

Ambiente e salute n.2

Dossier 1. Abuso e cattivo uso degli antibiotici e diffusione dei geni di resistenza

Dossier 2. Agricoltura, ambiente e pesticidi

Dossier 3. Cancerogenesi ambientale

Dossier 4. L'esposizione a campi elettromagnetici e la salute della popolazione

Dossier 5. Rischio-beneficio nelle procedure di imaging: l'impatto delle radiazioni ionizzanti

Abuso e cattivo uso degli antibiotici e diffusione dei geni di resistenza

Introduzione.....	2
Verso la fine dell'era degli antibiotici?.....	2
Un po' di storia.....	2
Abuso, cattivo uso, pressioni selettive e zoonosi emergenti.....	3
Modalità e meccanismi di antibioticoresistenza.....	3
Classificazione e meccanismi.....	4
Fatti e cifre.....	4
Superbatteri e superbug.....	5
La tubercolosi multiresistente e panresistente.....	6
Il controllo e la gestione delle resistenze.....	6
Strategie a confronto.....	6
Nuove conoscenze e prospettive.....	7
Biosfera e microbiota.....	7
Iniziative per l'uso appropriato e prudente degli antibiotici.....	8

1. Introduzione

As in other aspects of our social behavior, we identify sometimes annoying creatures as mortal enemies and are determined to annihilate them... Perhaps the very way we fight infection should be reconsidered.

Come in altri aspetti del nostro comportamento sociale, si identificano le creature a volte fastidiose come nemici mortali e siamo determinati a distruggerle... Ma forse il modo stesso in cui combattiamo le infezioni dovrebbe essere totalmente rivisto.

Amabile-Cuevas, 2004

Verso la fine dell'“era degli antibiotici”?

Sussistono pochi dubbi circa il fatto che gli antibiotici siano stati la risorsa terapeutica in assoluto più efficace tra quelle messe in campo dalla medicina moderna. Ed è innegabile che siano stati uno dei principali fattori della forse temporanea e incompleta vittoria sulle malattie infettive, che per millenni hanno dominato e funestato la vita umana e che oggi rischiano di tornare all'attacco più virulente che mai.

Altrettanto innegabile è che sia stato il cattivo uso e abuso in medicina e zootecnia di un'arma tanto potente a indebolirla nel giro di pochi decenni, al punto che alcuni tra i maggiori esperti e le stesse agenzie e istituzioni sanitarie internazionali, di fronte all'aumento delle resistenze e alla evidente impossibilità di porre un freno al suddetto abuso, annunciano sempre più spesso la fine imminente dell'“era degli antibiotici”. Quando persino Margaret Chan, direttore generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), si esprime in modo inequivocabile sull'argomento, dichiarando che l'imminente sconfitta delle comuni strategie antimicrobiche avrebbe decretato la fine del nostro attuale stile di vita,¹ la notizia fece il giro del mondo, senza per altro suscitare reazioni particolarmente clamorose.² Come mai? La risposta più semplice è che siano ancora pochi a rendersi conto di quel che potrebbe succedere se non riusciremo nei prossimi anni a trovare una soluzione e se, di conseguenza, tali fosche previsioni si rivelassero fondate. Probabilmente la gran parte di noi preferisce non sapere e credere che si troverà una soluzione. Eppure i motivi per cui i maggiori esperti si dichiarano inquieti e pessimisti appaiono fondati.

Un po' di storia

Gli antibiotici sono senza dubbio la forma più efficace di (chemio)terapia sviluppata nel XX secolo e forse in tutta la storia della medicina. Le prime ricerche sistematiche di agenti antimicrobici sono state effettuate alla fine del XIX secolo con l'accoglimento della “teoria dei germi”, a seguito degli esperimenti di Pasteur e Koch. I pionieristici tentativi di scoprire il proiettile magico (*magic bullet*) da parte di Paul Ehrlich e l'individuazione del primo presidio anti tripanosomico e dei primi farmaci anti sifilide hanno inaugurato l'era moderna della terapia antimicrobica.³

I primi agenti antibatterici ben caratterizzati sono stati ricavati dalla nuova chimica organica di sintesi che si è sviluppata nell'ambito dell'industria europea delle vernici.

Come tutti sanno l'era eroica degli antibiotici ebbe inizio tra le due guerre mondiali. E fin dall'inizio fu evidente che quello dell'antibioticoresistenza sarebbe stato il problema maggiore.⁴ Lo stesso Fleming si era reso conto che una parte dei ceppi di stafilococco esposti a penicillina avevano subito sviluppato resistenza e aveva messo in guardia, nel corso della sua Nobel Lecture, dal rischio che un uso indiscriminato di antibiotici comportava.⁵

Già negli anni '40, prima ancora che gli antibiotici fossero correntemente utilizzati in ambito terapeutico, si capì che i batteri erano in grado di elaborare complesse strategie per resistere alla nuova minaccia. E' importante ricordare che fin dai primissimi studi clinici venne segnalato un incremento lento ma persistente di resistenza alla penicillina.⁶ Alla fine degli anni '40 negli ospedali inglesi e statunitensi veniva segnalata resistenza alla penicillina in circa il 50% dei ceppi di stafilococco aureo.⁷

Durante gli anni '50 un ceppo resistente e particolarmente virulento, denominato 80/81, si diffuse dall'Australia in tutto il mondo con la rapidità di un'epidemia influenzale, causando forme setticemiche in specie nelle maternità⁸⁻¹⁰ e solo negli anni '60, con l'introduzione della prima penicillina semi-sintetica (la meticillina) il ceppo 80/81 scomparve dalla scena.¹¹

Alcuni scienziati, tra cui il grande biologo molecolare Joshua Lederberg, previdero i rischi di un abuso di un'arma tanto potente e cercarono di porre, fin dall'inizio, il problema in termini di ecosistema, chiedendosi se avesse senso cercare di eliminare dalla scena i microrganismi la cui pericolosità per l'uomo era dimostrata, anziché limitarsi a contrastarne l'azione, caso per caso, quando questo si rivelava necessario.¹² C'era il rischio concreto che l'abuso di antibiotici determinasse un vero e proprio programma di selezione artificiale nei confronti di quella che rappresenta da miliardi di anni, la componente fondamentale della biosfera.

La scoperta della grande famiglia delle penicilline ha aperto la strada al periodo aureo della scoperta degli antibiotici (1945-1960) durante il quale sono state sviluppate e definite le principali classi chimiche di antibiotici attualmente in uso.⁴

In risposta alla capacità, da parte dei batteri, di mettere in campo resistenze enzimatiche nei confronti della penicillina, le aziende farmaceutiche risposero sviluppando penicilline semi-sintetiche, come meticillina, e le cefalosporine. La grande corsa alle armi era cominciata:¹³ appena 6 mesi dopo che la meticillina era stata commercializzata (ottobre 1960), furono segnalati tre ceppi meticillina-resistenti.¹⁴

Nel 1959, durante un'epidemia di shigellosi ci si rese conto che le resistenze agli antibiotici si trasmettevano con grande facilità e che, soprattutto, non potevano essere il frutto di semplici mutazioni, visto che il microbo in causa (*Shigella dysenteriae*) si dimostrava resistente a quattro antibiotici del tutto diversi (tetracicline, sulfamidici, streptomycin e cloramfenicolo) a differenza di quanto si era visto fino ad allora, nel caso di germi resistenti alle penicilline. Ben presto si capì che la trasmissione dei geni di resistenza avveniva, anche tra ceppi e specie diversi, per trasferimento laterale (indicato anche con il termine di trasferimento orizzontale) di questi geni:¹⁵ una scoperta drammatica e, per molti versi sottovalutata (o compresa solo in parte) per decenni.

Tutto questo portò, quasi inevitabilmente, a pensare che l'insorgenza della resistenza agli antibiotici nei batteri patogeni fosse un fenomeno recente: una tesi confermata, in apparenza, dal fatto che le collezioni di microbi precedenti l'era antibiotica risultavano altamente suscettibili agli antibiotici.¹⁶ Una tesi vera solo in parte: recentemente si è infatti scoperto che i geni di resistenza sono in realtà geni ancestrali presenti nei microrganismi da milioni di anni e codificanti per molecole segnale.

Fu così che quello che rappresenta a tutt'oggi forse il maggior esperimento di diretta trasformazione ecosistemica della biosfera ebbe inizio e si estese con esiti inizialmente trionfali, tanto che un importante funzionario della Sanità Pubblica statunitense ebbe l'ardire di pronosticare l'imminente fine dell'era dei microbi.¹⁷

Una "profezia" (la cui storicità è stata peraltro contestata da alcuni autori)¹⁸ che si sarebbe rivelata del tutto sbagliata: l'innegabile salto di qualità nella nostra capacità di individuare, prevenire e curare le malattie infettive (derivante dall'utilizzo di tecnologie sofisticate e dalle grandi scoperte nell'ambito della genomica) è stato largamente controbilanciato dalla più grande emergenza di nuovi agenti infettivi mai registrata; da un preoccupante aumento della resistenza alle terapie esistenti; dalla previsione di nuove malattie infettive (per la gran parte zoonosi) destinate a emergere nei prossimi decenni.¹⁹

Abuso, cattivo uso, pressioni selettive e zoonosi emergenti

Oggi quantità enormi di antibiotici vengono prodotte e immesse in ambiente ogni giorno in tutto il mondo: nel 2008 è stato calcolato che ne vengono utilizzati circa 90-180 milioni kg/anno (abbastanza per 25 miliardi di trattamenti completi, vale a dire una media di 4 trattamenti/anno per ogni essere umano). Ma bisogna anche ricordare che in campo agricolo/zootecnico si utilizza una quantità di antibiotici notevolmente superiore che in campo umano,²⁰ non tanto per curare le malattie infettive degli animali, quanto per favorirne la crescita. Tale effetto fu scoperto oltre mezzo secolo fa^{21,22} (senza che se ne comprendessero i meccanismi) e le sue conseguenze furono, ancora una volta, a lungo sottovalutate. Oggi sappiamo che gli antibiotici sbilanciano il microbiota degli animali, influenzando negativamente il loro metabolismo (spingendoli in pratica ad accumulare grassi):²³ col duplice effetto negativo di produrre animali malati e di moltiplicare l'antibiotico-resistenza.^{24,25} L'enorme pressione selettiva e l'aumento esponenziale del trasferimento genico laterale spiegano come mai l'incremento maggiore delle malattie infettive (ri)emergenti (la gran parte delle quali zoonosi) venga dal Nord e non dal Sud del pianeta.

2. Modalità e meccanismi di antibioticoresistenza

E' sempre utile sottolineare che sono i microrganismi, non le persone o gli animali trattati a sviluppare la resistenza agli antibiotici.

Classificazione e meccanismi

Classicamente si distinguono una forma di resistenza naturale (legata alla conformazione stessa di un dato germe) e una acquisita. Resistenza naturale è per esempio quella dei micoplasmi che, non avendo parete cellulare, hanno una resistenza verso gli antibiotici che hanno la parete come *target* specifico (penicilline, cefalosporine, eccetera) o quella degli enterococchi, che risiedono nel tratto intestinale e utilizzano l'acido folico assorbendolo dall'esterno, risultando quindi resistenti ai sulfamidici. Resistenza acquisita è invece quella generalmente innescata da una precedente esposizione del patogeno all'antibiotico, e si attua secondo diversi meccanismi di cui i principali sono:²⁶

- la modifica del *target* batterico con:
 - ridotta affinità per il bersaglio: il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione minima, tale per cui il bersaglio continua a funzionare, anche se con una funzionalità ridotta, ma non interagisce più con l'antibiotico
 - iperproduzione del bersaglio: il gene che produce il bersaglio dell'antibiotico subisce una mutazione tale per cui viene sovraespresso;
- la produzione da parte del batterio di enzimi inattivanti l'antibiotico (beta-lattamasi, cloramfenicolo acetil-transferasi) cui segue la inattivazione intracellulare;
- la ridotta permeabilità all'antibiotico nella cellula batterica;
- l'efflusso attivo che induce l'uscita dell'antibiotico stesso dalla cellula grazie produzione di trasportatori di membrana che riconoscono ed estrudono con un meccanismo di pompa l'antibiotico dalla cellula.

L'antibioticoresistenza può verificarsi:²⁶

- per mutazione genetica spontanea o indotta (mutazione cromosomica o endogena) di bassa frequenza);
- per acquisizione di geni di resistenza da altre specie batteriche mediante trasferimento genico laterale (HGT), tramite coniugazione, trasduzione o trasformazione (mutazione extracromosomica o esogene) di frequenza più elevata. E' veicolata da plasmidi o da trasposoni, cioè frammenti di DNA privi di meccanismi di replicazione autonoma e che "saltano" da un cromosoma a un altro cromosoma o sono trasmissibili da un microrganismo a un altro.

In realtà i due meccanismi non si escludono, anzi: il "microrganismo *leader*" nel campo delle resistenze, lo stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA), ha acquisito le sue molteplici capacità di resistenza contro tutte le classi note di antibiotici con entrambi i meccanismi:²⁷ mutazioni o (con assai maggior frequenza) trasferimento orizzontale di geni di resistenza provenienti da altri batteri.²⁸

Il fatto che i geni di resistenza (spesso ad antibiotici diversi) risiedano con grande frequenza su plasmidi o altri elementi mobili e trasmissibili facilita la loro diffusione.

Non tutti i microrganismi utilizzano questa modalità di trasmissione delle resistenze: il *Mycobacterium tuberculosis*, per esempio, non sembra avere plasmidi²⁹ e non sarebbe in grado di trasmetterli.³⁰

Fatti e cifre

I dati indicano che se un nuovo antibiotico viene introdotto nel Regno Unito, ceppi batterici resistenti a esso possono essere isolati in vari ospedali del Regno Unito entro 6 mesi e ad Hong Kong entro 2 anni. Nel 2004, negli Stati Uniti, ceppi ospedalieri resistenti hanno ucciso almeno 90.000 persone che non avevano l'infezione al momento del ricovero, con costi sanitari (di fatto senza alcun esito positivo) di oltre 80 miliardi di dollari.³¹

La resistenza agli antibiotici è così diventata un problema globale. La diffusione di cloni multi-resistenti (MDR) è comune, spesso amplificata dalla rapidità e frequenza di trasporti, commerci, migrazioni. Per converso, è importante anche l'emergere locale di batteri MDR, a causa dell'eccessiva pressione di antibiotici: i meccanismi del trasferimento genico orizzontale forniscono i mezzi per geni come blaCTX-M di diffondersi attraverso specie e ceppi batterici diversi.³²

Proprio grazie al fatto che i geni di resistenza possono muoversi orizzontalmente su plasmidi e virus, trasmettersi per assorbimento diretto del DNA rilasciato dalle cellule batteriche morte, ricombinarsi per formare cassette di geni che conferiscono resistenza crociata a vari antibiotici, la resistenza agli antibiotici si estende ormai a tutte le classi note di composti naturali e di sintesi. E' rilevante inoltre che alti livelli di resistenza si riscontrano tanto nei confronti degli antibiotici che sono da decenni il *gold standard* dei trattamenti antimicrobici quanto nei confronti di molecole recentemente sintetizzate.

Superbatteri e *superbug*

I sempre più numerosi batteri resistenti agli antibiotici – i cosiddetti superbatteri (*superbug*) – sono oggi uno dei problemi più difficili affrontati dalla medicina moderna.⁴

Ci sono almeno due classi di superbatteri.

La prima è costituita da patogeni noti, molti dei quali sono dello stesso genere e specie della normale flora commensale umana, ma hanno acquisito geni resistenti agli antibiotici e spesso hanno aumentato la virulenza.³³ Lo stafilococco meticillino-resistente (MRSA), gli enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), e gli *Escherichia coli* farmaco-resistenti rientrano in questa classe.

La seconda classe è formata da patogeni opportunisti che sono spesso di origine ambientale e in genere infettano pazienti molto malati o immunocompromessi: includono *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii* e *Burkholderia cepacia* e sono spesso intrinsecamente resistenti a diversi antibiotici.³⁴

Il numero dei *superbug* è in continua crescita in tutto il mondo. La situazione secondo molti esperti è preoccupante.³⁵

Per quanto concerne quello che è indubbiamente il primo della lista, lo stafilococco aureo meticillino-resistente (MRSA) la crescita delle resistenze è segnalata in quasi tutti i Paesi.³⁶ Oggi in circa la metà dei casi i ceppi di *S. aureus* negli Stati Uniti sono resistenti a penicillina, meticillina, tetraciclina ed eritromicina. La vancomicina è così rimasto l'unico agente efficace in quasi tutti i casi, anche se ceppi con livelli intermedi di resistenza (*glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus*, GISA o *vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus*, VISA), circolano dalla fine degli anni '90, mentre i primi ceppi con completa resistenza alla vancomicina (*vancomycin-resistant Staphylococcus aureus*, VRSA) sono apparsi negli Stati Uniti a partire dal 2002.³⁷ Alcune molecole relativamente nuove dimostrano una certa efficacia e alcune già ben sperimentate come daptomicina, linezolid e tigeciclina, altre ancora sperimentali come telavancina, ceftobiprololo, ceftarolina e dalbavancina.

La situazione non è migliore per quanto concerne l'enterococco, soprattutto se è necessaria un'attività battericida, come in caso di endocardite. Se segnalata la resistenza agli aminoglicosidi, hanno mostrato una certa attività daptomicina, telavancina e razupenem.

Particolarmente grave è la situazione concernente i ceppi di *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species) resistenti ai carbapenemi (*carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, CRE), in quanto produttori di carbapenemasi e resistenza multipla a diverse classi di antibiotici (ceppi pan-resistenti).³⁸ Si tratta di un fenomeno particolarmente allarmante poiché i carbapenemi sono l'ultima linea di antibiotici per il trattamento delle infezioni causate da batteri Gram negativi multiresistenti.³⁹ Particolarmente pericolosa è l'elevata capacità di diffusione di elementi genetici mobili codificanti per vari enzimi di resistenza (varie carbapenemasi, KPC, le metallo-betalattamasi, MBL di tipo VIM e NDM) che caratterizza tali microrganismi. La percentuale di isolati di *Klebsiella pneumoniae* produttori di carbapenemasi e resistenti anche a cefalosporine di terza generazione, fluorochinoloni e aminoglicosidi è in drammatico aumento in tutto il mondo da alcuni anni.⁴⁰

Da circa 30 anni sappiamo infatti che molti geni di resistenza si trovano su elementi genetici mobili – trasposoni, integroni o plasmidi – che possono essere facilmente mobilizzati e trasferiti ad altri batteri della stessa specie o anche di specie diversa.^{41,42} Un esempio recente concerne i ceppi mutati di *E. coli* enteromorragici (EHEC) che negli ultimi anni hanno causato epidemie drammatiche, come il famoso *E. coli* O157:H7 e il più recente *E. coli* O104: H4 “tedesco”, che sono dotati di intensa attività tossica e proemorragica in quanto hanno acquisito sequenze geniche particolarmente virulente da altri germi enteropatogeni, e in particolare geni codificanti per tossine di *Shigella*.^{43,44}

La tubercolosi multiresistente e panresistente

Anche la tubercolosi, “una malattia antica, ma non una malattia del passato”,⁴⁵ sta tornando a essere un problema, a differenza di ciò che si era erroneamente pensato, a causa sia della resistenza agli antibiotici, sia dell'aumento di soggetti sensibili legato alla pandemia di AIDS.

Nel IX secolo la TBC era la prima causa di morte per malattie infettive nel Nord del pianeta, ma già alla fine dell'Ottocento la mortalità per TBC si era ridotta del 90%. E' stato calcolato che oggi circa un terzo dell'umanità (oltre 2 miliardi di persone) ha “incontrato” il micobatterio, che ogni anno tra 1,7 e 2 milioni di persone muoiono di tubercolosi e circa 8-9 milioni sviluppano la forma attiva. Inoltre, negli ultimi 15 anni si sono triplicati i nuovi casi nei Paesi ad alta incidenza di HIV (i soggetti affetti da HIV/AIDS hanno infatti una probabilità significativamente maggiore di sviluppare una tubercolosi attiva) e circa un terzo dei 33 milioni di persone con HIV/AIDS nel mondo è affetto da TBC in forma latente.

Si stima che si verifichino circa 500.000 casi all'anno di tubercolosi multiresistente (MDR), e circa 40-50.000 casi all'anno (in 49 Paesi) di forme resistenti a tutti i chemioterapici (XDR). Mentre il costo per il trattamento standard di un caso di tubercolosi è di circa 25.000 dollari, quello di una forma multiresistente è di 10 volte maggiore (circa 250.000 dollari).^{46,47}

3. Il controllo e la gestione delle resistenze

Strategie a confronto

L'intero *establishment* medico è impegnato nel tentativo di tenere sotto controllo l'evoluzione continua delle resistenze. Finora tale sforzo è stato essenzialmente finalizzato a ridurre la possibile insorgenza di mutazioni e di resistenze *de novo*, mediante una rapida eliminazione dei patogeni “prima che possano mutare”, mediante dosi massive di antibiotici somministrati per lunghi periodi e cambiando ciclicamente gli antibiotici utilizzati negli ospedali.⁴⁸

Ma è sempre più evidente che una tale prassi crea una forte pressione selettiva, e poiché la maggior parte dei geni di resistenza non sono mutazioni *de novo*, ma appunto sequenze geniche pre-esistenti trasferite per via orizzontale (HGT), una forte pressione selettiva può finire paradossalmente con il promuovere l'insorgenza delle resistenze che cercava di evitare.⁴⁹

Anziché usare dosi massicce di antibiotici per lunghi periodi, i modelli evolutivi suggerirebbero infatti di utilizzare dosi non maggiori di quelle strettamente necessarie a controllare l'infezione.

La situazione ha parecchie affinità con quella che caratterizza le attuali terapie anticancro. Sia nell'ambito della “guerra al cancro” sia in quello della “guerra ai microbi” si rischia di commettere lo stesso errore: eliminare le cellule meno aggressive e favorire in questo modo proprio quelle più resistenti e maligne, liberate dalla competizione per le risorse con le altre cellule.⁵⁰

Tra le cause favorevoli l'insorgenza di antibioticoresistenza vanno anche ricordati:

- l'abuso e l'utilizzo inappropriato degli antibiotici;
- l'auto-prescrizione o il mancato rispetto dell'intero corso prescritto di antibiotico;
- l'uso profilattico anziché terapeutico (in particolare come, detto, come promotori della crescita in zootecnia) ma anche l'abuso dovuto a prescrizioni inappropriate (in particolare per infezioni virali e nei casi destinati a risolversi senza trattamento antibiotico).

