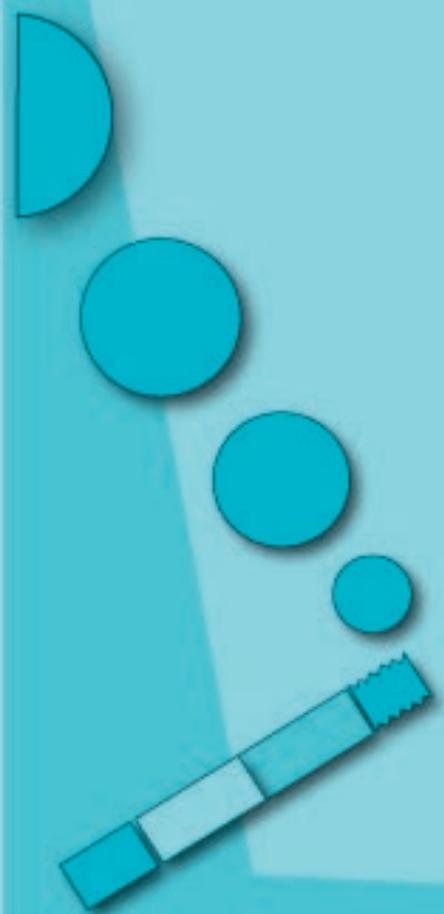


FUMO

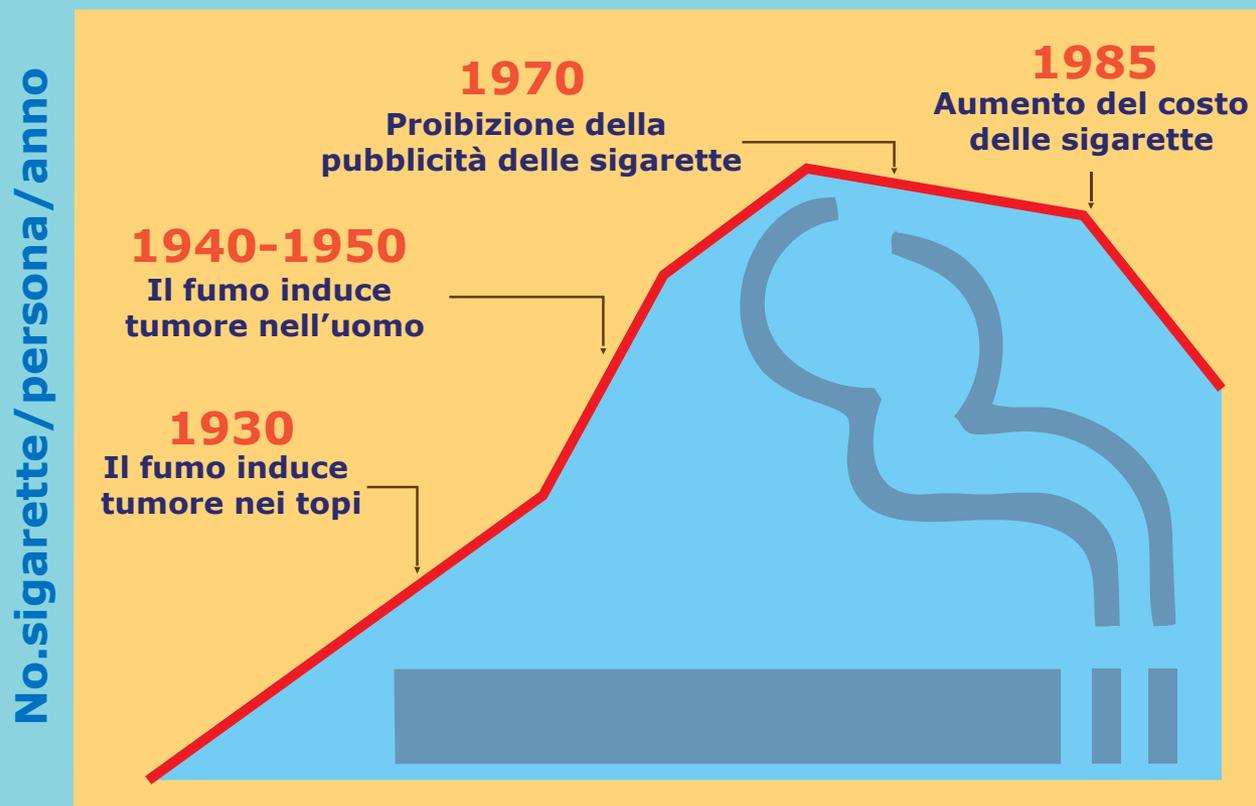


Fumo, rischio di tumore e danno al DNA



...Tutto fumo e niente arrosto?

Variazione nel consumo di sigarette nel corso degli anni



Gli effetti cancerogeni, noti dagli anni '30 nei topi, sono stati dimostrati nell'uomo negli anni '40-'50: tuttavia il consumo di sigarette ha iniziato a diminuire solo dopo circa 40 anni!

Il fumo è un potente cancerogeno!



Secondo la stima di Sir Richard Doll, ancora unanimemente condivisa nelle sue grandi linee, il fumo di tabacco è, tra i fattori genericamente definibili come ambientali, cioè non endogeni, quello con maggior impatto, essendo *responsabile di circa il 30% di tutti i tumori*.



Percentuale di tumori attribuibili a diversi fattori ambientali nel Regno Unito (*R.Doll, 1999*)

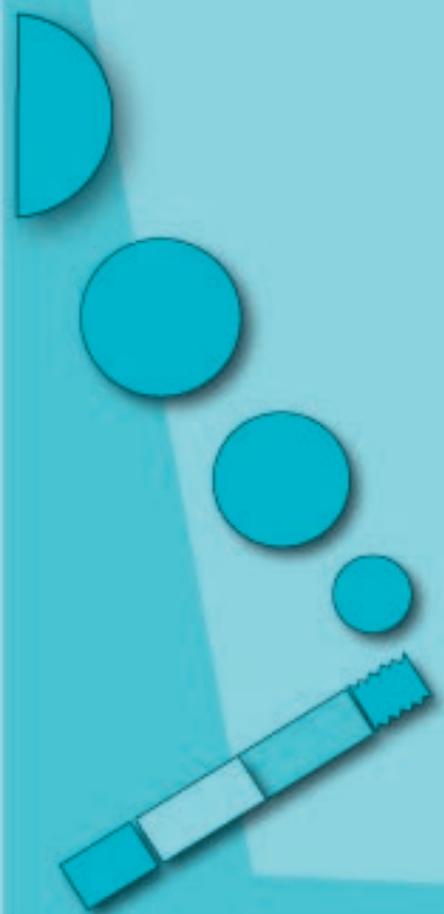
Fattore	%
fumo di tabacco (attivo)	29-31
alcol	4-6
dieta	20-50
infezioni (parassiti, batteri, virus)	10-20
radiazioni (ionizzanti, UV, a bassa frequenza)	5-7
occupazione	2-4
inquinamento ambientale (acqua, aria, cibo)	1-5
ormoni	10-20
inattività fisica	1-2

Il fumo è un potente cancerogeno!

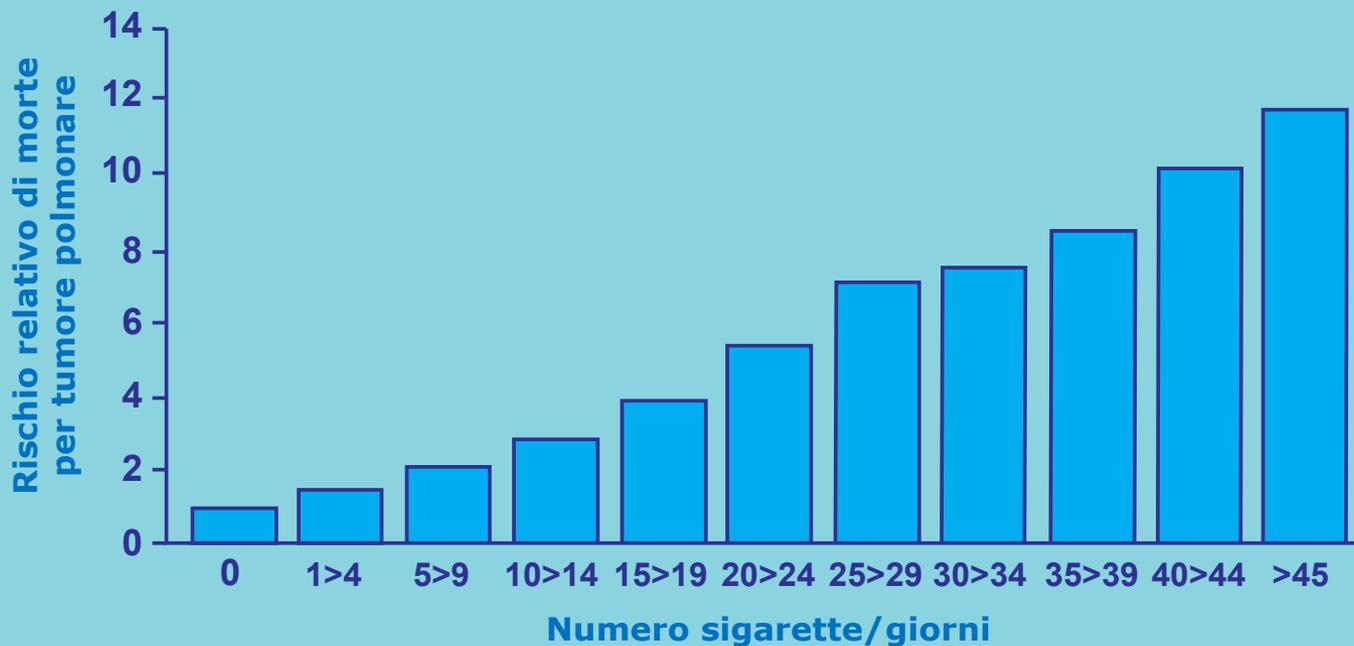
Almeno otto tipi di tumore sono prevalentemente, o largamente, attribuibili al fumo di tabacco: *il tumore*

*del polmone
della bocca
della faringe
dell'esofago
della laringe
del pancreas
del rene
della vescica*

In Italia sono attribuite al fumo circa 39.000 morti per tumore l'anno.



