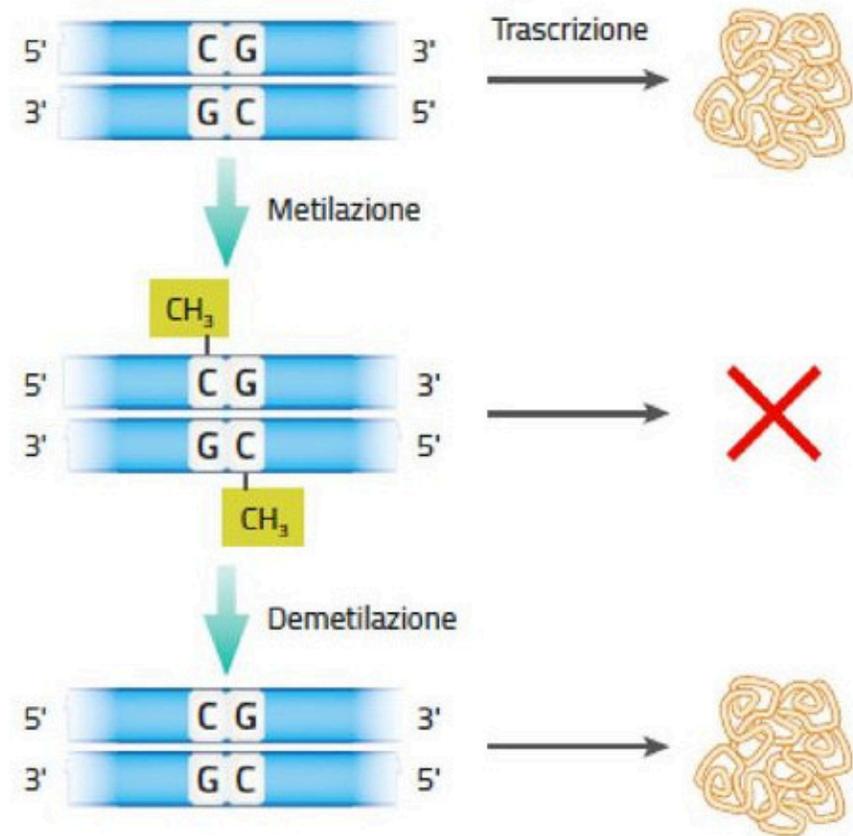


RNA non codificanti

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

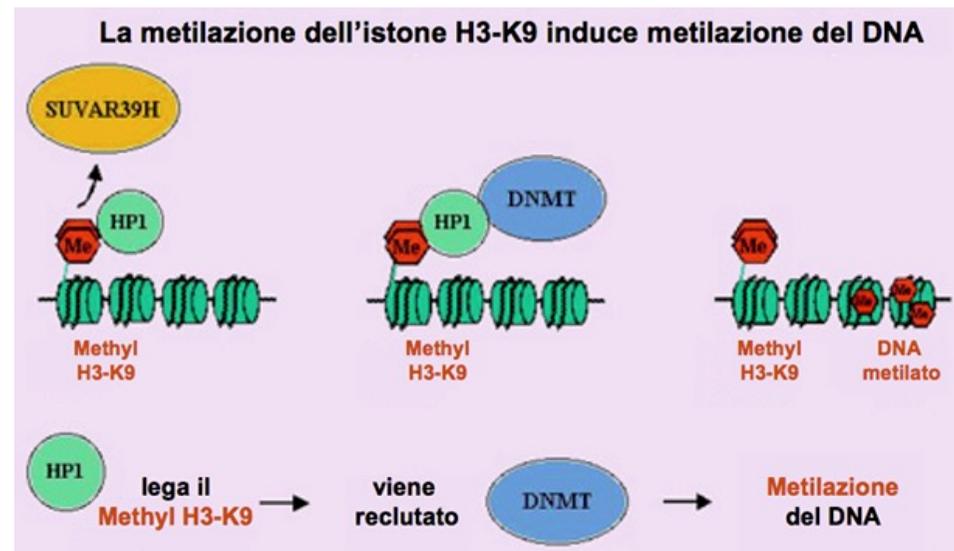
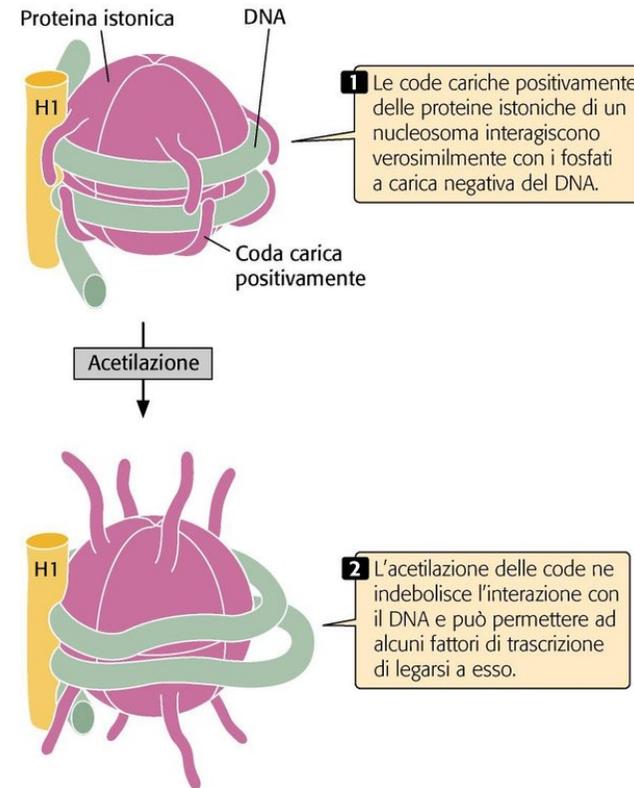
Metilazione del DNA

- ❖ Consiste nell'aggiunta di un gruppo chimico (metile, $-CH_3$) in punti specifici del DNA.
- ❖ **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.



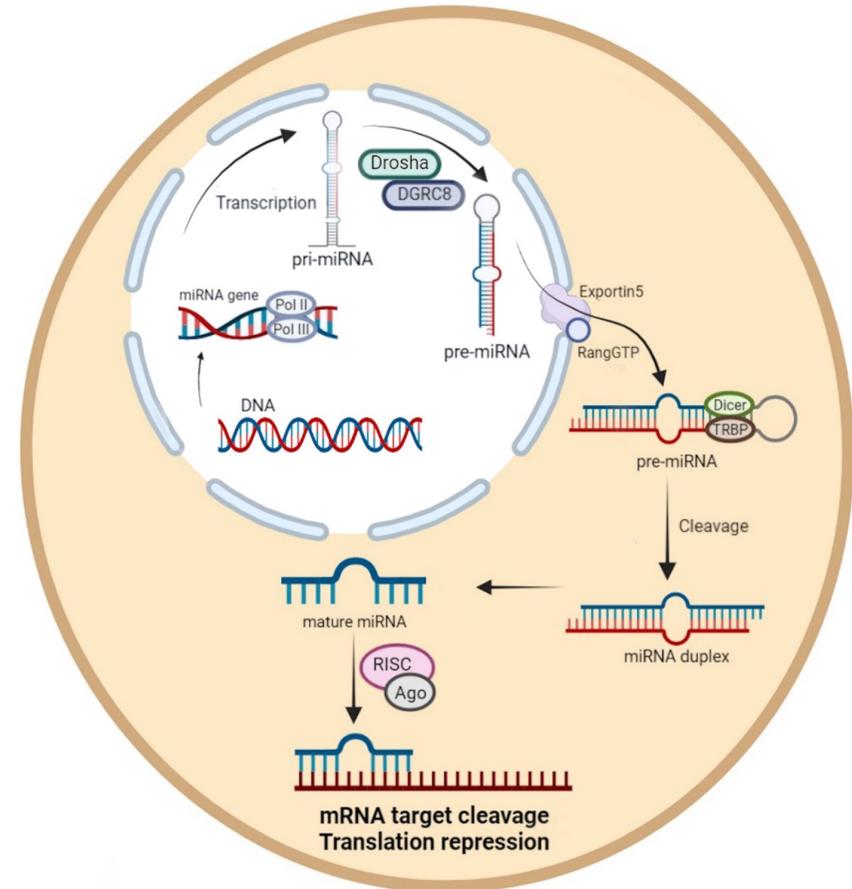
Modificazioni Istoniche

- ❖ 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.
- ❖ **MicroRNA (miRNA)**: 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 **sovrapposizione 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**.



Mutazioni vs Epigenetica

- ❖ **Mutazioni del DNA:** causano cambiamenti diretti nella sequenza del DNA
- ❖ **Eventi epigenetici:** alterano la struttura del DNA senza modificare la sequenza nucleotidica.
- ❖ **Mutazioni del DNA:** sono permanenti e irreversibili
- ❖ **Eventi epigenetici:** possono essere reversibili e sensibili all'ambiente.
- ❖ Entrambi i meccanismi possono influenzare la regolazione genica e contribuire alla trasformazione neoplastica.

Esempi

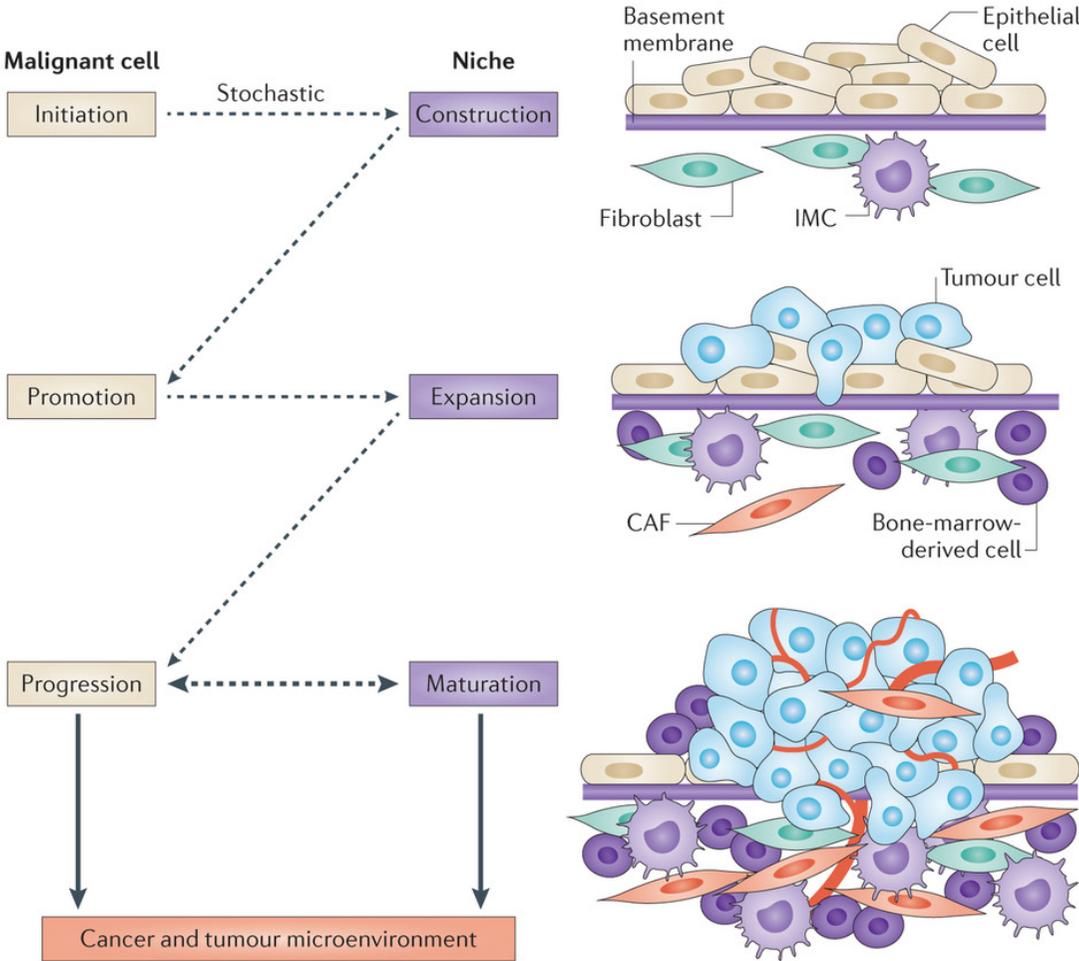
Mutazioni del DNA

- Mutazioni puntiformi in geni oncogeni.
- Delezioni o perdite di funzione in geni soppressori tumorali come il gene p53.

