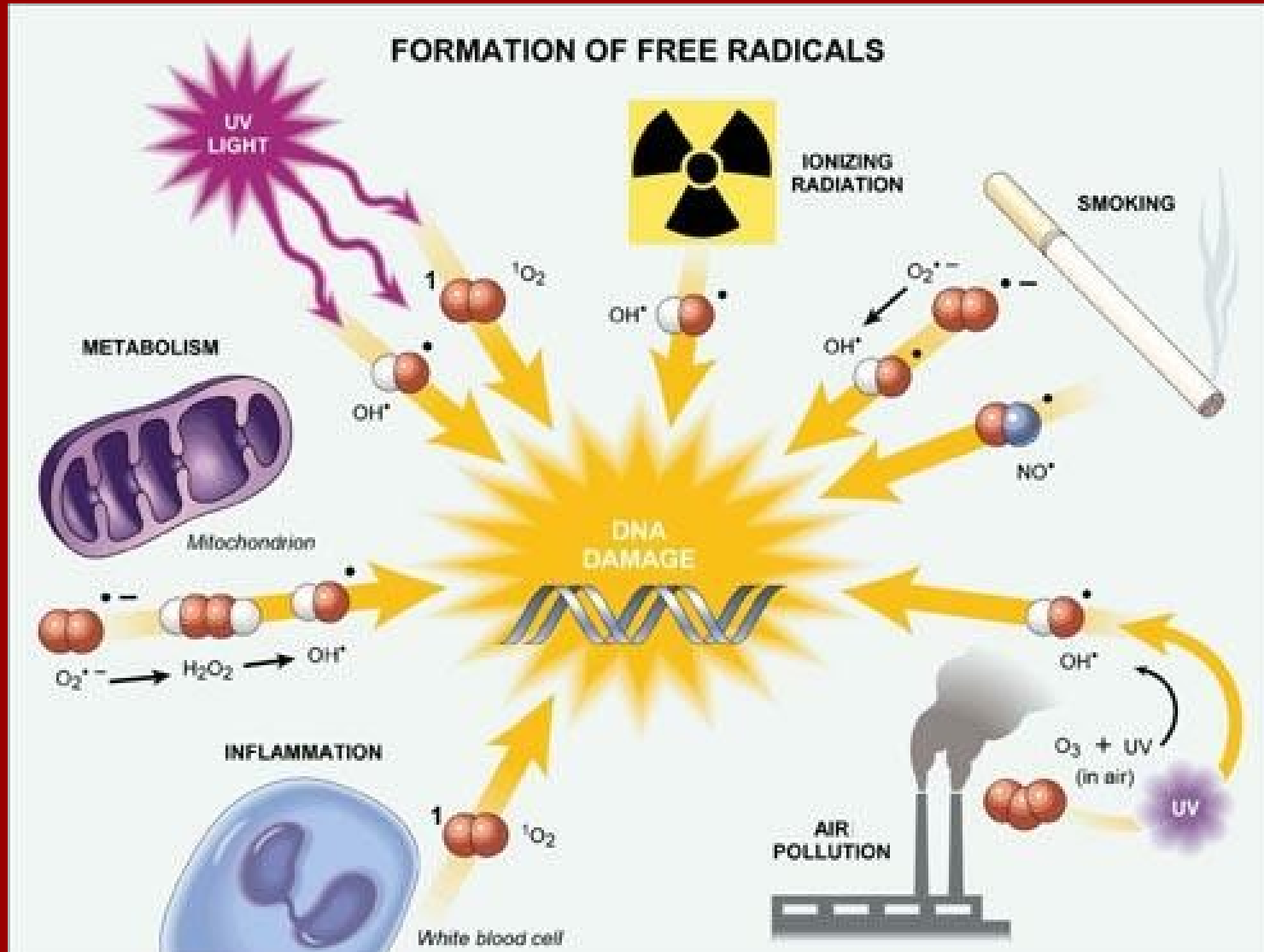
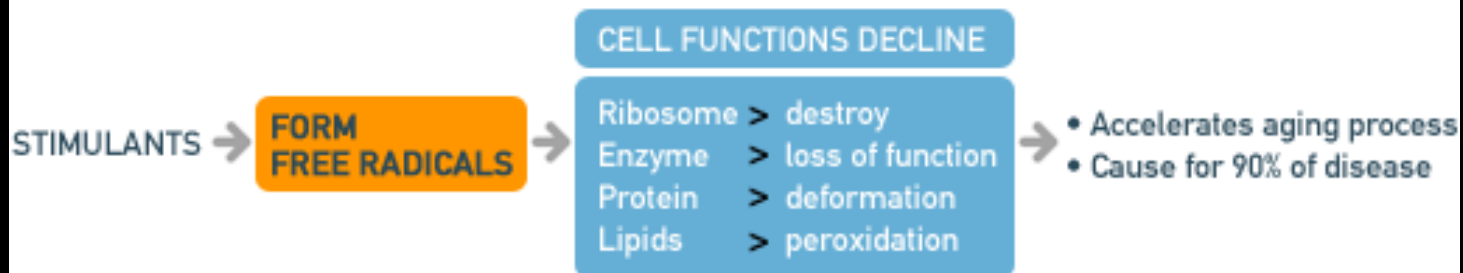
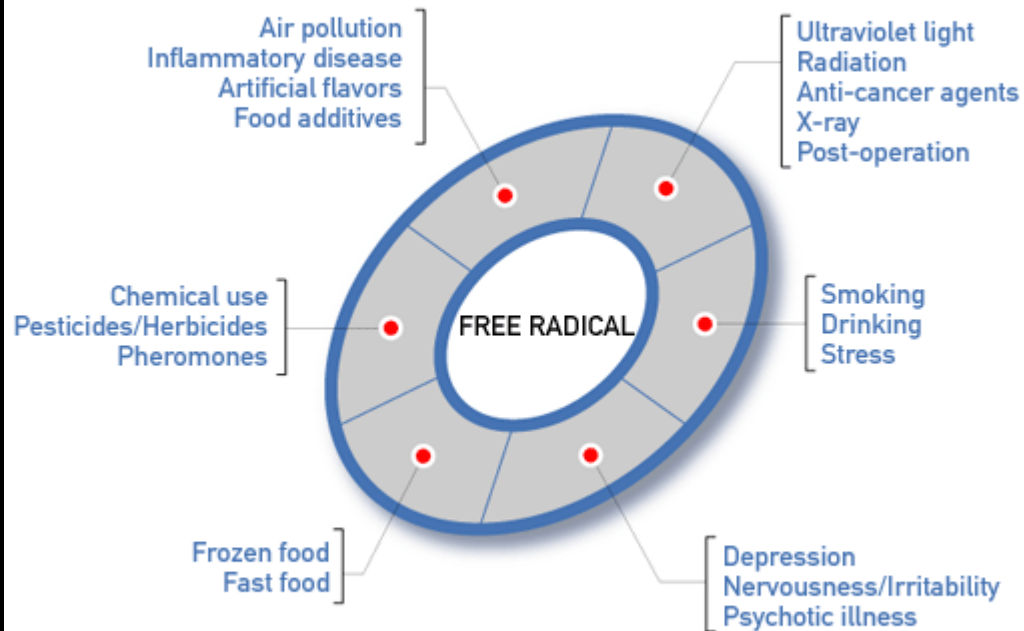