Via, via che la resistenza verso gli antibiotici diventa più comune, si verifica un maggior bisogno di trattamenti alternativi. Tuttavia, nonostante la corsa a nuove terapie antibiotiche, si è registrato un continuo calo del numero di nuovi farmaci approvati.⁵¹ Le ragioni sono complesse e includono:^{52,53}

- lo spostamento di interesse dalla ricerca di molecole nuove alla “modifica chimica” di molecole già esistenti;
- gli scarsi risultati negli ultimi anni nella ricerca di nuovi *target* molecolari/biochimici;
- il notevole numero di farmaci *off-patent* che influenzano negativamente il prezzo dei farmaci (gli antibiotici sono già tra i farmaci più economici);
- la pressione politica per utilizzare con maggior parsimonia i nuovi composti (per evitare o almeno rallentare l'insorgere della resistenza);

- i criteri sempre più stringenti da parte delle agenzie di regolamentazione che rappresentano un ostacolo per portare i prodotti sul mercato.

Numerosi scienziati e ricercatori hanno recentemente ripreso gli argomenti di Joshua Lederberg e dopo aver criticato in modo radicale l'idea di combattere ed eliminare i microrganismi più fastidiosi per l'uomo, secondo una logica antiecológica e in sé pericolosa, si sono chiesti se non è arrivato il tempo di rivedere l'approccio al problema.⁵⁴⁻⁵⁶ Secondo molti esperti è ormai evidente che i microrganismi stanno vincendo la loro "guerra" contro gli antibiotici.^{57,58}

Nuove conoscenze e prospettive

Sulla base di quanto esposto, non ci sono dubbi della necessità e dell'urgenza di un cambiamento radicale di paradigma e di prospettiva.

Da circa un decennio si va sviluppando una consapevolezza diversa e una visione più generale del problema, in chiave al contempo ecosistemica e bioevolutiva (di lungo periodo) essenzialmente basata su una grande scoperta, il fatto cioè che l'antibioticoresistenza non è un fenomeno nuovo, indotto dall'uso intenzionale di molecole microbicide da parte dell'uomo, piuttosto un fenomeno naturale⁴ con origini ancestrali e precede di milioni di anni l'esistenza stessa degli antibiotici di sintesi e la pressione selettiva da questi esercitata sui microrganismi stessi.⁵⁹

E' stato infatti definitivamente dimostrato che i "geni di resistenza" (cioè le sequenze del DNA batterico che codificano per proteine che conferiscono un certo grado di resistenza) sono antichi di milioni di anni e codificano per molecole-segnalet che servono ai batteri per comunicare e per coordinare modalità e ritmi di crescita di intere comunità microbiche e che tali effetti dipendono principalmente dalla quantità di molecola-segnalet prodotta. In particolare, recenti analisi metagenomiche mirate su DNA tratto da sedimenti di *permafrost* antichi di 30.000 anni hanno portato all'individuazione di una serie altamente diversificata di geni che codificano per la resistenza a antibiotici betalattamici, glicopeptidici e tetracicline, documentando come alcuni di questi geni ancestrali (come l'elemento VanA di resistenza alla vancomicina) presentino struttura e funzione assai simili alle varianti moderne.⁵⁹

E' stato anche possibile dimostrare che tali molecole possono, in piccole concentrazioni (quelle comuni negli ecosistemi naturali), avere effetti benefici per i batteri stessi.⁵⁵ Questa indicazione era già emersa da alcuni dati sperimentale:

- esponendo vari microrganismi a dosi minime di antibiotici, veniva indotta la trascrizione di geni diversi;^{54,56}
- le molecole-segnalet sono ubiquitariamente diffuse in tutti gli ecosistemi⁶⁰ e sono prodotte e trasmesse orizzontalmente tra microrganismi anche distanti tra loro sul piano genetico e filogenetico;
- la gran parte delle resistenze si producono e trasmettono per trasferimento orizzontale.^{61,62}

Lo studio di questa complessa rete di segnali e interazioni molecolari dovrebbe portare a una rappresentazione finalmente ecosistemica in cui gli aspetti di comunicazione e cooperazione tra organismi superiori e comunità microbiche siano meglio riconosciuti e valutati rispetto a quelli competitivi.⁶³ E' comunque sempre più evidente che le trasformazioni indotte negli ecosistemi dal rilascio di enormi quantità di antibiotici rischiano di alterare progressivamente gli equilibri e le modalità di comunicazione interne a essi, accelerando, in pratica, la produzione delle molecole-segnalet, cioè attivando i geni di resistenza.

Biosfera e microbiota

Il serbatoio delle informazioni genetiche per le resistenze agli antibiotici è rappresentato dall'intera biosfera, per la quasi totalità formata da microrganismi (si calcola che, escludendo la cellulosa, il 90% della massa biologica del pianeta è costituito da microrganismi che ne svolgono le principali funzioni⁶⁴ e che ancora il 90% delle nostre cellule è costituito da microbi, la cui necessità è attestata dal fatto che animali sterili non riescono a sopravvivere a lungo). Considerazioni semplici queste, ma sufficienti per dire che la guerra ai microbi è una scelta assurda oltre che perdente. Una piena comprensione delle pressioni e delle circostanze che portano all'evoluzione e alla diffusione di geni di resistenza agli antibiotici nei germi patogeni è impossibile senza studi approfonditi circa la provenienza e il ruolo dei geni di resistenza in ambienti naturali.⁶⁵ Si è così scoperto che persino gli uccelli migratori, che nidificano nell'Artico e migrano attraverso i continenti, svolgono un ruolo importante: possono acquisire batteri resistenti agli antibiotici direttamente da ambienti antropizzati o

da altri volatili che vivono in tali ambienti. Questo attesta le grandi distanze geografiche che possono essere percorse dai geni di resistenza oltre alla notevole pressione selettiva indotta dall'uomo.⁶⁶⁻⁶⁸

Alcuni studi hanno anche documentato il trasferimento diretto di resistenze dal "resistoma" del suolo ai batteri patogeni, rivelando dimensioni di antibioticoresistenza ambientale in precedenza del tutto inimmaginabili.^{69,70} I batteri del suolo producono e "incontrano" una miriade di antibiotici e mettono a punto sempre nuove strategie di comunicazione e di fuga: si tratta di un serbatoio praticamente inesauribile di determinanti di resistenza che possono essere acquisiti dalla comunità microbica.

Ma è il possibile ruolo del microbiota umano a preoccupare di più, da quando esistono prove evidenti del trasferimento di geni di resistenza da batteri enteropatogeni ai comuni batteri commensali che fanno parte del nostro microbiota intestinale^{71,72} e del fatto che questo si sta trasformando in una vera e propria riserva.^{73,74}

E' estremamente probabile che gli antibiotici determinino una notevole accelerazione dei processi di trasferimento laterale delle sequenze mobili e dei geni di resistenza anche in questo ambito:⁵⁶ secondo alcuni autori l'immensa diversità dei geni di resistenza già censiti nel microbiota umano potrebbe trasformarsi in una sorta di moltiplicatore di resistenza per gli agenti patogeni che interessano più direttamente l'uomo.⁷⁵

Iniziative per l'uso appropriato e prudente degli antibiotici

Già nel lontano gennaio 1981, i partecipanti a una conferenza a Santo Domingo avevano pubblicato una *Dichiarazione sui pericoli dell'uso improprio degli antibiotici* in cui si poteva leggere: "Siamo di fronte a un problema globale di salute pubblica" e avevano creato un gruppo di studio costituito da esperti provenienti da 80 nazioni, l'Alleanza per l'uso prudente degli antibiotici (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics, [APUA](#)),⁷⁶ che è tuttora attiva, ma che non ha potuto ottenere fin qui i risultati sperati.

Diverse organizzazioni interessate al tema della resistenza agli antibiotici sono attive nell'esercitare pressioni per un miglioramento del contesto normativo. Per la risoluzione dei problemi connessi all'uso eccessivo di antibiotici è nata negli Stati Uniti una Interagency Task Force sulla resistenza antimicrobica, che dovrebbe affrontare attivamente il problema sotto il coordinamento della Food and Drug Administration (FDA), e del National Institute of Health (NIH) e con il coinvolgimento di diverse altre agenzie federali.

In Francia, a partire dal 2002 una campagna del Governo dal titolo *Gli antibiotici non sono automatici* ha portato a una significativa riduzione delle prescrizioni superflue di antibiotici, specialmente nei bambini. Nel Regno Unito, ci sono manifesti in molti ambulatori che indicano come nessuna quantità di antibiotici consenta di liberarsi del raffreddore o da altre infezioni virali.

Nel settore agricolo le campagne contro l'uso non terapeutico degli antibiotici come promotori della crescita negli animali ha portato ad alcune limitazioni nel loro uso fin dagli anni '70 (relazione Swann, 1969). Attualmente in Europa vi è un divieto formale su scala comunitaria all'uso non terapeutico degli antibiotici come promotori della crescita (2003). Tuttavia si stima che più del 70% degli antibiotici usati negli Stati Uniti siano impiegati in questo modo (in particolare su polli, suini e bovini) e che tale uso incongruo abbia provocato la comparsa di resistenze in ceppi di *E. coli*, *Salmonella* spp, *Campylobacter* spp, enterococco, eccetera.

Anche se studi sia statunitensi sia europei suggeriscono che questi batteri resistenti possano causare nell'uomo infezioni che non rispondono agli antibiotici comunemente prescritti, sono state finora inutili le richieste di diverse associazioni e organizzazioni (l'American Society for Microbiology, ASM, l'American Public Health Association, APHA e l'American Medical Association, AMA) di porre restrizioni all'uso di antibiotici negli animali da produzione alimentare e un limite a tutti gli usi non terapeutici.

Si riscontrano frequenti e diffusi ritardi nelle azioni normative e legislative per limitare l'uso di antibiotici e si può anche ipotizzare una resistenza al cambiamento da parte delle industrie e una limitazione delle risorse dedicate alla ricerca nel settore. Negli Stati Uniti sono stati proposti, senza ottenere grandi consensi, due disegni di legge federale (S.742 e HR 2562), volti a eliminare gradualmente gli antibiotici non-terapeutici dalla produzione degli alimenti di origine animale.

Finora inutilmente associazioni e reti di scienziati, medici e comuni cittadini nate in tutto il mondo si sono battute per un grande cambiamento di prospettiva e di strategia che sarebbe urgente e necessario tanto per "salvare" farmaci potenti e preziosi, quanto per evitare il dramma epidemiologico epocale conseguente alla "fine dell'epoca degli antibiotici", paventato da molti esperti e dalla stessa OMS. Ma è evidente che un simile cambiamento di prospettiva richiederebbe il superamento di enormi interessi economici.

Bibliografia

1. Chan M. Antimicrobial resistance in the European Union and the world, 14 March 2012.
http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/

2. Why antibiotics are losing the war against bacteria. The Telegraph, 14 July 2012.
<http://www.telegraph.co.uk/health/healthnews/9391998/Why-antibiotics-are-losing-the-war-against-bacteria.html>
3. Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich - in search of the magic bullet. *Microbes Infect* 2004;6:786-9.
4. Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Rev Microbiol* 2007;5:175-186.
5. Fleming A. Penicillin. Nobel Lecture, 11 December 1945.
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-lecture.pdf
6. Rammelkamp M. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942;51:386-9.
7. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948;252:641-4.
8. Isbister C, Durie EB, et al. Further study of staphylococcal infection of the new-born. *Med J Aust* 1954;2:897-900.
9. Anonymous. The hospital staphylococcus. *BMJ* 1958;29:207-8.
10. Williams RE. Epidemic staphylococci. *Lancet* 1959;1:190-5.
11. Parker MT. Staphylococci endemic in hospitals. *Sci Basis Med Annu Rev* 1966:157-73.
12. Microbial evolution and co-adaptation: a tribute to the life and scientific legacies of Joshua Lederberg. Workshop Summary. Institute of Medicine (US) Forum on Microbial Threats. Washington (DC), National Academies Press (US), 2009.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45710>
13. Frère JM. Beta-lactamases and bacterial resistance to antibiotics. *Mol Microbiol* 1995;16:385-95.
14. Zechovsky N. La resistance des staphylocoques a la methicilline (Resistance of staphylococcus to methicillin). *Nouv Presse Med* 1974;3:433-7.
15. Ochiai K, Yamanaka T, et al. Inheritance of drug resistance (and its transfer) between *Shigella* strains and between *Shigella* and *E. coli* strains. *Hihon Iji Shimpō* 1959;34:1861.
16. Hughes VM, Datta N. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature* 1983;302:725-6.
17. Fauci AS. Infectious diseases: considerations for the 21st century. *Clin Infect Dis* 2001;32:675-85.
18. Spellberg B. Dr. William H. Stewart: mistaken or maligned? *Clin Infect Dis* 2008;47:294.
19. Rappuoli R. From Pasteur to genomics: progress and challenges in infectious diseases. *Nat Med* 2004; 10:1177-85.
20. Mathew AG, Cissell R, Liamthong S Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne Pathog Dis* 2007;4:115-33.
21. Jukes TH. Antibiotics in nutrition. New York, Medical Encyclopedia, 1955
22. Feighner SD, Dashkevich MP. Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain, Feed efficiency, and bacterial cholestyramine hydrolase activity. *Appl Environ Microbiol* 1987;53:331-6.
23. Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep* 2006;7:956-60.
24. McEwen SA, Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 3):S93-106.
25. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F Antimicrobial growth promoters used in animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:175-188.
26. Resistenza agli antibiotici.
http://it.wikipedia.org/wiki/Resistenza_agli_antibiotici
27. Ito T, Okuma K, et al. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Updat* 2003;6:41-52.
28. Chan CX, Beiko RG, Ragan MA. Lateral transfer of genes and gene fragments in *Staphylococcus* extends beyond mobile elements. *J Bacteriol* 2011;193:3964-77.
29. Zainuddin ZF, Dale JW. Does *Mycobacterium tuberculosis* have plasmids? *Tubercle* 1990;71:43-9.
30. Louw GE, Warren RM, et al. A balancing act: efflux/influx in *Mycobacterial* drug resistance antimicrobial agents and chemotherapy 2009;53:3181-9.
31. Bergstrom CT, Feldgarden M. The ecology and evolution of antibiotic-resistant bacteria. In: *Evolution in health and disease*. Stearns SC, Koella JC (Eds.). Oxford, Oxford University Press, 2008, 2nd edn: p. 123-37.
32. Hawkey PM, Jones AM. The changing epidemiology of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(Suppl 1):i3-10.
33. Alekshun MN, Levy SB. Commensals upon us. *Biochem Pharmacol* 2006;71:893-900.
34. Rice LB. Unmet medical needs in antibacterial therapy. *Biochem Pharmacol* 2006;71:991-5.
35. Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? *J Antimicrob Chemother* 2009;64:i29-36.
36. Grundmann H, Aires-de-Sousa M, et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874-85.
37. Bozdogan BU, Eşel D, et al. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:864-8.
38. Won SY, Munoz-Price LS, et al. Emergence and spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2011;53:532-40.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:165-70.
40. Elemam A, Rahimiam J, Mandell W. Infection with panresistant *Klebsiella pneumoniae*: a report of 2 cases and a brief review of the literature. *Clin Infect Dis* 2009;49:271-4.
41. Tally FP, Cuchural GJ Jr, Malamy MH. Mechanisms of resistance and resistance transfer in anaerobic bacteria: factors influencing antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl 1):S260-9.
42. Guiney DG, Hasegawa P, Davis CE. Plasmid transfer from *Escherichia coli* to *Bacteroides fragilis*: differential expression of antibiotic resistance phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7203-6.
43. Shaikh N, Tarr PI. *Escherichia coli* O157:H7 Shiga toxin-encoding bacteriophages: integrations, excisions, truncations, and evolutionary implications. *J Bacteriol* 2003;185:3596-605.
44. Muniesa M, Hammerl JA, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4: a new challenge for microbiology. *Appl Environ Microbiol* 2012;78:4065-73.
45. Lienhardt C, Glaziou P, et al. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:407-16.
46. Lobue Ph. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:167-73.
47. Gao Q, Li X. Transmission of MDR tuberculosis. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* 2010;7: e61.

48. Lipsitch M, Bergstrom C, Levin B. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: paradoxes and prescriptions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1938-43.
49. Read A, Day T, Huijben S. The evolution of drug resistance and the curious orthodoxy of aggressive chemotherapy. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2011;108:10871-7.
50. Gatenby RA, Silva AS, et al Adaptive therapy. *Cancer Res* 2009;69:4894-903.
51. Donadio S, Maffioli S, et al. Antibiotic discovery in the twenty-first century: current trends and future perspectives. *The Journal of Antibiotics* 2010;63:423-30.
52. Projan SJ. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003;6:427-30.
53. Projan SJ, Shlaes DM. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 4):18-22.
54. Goh EB, Yim G, et al. Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:17025-30.
55. Linares JF, Gustafsson I, et al. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19484-9.
56. Fajardo A, Martínez JL. Antibiotics as signals that trigger specific bacterial responses. *Curr Opin Microbiol* 2008;11:161-7.
57. Cohen M. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. *Science* 1992;257:1050-5.
58. Laxminarayan R, Heymann DL. Challenges of drug resistance in the developing world. *Br Med J* 2012;344:e1567.
59. D'Costa, King CH, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457-61.
60. Martínez JL. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science* 2008;321:365-7.
61. Alonso A, Sánchez P, Martínez JL. Environmental selection of antibiotic resistance genes. *Environ Microbiol* 2001;3:1-9.
62. Martínez JL, Baquero F, Andersson DI. Predicting antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol* 2007;5:958-65.
63. Davies J. Everything depends on everything else. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 1):1-4.
64. DeLong EF. Towards microbial systems science: integrating microbial perspectives, from genomes to biomes. *Journal of Environmental Microbiology* 2002;4:9-10.
65. Allen HK, Donato J, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:251-9.
66. Middleton JH, Ambrose A. Enumeration and antibiotic resistance patterns of fecal indicator organisms isolated from migratory Canada geese (*Branta canadensis*). *J Wildl Dis* 2005;41:334-41.
67. Sjölund M, Bonnedahl J, et al. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerg Infect Dis* 2008;14:70-2.
68. Simões RR, Poirel L, et al. Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis* 2010;16:110-2.
69. Tomasz A. Weapons of microbial drug resistance abound in soil flora. *Science* 2006;311:342-3.
70. D'Costa VM, McGrann KM, et al. Sampling the antibiotic resistome. *Science* 2006;311:374-7.
71. Jernberg C, Löfmark S, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156:3216-23.
72. Sommer MO, Dantas G. Antibiotics and the resistant microbiome. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:556-63.
73. Salyers AA, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends Microbiol* 2004;12:412-6.
74. Sommer MOA, Dantas G, Church GM. Functional characterization of the antibiotic resistance reservoir in the human microflora. *Science* 2009;325:1128-31.
75. Andreumont A. Commensal flora may play key role in spreading antibiotic resistance. *American Society for Microbiology News* 2003;69:601-7.
76. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA).
<http://www.apua.org>
<http://www.tufts.edu/med/apua/>

Agricoltura, ambiente e pesticidi

Pesticidi e salute.....	2
Impatto sanitario.....	2
Il rischio ambientale e sanitario.....	3
Effetti sulla salute umana.....	3
Cancro.....	4
Sistema endocrino.....	4
Riproduzione.....	4
Effetti neurodegenerativi.....	5
Sviluppo cerebrale.....	5
Conclusioni.....	5
Appendice 1.....	7
Classificazione.....	7
Appendice 2.....	9
Effetti acuti.....	9
Elementi di tossicologia e tossicocinetica.....	9
Caratteristiche delle principali famiglie tossicologiche.....	9

1. Pesticidi e salute

L'agricoltura industriale è tra le principali fonti di inquinamento chimico. Infatti, oltre a dipendere da considerevoli *input* di combustibili fossili, si fonda su tecnologie chimiche e biologiche la cui *safety* è messa in discussione da una letteratura scientifica sempre più sostanziosa.

Uno degli elementi fondanti di questo modello di produzione agricola è l'alto impiego di pesticidi appartenenti alle famiglie chimiche più disparate ([Appendice 1](#)). Il pesticida ideale dovrebbe essere tossico per l'organismo che si desidera eliminare (definito anche *specie target*) e al tempo stesso dovrebbe essere innocuo per l'uomo e per tutti gli altri organismi. Tuttavia pochissimi composti tossici di sintesi, anche quelli messi a punto in modo mirato, possono essere considerati tanto selettivi da garantire una ragionevole azione specie-specifica.

Oggi vengono venduti sul mercato internazionale circa 1.500 principi attivi in un numero incalcolabile di prodotti commerciali: soltanto in Italia vengono impiegate circa 700 molecole in 8.000 formulazioni commerciali diverse. Inoltre, molti di questi composti sono xenobiotici bio-persistenti e, per giunta, dotati di particolari caratteristiche di tossicità. Per tali ragioni essi sono stati iscritti nella lista delle molecole sintetiche molto pericolose per la salute umana e ambientale, conformemente a quanto prescritto dalla Convenzione di Stoccolma. E' eloquente il fatto che delle 12 sostanze originariamente indicate nella Convenzione di Stoccolma¹ sui POP (Persistent Organic Pollutants), sono pesticidi aldrin, clordano, para-diclorodifeniltricloroetano (DDT), dieldrin, endrin, eptacloro, esaclorobenzene, mirex e toxafene. Tra il 2009 e il 2011 ne sono stati aggiunti altri 5 (clordecone, alfa-esaclorocicloesano, beta-esaclorocicloesano, lindano, pentaclorobenzene). Attualmente ricadono formalmente nel dominio della Convenzione i 14 pesticidi elencati e, in aggiunta, l'endosulfano, relativamente al quale sono entrate in vigore misure di restrizione solo nel 2012. Dunque, allo stato attuale la Convenzione di Stoccolma ha messo al bando o drasticamente limitato l'uso di 15 pesticidi.

E' emblematico il caso del DDT, bandito fin dagli anni Settanta in gran parte dei paesi industrializzati, ma ancora rilevabile nei tessuti umani (soprattutto nel latte materno), nelle catene trofiche dei sistemi ecologici e in altri bacini recettori come i ghiacciai o i fondali dei corpi idrici.

A livello mondiale, l'impiego di sostanze fitosanitarie per uso agricolo è massiccio (153.400 tonnellate nel 2007 e 148.900 tonnellate nel 2006). In Italia si distribuisce il 33% della quantità totale di insetticidi utilizzati nell'intero territorio comunitario, con un quantitativo medio di 5,64 chilogrammi per ettaro. L'uso interessa circa il 70% della superficie agricola, pari a circa 13.000.000 di ettari. Un recente articolo di *Science*² segnala che, tra i Paesi avanzati dell'Unione Europea (UE), l'Italia è al primo posto per consumo di pesticidi per unità di area agricola.

Come si può intuire, quello dei pesticidi è un mercato assai florido, dinamico e non facilmente controllabile. L'avvio alla commercializzazione di molecole nuove e il ritiro di molecole vecchie e/o bandite dal mercato si intrecciano con l'enorme ed eterogenea gamma di prodotti chimici circolanti più o meno ufficialmente. Di conseguenza, anche i metodi analitici per verificare la presenza dei residui di tali composti negli alimenti presenti sul mercato non sono sempre disponibili e/o efficaci.

