**MARGHERA E NON SOLO.**

**TUTELA DELLA SALUTE PUBBLICA ED ANALISI DELLE FONTI INQUINANTI.**

Ruggero Ridolfi

O*ncologo ed Endocrinologo*

 *Coordinatore Associazione Medici per l'ambiente (ISDE) sezione FORLÌ-CESENA.*

**Argomenti:** Ambiente, Inquinamento e Salute. Cenni di Epigenetica e trasmissione transgenerazionale del danno. Danni alla salute da parte dei maggiori inquinanti (Diossine, PCB, Interferenti Endocrini etc). Indagini epidemiologiche e valutazione dei rischi nelle aree industriali. La Tutela della Salute fra Limiti di Legge, Ricerca Scientifica e Principio di Precauzione. Prospettive di biomonitoraggio ambientale e di ricerche genetiche avanzate (firme mutazionali).

**Premessa**

L’ambiente che ci circonda condiziona in maniera importante il nostro stato di salute, interferendo direttamente con il nostro DNA e condizionandone il funzionamento e l’espressione. Una interessante prova scientifica ci è stata offerta pochi mesi fa dalla notizia pubblicata su *Nature News il 26 Gennaio 2017. Lo scanner completo del DNA dell’astronauta Scott Kelly, dopo un anno trascorso nello spazio, ha evidenziato mutazioni rispetto al DNA del gemello monocoriale Mark rimasto a terra: è la dimostrazione inoppugnabile che l’ambiente in cui viviamo può cambiare la funzione dei nostri geni.* (1*)*

**Teoria Mutazionale Somatica (SMT) e Tissue Organization Field Theory (TOFT), base dell’Epigenetica**

Le patologie degenerative (tumori compresi) sono state sempre considerate “malattie genetiche”, dovute cioè a modificazioni strutturali dei geni sotto l’azione di cancerogeni chimici, fisici o virali. Secondo la ormai storica “*Teoria Mutazionale Somatica” (SMT)*, il cancro è interpretato come un *incidente genetico*, causato da una serie di *mutazioni sequenziali*, che insorgono più o meno casualmente specie nei geni che controllano *la proliferazione e l’apoptosi.* L’insieme diqueste mutazioni (ne occorrerebbero contemporaneamente almeno una quarantina) sarebbe quindi in grado di conferire al clone cellulare mutato un vantaggio selettivo in una sorta di selezione “darwiniana”. L’origine della malattia sarebbe quindi monoclonale, il processo irreversibile ed il rischio di insorgenza di mutazioni casuali correlato al crescere dell’età dell’individuo.(2)

Da circa 10-15 anni, tuttavia, questo concetto viene sempre più integrato con quello di Epigenetica. Quest’ultima è una branca della biologia molecolare (Tissue Organization Field Theory -TOFT) che studia le mutazioni non attribuibili direttamente alla sequenza dei geni del DNA, ma alle loro strutture di “contorno” (3, 4). Queste ultime non hanno una semplice funzione di protezione, sono invece strutture funzionali in grado di modificare l’espressione dei singoli geni. Le mutazioni dell’epigenoma, per lo più metilazioni puntiformi, sono direttamente influenzate dall’ambiente e consentono un continuo adattamento ed una continua reazione (talora anche abnorme) agli stimoli esterni. Infatti, se gli impulsi di iperespressione o di inibizione coinvolgono la funzionalità di oncogeni o di geni oncosoppressori si possono indurre danni che coinvolgono funzioni quali la proliferazione e la differenziazione cellulare alla base delle malattie degenerative e dei tumori (5, 6). Dati di laboratorio rivelano che i danni epigenetici possono essere trasmessi, negli animali da esperimento, dai genitori ai figli per 3-4 generazioni, ma si sa anche che essi possono regredire ed essere annullati se viene a mancare lo stimolo ambientale che li ha determinati (7, 8).

