

Ambiente, Inquinamento, Salute: le riflessioni di un oncoematologo.

Dott.ssa Patrizia Gentilini (ISDE-Forlì)

L'Ambiente è uno dei “ determinanti “ della Salute e l' attenzione nei confronti delle connessioni esistenti tra queste due entità è sempre più diffusa e suffragata ormai da evidenze scientifiche difficilmente contestabili: secondo stime del 16 giugno 2006 l' OMS valuta che 1/4 di tutte le patologie negli adulti ed 1/3 nei bambini sotto i 5 anni siano attribuibili ad inquinamento ambientale (1) e si calcola che oltre 13.000.000 di morti sarebbero pertanto prevenibili, fra queste 2.600.000 per patologie cardiovascolari, 1.700.000 per diarrea, 1.500.000 per infezione delle vie aeree, 1.400.000 per cancro.

Forse è bene ricordare cosa intendiamo per Ambiente: come è facilmente intuibile questo termine racchiude concetti estremamente ampi: i luoghi della nostra vita, lo spazio in cui ci muoviamo, il clima, l' acqua, il cibo di cui ci nutriamo . Ambiente è quindi il luogo di lavoro, la casa, la scuola (indoor) ed ovviamente l' ambiente esterno (outdoor) ed è immediatamente comprensibile che, tutto ciò che ci circonda attraverso l' acqua, l'aria e il cibo entra a far parte del nostro stesso corpo e la distinzione fra “ il dentro di noi “ ed “ il fuori di noi” è più immaginaria che reale. Ciascun essere vivente interagisce infatti con l' ambiente modificandolo e venendone a sua volta modificato: si calcola che in ciascuno di noi siano presenti circa 300 residui chimici che non erano presenti nei nostri nonni e si è dimostrato che alcuni di questi (*diossine, ftalati, bifenili policlorurati*) oltre che indurre un amplissimo spettro di patologie, dai disordini endocrini, riproduttivi agli effetti oncogeni, vengono trasmessi alla prole, attraverso un processo di bioaccumulazione e sono fian anche in grado di alterare le cellule germinali con danni al patrimonio genetico della nostra stessa specie(2-3) Possiamo quindi affermare con certezza che esistano confini precisi fra noi ed il mondo che ci circonda? Qualche esempio al riguardo potrà forse portare ulteriori elementi di riflessione e vorrei cominciare dal *clima*.

Gli influssi che già ora i cambiamenti climatici determinano sulla salute umana sono stati oggetto di revisione sulle più prestigiose riviste internazionali di medicina (4-5) : la diffusione della *malaria*, della *Malattia di Lyme*, della *Leishmaniosi* e dell' *encefalite da zecche*, grazie ad un habitat più favorevole per i vettori, sono solo alcuni dei danni attesi, ma , purtroppo anche eventi climatici estremi (uragano Katrina ad es.) saranno sempre più frequenti . La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha diramato una “ circolare” il 5 dicembre scorso su questo problema⁽⁴⁾ Venendo poi a parlare dell' *inquinamento atmosferico* , sempre l' OMS ha ripetutamente richiamato l' attenzione nei confronti dell' inquinamento da

particolato sollecitando i governi a misure legislative a tutela della Salute Pubblica. Il comunicato APAT-OMS del 15 giugno 2006 stima in 8.220 morti l' anno per esposizione a PM10 superiore a 20µg/m³ in 8 città italiane con oltre 200.000 abitanti nel corso del periodo 2002-2004 e che per l' ozono, nello stesso periodo, si siano avute 516 morti/ anno aggiuntive (6). Ricordiamo che per particolato intendiamo un misto di particelle,organiche ed inorganiche , sospese nell' aria , di diverso peso molecolare , che possono originarsi come tali sia da processi naturali che da attività umane(industriali, traffico, processi di combustione ecc) o che si formano nell' aria in seguito a reazioni chimiche di inquinanti gassosi. Ricordiamo che il *PM* è a sua volta costituito da particolato “ grossolano”- *PM10*- ossia particelle di diametro inferiore a 10 micron -che raggiungono le alte vie respiratorie ed i polmoni e che depositano a terra nel giro di ore e da -*PM 2.5*- particelle con diametro inf. a 2.5 micron- che penetrano fin negli alveoli-ben più pericolose e che sono trasportate anche per grandi distanze per il basso peso molecolare. La Comunità Europea (CE) stabilisce come valore limite per il *PM 10* quello 50 microgrammi/mm³ come media giornaliera (da non superare per più di 35 giorni /anno) e di 40 microgrammi/mm³ come media annua: con le riduzioni previste di qui al 2020 si calcola che si potranno evitare in Italia ben 12.000 morti premature”risparmiando” ogni anno ben 28.000 miliardi di Euro⁽⁷⁾

