

Sommario

editoriale

- 3** "ORIGINE EPIGENETICA DELLE MALATTIE DELL'ADULTO"
Gianni Tamino
- 4** VALORE E LIMITI DEL PARADIGMA NEO-DARWINISTA
Gianni Tamino
- 8** DA UNA MEDICINA NEO-DARWINISTA E GENE-CENTRICA AD UNA NEO-LAMARCKIANA E SISTEMICA
Ernesto Burgio
- 16** I TUMORI STANNO AUMENTANDO?
Paolo Vineis
- 17** EFFETTI NEUROLOGICI DI ESPOSIZIONI AMBIENTALI
Lucia Migliore
- 20** FATTORI GENETICI, AMBIENTALI ED EPIGENETICI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER
Fabio Coppedè
- 22** LA PANDEMIA SILENZIOSA: METALLI PESANTI, SOLVENTI, PCB E DANNI NEUROLOGICI
Dott.ssa Antonella Litta
- 24** GENETICA ED EPIGENETICA DELLE EPILESSIE
Amedeo Bianchi
- 28** INQUINAMENTO ATMOSFERICO, MALATTIE DELL'ADULTO, ESPOSIZIONE TRANSPLACENTARE
Ferdinando Laghi
- 30** SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA E INTERVENTI DI PREVENZIONE (EPIAIR)
Ennio Cadum
- 34** ALLERGENI ALLERGIE E AMBIENTE
Paola Montagna
- 36** ENDOCRINE DISRUPTERS (EDCS) E ALTERAZIONI DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE
S. Bernasconi, S. Merli
- 39** L'EPIDEMIA DI OBESITÀ, SINDROME METABOLICA E DIABETE II IN ETÀ EVOLUTIVA: IL RUOLO DELLA TRASFORMAZIONE AMBIENTALE SULLA PROGRAMMAZIONE NEL FETO E NELLA PRIMA INFANZIA
Rita Tanas
- 42** XENOBIOTICI NEL LATTE MATERNO: IL CASO DELLE DIOSSINE
Patrizia Gentilini, Michelangiolo Bolognini, Ernesto Burgio, Adriano Cattaneo, Annamaria Moschetti, Stefano Raccanelli
- 47** EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI INFANTILI
Benedetto Terracini
- 47** PROLEGOMENA AD UN NUOVO PARADIGMA IN CANCEROGENESI
Ernesto Burgio
- 53** INQUINAMENTO DELL'ARIA E TUMORI UMANI
Paolo Crosignani, Andrea Tittarelli, Martina Bertoldi, Alessandro Borgini, Paolo Contiero
- 56** ESPOSIZIONE A FATTORI CANCEROGENI, MUTAZIONI GENETICHE INDOTTE E APPROCCI TERAPEUTICI DIFFERENZIALI: IL MODELLO DEL CARCINOMA POLMONARE
Sergio Bracarda, Sabrina Giusti, Ori Ishiwa
- 58** TELEFONI MOBILI E TUMORI ALLA TESTA: ANALISI CRITICA DEI DATI EPIDEMIOLOGICI
Angelo Levis
- 63** RICONOSCIMENTI IN MEMORIA DI LORENZO TOMATIS.
Roberto Romizi

IL CESALPINO

Rivista medico-scientifica dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri della Provincia di Arezzo

Agosto 2011

anno 10 - numero 28 -
monotematico 2

Comitato editoriale e redazione

Consiglio provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri
Presidente: Raffaele Festa

Direttore responsabile
Roberto Romizi

In redazione

Beccastrini Stefano,
Bianchi Amedeo, Bonelli Armando,
Cinelli Alberto, Dasciani Paolo,
De Napoli Isabella, Lenti Salvatore,
Pieri Piero, Ralli Luciano,
Sasdelli Mauro, Saullo Silvana.

Coordinatore redazionale
Cesare Maggi

Segreteria redazionale

Michela Bonet - Marco Cerofolini
c/o Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
Viale Giotto, 134 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 22724
fax (+39) 0575 300758
mail: chirurgi@omceoar.it
www.omceoar.it

Impaginazione

progetto grafico e stampa

L.P. Grafiche s.n.c.
Via Fabio Filzi, 28 - 52100 Arezzo
tel. (+39) 0575 907425
fax (+39) 0575 941526
mail: info@lpgrafiche.it
www.lpgrafiche.it

Aut. Trib. n°7 - 2001
del registro stampa n° 522/2001

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, della legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista.

In copertina:

ANDREA CESALPINO

(Arezzo 1519 - Roma 1603)
Medico, botanico, filosofo aristotelico, medico di Papa Clemente VII; importantissime furono le sue osservazioni sulla circolazione del sangue.

