

LA DIOSSINA, TRAMITE IL LEGAME AHR, INDUCE LA CANCEROGENESI ED ESALTA L'IMMUNOESCAPE TUMORALE

Ruggero Ridolfi – Oncologo – Forlì (I)

Le controverse relazioni tra sistema immunitario e cancro, descritte in passato con le teorie della “Immunosorveglianza” e della “Immunostimolazione”, sono state recentemente integrate da GP Dunn in un nuovo modello definito “Immunoediting”. Esso prevede un processo “a tre fasi”: a) Eliminazione del tumore; b) Equilibrio, fra microambiente e tumore; c) Escape: crescita del tumore che evade ed annulla progressivamente la risposta immunitaria. Come si percepisce anche da questa ipotesi unitaria, l'interazione fra tumore e sistema immunitario è fortemente influenzata dal microambiente. Il tumore nasce e si sviluppa in tessuti cronicamente alterati in cui cause endogene ed esogene creano un ambiente sempre più tollerogenico. Il microambiente condiziona pesantemente la maturazione e l'attività delle Cellule Dendritiche (DC) che hanno un ruolo centrale nell'indirizzare l'attività immunitaria. In condizioni di danno cronico così come sotto l'influsso tumorale, le DC tendono a non maturare o ad assumere funzioni immunosoppressive. Ne è favorita la crescita tumorale, anche grazie alla sempre più numerosa presenza di linfociti immunoregolatori (T-Reg), protettori nei confronti di attacchi autoimmuni ed inibitori della citotossicità in generale. I T-Reg sono linfociti CD4+ CD25+ che esprimono il fattore di trascrizione FOXP3 noto per l'attività immunosoppressiva. Sono cellule di derivazione timica capaci di inibire gli altri linfociti CD4 e CD8 mediante produzione di citochine come il TGFβ. L'aumento di T-Reg esprimenti FOXP3 nel microambiente ed in circolo è riportata ormai in numerose casistiche di pazienti affetti da tumori, correla con il crescere dello stadio di malattia ed è associato a peggiore prognosi. A prova ulteriore della loro attività e della loro importanza, vi sono segnalazioni di risposte terapeutiche molto interessanti dopo l'eliminazione completa dei T-Reg. Il segnale regolatore delle T-Reg è l'aryl hydrocarbon receptor (AHR), una proteina con funzioni filogenetiche antiche, tanto che la si ritrova in specie inferiori fino alla *Drosophila*, studiata per circa 30 anni come recettore di contaminanti ambientali ed in particolare della famiglia delle **Diossine** (2, 3, 7, 8 tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)). Il legame Diossina-AHR attiva la proliferazione e l'attività dei T-reg con effetti già presenti nello sviluppo embrionario, con una involuzione precoce del timo, gravi difetti di maturazione delle T-cells e con inibizione dei CD8+ citotossici. Sotto stimolo Diossina-AHR le T-Reg giungono a produrre TGF-β fino a 13 volte in più rispetto ai controlli e nell'ambiente immunosoppressivo che si crea, direttamente ed indirettamente, anche le DC sono avviate energicamente sul versante tollerogenico o energetico, con implicazioni sia nel controllo della malattia neoplastica che nei confronti delle manifestazioni autoimmuni e delle allergie. Con il nome Diossina sono comprese le molecole della famiglia degli organoclorati: di queste la più nota e studiata è la TCDD che è nella lista dei cancerogeni di classe I della IARC. Queste sostanze, presenti in natura solo per emissioni vulcaniche o per incendi di foreste, sono state ampiamente diffuse nell'ambiente negli ultimi decenni per colpa dell'uomo. I dati della “European Dioxin Inventory” indicano come nel 2005 la fonte di maggiore emissione di diossine per l'Italia sia l'incenerimento industriale o dei rifiuti (67% del totale). Le diossine, estremamente stabili, finiscono inevitabilmente nella catena alimentare e secondo l'OMS la dose considerata tollerabile in Europa nel cibo è di 2 picogrammi/kg al giorno. Siccome il loro tempo di dimezzamento nel corpo umano è di 7-11 anni, vi è un altissimo rischio di accumulo di queste sostanze soprattutto a livello di tessuti adiposi. La Diossina ha un'altissima affinità per il recettore AHR, a cui si lega, attivandolo. Se un organismo accumula Diossina ha praticamente il recettore AHR perennemente attivato e quindi ha una pressione immunosoppressiva continua e pressoché ininterrotta. Rispetto all'ipotesi dell'Immunoediting questa condizione sembra essere in grado di accelerare lo spostamento verso le fasi successive: Elimination inefficace, Equilibrium poco stabile e condizione importante e duratura di Escape. Questa pressione probabilmente sarà tanto più forte e dannosa quanto più sarà durato l'accumulo. Questo fa fortemente temere per le giovani generazioni che forse stanno vivendo fino dai primi momenti della loro esistenza in questa condizione. E' bene ricordare che in Italia è stato registrato un aumento dell'1% annuo di incidenza dei tumori dell'infanzia negli ultimi 10 anni, un aumento di leucemie, linfomi e sarcomi in giovane età ed un aumento dell'1% annuo di incidenza dei tumori della mammella nell'età da 0 a 44 anni (1998-2005) (dati AIRC).

In conclusione, il nostro sistema immunitario potrebbe essere in grado di proteggerci dall'insorgenza e dalle crescita e diffusione dei tumori, ma trova nella immunosoppressione un alleato del cancro difficilmente superabile. Abbiamo evidenza che una sostanza esterna, che l'uomo ha maldestramente diffuso nell'ambiente, è attivatrice di una importante funzione di disregolazione del nostro sistema immunitario. Iniziamo ad intravedere come tramite una cascata di citochine immunosoppressive, il complesso Diossina-AHR provochi l'anergia delle DC e la proliferazione dei T-reg. La continua pressione immunosoppressiva forse induce la cancerogenesi e sicuramente favorisce la crescita ed una diffusione tumorale senza ostacoli.