CANCEROGENESI CHIMICA

CANCEROGENESI CHIMICA

per la maggior parte connessa alla produzione di radicali che si legano ai componenti cellulari danneggiandone la corretta struttura chimica.





Centinaia di sostanze chimiche possono trasformare cellule in vitro o avere effetti cancerogeni sugli animali.

Alcune delle sostanze più potenti (idrocarburi aromatici policiclici) vengono estratte da carbon fossili o rappresentano il prodotto di una combustione incompleta. Altre sono componenti naturali di piante o microorganismi. Anche alcuni farmaci sono implicati nell'insorgenza di cancro nell'uomo.

La cancerogenesi chimica è un processo a due fasi:

2. INIZIAZIONE: la cellula viene esposta ad un'appropriata dose di agente cancerogeno (iniziante);
3. PROMOZIONE: altre sostanze dette "promuoventi" rendono la cellula suscettibile a mutazioni aggiuntive causando proliferazione cellulare.

Sostanze chimiche inizianti ad azione diretta, che per espletare la loro azione cancerogena non richiedono alcuna trasformazione chimica:

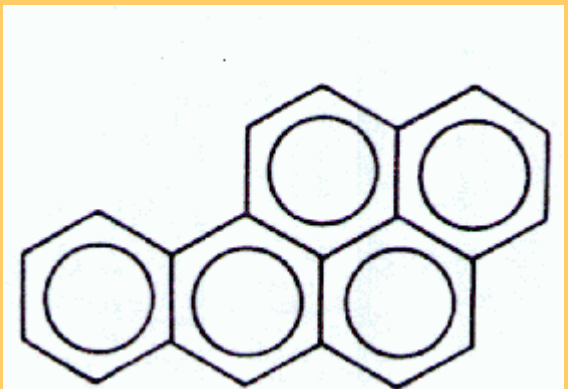
- Agenti alchilanti
- Agenti acilanti

Sostanze chimiche inizianti ad azione indiretta, che richiedono una conversione metabolica in vivo per dare origine a cancerogeni terminali capaci di trasformare le cellule:

