CAPITOLO 16

INQUINAMENTO E TUMORI. PROLEGOMENA ALLA CANCEROGENESI CHIMICA[910]

Communication *is the one essential property for life.* ***Chemicals that alter either or both levels of information flow*** *can have consequences that may be deleterious to the individual or population*[911]

Nelle prime relazioni scientifiche sulle origini del cancro, pubblicate nel corso del XVIII secolo, l'esposizione protratta a sostanze tossiche presenti in ambiente veniva indicata come l'origine più probabile del cancro. Nel corso del XX secolo l'incidenza di neoplasie, in tutte le età della vita, è andata aumentando con impressionante regolarità, dapprima nel nord del pianeta e successivamente anche nei cosiddetti "paesi in via di sviluppo", di pari passo con la diffusione in ambiente di sostanze chimiche artificiali e sottoprodotti tossici dei moderni processi produttivi, in larga parte non bio-degradabili e quindi persistenti in ambiente, bioaccumulati nei singoli organismi, biomagnificati nelle catene trofiche. Negli ultimi decenni la definizione del cancro come *malattia genetica* (nell'ambito del più generale affermarsi di un paradigma biomedico riduzionista e determinista); la messa a punto di un modello bi-trifasico -induzione, promozione, (progressione)- del *processo cancerogenetico*; la distinzione tra fattori cancerogeni *esogeni* ed *endogeni* sembrano aver determinato una pericolosa sottovalutazione dei fattori ambientali di rischio oncogeno pregiudicando i programmi di *prevenzione primaria* che secondo alcuni tra i maggiori esperti rappresentano l'unica vera forma di prevenzione. Una miglior definizione dell'*inquinamento* ambientale come drammatica trasformazione delle *informazioni* provenienti dall'esterno, in grado di indurre, in cellule e tessuti, precise risposte biochimiche e (alla lunga) trasformazioni genetiche; una maggior comprensione dei processi di *cell signaling*, ricezione, trasduzione ed espressione genica; i dati concernenti l'incremento rapido e significativo di tumori tra i giovani e persino tra i bambini e, soprattutto, nel cosiddetto "terzo mondo" (che dimostrano la debolezza dell'idea stessa di cancro come malattia genetica *sensu stricto*) impongono una riconsiderazione critica degli attuali modelli di cancerogenesi ambientale (e in particolare chimica).

Il cancro è stato a lungo riconosciuto come una malattia determinata da esposizione prolungata a sostanze irritanti o tossiche. Ancor prima che Percival Pott pubblicasse (1775)[912] la sua riflessione sulla inusuale frequenza dei tumori dello scroto negli spazzacamini inglesi, collegandola all'esposizione cronica alla fuliggine (documento universalmente riconosciuto quale pietra miliare nel campo della cancerogenesi occupazionale), un altro medico inglese aveva messo in connessione l'utilizzo del tabacco da fiuto con il cancro del naso-faringe (Hill, 1761). Era stata quindi la volta del cancro labiale nei fumatori accaniti di pipa (von Soemmering, 1795)[913] mentre, alcuni decenni dopo, un medico italiano (Rigoni-Stern, 1842) notò come il cancro della cervice uterina fosse relativamente frequente nelle donne sposate e praticamente assente tra le suore, le quali erano, per contro, colpite con maggior frequenza da tumori mammari, probabilmente a causa dei corsetti troppo rigidi che comprimevano loro il seno.

Oggi non è più così: il cancro, da alcuni decenni, è quasi universalmente considerato, come abbiamo già visto nel precedente capitolo, una sorta di ***incidente genetico***, frutto di mutazioni in larga misura stocastiche, selezionate positivamente perché vantaggiose al clone cellulare che le possiede. Questa rappresentazione, eminen-

temente riduzionista e determinista, ha spinto i ricercatori di tutto il mondo a studiare a fondo i meccanismi molecolari del processo neoplastico (allo scopo di mettere a punto strategie diagnostiche sempre più sofisticate e precoci e terapie mirate, più efficaci e meno tossiche) e a sottovalutare il ruolo delle cause ambientali e, di conseguenza, l'importanza della ***prevenzione primaria*** (che altri esperti e scienziati hanno giustamente sottolineato essere l'unica vera forma di prevenzione)[914].