Impatto sanitario

Per quanto riguarda l'impatto sanitario, l'esposizione ai pesticidi interessa non soltanto gli agricoltori che nell'ambito della popolazione generale rappresentano comunque la categoria di persone più esposte insieme ai lavoratori del settore industriale agro-chimico, ma coinvolge tutta la popolazione. Infatti le molecole anti-parassitarie (o i loro metaboliti) possono essere assunte sia attraverso l'acqua, sia attraverso il cibo (latte materno incluso), sia attraverso le esposizioni residenziali di prossimità alle aree trattate.³ L'EFSA (l'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare) nel 2008 ha riscontrato che il 2,2% dei campioni alimentari ha concentrazioni di alcuni dei 78 pesticidi ricercati superiori al massimo livello consentito (MRL) e che il 35,7% li contiene in tracce, sia pure al di sotto del livello massimo consentito.⁴ A livello europeo, la presenza di più di un pesticida viene rilevata nel 28% dei campioni analizzati e questa quota risulta in progressione negli anni. Per quanto riguarda gli alimenti per bambini la presenza di pesticidi è stata riscontrata in 76/2.063 prodotti analizzati, in 4 casi in concentrazioni superiori al MRL.

Dopo la loro applicazione nelle aree coltivate (prima della semina, in coltura, dopo la raccolta, eccetera), i pesticidi possono essere rilevati nelle aree trattate a basse concentrazioni (residui) sia come principi attivi, sia come metaboliti, che entrano a contatto con l'uomo e gli animali attraverso il consumo di cibi e bevande, a loro volta contenenti altri prodotti trasformati di origine vegetale e animale.

Per quanto riguarda le acque, il Monitoraggio nazionale dei pesticidi nelle acque (dati 2007-2008)⁵ pubblicato dall'ISPRA (Istituto Superiore Protezione Ambientale) riporta i risultati della ricerca di 300 sostanze contaminanti in 19.201 campioni raccolti in 19 Regioni.

Nelle acque superficiali sono stati trovati residui di pesticidi in 518 punti di monitoraggio, pari al 47,9% del totale, nel 31,7% dei casi con concentrazioni superiori ai limiti di legge previsti per le acque potabili.

Nelle acque sotterranee sono risultati contaminati 556 punti di monitoraggio, pari al 27,0% del totale, nel 15,5% dei casi con concentrazioni superiori ai limiti di legge.

Complessivamente sono state individuate 118 sostanze, con una presenza maggiore nelle acque superficiali dove ne sono state trovate 95, rispetto a quelle sotterranee, dove ne sono state rinvenute 70.

Nelle acque sono presenti tutte le tipologie di sostanze, con prevalenza degli erbicidi e dei relativi metaboliti (su 6.503 determinazioni positive, l'86,7% è infatti rappresentato da erbicidi). Questo fatto si spiega sia con le modalità di utilizzo che può avvenire direttamente al suolo, sia con il periodo dei trattamenti, in genere concomitante con le precipitazioni meteoriche più intense, con il conseguente ruscellamento e l'infiltrazione che determinano il rapido trasporto ai corpi idrici.

I dati del biennio confermano uno stato di contaminazione già rilevato negli anni precedenti.

Il rapporto sottolinea anche che nelle acque superficiali come in quelle sotterranee il numero massimo di sostanze rinvenute nei campioni è pari a 14 e richiama l'importanza, ribadita sia nei consessi scientifici sia in quelli regolatori, di considerare i possibili effetti cumulativi delle miscele. Segnala ancora la presenza diffusa in tutta l'area padano-veneta di atrazina, sostanza fuori commercio da circa due decenni.

Il rischio ambientale e sanitario

Il quadro descritto contribuisce a rendere ardua, se non impossibile, l'elaborazione di valutazioni anche sommarie del rischio ambientale e sanitario connesso all'uso dei pesticidi, pure nei casi in cui ciò sarebbe necessario per ovvie ragioni di salute pubblica e ambientale.

Tra l'altro, le pratiche agricole prevedono spesso di usare in combinazione diverse molecole ad azione biocida. Delle miscele utilizzate non si possiedono sufficienti informazioni dei possibili effetti sinergici sull'organismo umano e/o animale. Inoltre, mentre alcuni composti agiscono secondo meccanismi di tossicità ormai abbastanza noti, il comportamento di altri composti, tipicamente gli interferenti endocrini (*endocrine disruptor*), è assai meno definito e facile da individuare, per la semplice ragione che il rischio biologico dipende da elaborate interazioni biochimiche. Si ricorda che un interferente endocrino è una sostanza o una miscela di sostanze esogena che altera la/le funzione/i del sistema endocrino e conseguentemente provoca effetti negativi sulla salute di un organismo intatto o della sua progenie.

2. Effetti sulla salute umana

Nel mondo le intossicazioni acute da pesticidi, costituiscono un problema sanitario di notevole rilievo tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima 246.000 casi di decesso (anno 2008) per intossicazione non volontaria. Anche se non sono specificati i composti, gli agenti chimici coinvolti nelle intossicazioni sarebbero i pesticidi.^{6,7}

Questo documento non ha lo scopo di riferire le caratteristiche tossicologiche delle varie famiglie di pesticidi, sintetizzate nell'[Appendice 2](#) per quanto riguarda le conoscenze sulla tossicità acuta, piuttosto di descrivere gli effetti a lungo termine sulla salute.

Va ricordato tuttavia che la valutazione degli effetti a lungo termine sull'uomo tramite studi epidemiologici presenta numerosi problemi per la notevole difficoltà di caratterizzare l'esposizione, in genere multipla a più composti fitosanitari o anche a composti cancerogeni di altra natura e per di più variabile per intensità e natura dei composti in gioco a secondo delle colture.

Cancro

Per saggiare il rapporto tra pesticidi e malattie a lunga latenza (cancro e altre) sono state condotte numerose revisioni di studi sugli agricoltori.⁶⁻¹⁰ La conoscenza del rischio cancerogeno in questo gruppo di lavoratori, rappresenta infatti un punto di partenza essenziale per comprenderne la rilevanza nella popolazione generale, oltre che per poter generare ipotesi sulle possibili ricadute ambientali in senso più ampio. Sebbene in generale gli agricoltori abbiano un rischio oncologico più basso rispetto alla popolazione generale, oggi è noto che, per alcune sedi tumorali, il rischio dovuto a esposizione diretta ai pesticidi è decisamente superiore. Sono stati osservati eccessi di rischio per tumori di: labbra, stomaco, pelle, cervello, prostata, tessuti molli, tessuto linfatico ed emopoietico (linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin, leucemia, mieloma multiplo). Altre sedi tumorali coinvolte sono risultate: polmone, colon, retto, rene e mammella.

E' stato inoltre osservato che bambini i cui genitori avevano usato pesticidi in giardino o su piante di appartamento avevano un rischio di leucemie più elevato.¹¹ La gravidanza rappresentava il periodo critico di esposizione. Nei figli di genitori esposti ad antiparassitari durante il lavoro, è stato riscontrato anche un aumento di tumori cerebrali¹² e renali.¹³

Una metanalisi di 40 studi sui tumori infantili¹⁴ riporta che l'esposizione a pesticidi è fortemente associata a un aumento del rischio di leucemia, linfoma e tumore cerebrale, particolarmente alto quando la madre è stata esposta nel periodo prenatale all'uso di pesticidi in giardino. Il rischio di tumore cerebrale è risultato associato all'uso di pesticidi nel periodo prenatale anche da parte del padre.

Un recente studio¹⁵ evidenzia una relazione tra rischio di leucemie e livelli urinari di metaboliti di pesticidi piretroidi nei bambini.

Anche nell'importante indagine statunitense Agriculture Health Study,¹⁶ condotta su 17.357 figli di agricoltori di 0-19 anni, il rischio oncologico risultava complessivamente aumentato del 36%, con un eccesso statisticamente significativo per linfomi e linfoma non-Hodgkin, ma non per altre sedi come cervello, rene, ossa, tessuti molli, cellule germinali.

Uno studio di tipo ecologico condotto sempre negli Stati Uniti¹⁷ ha indagato la correlazione tra incidenza di tumori infantili (<15 anni di età) e intensità dell'uso agricolo del suolo. Il rischio risultava in relazione diretta dose-dipendente con una intensità moderata o elevata dell'uso agricolo.

Questi dati indicano nell'insieme la rilevanza da un punto di vista di sanità pubblica delle esposizioni indirette e a basse dosi ai pesticidi.

Sistema endocrino

Come già ricordato, un interferente endocrino è una sostanza esogena capace di causare effetti nocivi su un organismo sano e sulla sua progenie, come conseguenza di modificazioni della funzione endocrina.

Come ricordato, 15 composti indicati nella convenzione di Stoccolma sui POP¹ sono pesticidi e parecchi hanno la capacità di interferire, anche a bassissime dosi, con il sistema endocrino.

Tra gli effetti sulla salute vi sono: ridotta fertilità e fecondità, aborto spontaneo, modificazioni del rapporto maschi/femmine alla nascita, anomalie del sistema riproduttivo maschile e femminile, pubertà precoce, sindrome dell'ovaio policistico, alterazioni della funzione tiroidea, danno alle ghiandole surrenali e alterazione del metabolismo degli ormoni steroidei, inibizione della secrezione di catecolamine, aumentata sintesi di melatonina, disordini neuro-comportamentali, alterazioni delle funzioni immunitarie, cancerogenesi a carico delle ghiandole endocrine.

Recentemente è stata richiamata l'attenzione sull'inefficiente monitoraggio dei pesticidi che hanno un impatto sul sistema endocrino:¹⁸ la capacità di interferire con i recettori degli ormoni maschili è stata confermata per 14 pesticidi già sospetti, mentre è stata stabilita per altri 9 in precedenza non valutati. I pesticidi sono quindi chiamati in causa come uno dei fattori di riduzione della fertilità maschile, una condizione che sta diventando un serio problema sanitario.

Riproduzione

Alcuni studi epidemiologici hanno esaminato la qualità del liquido seminale nei lavoratori agricoli. Un chiaro effetto negativo è stato dimostrato solo per alcuni pesticidi non più usati (dibromocloropropano o DBCP, etilene dibromide) che avevano manifestato un danno grave sugli utilizzatori.

Un studio epidemiologico di tipo ecologico condotto in Veneto ha evidenziato una relazione tra l'entità del consumo di pesticidi nei singoli Comuni con la riduzione della fertilità rilevata sia per i pesticidi considerati nel loro complesso sia per il sottogruppo degli interferenti endocrini.¹⁹

La revisione degli studi condotta nell'ambito del progetto *Fitosanitari, ambiente e salute* della Regione Veneto²⁰ riporta un aumento del rischio di difetti alla nascita (15 studi), del tempo di attesa della gravidanza (5 su 8 studi) in particolare di riduzione della capacità di concepimento entro un anno (7 su 14 studi), di sviluppo fetale alterato (7 su 10 studi) e infine di morte fetale, aborto spontaneo, natimortalità e morte neonatale (9 su 11 studi).

Una revisione di Shirangi et al.²¹ ha identificato 25 studi pubblicati tra il 1950 e il 2007: nonostante le difficoltà metodologiche di queste ricerche, quelle più recenti (periodo 1996-2007) evidenziano una relazione con le malformazioni, mentre per altri aspetti (basso peso alla nascita, natimortalità, nascita pretermine) individuano evidenze deboli e meritevoli di ulteriori approfondimenti.

Effetti neurodegenerativi

Una revisione di 39 studi sulla relazione tra pesticidi e morbo di Parkinson conclude per una associazione positiva con insetticidi ed erbicidi.²²

Numerose ricerche hanno poi riscontrato una relazione tra pesticidi e sclerosi laterale amiotrofica (SLA).^{23,24}

Sviluppo cerebrale

Nel 2006, *Lancet* ha pubblicato un articolo²⁵ che richiamava con toni allarmati l'attenzione sugli effetti tossici per lo sviluppo cerebrale dei composti chimici e segnalava l'insufficienza, per questo specifico aspetto, della valutazione di tossicità e della regolamentazione. Elencava 202 sostanze note per essere tossiche per il cervello umano, ben 90 delle quali erano pesticidi.

Nello sviluppo prenatale il sistema nervoso è particolarmente vulnerabile agli insulti neurotossici. Lavori sperimentali su roditori suggeriscono che gli inibitori della colinesterasi usati come insetticidi, per esempio i composti organo-clorurati, possono interferire con lo sviluppo cerebrale e causare danni permanenti.

Una ricerca condotta in Ecuador²⁶ che ha coinvolto donne occupate in attività di floricoltura intensiva ha rilevato che i bambini di 6-8 anni di età la cui madre era stata direttamente esposta a pesticidi in gravidanza presentavano deficit neuro-comportamentali con un ritardo di 1,5-2 anni dello sviluppo cognitivo.

E' stata poi constatata una relazione tra la concentrazione urinaria di un metabolita dei pesticidi organo-fosforici e deficit del quoziente intellettivo nei ragazzi di 7 anni, con uno scarto di 7 punti tra livelli minimi e massimi di esposizione.²⁷

Vi sono crescenti evidenze che l'esposizione in epoca gestazionale a pesticidi sia associata all'insorgenza di disturbi autistici.²⁸ In uno studio condotto su 415 bambini autistici è risultato che avevano un rischio molto elevato di sviluppare disturbi di tipo autistico i nati da madri che durante la gestazione, nella finestra dello sviluppo cerebrale, avevano abitato entro 500 metri da campi trattati con pesticidi organoclorurati.

3. Conclusioni

La letteratura scientifica fornisce numerose prove che i pesticidi provocano svariati e gravi effetti negativi sulla salute umana. Il problema riguarda non solo i lavoratori agricoli, ma anche la popolazione generale non professionalmente esposta, nell'ambito della quale le donne in gravidanza e bambini rappresentano i *target* più sensibili.

Il dibattito pubblico, la consapevolezza e l'azione delle istituzioni sembrano ancora lontane dall'affrontare il rischio per la salute umana dei pesticidi e dal mettere in campo iniziative concrete di prevenzione.

Bibliografia

1. Stockholm convention on persistent organic pollutants, 2001
http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/convention_text/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-FULL.English.PDF
2. Infographic: pesticide planet. Science 2013;341:730-1.
3. Ward MH, Lubin J, et al Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. Env Health Persp 2006;114: 6.
4. European Food Safety Authority (EFSA). Annual Report on Pesticide Residues according to Article 32 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Journal 2010; 8:1646.

- <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/pub/1646.htm>
5. Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA). Monitoraggio nazionale dei pesticidi della acque. Dati 2007-2008. Rapporto 114/2010.
http://www.amblav.it/Download/Rapporto_ISPRA_pesticidi_nelle_acque.pdf
 6. Peden M, McGee K, Sharma G. The injury chart book: a graphical overview of the global burden of injuries. Geneva, World Health Organization, 2002.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/924156220x.pdf>
 7. Prüss-Ustün A, Vickers C, et al. Knowns and unknowns on burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health* 2011;10:9.
 8. Bassil KL, Vakili C, et al. Cancer health effects of pesticides: systematic review. *Can Fam Physician* 2007; 53:1704-11.
 9. Blair A, Freeman LB. Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. *J Agromed* 2009;14:125-31.
 10. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study Cohort. *EHP* 2010;118:1117-25.
 11. Buckley JD, Meadows AT, et al. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2000;89:2315-21.
 12. Kristensen P, Andersen A, et al. Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment. *Int J Cancer* 1996;65:39-50.
 13. Sharpe CR, Franco EL, et al. Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995;141:210-7.
 14. Vinson F, Mehri M, et al. Exposure to pesticide and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Env Med* 2011; 68:694-702.
 15. Ding G, Shi R, et al. Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in Shanghai. *Environ Sci Technol* 2012;46:13480-7.
 16. Flower KB, Hoppin JA, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect* 2004;112:631-5.
 17. Carozza SE, Li B, et al. Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States. *Env Health Persp* 2008;116:559-65.
 18. Orton F, Rosivatz E, et al. Widely used pesticides with previously unknown endocrine activity revealed as *in vitro* antiandrogens. *Env Health Persp* 2011; 119:794-800.
 19. Clementi M, Tiboni GM, et al. Pesticide and fertility: an epidemiological study in Northeast Italy and review of literature. *Rep Tox* 2008;26:13-8.
 20. Regione Veneto. Progetto Fitosanitari, ambiente e salute. Metodologie di analisi per l'individuazione di relazioni tra esposizione a prodotti fitosanitari e salute degli operatori di settore, 2009.
<http://www.arpa.veneto.it/arpavinforma/pubblicazioni/metodologie-di-analisi-per-lindividuazione-di-relazioni-tra-esposizione-a-prodotti-fitosanitari-e-salute-degli-operatori-di-settore>
 21. Shirangi A, Nieuwenhuijsen M, et al. Living near agricultural pesticide applications and the risk of adverse reproductive outcomes: a review of the literature. *Paediatric Perinatal Epidemiol* 2010; 25:172-91.
 22. van der Mark, Brouwer M, et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Env Health Persp* 2012;120:340-7.
 23. Malek AM, Barchowsky A, et al. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res* 2012;117:112-9.
 24. Kamel F, Umbach DM, et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2012;33:457-62.
 25. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 2006;368:2167-78.
 26. Harari R, Julvez J, et al. Neurobehavioral deficits and increased blood pressure in school-age children prenatally exposed to pesticides. *Env Health Persp* 2010;118:890-6.
 27. Buchard MF, Chevrier J, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and IQ in 7-year-old children. *Env Health Persp* 2011;119:1189-95.
 28. Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. *Env Health Persp* 2012;120:944-51.

Appendice 1

Classificazione

I pesticidi comprendono un'ampia categoria di composti, per lo più di sintesi o in qualche caso di origine naturale, in grado di procurare effetti tossici sia negli organismi bersaglio sia in altri organismi viventi, tra cui l'uomo. Possono essere classificati secondo diversi criteri che tengono conto della loro struttura chimica e/o dello scopo per cui sono usati e della loro tossicità. Dato il numero elevato di prodotti a disposizione sono state elaborate numerose classificazioni.

Si riporta di seguito un esempio di **classificazione funzionale**:

- acaricidi
- anticrittogamici
- antidoti agronomici
- coadiuvanti
- prodotti per la difesa biotecnologica
- diserbanti
- fisiofarmaci
- fitoregolatori
- fungicidi
- insetticidi
- modificatori del comportamento
- molluscidici
- nematocidi
- repellenti
- rodenticidi.

Alcune classificazioni tengono conto insieme del **tipo di impiego** e della **natura chimica** degli antiparassitari. Il seguente è un esempio di classificazione mista, funzionale e chimica:

- acaricidi specifici non fungicidi
 - organoclorurati
 - organostannici
- acaricidi fungicidi
 - dinitrocomposti
- diserbanti erbicidi
 - fenoli
 - fenossiacidi
 - carbammati
 - sostituti dell'urea
 - alifatici alogenati
 - triazine
 - diamine
 - composti dell'ammonio quaternario
 - acidi benzoici
 - arsenicati
 - dinitroaniline
 - benzonitrili
 - amidi e anilidi
 - altri (aminotriazolo, picloram)
- fungicidi ad azione preventiva
 - composti chimici inorganici (miscela bordolese, zolfo)
 - ditiocarbammati
 - ftalimidi
 - organostannici
 - altri (dicloran, eccetera).
- fungicidi ad azione curativa
 - morfoline

- altri (benomyl, tiabendazolo)
- insetticidi
 - composti chimici inorganici (arsenato di calcio)
 - estratti vegetali (nicotina, piretrina)
 - organoclorurati
 - organofosforici sistemici e non sistemici
 - carbammati sistemici e non sistemici
 - neonicotinoidi
 - piretroidi
 - tossine microbiche (batteri)
- molluschicidi acquatici
 - estratti vegetali
 - composti chimici inorganici e organici (solfato di rame, niclosamide, eccetera)
- molluschicidi terrestri
 - carbammati
 - altri (metaldeide, eccetera)
- nematocidi
 - idrocarburi alogenati
 - generatori di isotiocianato di metile
 - composti organofosforici
 - carbammati
- rodenticidi
 - fumiganti (cloropirina, bromuro di metile)
 - cumarinici
 - inandioni
 - tiouree.

Appendice 2

Effetti acuti

Come già detto, le intossicazioni acute da pesticidi costituiscono un problema sanitario di notevole rilievo (vedi [Effetti sulla salute umana](#)). La maggior parte dei casi mortali sono legati all'esposizione ad organofosforici e pesticidi organoclorurati. L'entità e le condizioni dell'esposizione variano in misura notevole nelle diverse realtà, in ragione del livello tecnologico di impiego, della preparazione degli operatori e della legislazione vigente, nonché del grado di applicazione della stessa. Mentre nei Paesi in via di sviluppo prevalgono le intossicazioni professionali, nei paesi industriali l'intossicazione si verifica prevalentemente in ambito domestico, spesso per cause accidentali o dolose. Emblematico è il caso recente (2013) di intossicazione accidentale dei cibi di una mensa che ha ucciso 23 bambini in India.

Elementi di tossicologia e tossicocinetica

Assorbimento

La via inalatoria è un'importante via di assorbimento degli antiparassitari per i lavoratori addetti alla produzione, mentre l'assorbimento per i lavoratori addetti all'agricoltura avviene in genere per via percutanea. L'ingestione è invece la via di assorbimento più importante per la popolazione generale e nel caso di intossicazione accidentale o dolosa (omicidio o suicidio).

L'assorbimento per via cutanea è funzione delle caratteristiche di solubilità del prodotto e delle condizioni della cute: i composti liposolubili vengono assorbiti più facilmente rispetto a quelli idrosolubili. Gli insetticidi organofosforici e i clorurati agiscono come veri "veleni da contatto", in quanto le stesse caratteristiche che consentono loro di penetrare la cuticola degli insetti permettono l'assorbimento attraverso la cute dei mammiferi.

Distribuzione

Nell'apparato circolatorio i composti liposolubili sono veicolati soprattutto da lipoproteine fino a raggiungere i tessuti e gli organi di deposito (per esempio il tessuto adiposo) o bersaglio dell'azione tossica (come il sistema nervoso, il fegato, il rene, il polmone, eccetera).

Biotrasformazione

Il fegato è il principale organo deputato alla biotrasformazione degli xenobiotici, che tuttavia possono essere metabolizzati anche a livello di altri organi, come il rene, il polmone, l'intestino. Le reazioni cui vanno incontro gli antiparassitari, come in generale gli altri xenobiotici, sono reazioni di ossidoriduzione, di coniugazione, di desolforazione ossidativa.

Va ricordato che a seguito dei processi di biotrasformazione la tossicità di molti prodotti può essere ridotta, ma anche aumentata. E' questo il caso di alcuni esteri fosforici, come il parathion.

