

Diossina e Tumori

Sunto della relazione presentata da Patrizia Gentilini nel corso della sessione Ambiente e Tumori
l'11 ottobre 2008 a Verona in occasione del X Congresso Nazionale AIOM

Premessa

Parlare di diossina (TCDD o “diossina di Seveso”) oggi significa parlare di un inquinante che è diventato ormai il simbolo dell'inquinamento del nostro pianeta e dalla cui contaminazione nessuno può ritenersi esente (1). Un editoriale recentemente comparso su Nature (2), riferito a nuovi meccanismi d'azione della TCDD indipendenti dal legame con il recettore AhR e che comportano la formazione di enzimi atipici, alteranti la fisiologica degradazione dei recettori steroidei, conclude con questa frase : *“il nostro eco sistema è ormai un esperimento chimico-biologico su larga scala, in cui siamo contemporaneamente coloro che sperimentano e coloro che lo subiscono, speriamo che tutto vada a buon fine, ma solo il tempo lo dirà”*.

Un primo fondamentale concetto è quindi che, di fronte ad una contaminazione di cui nessuno può ipotizzare compiutamente effetti e conseguenze, dovrebbe essere assunto un atteggiamento di massima precauzione, evitando il più possibile l'immissione nell'ambiente di inquinanti pericolosissimi e persistenti quali la diossina. D'altra parte di fronte alla crescente incidenza di patologie cronico/degenerative che comportano enormi costi sociali, umani ed economici anche di recente è stata ribadita l'importanza di un approccio “sistemico” alla salute umana, che non può più contemplare solo il versante terapeutico ma deve riscoprire il ruolo della Prevenzione Primaria. (3).

Diossina: caratteristiche, tossicità, meccanismi d'azione e fonti.

La tossicità della diossina (TCDD) e dei suoi congeneri è correlata al livello di affinità per il recettore AhR (aryl-idrocarbon receptor) e per quanto la letteratura sulla TCDD e soprattutto sulle funzioni del recettore AhR sia crescente (4), ancora oggi si è alla ricerca dei fisiologici ligandi dell'AhR (5). L'AhR è ampiamente conservato nella filogenesi ed ha certamente un ruolo determinante nell'ontogenesi come studi su animali transgenici hanno dimostrato; in particolare l'AhR sembra avere un ruolo chiave per il normale sviluppo dei sistemi immunitario, vascolare, emopoietico, endocrino ed è coinvolto nelle più disparate funzioni cellulari (proliferazione, differenziazione, apoptosi) fino alla regolazione del ritmo circadiano.

Ma non essendo ancor oggi del tutto noti i fisiologici ligandi e quindi le funzioni esplicate, non è possibile conoscere compiutamente le alterazioni provocate da molecole agoniste, quali la TCDD. A maggior ragione inoltre un atteggiamento prudentiale dovrebbe essere dettato dalle caratteristiche di questa molecola e dei suoi congeneri: persistenza (emivita della TCDD nell'uomo da 7 a 11 anni, nel sottosuolo fino a 100 anni), assunzione per via alimentare, bioaccumulo, biomagnificazione ed eliminazione attraverso il latte materno.

Dai dati di letteratura la contaminazione da parte di diossina e similari nel latte materno varia dai 3.2 ai 15.2 pg/g di grasso ed in un recente campione di latte di donna bresciana, al 3° mese di allattamento, sono stati ritrovati ben 30 pg/g di grasso. Giova ricordare che la normativa in ambito alimentare su queste molecole per prodotti lattiero-caseari prevede un massimo di 3 pg/g. di grasso (6). Nel 1997 la TCDD è stata classificata dalla IARC come cancerogeno certo per l'uomo (1A), ad azione multiorgano e rientra inoltre fra i 12 POP's (persistent organic pollutant's) di cui nel 2001 è stato vietato produzione, uso e rilascio dalla conferenza di Stoccolma, sottoscritta da 120 paesi fra cui l'Italia. Le principali fonti di produzione di queste molecole sono i processi di combustione a determinate T ed in presenza Cloro; secondo l'ultima edizione dell'inventario europeo delle diossine (7) per l'Italia essi sono rappresentati in ordine decrescente da: combustione rifiuti (64.4%), acciaierie, incendi e traffico stradale (1.1%). Dal punto di vista tossicologico la TCDD rientra fra gli “endocrine disruptor” e le molteplici azioni sulla salute umana di questi agenti sono state anche di recente passate in rassegna (1, 8). Inoltre si stanno accumulando sempre più evidenze sulla possibilità di un danno trans-generazionale di questi agenti (9, 10). Di recente