Eventi epigenetici

- Ipermetilazione del promotore del gene BRCA1, che può silenziare la sua espressione e contribuire al cancro al seno ereditario.
- Ipometilazione del promotore del gene MLH1, che può portare alla disfunzione del sistema di riparazione del DNA e alla predisposizione al cancro del colon-retto ereditario non poliposico (HNPCC).
- Downregulation del miRNA-15a e del miRNA-16-1 è stata associata al cancro del colon-retto.

Promozione



Promozione

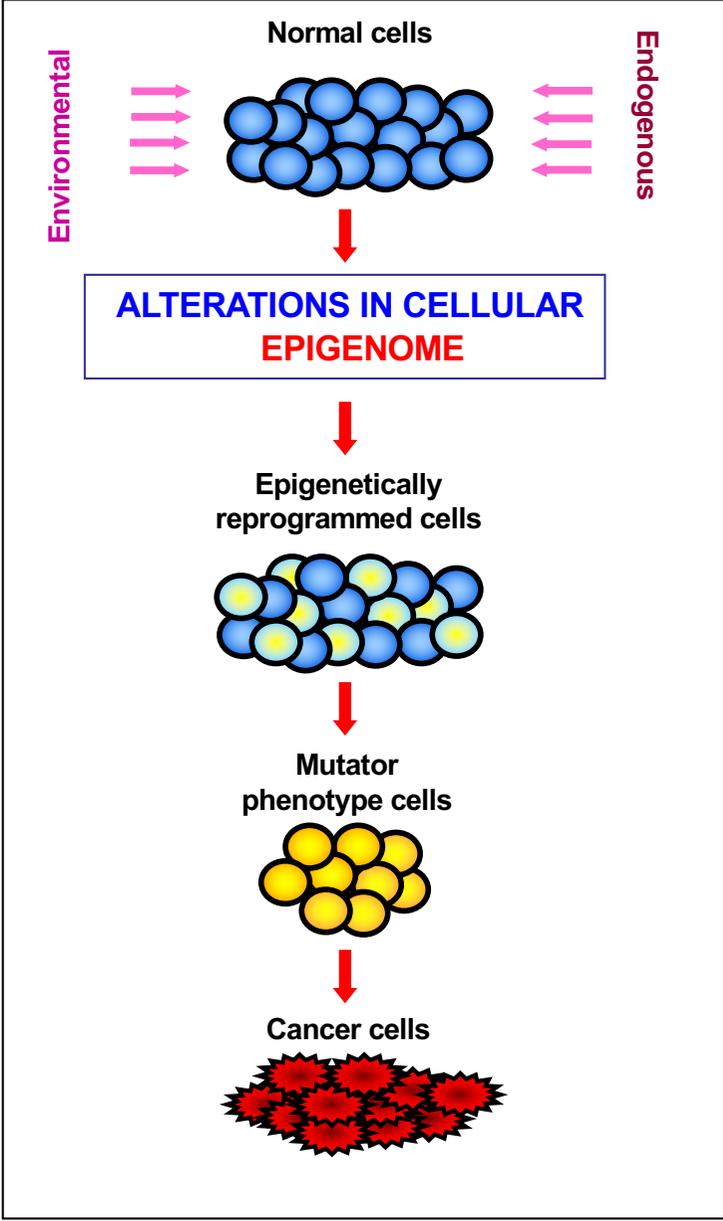
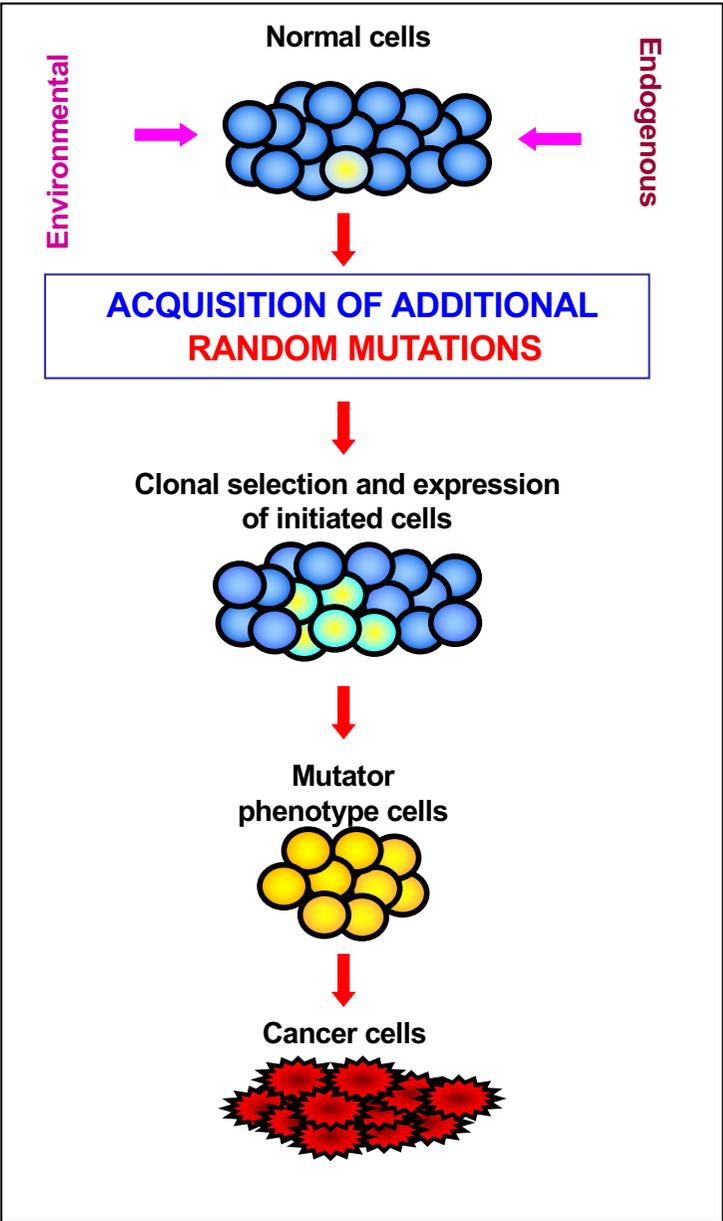
- ❖ Azione dei "promotori" scatena la trasformazione interagendo con le cellule "iniziate".
- ❖ Agenti promotori agiscono **stimolando la crescita e la proliferazione delle cellule "iniziate", senza causare mutazioni dirette nel DNA.**
- ❖ Effetto dei promotori è **transitorio e reversibile**: non alterano di per sé la cellula e non sono cancerogeni da soli.
- ❖ I promotori possono agire attraverso diversi **meccanismi** (**induzione di infiammazione cronica, la stimolazione dell'angiogenesi o l'inibizione dei meccanismi di apoptosi**).
- ❖ L'esposizione continua ai promotori può portare alla **progressione** della trasformazione **neoplastica** e alla formazione di un tumore maligno.

Differenze tra Iniziazione & Promozione:

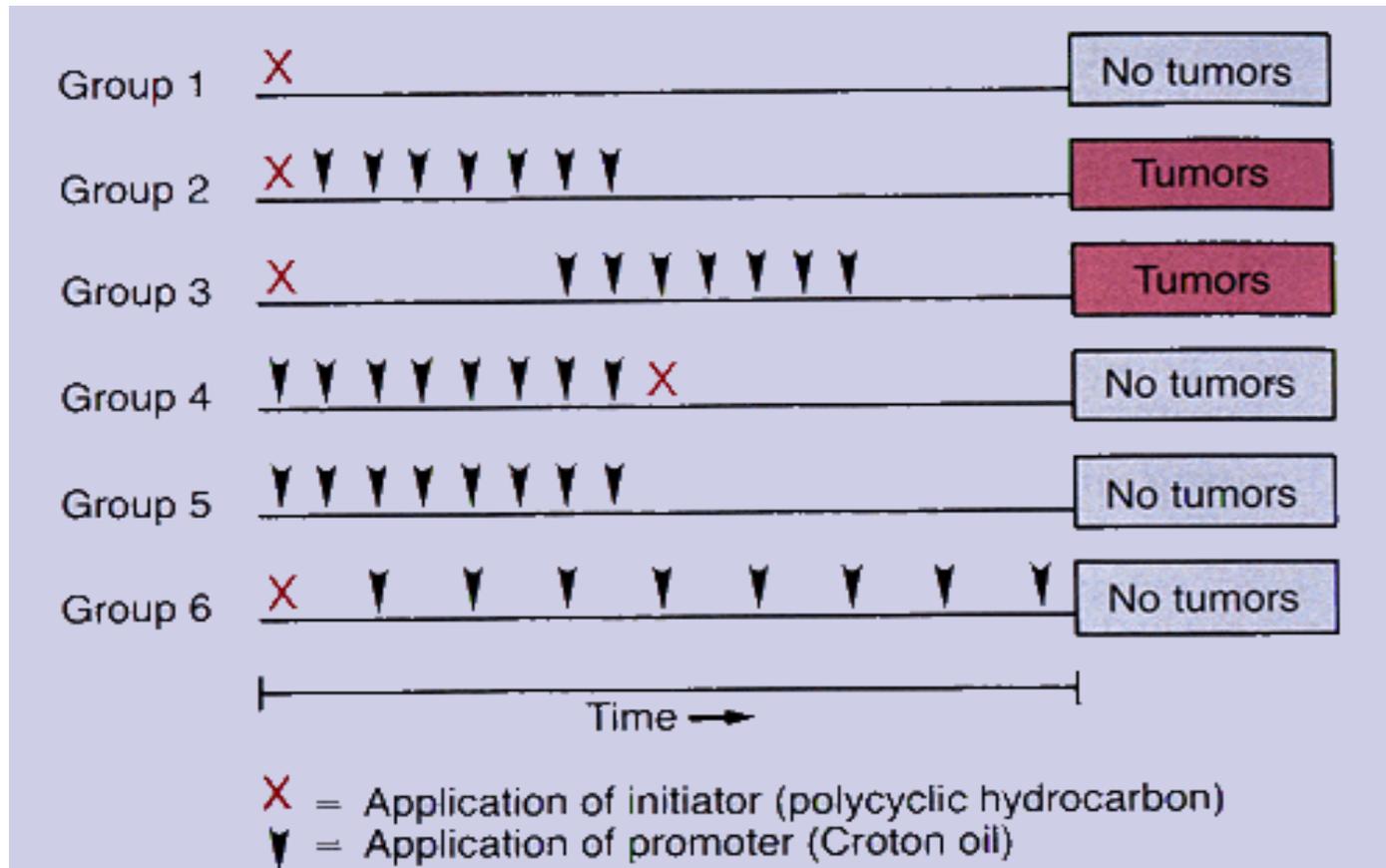
- ❖ **Iniziazione**: induzione di mutazioni genetiche irreversibili
- ❖ **Promozione**: coinvolge l'attivazione e la proliferazione delle cellule "iniziate" senza causare mutazioni dirette.
- ❖ Gli agenti chimici che possono causare tumori da soli, senza la necessità di un promotore, sono definiti come **cancerogeni completi** e agiscono sia come iniziatori che come promotori del processo di trasformazione neoplastica.