Eppure i dati epidemiologici, che mostrano come nel corso del XX secolo l'incidenza di neoplasie **in tutte le età della vita** sia andata **aumentando, con impressionante regolarità**, nel mondo industrializzato e soprattutto, come detto nel precedente capitolo, nel III mondo, fanno nascere molti legittimi dubbi circa la correttezza delle "nuove" interpretazioni e strategie.

Che si concordi o meno sull'utilizzo di un concetto allarmante come quello di *epidemia di cancro*[915], rimane il dato innegabile che **al giorno d'oggi 1 persona su 2-2,5, in Occidente, si ammala di cancro**; che il numero dei decessi per cancro, nel mondo, è stimato tra i 6 e gli 8 milioni; che, soprattutto, la mortalità per neoplasie è più che raddoppiato negli ultimi 70 anni. Non è corretto parlare di crescita esponenziale, ma certamente i dati sono preoccupanti, in specie per alcune localizzazioni e tipologie tumorali. I dati USA per gli anni '75-'90 sono a questo proposito emblematici: in specie per i carcinomi prostatico (+65%), polmonare nella donna (+65%), mammario (+ 30%), testicolare (+ 35%), renale (+ 25-40%), epatico (25-33%) e per i melanomi (+40-65%) e i linfomi non-Hodgkin (+35 nelle donne; +60% negli uomini).

Nelle prime pagine del suo recente libro *La storia segreta della guerra al cancro* l'epidemiologa Devra Davis pone alcune domande particolarmente incisive: perché il **cancro al cervello** è cinque volte più frequente negli *States* che in Giappone? Perché il tasso di **cancro ai testicoli** è aumentato del 50% in 10 anni in gran parte dei paesi industrializzati? Perché le donne contraggono oggi il **cancro al seno** in proporzione doppia rispetto alle loro nonne?[916].

Questi dati e queste domande spingono molti a porsi con forza il problema di una possibile, recente **sottovalutazione delle cause ambientali** del cancro. Se infatti si continua a ipotizzare che il cancro sia il prodotto di mutazioni *stocastiche,* non è facile spiegare i *trend* di costante incremento nel corso dell'ultimo secolo; né le **differenze rilevate in varie regioni del mondo** e legate a cause ambientali e stili di vita differenti, più che a cause genetiche; né l'incremento significativo di incidenza tra i giovani e persino tra i bambini (problema sul quale torneremo nel prossimo capitolo) e nei cosiddetti paesi in via di sviluppo[917].

Che il *trend* di incremento di molti tumori riguardi anche il cosiddetto **III mondo** è infatti ormai assodato. Anche in questo caso c'è chi attribuisce tale aumento all'acquisizione da parte delle popolazioni locali di "stili di vita" occidentali, *in primis* il fumo di tabacco, trascurando il fatto che l'aumento concerne essenzialmente tumori non direttamente connessi al tabagismo; altri riconoscono invece tanto al paradossale peggioramento delle condizioni di vita della popolazione più indigente (conseguenti alle situazioni di "sviluppo selvaggio"), quanto all'incremento di **inquinamento atmosferico e delle catene alimentari**, dovuto al traffico veicolare convulso, al progressivo **dislocamento nel terzo mondo delle industrie a più alto tasso di inquinamento e delle attività produttive più nocive,** e favorito dalla particolare debolezza (leggasi assenza) di efficaci normative e controlli ambientali e sanitari, finalizzati alla tutela dei lavoratori e di popolazioni inconsapevoli dei rischi, la vera causa di questo repentino aumento[918].

Che ambiente e stili di vita influenzino in modo sostanziale la cancerogenesi e quindi l'incidenza delle diverse tipologie e localizzazioni neoplastiche è stato del resto dimostrato da grandi studi epidemiologici, eseguiti a partire dai primi anni '70 su **popolazioni migranti**, che hanno notevolmente contribuito a distinguere e valutare il ruolo dei determinanti genetici da quello dei fattori ambientali. Tra questi studi notevole risonanza hanno avuto quelli sui giapponesi migrati nelle isole Hawaii nei primi decenni dello scorso secolo[919], in ragione delle

dimensioni significative del campione, dell'accuratezza e affidabilità nella raccolta dei dati e, a posteriori, della significatività dei risultati[920]. [Tanto più dal momento che una più attenta disamina dei dati dimostrò come, almeno per alcune neoplasie (come il CA mammario) l'incidenza nella prima generazione dei migranti rimaneva sovrapponibile a quella tipica del paese d'origine, per mutare rapidamente (adeguandosi a quella del paese di arrivo) nel corso della **seconda generazione**[921]: a ulteriore dimostrazione (come cercheremo di chiarire nel prossimo capitolo) dell'impatto preponderante del mutato ambiente nelle primissime fasi della vita.]

