



La scoperta di un tumore è sempre un evento drammatico per la persona che ne è affetta e per i suoi familiari o amici, eppure rappresenta solo l'ultima tappa di un percorso più o meno lungo (a seconda dei singoli casi e del tipo di tumore). Lo sviluppo di una neoplasia (cioè di una "nuova formazione" che non dovrebbe esserci e che sicuramente prima non c'era) a carico di un qualsiasi organo o tessuto all'interno del corpo umano è infatti **un processo che richiede diversi passaggi**

ciascuno necessario ma da solo non sufficiente a provocare il cancro. Il primo passaggio è rappresentato da un danno del DNA, il codice genetico che ogni cellula del nostro corpo contiene all'interno del suo nucleo. La cosa potrà sembrare sorprendente (ed infatti è meravigliosa):

tutto il nostro codice genetico è contenuto in tutte le cellule dell'organismo

, anche se ogni singolo tessuto esprime solo la parte del genoma che è necessario alla propria funzione. In pratica, ciascuna delle cellule che compone la nostra pelle contiene tutto il codice genetico della persona, cioè il DNA a doppia elica che formano i "geni" distribuiti su 46 cromosomi all'interno del nucleo cellulare, ma esprime solo i geni che sono propri del tessuto cutaneo. Lo stesso vale per le cellule del fegato, dei polmoni, del cervello, del cuore, dei muscoli, delle ossa e di tutti gli altri tessuti umani (con l'unica eccezione delle cellule riproduttive, che hanno solo 23 cromosomi). Ebbene,

le cellule sane possono diventare cellule tumorali in seguito a una mutazione genetica (cioè del DNA che forma un particolare gene), che provoca un'alterazione della funzione del gene interessato.

Le mutazioni a carico dei geni sono responsabili della crescita o della proliferazione delle cellule maligne. Queste mutazioni alterano la quantità o il comportamento delle proteine codificate da geni che regolano la crescita e, di conseguenza, alterano la divisione cellulare. Si distinguono 2 grandi categorie di geni che intervengono nel meccanismo di sviluppo del cancro: gli oncogeni, che stimolano la divisione cellulare e gli antioncogeni, che inibiscono la divisione cellulare. Il delicato equilibrio tra queste due categorie di geni permette lo sviluppo armonioso dell'organismo e delle sue funzioni. Il processo di sviluppo del cancro risulterebbe da alterazioni di questo equilibrio. Quindi, ogni tumore **ha origine da una sola cellula**, che "impazzisce", per così dire, in seguito alla mutazione di un gene contenuto all'interno del suo nucleo cellulare. Una sola cellula, dunque, che comincia a duplicarsi senza sosta in maniera più o meno rapida provocando la formazione di una "massa" neoplastica: è nato il tumore. Se ad "impazzire" è una cellula dell'apparato respiratorio si avrà un tumore polmonare, se è una cellula del fegato un tumore epatico, se una cellula della pelle un tumore cutaneo e così via.

Ma cosa provoca il danno genetico? E inoltre: basta il solo danno genetico a provocare la crescita di un tumore? Ecco quello che accade: il DNA di una cellula muta per azione di un agente mutageno o cancerogeno che può essere interno alla cellula (ad esempio un errore di trascrizione del DNA durante la duplicazione cellulare) oppure esterno all'organismo e cioè ambientale. La cellula comincia a riprodursi a grande velocità e se l'organismo non riesce ad eliminarla, si forma un tumore. Entrano quindi in gioco diversi fattori. Innanzitutto c'è bisogno dell'agente mutageno o cancerogeno ed in secondo luogo la mutazione genetica deve "sfuggire" alla capacità di riparazione del danno da parte della stessa cellula. Esistono delle predisposizioni ereditarie che possono favorire l'insorgenza dei tumori: è il caso dei soggetti in cui sono ridotte in misura importante le capacità di riparazione di eventuali danni del DNA. Se quindi un gene viene a subire una mutazione, questa può sfuggire al controllo dei sistemi di riparazione cellulare e non essere eliminata. Molto vasto è invece

il capitolo degli agenti mutageni o cancerogeni

. Oltre ad errori di trascrizione o di ricombinazione di segmenti del DNA, sempre possibili soprattutto con l'invecchiamento, cioè dopo milioni o miliardi di processi di duplicazione cellulare (immaginiamo ad esempio l'enorme numero di cellule cutanee che si rinnova giorno dopo giorno e anno dopo anno sul nostro viso), rivestono un ruolo importantissimo i virus (che possono inserire parte del proprio DNA all'interno di quello della cellula umana) ed i mutageni o cancerogeni ambientali, tra cui spiccano le radiazioni ed i prodotti chimici. Un agente mutageno o cancerogeno è in grado di provocare un danno del DNA con una sovrapproduzione di oncogeni naturali o un'inibizione degli antioncogeni. La moltiplicazione cellulare non è più disciplinata e nella zona dove si è prodotto lo squilibrio può svilupparsi un tumore (se non entrano in gioco adeguati sistemi di riparazione).