LA PANDEMIA SILENZIOSA: ESPOSIZIONE MATERNA AGLI INQUINANTI AMBIENTALI E DANNI NEUROLOGICI

Antonella Litta

referente ISDE Vitarbo

Il Registro tumori italiano (www.registri-tumori.it) ci informa che il numero di bambini e adolescenti colpiti ogni anno da patologie neoplastiche è in crescente aumento.

Nel "Rapporto 2008 Tumori infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali", il tasso di incidenza per tutti i tumori pediatrici in Italia nel periodo osservato, risulta il più alto di quello rilevato negli anni novanta negli Stati Uniti e in Europa.

Si tratta di un fenomeno che riguarda tutti i Paesi occidentali e l'incidenza dei tumori infantili in Italia, nel primo anno di vita, ha un incremento annuale che è il doppio rispetto a quello degli altri Paesi europei.

Recenti indagini hanno anche rilevato che un bambino su sei negli Stati Uniti d'America è affetto da disturbi dell'apprendimento, disordini e/o deficit del livello di attenzione e problemi di tipo comportamentale. Per quanto riguarda i Paesi europei i dati sono simili.

Questa situazione impone quindi una particolare attenzione anche per quanto riguarda l'esposizione materna ad inquinanti chimici, sia in epoca pre-concezionale che gestazionale; infatti durante questo particolare periodo si possono determinare alterazioni permanenti nella struttura organica, nella fisiologia e nel metabolismo del feto, favorendo successivamente la comparsa di numerose patologie anche di tipo neurologico. Patologie del neurosviluppo (NDD) – autismo, disturbo da deficit dell'attenzione (ADD-attention deficit disorder), disturbo dell'attenzione da iperattività (ADHD-attention deficit hyperactivity disorder) e ritardo mentale, come un aumentato rischio di morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e altre malattie neuro-degenerative e neoplastiche, sono infatti, con sempre maggiori evidenze scientifiche, correlate anche all'esposizione materna ad inquinanti chimici ambientali.

E' noto che nei nove mesi di gesta-

zione si stabilisce un rapporto materno-fetale dalle caratteristiche uniche ed estremamente complesse e delicate; si tratta di una interrelazione particolarissima le cui dinamiche rivestono un ruolo strategico nel determinare ciò che definiamo benessere psico-fisico del feto, del bambino e infine del soggetto adulto.

E' conoscenza medica acquisita da decenni che: infezioni, intossicazioni, disturbi metabolici, assunzioni di alcuni tipi di farmaci, fumo di sigaretta, alcool e droghe possono causare danni importanti e spesso irreversibili al futuro nascituro; il basso peso alla nascita è ritenuto correlato ad un incrementato rischio di malattie cardiovascolari e diabete non insulino-dipendente; meno noti ed indagati sono invece i danni neurologici da esposizione a quegli inquinanti chimici ambientali che non provocano una intossicazione acuta diretta.

Le ricerche hanno dimostrato che molte sostanze tossiche immesse

nell'ambiente e in grado di superare la barriera placentare ed emato-cerebrale fetale e del bambino, anche a livelli di esposizione ammessi per legge nei soggetti adulti, possono avere effetti non immediatamente visibili clinicamente ma tuttavia essere in grado di determinare effetti avversi importanti anche a distanza di molti anni dall'esposizione materna.

La maggiore vulnerabilità delle strutture cerebrali nel feto e nel bambino rispetto ai soggetti adulti è determinata dal rapido accrescimento e dai processi propri dello sviluppo ontogenetico (enorme numero di cellule in attiva proliferazione e differenziazione cellulare) che conducono allo sviluppo e organizzazione di complessi sistemi e organi vitali.

Durante l'intero sviluppo fetale e ancora oltre, il sistema nervoso centrale e il cervello in particolare vanno incontro a tutta una serie di trasformazioni complesse: sebbene il maggior numero di neuroni sia già formato al momento della nascita, lo sviluppo delle cellule gliali e la mielinizzazione degli assoni prosegue per diversi anni; è pertanto evidente che un'interferenza, dovuta all'azione di sostanze tossiche, che disturbi questi processi complessi, può avere conseguenze gravi e permanenti.

In una rassegna della letteratura, pubblicata sulla prestigiosa rivista scientifica *The Lancet* nel 2006 dai ricercatori P. Grandjean, della Harvard School of Public Health, e da P.J. Landrigan, del Mount Sinai School of Medicine, sono stati presi in esame i dati pubblici disponibili sulla tossicità chimica per identificare le sostanze che con maggior probabilità interferiscono nello sviluppo delle strutture cerebrali: 202 sostanze chimiche industriali sono state identificate come capaci di danneggiare il cervello umano.