Il *PM 2.5*, per il quale non esistono ancora normative di legge, è ancora più pericoloso come ben si evince dalla tab 1.

Tabella 1:Effetti sulla salute umana in % per ogni incremento di 10 microgrammi/mm³ di PM10 e PM 2.5(8-9-10-11)

EFFETTI	PM 10⁽²⁾	PM 10^(3,4)	PM 2,5⁽⁵⁾
Mortalità generica	0.6	1.3	6
Mortalità per patologie respiratorie	1.3	2.1	N.V.
Mortalità per patologie cardiovascolari	0.9	1.4	12
Ricoveri ospedalieri Pazienti over 65 anni	0.7	N.V.	N.V.
Mortalità per cancro del polmone	N.V.	N.V.	14

Stanno emergendo a questo proposito dati interessanti sui meccanismi eziopatogenetici con cui il particolato induce danni alla salute : è noto che si l' esposizione ad esso induce una sorta di “ stato infiammatorio generalizzato” con: aumento pressorio (12),incremento della

viscosità sanguigna(13), aumento di proteina C reattiva e fibrinogeno(14-15), vasocostrizione. Del tutto recentemente (16) uno studio sperimentale ha dimostrato la modificazione di molecole di adesione su cellule circolanti ematiche (monociti, basofili, eosinofili, linfociti) valutate con citofluorimetria in volontari , sia sani che affetti da patologie respiratorie . Ai soggetti in esame veniva fatta respirare aria con concentrazioni crescenti di particolato : si sono osservate differenze nei due sessi , legate all' esercizio fisico o in presenza di altre patologie.

Normalmente pensiamo che l' inquinamento più pericoloso sia quello che incontriamo quando ci chiudiamo alle spalle l'uscio di casa, non è così: l' *inquinamento indoor* può essere altrettanto pericoloso, specie per i bambini che per le loro caratteristiche (bassa statura, comportamento mani/bocca), risultano particolarmente esposti. E' bene sapere a questo proposito che gli organismi in accrescimento sono più vulnerabili sia agli agenti fisici (*radiazioni ionizzanti, elettromagnetiche*) sia alle *sostanze chimiche* per molteplici ragioni: vie metaboliche ancora immature con diversa capacità di detossificazione ed escrezione, maggior esposizione per unità di peso corporeo, maggior frazione di cellule in proliferazione per il fisiologico accrescimento. Ad esempio, il bambino assorbe oltre il 50% del *piombo* contenuto nel cibo mentre l'adulto ne assorbe solo il 10% ed all' inquinamento da piombo è correlata una severa anemia con deficit intellettuale (*saturnismo*) ben diffusa quando ancora non era nota la nocività dell' elemento. I bambini, inoltre, avendo una maggior speranza di vita rispetto all' adulto , hanno più tempo per sviluppare *patologie croniche/degenerative* che possono impiegare anche decenni prima di manifestarsi. Da una accurata analisi retrospettiva che si è valsa della disponibilità del sangue da cordone ombelicale, è risultato che alcune traslocazioni cromosomiche tipiche delle *leucemie* erano già presenti alla nascita in bambini in cui la malattia si manifestava anche 10 anni dopo⁽¹⁷⁾ . L' effetto tossico inoltre può essere anche profondamente diverso sia a seconda del periodo di esposizione (epoca prenatale, sviluppo embrionario, epoca neonatale, ecc) sia a seconda della dose: se alte dosi possono avere un effetto mutageno/genotossico diretto, dosi anche bassissime possono avere un effetto di disturbo di funzioni cellulari complesse. L' *atrazina* , ad es. a dosi 30.000 volte inferiori di quelle considerate sicure agisce come "*endocrin disruptor*"⁽¹⁸⁾ ed il *cadmio* a dosi bassissime interferisce con i meccanismi di riparo del DNA aumentando complessivamente la suscettibilità agli agenti oncogeni⁽¹⁹⁾. Per finire ricordiamo il *benzene*, classificato dalla IARC come cancerogeno certo per l' uomo (livello I) specie per l' insorgenza di *leucemie*. Studi recenti hanno correlato la insorgenza di *leucemie* nei bambini alla loro esposizione a *traffico veicolare/stazioni di benzina ecc*, riscontrando un Rischio Relativo (RR), per insorgenza di