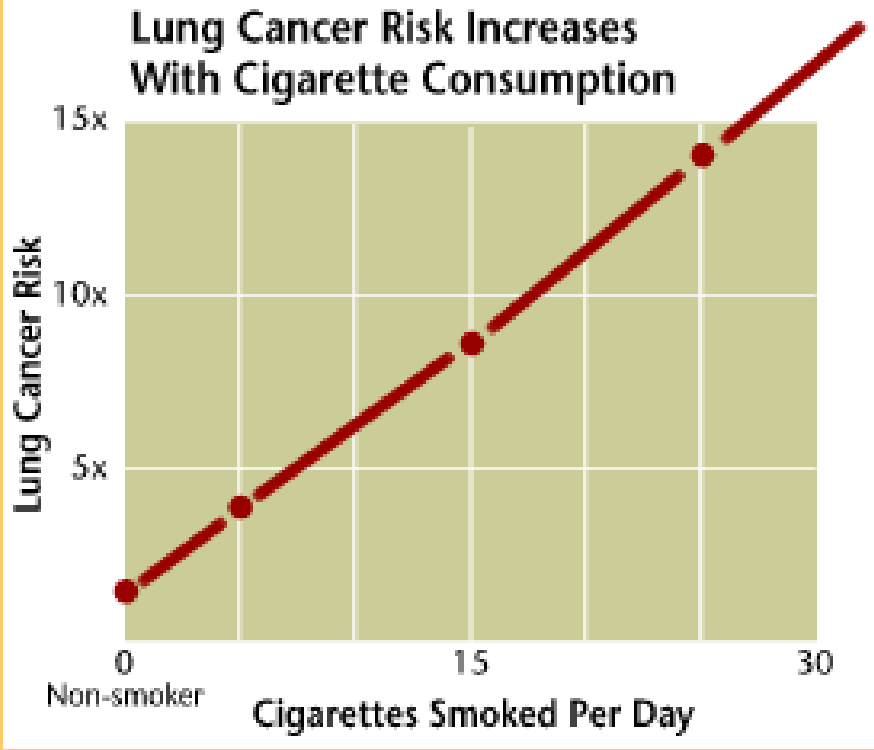
- Idrocarburi aromatici policiclici
- Amine aromatiche
- Prodotti vegetali e di origine microbiologica
- Altri

Tutte queste sostanze sono composti **ELETTROFILI**.

La maggior parte delle sostanze cancerogene viene metabolizzata dalle monoossigenasi citocromo P450-dipendenti. In particolare l'enzima CYP1A1, che metabolizza gli idrocarburi policiclici aromatici come il benzo(a)pirene, è presente nel 10% della popolazione di razza bianca e, nei fumatori, risulta associato ad un maggiore rischio di sviluppare carcinomi del polmone.



3,4-Benzopirene



Some Cancer-Causing Chemicals in Tobacco Smoke

- aminostilbene
- arsenic
- benz[a]anthracene
- benz[a]pyrene
- benzene
- benzo[b]fluoranthene
- benzo[c]phenanthrene
- benzo[f]fluoranthene
- cadmium
- chrysene
- dibenz[a,c]anthracene
- dibenzo[a,e]fluoranthene
- dibenz[a,h]acridine
- dibenz[a,j]acridine
- dibenzo[c,g]carbazone
- N-dibutylnitrosamine
- 2,3-dimethylchrysene
- indeno[1,2,3-cd]pyrene
- S-methylchrysene
- S-methylfluoranthene
- alpha-naphthylamine
- nickel compounds
- N-nitrosodimethylamine
- N-nitrosomethylethylamine
- polonium-210
- N-nitrosodiethylamine
- N-nitrosonorcotine
- N-nitrosoanabasine
- N-nitrosopiperidine

➤ Possono dare, contemporaneamente, effetti locali e sistemici ed effetti acuti (a breve termine) e cronici (a lungo termine)

➤ Le sostanze chimiche possono esplicare diverse potenzialità patogene: esse possono essere flogogene, tossiche, mutagene, cancerogene, teratogene

➤ Le sostanze chimiche apparentemente innocue (per contatto o per inalazione) possono essere attivate a livello gastrico/intestinale/epatico svolgendo qui la loro azione patologica

➤ Per tutte queste considerazioni, la migliore classificazione delle sostanze chimiche rimane quella in base alla loro distribuzione nell'ambiente