È anche importante notare che i tessuti più colpiti dal cancro (e in maggior incremento, almeno tra gli adulti) sono quelli direttamente esposti ad agenti pro-cancerogeni ambientali e/o a molecole ormono-simili o **endocrino-mimetiche**. Un dato, quest'ultimo, particolarmente significativo, visto che gli ormoni sono i principali segnali molecolari che regolano, in specie negli organismi in via di sviluppo, i **programmi di differenziazione/proliferazione cellulare** (quelli più comunemente alterati in tutte le neoplasie); che ormai un uomo su tre è affetto da carcinoma **prostatico** e una donna su sette (ma in età sempre più giovanile) da carcinoma **mammario**[922]; che è praticamente impossibile stabilire mediante studi epidemiologici il nesso tra l'incremento di queste neoplasie e la diffusione sempre più ubiquitaria di diecine di molecole dotate di effetti endocrino-mimetici, la cui precipua azione cancerogena consiste nell'alterare la ri-programmazione epigenetica embrio-fetale, adattativa e predittiva (*programming fetale*)[923] di organi e tessuti, rendendoli, tra l'altro, più sensibili all'azione promotrice di molecole simili o differenti[924].

Anche per ciò che concerne l'altro grande campo delle patologie neoplastiche, quello onco-ematologico, è evidente che le cellule generalmente interessate sono quelle più direttamente coinvolte nell'attivazione e coordinamento dei meccanismi di **riconoscimento/memoria di lungo termine**. E in questa prospettiva andrebbe inquadrata e valutata anche la diminuzione di alcune forme e localizzazioni neoplastiche (carcinomi gastrico e della cervice uterina) direttamente legati a flogosi persistenti, provocate e sostenute da agenti virali e/o microbici la cui azione può essere più facilmente prevenuta o contrastata.

Che negli ultimi decenni ci sia stato un notevole incremento di tumori in tutto il mondo e che tale aumento sia da mettere in relazione alla rapida trasformazione tanto degli "stili di vita" che dell'"ambiente" è dunque un dato difficilmente contestabile. Altrettanto innegabile è che questo incremento costante e progressivo è andato di pari passo con la **diffusione in ambiente di sostanze chimiche artificiali e sottoprodotti tossici dei moderni processi produttivi**: é stato, infatti, calcolato che ad un incremento del 5% della produzione industriale corrisponderebbe un incremento in ambiente di tali molecole di circa 10mila volte[925].

Molte di queste sostanze **non sono biodegradabili e hanno un'emivita lunghissima** -il tempo di dimezzamento per il DDT e i suoi principali metaboliti è stimato, ad esempio, in 10-15 anni - ed è stato dimostrato come l'esposizione precoce a queste sostanze aumenti notevolmente il rischio di sviluppare il cancro del seno in età adulta[926]. Molte di esse si bioaccumulano negli organismi e biomagnificano nelle catene alimentari: il fattore-chiave in tal senso consiste nella loro ***lipofilia***, che ne permette l'accumulo nel tessuto adiposo e il lentissimo rilascio in circolo e tessuti: un meccanismo documentato per tutta una serie di cancerogeni e pro-cancerogeni come diossine[927], idrocarburi poli-aromatici[928], pesticidi organo clorurati[929], policlorobifenili (PCB), polychlorodibenzo-p-diossine e cloro-dibenzofurani[930], ritardanti di fiamma polibromurati e ftalati[931]. È evidente come la dimostrazione di un simile meccanismo rappresenti un argomento importante a favore della tesi secondo cui il principale problema, nel campo della cancerogenesi, sia rappresentato dall'**esposizione quotidiana a quantità infinitesimali di molecole pro-cancerogene e/o potenzialmente cancerogene**[932].