**Contaminanti Organici Persistenti (POP’s) ed Interferenti Endocrini**

Fra le sostanze chimiche che troviamo oggi nell’ambiente che ci circonda, per il loro uso e la loro dispersione sconsiderata, ci sono numerosi componenti cancerogeni che fungono contemporaneamente anche come “Perturbatori Endocrini”, quali **le diossine e i composti dioxin-like, gli ftalati, i pesticidi in agricoltura, i policlorinati bifenili, i solventi industriali, alcuni prodotti farmaceutici ed i metalli pesanti**.(9, 10) Tutte queste sostanze oltre alla loro comune proprietà di disfunzione endocrina, sono in grado di alterare gravemente il programma epigenetico di sviluppo feto-embrionale (11). Fra gli inquinanti chimici ambientali più pericolosi vanno annoverati i POPs (Persistent Organic Pollutants): molecole persistenti nell’ambiente per tempi molto lunghi (decenni o secoli), come Diossine PCB etc., che finiscono inevitabilmente nella catena alimentare ed hanno nell’uomo adulto tempi di smaltimento molto lunghi (dimezzamento stimato in 7-11 anni) (12). Molte di queste molecole, oltre ad essere cancerogene (classe 1 IARC) sono dette anche Perturbatori Endocrini, cioè sostanze che mimano o interferiscono con l’assetto ormonale degli organismi viventi e la cui pericolosità si esplica soprattutto nei periodi più delicati della vita ( embrione, feto, neonato, infanzia, pubertà, riproduzione etc), perché in tali periodi non c’è una relazione fra dose ed effetto, ma solo relazione legata al momento in cui anche una dose piccolissima può mutare funzioni essenziali per l’intero organismo (13).

Inquinanti con queste caratteristiche abbondano nelle aree industriali, dove i rischi per la salute sono altissimi. A tutt’oggi solo le indagini epidemiologiche tradizionali, basate sulla valutazione del rischio mediante il confronto degli eventi misurati sulla popolazione esposta con quella della popolazione di riferimento, sono quelle prese in considerazione per accertare scientificamente la presenza di un rischio. Numerosi studi hanno dimostrato danni alla salute nel nostro territorio, come a Marghera, a Taranto, nella Terra dei Fuochi etc. (Studio SENTIERI), ma la ricerca scientifica basata sulla sola Epidemiologia non sempre aiuta a capire e soprattutto a prevenire i danni (14 – 16).

**La Tutela della Salute fra Limiti di Legge, Ricerca Scientifica e Principio di Precauzione**

I lunghi tempi di latenza con cui insorgono le patologie degenerative e neoplastiche, le difficoltà di rilevare differenze statistiche solo attraverso grandi numeri di soggetti studiati, l’incapacità di separare opportunamente gli esposti dai non esposti, le diverse modalità di valutazione statistica, sono tutti fattori di confondimento che portano a richiedere sempre “ulteriori studi..”. Tutto questo ingenera un clima di incertezza nella popolazione anche perché appare troppo spesso favorevole a chi deve accreditare le “*proprie autocertificazioni*” e non sembra tener conto del Principio di Precauzione. Questo ultimo recita: “ *Quando una attività crea possibilità di fare male* ***alla salute o all’ambiente****, misure precauzionali dovrebbero essere prese, anche se alcune* ***relazioni di causa-effetto non sono stabilite con certezza dalla scienza****”* ed è parte delle Norme Europee che lo Stato Italiano ha ratificato da tempo (17). Tuttavia i limiti di legge, viste l’incertezza e le risposte tardive che derivano dalla “scienza”, sono sempre più spesso subordinati a considerazioni di tipo economico piuttosto che alla tutela della salute, con buona pace del Principio di Precauzione.