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE CHIMICHE PATOGENE IN BASE ALLA LORO DISTRIBUZIONE NELL'AMBIENTE

Inquinamento dell'atmosfera



**Idrocarburi,
materiale
corpuscolato**

(immessi nell'atmosfera per processi industriali e derivati dalla combustione per autotrazione e per riscaldamento)

**CO, CO₂, SO₂
NO**

(derivati dalla combustione per autotrazione e riscaldamento)

Inquinamento dell'acqua e del suolo



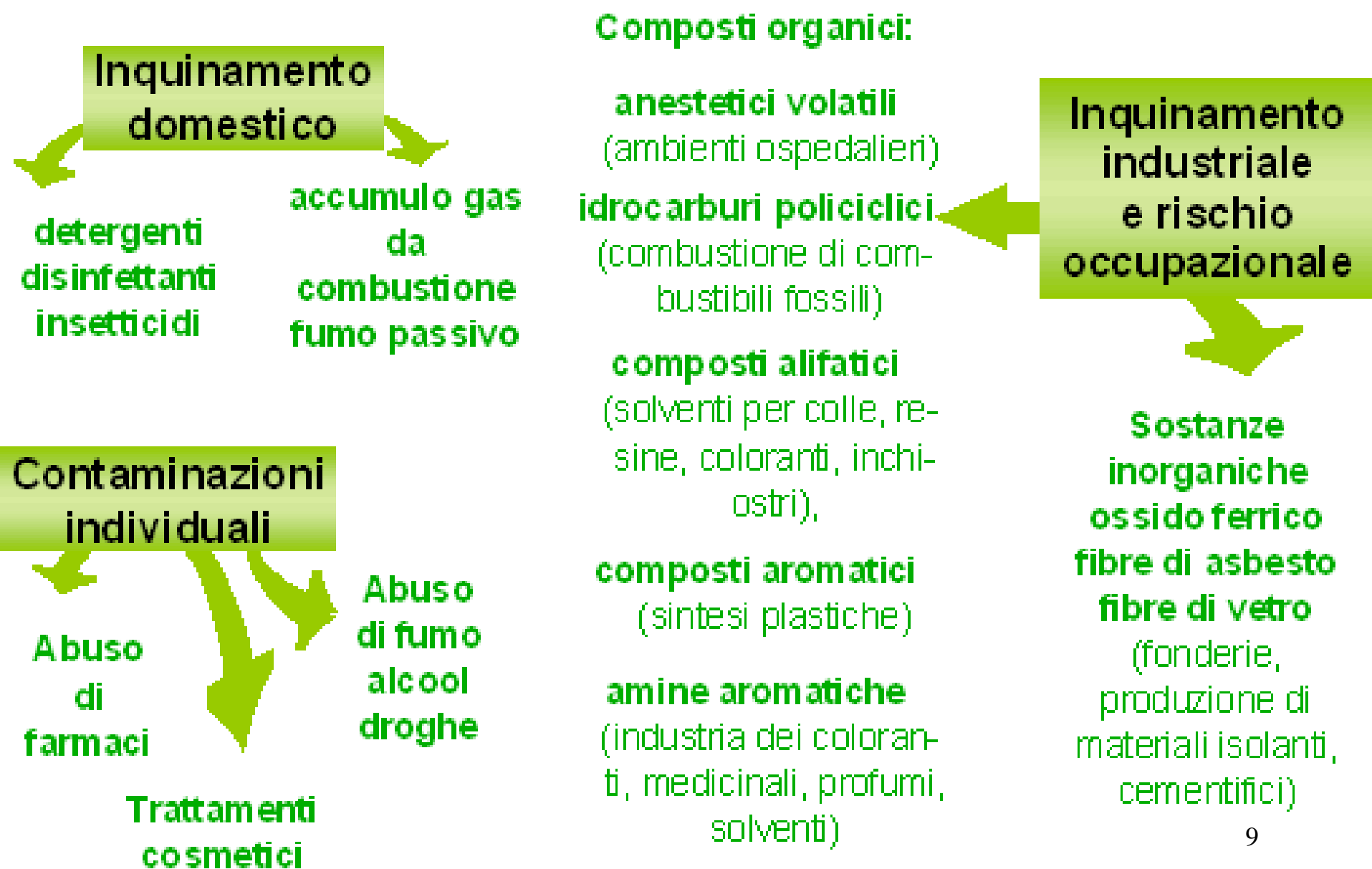
**Sostanze di
neosintesi
insetticidi
anticrittogamici
rodenticidi
erbicidi**

(usati massicciamente in agricoltura)