ciò è stato confermato anche sull'uomo con i danni tiroidei nei bambini nati nella popolazione esposta a TCDD per l'incidente di Seveso (11).

Un secondo concetto, altrettanto importante, è che di fronte a molecole come la TCDD, la cui tossicità –ricordiamo– si misura in miliardesimi di milligrammi (picogrammi), non possiamo comunque pensare che valga ancora quanto affermato da Paracelso e cioè che “la dose fa il veleno”; in questo caso infatti, come sempre più sta emergendo dalla letteratura internazionale (12, 13, 14,), non è la dose, ma il momento in cui la sostanza agisce che ne determina gli effetti ed il periodo dello sviluppo fetale e della prima fase della vita extra uterina appaiono cruciali per determinare lo stato complessivo di salute da adulti e non solo per quanto riguarda la cancerogenesi (15).

Diossina: cancerogenicità

Dal punto di vista cancerogeno la diossina non è un mutageno (16) ma agisce come promotore o, meglio ancora, il suo meccanismo di azione è correlato a modificazioni dell'assetto epigenetico, modificazioni che assumono un ruolo di sempre maggior rilievo nel processo della cancerogenesi (17). Evidenze di laboratorio su cavie hanno dimostrato ad esempio come l'esposizione in determinate “finestre espositive” (15° giorno dal concepimento) di cavie a TCDD e l'esposizione a cancerogeno certo (dimetil dibenzo antracene DMBA) al 50° giorno dalla nascita, abbia comportato un numero nettamente più elevato di tumori mammari rispetto al gruppo esposto al solo cancerogeno certo dopo la nascita (18). Questi lavori, come numerosi altri (19, 20) aprono pertanto scenari assolutamente nuovi rispetto a neoplasie in netto aumento come i tumori mammari e mettono in discussione la visione stessa della cancerogenesi. Questa potrebbe non essere più vista come il risultato di una mutazione somatica (SMT), con l'acquisizione di vantaggi del clone neoplastico, attraverso step successivi, ma come il risultato di una alterata programmazione tissutale (TOFT) che avverrebbe nel corso della vita fetale o comunque nel corso di determinate “finestre espositive” (21).

Per tornare alle evidenze epidemiologiche, è stata indagata (22). l'insorgenza di cancro mammario nella popolazione femminile di età inferiore a 40 anni al momento dell'incidente di Seveso, dosando la TCDD a livello ematico e si è evidenziato come la comparsa di cancro mammario sia correlata all'incremento di TCDD nel sangue. Ancora un'altra azione della diossina è la sua associazione con la traslocazione 14;18. La traslocazione (14;18) rappresenta un evento cruciale nella linfomagenesi e la si ritrova in oltre il 70% dei linfomi NH centrollicolari e con minor frequenza in altri istotipi. Essa, comunque, non può ritenersi patognomonica di malattia, in quanto presente anche nei linfociti circolanti di individui in buona salute.

Proprio da studi su popolazione in apparente buona salute esposta all'incidente di Seveso e su cui è stato effettuato il dosaggio ematico di TCDD, risulta che, mentre la prevalenza di individui portatori di linfociti con la traslocazione in oggetto è la medesima indipendentemente dal livello di TCDD presente nel sangue, la frequenza di linfociti “traslocati” circolanti è quasi 10 volte più alta nel gruppo con maggior dosaggio di TCDD, quasi che la maggior presenza di diossina comportasse una sorta di “facilitazione” all'espansione del clone traslocato (23).