Rischio relativo di morte per tumore al polmone in relazione al numero di sigarette giornaliere



Numerosi studi hanno dimostrato una chiara correlazione tra incidenza di tumori e numero di sigarette fumate.

Rischio relativo di tumore al polmone in relazione alla durata dell'abitudine al fumo (*IARC, 1986* - dati normalizzati per il consumo di sigarette)

abitudine al fumo (anni)	rischio relativo
0	1.00
1-9	1.13
10-19	6.45
>20	8.66

Anche la durata dell'abitudine al fumo è correlata direttamente al rischio di tumore polmonare: chi inizia a fumare nella prima adolescenza ha un rischio 3-4 volte maggiore di manifestare un tumore a 60 anni rispetto a chi inizia in età adulta (superiore ai 25 anni).



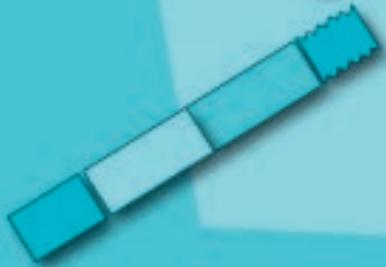
Rischio relativo di tumore del polmone in **uomini** e **donne** in funzione del numero di sigarette (*IARC,1986*)

popolazione	uomini		donne	
	sigarette/die	rischio rel.	sigarette/die	rischio rel.
medici UK	0	1.00	0	1.00
	1-14	7.80	1-14	1.28
	15-24	12.70	15-24	6.41
	>25	25.10	>25	29.71

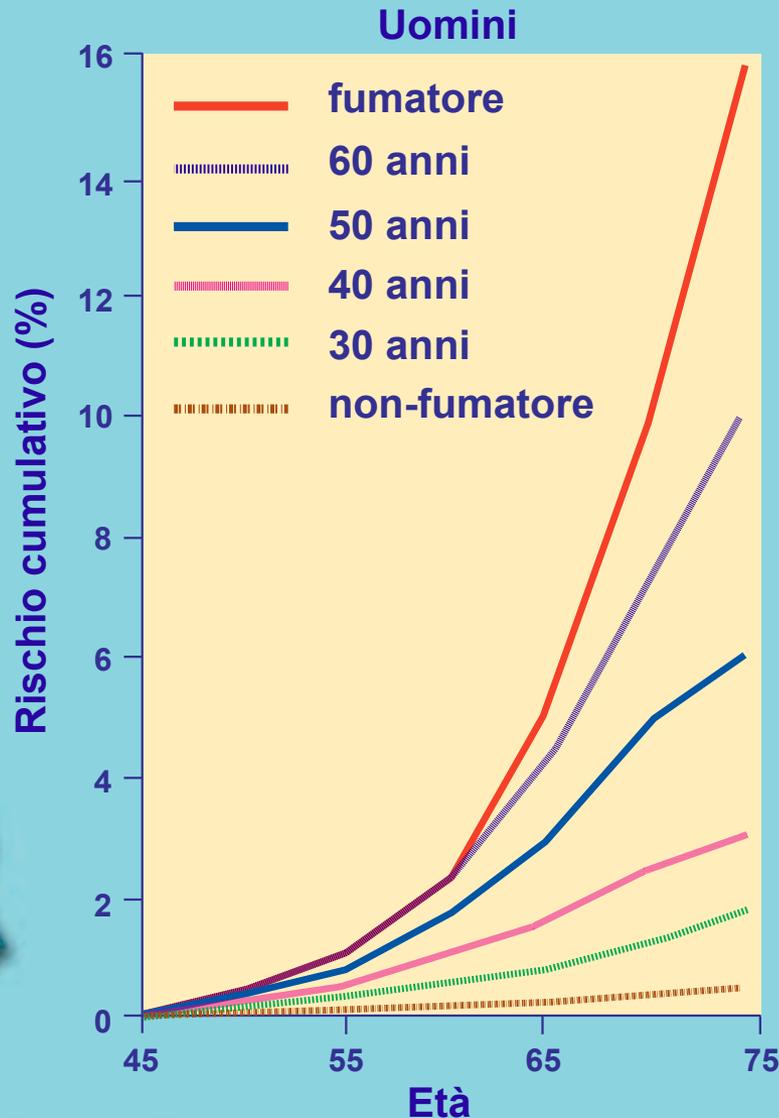
Il ruolo prevalente del fumo sulla mortalità per tumore si osserva in tutti i Paesi sviluppati, con differenze **tra i due sessi** che rispecchiano la diversa abitudine al fumo.

Stima della percentuale di morti per tumore attribuibili al fumo di tabacco in donne e uomini di differenti Paesi (*Peto et al., 1994*)

Paese	♂	♀	Paese	♂	♀
Australia	35	11	Olanda	48	6
Danimarca	39	18	Polonia	50	7
Francia	37	1	Portogallo	25	1
Germania	38	4	Russia	525	5
Ungheria	49	11	Spagna	39	1
Italia	42	5	Svezia	21	7
Giappone	27	7	USA	45	23

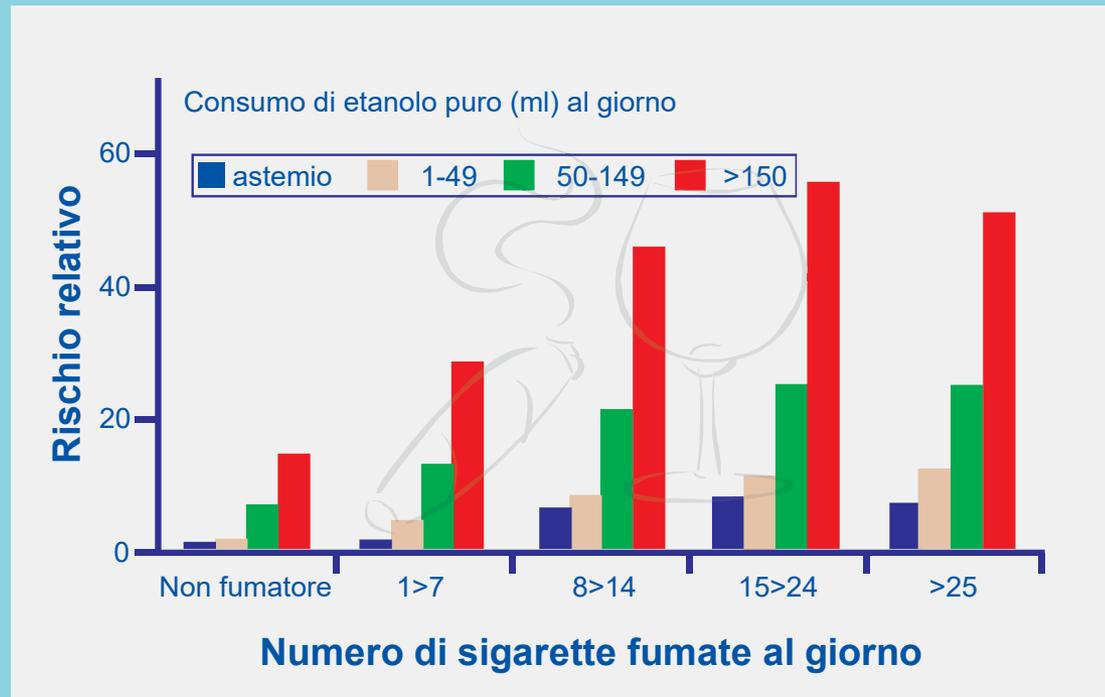


Rischio di morte per tumore al polmone in relazione all'età di interruzione del consumo di sigarette