**Accumulo di
oligoelementi
piombo, mercurio,
cadmio,
cromo**

(immessi e concentrati nell'ambiente da processi industriali) (industrie di vernici, solventi, cartiere, industrie farmaceutiche)

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE CHIMICHE PATOGENE IN BASE ALLA LORO DISTRIBUZIONE NELL'AMBIENTE



sostanza

trasformazione

organi colpiti

Manifestazioni patologiche

CO monossido di carbonio

☠ immesso per incompleta ossidazione dei combustibili fossili
☠ in condizioni di traffico intenso si possono raggiungere livelli di CO pari a 100-400 ppm (parti per milione)

Carbossi emoglobina

☠ Il CO è 200 volte più affine dell'O₂ per l'Hb. Ne deriva un complesso stabile CO/Hb che sequestra molecole di Hb non più disponibili per l'ossigenazione dei tessuti

Sangue

☠ Dopo 8 ore di permanenza a 80 ppm di CO l'individuo subisce una perdita della capacità di trasportare O₂ da parte del sangue di circa il 15% (equivale alla perdita di mezzo litro di sangue).

☠ **Ipossia
tissutale,
asfissia**

sostanza

trasformazione

organi colpiti

Manifestazioni patologiche

O_2

SO_2
ossido di zolfo

SO_3

H_2SO_4

H_2O

(acido solforico)

Apparato respiratorio

☠ A livello bronchiale e polmonare l'ossido di zolfo trova l'ossigeno e l'acqua (vapore acqueo) necessari alle trasformazioni descritte

Bronchiti croniche

attacchi asmatici

enfisema polmonare

cancro polmonare

☠ immesso per incompleta ossidazione dei combustibili fossili

INQUINAMENTO DELL'ATMOSFERA

sostanza

trasformazione

organi colpiti

Manifestazioni patologiche



NO
ossido di azoto

NO immesso per
incompleta
ossidazione dei
combustibili
fossili



(acido
nitrico)

Apparato
respiratorio
sangue

**Irritazione
e danni a
carico dei
bronchi e
dei
polmoni**

**edema
polmonare
acuto**


sostanza


trasformazione

organi colpiti

Manifestazioni
patologiche

Idrocarburi policiclici

 immesso per
incompleta
ossidazione dei
combustibili fossili
e durante la
raffinazione dei
derivati
petrolchimici

 Attivazione
a varie
sostanze
mutagene e/o
cancerogene
a livello di
diversi organi

**cute
polmoni
vescica
fegato**

**T
U
M
O
R
I**

Cancerogeni genotossici

Tutte le sostanze tossiche per il genoma; si tratta di sostanze altamente elettrofile e reattive. Possono essere:

- Attivazione indipendenti (diretti)
- Attivazione dipendenti (indiretti)
- Inorganici

Oltre ad interagire col DNA possono interagire anche con gli Istoni

I cancerogeni **genotossici diretti** hanno una struttura chimica tale da agire direttamente sul DNA senza la necessità di trasformazioni metaboliche da parte dell'ospite. Fra essi vi sono sostanze ad uso industriale, farmaci anti-tumorali. Possono essere la causa di tumori occupazionali. A causa della elevata reattività non resistono a lungo nell'ambiente.

Gli **indiretti** sono sostanze chimiche organiche attive sul DNA solo dopo una **CONVERSIONE METABOLICA** da parte dell'ospite che porta alla formazione di **INTERMEDI REATTIVI**. Questa classe comprende la maggior parte dei cancerogeni chimici: amine aromatiche, etc etc. A differenza dei diretti, queste sostanze possono resistere nell'ambiente stabilmente fino a che non vengono assunti da individui esposti in cui vengono attivati in “ultimate” cancerogeni. Per questo motivo sono molto pericolosi

Inorganici

Fra essi ad es. Alcuni metalli.

La classe degli inorganici é provvisoriamente inserita fra i genotossici in quanto sembra che il danno sia al DNA.

Cancerogeni epigenetici

- Materiali solidi
- Ormoni
- Immunosoppressori
- Co-cancerogeni
- promotori

Epigenetici

- **Materiali solidi:** plastica, asbesto
- **Immunosoppressori:** azatioprina, mercaptopurina
- **Ormoni:** estrogeni e androgeni (per esposizioni croniche a livelli sopra-fisiologici)
- **Co-cancerogeni:** agenti che aumentano l'azione tumorigenica se somministrati insieme ad un cancerogeno; es esteri del forbolo;
- **Promotori:** agenti che aumentano l'azione tumorigenica di un cancerogeno se somm. Dopo di esso; fenobarbital, esteri del forbolo.