I due ricercatori fanno presente che questo elenco non può essere considerato completo; infatti il numero di sostanze chimiche in grado di causare neurotossicità in test su animali di laboratorio supera il numero di 1.000. I due autori hanno quindi esaminato le pubblicazioni relative alle sole cinque sostanze dell'elenco –piombo, metilmercurio, arsenico, i PCB (bifenili

poli-clorurati) e toluene – la cui tossicità per il cervello in via di sviluppo era stata già sufficientemente documentata. Il lavoro succitato, rappresenta una pietra miliare in questo particolare campo d'indagine e si conclude con la forte ed impegnativa affermazione che l'inquinamento chimico può aver danneggiato milioni di bambini in tutto il mondo e che gli effetti tossici delle sostanze chimiche industriali sui bambini sono stati e sono in genere trascurati.

Successivi studi hanno valutato e confermato, sia in esperimenti di laboratorio che nei bambini attraverso visite, raccolta dell'anamnesi, test neuro-psico-motori, la nocività cerebrale di sostanze quali: pesticidi, diossine, furani, Pcb, solventi, metalli pesanti e tossine alle quali erano state esposte le madri nel periodo antecedente e durante la gravidanza.

L'inquinamento e la contaminazione dell'aria, dell'acqua e delle catene alimentari sono le vie di esposizione materno-fetale oltre alle esposizioni occupazionali.

Il fenomeno del bioaccumulo, della bioconcentrazione e biomagnificazione, amplificano l'esposizione riconducibile fondamentalmente all'inquinamento delle catene alimentari.

Questi tre processi possono così essere definiti: con il termine bioaccumulo si indica la capacità di una sostanza di accumularsi all'interno di un organismo (le sostanze ad elevato potere di bioaccumulo sono quelle con più elevata solubilità nei grassi); con il termine bioconcentrazione si indica un processo che porta ad una maggiore concentrazione di una sostanza in un organismo rispetto a quella presente nell'ambiente e infine si definisce biomagnificazione il processo nel quale un composto chimico si accumula in modo seriale attraverso la catena alimentare passando da concentrazioni più basse nelle specie preda a concentrazioni via via più alte nelle specie predatrici.

L'inquinamento dell'aria dovuto anche alle polveri sottili ed ultrasottili: il particolato fine ed ultrafine prodotto dal traffico veicolare, dal traffico aereo, in generale dalle combustioni di combustibili fossili e dall'incenerimen-

to di rifiuti rappresenta anch'esso una fonte d'inquinamento ed esposizione che può interferire nello sviluppo cerebrale fetale.

L'acqua inquinata e non efficacemente potabilizzata può contenere: arsenico, vanadio, selenio, fluoro, metalli pesanti, elementi radioattivi, pesticidi, fitofarmaci, diossine, sottoprodotti della disinfezione dell'acqua per clorazione, batteri, virus, parassiti, alghe e le microcistine prodotte da particolari tipi di alghe e cianobatteri, etc. questi sono tutti elementi che possono determinare rischio e danno alla salute della madre e, con molteplici meccanismi diversi da quello della sola e semplice sommazione (interazione sinergica, interferenza endocrina e amplificazione), anche al feto e al bambino. Il crescente e diffuso inquinamento delle risorse idriche e degli altri comparti dell'ecosfera (litosfera, atmosfera, biosfera, catene alimentari) sta determinando una inaccettabile condizione di rischio e danno alla salute delle persone, delle future generazioni e degli ecosistemi.

Per prevenire e contrastare quella che giustamente è stata definita la pandemia silenziosa sono necessarie quindi nuove politiche di difesa e tutela dell'ambiente, il controllo e la riduzione di tutti gli inquinanti, una normativa mondiale più precauzionale per le sostanze chimiche con proprietà neurotossiche per lo sviluppo cerebrale e l'applicazione concreta in ogni parte del mondo di efficaci norme di tutela della salute dei lavoratori e in particolare delle donne in gravidanza. ■

■ Bibliografia di riferimento:

1. Bocskay K.A., Tang D., Orjuela M.A., Liu X., Warburton D.P., Perera F.P., Chromosomal aberrations in cord blood are associated with prenatal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):506-11.
2. Borchers A., Teuber S.S., Keen C.L., Gershwin M.E., Food safety. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Oct;39(2):95-141.
3. Ding M., Li J.J., Leonard S.S., Ye J.P., Shi X., Colburn N.H., Castranova V., Vallyathan V., Vanadate-induced activation of activator protein-1: role of reactive oxygen species. *Carcinogenesis.* 1999 Apr;20(4):663-8.
5. Drum D.A., Are toxic biometals destroying your children's future? *Biometals.* 2009