Oltre alle migliaia di **molecole di sintesi**, prodotte intenzionalmente, un gran numero di xenobiotici sono prodotti accidentali dei moderni processi produttivi e, in particolare, dell'enorme quantità di **processi di combustione** dislocati in tutto il pianeta: **il loro trasporto a grandi distanze dal luogo di produzione, da parte di agenti climatici** (venti, ciclo delle acque), **biologici** (microrganismi, catene alimentari), **circuiti commerciali**

(basti pensare al latte e ai prodotti caseari inquinati da diossine) rappresenta la vera causa della diffusione capillare di migliaia di agenti bio-tossici in tutta la biosfera e le nelle catene alimentari. Una situazione che limita notevolmente il valore degli studi epidemiologici "tradizionali", in larga parte basati sul confronto tra popolazioni "esposte" e "non esposte" che, come ricordato in altri capitoli della presente monografia, ha indotto vari gruppi di ricerca a studiare il ***Chemical Burden**, id est* il carico globale di sostanze tossiche, e in particolare genotossiche e mutagene, presente nel nostro organismo (e in particolare in cordoni ombelicali, sangue placentare, tessuti fetali)[933].

È anche utile sottolineare come oltre la metà della popolazione umana viva oggi (per la prima volta dall'inizio della sua storia) in **certi urbani**, la cui atmosfera è carica, come descritto nel capitolo 8° della presente Monografia, di sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene e di gas irritanti (ozono e ossidi di azoto e zolfo) che ne favoriscono l'azione pro-cancerogena. È, ad esempio, noto da tempo che la concentrazione di *benzo(a)pirene* nelle aree urbane e industrializzate è superiore di vari ordini di grandezza (fino a 100-300 ng/m3) rispetto a quella tipica delle aree rurali e montane (ca. 0,04 ng/m3) e che numerose ricerche hanno dimostrato come le alterazioni genomiche (formazione di addotti, amplificazione di proto-oncogéni, aberrazioni cromosomiche, ipometilazione del DNA, mobilitazione di sequenze mobili, instabilità genetica)[934] siano molto più frequenti in aeree particolarmente inquinate. [A proposito dell'alta concentrazione di benzo(a)pirene e altri IPA nell'aria delle nostre città è d'obbligo ricordare come alcuni recenti studi epidemiologici abbiano messo in evidenza il ruolo svolto dall'esposizione a tali sostanze durante la gravidanza (residenza in zone ad alto tasso di inquinamento) nelle madri di bambini leucemici[935]].

• I cancerogeni esogeni

Le principali molecole classificate come sicuramente cancerogene (**direttamente mutagene e/o genotossiche**) appartengono a poche "famiglie": *idrocarburi poliaromatici (IPA), N-nitrosamine, amine aromatiche, aflatossine*. Si tratta di molecole che pur essendo strutturalmente assai diverse hanno modalità d'azione (cancerogena) simile: allo stato nativo o, più spesso, in seguito a modificazioni metaboliche da parte dei nostri sistemi enzimatici, espongono gruppi elettrofili altamente reattivi (***allerte strutturali/structural alerts***)[936], in grado di stabilire legami covalenti con i siti nucleofili (ricchi di elettroni) delle nostre principali biomolecole (acidi nucleici, proteine) formando con esse speciali composti di addizione (***adducts***) che ne distorcono la struttura, interferendo con il loro funzionamento, determinando una de-regolazione delle principali *pathways* biochimiche, disturbando la corretta replicazione del DNA, aprendo così, in vario modo, la strada alla trasformazione neoplastica.

È dai primi anni '80 che la gran parte (circa il 75%) di queste molecole cancerogene vengono, di fatto, considerate *pro-cancerogene*[937]: paradossalmente, infatti, sono generalmente **i processi enzimatici di detossificazione** che avvengono nel nostro organismo a produrre metaboliti intermedi estremamente reattivi ***(Reactive Oxygenated Intermediates)*** in grado di formare gli addotti[938].