CANCEROGENI E MUTAGENI

Grazie alle recenti acquisizioni sulla attivazione metabolica dei cancerogeni chimici genotossici indiretti, oggi è chiaro che gli “ultimate” cancerogeni sono anche mutageni. I

Metabolismo dei ca chimici

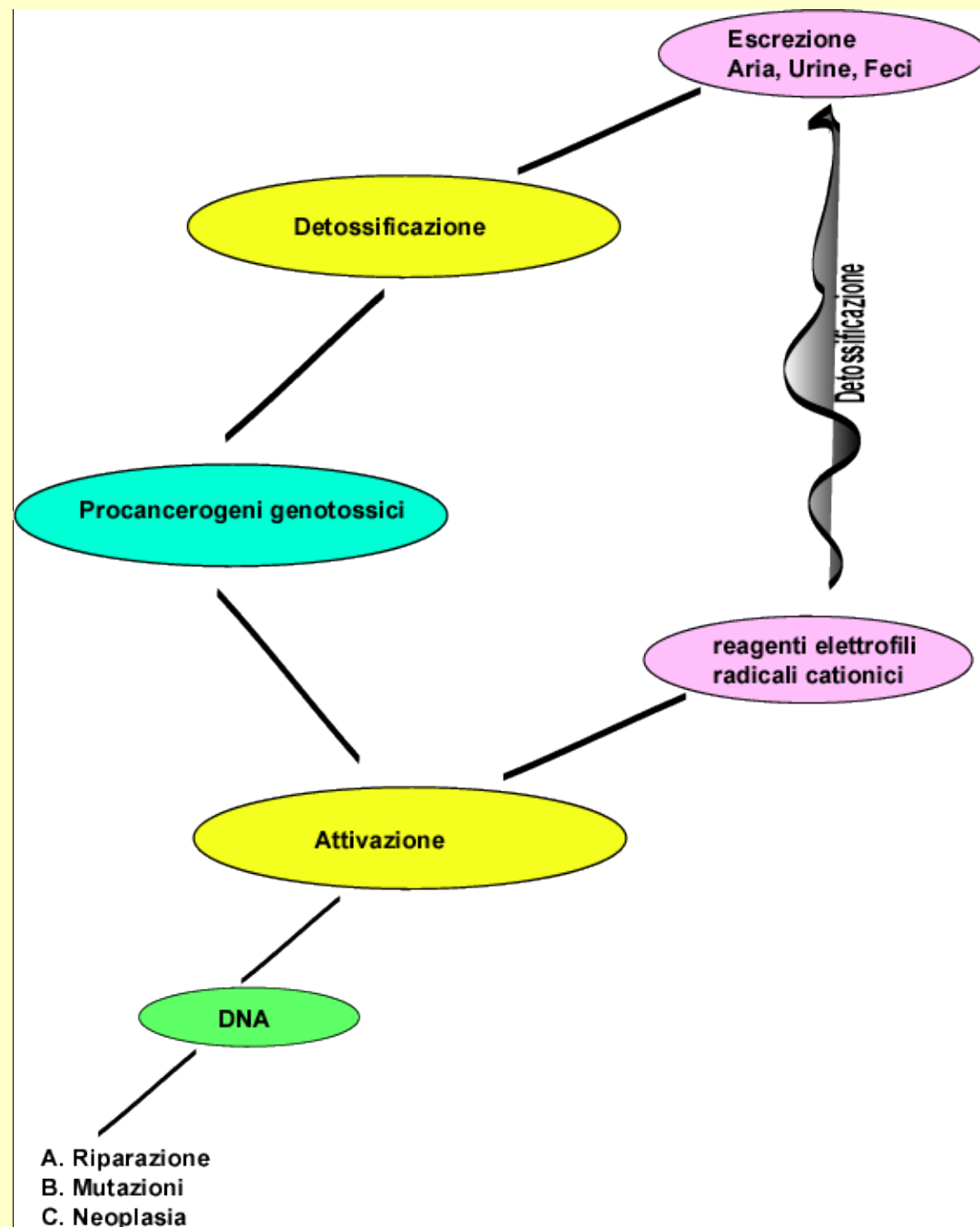
I ca chimici possono subire una serie di trasformazioni chimiche e biochimiche quando sono introdotti in un organismo vivente. Reazioni mediate da

H₂O corporea

S. chimiche tissutali-cellulari

S. enzimatici cellulari

Molte di queste reazioni possono condurre alla detossificazione cioè a prodotti meno attivi, la anche ad attivazione ad “ultimate” cancerogeno.