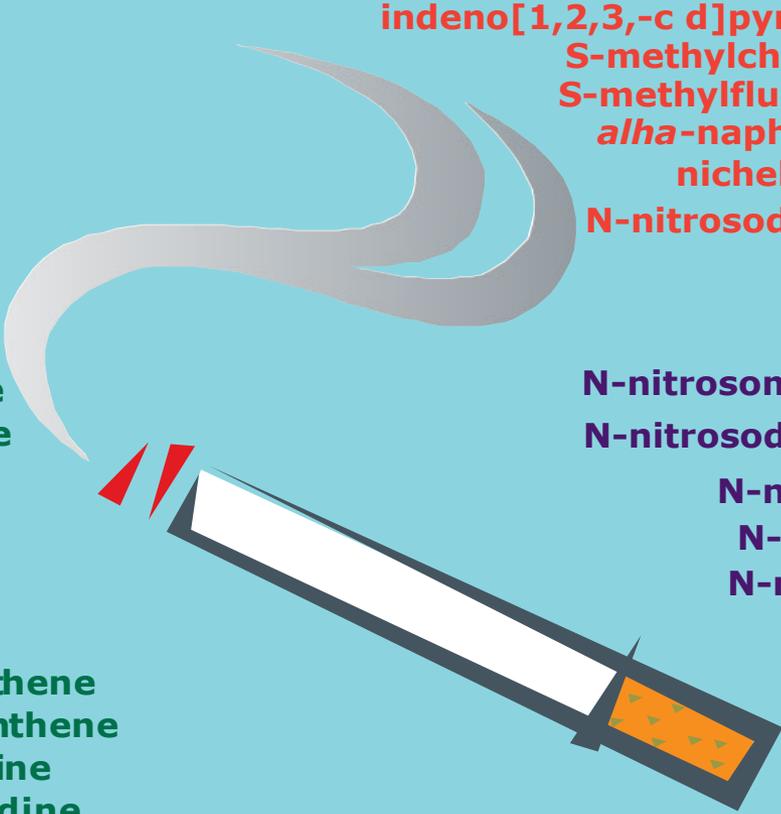
Smettere di fumare determina in ogni caso una riduzione del rischio. Ovviamente la riduzione è maggiore se si smette a 30 anni piuttosto che a 60!

Rischio di morte per tumore all'esofago in relazione al **numero di sigarette** giornaliere e al **consumo di alcol**



L'etanolo può facilitare l'ingresso nelle cellule di sostanze cancerogene, solubilizzandole e aumentandone la biodisponibilità. Questo meccanismo è probabilmente responsabile dell'effetto sinergico tra fumo e alcol.

Circa 4.000 sostanze sono prodotte dalla combustione del tabacco e veicolate dal fumo



aminostilbene
arsenic
benz[a]anthracene
benz[a]pyrene
benzo[b]fluoranthene
benzo[c]phenanthrene
benzo[f]fluoranthene
benzene
cadmium
chrysene
dibenz[c]anthracene
dibenz[a c] fluoranthene
dibenz[a e] fluoranthene
dibenz[a h] acridine
dibenz[a j] acridine
dibenz[c g] carbazone
N dibutyl nitrosamine
2,3 dimethylchrysene

indeno[1,2,3,-c d]pyrene
S-methylchrysene
S-methylfluorathene
alpha-naphthylamine
nickel compounds
N-nitrosodimethylamine

N-nitrosomethylethylamine
N-nitrosodiethylethylamine

N-nitrosornicotine
N-nitrosoanabasine
N-nitrosopiperidine
polonium-210

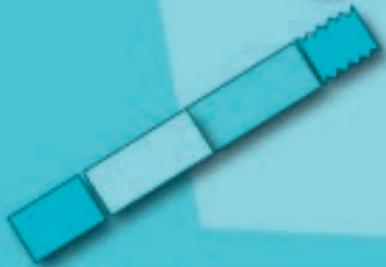
Tra queste:

- 69 cancerogeni come gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e le N-nitrosammine;
- sostanze tossiche come il monossido di carbonio, il catrame, l'arsenico e il piombo
- nicotina che causa dipendenza

NATIONAL[®]
CANCER
INSTITUTE

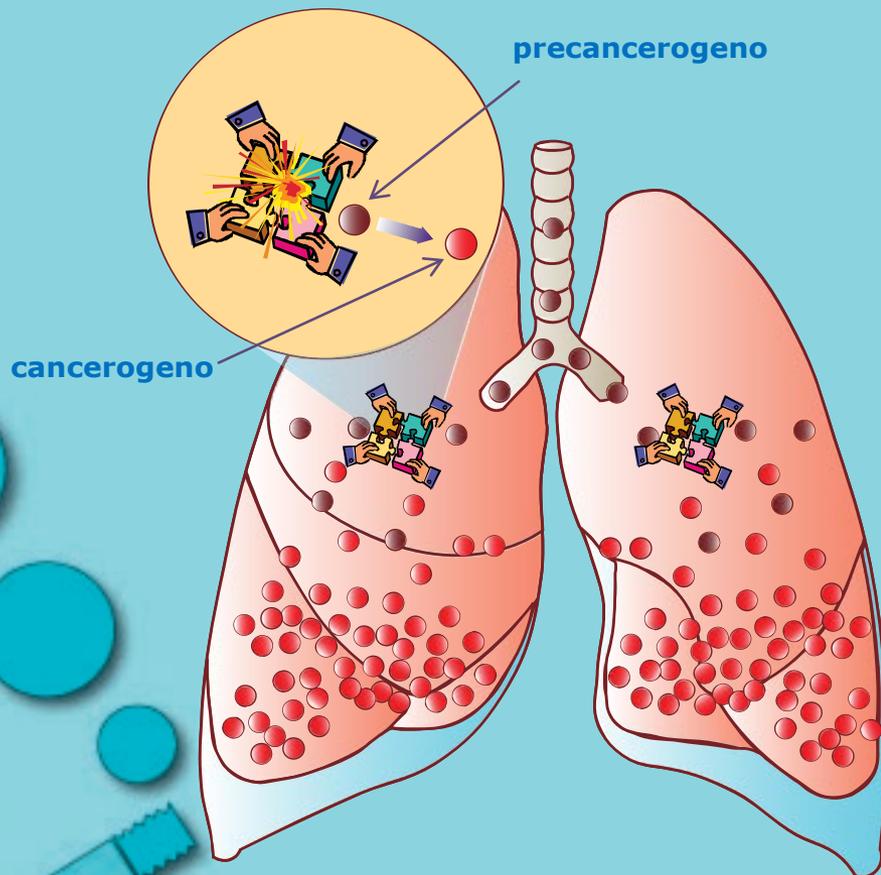
Sostanze con dimostrata attività cancerogena presenti nel fumo di sigaretta

classe chimica	composto	ng/sigaretta
IPA	Benzo(a)pirene	20-40
	Dibenzo(a,i)pirene	1.7-3.2
	Indeno[1,2,3-cd]pirene	4-40
N-nitrosammine	N-nitrosodietilamina	0.2-2.8
	NNK	80-770
altri composti organici	Benzene	150-200 mg/m ³
	1,3-butadiene	20.000-70.000
composti inorganici	Cromo	0.2-500
	Cadmio	0-6.680

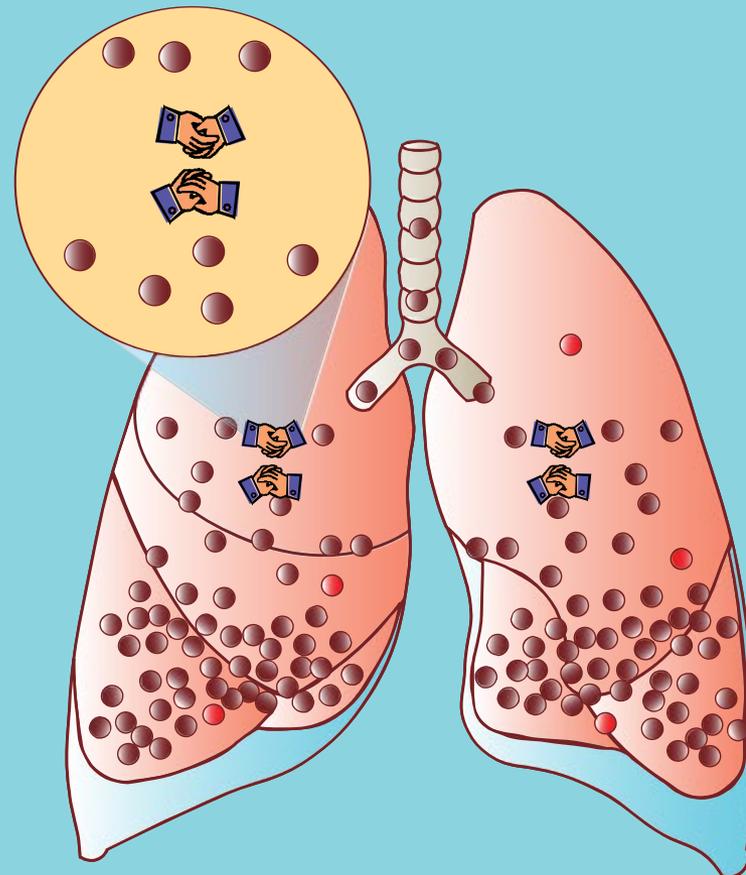


Bioattivazione dei cancerogeni

bioattivatore veloce

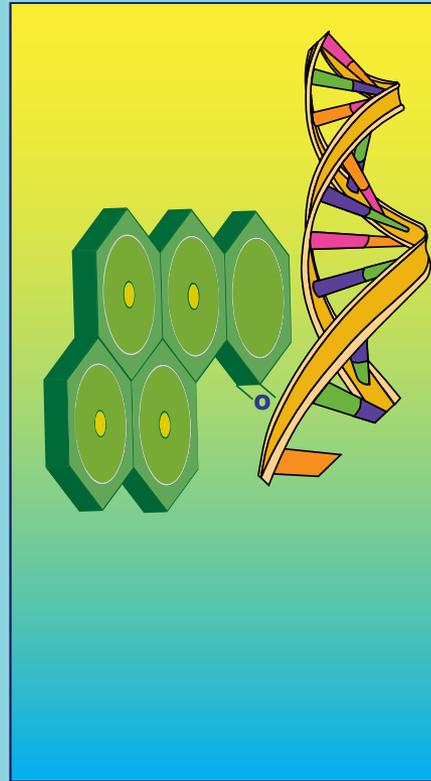


bioattivatore lento



Le sostanze prodotte dalla bioattivazione degli IPA, **epossidi**, sono elettrofili molto reattivi e capaci di formare un legame covalente con il DNA, creando gli **addotti**