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

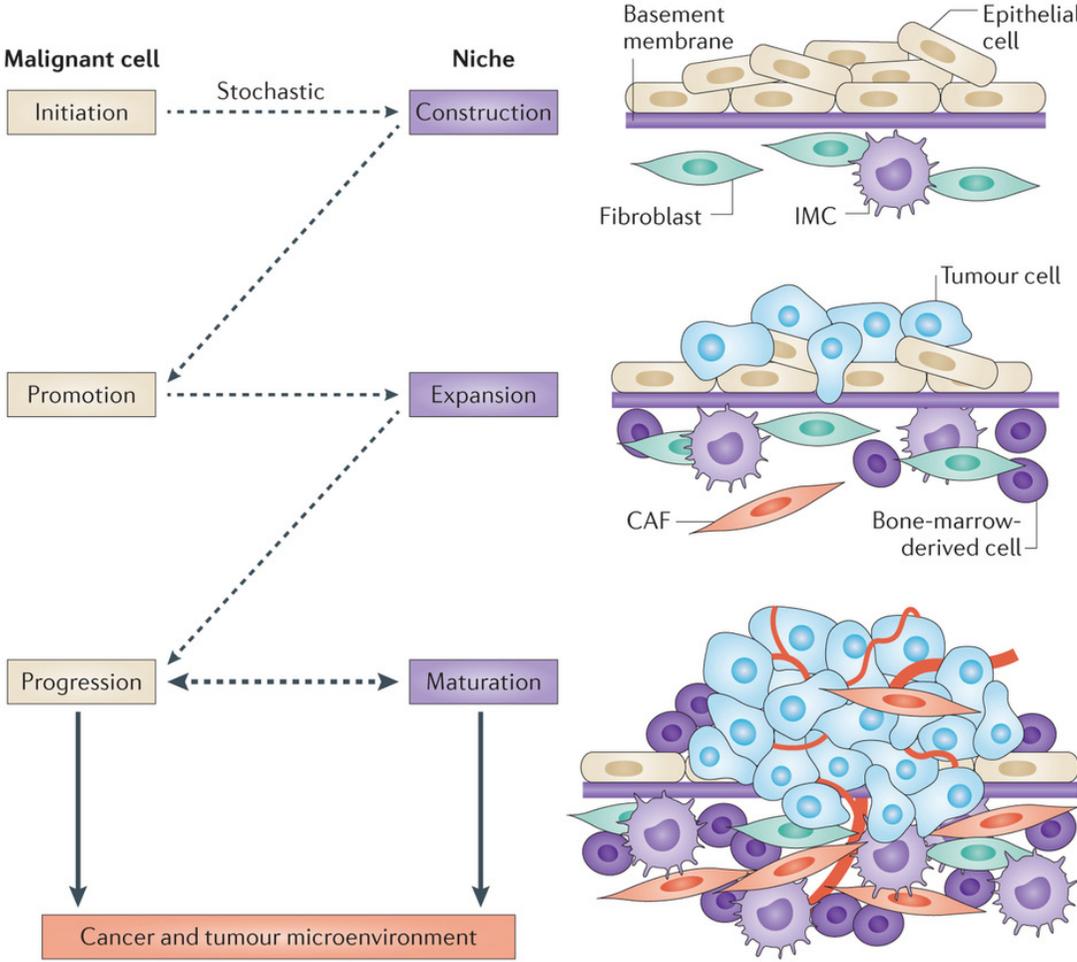
MODELLI GENETICI + EPIGENETICI di INIZIAZIONE



Iniziazione e Promozione



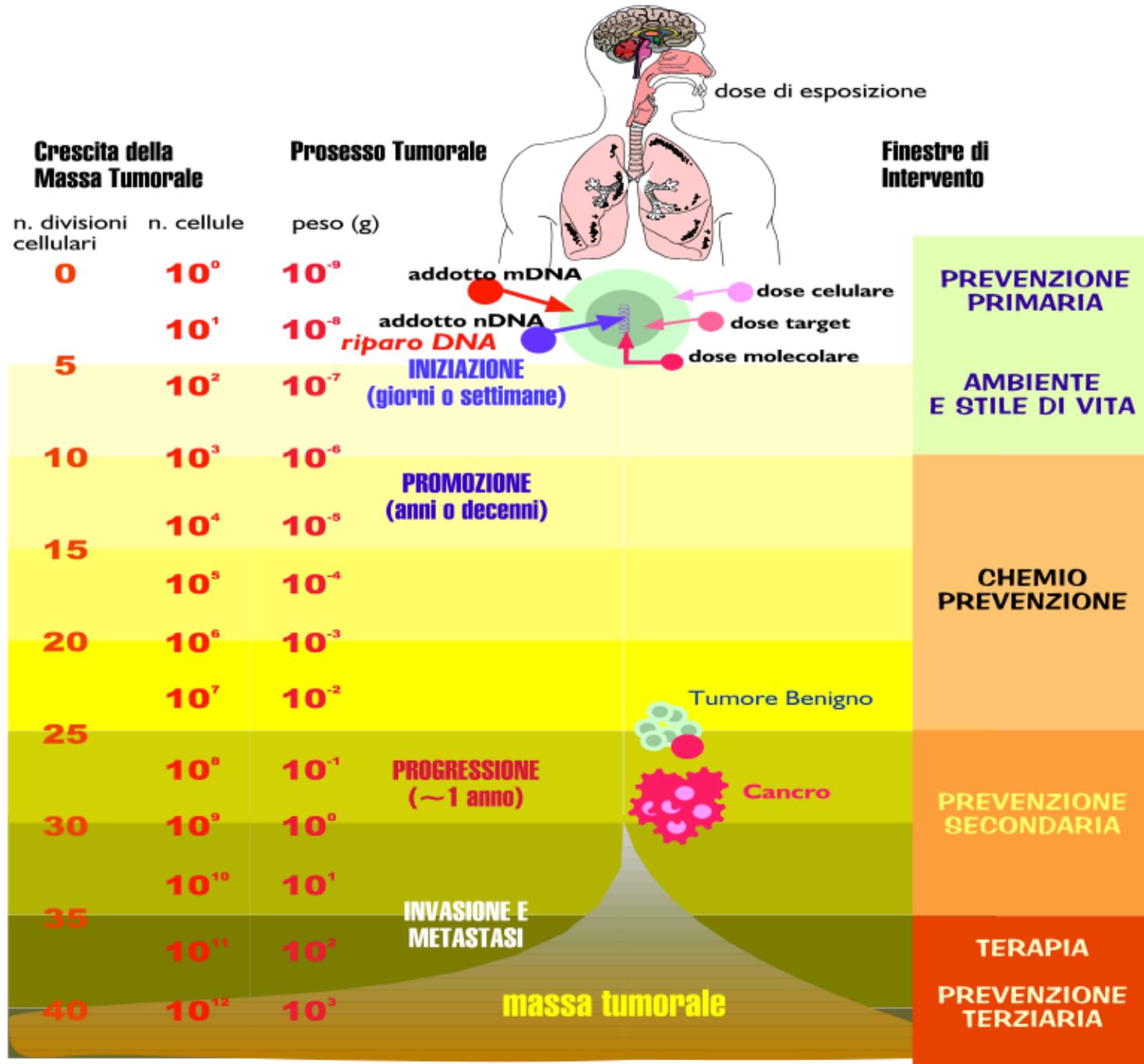
Progressione



Progressione

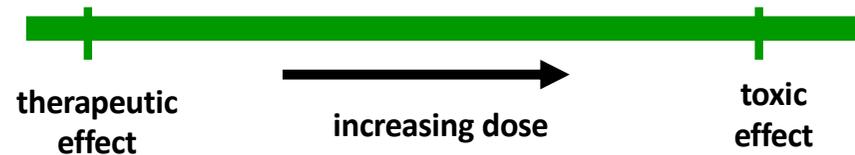
Processo complesso che coinvolge una serie di cambiamenti molecolari e cellulari che conferiscono alle cellule tumorali un vantaggio selettivo per la sopravvivenza e la proliferazione.

- 1. Accumulo di mutazioni genetiche:** le cellule tumorali accumulano ulteriori mutazioni genetiche che conferiscono loro vantaggi selettivi (es. capacità di crescere e metastatizzare in modo più aggressivo).
- 2. Instabilità genomica:** le cellule tumorali spesso mostrano un'instabilità genomica crescente, con alterazioni cromosomiche e mutazioni genetiche che contribuiscono alla loro capacità di adattamento e sopravvivenza.
- 3. Invasione e metastasi:** le cellule tumorali acquisiscono la capacità di invadere i tessuti circostanti e di metastatizzare in altre parti del corpo.
- 4. Evasione dell'immunità:** le cellule tumorali sviluppano meccanismi per eludere il sistema immunitario, consentendo loro di sopravvivere e proliferare nonostante la presenza di una risposta immunitaria.
- 5. Angiogenesi:** le cellule tumorali inducono la formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) per garantire un adeguato apporto di ossigeno e nutrienti al tumore in crescita.
- 6. Resistenza alla terapia:** Le cellule tumorali possono sviluppare resistenza alla terapia convenzionale, rendendo difficile il trattamento efficace del cancro in stadi avanzati.



Cancerogeni Chimici

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



Cancerogeni chimici

Sostanze chimiche in grado di causare il cancro o aumentare la sua frequenza quando sono esposti a dosi sufficienti. Possono essere presenti in vari ambienti, tra cui l'ambiente lavorativo, l'aria, l'acqua e il cibo.

Caratteristiche:

- ❖ Possono causare danni al DNA delle cellule, inducendo mutazioni genetiche che possono portare alla trasformazione neoplastica.
- ❖ Possono agire attraverso meccanismi diretti o indiretti che alterano la regolazione della crescita cellulare e promuovono la formazione di tumori.
- ❖ La loro azione cancerogena può dipendere dalla dose, dalla durata e dalla via di esposizione.
- ❖ Possono avere effetti cancerogeni anche dopo un periodo di esposizione ritardato (latenza).

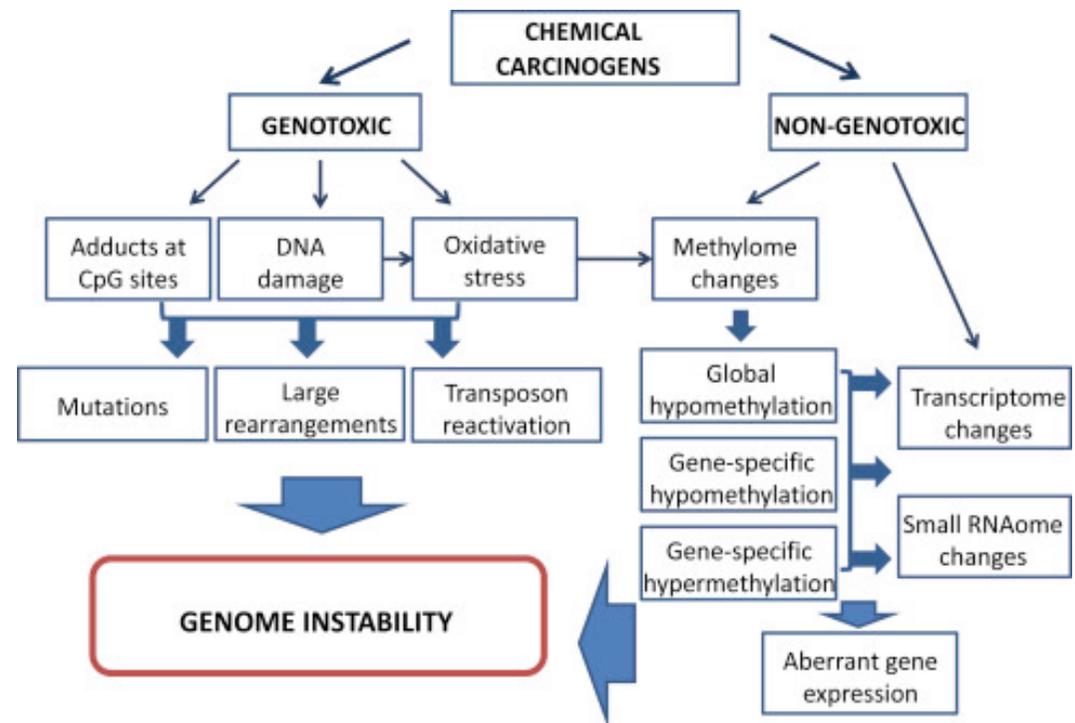
Cancerogeni chimici: Classificazione

Genotossici:

- ❖ **Azione diretta:** causano danni direttamente al DNA.
Esempi: benzene e dimetilnitrosammina (DMN).
- ❖ **Azione indiretta:** non agiscono direttamente sul DNA, ma devono essere **convertiti preventivamente in metaboliti reattivi all'interno delle cellule.**
Esempi: benzopirene ed idrocarburi policiclici aromatici (IPA).

Non genotossici:

- ❖ Agiscono attraverso meccanismi che **non coinvolgono direttamente il DNA.**
- ❖ Possono promuovere la formazione di tumori attraverso altri meccanismi, come l'induzione di infiammazione cronica o l'alterazione dei processi cellulari.
- ❖ Possono influenzare l'espressione genica e i processi cellulari attraverso modifiche epigenetiche.
- ❖ Esempi: asbesto e cromo esavalente.



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

CLASSIFICAZIONE DEI PRODOTTI CANCEROGENI

U.E. - CCTN (Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale)

E.P.A. - IARC - ACGIH

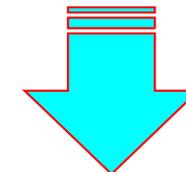
Classi di cancerogeni per l'uomo	Categorie di cancerogenesi				
	UE	CCTN	EPA	IARC	ACGIH
Cancerogeno riconosciuto	1A	1	A	1	A1
Cancerogeno probabile	1B	2	B1/B2	2A	A2
Cancerogeno sospetto	2	3	C	2B	A3
Non classificabile come cancerogeno	-	4	D	3	A4
Non cancerogeno	-	5	E	4	A5

Valutazione della cancerogenicità dei preparati/miscele (UE)

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE	CLASSIFICAZIONE DEL PREPARATO	
	Concentrazione	Fraresi di Rischio
Sostanze cancerogene di categoria 1A e 1B	Conc. > 0,1 % cancerogeno	R45 o R49 ora H350
Sostanze cancerogene di categoria 2	Conc. > 1 % cancerogeno	R40 ora H351

Non-Genotossici/

Epigenetici



Alterano espressione genica senza causare mutazioni

Classificazione dei cancerogeni da parte dell' International Agency for Research on Cancer (IARC)

1. Gruppo 1: Cancerogeni per l'uomo.

Questa categoria è riservata alle sostanze con **sufficiente evidenza di cancerogenicità** per l'uomo.