Il bilancio delle reazioni di attivazione e di detossificazione dipende da

- Struttura della sostanza
- Background genetico (predisposizione)
- Sesso
- Fattori endocrini
- Età
- Dieta
- Flora batterica
- Presenza di altre sostanze chimiche che competono col cancerogeno

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo dei carboidrati sono anche coinvolti nel metabolismo di altri substrati e il loro livello operativo può essere influenzato da una serie di altre sostanze esogene o endogene (ormoni)

Siti di metabolizzazione dei ca chimici

La maggior parte dei ca chimici sono trasformati da sistemi enzimatici situati sulle membrane del REL

Gli enzimi più associati a questo metabolismo sono le monoossigenasi del REL che appartengono alla famiglia dei citocromi (citocromo P450). Tutti questi enzimi richiedono NADPH come cofattore e utilizzano O₂ per le loro attività ossidative

Metabolismo dei Pro-cancerogeni

- Fase I: reazioni di ossidazione con la formazione di epossidi, di alcoli o chinoni
- Fase II: i derivati della Fase I vanno incontro a coniugazione con formazione di coniugati (con l'ac. Glicuronico, solforico o con aminoacidi) oppure danno luogo a derivati acilici. Il risultato è di rendere la molecola più idrosolubile.

- Il sito principale di questo metabolismo è il FEGATO che possiede la maggior parte dei sistemi di attivazione dei farmaci chimici. Altri organi che possono essere sede di questo metabolismo sono:
 - Rene
 - Polmone
 - Tratto gastrointestinale
 - placenta

Cancerogeni chimici & organi

Molti ca chimici possiedono AFFINITA`
specifiche per specifici organi bersaglio.

Amine aromatiche:

Uomo-cane-hamster-----ca vescicale

Topo-----ca del fegato

Le arilidroxilamine sono ca attivi prodotti da enzimi della fase I a partire dalle amine aromatiche. A livello epatico vengono coniugate con ac. Glicuronico ed escrete nelle urine.

Al livello vescicale sono presenti nell'uomo enzimi che scindono nuovamente il composto e determinano la cancerogenicità vescicale nell'uomo.

AGENTI ALCHILANTI AD AZIONE DIRETTA.

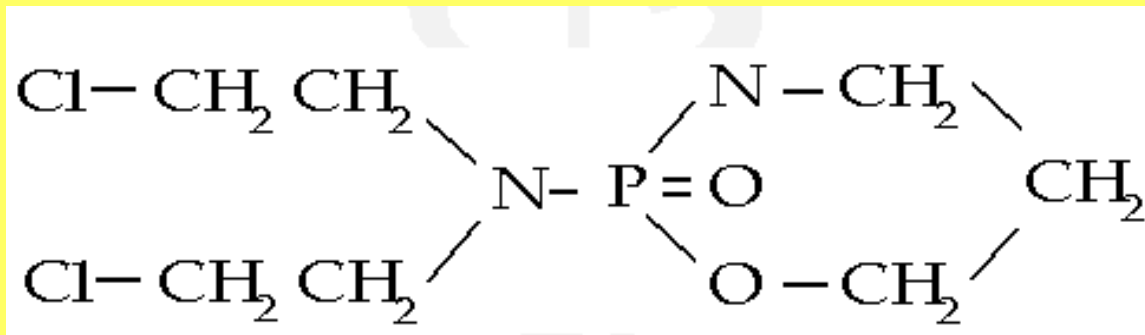
- β -prorpiolattone
- Dimetil solfato
- Diepossibutano
- Farmaci antitumorali (ciclofosfamide)

Queste sostanze sono, in genere, cancerogeni deboli.

Meccanismo di azione: interagiscono direttamente con il DNA formando un legame covalente grazie ad una reazione di alchilazione tra la forma attivata del farmaco (un carbocatione, elettrofilo) e le basi azotate del DNA (strutture nucleofile). Il principale bersaglio di questa reazione è l'N in posizione 7 della guanina. La base, riconosciuta anomala, viene escissa dalle endonucleasi, mentre l'integrità del filamento è ricostituita dall'enzima ligasi.

ALCUNI FARMACI:

• La **Ciclofosfamide**: E' molto usato in terapia (ha un ampio spettro d'azione antitumorale e un buon indice terapeutico). Ha effetti citotossico soprattutto sui linfociti tanto che viene impiegato anche come immunodepressore. E' un profarmaco la cui attivazione richiede numerosi passaggi con formazione di vari metabolici intermedi tossici. In particolare è trasformata dal sistema microsomiale epatico (ossidasi a funzione mista P-450 dipendente) in aldofosfamide, viene in parte ossidata mentre la quota restante è trasformata in mostarda fosforamidica (alchilante bifunzionale, forma attiva del farmaco) e in acroleina (escreta intatta nelle urine e responsabile della tipica cistite emorragica indotta dalla ciclofosfamide).