Escrezione

L'escrezione dipende dalle caratteristiche fisico-chimiche dei singoli prodotti e dei loro metaboliti. Può avvenire tramite l'aria espirata, per esempio nel caso di fumiganti utilizzati come gas o vapori; per via urinaria, come avviene per i composti idrosolubili (lindano, benzene, alchilfosfati, eccetera); per escrezione biliare per i composti liposolubili, come DDT, aldrin, dieldrin, eccetera.

Tossicodinamica

Questa fase comporta l'interazione tra le molecole della sostanza estranea assorbita (gli antiparassitari) o dei suoi metaboliti con specifici recettori sugli organi bersaglio. Come conseguenza, lo xenobiotico è in grado di inibire attività enzimatiche, liberare metaboliti tossici, interferire con processi fisiologici dei tessuti, causando l'effetto tossico.

Caratteristiche delle principali famiglie tossicologiche

Composti organofosforici

Gli esteri organofosforici (OP) derivano dall'acido fosforico o tiofosforico e sono utilizzati in agricoltura come insetticidi. Alcuni, per esempio il glifosate, vengono utilizzati anche come erbicidi (vedi dopo). Gli OP ad

azione diserbante tuttavia differiscono per alcune caratteristiche chimico-fisiche dagli OP utilizzati come insetticidi.

Questi composti sono caratterizzati da una ridotta capacità di inibire in maniera significativa l'enzima acetilcolinesterasi; di conseguenza, gli episodi di intossicazione acuta sono meno frequenti e la gravità delle reazioni avverse è minore.

Oltre all'esposizione a OP legata all'impiego lavorativo, si può verificare frequentemente un'esposizione accidentale, in condizioni cui non vengano rispettate le norme igieniche e di sicurezza nell'uso degli antiparassitari.

In Italia la maggior parte delle intossicazioni sono infatti accidentali o a scopo suicida. Gli OP, in ragione della loro liposolubilità, sono assorbiti principalmente per via percutanea, ma possono essere assorbiti anche per via inalatoria (nel caso di polveri e aerosol) e per via digestiva. In quest'ultimo caso si tratta spesso di ingestioni accidentali o volontarie a scopo suicida.

L'entità del metabolismo è molto variabile così come la velocità di eliminazione. In generale gli OP sono rapidamente eliminati (possiedono infatti un'emivita di poche ore), con alcune eccezioni come nel caso del clorpirifos che possiede un'emivita di durata maggiore.

Gli OP possono essere responsabili di due distinti quadri di tossicità: la sindrome colinergica (che talora si complica con la cosiddetta sindrome intermedia), e la polineuropatia ritardata, che si manifesta solo con un numero limitato di composti.

Sindrome colinergica

Poiché l'azione tossica degli OP si esplica inibendo l'enzima acetilcolinesterasi (AChE), la tossicità acuta è causata dall'accumulo di acetilcolina, un importante mediatore delle giunzioni sinaptiche del sistema nervoso, a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione dell'acetilcolinesterasi da parte degli OP si verifica in seguito all'interazione con il sito attivo dell'enzima, con blocco dell'attività catalitica dell'acetilcolina. La riattivazione spontanea dell'enzima inibito non avviene o avviene molto lentamente, tranne che con i dimetilfosfati.

I sintomi della sindrome colinergica si manifestano a intervalli di tempo variabili dopo l'episodio di intossicazione acuta in diverse combinazioni tra loro.

Generalmente nelle intossicazioni lievi (inibizione dell'enzima fra il 40% e il 60%) compaiono i sintomi dovuti alla stimolazione dei recettori muscarinici (nausea, vomito, diarrea, salivazione, lacrimazione, broncocostrizione, aumento delle secrezioni bronchiali, bradicardia) e modesti segni centrali (cefalea, vertigine). A livello oculare si osserva una miosi non reattiva alla luce, compare incontinenza urinaria e/o fecale.

La stimolazione dei recettori nicotinici si estrinseca in maniera caratteristica con fascicolazioni muscolari. Nei casi più gravi, quando l'inibizione dell'acetilcolinesterasi è fra il 60 e l'80%, compaiono sintomi a carico del sistema nervoso centrale, come disartria (disturbi della parola) e atassia (perdita della coordinazione muscolare che rende difficile eseguire i movimenti volontari).

Con un'inibizione dell'acetilcolinesterasi maggiore dell'80% le fascicolazioni muscolari interessano anche il diaframma e i muscoli respiratori, si possono avere convulsioni ed evoluzione infausta fino al coma.

Sindrome intermedia

In alcuni casi di grave intossicazione acuta, dopo alcuni giorni dall'episodio, mentre la sintomatologia colinergica è già in via di regressione, compare la cosiddetta sindrome intermedia, caratterizzata da un'insufficienza respiratoria a rapida evoluzione per paralisi dei muscoli respiratori, dei muscoli prossimali degli arti, dei muscoli flessori del collo e dei muscoli innervati dai nervi cranici.

Polineuropatia ritardata

Alcuni insetticidi OP (metamidofos, clorpirifos-etile, isofenfos, diclorvos, triclofon, eccetera) possono causare anche una polineuropatia ritardata (Organophosphate-Induced Delayed Polyneuropathy, OPIDP) quale esito o complicanza di una grave intossicazione acuta. La malattia esordisce dopo 3-5 settimane dall'intossicazione, quando la sintomatologia colinergica è completamente regredita. La polineuropatia ritardata è caratterizzata da degenerazione assonale distale dei nervi degli arti inferiori e, nelle forme gravi, anche dei nervi degli arti superiori, con interessamento del midollo spinale.

Erbicidi organofosforici

Gli erbicidi organofosforici sono una classe di composti ampiamente utilizzati in agricoltura: non sono significativi inibitori dell'acetilcolinesterasi e sono caratterizzati da livelli di tossicità acuta modesti.

Carbammati

Questo gruppo di sostanze azoto-organiche, la cui struttura molecolare di base è costituita dall'acido carbammico, comprende un rilevante numero di principi attivi impiegati principalmente come insetticidi, ma anche come erbicidi e fungicidi. Ciascun gruppo presenta quindi una specificità chimica e tossicologica, anche se l'inibizione reversibile dell'acetilcolinesterasi accomuna tutti gli insetticidi di questo gruppo.

I carbammati usati come insetticidi presentano una tossicità acuta legata all'inibizione reversibile, spesso rapidamente, dell'enzima. I sintomi sono simili a quelli dell'intossicazione acuta da OP, ma il quadro clinico è di minore durata (minuti-ore). Ciò rende praticamente superflua la misura del grado di inibizione, un'indagine che presenta difficoltà metodologiche legate proprio alla transitorietà dell'effetto farmacologico.

Diversamente dagli OP, non è stata descritta una polineuropatia di tipo ritardato.

Una volta assorbiti nell'organismo, i carbammati vengono rapidamente idrolizzati. L'escrezione di questi composti, che avviene per via urinaria, è rapida, e non si osserva alcuna tendenza all'accumulo.

Ditiocarbammati

I ditiocarbammati (DTC) sono derivati dell'acido tiocarbammico e sono utilizzati in agricoltura principalmente come fungicidi. I diversi composti si differenziano per l'introduzione di radicali chimici che conferiscono al prodotto specifiche caratteristiche chimico-fisiche e tossicologiche.

Sulla base delle caratteristiche chimiche, i ditiocarbammati possono essere suddivisi in tiurami, dimetilditiocarbammati (DMDC), etilen-bis-ditiocarbammati (EBDC) e propilen-bis-ditiocarbammati. A differenza dei carbammati, questi prodotti non inibiscono le colinesterasi.

La loro tossicità acuta è limitata.

Questi composti sono in grado di stimolare la tiroide, causando una riduzione della sua capacità di concentrare lo iodio. Si determina una inibizione della sintesi degli ormoni tiroidei, con iperincrezione compensativa di TSH, in grado di provocare una ipertrofia tiroidea.

L'etilentiourea (ETU) è un metabolita attivo degli EBDC che ha dimostrato un significativo potere cancerogeno per la tiroide nell'animale da esperimento. L'EPA (Environmental Protection Agency) classifica maneb e mancozeb come probabilmente cancerogeni per l'uomo (B2).

Piretroidi

I piretroidi sono una classe di insetticidi e acaricidi di sintesi.

Sono gli analoghi sintetici delle piretrine, costituenti naturali dei fiori di piretro, delle quali condividono il meccanismo d'azione ma non la fotolabilità, essendo quindi molto più persistenti nell'ambiente.

Il primo piretroide di sintesi, il fenvalerate, fu immesso sul mercato nel 1978; a oggi questa classe di fitofarmaci comprende alcune decine di principi attivi. I piretroidi non sono in grado di penetrare nella pianta per cui esercitano azione prevalentemente per contatto, favorita dalla loro liposolubilità che ne permette la diffusione nelle cere epicutcolari.

Poiché sono caratterizzati da elevata tossicità per gli insetti e da bassa tossicità per i mammiferi e per l'uomo, se ne fa ampio consumo sia in agricoltura sia nell'igiene pubblica sia in ambiente domestico. Le esposizioni più importanti ai piretroidi avvengono in agricoltura, mentre sono eccezionali le intossicazioni accidentali o a scopo suicida.

Triazine

Le triazine vengono utilizzate soprattutto come diserbanti per il controllo delle erbe infestanti. Agiscono bloccando la fotosintesi nelle piante attraverso l'inibizione del trasporto degli elettroni.

Alcune triazine hanno un'attività insetticida, con un'azione di regolazione dello sviluppo delle larve.

Nei vertebrati sono in grado di determinare danni della riproduzione, dello sviluppo embrionale, dello sviluppo neurologico, malformazioni e cancro.

Cumarinici

Sono utilizzati come rodenticidi. I composti di prima generazione, come il warfarin, sono caratterizzati da emivita breve, mentre i composti di seconda generazione, come il brodifacoum e il difenacoum, sono caratterizzati da una emivita prolungata sia plasmatica (fino a 140 ore nel cane rispetto alle 15 ore del warfarin) che nel terreno (fino a circa 15 giorni).

I cumarinici interferiscono con l'attività della vitamina K, indispensabile per la sintesi epatica della protrombina e di altri fattori della coagulazione. Essi inibiscono l'azione di due enzimi epatici coinvolti nel ciclo della vitamina K con la riduzione della sintesi dei fattori II, VII, IX e X della coagulazione.

Fenossiacidi clorurati

I fenossiacidi clorurati sono largamente utilizzati come erbicidi. Si tratta di sostanze poco volatili, dotate di bassa solubilità in acqua. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'interferenza con gli ormoni regolatori della crescita delle piante. Appartengono a questa famiglia il 2,4-D (acido 2,4-diclorofenossiacetico, il 2,4,5-T (acido 2,4,5-triclorofenossiacetico), l'MCPA (acido 4-cloro-2-metilfenossiacetico). Il 2,4-D e il 2,4,5-T sono stati usati come defolianti nella giungla del Vietnam del sud, quali componenti del cosiddetto *Orange agent*. In alcuni paesi, fra cui l'Italia, il 2,4,5-T non è più autorizzato all'uso, poiché nel passato è risultato contaminato da quote significative di diossina (2,3,7,8-TCDD).

Composti dell'ammonio quaternario

Il paraquat e il diquat sono degli erbicidi dipiridilici molto utilizzati, che agiscono come essiccanti. Questi composti sono in grado di determinare la liberazione di radicali liberi e di anioni superossidi che provocano danno per morte cellulare e necrosi tessutale. La cute integra non assorbe il paraquat in quantità significativa, tuttavia se sono presenti soluzioni di continuo, favorite dall'azione irritante del paraquat stesso, con possibile formazione di ulcere, l'assorbimento può aumentare fino a causare sintomi sistemici. I composti dell'ammonio quaternario agiscono con meccanismo analogo sia nelle piante sia negli animali.

Composti organici dello stagno

Il trifenilstagno acetato (fentin) e il trifenilstagno idrossido sono utilizzati come fungicidi e molluschiocidi. Sono stati descritti alcuni casi di intossicazione con lesioni cutanee, nausea, sensazione di vertigine, talora segni obiettivi di danno epatico. E' stato anche descritto un caso di intossicazione per via cutanea caratterizzato da orticaria del tronco e delle braccia ed edema dei genitali.

Bromuro di metile

Il bromuro di metile è un antiparassitario gassoso ad ampio spettro usato soprattutto per il trattamento di derrate alimentari o di sementi e come fumigante dei suoli, oppure nella disinfestazione di edifici. Date le caratteristiche fisiche del composto, l'esposizione avviene per via inalatoria e l'applicazione deve essere fatta da personale autorizzato, adeguatamente addestrato e dotato di mezzi di protezione individuale. Poiché il bromuro di metile è praticamente inodore anche a concentrazioni potenzialmente tossiche, è formulato in associazione con un agente irritante, fatta eccezione per l'impiego in derrate alimentari.

Cancerogenesi ambientale

Introduzione.....	2
Il cancro come malattia genetica.....	2
Il cancro come malattia ambientale.....	3
Epidemiologia.....	3
Un'epidemia di cancro?.....	3
Sedi neoplastiche.....	4
Il cancro nei bambini.....	4
Il peso dell'inquinamento ambientale.....	6
Il carico chimico corporeo e il bioaccumulo delle sostanze tossiche.....	6
Origine embrio-fetale del cancro.....	7
Conclusioni.....	7
Prospettive.....	8
Verso un modello di cancerogenesi epigenetica.....	8
Cancerogenesi epigenetica e prevenzione primaria.....	8

1. Introduzione

Negli ultimi anni si è riaperto il dibattito tra ricercatori, oncologi, epidemiologi e igienisti circa la vera natura e origine del cancro quale malattia genetica o, al contrario, ambientale. Semplificando e radicalizzando le posizioni, possiamo affermare che mentre alcuni sostengono che il cancro è malattia per così dire naturale, causata da mutazioni stocastiche che si accumulano inevitabilmente nel DNA e che solo in misura trascurabile sarebbero provocate dall'inquinamento ambientale o da altre ancor più improbabili cause di stress genotossico, altri affermano, con altrettanta convinzione, che il cancro è sostanzialmente una malattia artificiale, direttamente o indirettamente causata (al pari di molte altre malattie cronico-degenerative e infiammatorie, tutte in grande aumento nel mondo) dall'inquinamento o più in generale da una troppo rapida trasformazione dell'ambiente in cui viviamo, oltre che degli stili di vita e della dieta. Cercheremo di dimostrare che molte incertezze (e le dispute conseguenti) derivino in realtà dall'uso di modelli biologici e biomedici e di concetti-base superati, prima fra tutte la contrapposizione tra cause ambientali e genetiche, che rappresenta, per così dire, l'estrema incarnazione della vecchia antinomia natura/cultura (*nature/nurture*); e che l'epigenetica, che mostra come l'ambiente induca il nostro genoma a modificarsi in risposta alle informazioni provenienti dall'ambiente, permetta di andare al di là di queste contrapposizioni e di comprendere il cancro, al pari delle altre malattie croniche, come una malattia complessa, multifattoriale e al contempo e necessariamente ambientale e genetica (genomica), che ha le sue origini nella prima parte della vita e che sarebbe, in larga parte, prevenibile mediante l'attuazione di vera prevenzione primaria.

The revolution in cancer research can be summed up in a single sentence: cancer is, in essence, a genetic disease

La rivoluzione nella ricerca sul cancro si può riassumere in una sola frase: il cancro è, in sostanza, una malattia genetica¹

Il cancro come malattia genetica

Da oltre 30 anni il cancro è definito essenzialmente in termini di malattia genetica. Si intende così sottolineare che non esiste patologia neoplastica senza danno genetico o cromosomico: infatti nelle cellule che costituiscono il clone neoplastico sono sempre presenti mutazioni e/o aberrazioni cromosomiche,²⁻⁴ instabilità genomica⁵ e aneuploidia,⁶ di volta in volta diversamente interpretate e collegate tra loro dai diversi ricercatori.

La prima formulazione scientifica del cancro come malattia genetica si deve probabilmente a Novell, che nel 1976 scriveva:⁷

Si propone che la maggior parte dei tumori derivi da una singola cellula e che la progressione tumorale sia il risultato di una instabilità genetica acquisita all'interno del clone originale che consente la selezione sequenziale delle linee cellulari più aggressive. Le popolazioni di cellule tumorali appaiono geneticamente più instabili rispetto a quelle normali, forse per attivazione di specifici loci genici.

Nel 1991 Loeb sottolineò come nell'ambito di un qualsiasi tessuto neoplastico siano presenti migliaia di mutazioni e di anomalie cromosomiche e, rilanciando una tesi già proposta negli anni '50 da Nordling⁸ sulla tendenza delle cellule in attiva proliferazione ad accumulare mutazioni, formulò la teoria del *mutator phenotype* che ipotizzava un'intrinseca tendenza del clone neoplastico ad accumulare alterazioni genetiche e cromosomiche.⁹

Nel 2000 Hanahan e Weinberg definirono, in uno dei lavori più noti e citati in campo oncologico, recentemente rivisitato, i caratteri fondamentali (*hallmark*) conferiti a una cellula/clone neoplastico dal progressivo accumulo di mutazioni sequenziali: proliferazione indipendente da segnali di crescita, insensibilità ai segnali inibitori, resistenza all'apoptosi, riattivazione della telomerasi (e immortalizzazione), attivazione dell'angiogenesi, tendenza a metastatizzare, instabilità genomica (carattere facilitatore).

Giunse così a perfetta definizione quello che è a tutt'oggi il modello cancerogenetico per eccellenza: la cosiddetta teoria mutazionale somatica (SMT), secondo la quale all'origine del cancro ci sarebbe l'insorgenza, in una o più cellule somatiche, di mutazioni stocastiche in alcuni geni-chiave,¹² fisiologicamente deputati al controllo della proliferazione, della morte cellulare programmata (apoptosi) e dei meccanismi di riparazione del DNA stesso: (proto)oncogeni¹³ e geni oncosoppressori.¹⁴

Non è difficile riconoscere in un tale modello la trasposizione in ambito cellulare del classico modello evolutivo neo-darwiniano: fra le miriadi di mutazioni che quotidianamente danneggiano il nostro DNA, finirebbero per prevalere e stabilizzarsi (nel giro di mesi/anni) le pochissime in grado di conferire a un dato clone cellulare un vantaggio selettivo.^{7,15-17}

Su queste basi viene anche interpretato l'incremento dei casi di cancro che caratterizza le società post industriali, notoriamente caratterizzate da un altrettanto significativo allungamento della vita media: è infatti noto che il DNA si va progressivamente destabilizzando con l'età, anche a causa dell'inevitabile accumulo di lesioni ossidative.¹⁸⁻²¹ Una teoria certamente valida, ma non sufficiente a spiegare l'incremento di tumori maligni in tutto il mondo e in tutte le età della vita.

Il cancro come malattia ambientale

D'altro canto è importante ricordare che il cancro era stato a lungo riconosciuto come malattia ambientale: determinata cioè da esposizione prolungata a sostanze irritanti o tossiche. Ancor prima che Percival Pott pubblicasse (1775) la sua riflessione sulla inusuale frequenza dei tumori dello scroto negli spazzacamini inglesi,²² collegandola all'esposizione cronica alla fuliggine (documento universalmente riconosciuto quale pietra miliare nel campo della cancerogenesi occupazionale), già nel 1713 Ramazzini aveva notato che il cancro del seno era più comune tra le suore (una constatazione poi confermata da Stern nel 1842, sulla base dei dati di mortalità nel veronese); nel 1761 un altro medico inglese aveva messo in connessione l'utilizzo del tabacco da fiuto con il cancro del naso-faringe (probabilmente la prima indicazione di proprietà cancerogene del tabacco); nel 1795 von Soemmering aveva correlato fumo della pipa e cancro del labbro.²³

Nel corso del XIX secolo furono identificati molti altri tumori ambientali/occupazionali: dal cancro della pelle nelle fonderie di rame e nei lavoratori esposti a paraffina, catrame e olio minerale, al cancro del polmone nei minatori di Schneeberg (almeno in parte dovuto al radon), dal cancro della vescica nei lavoratori di industrie produttrici di vernici e coloranti^{24,25} fino a quello che è oggi universalmente considerato il prototipo di cancro occupazionale da esposizione diretta e prolungata a fibre di amianto: il mesotelioma.²⁶

2. Epidemiologia

Come detto, il cancro è quasi universalmente considerato una sorta di incidente genetico, frutto di mutazioni in larga misura stocastiche, selezionate positivamente perché vantaggiose al clone cellulare che le possiede. Questa rappresentazione, eminentemente 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), ma anche 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).²⁷

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

Un'epidemia di cancro?

Che si concordi o meno sull'utilizzo di un concetto allarmante come quello di "epidemia di cancro",²⁸ alcuni dati sono innegabili:

- attualmente in Occidente, si ammala di cancro 1 persona su 2-2,5;
- nel mondo il numero dei decessi per cancro è stimato tra i 6 e gli 8 milioni;
- soprattutto, la mortalità per neoplasie è più che raddoppiata negli ultimi 70 anni.