La cancerogenesi

è dunque l'insieme dei fattori e dei meccanismi che causano il cancro e poiché si tratta di un processo che vede coinvolti più fattori (genetici, endogeni ed esterni), si parla di modello "multifattoriale".

virus

correlati a tumori maligni umani sono rappresentati dai papillomavirus umani (carcinoma cervicale), dal citomegalovirus (sarcoma di Kaposi), dal virus di Epstein-Barr (linfoma di Burkitt, linfoma immunoblastico e carcinoma nasofaringeo) e dal virus dell'epatite B (carcinoma epatocellulare). Le

radiazioni ultraviolette

(quelle del sole e delle lampade abbronzanti) sono una causa certa di neoplasie cutanee (carcinoma squamoso e a cellule basali, melanoma e soprattutto xeroderma pigmentosum). Le

radiazioni ionizzanti

sono cancerogene: i sopravvissuti alle esplosioni delle bombe atomiche a Hiroshima e Nagasaki e i residenti intorno a Chernobyl hanno un'incidenza di leucemie e vari altri tumori maggiore di quella attesa (radiazioni di uranio). Analogamente, sono morti di tumore i primi utilizzatori dei raggi X, a causa delle scarse protezioni utilizzate. La

cancerogenesi chimica

è un processo in tre fasi: (1) Nella fase di iniziazione, una cellula che viene interessata da un evento cancerogeno come l'esposizione ad una sostanza chimica può potenzialmente dare luogo a cellule neoplastiche; (2) nella fase di promozione, che è un processo ancora reversibile,

la persistenza della proliferazione di cellule neoplastiche è legata alla persistenza dell'agente chimico; (3) nella fase di progressione, si manifesta una crescita irreversibile di cellule alterate (neoplastiche). La cancerogenesi chimica è influenzata dall'età, dallo stato endocrino, dalla dieta, dalla durata e dalla quantità dell'esposizione alla sostanza chimica e dalla presenza di altri agenti esogeni (co-cancerogeni o promotori) e dallo stato immunologico del paziente. I cancerogeni chimici più comuni sono elencati in tabella, ma su uno in particolare ci soffermeremo.

Tra i cancerogeni "di attualità" per noi salentini spicca la diossina, termine con il quale si indicano una serie di composti chimici appartenenti alle policlorodibenzodiossine (PCDD) e ai policlorodibenzofurani (PCDF), per un totale di 210 molecole tossiche, cui vanno aggiunte 12 molecole appartenenti al gruppo dei policlorobifenili (PCB diossina-simili" o complanari). Le PCDD e i PCDF non hanno utilità per l'uomo e non sono prodotte intenzionalmente, Le diossine (policlorodibenzodiossine e policlorodibenzofurani) e i policlorobifenili diossina-simili rappresentano un quarto delle sostanze chimiche definite come inquinanti organici persistenti (POP = Persistent Organic Pollutants).

Queste sostanze sono state vietate dalla Convenzione di Stoccolma del 22 maggio 2001 e sono caratterizzate da un'elevata persistenza nell'ambiente, da un'elevata liposolubilità (si legano al tessuto grasso animale ed umano, oltre che nel latte, anche materno) e dalla tendenza ad accumularsi negli organismi animali e nell'uomo. Inoltre le diossine rientrano anche nel gruppo dei Distruttori Endocrini (= Endocrine Disrupters), che alterano

la funzionalità del sistema endocrino e interferiscono col sistema riproduttivo, con gli ormoni steroidei, con la tiroide e a molti altri livelli. Le diossine sono tossiche a dosi infinitesimali, dell'ordine dei picogrammi (pg), ossia miliardesimi di milligrammo. Nel 1997 la diossina è stata inserita nell'elenco delle sostanze cancerogene di classe 1 per l'uomo da parte dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC). L'Unione Europea ha stabilito un limite settimanale di assunzione tollerabile di diossine per l'uomo pari a 14 pg TEQ/Kg di peso corporeo. In realtà i dati reali indicano un'assunzione media con l'alimentazione nella popolazione europea due volte superiore: ciò significa che parte della popolazione europea assume settimanalmente una quantità di diossine superiore al limite massimo di tollerabilità. Ovviamente non esistono studi che abbiano stabilito una correlazione tra quest'eccessiva presenza di diossina nel nostro organismo e l'aumento dei tumori maligni, ma l'Europa sta comunque compiendo sforzi notevoli (di tipo normativo) per ridurre la contaminazione ambientale e degli alimenti da parte della diossina. Le diossine si producono e vengono emesse nella combustione di materie organiche in presenza di ossigeno e cloro, come risultato di una combustione incompleta (altiforni che non raggiungono temperature ottimali). I maggiori quantitativi provengono dall'incenerimento dei rifiuti (il cosiddetto CDR, cioè combustibile da rifiuti) e dall'industria metallurgica, chimica, del vetro/ceramica, ma anche dal fumo di sigaretta, dagli scarichi degli autoveicoli, dagli impianti di combustione a legna o a carbone (anche centrali elettriche) dagli incendi e dalle scariche abusive. Le diossine emesse nell'atmosfera vengono trasportate dai venti anche lontano dai luoghi di produzione e si