La correlazione fra esposizione a TCDD e patologie emolinfopoietiche è ben documentata dai dati recentemente pubblicati sulla mortalità a 25 anni dall'incidente di Seveso (24): il Rischio Relativo di morte per patologie del sistema emolinfopoietico è infatti a distanza di 20 o più anni dall'incidente nell'area più inquinata (zona A) pari a 5.38 (CI 95% 2-14.49).

Le patologie più coinvolte, in modo statisticamente significativo, sono: LNH (RR= 3.35) Mieloma Multiplo (RR=4.34), Leucemie acute (RR=1.73). Non va dimenticato inoltre che anche il RR di morte per tutti i tumori è risultato nella popolazione della zona A statisticamente significativo e pari a 1.65 e ben sappiamo che la mortalità è un indicatore molto approssimativo dello stato di salute complessivo di una popolazione.

Se questi sono i risultati di un'esposizione elevata e concentrata nel tempo, quale quella che si è registrata per Seveso, non possiamo però trascurare il rischio correlato ad esposizioni relativamente basse ma prolungate nel tempo a diossine emesse da impianti di incenerimento.

I dati epidemiologici non mancano ed in particolare si documenta l'associazione con linfomi Non Hodgkin (25-28) con Rischio Relativo per incidenza fino a 2.3 (25-26) e con tasso standardizzato di mortalità (SMR) variabile da 111 a 184.2 (27-28). Oltre ai linfomi NH vanno ricordati anche i sarcomi che vengono ritenuti patologie "sentinella" del multiforme inquinamento prodotto da impianti di incenerimento e sono stati correlati in particolare all'esposizione a diossine (29, 30). Di grandissimo interesse, a questo proposito, risulta il recente studio (31) sui sarcomi in provincia di Venezia che ha dimostrato un rischio di sviluppare la malattia 3.3 volte più alto fra i soggetti con più lungo periodo e più alto livello di esposizione ed ha evidenziato inoltre come il massimo rischio sia correlato, in ordine decrescente, alle emissioni provenienti rispettivamente da rifiuti urbani, ospedalieri ed industriali.

Inoltre, il 2 aprile 2008 (32) sono stati resi noti i risultati della ricerca condotta da La Veille Sanitarie in Francia nella popolazione adulta residente in prossimità di impianti di incenerimento. I risultati preliminari erano stati presentati nel novembre 2006 ed avevano riguardato 135.567 casi di cancro insorti nel periodo 1990-1999 su una popolazione residente in prossimità di 16 inceneritori di rifiuti urbani attivi tra il 1972 ed il 1990. Lo studio aveva considerato l'esposizione a diossine valutate in diversi percentili ed i risultati preliminari, si sono ulteriormente rafforzate davanti a quelli conteggiati a marzo 2008 e non ancora definitivi. Si evidenziano infatti i seguenti incrementi: sarcomi: + 22%, linfomi non Hodgkin: + 12% in entrambi i sessi + 18% nelle femmine, cancro al fegato: +16%, mieloma multiplo: +16% in entrambi i sessi e + 23% nei maschi e tutti i cancri nelle donne: +6%. Ricordiamo che anche lo studio condotto sulla popolazione di un quartiere di Forlì (Coriano) (33) esposta a due impianti di incenerimento (rifiuti urbani e ospedalieri) aveva evidenziato gravi danni per la salute specie nel sesso femminile con aumento statisticamente significativo del rischio di morte per tutte le cause e soprattutto per tutti i tumori, rischio crescente e coerente con il crescere dei livelli esposizione a metalli pesanti: dal +17% al +26% al + 54% (25). In particolare è risultato aumentato e statisticamente significativo il rischio di morte per cancro alla mammella (RR= 2.16), al colon (RR=2.47), allo stomaco (RR=2.56).