2. Gruppo 2:

➤ Sottogruppo 2A: Probabili cancerogeni per l'uomo.

Questo sottogruppo include sostanze con limitata evidenza di cancerogenicità per l'uomo e sufficiente evidenza per gli animali.

➤ Sottogruppo 2B: Sospetti (possibili) cancerogeni per l'uomo.

Questo sottogruppo è utilizzato per sostanze con sufficiente evidenza per gli animali ed inadeguata evidenza o mancanza di dati per l'uomo. Può anche includere sostanze con limitata evidenza per l'uomo in assenza di sufficiente evidenza per gli animali.

3. Gruppo 3: Sostanze **non classificabili come cancerogeni** per l'uomo.

Questo gruppo include sostanze che non rientrano in nessuna delle altre categorie previste.

4. Gruppo 4: **Non cancerogeni** per l'uomo.

Questa categoria comprende sostanze con evidenza di non cancerogenicità sia per l'uomo che per gli animali.

Dose soglia

Quantità minima di cancerogeno necessaria per la comparsa di una neoplasia

- ❖ **Cancerogeni genotossici:** non esiste davvero una dose soglia nel senso classico del termine, poiché agiscono direttamente sul DNA, causando danni genetici irreversibili.
- ❖ **Cancerogeni non genotossici:** la dose soglia può essere più alta poiché agiscono attraverso meccanismi epigenetici o promuovendo altri processi che contribuiscono alla trasformazione neoplastica.

Dose Soglia Frazionata:

- ❖ La dose soglia può essere calcolata come una dose giornaliera moltiplicata per il tempo di esposizione.
- ❖ Una dose giornaliera più bassa può richiedere un periodo di esposizione più lungo per raggiungere la dose soglia.
- ❖ Più bassa è la dose giornaliera, maggiore è il tempo o il periodo di latenza necessario per accumulare la dose soglia.

Periodo di Latenza:

- ❖ **Intervallo di tempo tra l'inizio dell'esposizione a un cancerogeno e il raggiungimento della dose soglia.**

Caratteristiche:

- ❖ Il periodo di latenza può variare a seconda della dose giornaliera e della sensibilità individuale.
- ❖ **Cancerogeni genotossici:** il periodo di latenza può essere più **breve**, poiché possono causare danni al DNA direttamente.
- ❖ **Cancerogeni non genotossici:** il periodo di latenza può essere **più lungo**, poiché possono richiedere più tempo per promuovere la trasformazione neoplastica attraverso meccanismi epigenetici o altri processi che non coinvolgono danni diretti al DNA.

Gruppi & Dose soglia

- ❖ **Gruppo A:** cancerogeni **genotossici** senza soglia
- ❖ **Gruppo B:** cancerogeni **genotossici** per i quali vi è incertezza di esistenza di una soglia
- ❖ **Gruppo C:** cancerogeni **genotossici** per i quali è possibile definire un limite pratico che non permette eventi mutageni; es, Cd con TLV-TWA=0,004 mg/m³
- ❖ **Gruppo D:** cancerogeni **non genotossici** e **non reattivi con DNA** per i quali è possibile stabilire un chiaro **NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, Livello al quale non si osservano effetti avversi)**

Cancerogeni genotossici ad azione diretta

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.
- ❖ **Agenti antimetaboliti** interferiscono con i processi coinvolti nella sintesi del DNA e dell'RNA. Questa interferenza può portare a danni al DNA e ad altri meccanismi che contribuiscono alla genotossicità.
- ❖ **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 diretta

❖ **Agenti alchilanti:**

- Mostarde azotate (es. ciclofosfamide, ifosfamide, melfalano)
- Nitrosouree (es. carmustina, lomustina)
- Triazine (es. dacarbazina)
- Derivati del platino (es. cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)

❖ **Agenti intercalanti:**

- Doxorubicina
- Daunorubicina

❖ **Agenti antimetaboliti:**

- Analoghi delle purine (es. 6-mercaptopurina, cladribina)
- Analoghi delle pirimidine (es. 5-fluorouracile, gemcitabina, capecitabina)
- Analoghi dell'acido folico (es. metotrexato, pemetrexed)

❖ **Inibitori enzimatici:**

- Inibitori della topoisomerasi I (es. topotecano, irinotecano)
- Inibitori della topoisomerasi II (es. etoposide, teniposide)

Cancerogeni genotossici ad azione indiretta
Procancerogeni

Cancerogeni genotossici ad azione indiretta

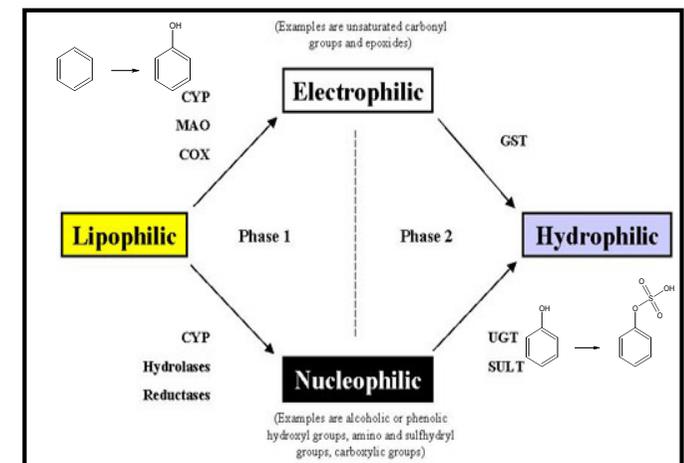
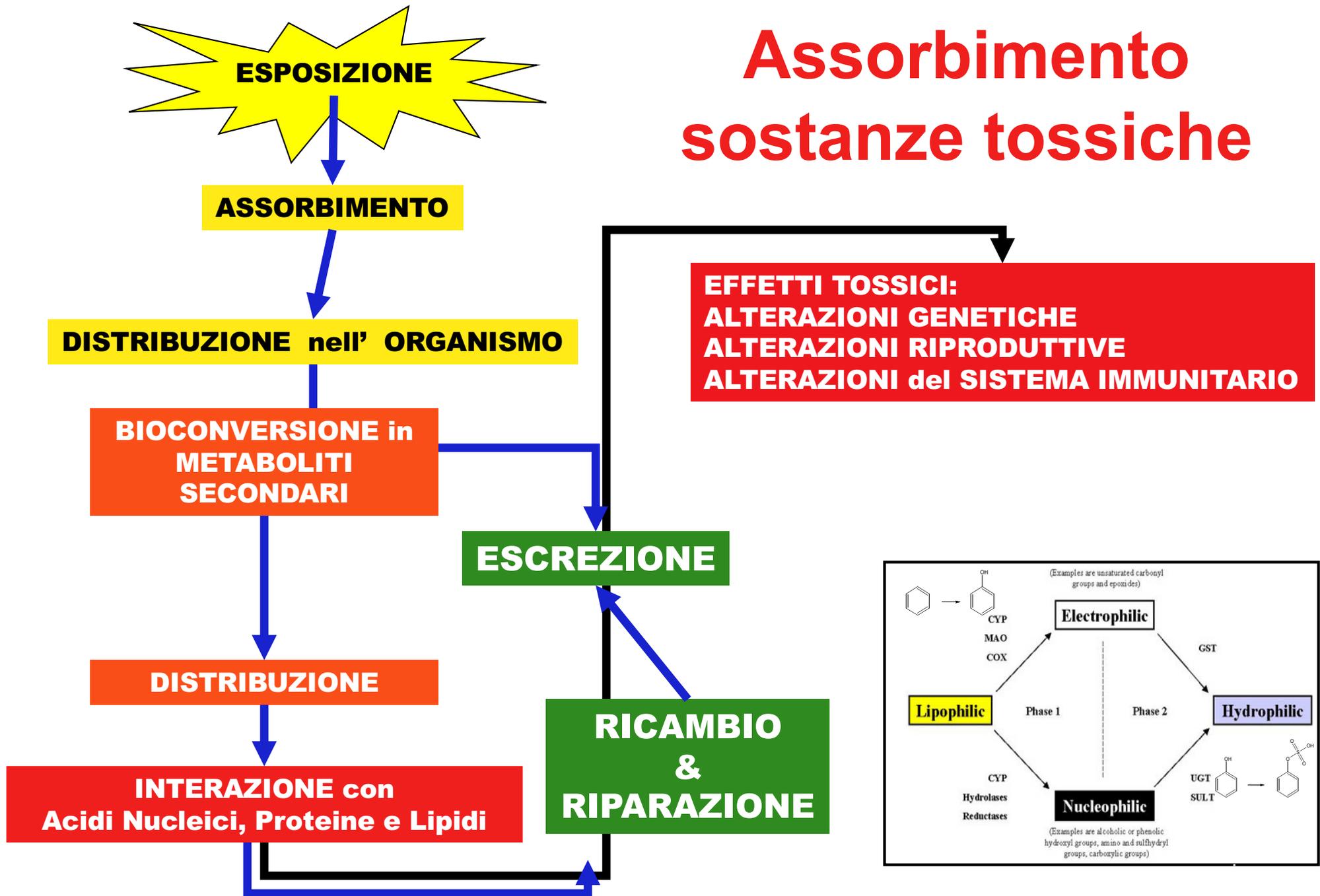
Procancerogeni

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.
- ❖ Sostanze poco idrosolubili => coniugazione per renderle più idrofile (più facilmente eliminabili).
- ❖ 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





Idrocarburi aromatici policiclici (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, che sono stati identificati come cancerogeni, mutageni e teratogeni (IARC, 2006).
- ❖ **Formazione avviene nel corso di combustioni incomplete di legname, grassi, combustibili fossili e composti organici.**

Assorbimento & distribuzione

- ❖ Gli IPA possono essere assorbiti passivamente attraverso tutte le vie respiratorie e rapidamente dal tratto gastrointestinale.
- ❖ La frazione assorbita a livello polmonare dipende dalla struttura dell'IPA e dalle caratteristiche della matrice sulla quale sono presenti.
- ❖ Gli IPA assorbiti possono essere distribuiti in vari tessuti, con una parte significativa trattenuta nel fegato e una minore nei polmoni, ghiandole mammarie e nel tessuto adiposo.

Metabolismo

- ❖ IPA subiscono una serie di trasformazioni metaboliche (ossidazioni enzimatiche ad epossidi).
- ❖ I metaboliti attivi finali, come i **diidrodiolepossidi**, sono responsabili degli effetti cancerogeni.
- ❖ La composizione qualitativa dei metaboliti può variare tra tessuti, individui e specie animali.

Attivazione metabolica dei procancerogeni

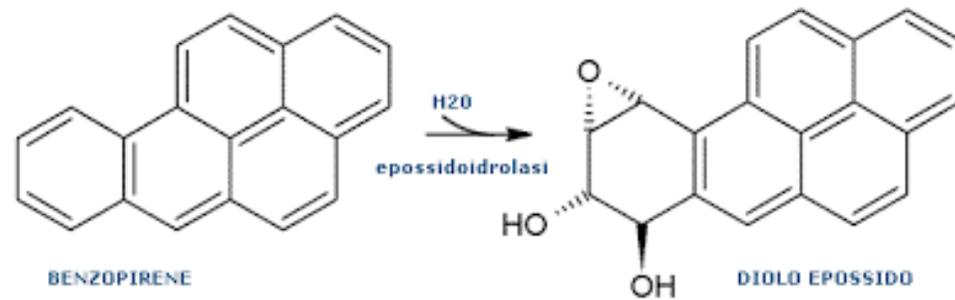
Benzopirene

Metabolismo cutaneo:

- ❖ Il benzopirene può essere attivato attraverso la metabolizzazione da parte degli enzimi epidermici.
- ❖ Questo processo porta alla formazione di intermedi reattivi, come i **diidrodiolepossidi**, che possono causare danni al DNA e promuovere lo sviluppo di tumori cutanei.
- ❖ Il metabolismo cutaneo del benzopirene è associato principalmente all'insorgenza di **tumori della pelle**.

Metabolismo epatico:

- ❖ Il benzopirene può subire un metabolismo simile, ma con una maggiore varietà di vie metaboliche coinvolte.
- ❖ Questo può includere l'ossidazione enzimatica ad epossidi seguita da processi di **detossificazione** come l'**idrolisi a diidrodiooli**.
- ❖ I metaboliti risultanti possono essere ulteriormente metabolizzati a livello epatico, producendo una gamma più ampia di composti.
- ❖ Sebbene il metabolismo epatico possa anche portare alla formazione di metaboliti cancerogeni, il **fegato è in grado di neutralizzarli in misura maggiore rispetto alla pelle**.