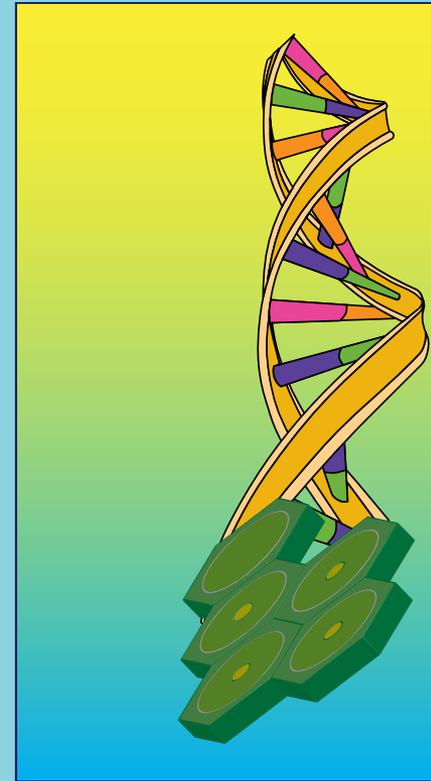
Metabolismo
del benzo(a)pirene



Attivazione
citocromo P450



Addotti del DNA



Benzo(a)pirene
diol-epossido

benzo(a)pirene diol-epossido: intermedio reattivo del benzopirene

Il nostro organismo si difende dalle sostanze potenzialmente pericolose!

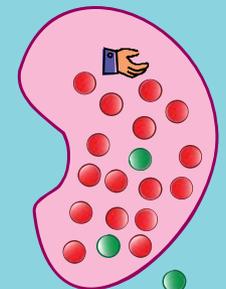
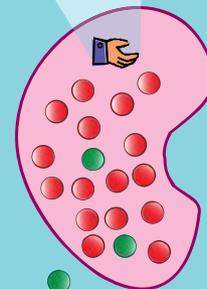
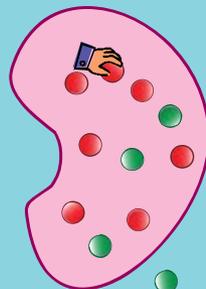
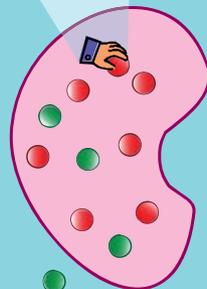
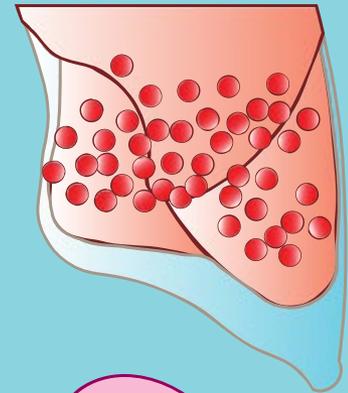
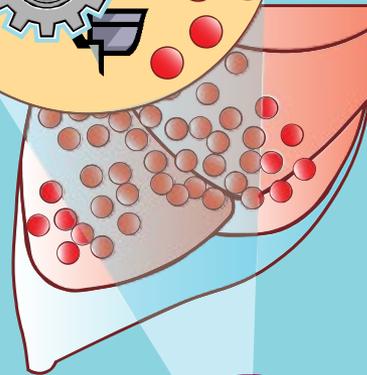
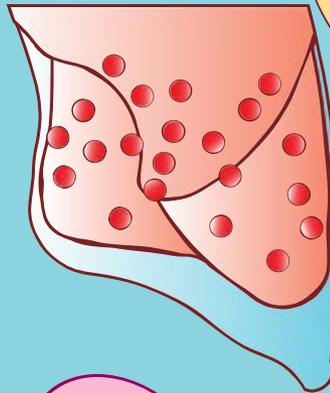
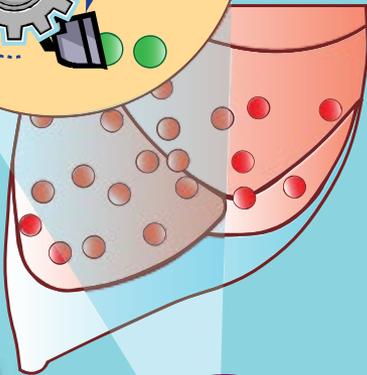
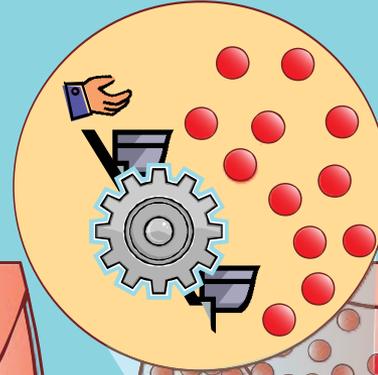
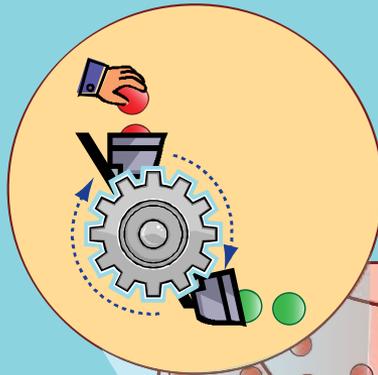
Gli **epossidi** possono subire ulteriori trasformazioni chimiche che ne aumentano la solubilità in acqua e quindi la possibilità di eliminazione ad opera di un altro gruppo di enzimi, anch'essi appartenenti al complesso **citocromo P450**.

Il processo prende il nome di **detossificazione dei carcinogeni** e può essere anch'esso lento o veloce facilitando o meno l'eliminazione del carcinogeno

