

CORRELAZIONE TRA MUTAGENESI E CANCEROGENESI

Premessa

È stato dimostrato che l'esposizione ad alcuni agenti chimici – per inalazione, ingestione o contatto cutaneo - può causare lo sviluppo di neoplasie in seguito all'induzione di mutazioni (alterazioni del DNA, materiale costituente il patrimonio genetico delle cellule eucariotiche).

1. IL DNA

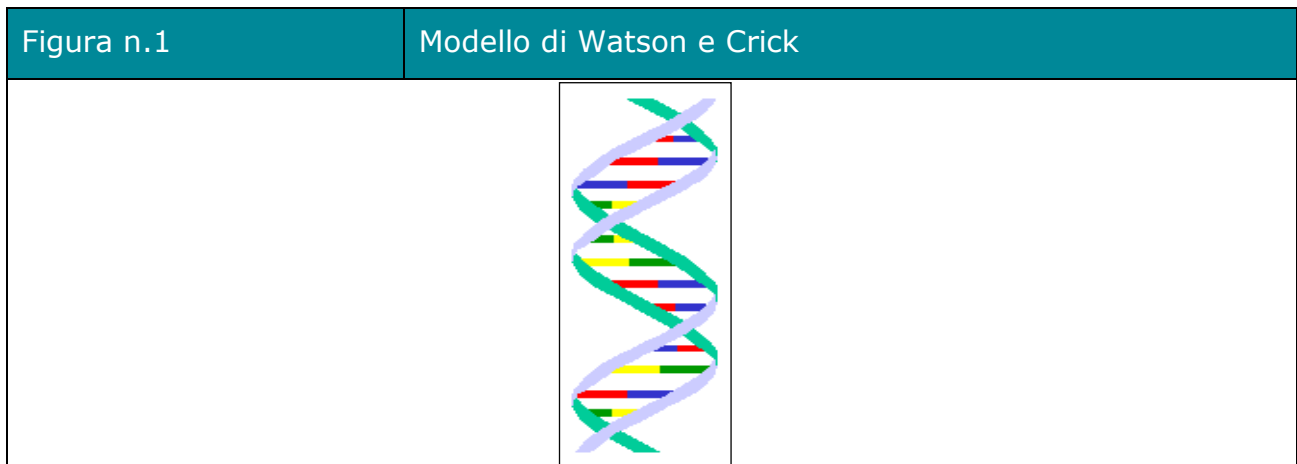
Il nucleo di ogni cellula eucariotica contiene una intera copia del patrimonio genetico dell'individuo; esso determina le caratteristiche che lo contraddistinguono e viene trasmesso da una generazione all'altra.

Il patrimonio genetico è costituito da DNA (Deoxy riboNucleic Acid), un polimero costituito da monomeri chiamati nucleotidi.

Ciascun nucleotide del DNA è formato da uno zucchero a 5 atomi di carbonio (Deossiribosio), un gruppo fosfato e una base azotata. Le basi azotate che compongono i nucleotidi sono 4: due Purine (Adenina e Guanina) e due Pirimidine (Citosina e Timina).

Nel 1953, Watson e Crick proposero un modello per la struttura del DNA:

- la molecola è composta da due "filamenti" disposti a spirale (figura 1), che formano una doppia elica;
- le basi si accoppiano tra loro in modo complementare (Adenina con Timina e Citosina con Guanina) attraverso "legami idrogeno";
- una sequenza di DNA può contenere migliaia di nucleotidi organizzati secondo diverse combinazioni delle 4 basi.



Quando una cellula si duplica, i due filamenti del DNA si separano e ciascuno di essi funge da "stampo" per sintetizzare un filamento complementare, così da ottenere due molecole di DNA identiche fra loro.

Nel nucleo, il DNA assume una struttura complessa, avvolgendosi prima su sé stesso, quindi attorno ad alcune proteine. L'insieme di DNA e proteine costituisce i **cromosomi**. Ciascun cromosoma, a sua volta, contiene migliaia di **geni**, costituiti da segmenti di DNA, che sono le "unità elementari" del patrimonio genetico. Nei geni l'ordine in cui si susseguono i nucleotidi fornisce le "istruzioni" necessarie per la sintesi delle proteine.

Nell'uomo ogni cellula possiede 23 coppie di cromosomi: 22 dette *somatiche*, composte da cromosomi "uguali" tra loro (cromosomi omologhi) e 1 composta dai *cromosomi sessuali* (XX nelle femmine, XY nei maschi). Le cellule germinali, implicate nella riproduzione sessuale hanno, invece, una sola copia di ogni cromosoma.