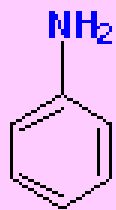
Il **clorambucil** è in genere impiegato nel trattamento della leucemia linfocitica cronica, nei linfomi non Hodgkin a decorso indolente, nei linfomi di Hodgkin e nel cancro ovarico. È somministrato per bocca. Gli effetti indesiderati, oltre alla depressione midollare, sono insoliti. In alcuni casi i pazienti sviluppano un grave e diffuso esantema, che può progredire fino alla sindrome di Stevens-Johnson o alla necrolisi epidermica. In caso di esantema, l'impiego ulteriore di clorambucil è controindicato e viene sostituito dalla ciclofosfamide.

La **carmustina** è somministrata per via endovenosa. Ha attività e tossicità simili alla lomustina ed è in genere impiegata in pazienti con mieloma, linfomi e tumori cerebrali. Possono verificarsi insufficienza renale cumulativa e fibrosi polmonare tardiva.

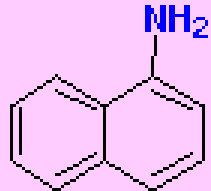
AMINE AROMATICHE E COLORANTI AZOICI

- 2-Naftilamina
- Benzidina
- 2-Acetilaminofluorene
- Dimetilaminoazobenzene

L'effetto cancerogeno della maggior parte di queste sostanze si determina a livello epatico e gastrico.

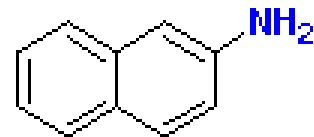


Aniline

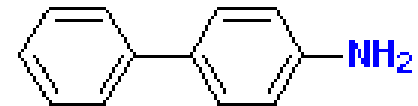


1-Aminonaphthalene

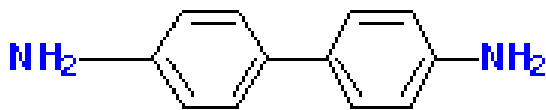
INACTIVE



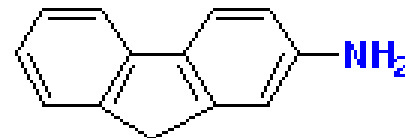
2-Aminonaphthalene



4-Aminobiphenyl



Benzidine

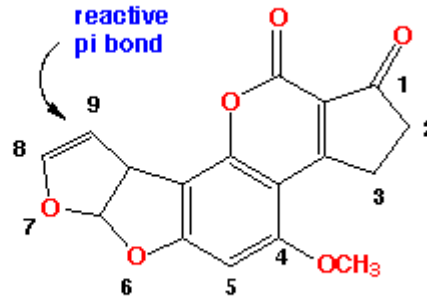


2-Aminofluorene

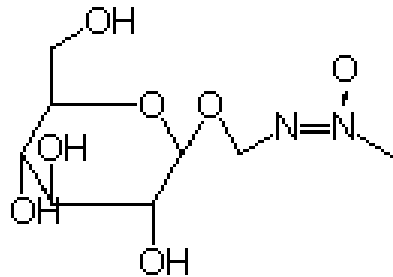
AGENTI CANCEROGENI NATURALI

- Aflatossina B1:

Aflotoxin B1



- Cicasina:



Il più importante tra tutti è sicuramente l'aflatossina B1, un potente cancerogeno epatico. Questa sostanza viene prodotta da alcuni ceppi di *Aspergillus flavus*.

In alcune regioni dell'Africa e dell'Estremo Oriente è stata stabilita una correlazione tra il contenuto di questa sostanza nella dieta e l'incidenza dell'epatocarcinoma.

AGENTI VARI

Some Carcinogens in the Workplace		
CARCINOGEN	OCCUPATION	TYPE OF CANCER
Arsenic	Mining, pesticide workers	Lung, skin, liver
Asbestos	Construction workers	Lung, mesothelioma
Benzene	Petroleum, rubber, chemical workers	Leukemia
Chromium	Metal workers, electroplaters	Lung
Leather dust	Shoe manufacturing	Nasal, bladder
Naphthylamine	Chemical, dye, rubber workers	Bladder
Radon	Underground mining (also in some homes)	Lung
Soots, tars, oils	Coal, gas, petroleum workers	Lung, skin, liver
Vinyl chloride	Rubber workers, polyvinyl chloride manufacturing	Liver
Wood dust	Furniture manufacturing	Nasal