Detossificazione dei cancerogeni

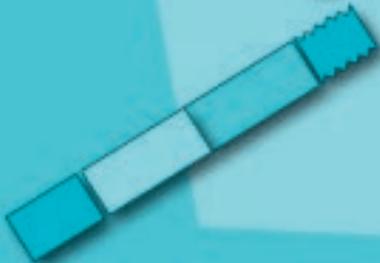
detossificatore veloce

detossificatore lento



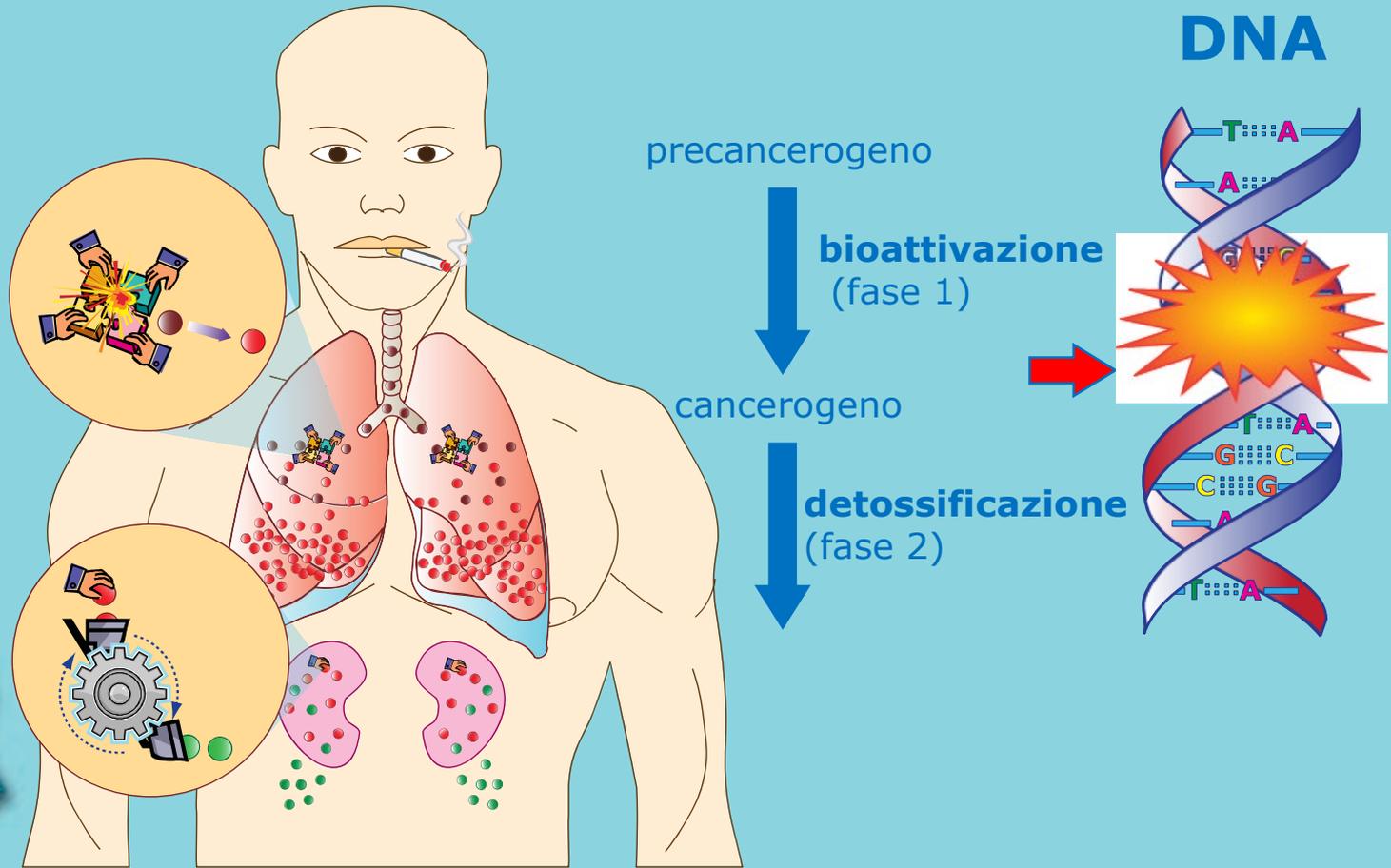
cancerogeni solubili in acqua

cancerogeni solubili in acqua

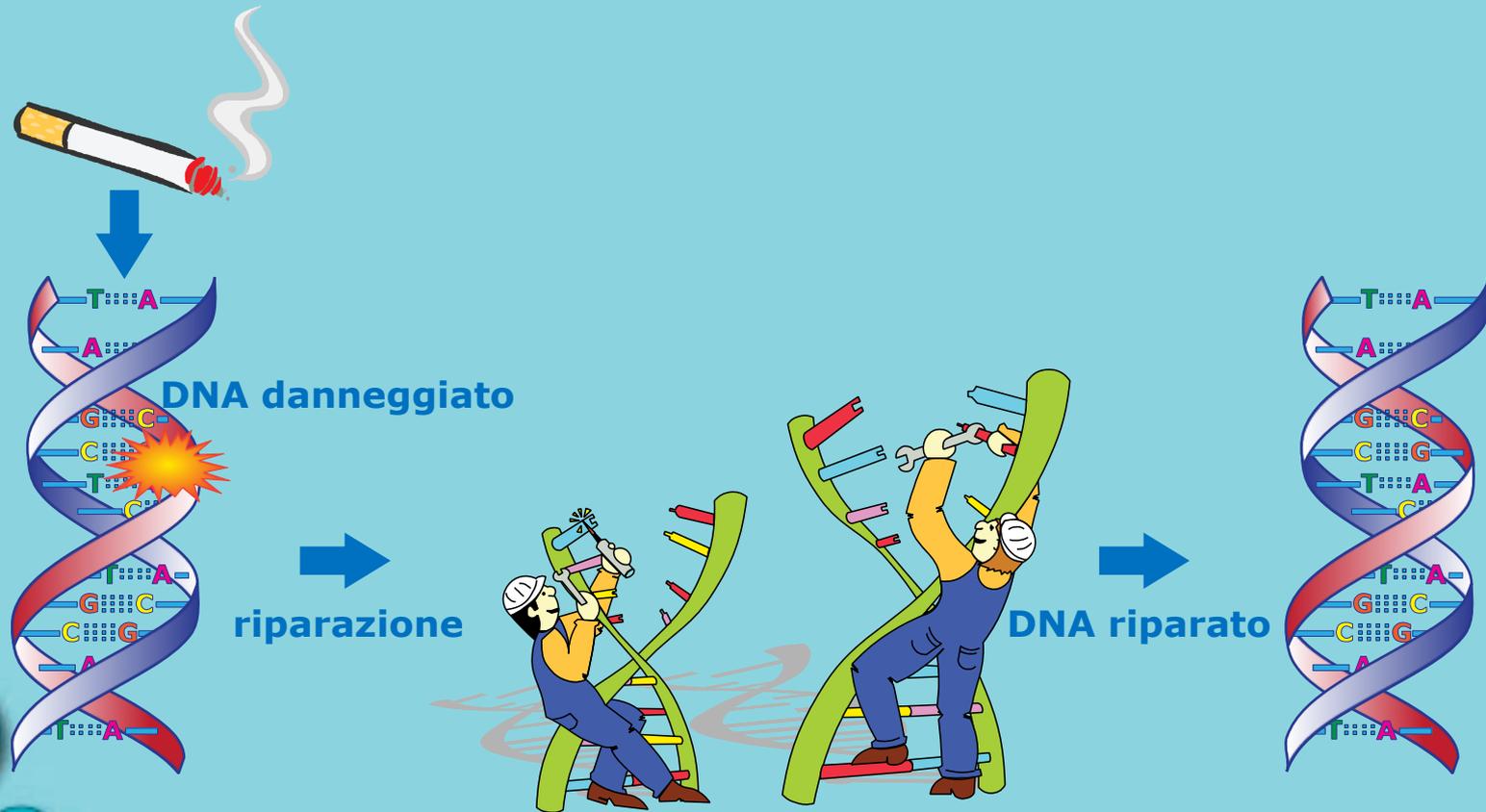


Avviene una "battaglia" tra bioattivazione e detossificazione!

L'equilibrio tra i processi determina la probabilità di danno al DNA

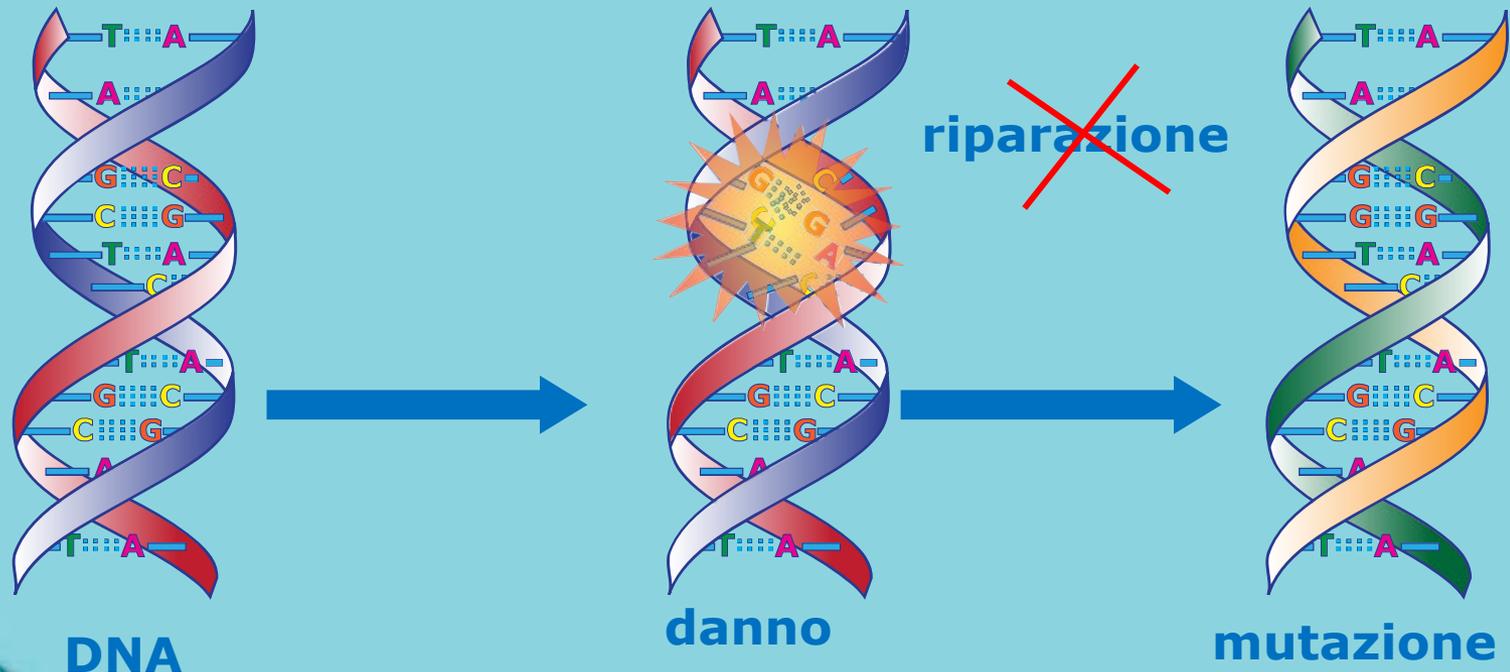


I danni al DNA possono essere riparati?