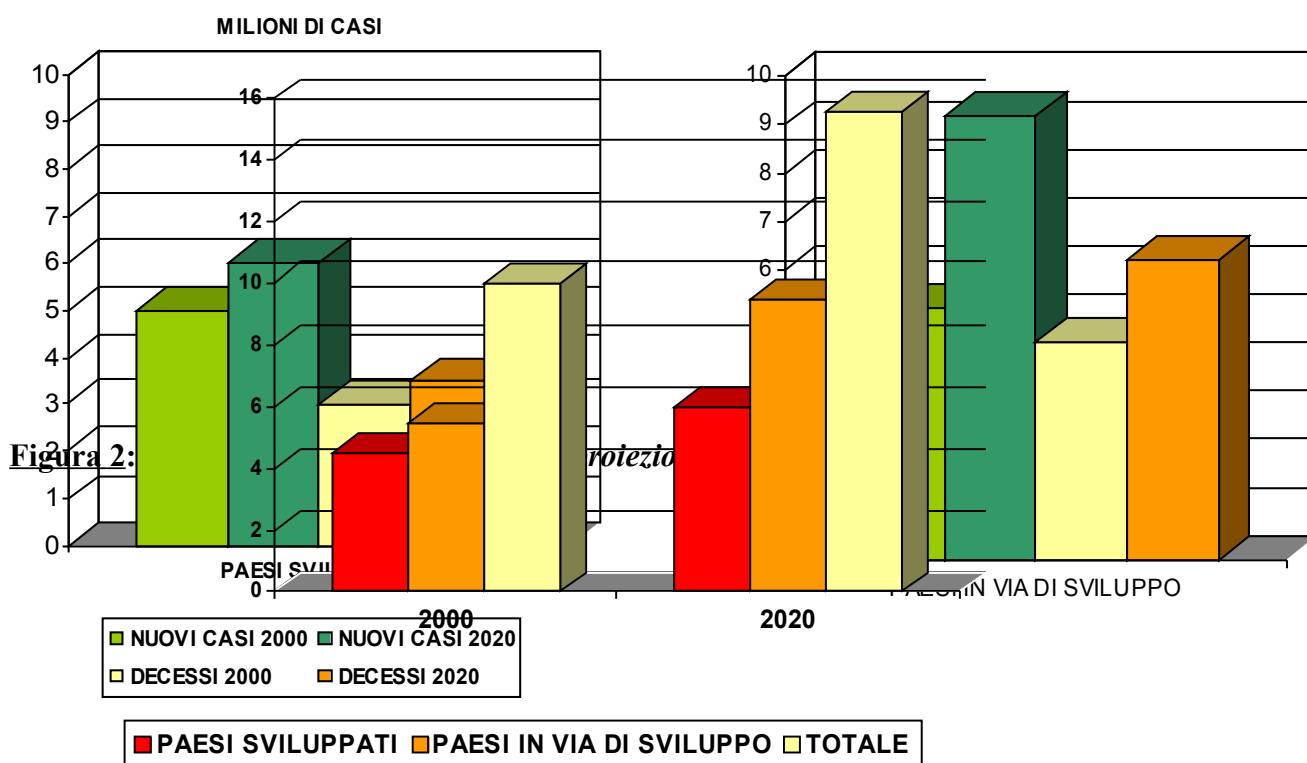
leucemia mielode di 7.7 rispetto ai non esposti ed un RR di 3.91 per leucemie in generale per esposizione a benzene sup. a 10 microgrammi/mm³(20-21) Ricordiamo che i limiti di legge per questa sostanza sono passati da 100 parti su milione (ppm) nel 1946, a 10 ppm nel 1978, a 0.3 ppm nel 1994 benchè fin dagli anni 50 fosse nota la sua pericolosità, ad indicare che la nostra capacità di tutelare la salute attraverso soglie è per lo meno molto relativa e che ciò che è considerato sicuro oggi può non esserlo domani.