Infine degni di nota sono gli studi di Knox in Gran Bretagna che anche di recente (34) ha confermato che il più importante fattore di rischio di morte per cancro in età infantile è rappresentato dalla prossimità dell'abitazione a fonti emissive di agenti quali: particolato, IPA, benzene, diossine ed altro.

Conclusioni

In definitiva, la diossina è un cancerogeno IA IARC multiorgano, non mutageno, persistente con azione di promotore che agisce con verosimili meccanismi epigenetici che aprono la strada a traslocazioni e risulta coinvolta in neoplasie la cui incidenza sta drammaticamente aumentando quali il cancro alla mammella ed i linfomi.

A fronte di dati epidemiologici inquietanti che vedono in Italia un incremento complessivo di incidenza di cancro nelle donne, indipendentemente dall'età dell'1% annuo (35) e di cancro nell'infanzia del 2% annuo (36), esattamente doppio di quanto si registra in Europa (37), ci vengono in mente le parole di A. Einstein: *"un uomo intelligente risolve un problema, un uomo saggio lo evita"* e queste parole ci sembrano particolarmente azzeccate se pensiamo a ciò che comporta la crescente pratica dell'incenerimento dei rifiuti. E' stato calcolato che con le previsioni di incenerimento previste complessivamente in Europa (38) si andranno ad immettere, utilizzando le migliori tecnologie disponibili (BAT) e nel rispetto dei limiti di legge, quantità assolutamente non trascurabili di inquinanti: ben 500 gr ad es. di diossina e composti dioxin like.

Si pensi che solo in Emilia Romagna, situata all' interno della Pianura Padana, in una delle 5 aree più inquinate del pianeta ed in cui si registra la più alta incidenza di cancro nelle donne, dalle circa 480.000 ton/anno attualmente combuste si andrà ad incenerire oltre un milione di ton /anno di rifiuti.

Dal momento che ben altre soluzioni, ben più rispettose per l'ambiente e la salute, sono disponibili per lo smaltimento dei materiali post-consumo, perseverare sulla strada dell' incenerimento appare sempre più una follia. Non a caso le parole con cui Lorenzo Tomatis esordì nel corso di una audizione pubblica al Comune di Forlì sulla questione dell' incenerimento dei rifiuti furono: “ *le generazioni a venire non ci perdoneranno i danni che noi stiamo loro facendo*”.

Bibliografia

- 1) *A. Schecter et al.* Dioxin : an Overview *Environmental Research* 101 (2006) 419-428
- 2) *J. W. Harper* A degrading solution to pollution *Nature* 446 29 March (2007)
- 3) *J. M. Golk* The forest for the trees: a systemic approach to human health research *Envir. Health Persp* 115: 1261-1263 (2007)
- 4) *A. B Okey* An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the shores of toxicology: the Deichmann lecture, international congress of toxicology-XI *Tox. Sciences* 98(1) , 5-38 (2007)
- 5) *L. P. Nguyen* The search for endogenous activators of the aryl hydrocarbon receptor *CHEM. RES.TOXICOL.*(2008) 21, 102-116
- 6) *L. T. Baldassarri* PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population of an italian city *Chemosphere* 73 (2008) 5228-34
- 7) http://ec.europa.eu/environment/dioxin/pdf/stage2/volume_3.pdf
- 8) *M.S. Wolff* Endocrine disruptors: challenges for environmental research in the 21st century *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2006) Sep, 1076: 228-38
- 9) *M. K Skinner* Endocrine disruptor and epigenetic transgenerational disease etiology *Pediatric Research* (2007) 61; 1-2
- 10) *T. Nomura* Transgenerational effects from exposure to environmental toxic substances *Mutat. Res* (2008) July –August 659(1-2): 185-193
- 11) *A. Baccarelli* Neonatal Thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin *PLos Medicine* (2008) www.plosmedicine.org 1133-1142
- 12) *P.D. Gluckman* Effect in utero and early – life conditions on adult health and disease *N Engl.J Med* (2008) ; 359:61-73
- 13) *L.S Birnbaum* Cancer and developmental exposure to endocrine disruptor *Envir Health Persp.*(2003) 111: 389-394
- 14) *M. Soffritti* Consequences of exposure to carcinogens beginning during developmental life *Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology* (2008) 102; 118-124
- 15) *T. M. Edwards* Environmental exposure and gene regulation in disease etiology *Envir Health Persp*(2007) 115: 1264-1270
- 16) *D. Belpomme* The multitude and diversity of environmental carcinogens *Environmental Research* (2007) 105: 414-429
- 17) *C. Sawan* Epigenetic drivers and genetic passengers on the road to cancer *Mutation Research* (2008) 642; 1-13
- 18) *S. Jenkins* Prenatal TCDD exposure predisposes for mammary cancer in rats *Reprod. Toxicol.* (2007); 23(3) 391-396
- 19) *J.G. Brody* Environmental Pollutants and breast cancer *Cancer Supplement June 15, (2007) vol 109 number 12*
- 20) *A.M. Soto* Does breast cancer start in the womb? *Basic&Clinical Pharmacology&Toxicology* (2008) 102; 125-133