Enzimi coinvolti nel metabolismo degli IPA

- **Citocromo P450 1A1 (CYP1A1)**

Polimorfismi: CYP1A1*2A (Ile462Val), CYP1A1*2C (Ile462Val e Asp449Asn)

Effetti: varianti con **attività enzimatica aumentata** possono portare a una maggiore attivazione degli IPA a metaboliti reattivi, aumentando il rischio di cancro.

- **Citocromo P450 1B1 (CYP1B1)**

Polimorfismi: CYP1B1*3 (Leu432Val), CYP1B1*4 (Asn453Ser)

Effetti: varianti con **attività enzimatica aumentata** possono portare a una maggiore attivazione degli IPA a metaboliti reattivi, aumentando il rischio di cancro, soprattutto al polmone e alla mammella.

- **Glutathione S-transferasi**

- Mu 1 (GSTM1)
- Theta 1 (GSTT1)

Polimorfismo: **delezione dei geni**

Effetti: **manca** dell'enzima GST può portare a una **ridotta detossificazione** dei metaboliti reattivi degli IPA

- **Epossido idrolasi microsomiale (EPHX1)**

Polimorfismi: EPHX1 Tyr113His, EPHX1 His139Arg

Effetti: varianti con **attività enzimatica aumentata** possono portare a una **maggiore attivazione** degli IPA.

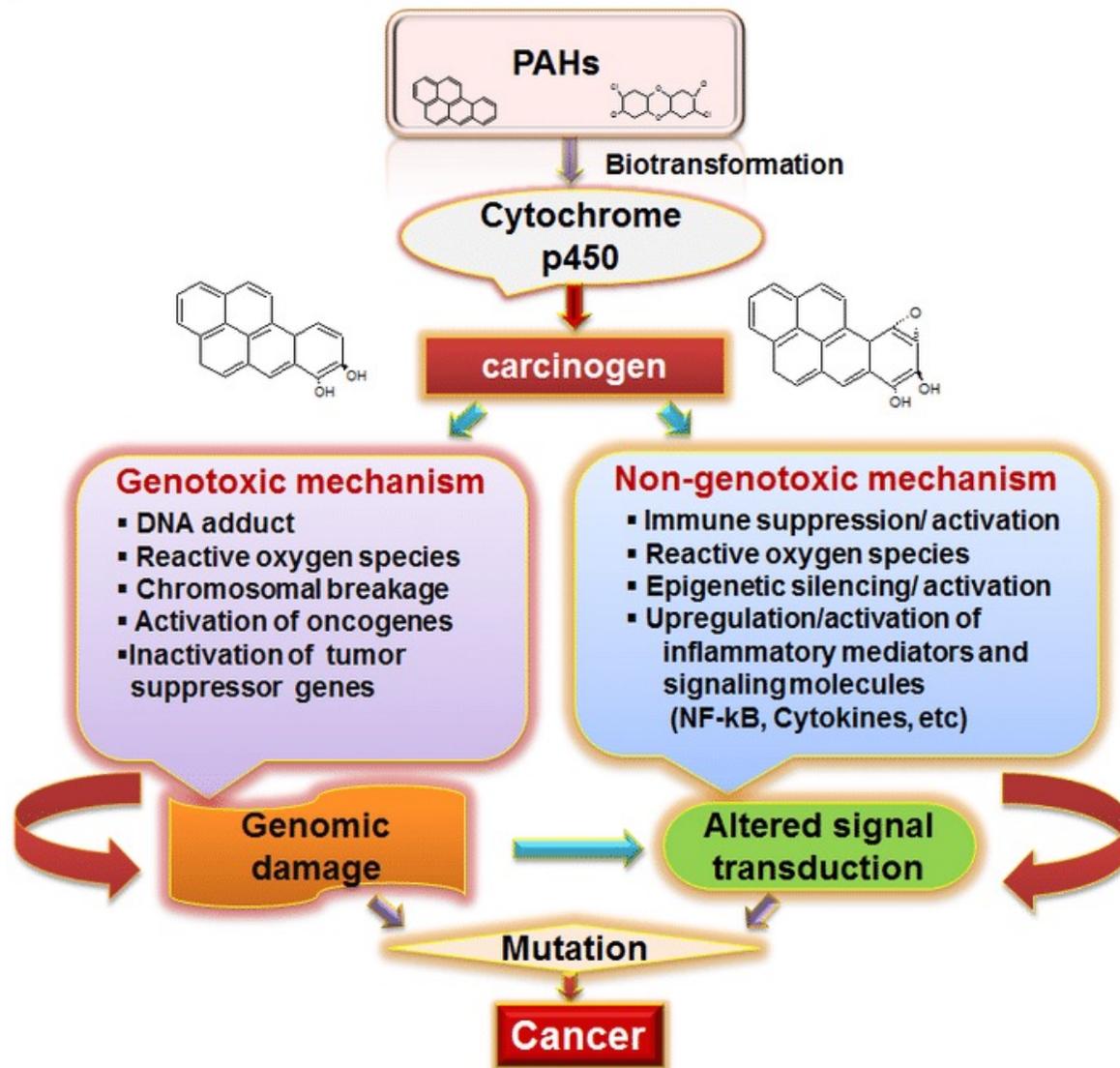
- **N-acetiltransferasi (NAT)**

- **NAT1:** polimorfismi associati a un'**attività enzimatica aumentata** => maggiore **attivazione metabolica** degli IPA.
- **NAT2:** polimorfismi associati a un'**attività enzimatica ridotta** => **ridurre la detossificazione** dei metaboliti IPA.

- **Sulfotransferasi (SULT):**

- **SULT1A1:** polimorfismi associati a un'**attività enzimatica aumentata** => maggiore **attivazione** metabolica.

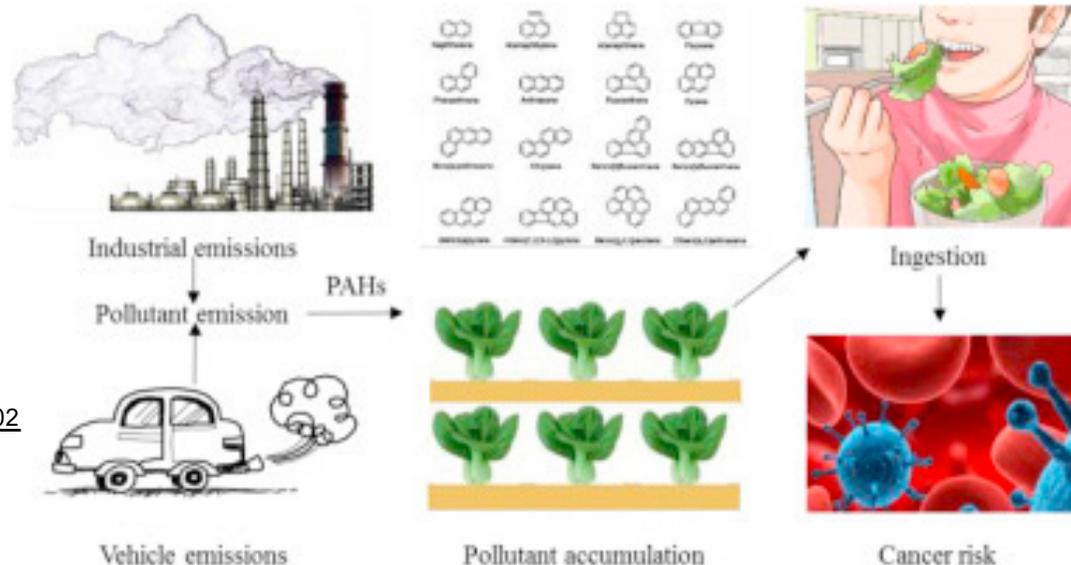
IPA: Effetti genotossici + non genotossici



- ❖ Dopo l'attivazione da parte del citocromo P450, gli IPA causano danni al DNA e mutazioni somatiche nelle cellule normali.
- ❖ Possono agire direttamente come pro-ossidanti di lipidi e proteine.
- ❖ Possono agire come generatori di radicali liberi promuovendo:
 - **Stress ossidativo.**
 - **Perossidazione lipidica.**
 - **Risposte infiammatorie.**
- ❖ La tossicità cellulare mediata dalla morte cellulare e dalla soppressione immunitaria degli IPA fornisce un terreno fertile per la proliferazione delle cellule mutate che risultano nella crescita e progressione del cancro.

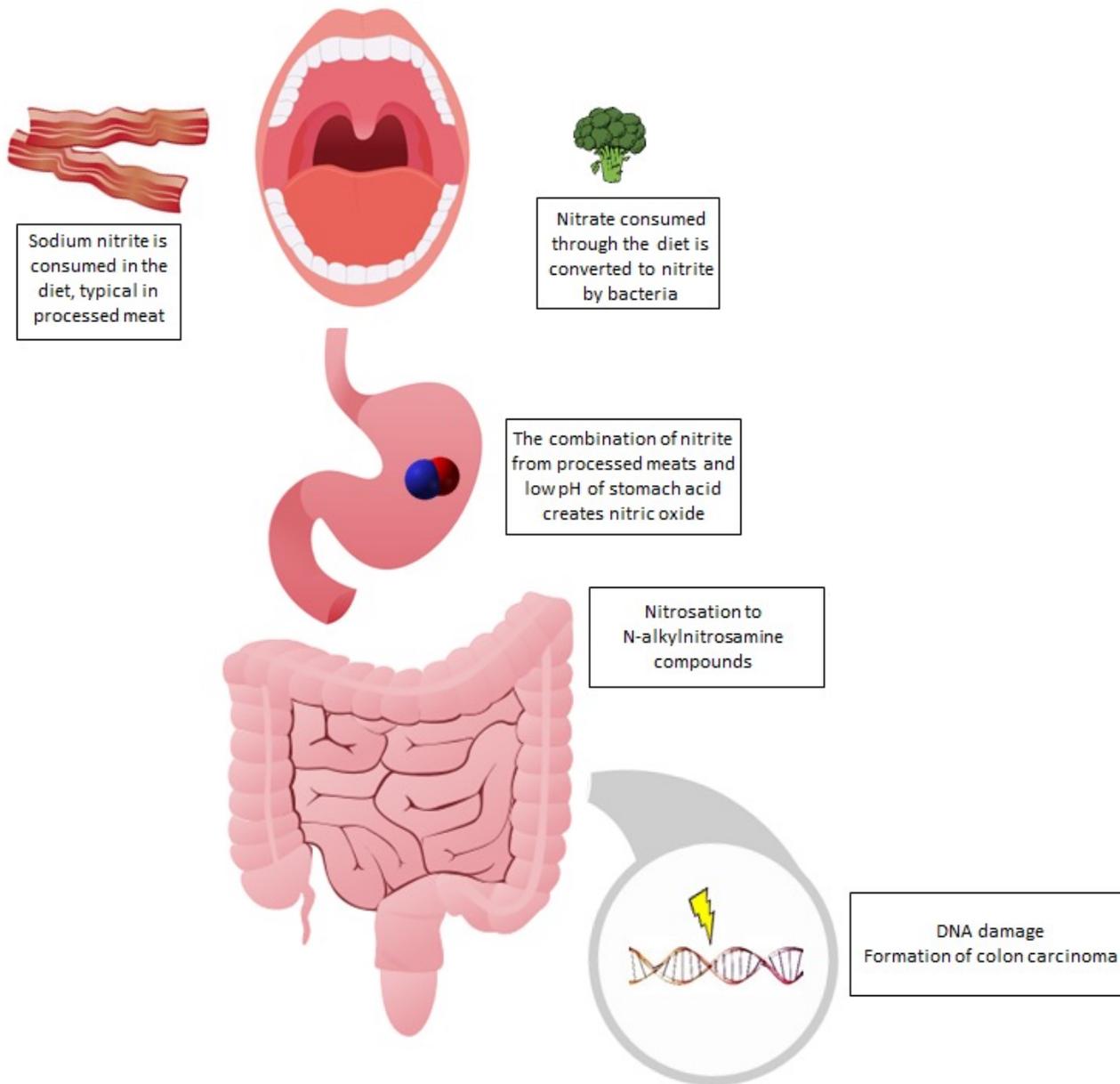
Neoplasie indotte da IPA

- ❖ **Cancro polmonare:** l'inalazione di benzopirene e altri IPA (nel fumo di sigaretta o nell'inquinamento atmosferico) è fortemente associata all'aumento del rischio di cancro polmonare.
- ❖ **Cancro della vescica:** esposizione a IPA (benzopirene) è stata collegata a un aumento del rischio di sviluppare tumori alla vescica, soprattutto in individui esposti a inquinanti atmosferici o a sostanze chimiche sul posto di lavoro.
- ❖ **Cancro della pelle:** contatto diretto della pelle (catrame o altri prodotti contenenti IPA), può aumentare il rischio di sviluppare tumori cutanei.
- ❖ **Altri tumori:** IPA sono stati associati anche ad altri tipi di cancro (esofageo, colon-retto e fegato).



Characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in vegetables near industrial areas of Shanghai, China: Sources, exposure, and cancer risk

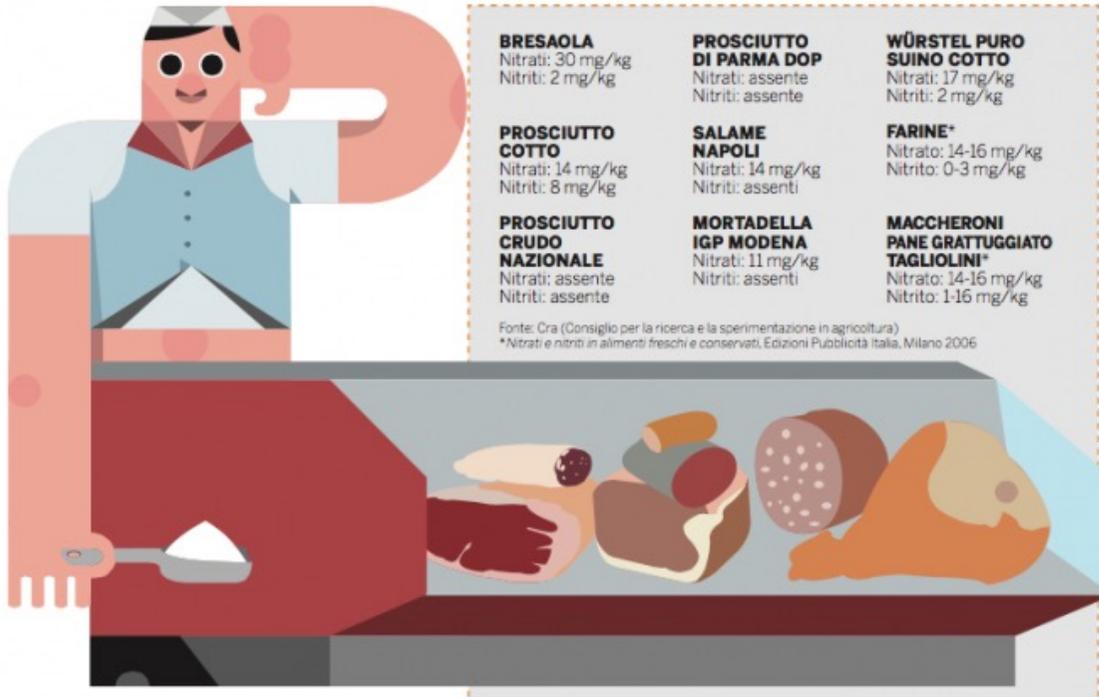
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.002>



Nitriti & Nitrati

Presenti nella carne vengono metabolizzati in ossidi di azoto, che a loro volta reagiscono con le ammine secondarie nello stomaco per formare composti N-nitroso (NOC).

Questi NOC sono implicati nell'aumento dello sviluppo del CRC. Il ferro eme può catalizzare la formazione di NOC nello stomaco.



Nitrosocomposti

- **Alimenti**
- **Tabacco**
- **Conservanti** (cibi in scatola; insaccati).
- **Concimi** nelle verdure

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

- ❖ Sali di Nitriti e Nitrati: **conservanti** (C. botulinum).
- ❖ Nitriti + Nitrati: **aggiunti alla carne** anche per mantenerne il colore **rosso** e migliorarne il gusto (**nitrosomioglobina**).
- ❖ **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 (frittura bacon a 170° C).

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			

❖ Azione mutagena:

- Alchilazione DNA
- Formazione di ROS
- Induzione di frammentazione del DNA
- Interferenza con i processi di riparazione del DNA

❖ Formazione/effetti inibiti da: vit. C; vit. E; Beta-carotene; Glutazione; Polifenoli.

❖ TUMORI: fegato, polmone, rene, vescica, esofago, stomaco, cavità nasali, intestino, laringe, lingua, mammella, cervello.

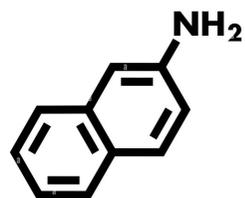
Nitriti-Nitrati negli alimenti

Ortaggio	Crudo (nitrito) (mg/kg)	Bollito (nitrito) (mg/kg)	% di perdita di nitrito nella cottura	Ortaggio	Crudo (nitrito) (mg/kg)	Bollito (nitrito) (mg/kg)	% di perdita di nitrito 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 - Primavera	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	Frumento	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
Aglione	—	—	—	Crescione	1.300	—	—
Cavoli ricci	—	260	—	Patate dolci	35	22	37

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

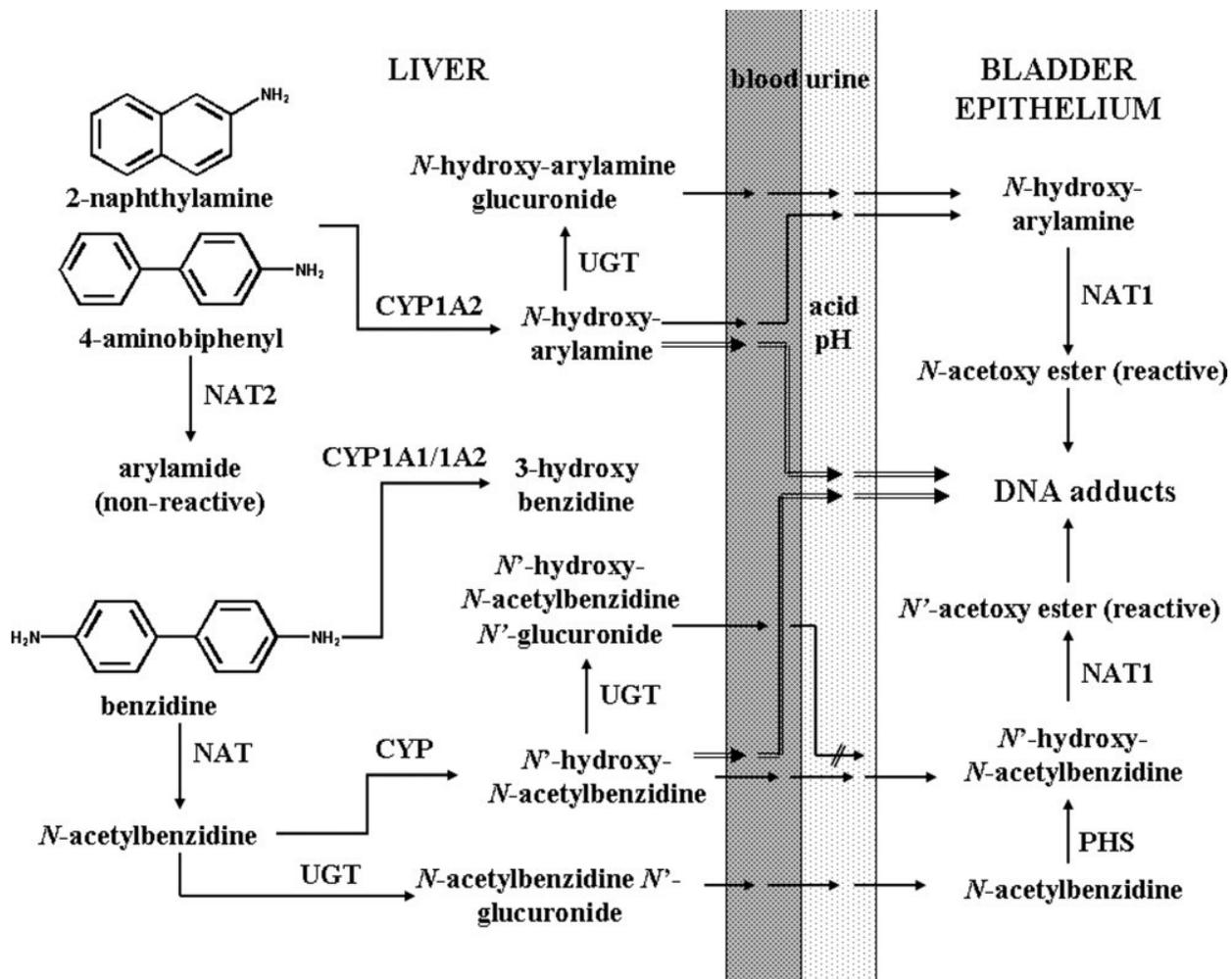
✓ Oggi (dalla decisione della Commissione Europea nel 1997 e del Comitato congiunto FAO-OMS sugli additivi alimentari (JECFA) nel 2002) i livelli considerati sicuri di Nitriti aggiunti negli alimenti si attesta rispettivamente a 0,06-0,07 milligrammi per chilogrammo di peso corporeo al giorno (mg/kg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

✓ Per i Nitrati, soglia è fissata a 3,7 mg/kg pc/die.



2-naphthylamine

2-naftilammina

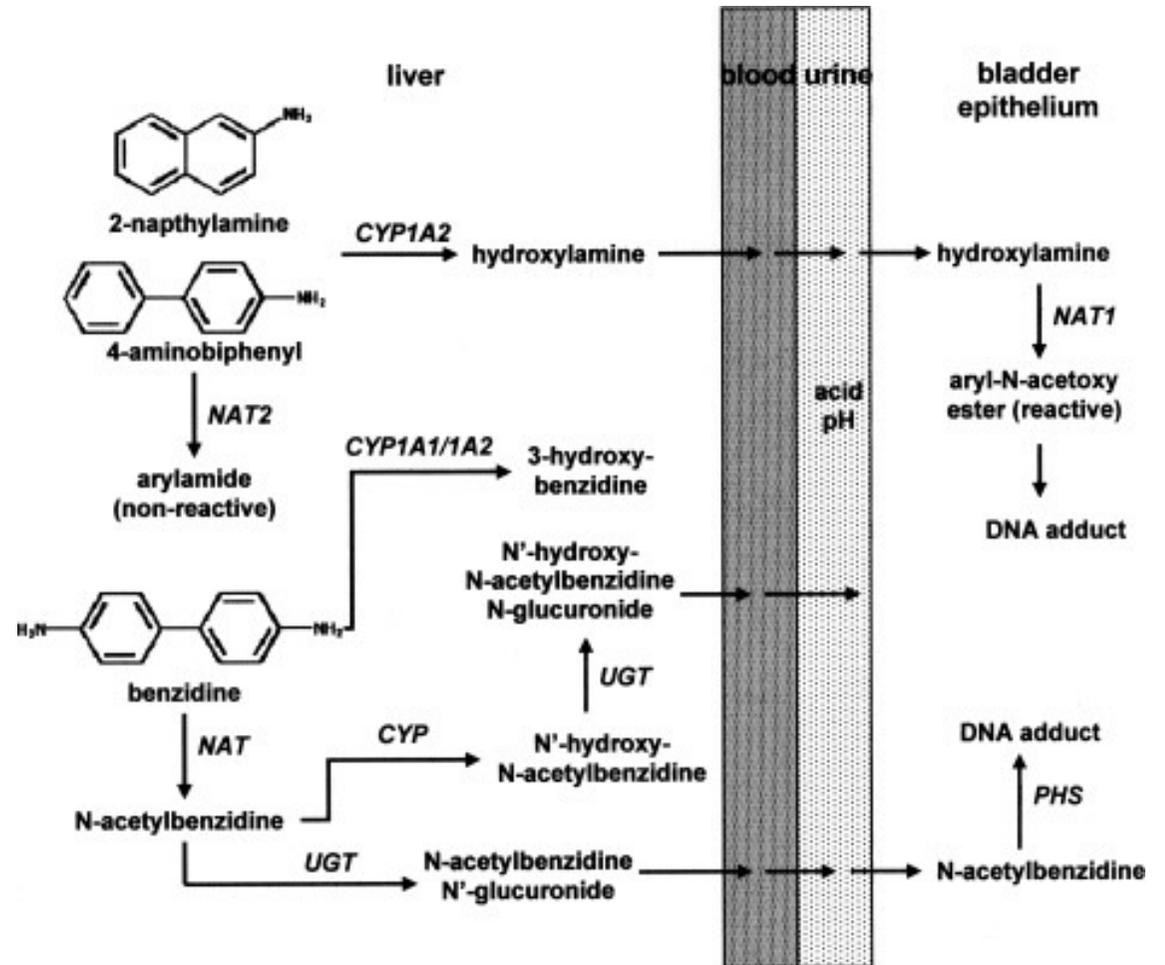


- ❖ Composto organico che può essere prodotto durante la combustione incompleta di materiale organico, come tabacco, carbone o legno
- ❖ Può essere presente anche in alcuni prodotti chimici industriali.