Sempre in tema di patologie del sangue i *linfomi* da malattie relativamente rare all' inizio del secolo sono fra quelle in più rapido incremento (3-4% annuo dal 1970 al 1980 ad un 1-2% annuo attualmente) (22) senza che fra i numerosissimi agenti indagati si sia potuto con certezza attribuire a qualche agente specifico questo preoccupante andamento; interessante è comunque lo studio caso controllo del dic. 2005 (23) che ha valutato i livelli di Composti Organici Volatili (diossine, dibenzofurani, ecc) in 100 pazienti con Linfoma NH all' esordio e in 100 sani, trovando una correlazione lineare ed un R.R. da 2.7 a 3.5 per i livelli più alti di tali composti nel sangue.

L' aumento che si registra per tali patologie fa sì che, nonostante la disponibilità di terapie particolarmente efficaci e grandi innovazioni terapeutiche, sia in aumento non solo l' incidenza ma anche la mortalità anche nel nostro paese(24)

Cosa ci riserva il futuro? Purtroppo ben poco di buono: la fig.1e la fig.2 ci mostrano la situazione attuale ed al 2020 della incidenza e mortalità per cancro nei paesi sviluppati ed in via di sviluppo e la fig 3 l'incidenza negli ultimi 30 anni delle *neoplasie infantili* in Europa (25) E' ben vero che nei bambini la mortalità diminuisce, ma l'incremento dell' 1% annuo di tumori da 0 a 14 anni e dell' 1.5 % da 14 a 19 anni non può non destare preoccupazione.

Figura 1: Numero di decessi e nuovi casi di neoplasie nel mondo nel 2000 e nel 2020



(WHO,2006)

(WHO,2006)

Figura 3: Incidenza di neoplasia nell'infanzia e nell'adolescenza in Europa⁽¹⁷⁾

Credo che tutti dobbiamo con serenità e saggezza riflettere su questi dati perché , purtroppo , anche con terapie innovative e diagnosi sempre più precoci queste malattie non rallenteranno la loro ascesa e difficilmente anche le società più ricche potranno sostenere i crescenti esorbitanti costi: nel 2008 i farmaci antineoplastici saranno al 1à posto del mercato farmaceutico mondiale con un fatturato di 41 miliardi di euro! (26)

Come possiamo infine non interrogarci sul danno che in modo così sconsiderato stiamo arrecando alla nostra stessa specie (vedi effetti degli endocrin disruptor)? Quali scenari etici e morali si aprono per una una scienza che da una parte è proiettata a “manipolare” la vita e dall’ altra le arreca danni di cui nessuno è in grado di ipotizzare le coseguenze?

Ricordiamoci quanto scritto nella Genesi: “ Dio pose l’ uomo nel giardino dell’ Eden perché lo coltivasse e lo custodisse”...non certo perché lo distruggesse!