Non è corretto parlare di crescita esponenziale, ma certamente gli incrementi sono preoccupanti, specie per alcune localizzazioni e tipologie tumorali. I dati statunitensi relativi agli anni '75-'90 sono a questo proposito emblematici: carcinoma della prostata (+65%), del polmone nella donna (+65%), della mammella (+30%), del testicolo (+35%), del rene (+25-40%), del fegato (+25-33%), dei melanomi (+40-65%) e dei linfomi non-Hodgkin (+35 nelle donne, +60% negli uomini).²⁹⁻³¹

E' riconosciuto il fatto che il *trend* di incremento di molti tumori riguarda ormai anche il cosiddetto Terzo mondo. 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 la vera causa di questo repentino aumento sia nel paradossale peggioramento delle condizioni di vita della popolazione più indigente (conseguenti alle situazioni di "sviluppo selvaggio") sia nell'incremento dell'inquinamento dell'atmosfera 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 in grado di tutelare lavoratori e popolazioni inconsapevoli dei rischi.³²⁻³⁶

I grandi studi epidemiologici eseguiti a partire dai primi anni '70 su popolazioni migranti hanno dimostrato che ambiente e stili di vita influenzano in modo sostanziale la cancerogenesi e quindi l'incidenza delle diverse tipologie e localizzazioni neoplastiche e hanno notevolmente contribuito a distinguere e valutare il ruolo dei determinanti genetici da quello dei fattori ambientali. Tra questi studi, hanno avuto risonanza notevole quelli sui giapponesi migrati nelle isole Hawaii nei primi decenni dello scorso secolo,³⁷⁻⁴⁰ in ragione delle dimensioni significative del campione, dell'accuratezza e affidabilità nella raccolta dei dati e, a posteriori, della significatività dei risultati.⁴¹ Di particolare interesse è il fatto che, dopo un'attenta disamina dei dati emerse che almeno per alcune neoplasie (per esempio il carcinoma della mammella) 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: un'ulteriore dimostrazione dell'impatto preponderante del mutato ambiente nelle primissime fasi della vita.⁴²

Sedi neoplastiche

E' anche importante notare che i tessuti più colpiti dal cancro (e dalle forme in maggior incremento, almeno tra gli adulti) sono quelli direttamente esposti ad agenti pro cancerogeni ambientali e/o a molecole ormonosimili o endocrino-mimetiche. Questo è un dato particolarmente significativo, visto che:

- gli ormoni sono i principali segnali molecolari che regolano, specie negli organismi in via di sviluppo, i programmi di differenziazione/proliferazione cellulare (quelli più comunemente alterati in tutte le neoplasie);
- ormai 1 uomo su 3 è affetto da carcinoma prostatico e 1 donna su 7 (tra l'altro in età sempre più giovane) da carcinoma mammario;⁴³
- è praticamente impossibile stabilire mediante studi epidemiologici il nesso tra l'incremento di queste neoplasie e la diffusione sempre più ubiquitaria di decine 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)⁴⁴ di organi e tessuti, rendendoli, tra l'altro, più sensibili all'azione promotrice di molecole simili o differenti.⁴⁵⁻⁴⁷

Il cancro nei bambini

Il dato più preoccupante riguarda indubbiamente i bambini. A questo proposito va ricordato che, a fronte del fatto che in genere si affermi che i tumori infantili sono una patologia rara, oggi:

- in termini assoluti, si ammala di cancro 1 su 5-600 bambini e, solo negli Stati Uniti,⁴⁸ 12.000 bambini ogni anno;
- nonostante i significativi miglioramenti prognostici degli ultimi decenni il cancro rappresenta la prima causa di morte per malattia in età pediatrica;⁴⁹
- anche in questa fascia d'età, negli ultimi decenni, si assiste in tutto il mondo a un significativo incremento della patologia tumorale. Il recente *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* documenta chiaramente questo *trend* per il periodo 1992-2004.^{50,51}

E' importante sottolineare che nei bambini non è ovviamente possibile parlare di un accumulo nel tempo di lesioni ossidative e/o di un progressivo indebolimento dei meccanismi di riparazione del DNA e/o di trasformazioni para-fisiologiche (per esempio ipometilazione diffusa e instabilità epigenomica) legate all'invecchiamento (*ageing*) dei tessuti,^{52,53} cioè dei meccanismi di base che determinerebbero, secondo il modello corrente, la necessaria, faticosa sequenza di mutazioni a carico del DNA in grado di "iniziare" il processo di cancerogenesi.^{54,55} Un altro dato significativo consiste nel fatto che le neoplasie tipiche nel bambino non sono le

stesse che nell'adulto: mentre in quest'ultimo prevalgono di gran lunga i tumori a partenza dagli epiteli (carcinomi), nei bambini sono assai più frequenti leucemie e linfomi (45% circa), tumori del sistema nervoso centrale (22%), tumori di origine connettivale (sarcomi 15%) ed embrionaria (neuroblastomi 8%). Insomma, il cancro infantile è una patologia almeno in parte diversa dal cancro dell'adulto/anziano.

Se i dati degli Stati Uniti sono preoccupanti, in Europa e soprattutto in Italia la situazione non è migliore, come risulta chiaramente dal recente progetto ACCIS (*Automated Childhood Cancer Information System*), un ampio monitoraggio condotto dalla IARC su 63 registri oncologici di 19 Paesi europei, per un totale di oltre 130 mila tumori di tutti i tipi (113.000 in età pediatrica e 18.000 in età adolescenziale). Un primo *report* del progetto (2004) ha rilevato un incremento annuo dell'1-1,5 % per tutte le neoplasie (con aumenti più marcati per alcuni linfomi, sarcomi dei tessuti molli, tumori delle cellule germinali e del sistema nervoso).⁵⁶

Queste cifre, in un primo tempo accolte con qualche perplessità dalla comunità scientifica internazionale, sono state pienamente confermate dalla successiva revisione (la più completa a tutt'oggi) dello stesso studio, che costituisce il più ampio database europeo sul cancro. Pubblicato 2 anni dopo, in un numero monografico dall'*European Journal of Cancer*, comprende 18 articoli con l'analisi dettagliata dei dati di incidenza, di prevalenza e di sopravvivenza delle principali neoplasie infantili e adolescenziali. Anche se non è possibile approfondire in questa sede l'argomento, può essere sufficiente sottolineare che in 20 anni (tra il 1978 e il 1997) si è assistito, in Europa, a un incremento medio dell'1,1% annuo delle neoplasie a insorgenza in età pediatrica (il 2% annuo circa nel primo anno di vita e l'1,3% in età adolescenziale).^{57,58}

I dati dello studio non vanno sottovalutati per una serie di ragioni:

- le notevoli dimensioni del campione (si è trattato di un grande studio multicentrico, finanziato dalla Comunità Europea, con la partecipazione dei migliori registri tumori europei di popolazione);
- il tempo di osservazione sufficientemente protratto (20 anni);
- l'aumento significativo (>1%) di tutte le patologie tumorali nel loro insieme;
- l'incremento massimo nel primo anno di età, che depone per un'origine transplacentare (da esposizione materno-fetale ad agenti pro cancerogeni) o addirittura transgenerazionale (epigenetica/gametica);
- il concomitante incremento di tutte le patologie cronico-degenerative e/o infiammatorie endocrino-metaboliche (obesità, diabete di tipo 2), immunomediata (allergie, malattie autoimmuni), del neurosviluppo e neuro-degenerative (autismo, ADHD, malattia di Alzheimer) per le quali è stato ipotizzato il ruolo patogenetico dei meccanismi di disregolazione epigenetica precoce (*fetal programming*) a carico di vari organi e tessuti.⁵⁹

Le informazioni degli scorsi anni riguardanti i bambini italiani sono ancora più preoccupanti. I dati del Rapporto AIRTUM 2008 sui tumori infantili hanno infatti mostrato che i dati di incidenza e gli andamenti temporali in Italia sono peggiori che negli altri Paesi europei e negli Stati Uniti.

La sintesi finale del Rapporto dichiara: "Il tasso di incidenza per tutti i tumori pediatrici in Italia (175,4 casi per milione/anno nel bambino, 270,3 casi nell'adolescente) è più alto di quello rilevato negli anni '90 negli Stati Uniti (158) e in Europa (140)... in Germania (141), in Francia (138)... Tra il 1988 e il 2002 si è osservato un aumento della frequenza (per tutti i tumori) del 2% annuo passando da 146,9 casi nel periodo 1988-1992 a 176,0 casi nel periodo 1998-2002. L'incremento più consistente riguarda i bambini al di sotto di un anno di età (+3,2%), seguiti da quelli di età compresa tra i 10 e i 14 anni (+2,4%). Tutti e tre i tumori più frequenti nei bambini sono in aumento: le leucemie (+1,6% annuo), i tumori del sistema nervoso centrale (+2,0% annuo) e soprattutto i linfomi (+4,6% anno)."⁶⁰

Questi dati pongono il problema di una possibile, recente sottovalutazione delle cause ambientali del cancro. Se infatti si continua a ipotizzare che questa condizione sia il prodotto di mutazioni stocastiche che si accumulano lentamente nel tempo, non è facile spiegare il 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 e neppure l'aumento di incidenza tra giovani e bambini.

Peraltro, i dati AIRTUM dell'ultimo biennio evidenziano in alcune aree del territorio nazionale un rallentamento dei *trend* di crescita,⁶¹ al momento non interpretabile come rallentamento effettivo o come normale fluttuazione. Resta il fatto che l'incremento riguarda tutte le macroaree europee considerate (Nord, Sud, Est, Ovest e Gran Bretagna e Irlanda) e lo scarto tra i dati di incidenza italiani e quelli degli altri Paesi europei (pari a circa 30 casi/milione tra Italia e Germania o Francia) permane significativo. Inoltre, un incremento costante per oltre 20 anni non può essere contrapposto al declino di un periodo di tempo per ora troppo breve.

3. Il peso dell'inquinamento ambientale

Il carico chimico corporeo e il bioaccumulo delle sostanze tossiche

L'incremento costante e progressivo dei tumori in tutto il mondo è andato di pari passo con la diffusione nell'ambiente di sostanze chimiche artificiali e di sottoprodotti tossici dei moderni processi produttivi: è stato calcolato che a una crescita del 5% della produzione industriale corrisponderebbe un aumento di circa 10.000 volte di queste molecole nell'ambiente.

Gli autori anglosassoni parlano di carico chimico corporeo (*Chemical Body Burden*), in relazione alla grande quantità di molecole tossiche presenti ormai ovunque e, in particolare, nel latte e nel sangue materno e placentare e, di conseguenza, nel sangue del cordone ombelicale e nei tessuti embrio-fetali.^{63,64}

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, per esempio, in 10-15 anni – ed è stato dimostrato che l'esposizione precoce a queste sostanze aumenta notevolmente il rischio di sviluppare il cancro della mammella in età adulta.⁶⁵ Inoltre parecchie sostanze si bioaccumulano negli organismi e biomagnificano nelle catene alimentari: un fattore chiave in tal senso consiste nella loro lipofilia, che ne permette l'accumulo nel tessuto adiposo e il lentissimo rilascio in circolo e nei tessuti. Questo meccanismo è documentato per una serie di cancerogeni e pro cancerogeni, come diossine,⁶⁶ idrocarburi poliaromatici,⁶⁷ pesticidi organo-clorurati,⁶⁸ policlorobifenili (PCB), policlorodibenzo-p-diossine e cloro-dibenzofurani,⁶⁹ ritardanti di fiamma polibromurati e ftalati.^{70,71} La dimostrazione di un simile meccanismo rappresenta un argomento importante a favore della tesi che individua il principale problema nella cancerogenesi nell'esposizione quotidiana a quantità infinitesimali di molecole pro cancerogene e/o potenzialmente cancerogene.^{72,73}

Oltre alle migliaia di molecole di sintesi prodotte intenzionalmente, un gran numero di xenobiotici è il prodotto accidentale dei moderni processi produttivi e, in particolare, dei massivi processi di combustione ubiquitari nel 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 (per esempio latte e prodotti caseari inquinati da diossine) rappresenta la vera causa della diffusione capillare di migliaia di agenti biotossici in tutta la biosfera e nelle catene alimentari.

Una simile situazione limita notevolmente il valore degli studi epidemiologici "tradizionali", in larga parte basati sul confronto tra popolazioni esposte e non esposte. Infatti, dal momento che l'esposizione alle sostanze tossiche e mutagene (specie attraverso le catene alimentari) tende a diventare ubiquitaria, forse soltanto un assiduo monitoraggio del *carico chimico corporeo* potrebbe fornire un quadro sufficientemente attendibile della reale esposizione della popolazione.

Va inoltre considerato che oltre la metà della popolazione umana vive oggi (per la prima volta dall'inizio della sua storia) in centri urbani, la cui atmosfera è carica di sostanze potenzialmente genotossiche e cancerogene e di gas irritanti (ozono e ossidi di azoto e zolfo) che ne favoriscono l'azione pro cancerogena. Per esempio, è noto da tempo che la concentrazione di benzo(a)pirene nelle aree urbane e industrializzate (fino a 100-300 ng/m³) è superiore di vari ordini di grandezza rispetto a quella tipica delle aree rurali e montane (circa 0,04 ng/m³) e numerose ricerche hanno dimostrato che le alterazioni genomiche (formazione di addotti, amplificazione di proto-oncogeni, aberrazioni cromosomiche, ipometilazione del DNA, mobilitazione di sequenze mobili, instabilità genetica)⁷⁴⁻⁷⁶ sono molto più frequenti in aeree particolarmente inquinate. Inoltre alcuni recenti studi epidemiologici hanno 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.^{77,78}

In sintesi le ragioni di preoccupazione sono fondate e richiedono uno sforzo maggiore per individuare le probabili cause. Tale ricerca è resa particolarmente difficile proprio dagli attuali modelli cancerogenetici sulla base dei quali epidemiologi ed oncoematologi hanno affermato che solo il 5-10 % dei tumori pediatrici ha una chiara origine genetica familiare, meno del 5% ha una correlazione certa con esposizioni ambientali (infezioni, agenti chimici o fisici)^{79,80} e il 90% circa ha causa ignota e ipotizzato che una certa percentuale di questi casi potrà essere spiegata in futuro dall'interazione tra il particolare corredo genetico del singolo soggetto e specifici fattori ambientali.

Origine embrio-fetale del cancro

E' possibile a questo punto ipotizzare che anche il cancro, al pari di tante altre malattie cronico-degenerative e/o infiammatorie, tutte in grande aumento nel mondo intero, sia una malattia essenzialmente e primariamente epigenetica a insorgenza precoce (periodo embrio-fetale) da alterata programmazione di organi e tessuti dovuta a esposizione precoce agli agenti inquinanti e/o ad altre situazioni stressogene.⁵⁹

Esposizione e trasmissione transplacentare e transgenerazionale

Un ulteriore carattere distintivo delle neoplasie infantili (oltre a quelli ricordati [prima](#)) consiste nel fatto che in una discreta percentuale dei casi, in particolare quelli a insorgenza nel primo anno di età (la fascia d'età che ha registrato il maggior incremento) hanno origine in genere prenatale, verosimilmente come conseguenza di un'esposizione transplacentare ad agenti fisici (raggi X) o biologici (virus) o chimici (xenobiotici) oppure addirittura di un'esposizione transgenerazionale (da modifiche epigenetiche o genetiche a carico dei gameti, trasmissibili da una generazione all'altra). Il che impone di prendere in seria considerazione l'ipotesi di una possibile amplificazione appunto transgenerazionale del problema.

Traslocazioni pre-leucemiche in cordone ombelicale e sangue fetale

Oggi sappiamo che traslocazioni e cloni pre-leucemici si formano nel feto con una frequenza molto maggiore rispetto all'incidenza delle leucemie: i comuni geni di fusione leucemici, TEL-AML1 t(12;21)(p12;q22) o AML1-ETO t(8;21)(q22;q22), sono presenti nel sangue cordonale con una frequenza 100 volte maggiore del rischio di leucemia corrispondente.⁸¹ Questo dato viene in genere interpretato come la dimostrazione che le traslocazioni non sono di per sé sufficienti a determinare l'insorgenza di una leucemia e che sono necessari eventi genetici complementari successivi, in epoca post natale.⁸² Una teoria altrettanto interessante ipotizza che la traslocazione rappresenti una modifica genomica attiva, potenzialmente positiva, adattativa, reattiva a esposizioni tossiche *in utero*: questo spiegherebbe perché in meno dell'1% dei bambini in cui si è verificata una traslocazione si sviluppi una leucemia.

Esposizione materna e leucemie infantili

In questo contesto acquistano notevole rilievo i dati provenienti da alcuni studi epidemiologici che, dopo aver passato in rassegna i luoghi di residenza dei bambini morti di cancro in Gran Bretagna tra il 1955 e il 1980, hanno documentato come il rischio aumenti in modo significativo non solo e non tanto per i bambini nati e cresciuti vicino a strade trafficate, pompe di benzina, stazioni di autobus e impianti industriali, quanto e soprattutto per i figli di donne residenti in tali aree durante la gravidanza.⁸³

E' innegabile che sia i dati complessivi del progetto ACCIS, sia gli studi citati evidenziano un nesso tra inquinamento atmosferico e cancro (individuandolo in circa un quarto delle neoplasie infantili)⁷⁷ e contribuiscono notevolmente alla tesi, del resto formulata già alcuni decenni fa,^{84,85} di una possibile origine transplacentare e/o trans-generazionale di alcune forme di cancro.

4. Conclusioni

Il cancro può essere dunque visto:

- come un "incidente genetico" da mutazioni stocastiche del DNA a carico di geni fondamentali (oncogeni, oncosoppressori) in cellule somatiche di vari tessuti (SMT);
- come patologia di tessuto/organo dovuta a modifiche epigenetiche e/o genetiche indotte nelle cellule staminali da una esposizione protratta ad agenti inquinanti destabilizzanti.

Anche la teoria di una probabile origine del cancro dalle cellule staminali in dotazione ai vari tessuti fin dall'epoca fetale e per tutta la vita, dapprima teorizzata,^{7,86,87} poi confermata praticamente in tutte le principali localizzazioni neoplastiche⁸⁸⁻⁹⁸ potrebbe ben collegarsi con l'ipotesi di un'origine embrio-fetale ed epigenetica (programmatica) del cancro. Nel senso che almeno una parte delle cellule staminali tessutali potrebbe essere stata epigeneticamente marcata/programmata *in utero* in risposta a particolari situazioni nutrizionali (carenziali o comunque poco idonee a un corretto sviluppo fetale) o a esposizioni a molecole potenzialmente tossiche e "sensibilizzata" nei confronti della sostanza pro cancerogena che potrebbe poi fungere da agente promotore in caso di successiva esposizione.^{45,99} A favore della teoria dell'origine embrio-fetale di alcune forme di cancro, che in pratica "anticiperebbe" la fase di iniziazione tumorale al periodo embrio-fetale, stanno:

- il marcato incremento di frequenza delle neoplasie insorte nel primo anno di vita;
- la somiglianza tra le cellule leucemiche e le cellule di altri tumori infantili (Wilms, neuroblastoma) e le cellule embrio-fetali;¹⁰⁰
- la frequente associazione tra patologie malformative e neoplastiche;^{101,102}
- il sempre più frequente riscontro alla diagnosi prenatale di patologie neoplastiche¹⁰³⁻¹⁰⁵ e, in particolare, la dimostrazione di traslocazioni e fusioni geniche pre-leucemiche in neonati sani,¹⁰⁶ destinati con variabile frequenza a sviluppare forme leucemiche;^{82,107}
- la frequente origine "clonale" di forme leucemiche identiche (anche sul piano molecolare) in gemelli monozigoti,¹⁰⁸ in genere interpretata come conseguenza di una "metastatizzazione interfetale" (teorizzata negli anni '70)¹⁰⁹ e recentemente confermata – almeno a parere di alcuni ricercatori – anche sul piano molecolare, mediante la dimostrazione di identici *breakpoint* nelle specifiche traslocazioni delle singole coppie di gemelli, sia nelle leucemie infantili precoci, coinvolgenti il gene MLL,^{110,111} sia nelle forme leucemiche dell'infanzia caratterizzate dalla traslocazione t(12-21), con espressione del gene di fusione TEL-AML1.^{112,113}

5. Prospettive

Verso un modello di cancerogenesi epigenetica

Quanto detto rappresenta uno stimolo ulteriore alla messa a punto di nuovi modelli cancerogenetici, che propongono per un'origine sempre più precoce del processo neoplastico, riconoscendo in esso la conseguenza di un processo di sviluppo imperfetto: cioè di un difetto di programmazione epigenetica dei tessuti che avverrebbe in età embrionale o fetale^{64,114,115} e le cui conseguenze si rivelerebbero dopo anni.

Senza approfondire il tema complesso dei possibili meccanismi molecolari implicati nei processi di cancerogenesi, è comunque interessante sottolineare che alcune modifiche epigenetiche a carico delle cellule coinvolte nella trasformazione neoplastica (come la ipometilazione della sequenza del DNA con attivazione delle sequenze mobili e la ipermetilazione delle sequenze *promoter* dei geni oncosoppressori) sono eventi in genere precoci in grado di dare avvio al processo neoplastico. E' anche possibile affermare che la gran parte delle migliaia di mutazioni stocastiche che si vanno accumulando nel genoma neoplastico sembrano essere il prodotto (estremamente variabile) di una instabilità genomica progressiva, piuttosto che la causa prima del cancro. Già da questi pochi accenni sui meccanismi epigenetici documentati dalla biologia molecolare nell'ultimo decennio emerge l'esigenza e la concreta possibilità di definire un nuovo modello cancerogenetico, nel quale l'ambiente non si limiti a svolgere, come nel paradigma oggi dominante (neodarwiniano) un ruolo "essenzialmente selettivo" nei confronti di cellule e popolazioni cellulari che abbiano casualmente accumulato mutazioni vantaggiose, ma sia in grado di indurre e modulare le risposte e la trasformazione progressiva del genoma e quindi del fenotipo neoplastico.¹¹⁶

Su tali basi il processo neoplastico si verrebbe a configurare come la fase finale di un processo evolutivo (reattivo/adattativo) distorto, all'origine del quale ci sarebbero alterazioni dell'assetto epigenetico a carico delle cellule staminali del tessuto colpito^{117,118} e/o delle cellule embrio-fetali in via di differenziazione durante l'ontogenesi.^{114,119} Un processo "disreattivo" direttamente o indirettamente causato (al pari di molte altre malattie cronico-degenerative e infiammatorie) dall'inquinamento e/o più in generale da una troppo rapida trasformazione dell'ambiente in cui viviamo, degli stili di vita e della dieta.

Cancerogenesi epigenetica e prevenzione primaria

La conoscenza dei meccanismi epigenetici, cioè delle modifiche potenzialmente adattative messe in atto dal genoma delle nostre cellule in risposta alle sollecitazioni ambientali, potrebbe non solo aiutarci a meglio comprendere i meccanismi patogenetici alla base del cancro e di molte altre malattie croniche, ma anche a ridurre l'esposizione, in particolare dei soggetti in via di sviluppo, ai molti possibili fattori stressogeni e quindi epimutageni e a individuare e attuare una strategia di vera prevenzione primaria.¹²⁰

Bibliografia

1. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 2004;10:789-99.
2. Savage JR. A brief survey of aberration origin theories. Mutat Res 1998;404:139-47.

3. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009;458:719-24.
4. Pleasance ED, Cheetham RK, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2010; 463:191-6.
5. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability, an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:220-8.
6. Sen S. Aneuploidy and cancer. *Curr Opin Oncol* 2000;12:82-8.
7. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-8.
8. Nordling CO. A new theory on the cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer* 1953;7:68-72.
9. Loeb LA. Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. *Cancer Res* 1991;51:3075-9.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
12. Bertram JS. The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med* 2000;21:167-223.
13. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008;358:502-11.
14. Kinzler KW, Vogelstein B. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997;386:761-3.
15. Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *cancerogenesis* 2003;24:1-6.
16. Wodarz D. Somatic evolution of cancer cells. *Semin Cancer Biol* 2005;15:436-50.
17. Vineis P, Berwick M. The population dynamics of cancer: a Darwinian perspective. *Int J Epidemiol* 2006;35:1151-9.
18. De Pinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248-54.
19. Balducci L, Ershler WB. Cancer and ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer* 2005;5:655-62.
20. Gorbunova V, Seluanov A, et al. Changes in DNA repair during aging. *Nucleic Acids Res* 2007;35:7466-74.
21. Das K, Wu R. A statistical model for the identification of genes governing the incidence of cancer with age. *Theor Biol Med Model* 2008;5:7.
22. Pott P. Cancer scroti. In: *Chirurgical observations relative to the cataract, the polypus of the nose, the cancer of the scrotum, the different kinds of ruptures, and the modification of the toes and feet*. London: Hawes, Clarke, Collins, 1775: p. 63-8.
23. Tomatis L. Evoluzione della ricerca etiologica dei tumori. *Epidemiol Prev* 1995;19:229-34.
24. Peller S. Cancer in man. New York: International Universities Press, 1952: p. 108.
25. Hill G, Millar W, Connelly J. The great debate 1: Smoking, lung cancer, and cancer epidemiology. *Can Bull Med Hist* 2003;20:367-86.
26. Toyokuni S. Mechanisms of asbestos-induced carcinogenesis. *Nagoya J Med Sci* 2009;71:1-10.
27. Tomatis L, Melnick RL, et al. Alleged 'misconceptions' distort perceptions of environmental cancer risks. *FASEB J* 2001;15:195-203.
28. Coggon D, Inskip H. Is there an epidemic of cancer? *BMJ*. (1994) 12;308(6930):705-8
29. Howe HL, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42.
30. Edwards BK, Howe HL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002;94:2766-92.
31. Edwards BK, Noone AM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1290-314.
32. Armstrong RW, Imrey PB, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Malaysian Chinese: occupational exposures to particles, formaldehyde and heat. *Int J Epidemiol* 2000;29:991-8.
33. Smith KR. Inaugural article: national burden of disease in India from indoor air pollution. *PNAS* 2000;97:13286-93.
34. Briggs D. Environmental pollution and the global burden of disease. *Br Med Bull* 2003;68:1-24.
35. Cohen AJ, Ross Anderson H, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 2005;68:1301-7.
36. Vineis P, Xun W. The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries. *Ann Oncol* 2009;20:205-12.
37. Haenszel W, Kurihara M, et al. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972;49:969-88.
38. Haenszel W, Berg J et al. Large-bowel cancer in Hawaiian Japanese. *J Natl Cancer Inst* 1973;51:1765-79.
39. Hirohata T, Nomura AM, et al. An epidemiologic study on the association between diet and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:595-600.
40. Stemmermann GN, Nomura AM, et al. Cancer incidence in Hawaiian Japanese: migrants from Okinawa compared with those from other prefectures. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:1366-70.
41. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004;4:519-27.
42. Hernandez BY. Highlights of recent cancer incidence data in Hawaii. *Hawaii Med J* 2003;62:17-8.
43. Risbridger GP, Davis ID, et al. Breast and prostate cancer: more similar than different. *Nat Rev Cancer* 2010;10:205-12.
44. Hilakivi-Clarke L, de Assis S. Fetal origins of breast cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:340-8.
45. Cook JD, Davis BJ, et al. Interaction between genetic susceptibility and early-life environmental exposure determines tumor-suppressor-gene penetrance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8644-9
46. Hilakivi-Clarke L. Nutritional modulation of terminal end buds: its relevance to breast cancer prevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:465-74
47. Warri A, Saarela NM, et al. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008;98:1485-93.
48. Bleyer A, O'Leary M, et al (eds). *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15-29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. NIH pub. n. 06-5767. Bethesda, National Cancer Institute, 2006.
49. Jemal A, Siegel R, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
50. Schmidt CW. Childhood cancer: A growing problem. *Environ Health Perspect* 1998;106:A18-23
51. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer* 2008;112:416-32.
52. Bandyopadhyay D, Medrano EE. The emerging role of epigenetics in cellular and organismal aging. *Exp Gerontol*

- 2003;38:1299-307.
53. Fraga MA, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet* 2007;23:413-8.
 54. Vogelstein B, Fearon ER, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
 55. Boland CR, Ricciardiello L. How many mutations does it take to make a tumor? *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14675-7.
 56. Steliarova-Foucher E, Stiller C, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004;364:2097-105.
 57. Steliarova-Foucher E, Coebergh JW, et al. Cancer in children and adolescents in Europe. *Eur J Cancer* 2006;42:1913-2190.
 58. Steliarova-Foucher E, Kaatsch P, et al. Quality, comparability and methods of analysis of data on childhood cancer in Europe (1978-1997): report from the ACCIS project. *Eur J Cancer* 2006;42:1915-51.
 59. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004;56:311-17.
 60. Rapporto AIRTUM 2008. Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. *Epidemiologia & Prevenzione* 2008;32(Suppl 2):1-112.
 61. Crocetti E, Buzzoni C. Tumori infantili: dopo il picco del Duemila l'incidenza sembra stabilizzarsi. *Epidemiologia & Prevenzione* 2010;34:4.
 62. Tolone G. *Oncologia Generale*. Palermo, Medical Books, 1999: p. 317.
 63. Environmental Working Group (EWG). *Body Burden: the pollution in people*. Washington, DC, 2003. <http://www.ewg.org/reports/bodyburden/>
 64. Walker JB, Seddon L, et al. Organochlorine levels in maternal and umbilical cord blood plasma in Arctic Canada. *The Science of the Total Environment* 2003;302:27-52.
 65. Cohn BA, Wolff MS, et al. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. *Environ Health Perspect* 2007;115:1406-14.
 66. Irigaray Ph, Mejean L, Laurent F. Behaviour of dioxin in pig adipocytes. *Food Chem Toxicol* 2005;43:457-60.
 67. Irigaray P, Ogier V, et al. Benzo[a]pyrene impairs beta-adrenergic stimulation of adipose tissue lipolysis and causes weight gain in mice. A novel molecular mechanism of toxicity for a common food pollutant. *FEBS J* 2006;273:1362-72.
 68. Ohmiya Y, Nakai K. Effect of starvation on excretion distribution and metabolism of DDT in mice. *Tobuku J Exp Med* 1977;122:143-53.
 69. Payne J, Scholze M, Kortenkamp A. Mixtures of four organochlorines enhance human breast cancer cell proliferation. *Environ Health Perspect* 2001;109:391-7.
 70. Mes J, Coffin DE, Campbell DS. Di-n-butyl- and di-2-ethylhexyl phthalate in human adipose tissue. *Bull Environ Contam Toxicol* 1974;12:721-5.
 71. Mullerova D, Kopecky J. White adipose tissue: storage and effector site for environmental pollutants. *Physiol Res* 2007;56:375-81.
 72. Kaltreider RC, Davis AM, et al. Arsenic alters the function of the glucocorticoid receptor as a transcription factor. *Environ Health Perspect* 2001;109:245-51.
 73. Irigaray Ph, Belpomme D. Basic properties and molecular mechanisms of exogenous chemical carcinogens cancerogenesis 2010;31:135-48.
 74. Veglia F, Loft S, et al; Genair-EPIC Investigators. DNA adducts and cancer risk in prospective studies: a pooled analysis and a meta-analysis cancerogenesis 2008;29:932-6.
 75. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:243-51.
 76. Hou L, Wang H, et al. Blood leukocyte DNA hypomethylation and gastric cancer risk in a high-risk Polish population. *Int J Cancer* 2010;127:1866-74.
 77. Knox EG. Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:101-5.
 78. Knox EG. Oil combustion and childhood cancers. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:755-60.
 79. UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study: objectives, materials and methods. *Br J Cancer* 2000;82:1073-102.
 80. McNally RIQ, Eden TOB, et al. Is there a common aetiology for certain childhood malignancies? Results of cross-space-time clustering analyses. *Eur J Cancer* 2005;41:2911-6.
 81. Mori H, Colman SM, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:8242-7.
 82. Greaves M. In utero origin of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005;81:123-9.
 83. Knox EG. Roads, railways, and childhood cancers. *J Epidemiol Commun Health* 2006;60:136-41.
 84. Tomatis L. Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Natl Cancer Inst Monogr* 1979;51:159-84.
 85. Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration cancerogenesis. *IARC Sci Publ.* (1989) 96:1-15.
 86. Till JE. Stem cells in differentiation and neoplasia. *J Cell Physiol* 1982;1:3-11.
 87. Kondo S. cancerogenesis in relation to the stem cell mutation hypothesis. *Differentiation* 1983;24:1-8.
 88. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine* 1997;3:730-7.
 89. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea. A paradigm shift. *Cancer Res* 2006;66:1883-90.
 90. Lawson JC, Blatch GL, Edkins AL. Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Cancer Res Treat* 2009;8:241-54.
 91. Quante M, Wang TC. Stem cells in gastroenterology and hepatology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:724-37.
 92. Fong MY, Kakar SS. The role of cancer stem cells the side population in epithelial ovarian cancer. *Histol Histopathol* 2010;25:113-20.
 93. Marquardt JU, Thorgerirsson SS. Stem cells in hepatocancerogenesis, evidence from genomic data. *Semin Liver Dis* 2010;30:26-34.
 94. Yeung TM, Ghandhi SC, et al. Cancer stem cells from colorectal cancer derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*

- 2010;107:3722-7.
95. Luo J, Yin X, et al. Stem cells in normal mammary gland and breast cancer. *Am J Med Sci* 2010;339:366-70.
 96. Di Tommaso T, Mazzoleni S, et al. Immunobiological characterization of cancer stem cells isolated from glioblastoma patients. *Clin Cancer Res* 2010;16:800-13.
 97. Gorelik E, Lokshin A, Levina L. Lung cancer stem cells as target for therapy. *Anticanc Ag Med Chem* 2010;10:164-71.
 98. Lawson DA, Zong Y, et al. Basal epithelial stem cells are efficient targets for prostate cancer initiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:2610-5.
 99. Vorderstrasse BA, Fenton SE, et al. A novel effect of dioxin: exposure during pregnancy severely impairs mammary gland differentiation. *Toxicol Sci* 2004;78:248-57.
 100. Spector LG, Hooten AJ, Ross JA. Ontogeny of gene expression: a changing environment for malignancy cancer. *Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:1021-3.
 101. Merks JH, Ozgen HM, et al. Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA* 2008;299:61-9.
 102. Bjorge T, Cnattingius S, et al. Cancer risk in children with birth defects and in their families: a population based cohort study of 5.2 million children from Norway and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:500-6.
 103. Vaddey S, Ramsay M, et al. Prenatal diagnosis of congenital Wilms' tumor (nephroblastoma) presenting as fetal hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:80-3.
 104. Bayoumy M, Wynn T, et al. Prenatal presentation supports the in utero development of congenital leukemia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:148-52.
 105. Hussain N, Curran A, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytoma diagnosed on fetal MRI. *Arch Dis Child* 2006;91:520.
 106. Gale KB, Ford AM, et al. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:13950-4.
 107. Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3:639-49.
 108. Greaves M, Maia AT, et al. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003;102:2321-33.
 109. Clarkson B, Boyse EA. Possible explanation of the high concordance for acute leukaemia in monozygotic twins. *Lancet* 1971;1:699-701.
 110. Ford AM, Ridge SA, et al. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993;363:358-60.
 111. Gill Super HJ, Rothberg PG, et al. Clonal, nonconstitutional rearrangements of the MLL gene in infant twins with acute lymphoblastic leukemia: in utero chromosome rearrangement of 11q23. *Blood* 1994;83:641-4.
 112. Ford AM, Bennett CA, et al. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4584-8.
 113. Wiemels JL, Ford AM, et al. Protracted and variable latency of acute lymphoblastic leukemia after TEL-AML1 gene fusion in utero. *Blood* 1999;94:1057-62.
 114. Soto AM, Vandenberg LN, et al. Does breast cancer start in the womb? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102:125-33.
 115. Burgio E, Migliore L. Towards a systemic paradigm in carcinogenesis: linking epigenetics and genetics. *Mol Biol Rep* 2014; Epub ahead of print.
 116. Hauptmann S, Schmitt WD. Transposable elements. Is there a link between evolution and cancer? *Medical Hypotheses* 2006;66:580-91.
 117. Al Hajj M, Wicha MS, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3983-8.
 118. Sanchez-Garcia I, Vicente-Duenas C, Cobaleda C. The theoretical basis of cancer-stem-cell-based therapeutics of cancer: can it be put into practice? *BioEssays* 2007;29:1269-80.
 119. Soto AM, Sonnenschein C. The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? *BioEssays* 2004;26:1097-107.
 120. Tomatis L. Primary prevention protects public health. *Ann N Y Acad Sci* 2002;982:190-7.

L'esposizione a campi elettromagnetici e la salute della popolazione

Introduzione.....	2
Radiazioni elettromagnetiche: definizione e classificazione.....	2
Effetti sulla salute dei campi magnetici a frequenza estremamente bassa.....	3
Sintesi delle evidenze epidemiologiche.....	3
Quadro normativo.....	5
Conclusioni.....	5
Effetti sulla salute dei campi elettromagnetici a radiofrequenze.....	6
Sintesi delle evidenze epidemiologiche.....	6
Effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti.....	7
Limiti normativi.....	9
La tutela dei bambini: istruzioni per l'uso.....	9
Raccomandazioni per l'utilizzo di impianti alternativi al Wi-Fi.....	10

1. Introduzione

Lo sviluppo tecnologico della società ha comportato, negli ultimi anni, un aumento esponenziale delle sorgenti dei campi elettromagnetici (CEM). Il trasporto dell'energia elettrica e il suo utilizzo attraverso elettrodomestici, computer e macchinari industriali, le trasmissioni radiotelevisive, l'utilizzo di telefoni cellulari e l'uso di internet *wireless* hanno reso ubiquitaria l'esposizione della popolazione a svariate tipologie di campi elettromagnetici.

Parallelamente, se da una parte l'avanzamento tecnologico ha agevolato la vita quotidiana delle persone, dall'altra si è fatta sempre più sentita nella comunità scientifica la preoccupazione circa i possibili effetti dell'esposizione a lungo termine sulla salute umana, soprattutto per quanto riguarda i soggetti più sensibili agli inquinanti ambientali, come i bambini. Negli ultimi decenni sono stati effettuati numerosi studi epidemiologici con esiti contrastanti, ma giudicati sufficientemente attendibili per determinare l'inclusione dei campi magnetici sia a bassa sia alta frequenza nel gruppo dei possibili cancerogeni (2B) da parte dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC).

In anni, recenti inoltre, sia per motivi di carattere economico e culturale sia per l'ampia disponibilità di informazioni, anche la percezione dei cittadini verso le problematiche ambientali è mutata e sempre più spesso la cittadinanza si rivolge alle autorità competenti con apprensione, ad esempio in caso di installazione di nuovi impianti di trasmissione nel centro abitato.

Verosimilmente nel prossimo futuro un'efficace comunicazione del rischio ambientale da parte degli operatori sanitari verterà anche su queste tematiche.

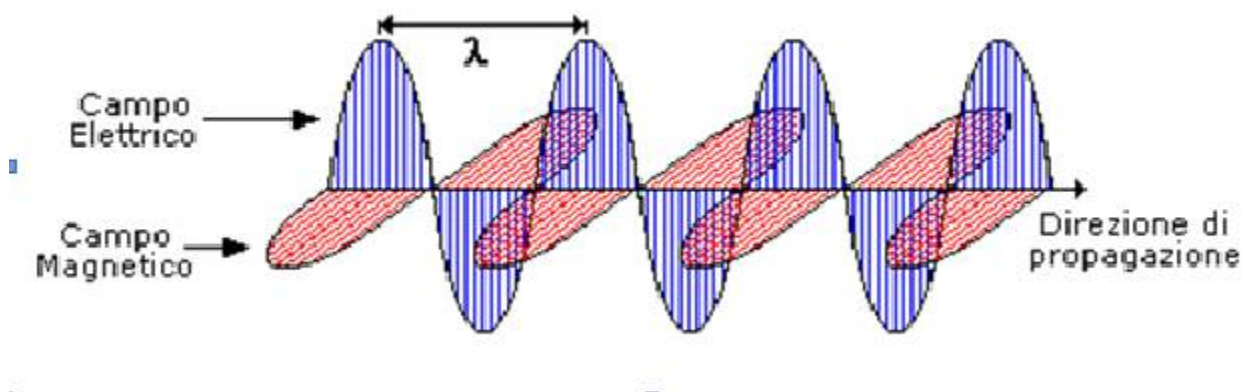
2. Radiazioni elettromagnetiche: definizione e classificazione

Le **onde elettromagnetiche** sono un fenomeno fisico attraverso il quale l'energia elettromagnetica può trasferirsi da un luogo all'altro per propagazione. Le onde elettromagnetiche sono descritte da due grandezze che variano periodicamente nel tempo: il campo elettrico ed il campo magnetico (Figura 1).

Il campo elettrico **E** si definisce come una perturbazione dello spazio prodotta dalla presenza di cariche elettriche, positive o negative, e si misura in Volt/metro. Tali campi vengono schermati dai materiali di comune impiego, quali come legno e metalli.

Il campo magnetico **H** si definisce come una perturbazione dello spazio prodotta dalla presenza di una corrente elettrica, e si misura in Ampere/metro, mentre il vettore induzione magnetica o *densità di flusso magnetico* si misura in tesla (T) (Wb/m^2). Tali campi non sono schermati dai comuni materiali.

Figura 1. Le onde elettromagnetiche



L'insieme di tutte le possibili radiazioni elettromagnetiche definisce il cosiddetto *spettro elettromagnetico* che, per convenzione, è suddiviso in regioni diverse in base alla frequenza (Hertz, Hz, numero di cicli al se-

condo), alla lunghezza d'onda (λ) o all'energia della radiazione. Sulla base di questi parametri, in grado di condizionare le interazioni tra le radiazioni e la materia, si distinguono:

1. **radiazioni ionizzanti (IR)**, cioè onde elettromagnetiche con frequenza superiore a 3×10^{15} Hz e lunghezza d'onda inferiore a 100 nm, che possiedono cioè una tale quantità di energia da essere in grado di ionizzare gli atomi che incontrano. Nei tessuti biologici producono numerosi e ben conosciuti effetti nocivi, incluso il danno al genoma cellulare e l'induzione di neoplasie
2. **radiazioni non ionizzanti (NIR)**, ossia onde elettromagnetiche con frequenza inferiore che non trasportano energia sufficiente a produrre la rottura dei legami chimici e, quindi, a produrre ionizzazione.

Tra queste ultime rivestono particolare interesse per il dibattito in merito ai possibili effetti sulla salute:

- a) le onde connesse alla produzione, al trasporto, alla distribuzione e all'utilizzo dell'energia elettrica; si tratta di onde elettromagnetiche a **frequenza estremamente bassa** (CM-ELF fino a 3 KHz) e in particolare alla frequenza di 50 Hz;
- b) quelle connesse alle emittenti televisive, radiofoniche, della telefonia mobile, ponti radio, microonde e radar, comprese tra le radiazioni ad alta frequenza (tra 100 KHz e 300 GHz).

3. Effetti sulla salute dei campi magnetici a frequenza estremamente bassa

Sintesi delle evidenze epidemiologiche

Campi elettrici e magnetici sono presenti ovunque l'energia elettrica venga generata, trasmessa o distribuita attraverso linee o cavi (linee elettriche a differente grado di tensione – altissima, alta, media, bassa – nelle quali fluisce corrente elettrica alternata alla frequenza di 50 Hz, impianti di produzione dell'energia elettrica, cabine di trasformazione) o venga utilizzata da dispositivi di vario tipo all'interno dell'ambiente lavorativo o domestico (videoterminali, elettrodomestici). I campi magnetici a frequenza estremamente bassa (CM-ELF) sono dunque esclusivamente di origine antropica.

Il numero e la varietà delle fonti di tali campi si sono progressivamente ampliati in relazione al progresso delle tecnologie e all'aumento dell'uso di dispositivi elettrici. Dato che l'elettricità costituisce parte integrante della moderna vita quotidiana, l'esposizione a campi elettrici e magnetici è praticamente ubiquitaria.

Intorno alle linee e alle applicazioni elettriche in uso esistono campi elettrici e magnetici separati e non uniti nei cosiddetti campi elettromagnetici (CEM), caratteristici di frequenze più elevate come quelle degli impianti di trasmissione radiotelevisivi o di telefonia mobile.

Dopo la pubblicazione del lavoro di Wertheimer e Leeper nel 1979, nel quale è stato descritto un aumento del rischio di sviluppare neoplasie nei bambini che vivevano in prossimità di elettrodotti ad alta tensione, la questione dei possibili effetti sulla salute dei CM-ELF è diventata oggetto di numerose e approfondite valutazioni.

Nel 2002 la IARC ha classificato i CM-ELF come possibili cancerogeni per l'uomo (Gruppo 2B) sulla base della limitata evidenza di cancerogenità per quanto riguarda le leucemie infantili. I campi elettrici e magnetici statici ed i campi elettrici ELF sono stati inseriti nel gruppo 3 (non classificabili come cancerogeni).

Gli effetti biologici descritti in letteratura comprendono: effetti genotossici ed epigenetici, effetti sulla concentrazione del calcio e sull'apoptosi, effetti sul sistema immunitario, effetti sulla sintesi della melatonina e sulla formazione di perossidi.

Esposizione residenziale ed effetti nei bambini

La classificazione dei CM-ELF come possibili cancerogeni si è basata in particolare su due metanalisi che avevano evidenziato un'associazione tra esposizione residenziale e leucemie infantili: la prima aveva rilevato un eccesso di rischio di ammalarsi di leucemia infantile (rischio relativo 2) per esposizioni residenziali a CM-ELF uguali o maggiori a $0,4 \mu\text{T}$, la seconda un aumento del rischio per la stessa patologia e per esposizioni superiori a $0,3 \mu\text{T}$ (rischio relativo 1,7). Non è stata considerata coerente, invece, l'associazione tra l'esposizione a CM-ELF e l'insorgenza di altri tipi di tumori, tra cui i tumori encefalici.

Una più recente metanalisi, pubblicata nel 2010, ha preso in considerazione gli studi pubblicati dopo il 2000, per un totale di 10.865 casi e 12.853 controlli (bambini di età 0-15 anni). Anche questo studio conferma so-

stanzialmente le conclusioni di quelli precedenti. Individua anche un gradiente dose-risposta con un aumento del rischio all'aumentare dell'esposizione, che non raggiunge però la significatività statistica (0,3 vs <0,1 μ T, odds ratio: 1,44, limiti di confidenza al 95% da 0,88 a 2,36).

Effetti riproduttivi

Nel 2002 la IARC affermava che "...nel complesso i risultati degli studi sull'uomo non consentono di stabilire alcuna associazione fra esiti riproduttivi avversi ed esposizione a campi elettrici e magnetici ELF. Tali effetti sono stati riportati in pochi studi, in particolare ai livelli di intensità maggiore e in relazione alle durate più elevate". L'indicazione della IARC secondo cui sono state descritte associazioni tra esposizioni di intensità elevata ed esiti riproduttivi avversi è confermata da lavori successivi, come rilevato da Comba et al. nel 2004 nell'ambito dei lavori della *Commissione cancerogenesi ambientale* della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. In questo lavoro viene anche sottolineato che, benché la misura di un'associazione non provi un nesso di causalità, il problema è da affrontare e studiare con attenzione.