Attivazione metabolica dei procancerogeni

Metabolismo epatico

- ❖ **CYP1A2**: è coinvolto nella fase di attivazione metabolica della 2-NA. CYP1A2 catalizza la conversione della 2-NA in metaboliti reattivi, che possono causare danni al DNA e contribuire alla carcinogenesi.
- ❖ **UGT** (UDP-glucuronosiltransferasi): responsabili della coniugazione della 2-NA con gruppi glucuronide. Questa reazione rende i metaboliti della 2-NA più idrosolubili, facilitandone l'escrezione attraverso la bile e l'urina.



Metabolismo vescicale:

- ❖ **GUSB (beta-glucuronidasi)**: responsabile della conversione del glucuronide di 2-NA in forma attiva nella vescica, facendole perdere parte della solubilità.
- ❖ **PHS (fenilidrossilasi)**: catalizza la conversione della 2-NA in metaboliti reattivi, che possono causare danni al DNA delle cellule epiteliali della vescica.
- ❖ **NAT1 (N-acetiltransferasi-1)**: catalizza l'acetilazione della 2-naftilammina, producendo metaboliti reattivi che possono danneggiare il DNA e promuovere lo sviluppo di tumori vescicali.

Neoplasie indotte da 2-naftilammina

- ❖ **Tumori della vescica:** correlata all'aumento del rischio di sviluppare tumori della vescica, specialmente tra i fumatori.
- ❖ **Tumori del tratto gastrointestinale:** alcuni studi hanno suggerito un'associazione tra l'assunzione di 2-naftilammina attraverso la dieta (ad esempio attraverso il consumo di cibi affumicati o arrostiti) e l'incidenza di tumori del tratto gastrointestinale.
- ❖ **Tumori del polmone:** anche se meno comune rispetto ai tumori della vescica, l'esposizione alla 2-naftilammina attraverso il fumo di tabacco può aumentare il rischio di tumori polmonari.

Micotossine e micotossicosi

Micotossine	Fungo produttore	Principali effetti tossici	Alimenti contaminati
Aflatossine -B1, B2, G1, G2, -M1, M2	Flavus, Parasiticus, Aspergillus Spp. Metaboliti	Epatiti, Nefriti, Tumori	Arachidi ed altre leguminose, mais ed altri cereali, semi oleosi, noci e mandorle Latte e suoi derivati
Zearalenoni -zearalenone -zearalenolo	F. roseum, F. Tricinatum F. moniliforme, Fusarium spp.	Iperestrogenismo, ipofertilità	Mais ed altri cereali
Ocratossine -ocratossina A -ocratossina B	Aspergillus ocraceus, Penicillium viridicatum, Aspergillus spp. Penicillium spp.	Nefriti Epatiti	Orzo, mais ed altri cereali Pane, pasta ed altri prodotti da forno
Tricoteceni -tossina T2 -deossinilvalenolo -diacetossiscirpenolo -nivalenolo	F. rosum, F. solani, F. Tricinatum ed altri Fusarium spp.	Emorragie, leucopenie, Disturbi nervosi Vomito e rifiuto del cibo	Mais, orzo ed altri cereali

AFLATOSSINE



Classificate come cancerogeni genotossici dall'IARC

❖ Origine:

- Tossine prodotte da **muffe** del genere **Aspergillus** (A.flavus e A. parasiticus). Questi funghi possono contaminare alimenti (cereali, semi oleosi, noci, spezie e leguminose), soprattutto in condizioni di calore e umidità.

❖ Sede corporea e meccanismo di attivazione:

- Subiscono metabolismo epatico attraverso enzimi come il citocromo P450 (principalmente **CYP1A2** e **CYP3A4**) che le attivano.
- Formano **epossidi** reattivi che si legano al DNA, causando danni genetici e mutazioni che possono portare allo sviluppo di tumori.

❖ Tumori associati:

- Associate allo sviluppo di **tumori epatici**, in particolare il carcinoma epatocellulare (HCC).
- Sono stati riportati legami tra l'esposizione alle aflatossine e il rischio aumentato di altri tumori (carcinoma biliare colangiocellulare e il carcinoma della cervice uterina).

Effetti:

- **Mutageni**
- **Immunosoppressivi**

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

- ❖ 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
Plombo (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

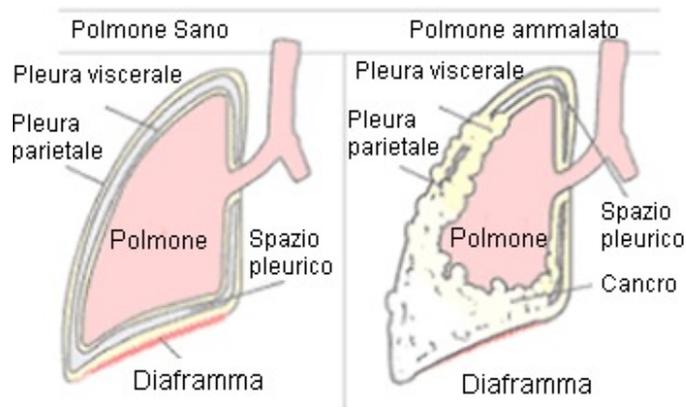
Tabella 13.11. Prodotti chimici e processi industriali riconosciuti cancerogeni per l'uomo dalla IARC (1979).

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



Fibre responsabili:

- Crocidolite, amosite, crisotilo, antofillite, tremolite, erionite.

Dimensioni critiche:

- Lunghezza: $> 8 \mu\text{m}$
- Diametro: $< 1.5 \mu\text{m}$

❖ **Esposizione:** Professionale o ambientale. Almeno 5 anni per lo sviluppo dei tumori

❖ **Dose-risposta:** Non chiara o assente.

❖ **Incidenza:** 1-10 casi/milione/anno (tutti i casi).

❖ **Sede:** Pleura, peritoneo, pericardio, mediastino.

❖ **Tempo di latenza medio:** 30 anni (fino a 60 anni).

❖ Meccanismo:

- Cancerogeno iniziante
- Generazione di ROS
- Misto

Cancerogenesi da AMIANTO

❖ Meccanismi Genotossici:

- **Danno al DNA:** danni diretti al DNA delle cellule, includendo rottura del DNA e alterazioni cromosomiche.
- **Instabilità genomica:** danneggiamento del DNA può portare a instabilità genomica, aumentando la suscettibilità alle mutazioni e ai cambiamenti genomici.

❖ Meccanismi Non Genotossici:

- **Inflammatione cronica:** infiammazione cronica può promuovere la crescita cellulare, l'angiogenesi e la formazione di tessuto cicatriziale, creando un ambiente favorevole alla crescita tumorale.
- **Attivazione di ROS:** I ROS generati durante l'infiammazione cronica possono danneggiare il DNA e altri componenti cellulari, contribuendo così alla carcinogenesi.

✓ **ASBESTO:**

✓ **FUMO:**

✓ **FUMO + ASBESTO:**

probabilità di contrarre
il tumore rispetto ai
controlli

~5x

~11x

~55x

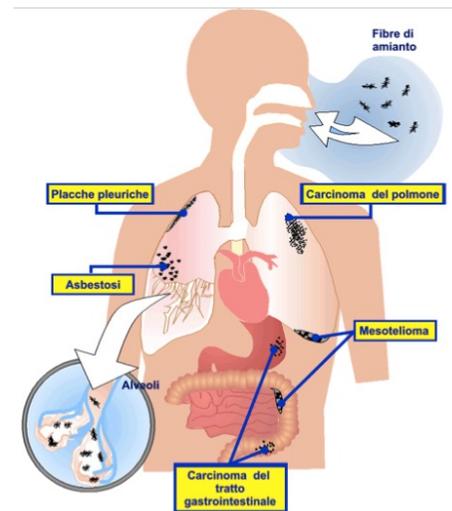
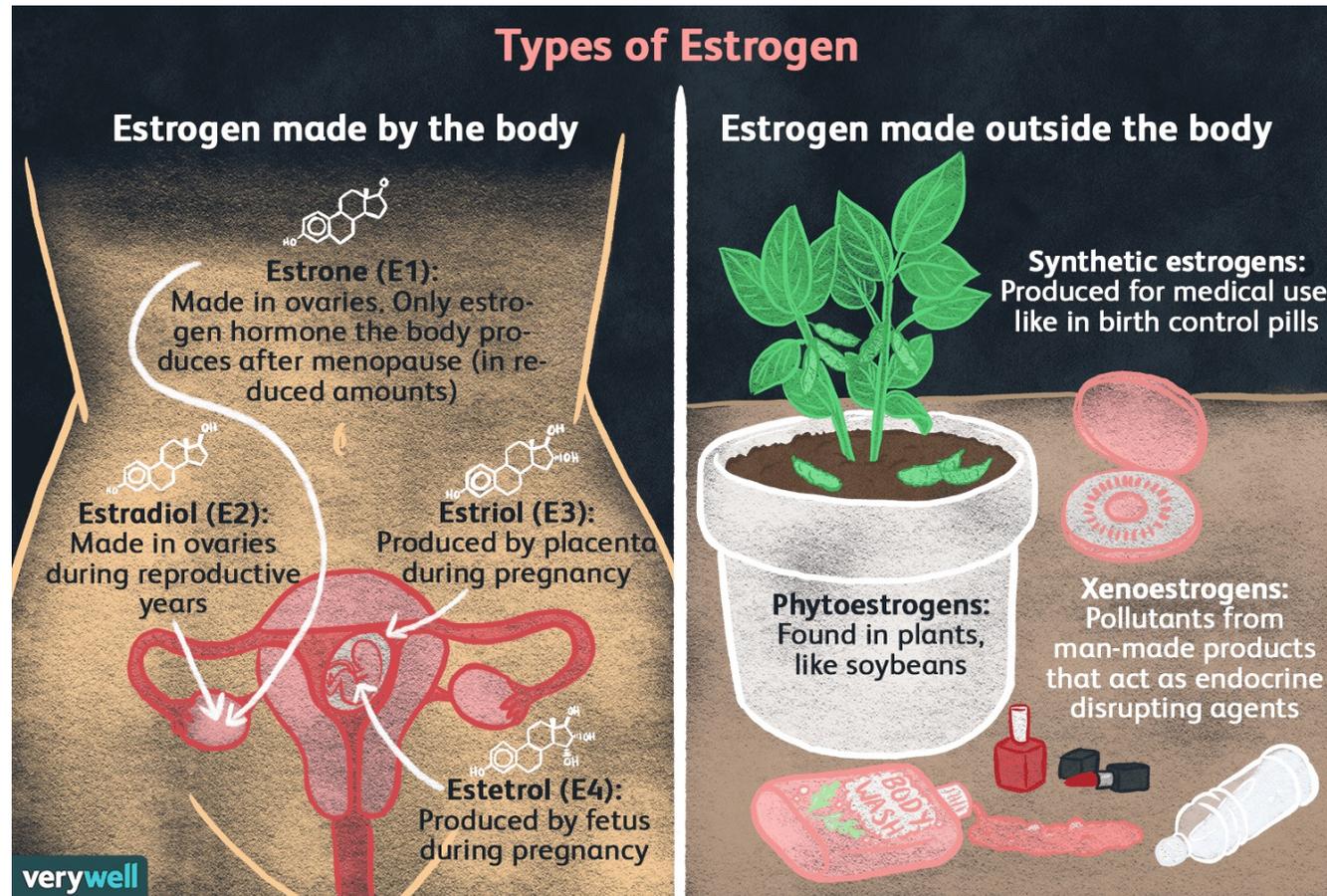