È anche interessante notare come molti enzimi coinvolti in questi processi di detossificazione-attivazione metabolica siano ***inducibili***, oltre che dagli *xenobiotici* suddetti, da parte di fattori endogeni (ormoni) ed esogeni (ambientali e dietetici)[939]. Inducibile e multiallelico è, ad esempio, il locus AH, nel quale sono localizzati i geni codificanti per le **proteine recettoriali AhR**, specifiche per IPA, molecole diossino-simili e altri xenobiotici potenzialmente cancerogeni. Le proteine AhR sono presenti nel citoplasma in forma inattiva, perché associate a proteine Hsp 90 che ne mascherano alcuni siti di dimerizzazione. Diossine, benzo(a)pirene e altri xenobiotici causano il distacco dalle Hsp 90, permettendo l'aggancio di AhR ad una proteina *carrier* (Arnt), con formazione di eterodimeri in grado di penetrare nel nucleo e di interagire col DNA: tanto AhR che Arnt possiedono infatti **motivi bHLH che permettono loro di interagire con le sequenze *promoter* ed *enhancer* di numerosi geni[940], primi fra tutti i geni CYP1, attivandone la trascrizione** (il che, in ultima analisi, condurrà appunto alla trasformazione degli xenobiotici procancerogeni in **epossidi reattivi, elettrofili e quindi mutageni/cancerogeni**)[941].

Oltre che alle suaccennate *allerte strutturali* la cancerogenicità di molte molecole xenobiotiche è legata a specifiche caratteristiche strutturali e funzionali, quali il peso molecolare, la conformazione tridimensionale, la biodisponibilità e la solubilità. Spesso ancora più importante della stessa reattività è il grado di *idrofilia*, che determina tanto l'assorbimento, che il trasporto all'interno delle cellule, che le stesse interazioni molecolari.

Dovrebbe essere però ormai chiaro che, nell'ambito delle decine di migliaia di molecole xenobiotiche che pullulano nella biosfera e delle quali sappiamo assai poco, le molecole classificate come cancerogene, poiché dotate di **attività pro-cancerogena e cancerogena diretta e documentabile** sulla base di indagini tossicologiche tradizionali o di studi della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR)[942], rappresentano soltanto la **punta dell'*iceberg***.

Ma per riconoscere appieno l'entità di un simile problema bisognerà sostituire il paradigma tradizionale, basato (come già ricordato nel precedente capitolo) su una sequela di mutazioni stocastiche solo in minima parte imputabili all'azione di specifici agenti mutageni, con un **differente modello cancerogenetico, nel quale il cancro sia riconosciuto come il prodotto di un lungo processo adattativo.** Un processo nel quale **il genoma, esposto a *stress* protratto, sia forzato a ri-arrangiarsi continuamente, utilizzando meccanismi *epigenetici*** (ipometilazione globale della sequenza-base del DNA, ipermetilazione delle isole CpG di specifici siti *promoter* di geni oncosoppressori, attivazione/mobilitazione di specifiche sequenze mobili, de-metilazione di specifici proto-oncogeni, modifiche delle code istoniche e più in generale meccanismi di trasformazione dell'assetto cromatinico) in grado di produrre variazioni dell'espressione genica e quindi modifiche funzionali (reattive/adattative) del tessuto interessato... ma vada incontro, in tal modo, ad una condizione di **progressiva *instabilità genomica*** e, infine, a trasformazioni genetiche (in senso lato) potenzialmente irreversibili.

● I cancerogeni endogeni

Per meglio comprendere quanto sia difficile (e in un certo senso fuorviante) separare i *fattori cancerogeni endogeni* da quelli *esogeni*, può essere utile accennare brevemente al duplice ruolo - fisiologico e patologico - svolto dai ***radicali liberi***.

Con questo termine si indicano alcune specie chimiche molto **reattive**, a causa della presenza di elettroni spaiati nelle orbite periferiche: una configurazione che conferisce loro la tendenza a legarsi ad altri atomi/molecole per sottrarre gli elettroni mancanti e ne determina l'estrema pericolosità in ambito biologico, per i possibili danni alle principali bio-molecole (fosfolipidi di membrana, proteine recettoriali e strutturali, fattori di trascrizione e acidi nucleici). Non bisogna però dimenticare che, proprio a causa di questa particolare reattività e dell'estrema brevità della loro vita media, **i *radicali dell'ossigeno (ROS)* e dell'*azoto (RNS)*** svolgono anche funzioni importanti nell'ambito della cellula, in particolare agendo da ***secondi messaggeri***. Occorre, a questo proposito, ricordare come le cellule degli organismi superiori comunichino tra loro e rispondano ai segnali esogeni secondo un preciso codice segnaletico: è a questo livello che i radicali liberi svolgono il loro ruolo, **modulando le cascate di trasduzione del segnale (processi di *cell signaling*[943], *signal trasduction*[944] ed espressione genica[945]) e interferendo tanto con i programmi di proliferazione cellulare, quanto con quelli di senescenza e apoptosi (agendo quindi, potenzialmente, tanto in senso pro- che anti-tumorale).**