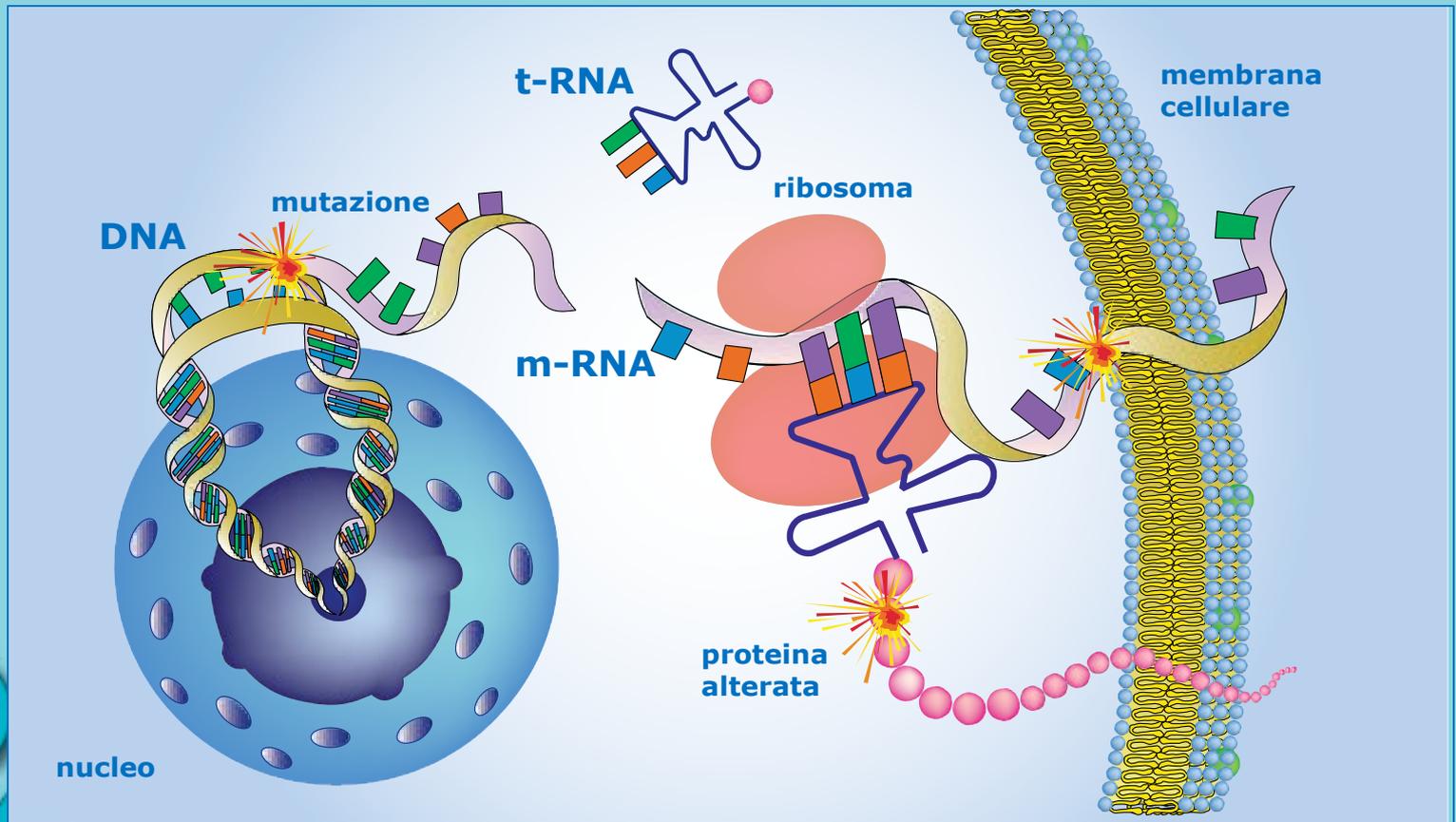
Nelle cellule dispongono di meccanismi di riparazione che consentono di rimuovere le lesioni sul DNA di modo tale che il nuovo filamento che si forma nel processo di replicazione è identico all'originale

Danno del DNA e mutazione



I meccanismi di riparazione non sempre riescono a rimuovere le lesioni prima della divisione cellulare. All'atto della duplicazione della molecola di DNA danneggiato possono essere fissate alterazioni nella sequenza del genoma (**mutazioni**) così che le cellule che la ereditano risultano mutate.

Le **mutazioni** del DNA, tradotte mediante t-RNA e ribosomi, si manifestano nelle proteine



La mutazione sul DNA (anche la sostituzione di una singola base azotata) può determinare l'incorporazione di un diverso aminoacido nella corrispondente posizione della sequenza polipeptidica, modificando di conseguenza in modo anche drammatico la struttura e la funzionalità della proteina.