Figura 4 –Gli effetti dell'amianto sulla salute

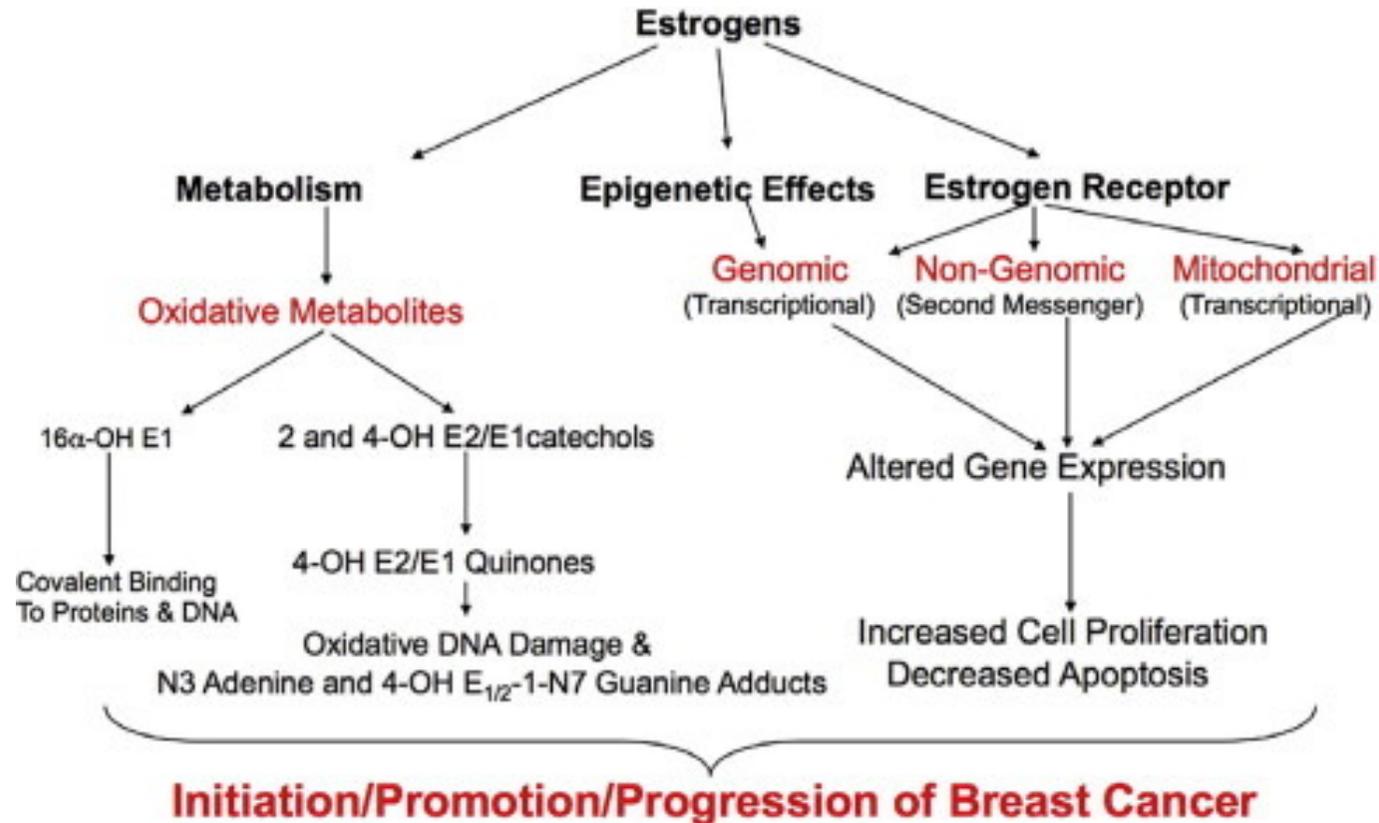
Cancerogenesi & Ormoni



Estrogeni, xenoestrogeni, alcuni insetticidi (simili al diethylstilbestrolo), e fitoestrogeni come la genisteina estratta dalla soia sono coinvolti nella cancerogenesi ormonale.

Cancerogenesi & Ormoni

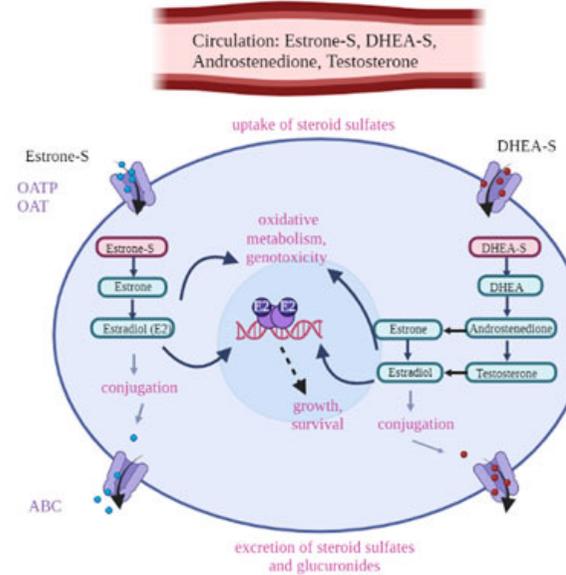
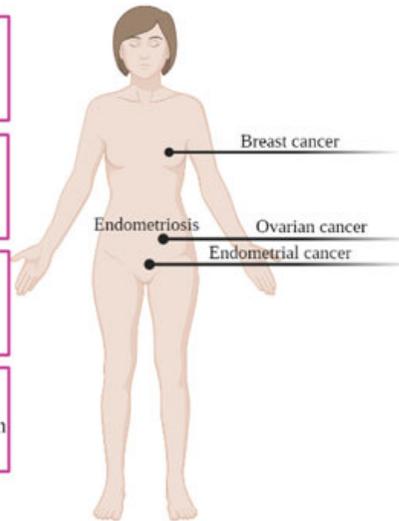
- ◆ **INIZIAZIONE:** attraverso meccanismi **GENOTOSSICI + NON GENOTOSSICI**
- ◆ **PROMOZIONE:** stimolano la **proliferazione** delle cellule epiteliali



Cancerogenesi & Ormoni

- ❖ Sono coinvolti diversi **siti di cancro**, con **ormoni specifici** e **geni correlati**.

<p>Breast cancer Most common cancer 1.261.418 new cases 684.996 associated deaths</p>
<p>Ovarian cancer Deadliest hormone cancer 313.959 new cases 207.252 associated deaths</p>
<p>Endometrial cancer Most common gynecological cancer 417.367 new cases 97.370 associated deaths</p>
<p>Endometriosis > 190 millions women worldwide Comorbidities: infertility & pelvic pain 10000 Eur per patient per year</p>

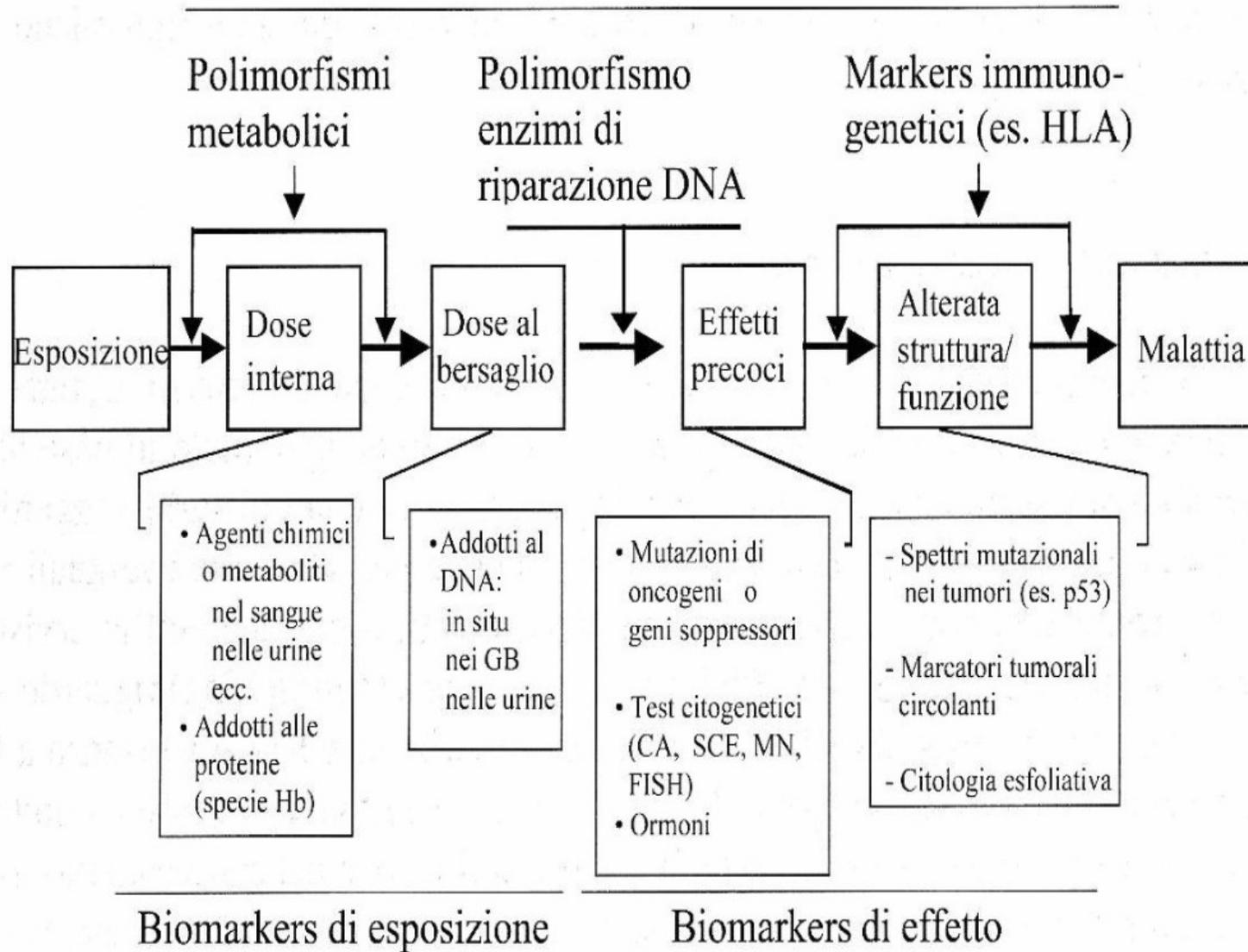


- ❖ I polimorfismi nei geni coinvolti nel metabolismo ormonale possono influenzare il rischio di cancerogenesi in diversi modi:
 - **Modifica dell'attività enzimatica:** possono modificare l'attività enzimatica coinvolta nella sintesi, metabolismo o trasporto degli ormoni, alterando i livelli ormonali circolanti.
 - **Aumento della suscettibilità ai tumori:** varianti genetiche possono aumentare la suscettibilità ai tumori attraverso interazioni complesse con fattori ambientali.
 - **Influenza sulla risposta dei tessuti:** possono influenzare la risposta dei tessuti agli ormoni, modulando la proliferazione cellulare, l'apoptosi e altri processi cruciali per lo sviluppo del tumore.
 - **Specificità e variazioni:** gli effetti dei polimorfismi possono essere specifici per il tipo di tumore e possono variare a seconda del sesso e di altri fattori individuali.
 - **Implicazioni:** la comprensione di tali polimorfismi può fornire informazioni preziose per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento dei tumori legati agli ormoni.

Cancerogenesi & Ormoni

- ❖ Esempi di polimorfismi nei geni implicati nel metabolismo ormonale che possono avere un impatto sulla cancerogenesi per ciascun sito:
 - **Seno:**
 - **CYP17A1:** possono influenzare l'attività enzimatica coinvolta nella **biosintesi** degli estrogeni e degli androgeni, influenzando così il bilancio ormonale e il rischio di cancro al seno.
 - **CYP19A1:** possono influenzare la **concentrazione** di estrogeni attraverso la conversione del testosterone in estrogeni, contribuendo al rischio di cancro al seno.
 - **ER (recettore degli estrogeni) e PR (recettore del progesterone):** possono influenzare la **risposta** del tessuto mammario agli estrogeni e al progesterone, contribuendo così alla cancerogenesi.
 - **Ovaio:**
 - **FSHR (recettore per l'ormone follicolo-stimolante):** possono influenzare la **risposta** ovarica all'ormone follicolo-stimolante (coinvolto nella maturazione follicolare e nella produzione di estrogeni), influenzando il rischio di tumori ovarici.
 - **Tiroide:**
 - **TSH:** possono influenzare i **livelli** di ormone tireostimolante, che a sua volta può influenzare la produzione di ormoni tiroidei e potenzialmente il rischio di tumori tiroidei.
 - **CYP17 e HSD17B1:** implicati nella **biosintesi** ormonale possono influenzare indirettamente il rischio di tumori tiroidei attraverso il bilancio ormonale complessivo.

Biomarkers di suscettibilità



Suscettibilità genetica all'azione dei cancerogeni

Fonti di variabilità del rischio di cancro nell'uomo

- 1. Esposizione a sostanze cancerogene:** il rischio di cancro può variare in base al diverso **grado e durata di esposizione** a sostanze cancerogene.
- 2. Suscettibilità genetica legata alla riparazione del DNA:** esistono differenze fino a 200 volte tra individui nel grado di suscettibilità genetica legata alla **capacità di riparare il DNA danneggiato**, influenzando il rischio di cancro.
- 3. Capacità metabolica individuale:** la diversa **capacità metabolica individuale nel metabolizzare le sostanze cancerogene**, dovuta a polimorfismi metabolici, può influenzare il rischio di cancro.