La produzione di radicali liberi nei nostri tessuti è dunque un evento fisiologico: essi devono però essere mantenuti entro un **bilancio relativamente costante tramite i sistemi *scavenger* (spazzini) costituiti da specifici enzimi (*superossido-dismutasi, catalasi, glutatione-perossidasi*).** Le possibili cause di una eccessiva produzione di radicali liberi sono molte: qualsiasi situazione di ***stress* sistemico** (un eccesso di secrezione di glicocorticoidi induce produzione di ROS) e tissutale; tutte le condizioni **di *flogosi persistente*** (molte cellule coinvolte nelle reazioni immunologiche, in particolare quelle dotate di attività fagocitaria, producono notevoli quantità di ROS); l'esposizione a vari **agenti chimici** e inquinanti e in particolare a **metalli**, ma anche a **radiazioni**, inquinamento atmosferico, fumo di sigaretta, farmaci.

È dunque certamente corretto considerare i ROS tra le cause ***endogene***[946] di *stress* genomico e di mutazioni in geni-chiave per la stabilità del genoma, proponendoli tra le principali cause del *mutator phenotype* neoplastico[947]; ma è altrettanto corretto e importante riconoscere – visto che una loro produzione eccessiva è causata dai fattori "esogeni" suaccennati - l'origine ***esogena*** (ambientale) di molti processi patologici (infiammatori e neoplastici) mediati dai radicali liberi[948].

Le principali conseguenze di un eccesso di ROS sono lo *stress ossidativo*, la *perossidazione dei lipidi*, la *deplezione delle tiolo-proteine*, l'alterazione dell'*omeostasi del calcio* e, più in generale, le suaccennate **alterazioni funzionali delle principali *pathways* biochimiche di trasduzione e trascrizione genica.** Proprio l'osservazione che i radicali liberi svolgono un ruolo chiave nei processi di *cell signaling* ha condotto all'identificazione e allo studio dei *target* molecolari specifici da essi attivati: in particolare i fattori di trascrizione precoci, quali le proteine attivanti [AP-1] e [AP-2], Nf-kB[949] e p21ras[950] che svolgono un ruolo cruciale nel controllo dei programmi di proliferazione e differenziamento cellulare, morfogenesi e flogosi[951].

Su queste basi appare più facilmente comprensibile anche la **stretta interdipendenza tra infiammazione cronica è cancerogenesi**: oltre a numerosi studi epidemiologici[952] e tossicologici che hanno confermato il legame diretto tra produzione di ROS e fattori di crescita da parte delle cellule coinvolte nei processi infiammatori e attivazione dei programmi proliferativi in cellule "iniziate" (grazie all'attivazione dei summenzionati fattori di trascrizione AP-1 e NF-kB)[953], non va dimenticato che i processi infiammatori determinano a loro volta produzione e liberazione di ROS, da parte delle cellule fagocitarie, con instaurazione di un vero e proprio **circuito vizioso** e di *stress ossidativo*[954].

I rapporti tra infiammazione e cancro e, in particolare, il ruolo pro-cancerogeno delle flogosi croniche sono tra gli argomenti più studiati degli ultimi anni ed è stato dimostrato **il ruolo promotore di NF-kB.** Alcuni eleganti studi su *topi knockout*, in combinazione con particolari strategie di cancerogenesi chimica, atte a provocare forme di cancro (carcinoma epatocellulare e cancro del retto) associate a flogosi cronica indotta, hanno infatti dimostrato che l'inattivazione della *pathway* segnaletica coordinata da NF-kB nelle cellule a rischio di trasformazione maligna o nelle cellule infiammatorie induce un'attenuazione del processo neoplastico[955]. Gli stessi studi hanno inoltre svelato un ulteriore ruolo pro-cancerogeno di Nf-kB, consistente nell'incentivare la produzione di citochine pro-cancerogene da parte delle cellule infiammatorie coinvolte[956] e dimostrando l'importanza delle interazioni paracrine nello sviluppo del cancro[957].