Il linguaggio del DNA

Il linguaggio

GAG=

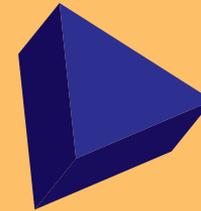


TAG=

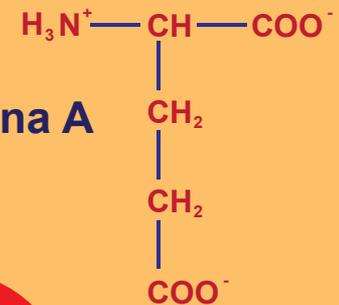


Il linguaggio del DNA

GAG= Acido glutammico



Proteina A



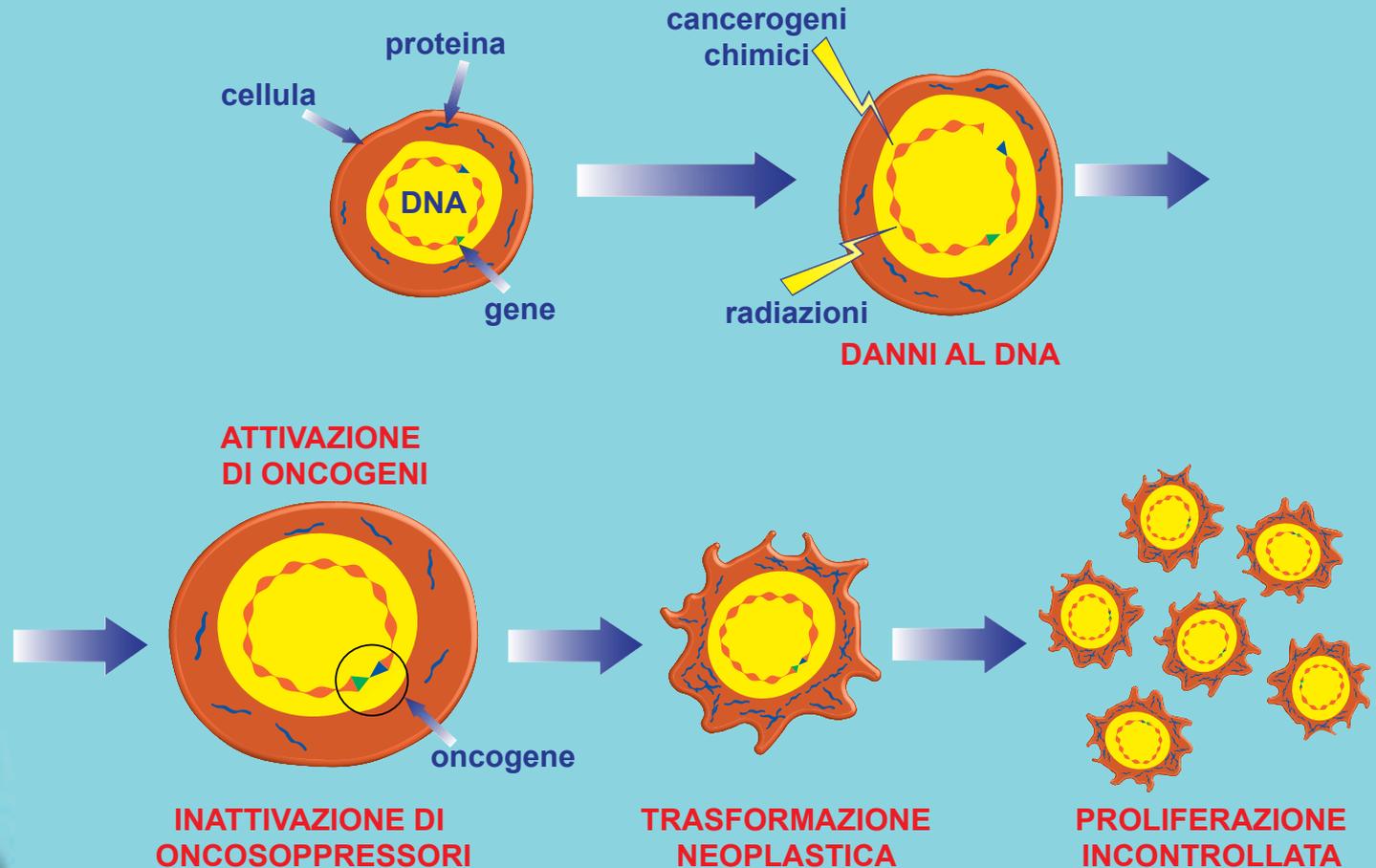
TAG=



A=adenina, G=guanina, C=citosina, T=timosina

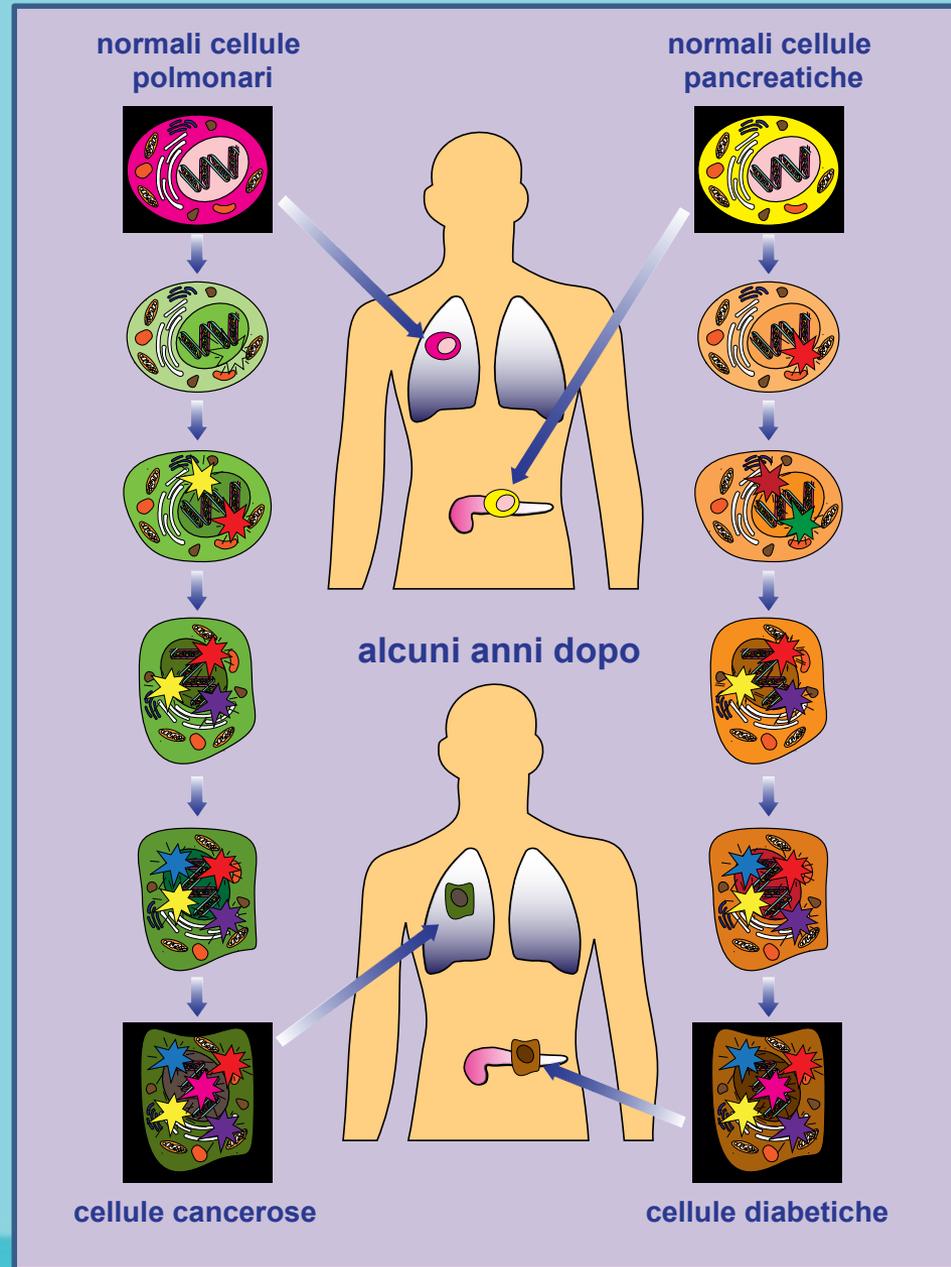
L'esempio ricavato dalla lingua inglese aiuta a capire come la **mutazione** di una singola base possa cambiare completamente il senso della sequenza.

Non basta una singola mutazione per innescare il processo di formazione del tumore: ne servono tante e soprattutto è importante che...

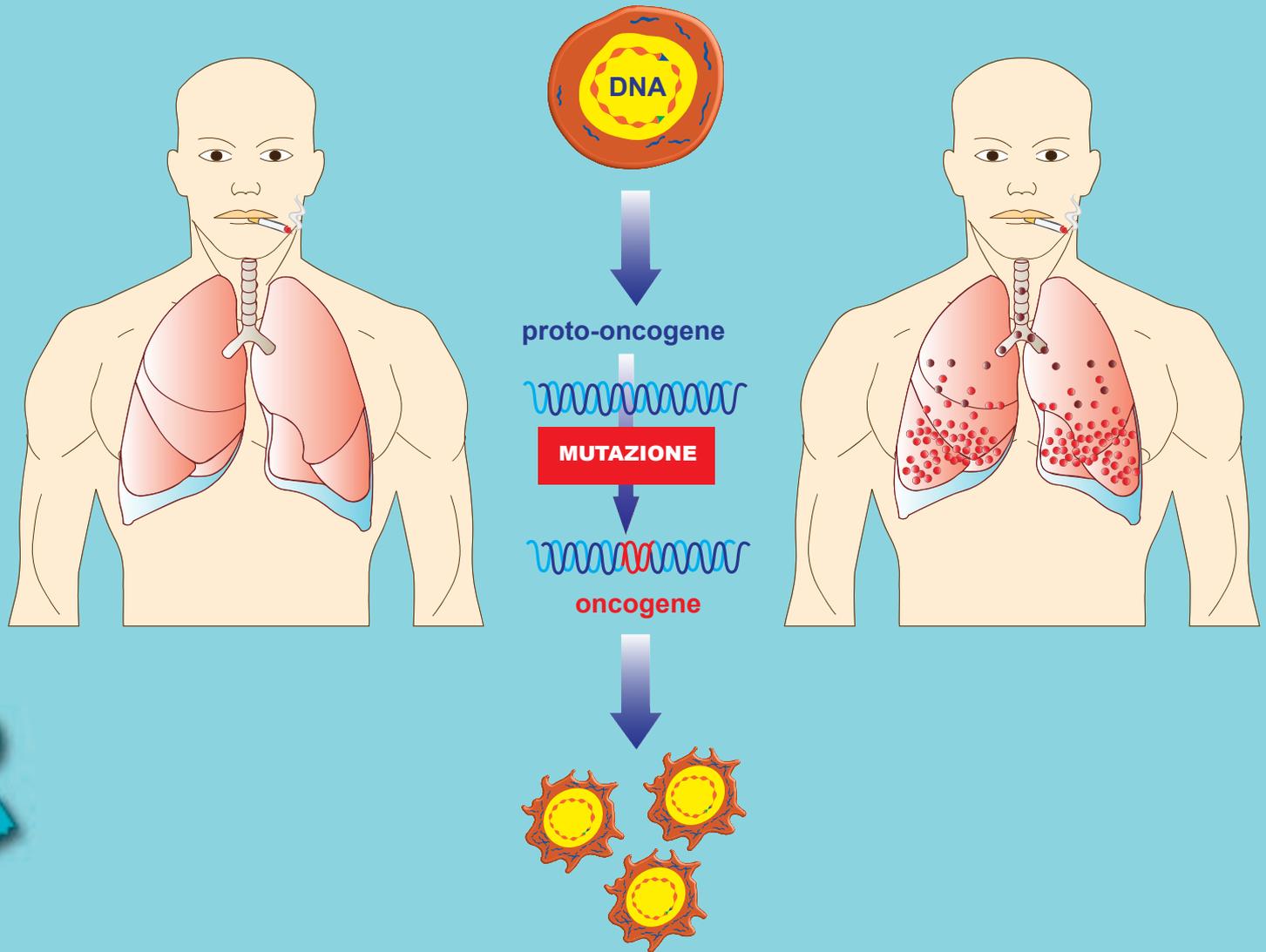


...interessino su geni rilevanti nel processo di proliferazione, come gli oncogeni o gli oncosoppressori!

Un tumore è il risultato dell'accumulo di molte mutazioni

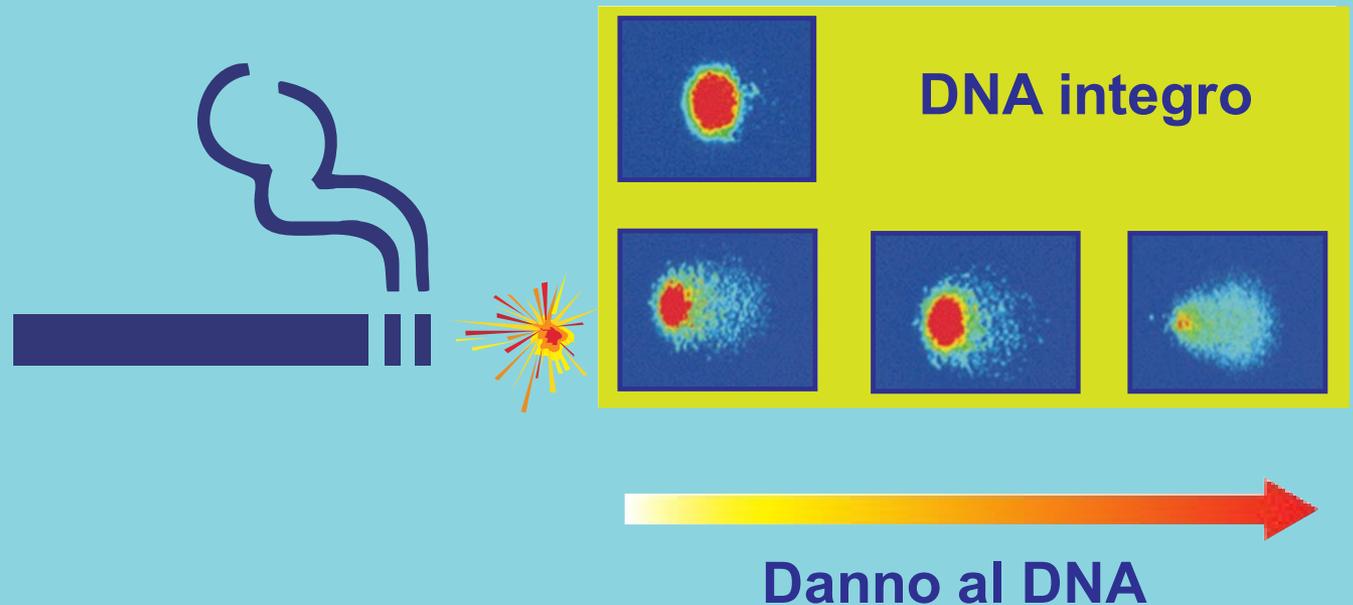


Serie di eventi responsabili della **trasformazione neoplastica**



... ma si può vedere se i fumatori hanno un DNA più danneggiato rispetto ai non fumatori?