- Oct;22(5):697-700. Epub 2009 Feb 11.
6. Environmental Working Group, July 14, 2005 Body Burden — The Pollution in Newborns. A benchmark Investigation of Industrial chemicals, pollutants and pesticides in umbilical cord blood
 7. Fondazione AMGA-onlus "Stato dell'arte sulla presenza nelle acque destinate al consumo umano di sostanze denominate "Endocrine Disruptors". 20 giugno 2006
 8. Godfrey K.M., Barker D.J., Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):611-24.
 9. Grandjean P., Weihe P., White R.F., Debes F., Araki S., Yokoyama K., Murata K., Sorensen N., Dahl R., Jorgensen P.J., Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol.* 1997 Nov-Dec;19(6):417-28.
 10. Grandjean P., Landrigan P.J., Developmental neurotoxicity of industrial chemicals *Lancet.* 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.
 11. Huang C., Ding M., U.J., Leonard S.S., Rojana-sakul Y., Castranova V., Vallyathan V., Ju G., Shi X., Vanadium-Induced nuclear factor of activated T cells activation through hydrogen peroxide. *J Biol Chem.* 2001 Jun 22;276(25):22397-405. Epub 2001 Apr 5
 12. Julvez J., Grandjean P., Neurodevelopmental toxicity risks due to occupational exposure to industrial chemicals during pregnancy. *Ind Health.* 2009 Oct;47(5):459-68.
 13. Landrigan P.J., What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr.* 2010 Apr;22(2):219-25.
 14. Leon D.A., Fetal growth and adult disease. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (suppl 1): S72-S82;
 15. Lucas A., Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease—the hypothesis revisited. *BMJ* 1999;319:245-49;
 16. Otle S., Ca indi O., Health Importance of arsenic in drinking water and food. *Environ Geochem Health.* 2010 Aug;32(4):367-71. Epub 2010 Apr 13.
 17. Ong K.K., Dunger D.B., Perinatal growth failure: the road to obesity, insulin resistance and cardiovascular disease in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16:191-207.
 18. Osmond C., Barker D.J., Fetal, Infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect.* 2000 Jun; 108 Suppl 3:545-53.
 19. Rapporto 2008 Tumori Infantili. Incidenza, sopravvivenza, andamenti temporali. *Epidemiologia & Prevenzione* 2008; 32(2) Supplemento2: 1-112.
 20. Rogan W.J., Ragan N.B., Evidence of effects of environmental chemicals on the endocrine system in children. *Pediatrics.* 2003 112 (1 Pt 2): 247-52;
 21. Surkan P.J., Zhang A., Trachtenberg F., Daniel D.B., McKinlay S., Bellinger D.C., Neuropsychological Function in children with blood lead levels <10 microg/dL. *Neurotoxicology* 2007 Nov;28(6):1170-7;
 22. Smith A.H., Steinmaus C.M., Health effects of arsenic and chromium in drinking water: recent human findings. *Annu Rev Public Health.* 2009 Apr 29;30:107-22.
 23. Sturchio E., Minola C., Zanellato M., Masotti A., Leoni E., Sottani C., Blamonti G., Ronchi A., Casorri L., Signorini S., Imbriani M., Endocrine disruptors -Monograph. 3. Arsenic. *G Ital Med Lav Ergon.* 2009 Jan-Mar;31(1):5-32.
 24. Syme M.R., Paxton J.W., Keelan J.A., Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(8):487-514.
 25. Valko M., Morris H., Cronin M.T., Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005;12(10):1161-208.
 26. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M., Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10;160(1):1-40. Epub 2006 Jan 23
 27. Xi S., Jln Y., Lv X., Sun G., Distribution and speciation of arsenic by transplacental and early life exposure to inorganic arsenic in offspring rats. *Biol Trace Elem Res.* 2010 Apr;134(1):84-97. Epub 2009 Jul 14.
 28. Xi S., Guo L., Qi R., Sun W., Jln Y., Sun G., Prenatal and early life arsenic exposure induced oxidative damage and altered activities and mRNA expressions of neurotransmitter metabolic enzymes in offspring rat brain. *J Biochem Mol Toxicol.* 2010 Apr 7. [Epub ahead of print]
 29. ten Tusscher G.W., Koppe J.G., Perinatal dioxin exposure and later effects—a review. *Chemosphere.* 2004 Mar;54(9):1329-36. ■