A questo punto è giocoforza ricordare ancora una volta come in tutto il mondo industrializzato molti dei fattori *esogeni* in grado di incrementare la produzione di ROS, e in particolare i metalli pesanti ed altri agenti inquinanti, siano diffusi nelle principali matrici dell'ecosfera e in particolare nell'atmosfera dei centri urbani e delle aree industriali e nelle catene alimentari e penetrino facilmente nei nostri tessuti, specie se veicolati attraverso le principali barriere biologiche dal ***particolato ultrafine,*** determinando, a lungo andare, una condizione di ***stress ossidativo*** **cronico** e di **flogosi microvascolare sistemica**[958]. È in questi termini che bisognerà riconsiderare, in futuro, l'azione pro-cancerogena svolta, sinergicamente e quotidianamente, dai sempre più numerosi e diffusi agenti inquinati *esogeni* in grado di interagire, direttamente o con la mediazione di fattori *endogeni,* e in particolare dei *radicali liberi*, con le principali biomolecole, inducendo la lenta e progressiva trasformazione "adattativa" del genoma e promuovendo processi flogistici cronici e neoplastici[959].

In conclusione potremmo riassumere brevemente quanto detto fin qui nei termini seguenti: si è lungamente pensato che la genesi del cancro fosse imputabile ad una esposizione protratta ad agenti inquinanti ***esogeni***; si è quindi passati ad una rappresentazione del processo cancerogenetico come essenzialmente ***endogeno***, cioè dovuto ad alterazioni genetiche, in larga misura accidentali. A questo punto numerose considerazioni, tanto di ordine epidemiologico, che di ordine biologico, inducono a pensare che **la contrapposizione tra fattori cancerogenetici esogeni ed endogeni è stata fuorviante** e che sussistano argomenti consistenti per la ricerca

di un **nuovo modello cancerogenetico**, nel quale le sollecitazioni provenienti dall'esterno e le trasformazioni molecolari a carico delle principali biomolecole siano riconosciute come strettamente interconnesse e interdipendenti. Un modello nel quale: le informazioni, provenienti dall'ambiente esterno (***stimoli esogeni***) e variamente modulate e trasformate dal ***(micro)ambiente*** interno, pervenute alla superficie di ogni singola cellula, vengano processate attraverso un *network* complesso di *pathways* segnaletiche e tradotte in precisi *inputs* biochimici in grado di indurre il genoma a rimodellarsi continuamente [e ancora una volta, emerge l'esigenza di considerare il genoma come un *network* unitario e complesso di molecole (*DNA + epigenoma*) in continua interazione dinamica tra loro e in continua trasformazione reattiva e adattativa in risposta alle informazioni provenienti dall'esterno].

In questa luce il cancro, al pari di qualsiasi trasformazione di ordine fisiologico e, *a fortiori,* di ordine patologico del nostro fenotipo, dovrebbe essere considerato (il prodotto di) **un processo attivo-adattativo delle singole cellule e dell'intero organismo** alle informazioni provenienti dal mondo esterno: un processo che ha inizio nelle primissime fasi dello sviluppo embrio-fetale - di gran lunga le più importanti nel definire le modalità dell'interazione tra ambiente e cellule, tessuti, organismi - e che si protrae per tutta la vita.

Quanto abbozzato nei due capitoli che abbiamo dedicato all'argomento, dovrebbe contribuire alla comprensione di come **l'accettazione di un nuovo modello cancerogenetico, epi-genetico e adattativo, basato sul riconoscimento di un ruolo attivo/induttivo rilevante dell'ambiente** e, in particolare, dell'inquinamento ambientale, potrebbe aiutarci a chiarire molti dei problemi fin qui enunciati e ci costringerebbe a riconoscere nella ***prevenzione primaria*** (*id est* nella radicale riduzione dell'esposizione delle popolazioni a migliaia di molecole ed agenti in grado di indurre - direttamente o, assai più spesso indirettamente – uno *stress genomico* protratto e una modifica reattiva di cellule e tessuti), l'unica possibilità di evitare **un ulteriore incremento di casi di cancro e un'ulteriore riduzione dell'età di insorgenza.**

Un problema, quest'ultimo, che preoccupa e allarma, e che prenderemo più attentamente in considerazione nel prossimo capitolo.