Numerose tecniche consentono di osservare nei fumatori rispetto ai non fumatori una frequenza più elevata di rotture del DNA in linfociti, in cellule della bocca e uroteliali.



nel saggio cosiddetto delle "comete" il DNA danneggiato si srotola, e forma una coda simile a quella di una cometa, che aumenta in funzione del danno

Perché il cancro non colpisce tutti i fumatori,
ma solo una piccola frazione degli individui esposti?

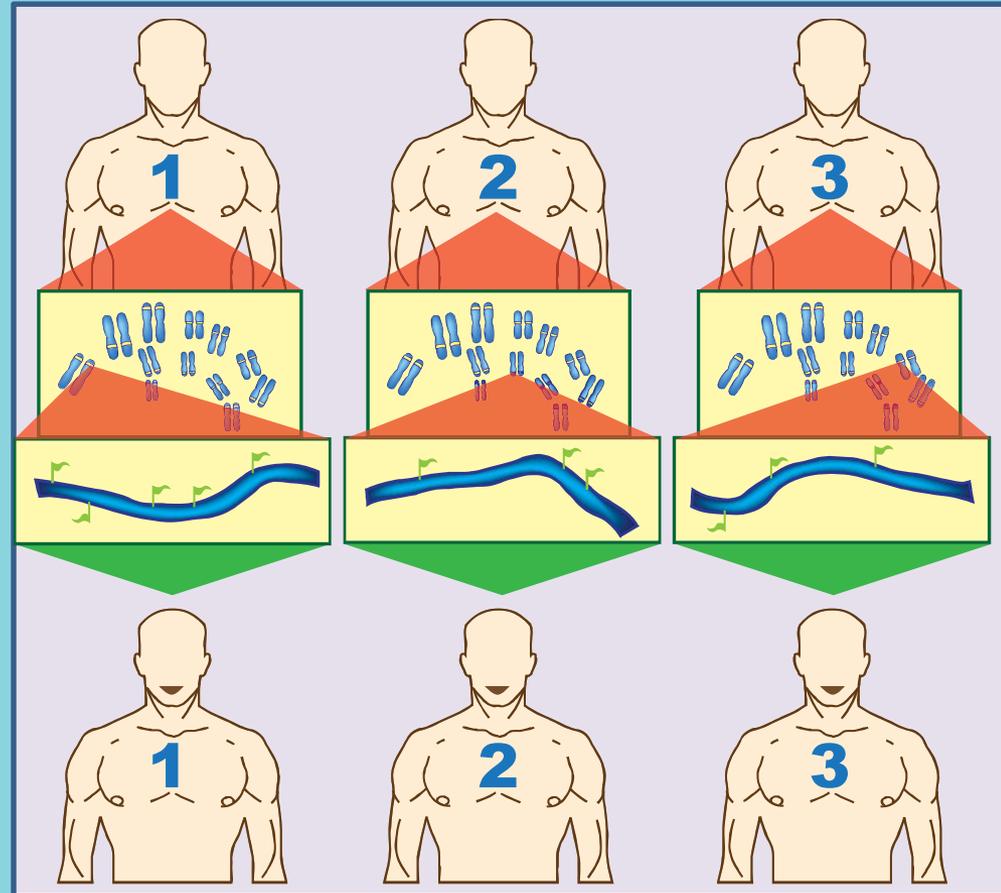
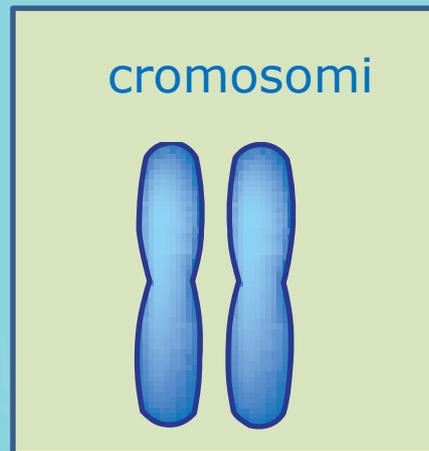
Innanzitutto, l'associazione tra fumo di sigarette e tumore, che non è un'ipotesi, ma un "dato di fatto", si basa su una relazione di probabilità:

il fumo di sigarette aumenta la probabilità (rischio) che l'evento tumore si verifichi. Questa probabilità aumenta in funzione dell'esposizione al fumo di sigarette.

Inoltre gli individui sani sono diversi geneticamente e quindi rispondono in modo diverso all'esposizione a sostanze tossiche

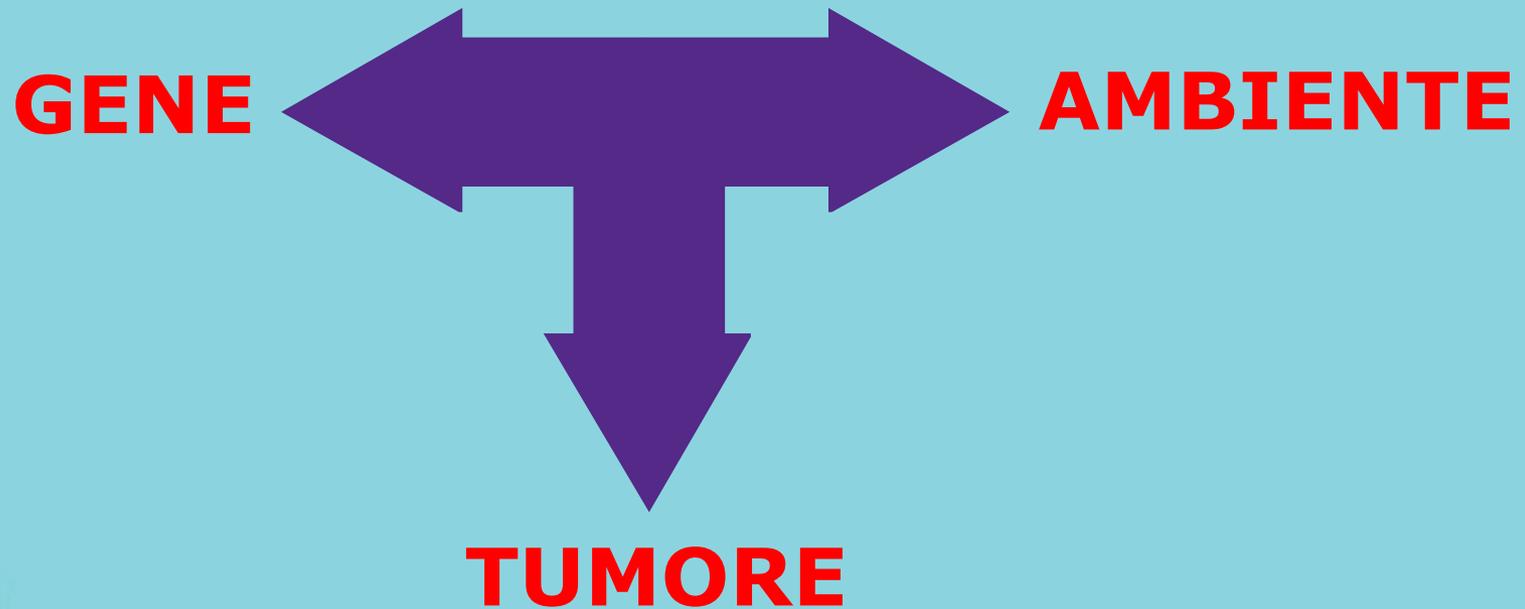


Nel DNA degli individui sani esistono mutazioni che hanno una frequenza piuttosto elevata, superiore all'1% (polimorfismi)



I **polimorfismi** non hanno conseguenze sul fenotipo, ma se interessano geni importanti per il controllo della stabilità del genoma, possono cambiare la risposta ai cancerogeni ambientali incluso il fumo di sigarette.

Gli individui sani sono diversi geneticamente e quindi rispondono in modo diverso all'esposizione a sostanze tossiche.



**Genetics loads the gun and the environment pulls the trigger
(J.Stern, University of California, Davis)**

HOME