depositano sull'erba, sul terreno e nell'acqua. Dal terreno e dalle piante le diossine risalgono la catena alimentare accumulandosi nel tessuto adiposo (grasso) degli animali, dei pesci e dell'uomo. Oltre il 90% dell'esposizione umana alle diossine avviene attraverso l'alimentazione, in particolare attraverso il consumo di carne, pesce, uova, latte, burro e formaggi. E' la tossicità cronica della diossina quella più grave e preoccupante, in quanto provocata dalla sua scarsa degradabilità (può restare nell'uomo in media dai 6 anni agli 11 anni) e dal lento e progressivo accumulo.

Le diossine hanno tutte lo stesso meccanismo d'azione a livello cellulare, che consiste soprattutto (ma non esclusivamente) nel legame con il recettore AHR (= Arilic Hydrocarbon Receptor, Recettore per gli Idrocarburi Aromatici), un fattore di trascrizione cellulare attivato dalle sostanze che con esso si legano (ligandi come per l'appunto la diossina), che controlla l'espressione di svariati geni. Come già detto, la diossina è un potente ligando per il recettore AHR. Dopo il legame, il complesso diossina-AHR raggiunge il nucleo della cellula dove si trova il DNA (*ricordate?*) ed agisce inducendo la trascrizione di vari geni, che controllano la produzione di numerose sostanze tra cui una proteina detta "citocromo P450" (che serve alla biotrasformazione ed eliminazione di numerosi prodotti di cui la cellula non ha bisogno: in pratica rifiuti), ed altre proteine che agiscono sulla differenziazione e la divisione cellulare, sul metabolismo di alcuni ormoni tra cui quelli tiroidei e quelli sessuali e sul sistema immunitario. Ciò premesso, non sembrerà strano che la diossina produce una molteplicità di effetti sull'organismo umano, che non sono proprio benefici: **tossicità cutanea (cloracne), endometriosi, disturbi della funzione riproduttiva (maschile soprattutto), diabete mellito, alterazioni del sistema endocrino (tiroide per lo più), teratogenicità (malformazioni dei feti), effetti neurologici, immunotossicità, cancerogenicità.**

La diossina è

un potente promotore tumorale, ossia favorisce la progressione di un tumore una volta che la trasformazione neoplastica sia già stata provocata. Ciò significa che, qualora si sia già prodotta una mutazione genetica che abbia innescato la trasformazione neoplastica di una linea cellulare,

l'esposizione alla diossina accelera la moltiplicazione delle cellule maligne

. Dunque la diossina favorisce la progressione dei tumori e quelli di più frequente associazione risultano essere: i

linfomi non Hodgkin

, le

leucemie acute

(talora mortali in circa un mese), il

mieloma multiplo

, i

tumori del seno

(in aumento nel nostro Paese),

tumori del fegato

, del

retto

e dei

muscoli

(sarcomi).