- 21) C. Sonnenschein Theories of carcinogenesis : an emerging perspective *Seminars in Cancer biology* 18 (2008) 372-377
- 22) M. Warmer Serum concentrations and breast cancer risk in the Seveso Women's health study *Environ Health Perspec.* (2002) vol 110 n7
- 23) A. Baccarelli T(14;18) in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy *Carcinogenesis* vol 27 no 10(2006) 2001-07
- 24) D. Consonni Mortality in a population exposed to dioxin after the Seveso , Italy, accident in 1976 : 25 years of follow-up *Am. J. Epidemiol.* (2008); 167: 847-858
- 25) Floret N Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non Hodgkin lymphoma- *Epidemiology* (2003);14(4):392-98
- 26) Floret N. A municipal solid waste incinerator as the single dominant point source of PCDD/Fs in an ara of increased non –Hodgkin's lymphoma incidence *Chemosphere* (2007); 8: 1419-262)
- 27) Biggeri A. Mortality for non Hodgkin lymphoma and soft-tissue sarcoma in the surrounding area of an urban waste incinerator. Campi Bisenzio (Tuscany, Italy) 1981-2001 *Epidem Prev* (2005); 29: 156-9
- 27) Minichilli F. A study on mortality around six municipal solid wastelandfills in Tuscany Region *Epidemiol Prev* (2005);29:53-6
- 28) Bianchi F. Mortalità for non Hodgkin lymphoma in the period 1981-2000 in 25 Italian municipalities with urban solid waste incinerators *Epidemiol Prev* (2006) ;30:80-1.
- 29) Viel JF. Soft-tissue sarcoma and Non Hodgkin's Lymphoma clusters around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels *Am. J Epidemiol.* 2000; 152:13-9.
- 30) Comba P. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes *Occup.Environ.Med* (200)3; 60: 680-683
- 31) Zambon,P. Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population based case-control study (Italy) *Environmental Health* (2007); 16;6:19+
- 32) Fabre P. Etude d'incidence des cancers a proximitè des usines d'incineration d' ordures menageres http://www.cniid.org/espace_mailing/cp_2008_0402.htm.
- 33) Report finale Progetto Europeo "Enhance Health" Interreg IIIC East Program www.arpa.emr.it/moniter
- 34) Knox EG Childhood cancers and atmosferic carcinogens *Jour. of Epidemiology and Community Health* (2005); 59: 101-105
- 35) I tumori nelle donne italiane *Rapporto AIRTUM* (2008)
- 36) I tumori infantili in Italia 1988-2002 *Rapporto AIRTUM* (2008)
- 37) S. Foucher Geographic patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970(the ACCIS project): an epidemiological study- (*The Lancet* (2004);364:2097-105)
- 38) M. Bolognini Critiche a documento OMS *E&P* anno 32 (2) Marzo-Aprile 2008 pag. 79