La ricerca Epidemiologica, soprattutto nel campo dei Tumori, fornisce dati di incidenza e mortalità vecchi di circa 7-10 anni e, tenendo conto della latenza con cui insorgono le neoplasie (10-20 anni), ci dà informazioni su quello che era lo stato ambientale circa 20-30 anni prima e che ormai è sicuramente e fortemente cambiato (18, 19). Attualmente si stanno valutando ricerche del tutto innovative, sfruttando le nuove tecnologie. Si iniziano ad adottare metodiche di biomonitoraggio ambientale con valutazione degli inquinanti direttamente nella catena alimentare o per esempio con la valutazione della concentrazione dei metalli pesanti nelle unghie e nei capelli.

**Ricerche genetiche avanzate.** **Firme Mutazionali**

Oggi la valutazione simultanea della genetica ed epigenetica tumorale, desumibile dal DNA delle cellule tumorali circolanti, può fornire informazioni sullo sviluppo e la progressione dei tumori, ed il **sequenziamento dell’intero genoma** dei tumori umani ha rivelato modelli distinti di mutazione che alludono alle origini causali del cancro, prospettando l’ipotesi concreta che **ogni mutageno induca una caratteristica “firma mutazionale**” (20, 21). Si conoscono già, per esempio, le sottili differenze di firma mutazionale fra le varie componenti del fumo di tabacco nei tumori del polmone, si distinguono i danni della luce ultravioletta dei tumori cutanei o i danni da specifici inquinanti dell’aria (22 -25). Indagini di sequenziamento globale del genoma di migliaia di tumori umani stanno ora producendo cataloghi di mutazioni somatiche e “*forniranno chiare indicazioni per la eziologia del cancro*” (26, 27).

Le firme mutazionali potranno, forse, indurre un diverso equilibrio nella ripartizione delle risorse della lotta contro il cancro. In un futuro non troppo lontano si potrà risalire alla causa o alle cause prevalenti che hanno determinato il tumore di ogni singolo individuo: le **implicazioni etiche, legali ed economiche** che ne deriveranno costringeranno, probabilmente, la Società ai necessari ripensamenti per azioni di una vera e rinnovata Prevenzione Primaria (28).

Riferimenti:

1. [Alexandra Witze](http://www.nature.com/news/astronaut-twin-study-hints-at-stress-of-space-travel-1.21380) Astronaut twin study hints at stress of space travel <http://www.nature.com/nature> January 26, 2017
2. Nowell PC. [The clonal evolution of tumor cell populations.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/959840) Science. 1976 Oct 1;194(4260):23-8.
3. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics – Review. Heredity. 2010;105:105–112.
4. Burgio E, Migliore L. Towards a systemic paradigm in carcinogenesis: linking epigenetics and genetics. Mol Biol Rep. 2015Apr;42(4):777-90. doi: 10.1007/s11033-014-3804-3.
5. Sonnenschein C, Soto AM. [Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498170) Prog Biophys Mol Biol. 2016 Oct;122(1):70-76. Review.
6. Sonnenschein C, Soto AM [Response to "In defense of the somatic mutation theory of cancer". DOI: 10.1002/bies.201100022.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735461) Bioessays. 2011 Sep;33(9):657-9.
7. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. Epigenetics. 2011 July;6(7):838-842.
8. Hughes V. The sins of the father. Nature 2014, 22, 507
9. [Vaiserman A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vaiserman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25489493) Early-life Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Later-life Health Outcomes: An Epigenetic Bridge? [Aging Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25489493) 2014 Jan 28;5(6):419-29.
10. IARC Monographs. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. www.thelancet.com/oncology Published online 2013 March 15 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70104-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045%2813%2970104-9)
11. Perera F, Herbstman J. Prenatal exposures, epigenetics, and disease. Reprod Toxicol. 2011 Apr;31(3):363-373. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.12.055.
12. Schecter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. Dioxins: an overview. Environ Res. 2006 Jul;101(3):419-28. Review.
13. [Mostafalou S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Mostafalou%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23402800) [Abdollahi M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Abdollahi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23402800). Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. [Toxicol Appl Pharmacol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402800##) Apr 15, 2013; 268(2):157-77.
14. Pirastu R, Pasetto R, Zona A et al. The Health profile of populations living in contaminated sites: Sentieri approach. J Environ Public Health 2013; 1-13.
15. Pirastu P, Comba P, Iavarone I et al. Environment and health in contaminated sites: the case of Taranto, Italy. J Environ Public Health 2013, Vol 2013, Art ID 753719, 20. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/753719>
16. Musmeci L, Comba P, Fazzo L, Iavarone I, Salmaso S, Conti S, et al. Mortality, hospitalization and cancer incidence in the ‘Land of Fires’ in Campania (report required by Law 6/2014) [report on the Internet]. Rapporti ISTISAN 15/27. Rome: Istituto Superiore di Sanità; 2015 [cited 2016 Jan 12]. Available from: http://www.iss.it/publ/index.php?id=2897&tipo=5&lang=1.
17. Comba P Martuzzi M Botti C. The precautionary principle in decision-making: the ethical values” In.”The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children” Ed M Martuzzi and JA. Tickner ISBN 92 890 1098 3 pp: 85-92; World Health Organization 2004 publicationrequests@euro.who.int
18. Gennaro V, Tomatis L. [Business bias: how epidemiologic studies may underestimate or fail to detect increased risks of cancer and other diseases.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16350469) Int J Occup Environ Health. 2005 Oct-Dec;11(4):356-9.
19. Gennaro V, Ricci P, Levis AG, Crosignani P. [Epidemiology's and epidemiologists' vices and virtues].](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124642) Epidemiol Prev. 2009 Jul-Oct;33(4-5 Suppl 2):49-56
20. Ceccaroli C, Pulliero A, Geretto M, Izzotti A. Molecular fingerprints of environmental carcinogens in human cancer. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2015;33(2):188-228. doi: 10.1080/10590501.2015.1030491
21. Olivier M, Weninger A, Ardin M, Huskova H, Castells X, Vallée MP, et al. Modelling mutational landscapes of human cancers in vitro. Sci. Rep. 2014;4:4482.
22. [Alexandrov LB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alexandrov%20LB%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Ju YS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ju%20YS%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Haase K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haase%20K%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Van Loo P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Loo%20P%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Martincorena I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martincorena%20I%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Nik-Zainal S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nik-Zainal%20S%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Totoki Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Totoki%20Y%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Fujimoto A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fujimoto%20A%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Nakagawa H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nakagawa%20H%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Shibata T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shibata%20T%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Campbell PJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Campbell%20PJ%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Vineis P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vineis%20P%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Phillips DH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phillips%20DH%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275), [Stratton MR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stratton%20MR%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27811275). Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. [Science.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27811275) 2016 Nov 4;354(6312):618-622.
23. [Joehanes R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joehanes%20R%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27651444), [Just AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Just%20AC%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27651444), [Marioni RE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marioni%20RE%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27651444), [Pilling LC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pilling%20LC%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27651444), et Al Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking. [Circ Cardiovasc Genet.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joehanes+R+Circulation+2016) 2016 Oct;9(5):436-447. Epub 2016 Sep 20.
24. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011;105 (Suppl 2):S66–S69 (2011).
25. Ding R, Jin Y, Liu X, Zhu Z, Zhang Y, Wang T, et al. Characteristics of DNA methylation changes induced by traffic-related air pollution. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2016 Jan 15;796:46-53. doi: 10.1016/j.mrgentox.2015.12.002.
26. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013 Aug 22;500(7463):415-21. doi: 10.1038/nature12477. 31
27. Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. Nature. 2010;463: 191–196.
28. [Petljak M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petljak%20M%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27207657), [Alexandrov LB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alexandrov%20LB%5bAuthor%5d&cauthor=true&cauthor_uid=27207657). Understanding mutagenesis through delineation of mutational signatures in human cancer. [Carcinogenesis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207657) 2016 Jun;37(6):531-40.