Esposizioni residenziali e neoplasie negli adulti

Sempre secondo la IARC "...sebbene si disponga di un discreto numero di studi, i dati affidabili sui tumori negli adulti e l'esposizione residenziale a CM-ELF, compreso l'uso di elettrodomestici, sono scarsi e presentano limitazioni sul piano metodologico. Nessuno degli studi sinora riportati comprende misure prolungate o misure personali. Sebbene vi sia un notevole numero di studi, non è stata stabilita un'associazione riproducibile fra esposizione residenziale e leucemia e tumore cerebrale negli adulti. Per i tumori della mammella e per altre neoplasie, i dati esistenti non sono adeguati per sostenere un'associazione con i campi elettrici o magnetici".

Esposizioni lavorative e neoplasie negli adulti

Negli anni '80 e '90 alcuni studi hanno segnalato un aumento del rischio di cancro nelle categorie di esposizione professionale elevata o intermedia (leucemia, tumori encefalici e tumore della mammella nell'uomo). Tuttavia, secondo la IARC, in questi studi ci sono rilevanti limitazioni metodologiche e carenze nell'attribuzione dell'esposizione che ne condizionano l'affidabilità. Sempre per la IARC non vi sono risultati riproducibili per quanto riguarda la relazione esposizione-risposta, e c'è riproducibilità nell'associazione con specifici sottotipi di leucemia o di tumore dell'encefalo. Le evidenze per altre sedi tumorali non sono risultate adeguate per una valutazione.

C'è da riportare che alcuni studi epidemiologici successivi alla classificazione della IARC hanno evidenziato un'associazione tra esposizione lavorativa e incremento del rischio di sviluppare alcune forme tumorali, quali melanoma, leucemia, tumore dello stomaco e del pancreas, tumore del rene e astrocitoma, mentre altri non hanno rilevato tale associazione. In generale dunque non sembra che ci sia una modifica sostanziale delle conoscenze rispetto alle conclusioni della IARC.

Esposizioni lavorative e malattie neurodegenerative

Una recente revisione della letteratura indica che gli studi esaminati, sia *in vivo* sia *in vitro*, suggeriscono una relazione tra l'esposizione a CM-ELF e la produzione di specie reattive dell'ossigeno, nonché la riduzione delle attività antiossidanti e concludono che non è possibile escludere una relazione con alcune delle principali patologie neurodegenerative come l'Alzheimer, malgrado manchino adeguati studi sperimentali a lungo termine. Per quanto riguarda nello specifico il morbo di Alzheimer, un grosso studio di coorte, una metanalisi e una revisione della letteratura suggeriscono un'associazione con elevate esposizioni occupazionali a CM-ELF.

Le evidenze di un'associazione tra esposizione a ELF e insorgenza di patologie come il morbo di Parkinson e la sclerosi multipla sono deboli. Un rischio maggiore di insorgenza di sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è stato riportato per le occupazioni elettriche.

Esposizioni residenziali e malattie neurodegenerative negli adulti

Un ampio studio condotto nel 2009 sulla popolazione svizzera (coorte esaminata di 4,65 milioni di persone), ha evidenziato un maggior rischio di morte per malattia di Alzheimer tra i soggetti residenti entro 50 metri da linee elettriche di 220-380kV di potenza rispetto a soggetti residenti a maggiore distanza.

E' stata inoltre osservata una relazione dose-risposta tra anni di residenza entro 50 metri dalle linee elettriche e rischio di morte per morbo di Alzheimer. Nello stesso studio non è stata osservata associazione per sclerosi laterale amiotrofica, morbo di Parkinson e sclerosi multipla.

Ipersensibilità a ELF

E' descritta in letteratura la comparsa di numerosi sintomi aspecifici in soggetti adulti, scatenati dalla vicinanza a differenti fonti di CM-ELF. La reale consistenza numerica di questi casi è largamente discussa e varia dallo 0% a oltre il 30%, secondo la fonte e i criteri adottati per la definizione. Alcuni studi sperimentali non sono stati in grado di confermare che il quadro sintomatologico riportato sia riconducibile all'esposizione a CM-ELF.

Quadro normativo

Negli anni '90 la normativa relativa ai campi magnetici a 50 Hz generati da linee elettriche ha riguardato la regolamentazione delle distanze minime tra i conduttori e i fabbricati per la tutela della popolazione dai rischi di scarica elettrica e possibili effetti acuti.

Nel 2001 la legge quadro 36 ha introdotto il principio di precauzione individuando degli obiettivi di qualità. Successivamente il decreto del presidente del consiglio dei ministri (DPCM) 8/7/2003 ha fissato nuovi limiti di esposizione (100 μ T, per la tutela da effetti acuti), attenzione (10 μ T) e qualità (3 μ T), che risultano molto più alti di quelli che gli studi epidemiologici suggerirebbero di adottare a scopo cautelativo.

Lo scopo stesso dell'obiettivo di qualità, così come descritto nella legge 36/2001, sarebbe dovuto essere quello di impedire il peggioramento dei livelli di campo elettromagnetico cui è oggi esposta la popolazione; in realtà di fatto il citato DPCM consente nuove esposizione a valori molto elevati (cui oggi è esposta solo una piccola percentuale di popolazione).

Il principio di precauzione e la sua applicazione nel caso dell'esposizione ai campi magnetici

Il principio di precauzione, nato nell'ambito di tematiche strettamente ambientali (Rio de Janeiro, 1992) ed entrato a far parte del Trattato Costitutivo dell'Unione Europea (articolo 174, paragrafo 2, Maastricht, 1994 del trattato istitutivo dell'Unione Europea), afferma che, in caso di minacce rilevanti o irreversibili alla salute dell'uomo o degli ecosistemi, l'incertezza delle conoscenze scientifiche non deve essere usata come giustificazione per rimandare l'applicazione di misure preventive che invece vanno intraprese con priorità.

Nel caso dell'esposizione a campi magnetici la necessità di adottare un atteggiamento cautelativo è suggerita dalla considerazione che, come è noto, anche un rischio molto piccolo può tradursi in danni molto significativi se l'esposizione riguarda una larga parte della popolazione.

Conclusioni

Da più lavori di letteratura emerge l'ipotesi di un aumento di rischio di sviluppare leucemia infantile per esposizioni residenziali superiori a 0,2-0,4 μ T e, più recentemente, sono stati riportati incrementi di rischio anche per patologie dell'adulto, soprattutto neurodegenerative.

Le conclusioni della commissione scientifica dell'Unione Europea SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks) del 2009 sulle esposizioni alle bassissime frequenze, riportano che "...i pochi nuovi studi epidemiologici e su modelli animali che hanno indagato l'esposizione a ELF e il cancro non modificano la precedente valutazione che i campi magnetici ELF siano un possibile cancerogeno e possano contribuire all'incremento della leucemia infantile. A oggi, studi condotti in vitro non offrono una spiegazione meccanicista di questa scoperta a livello epidemiologico. Nessun nuovo studio supporta una relazione causale tra i campi ELF e la sintomatologia auto-riferita. Nuovi studi epidemiologici indicano un possibile aumento della frequenza di malattia di Alzheimer in relazione all'esposizione a ELF. Sono comunque necessari ulteriori studi epidemiologici e di laboratorio".

Sarebbe importante, come già auspicato da Ahlbom, poter disporre di studi scientifici ben condotti di lungo periodo che valutino le fasce di esposizione più elevate, nelle quali sono stati osservati gli effetti più significativi.

L'applicazione del principio di precauzione, nel frattempo, è una priorità. La comunità scientifica e i medici si dovrebbero fare parte attiva nel richiedere una revisione dei limiti normativi affinché questi siano più caute-

lativi per la salute di tutta la popolazione e, soprattutto, dei bambini. Fino a quando i limiti normativi rimarranno così elevati i medici si dovrebbero esprimere, nell'ambito delle proprie competenze professionali, in modo negativo rispetto a situazioni di esposizione a CM-ELF rischiose per la salute.

Bibliografia

- Ahlbom A, Day N, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000;83:692-8.
- Comba P, Martuzzi M, Zapponi GA. Effetti sull'uomo dei campi magnetici a 50/60 Hz. In: Campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse (ELF). Rischio cancerogeno. Commissione 2Cancerogenesi ambientale2, Lega Italiana Per la Lotta contro i Tumori, 2004.
- Davanipour Z, Sobel E. Long-term exposure to magnetic fields and the risks of Alzheimer's disease and breast cancer: further biological research. *Pathophysiology* 2009;16:149-56.
- Feychting M, Ahlbom A, Kheifets L. EMF and health. *Ann Rev Public Health* 2005;26:165-89.
- Feychting M. Non-cancer EMF effects related to children. *Bioelectromagnetics* 2005;suppl 7:S69-74.
- Floderus B, Törnqvist S, Stenlund C. Incidence of selected cancers in Swedish railway workers, 1961-79. *Cancer Causes Control* 1994;5:189-94.
- Greenland S, Sheppard AR, et al. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. *Childhood Leukemia-EMF Study Group. Epidemiology* 2000;11:624-34.
- Health Protection Agency. Health effects from radiofrequency electromagnetic fields. Report of the independent advisory group on non-ionising radiations, aprile 2012.
- Huss A, Spoerri A, et al. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol* 2009;169:167-75.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 80: Non-ionizing radiation, Part 1. Static and extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields. WHO/IARC Lyon, France, 2002.
- Kheifets L, Ahlbom A, et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2010;103:1128-35.
- Loomis D. P Cancer of breast among men in electrical occupations *Lancet* 1992;339:1482-3.
- Mattsson MO, Simkò M. Is there a relation between extremely low frequency magnetic field exposure, inflammation and neurodegenerative diseases? A review of in vivo and in vitro experimental evidence. *Toxicology* 2012;301:1-12.
- National Institute of Environmental Health Sciences/National Institute of Health (NIEHS/NIH). Health effects from exposure to power-line frequency electric and magnetic fields. NIH publication 99-4493, Research Triangle Park, NC, US, 1999.
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Health effects of exposure to EMF. Brussels, Belgium: Directorate-General for Health and Consumers, European Commission, 2009. https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_022.pdf
- Van Wijngaarden E, Savitz DA, et al. Mortality patterns by occupation in a cohort of electric utility workers. *Am J Ind Med* 2001;40:667-73.
- Wertheimer N, Leeper E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979;109:273-84.
- World Health Organization (WHO). Extremely low frequency fields. *Environ Health Criteria* n. 238. Geneva, 2008.

4. Effetti sulla salute dei campi elettromagnetici a radiofrequenze

Sintesi delle evidenze epidemiologiche

Utilizzare i telefoni mobili (TM) è diventata una consuetudine per una parte importante della popolazione mondiale: la IARC stimava nel 2011 non meno di 5 miliardi di utilizzatori nel mondo. Il fenomeno è dunque dilagante e si ritiene che circa la metà degli utilizzatori sia rappresentata da bambini e giovani adulti

Sempre nel 2011 sono state rilevate nel mondo oltre 1,4 milioni di stazioni radio base (SRB) per la telefonia cellulare, un numero destinato a crescere con l'introduzione degli apparecchi di terza generazione. Si stanno inoltre diffondendo nelle case, negli uffici e nelle aree pubbliche (dagli aeroporti, alle aree urbane, alle scuole) altre tecnologie *wireless* per l'accesso ad internet ad alta velocità (Consiglio d'Europa, 2011).

Indagini recenti indicano che l'Italia è il Paese europeo con la maggior diffusione di telefoni mobili (Agcom, 2012). In termini numerici si stima che tra il 2000 e il 2011 i bambini e i ragazzi tra 11 e 17 anni utilizzatori di cellulari in Italia siano passati dal 55,6% al 92,7% (ISTAT, 2011).

La diffusione a livello planetario dell'uso di telefoni mobili ha sollevato, sia nella popolazione generale sia nel mondo scientifico, preoccupazioni riguardo ai possibili rischi per la salute legati ai campi elettromagnetici ad alta frequenza (CEM-AF) da questi generati, soprattutto in relazione all'insorgenza di tumori cerebrali.

Di seguito verranno brevemente descritte le tipologie di apparecchi più utilizzati, le posizioni della comunità scientifica sull'argomento e le principali raccomandazioni, elaborate da enti e organismi istituzionali, per un corretto utilizzo di tali dispositivi al fine della tutela della salute, in particolare dei bambini e dei ragazzi.

Telefoni mobili

I TM sono ricetrasmittenti a bassa potenza che per permettere la comunicazione si avvalgono di segnali a radiofrequenza.

Nella categoria dei telefoni mobili si distinguono:

- **telefoni cellulari**, dispositivi – dapprima analogici, poi digitali – relativamente semplici, con emissione di RF massima in particolari momenti, a seconda dell'utilizzo: in fase di ricerca stazione (dunque durante la ricerca della/le SRB più vicina/e), all'effettuazione della chiamata, nel corso della conversazione, soprattutto nella fase in cui è l'utente del telefono a parlare. Si sottolinea che i telefoni *cordless* utilizzati per le utenze domestiche utilizzino frequenze e spettri di emissione sovrapponibili a quelli dei telefonini GSM
- **smartphone**, veri e propri computer portatili – *hand-held mobile device* a differenza dei *cellular phones* – che possono essere collegati a internet 24 ore su 24, consentono lo scambio di numerose informazioni (fotografie, video, collegamento a *social network*, applicazioni di vario tipo) e dunque trasmettono e ricevono dati in continuo e non nell'esclusivo contesto delle chiamate vocali.

Per entrambi i tipi di dispositivi l'energia emessa risulta maggiore in contesti rurali e più in generale in zone con scarsa copertura (per esempio i luoghi chiusi). Infatti in questi contesti, dove è minore la densità di SRB, la potenza emessa dal trasmettitore mobile necessaria per inviare il segnale viene incrementata automaticamente dal dispositivo per sopperire alla scarsa copertura di rete (Levis et al, 2011). Tuttavia nelle aree urbane l'esposizione della popolazione a bassi livelli di CEM-RF risulta ubiquitaria per la maggior densità di SRB.

Wi-Fi

Nei sistemi denominati *wireless* la trasmissione dei dati tra utenti e utenti/rete non utilizza cavi tradizionali di connessione ma viene garantita tramite emissione/ricezione di onde elettromagnetiche ad alta frequenza, che vengono emesse da appositi apparati di antenna posti su ciascun terminale.

Le principali sorgenti d'esposizione della popolazione alle RF sono i telefoni mobili e le SRB (in questo contesto non verrà analizzata l'esposizione occupazionale). In entrambi i casi, i livelli di esposizione generalmente si riducono man mano che aumenta la distanza dalla sorgente.

Per quanto concerne i telefoni cellulari, l'esposizione riguarda in particolar modo la parte del corpo più prossima all'antenna dell'apparecchio, quindi il distretto testa-collo nella maggior parte dei casi, oppure le varie parti del corpo più vicine al telefono, nel caso si ricorra all'uso del vivavoce o si usi il telefono per altre attività (applicazioni, sms, eccetera). Per quanto concerne le radiazioni emesse dalle SRB, l'esposizione della popolazione riguarda tutto il corpo ma, normalmente, a livelli d'intensità notevolmente inferiori a quelli raggiunti dai cellulari sebbene per tempi più prolungati.

Effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti

Gli effetti biologici delle radiazioni non ionizzanti dipendono dall'intensità, dalla quantità di energia assorbita dal tessuto o organo irradiato (Specific Adsorption Rate, SAR, quantità di energia che viene assorbita nell'unità di tempo per unità di massa corporea misurato in W/kg), dalla frequenza della radiazione e, inoltre, dalle modalità e dal tempo di esposizione. Tali effetti si suddividono in:

- **effetti termici** che sono dovuti alla conversione di parte dell'energia della radiazione non ionizzante in calore con conseguente innalzamento della temperatura corporea. Si ritiene che l'aumento di temperatura nei tessuti più esposti alle RF da telefoni mobili sia di modesta entità; dunque gli effetti lesivi tenderanno a manifestarsi nei tessuti più sensibili al calore come cristallino e gonadi maschili, soprattutto per esposizioni a frequenze molto elevate e per tempi prolungati (come nelle esposizioni occupazionali)
- **effetti non termici** che, invece, non sono riconducibili all'innalzamento della temperatura. Si ritiene che possano essere indotti dall'esposizione a RF di intensità inferiori rispetto a quelle che provocano effetti termici. Esiste tuttavia dibattito in letteratura circa la reale consistenza di questi effetti legati all'esposizione alle RF nelle normali condizioni d'impiego. I principali effetti descritti di questo tipo sono alterazioni nella trascrizione del DNA e altri effetti epigenetici, alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica, induzione di *heat shock protein* (Hsp) e di apoptosi, riduzione della sintesi di melatonina e stress ossidativo.

Ogni dispositivo mobile ha un SAR caratteristico, che deve essere reso noto dalla casa produttrice. A fronte di un limite massimo di 2 W/kg (limite suggerito dall'ICNIRP per esposizione di testa e tronco), i cellulari, specie i più recenti, possono arrivare a livelli di oltre 1,5 W/kg (Figà Talamanca, 2012).

Studi concernenti l'esposizione residenziale

Gli studi che hanno indagato l'esposizione residenziale in prossimità di impianti di trasmissione radio-televisiva sono poco numerosi e presentano debolezze metodologiche, soprattutto nella quantificazione dell'esposizione, tanto che a oggi non consentono di affermare con certezza che tali esposizioni causino malattie neoplastiche né forniscono evidenze del contrario (HPA, 2012).

Studi concernenti l'esposizione a telefoni mobili

Numerosi studi caso-controllo e metanalisi condotte principalmente da Hardell et al. del Dipartimento di Oncologia University Hospital di Örebro in Svezia, hanno evidenziato incrementi di rischio statisticamente significativi e consistenti in particolare per astrocitomi e neurinomi del nervo acustico dopo 10 anni o più di latenza o di uso continuato di cellulari analogici e digitali. L'ultima analisi pubblicata dal gruppo di Hardell (2011) evidenzia inoltre un rischio aumentato per coloro che hanno iniziato ad usare telefoni cellulari prima dei 20 anni.

Sulla base dunque dell'esigenza di chiarire la presenza dell'associazione tra uso di telefoni mobili e incidenza di tumori negli organi e tessuti più vicini alla sorgente di esposizione, la IARC ha intrapreso nel 2000 un grande progetto internazionale (Interphone Study): si è trattato di una serie di studi caso-controllo condotti in 13 Paesi nel mondo secondo un protocollo comune. Si tratta del più grande studio finora realizzato sull'argomento, costato oltre 19 milioni di Euro e cofinanziato per quasi il 30% da industrie produttrici di cellulari. La pubblicazione più recente del gruppo di ricerca Interphone riporta i risultati dello studio che evidenzia:

1. una riduzione del rischio di glioma e meningioma negli utilizzatori regolari di cellulare (gli stessi autori affermano che questo è un errore dovuto a limiti metodologici)
2. nessun eccesso di rischio per le stesse patologie dopo 10 anni di utilizzo
3. un eccesso di rischio per gliomi e meningiomi dopo 10 anni d'uso negli utilizzatori "pesanti"

Gli stessi autori riferiscono che i soggetti indagati erano per lo più erano scarsi utilizzatori di telefoni mobili in confronto agli standard odierni; nello studio, infatti, venivano considerati "utilizzatori pesanti" coloro i quali usavano il telefono per una media di mezz'ora al giorno, un tempo d'uso oggi superato da molti. Nelle conclusioni si legge che il cambiamento del profilo di utilizzo soprattutto dei giovani rende necessarie ulteriori valutazioni in proposito.

Da molte autorevoli fonti si sono alzate critiche all'impostazione dello studio Interphone (Levis, 2012), che comprendono errori metodologici nel disegno dello studio, l'inadeguata definizione dell'esposizione, la mancata valutazione dell'esposizione a *cordless*.

Dopo aver esaminato e valutato la letteratura scientifica disponibile, inclusi i risultati dello studio Interphone, il Gruppo di Lavoro della IARC ha classificato i campi elettromagnetici a radiofrequenza come "possibilmente cancerogeni per l'uomo" (2B) in relazione all'insorgenza di glioma.

Studi concernenti l'elettrosensibilità

Recenti evidenze nella letteratura scientifica (Genuis e Lipp, 2012; McCarty, 2011) riportano che in alcuni dei soggetti che lamentano disturbi a seguito dell'esposizione a radiazioni elettromagnetiche (elettrosensibilità) sono oggettivamente diverse alterazioni fisiologiche e molti autori riconoscono che l'ipersensibilità è una sindrome debilitante che interessa un numero sempre maggiore di persone nel mondo.

Vari ricercatori richiamano l'attenzione sulla necessità di informare e formare i medici affinché possano rappresentare un punto di riferimento per questi soggetti al fine di aiutarli a migliorare le loro condizioni di salute.

Studi sugli incidenti stradali

Un'altra relazione importante è quella tra uso del telefono in automobile e rischio di incidenti stradali. È stato riportato un aumento fino a 4 volte del rischio, legato non solo all'impedimento fisico, ma anche alla distrazione (Mc Evoy, 2005).

Limiti normativi

Il DCPM 8/7/2003 (attuativo della legge 36/2001) ha fissato i limiti di esposizione, i valori di attenzione (per gli ambienti in cui vi sia permanenza delle persone per più di 4 ore) e gli obiettivi di qualità (ai fini della progressiva minimizzazione dell'esposizione) rispettivamente in 20 V/m, 6 V/m e 6V/m, per la protezione della popolazione dalle esposizioni ai campi elettromagnetici a frequenze comprese tra 100 KHz e 300 GHz. E' evidente che l'aver attribuito all'obiettivo di qualità lo stesso valore di quello di attenzione sminuisce il concetto di minimizzazione e di precauzione introdotto dalla legge 36/2001. La stessa prevede, sempre ai fini della minimizzazione, criteri localizzativi degli impianti di telecomunicazioni di tipo urbanistico che i comuni possono adottare.

La tutela dei bambini: istruzioni per l'uso

La maggiore vulnerabilità dei bambini ai CEM a RF da telefoni mobili è stata ipotizzata in considerazione del lungo periodo di esposizione che i bambini hanno davanti a sé e soprattutto sulla base delle differenze biologiche tra bambini e adulti. In età pediatrica infatti, il sistema nervoso centrale è in crescita, fino ai 18 anni i tessuti ossei, come il cranio hanno spessori minori, il tessuto cerebrale conduce meglio e ha un maggior assorbimento di energia a RF da TM a causa del maggior tenore idrico e dell'elevata concentrazione ionica (Kheifets et al, 2005; Figà Talamanca, 2012).

Pertanto appare giustificata, in attesa di una posizione unanime della comunità scientifica, l'applicazione del principio di precauzione.