Forse solo riscoprendo con umiltà il nostro ruolo all’interno del creato e ritrovando un equilibrio con la natura e le altre forme di vita finalmente capiremo che se “ curiamo” l’

ambiente eviteremo di curare noi stessi e non sia mai che si avveri quanto affermato da un grande filosofo/antropologo del secolo scorso, Gregory Bateson:

” UNA SPECIE CHE DISTRUGGE IL PROPRIO AMBIENTE E’ DESTINATA AD ESTINGUERSI”

BIBLIOGRAFIA

- 1) **Nada Osseiran :Almost a quarter of all disease caused by environmental exposure
WHO 16June 2006 Geneva**
- 2) **David Crews and John A Mc Lachlan Epigenetics, Evolution, Endocrine Disruption,
Health and Disease1: [Endocrinology](#). 2006 (6 Suppl):S4-10. Epub 2006 May 11**
- 2) **[Skinner MK, Anway MD](#). Seminiferous cord formation and germ-cell programming: epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors.
Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec;1061:18-32.
PMID: 16467254 [PubMed - in process]**
- 3) **[McMichael AJ, Woodruff RE, Hales S](#). Climate change and human health: present and future risks.
Lancet. 2006 Mar 11;367(9513):859-69. Review.**
- 4) **P.R. Epstein; Climate change and Human Health;
NEJM, Oct 6, 2005:353(14):1433 1436**
- 5) **Scheda Tecnica EURO/0?/05; Copenhagen, Montreal, Roma, 5 Dicembre 2005**
- 6) **Comunicato stampa APAT-OMS Roma 16 giugno 2006 csa@ecr.euro.who.int**
- 7) **Comunicato Stampa EURO/08/05; Berlino, Copenhagen, Roma, 22 giugno 2005**

- 4) **Vreugdenhil, H.J. et al; Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age, J Pediatr, Vol 140:48-56**

- 5) **Scheda Tecnica EURO/0?/05; Copenhagen, Montreal, Roma, 5 Dicembre 2005**
- 6) **Comunicato Stampa EURO/08/05; Berlino, Copenhagen, Roma, 22 giugno 2005**
- 8) **Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1990-1999 Int J Occup Environ Health, 2005 Jan-Mar; 11(1):107-122**
- 9) **Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1996-2002;Epidemiol Prev, 2004 Jul.Oct; 28(4-5 suppl):4-100**
- 10) **Pope A,et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality,a,d lomg-term exposure to fine particulate air pollution; JAMA, 2002: 287:1132-1141**

- 11) Pope CA et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease; *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):71-7.
- 7) Anderson HR et al; Meta-Analysis of time series studies and panel studies of PM and ozone. Report of a WHO task group; Copenhagen, WHO Regional Office for Europe 2004
- 8) Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1990-1999; *Int J Occup Environ Health*, 2005 Jan-Mar; 11(1):107-122
- 9) Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution--MISA 1996-2002; *Epidemiol Prev*, 2004 Jul-Oct; 28(4-5 suppl):4-100
- 10) Pope A, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution; *JAMA*, 2002; 287:1132-1141
- 11) Pope CA et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease; *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):71-7.
- 12) Mc Hale CM et al; Prenatal origin of chromosomal translocation in acute childhood leukaemia: implications and future directions; *Am J Hematol* 2004; 75:254-257
- 13) Hayes TB et al; Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses; *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5476-80
- 14) Jin YH et al; Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair; *Nat Genet*. 2003 Jul;34(3):326-9
- 15) Crosignani P et al; Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study; *Int J Cancer*. 2004 Feb 10;108(4):596-9
- 16) Steffen C et al; Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study; *Occup Environ Med*. 2004 Sep;61(9):773-8
- 17) Muller AM et al; Epidemiology of non-Hodgkin's Lymphoma: trends geographic distribution and etiology; *Ann Hematol*, 2005 Jan; 84(1):1-12
- 18) Crocetti E et al; Population-based incidence and mortality cancer trends (1986-1997) from the network of Italian cancer registries; *Eur J Cancer Prev* 2004 Aug; 13(4): 287-295
- 19) Steliarova-Foucher E et al; Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s

(ACCISproject): an epidemiological study; Lancet, 2004 Dec 11-17; 364(9451):2097-105

FORLI' 30 Marzo 2006