Per non soffermarci unicamente sui tumori e tralasciando il cloracne (famoso per aver sfigurato i volti degli abitanti di Seveso), ricordiamo che l'endometriosi è il riscontro di tessuto uterino in giro per l'addome ma fuori dall'utero e che numerosi studi, sia negli animali che nell'uomo, ne hanno dimostrato l'associazione con l'esposizione a diossine. Per quanto riguarda l'azione sulla fertilità maschile, il livello di testosterone è significativamente più basso nei soggetti esposti al contatto con diossina a causa della sua azione simil-estrogenica che provoca una riduzione della spermatogenesi e quindi una riduzione della fertilità ed un incremento delle nascite di femmine, come si è verificato negli anni successivi al disastro di Seveso (dove aumentarono anche i casi di diabete specie nelle donne contaminate dalla diossina, osservazione confermata anche in Giappone, Belgio e Stati Uniti). Inoltre, come già accennato, le diossine appartengono a pieno titolo ai "distruttori endocrini", sostanze che interferiscono con il sistema endocrino (le ghiandole) a molti livelli, ma soprattutto nella fase riproduttiva (produzione di spermatozoi e ovociti), nello sviluppo intrauterino ed accrescimento post-natale del feto (con un'azione anti ormoni androgeni), sulla tiroide (inibizione della funzione tiroidea con aumento di produzione ipofisaria di TSH), sugli ormoni glucocorticoidi surrenalici, sull'asse ipotalamo-ipofisario che sovrintende a tutta la nostra produzione ormonale, sul tessuto scheletrico, sull'apparato cardiovascolare, sul cervello, sul sistema immunitario, sul fegato (deplezione di vitamina A). L'esposizione a diossina in utero può provocare immaturità motoria e iporiflessia alla nascita e un diminuita risposta psicomotoria fino ai due anni di età, oltre a una ridotta capacità di apprendimento. Inoltre, dopo esposizione a grandi quantità di diossina è stata riscontrata nei soggetti maggiormente esposti una diminuzione significativa delle Immunoglobuline IgG, ma non delle IgM, delle IgA e delle frazioni C3 e C4 del complemento (che significa deficit del sistema immunitario).

A livello internazionale c'è ormai unanime accordo sul pericolo rappresentato dalle diossine e

tutti i legislatori dei Paesi civili si sforzano di porre limiti stringenti ed attuare controlli severi sulla presenza di questo inquinante ambientale. I problemi spesso sorgono nell'attuazione a livello locale delle più avanzate legislazioni imposte ad esempio dall'Europa al nostro Paese. A livello del personale, invece, ognuno di noi può tentare di minimizzare la propria esposizione alle diossine adottando una dieta variegata, più ricca di vegetali e più povera di grassi animali (carni e pesci)

Bibliografia

1. Allsopp M., Costner P. and Johnston P. (2001). Incineration and human health.

State of the knowledge of the impacts of waste incinerators on human health.

Greenpeace Research Laboratories, University of Exeter, UK.

2. Apostoli P. (1998). Aggiornamenti in tema di tossicologia del piombo. Annali

dell'Istituto Superiore di Sanità, vol. 34, n.1 pp. 5-15.

3. Bache C.A., Elfving D.C. and Lisk D.J. (1992). Cadmium and lead

concentration in foliage near a municipal refuse incinerator. Chemosphere 24

(4): 475-481.

4. Bache C.A., Gutenman W.H., Rutzke M., Chu G., Elfving D.C. and Lisk D.J.

(1991). Concentration of metals in grasses in the vicinity of a municipal waste

incinerator. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 20: 538-542.

5. Baldassarri L., Bocca A., Di Domenico A., Fulgenti A. and Lacovella N. (1994).

GC-MS isomer-specific determination of PCBs and some chlorinated pesticides

in milk and cheese samples. Organohalogen Compounds 20: 221-224.

6. Boersma E.R. and Lanting C.I. (2000). Environmental exposure to

polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins. Consequences for longterm

neurological and cognitive development of the child lactation. Adv Exp Med

Biol, 478: 271-87.

7. Domingo J.L., Granero S., Schuhmacher M., Llobet J.M., Sunderhauf W. and

Muller L. (1998). Vegetation as a biomonitor of PCDDs/PCDFs in the vicinity

of a municipal solid waste incinerator. *Organohalogen Compounds* 36: 157-160.

8. Gutenman W.H., Rutzke M., Elfving D.C. and Lisk D.J. (1992). Analysis of

heavy metals in foliage near a modern refuse incinerator. *Chemosphere* 24 (12):

1905-1910.

9. Huisman M., Koopman-Esseboom C., Fidler V., Hadders-Algra M., Van der

Paauw C.G., Tuinstra L.G., Weisglas-Kuperus N., Sauer P.J.J., Touwer B.C.

and Boersma E.R. (1995). Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and

dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev*

41(2):111-27.

10. Hulster A. and Marschner H. (1992). Transfer of PCDD/PCDF from

contaminated soils to food and fodder crop plants. Organohalogen Compounds.

11. Koopman-Esseboom C., Weisglas-Kuperus N., de Ridder M.A., Van der Paauw

C.G., Tuinstra L.G. and Sauer P.J. (1996). Effects of polychlorinated

biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor

development. Pediatrics 97(5):700-6.

12. Liem A.K., Furst P. and Rappe C. (2000). Exposure of populations to dioxins

and related compounds. Food Addit Contam, 17 (4): 241-59.

13. Pontieri, Russo, Frati, Patologia Generale III Ed. 2008

14. Schipani, F. Morbiato Avvenire Medico (2009), 1: 24-26