La risoluzione 1815/2011 del Consiglio d'Europa raccomanda espressamente di:

- adottare tutte le misure ragionevoli per ridurre l'esposizione dei bambini e dei soggetti giovani a CEM, specialmente a RF da telefoni cellulari
- ridurre i livelli di esposizione soprattutto nelle zone di permanenza (scuole, zone residenziali, nei parchi gioco etc)
- segnalare le aree *wireless* con indicazioni sui possibili effetti sulla salute
- prediligere le reti cablate e regolare severamente l'uso del telefonino dentro le scuole
- introdurre una chiara etichettatura che indichi la presenza di microonde o campi elettromagnetici, la potenza di trasmissione o il SAR del dispositivo e qualsiasi rischio per la salute connesso con l'utilizzo
- promuovere campagne di informazione.

Numerosi enti e istituzioni nazionali ed internazionali (tra i principali l'Organizzazione Mondiale della Sanità, i ministeri della salute inglese, canadese, tedesco, francese e, nel 2011, quello italiano) hanno emanato utili raccomandazioni al fine di ridurre l'esposizione a CEM-RF generati da telefoni mobili. I principali consigli d'uso sono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Raccomandazioni per il corretto uso dei telefoni mobili

Non fare utilizzare i TM ai bambini sotto i 12 anni di età (se non in situazioni di emergenza) anche per scoraggiare eventuali condotte di dipendenza e abuso
Restare a più di 1 metro di distanza da una persona che sta parlando al cellulare
Utilizzare sempre l'auricolare, meglio ancora il vivavoce
Non tenere il telefono sul corpo (anche se non in conversazione)
Fare sempre attenzione a rivolgere verso l'esterno il lato dell'apparecchiatura con l'antenna
Utilizzare il cellulare per conversazioni brevi. Per telefonate più lunghe servirsi di apparecchi fissi
Comunicare preferenzialmente via sms
Evitare di usare il cellulare in zone dove il segnale è debole oppure quando ci si sposta velocemente tra "celle" diverse (come in auto o in treno)
Nell'acquisto di un cellulare, scegliere apparecchiature che hanno il tasso di assorbimento specifico di energia (SAR) più basso
Alla guida, non utilizzare il cellulare neppure con i dispositivi "a mani libere" (vivavoce, auricolari). Se è necessario chiamare, fermarsi in una zona sicura

Raccomandazioni per l'utilizzo di impianti alternativi al Wi-Fi

Benché non siano disponibili evidenze scientifiche circa gli eventuali effetti sulla salute (visto che la diffusione del Wi-Fi è recente) è auspicabile l'adozione di un comportamento cautelativo volto a evitare e a minimizzare laddove in atto l'esposizione della popolazione e soprattutto dei bambini a campi elettromagnetici ad alta frequenza.

E' opportuno, dunque, adottare dispositivi di accesso a internet alternativi al Wi-Fi negli istituti scolastici, nelle biblioteche e in tutti gli altri luoghi nei quali è elevato il numero utenti specialmente se questi sono bambini. E' necessario, altresì, garantire sempre delle aree *free* per consentire anche alle persone affette da elettrosensibilità di poter accedere agli spazi pubblici.

Laddove siano installati sistemi di accesso a internet è bene cercare di posizionarli il più lontano possibile dalla postazione di lavoro per minimizzare l'esposizione dell'utente.

Bibliografia

- ASL 11 di Empoli. Sistemi Wi-Fi.
http://portale.usl11.net/dati/all20120314_wifi20per20sito.pdf
- Consiglio d'Europa. Risoluzione 1815 del 2011. The potential dangers of electromagnetic fields and their effect on the environment.
<http://assembly.coe.int/mainf.asp?link=/documents/adoptedtext/ta11/eres1815.htm>
- Feychting M. Non-cancer EMF effects related to children. Bioelectromagnetics 2005;suppl 7:S69-74.
- Figà Talamanca I, Giliberti C, Salerno S. Telefoni cellulari: rischi per la salute e strategie di prevenzione. Ann Ig 2012;24:3-24.
- Genuis SJ, Lipp CT. Electromagnetic hypersensitivity: fact or fiction? Sci Total Environ 2012;414:103-12.
- Hardell L, Carlberg M, Mild KH. Pooled analysis of case-control studies on malignant brain tumours and the use of mobile and cordless phones including living and deceased subjects. Int J Oncol 38: 1465-1474, 2011
- Health Protection Agency. Health effects from radiofrequency electromagnetic fields. Report of the independent advisory group on non-ionising radiations, aprile 2012.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 80: Non-ionizing radiation, Part 2. Radiofrequency electromagnetic fields. WHO/IARC Lyon, France, 2011.
- Kheifets L, Repacholi M, et al. The sensitivity of children to electromagnetic fields. Pediatrics 2005;116:303-13.
- Levis AG, Minicuci N, et al. Mobile phones and head tumours. The discrepancies in cause-effect relationships in the epidemiological studies - how do they arise? Environ Health 2011;17:10-59.
- McCarty DE, Carrubba S, et al. Electromagnetic hypersensitivity: evidence for a novel neurological syndrome. Int J Neurosci 2011;121:670-6.
- McEvoy SP, Stevenson MR, et al. Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. BMJ 2005;331-428.

Rischio-beneficio nelle procedure di *imaging*: l'impatto delle radiazioni ionizzanti

Introduzione.....	2
L'esposizione alla radiazione medica.....	2
La dose e il rischio di comuni esami radiologici.....	4
La consapevolezza dell'esposizione alle radiazioni mediche.....	4
Uso delle radiazioni ionizzanti: è tempo di cambiare.....	5

1. Introduzione

Il progresso delle tecnologie nel campo della diagnostica per immagini ha messo a disposizione del medico un armamentario diagnostico sempre più diversificato, ma ciò non è stato accompagnato da una crescita di razionalità nell'utilizzo delle diverse tecniche. Secondo stime recenti, ogni anno in Italia vengono eseguite circa 100 milioni di prestazioni di *imaging* di cui almeno 60 milioni con radiazioni ionizzanti,¹ in media 2 per cittadino, bambini esclusi.

Una prestazione radiografica su 3 è inappropriata, cioè non è supportata da prove di efficacia. Le ragioni dell'inappropriatezza prescrittiva sono molteplici: abitudine, medicina difensiva, il fatto che nelle organizzazioni sanitarie venga premiata la quantità delle prestazioni e non la loro qualità e appropriatezza, interessi economici, pressanti richieste da parte dei pazienti.

L'utilizzazione impropria, senza adeguata percezione dei limiti e delle controindicazioni di ciascuna metodica, ha portato a incrementi di spesa senza paralleli incrementi di qualità della cura. Appare ormai molto chiaro che se le nuove tecnologie vengono adoperate indiscriminatamente, l'impatto può essere minimo per molti pazienti, deleterio per altri e troppo costoso per la società.²

L'uso delle radiazioni negli esami medici è oggi la maggior fonte artificiale di esposizione alle radiazioni. I dati statistici confermano un andamento in crescita della quantità di radiazioni ionizzanti assorbita *pro capite* per scopi medici nei paesi industrializzati, pari a una irradiazione *pro capite* di circa 150 radiografie del torace per anno. Tale quantità è aumentata di 6 volte negli ultimi 20 anni, supera negli Stati Uniti l'irradiazione di fondo da fonti naturali ed è oggi considerata tra le principali cause ambientali di cancro.³

Le Direttive della Commissione Europea sull'imaging medico del 2001,⁴ le Linee guida nazionali di riferimento dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali e dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicate nel 2004,⁵ il *position paper* sulle radiazioni mediche della Società Europea di cardiologia del 2014,⁶ le linee guida emesse da diverse società scientifiche del settore,⁷ la campagna di opinioni *choosing wisely* sviluppata negli ultimi anni negli Stati Uniti⁸ e ripresa in Italia da *slow medicine*,⁹ hanno come scopo primario la riduzione degli esami di immagine richiesti in modo inappropriato e/o eseguiti con dose radiologica non ottimizzata (oggi dal 30 al 50% di tutti gli esami). Questi esami "comportano spreco di risorse, allungamento dei tempi di attesa e, se eseguiti con radiazioni ionizzanti, una indebita irradiazione del paziente, con un aumento della dose collettiva della popolazione" e quindi dei rischi a lungo termine.¹⁰

2. L'esposizione alla radiazione medica

L'informazione radiologica sulle dosi ricevute effettuando un esame di *imaging* è spesso difficile da trovare e, una volta trovata, non è facile da capire, essendo espressa in un linguaggio iperspecialistico di misure largamente sconosciute (milliampere e megabecquerel, millicurie e rad, *dose-area product* e centigray), che vengono variamente adoperate, e non sono utili a fornire indicazioni sulla dose ricevuta e il rischio correlato.⁶

Per confrontare i rischi secondari alle radiazioni, il loro effetto biologico, viene utilizzata una grandezza chiamata dose efficace che viene espressa in sievert (Sv) o millisievert (mSv): 0,02 mSv sono corrispondenti a una radiografia del torace in proiezione postero-anteriore. Sono soprattutto le procedure radiologiche a più alta esposizione come le TC, la radiologia interventistica e gli esami di medicina nucleare che negli ultimi 20 anni hanno continuato a crescere incessantemente, a un ritmo almeno del 10% per anno.¹¹

Nel panorama europeo il nostro Paese è uno dei maggiori "consumatori" di esami diagnostici che comportano l'uso di radiazioni ionizzanti con una media di 899 esami/1.000 abitanti, con diversa distribuzione regionale (Tabella 1).^{12,13}

Tabella 1. Utilizzo della diagnostica radiologica per regione
(indicate le prime 4 e le ultime 4)^{12,13}

Classifica	Regione	Numero di esami per 1.000 abitanti
1	Veneto	1.199
2	Toscana	1.119
3	Sardegna	1.062

4	Lombardia	1.037
18	Provincia di Trento	628
19	Molise	622
20	Provincia di Bolzano	525
21	Abruzzo	496
	Italia	899
	Gran Bretagna	658

La dose di radiazioni per i comuni esami radiologici può essere molto significativa, come riportato nella Tabella 2 dove è espressa anche in multipli di radiografie del torace: 500 radiografie del torace per una TC addome, 500 radiografie del torace per una scintigrafia da stress con tecnezio sestamibi, 750 radiografie del torace per una angioTC coronarica, 1.000 per una angioplastica con applicazione di stent, con ampie variazioni da 100 a 2.000 radiografie in base a tipo di paziente, aggiornamento della tecnologia, protocollo, esperienza e consapevolezza radiologica dell'operatore.⁶

Tabella 2. Dosi e rischio delle principali procedure diagnostiche radiologiche e di medicina nucleare⁶

Procedura	Dose effettiva (mSv)	Numero equivalente di radiografie del torace	Alcune stime di rischio supplementare di cancro fatale
Densitometria ossea	0,001	0,05	
Rx dentale	0,005	0,25	
Rx dentale (panoramica)	0,01	0,5	1/2.000.000
Rx arti e articolazione (tranne anca)	<0,01	<0,5	<1/2.000.000
Rx anca	0,3	15	
Rx torace (postero-anteriore)	0,02	1	1/1.000.000
Rx torace 2 proiezioni	0,1	5	1/100.000
Rx cranio	0,07	3,5	
Rx colonna dorsale	0,7	35	
Rx addome	1	50	1/10.000
Mammografia	0,4-2	20-100	
Urografia	2,5	125	
Clisma opaco	7	350	
TC cranio	2	100	
TC colonna cervicale	6	300	
TC colonna dorsale	4,4	220	
TC colonna lombare	6	300	
TC torace-senza contrasto	8-15	400-750	1/1.200
TC addome	8-15	500	1/750
TC cardiaca	3-15	150-750	1/750
TC total body	10-21	500-1.050	1/1.000
TC-PET	25	1.250	
Angiografia cerebrale	5	250	
Angiografia periferica	2,7-14	140-700	
Angiografia coronarica	3-16	150-800	
Angiografia addominale	6-23	300-1.150	
Angioplastica coronarica o ablazione	15 (7-57)	750	
Scintigrafia di perfusione polmonare (Tc-99m)	1	50	1/10.000
Scintigrafia renale (Tc-99m)	1	50	
Scintigrafia ossea (Tc-99m)	4	200	
Scintigrafia di perfusione miocardica da stress/riposi (mibi)	9	450	
Scintigrafia di perfusione miocardica da stress/riposi (TI-201)	41	2.050	

Non sorprende che nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica la dose radiologica media cumulativa raggiunga i 60 mSv (3.000 radiografie del torace),¹⁴ e nei pazienti cardiologici ricoverati sia aumentata di 4 volte negli ultimi 40 anni (Figura 1).¹⁵

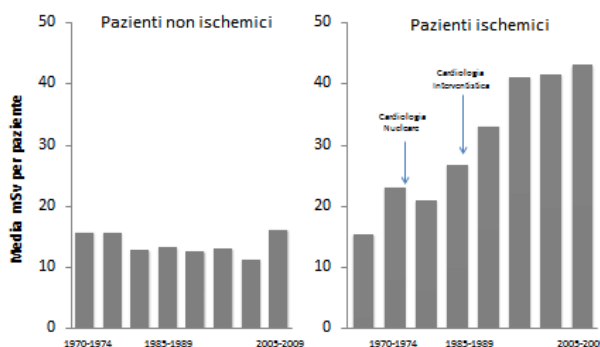


Figura 1. Esposizione radiologica cumulativa per paziente¹⁵

La dose e il rischio di comuni esami radiologici

Le radiazioni ionizzanti X o gamma sono cancerogeni riconosciuti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro e da altre istituzioni internazionali.¹⁶ Il rischio di cancro non è il solo, in quanto le radiazioni sono anche causa di infertilità, malformazioni congenite, minor sviluppo mentale e di aumento del rischio cardiovascolare, come risulta dai sopravvissuti alla bomba atomica. Piccoli rischi individuali, moltiplicati per miliardi di esami, diventano rischi insostenibili a livello di popolazione.

Nella pratica medica quotidiana i rischi a lungo termine non vengono sempre pesati contro il beneficio diagnostico immediato.

Esiste una relazione lineare, senza soglia, tra dose radiologica e danno (rischio aggiuntivo di cancro, fatale e non fatale): per ogni data dose, il rischio varia molto in funzione dell'età (minore nell'anziano rispetto all'adulto) e del sesso (maggiore nella donna rispetto all'uomo, a tutte le età della vita). I bambini sono a rischio più alto rispetto agli adulti perché hanno cellule in divisione rapida e una maggiore aspettativa di vita al momento dell'esposizione.⁶

Di 100 soggetti esposti a 100 mSv (5.000 radiografie del torace), 42 avranno il cancro indipendentemente dall'esposizione radiologica, e 1 soggetto potrà averlo in seguito all'esposizione radiologica. Queste stime hanno però un grosso margine di incertezza, di 2 o 3 intervalli di confidenza, che spostano il rischio addizionale a 1 su 30 o a 1 su 300.¹⁷

3. La consapevolezza dell'esposizione alle radiazioni mediche

Il risparmio di dose è un atto concreto e importante di prevenzione oncologica.^{3,11} Ancora oggi pochi medici conoscono l'esposizione radiologica dell'esame che pure prescrivono o addirittura eseguono al loro paziente, indipendentemente dalla specialità in cui operano.¹⁸ Una ragione di questa sorprendente e sistematica sottovalutazione è che l'informazione radiologica sulle dosi è spesso difficile da trovare e, una volta individuata, non facile da capire, vista la varietà di misure, largamente incomprensibili, utilizzate.⁶ Se è difficile per i medici comprendere le dosi, è ancora più difficile trasferire correttamente l'informazione ai pazienti, che infatti ignorano sia dosi sia rischi.

L'aumento della consapevolezza radiologica diventa una priorità non solo medica ma anche sociale. Una conseguenza della mancata conoscenza è che l'utilizzo improprio degli esami è inaccettabilmente alto in cardiologia, anche per procedure con alto carico radiante.¹⁹

Eppure basterebbe dover esprimere, sempre, la dose radiologica dei test in termini di multipli di radiografie del torace, come suggerito dalla Società Europea di Cardiologia, per costringere ogni medico a essere più cauto in ciò che prescrive, ogni paziente a essere più consapevole di quello che spesso egli stesso richiede e a vol-

te pretende, ed entrambi più informati di quello che fanno, in una visione culturalmente, e anche legalmente, più sostenibile del rapporto medico-paziente.⁶

4. Uso delle radiazioni ionizzanti: è tempo di cambiare

Le norme esistenti sia a livello europeo sia italiano,^{4,5} scoraggiano la prescrizione radiologica non appropriata,²⁰ ma non sono rispettate e non riescono a impedire che almeno il 30% degli esami radiologici effettuati sia inutile.²¹ Prima di prescrivere un esame con radiazioni ionizzanti il medico dovrebbe valutare il rischio-beneficio, stabilire la reale utilità per il paziente (principio di giustificazione, art. 3 del Decreto legislativo 187 del 26 maggio 2000),¹⁰ valutando se le informazioni possano essere reperite dai risultati di esami precedenti o attraverso indagini di altro tipo, che non comportino l'uso di radiazioni ionizzanti. Se si utilizzerà una tecnica di indagine con esposizione alle radiazioni ci si dovrà assicurare che le informazioni prodotte siano ottenute con la dose più bassa possibile compatibilmente con le esigenze diagnostiche (principio di ottimizzazione, art. 4). Ci sono buone ragioni anche legali per aderire a una pratica prescrittiva che cerchi di dare al paziente "l'esame giusto, con la dose giusta, al momento giusto", come richiesto anche dalla Food and Drug Administration statunitense.²² Oggi, invece, anche negli ambienti tecnologicamente evoluti un esame su 3 è inappropriato²³ e per ciascun esame la dose erogata può variare di un fattore 10, senza che nessuno – paziente, medico e istituzione – se ne preoccupi.²⁴ Il modo più efficace per fare prevenzione oncologica primaria nella pratica medica, si concretizza in tre semplici atti:

1. richiedere solo esami appropriati con elevato rapporto costo-beneficio, evitando esami inutili (come le TC coronariche e le scintigrafie in soggetti sani, asintomatici, a basso rischio);
2. quando è possibile, e se l'informazione ottenuta è comparabile, preferire gli esami con radiazioni non ionizzanti a quelli con radiazioni ionizzanti;
3. conoscere sempre la dose radiologica erogata:
 - prima dell'esame radiologico va conosciuta (dal medico e dal paziente) la dose di riferimento degli esami che vengono prescritti e va incluso nel bilancio rischio beneficio il rischio a lungo termine di cancro, proporzionale alla dose erogata;
 - durante l'esame, il medico che lo esegue sorveglierà che la dose radiologica sia la minore possibile, compatibilmente con l'ottenimento dell'informazione diagnostica desiderata;
 - dopo l'esame, va registrata la dose effettivamente erogata, che va ad accumularsi sulla "scheda radiologica" del paziente.

Questo è particolarmente importante in sala di cateterismo, dove la dose per ogni singolo esame può variare di un fattore 10 (da 10 a 100 mSv) per la singola procedura, e dove anche l'esposizione degli operatori può essere ridotta di 10 volte con una maggiore consapevolezza radioprotezionistica.⁶

Si tratta di atti semplici – oggi sostenuti dalle più importanti associazioni professionali⁶ – che stanno trasformando le cardio-radiologie, interventistiche o meno, le corsie e i laboratori di immagine in posti più sicuri per medici e pazienti.

Bibliografia

1. Masciocchi C. Dati SIRM 2014. http://www.corriere.it/salute/14_novembre_20/milioni-euro-sprecato-esami-visite-che-non-servono-786cefaa-70c5-11e4-8a20-485d75d3144d.shtml
2. Song Y, Skinner J, et al. Regional variation in diagnostic procedures. *New Engl J Med* 2010;363:45-53.
3. President's Cancer Panel: Environmentally caused cancers are grossly underestimated' and 'needlessly devastate American lives. <http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/news/presidents-cancerpanel,2010>
4. European Commission. Radiation protection 118: referral guidelines for imaging. <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/118/rp-118-en.pdf>
5. Bonomo L, Del Favero C, et al. Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. La diagnostica per immagini. Linee guida. http://www.sirm.org/professione/pdf_lineeguida/linee_diag_x_img.pdf
6. Picano E, Vañó E, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35:665-72. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/early/2014/01/06/eurheartj.eht394.full.pdf>
7. Manesh R, White RD, et al. 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR Appropriate utilization of cardiovascular imaging in heart failure. A joint report of the American College of Radiology Appropriateness Criteria Committee and the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. *J Am Coll Cardiol*

- 2013;61:2207-31.
8. Rao VM, Levin DC. The overuse of diagnostic imaging and the choosing wisely initiative. *Ann Int Med* 2012;157:574-6.
9. Slow Medicine. Fare di più non significa fare meglio.
<http://www.slowmedicine.it/fare-di-piu-non-significa-fare-meglio/la-storia-di-choosing-wisely.html>
10. Decreto legislativo 26 maggio 2000, n. 187. Attuazione della direttiva 97/43/Euratom in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse a esposizioni mediche.
11. Picano E. Sustainability of medical imaging. *Education and debate. BMJ* 2004;328:578-80.
12. Atti Convegno SIRM, Milano 4-5 ottobre 2013.
13. NHS. Imaging and radiodiagnostic activity in England, 2011-12 release.
14. Bedetti G, Botto N, et al. Cumulative patient effective dose in cardiology. *Br J Radiol* 2008;81:699-705.
15. Carpeggiani C, Landi P, et al. Trends of increasing medical radiation exposure in a population hospitalized for cardiovascular disease. *PlosOne* 2012;7:e50168.
16. Amis ES Jr, Butler PF, et al; American College of Radiology. American College of Radiology white paper on radiation dose in medicine. *J Am Coll Radiol* 2007;4:272-84.
17. Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation, National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII phase 2. Washington DC, The National Academies Press, 2006.
18. Picano E. Informed consent and communication of risk from radiological and nuclear medicine examinations: how to escape from a communication inferno. *Education and debate. BMJ* 2004;329:849-51.
19. Picano E. The risks of inappropriateness in cardiac imaging. *Int J Environ Res Public Health* 2009;6:1649-664.
20. Council Directive 97/43/Euratom of 30 June 1997 on health protection of individuals against the dangers of ionizing radiation in relation to medical exposure, and repealing. Directive 84/466/Euratom. *Official J Eur Communities. L 180* 1997 Jul 9:0022-7.
21. Redberg R. The appropriateness imperative. *Am Heart J* 2007; 54:201-2.
22. Food and Drug Administration. White paper: initiative to reduce unnecessary radiation exposure from medical imaging, February 9, 2010.
<http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationSafety/RadiationDoseReduction/ucm199994.htm>
23. Carpeggiani C, Marraccini P, et al. Inappropriateness of cardiological radiological imaging testing: a tertiary care referral center study. *PlosOne* 2013;8:e81161.
24. Smith-Bindman R, Lipson J, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:2078-86.