2. La mutagenesi

Qualsiasi modifica della sequenza nucleotidica del genoma è una **mutazione**; questa può interessare un singolo gene (**mutazione puntiforme**), la struttura o il numero dei cromosomi (**aberrazioni cromosomiche**). Le mutazioni casuali, spontanee, non dovute all'intervento di agenti esterni sono definite endogene, quelle causate dall'azione di agenti fisici, chimici o biologici sono definite esogene. Molte mutazioni sono dannose e possono avere conseguenze anche gravi per la salute (es. morte prematura, malattie di origine genetica, aborti spontanei, cancro).

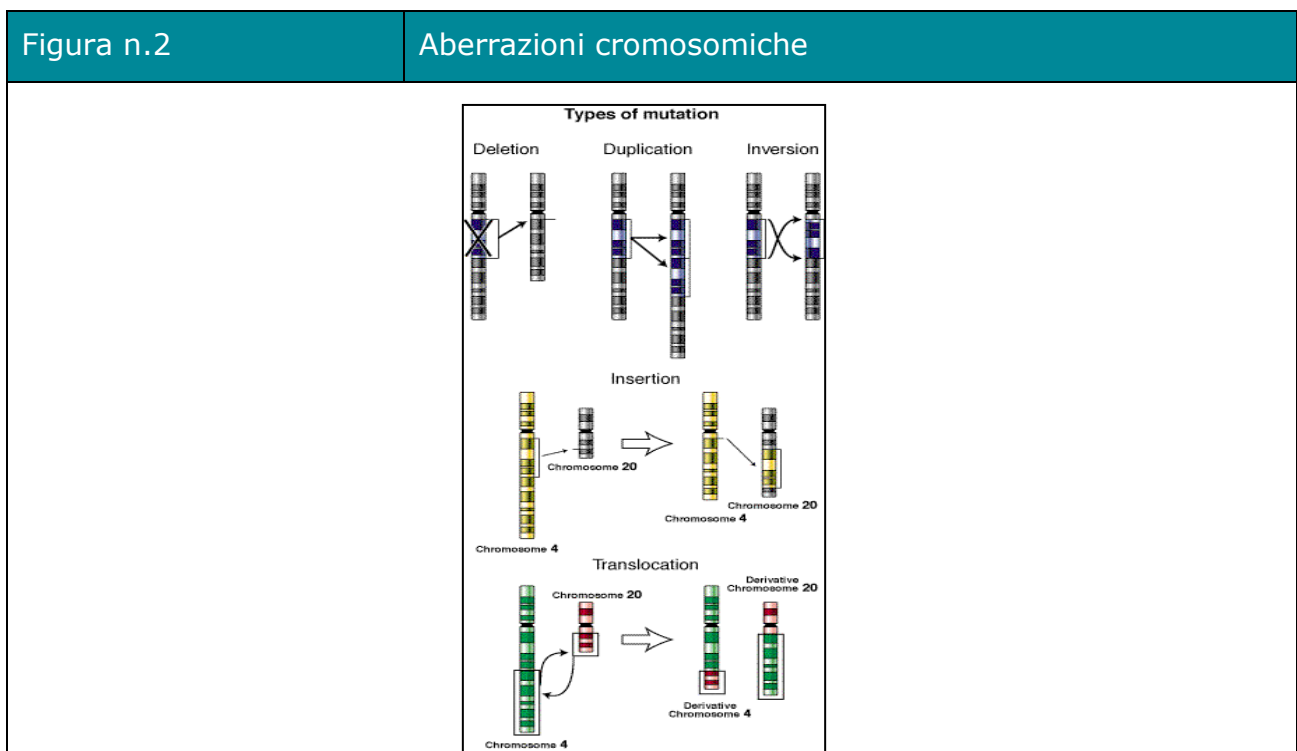
Diversi meccanismi di riparo sono in grado di individuare ed eliminare le mutazioni del DNA ripristinando la sequenza nucleotidica originale; a volte, però, possono verificarsi degli "errori" e il DNA non viene riparato o non viene riparato correttamente, subendo un'alterazione stabile all'interno del genoma della specifica cellula e di tutte quelle da essa derivate.

Se le mutazioni geniche si verificano nel nucleo di cellule germinali, la sequenza nucleotidica alterata diventa ereditabile dalla successiva generazione di individui.

2.1 Le aberrazioni cromosomiche

Le aberrazioni cromosomiche (figura 2) comprendono variazioni della struttura o del numero di cromosomi (aggiunta o perdita di cromosomi).

- **Delezione:** perdita di un segmento di cromosoma e della relativa informazione in esso contenuta.
- **Duplicazione:** raddoppio di un segmento di cromosoma; i segmenti così duplicati possono trovarsi in punti diversi del cromosoma ovvero affiancati.
- **Inversione:** modifica della "direzione" dei geni sul cromosoma. Un segmento cromosomico viene tagliato, ruotato di 180° , infine reintegrato. Il materiale genetico non viene perduto.
- **Inserzione:** un segmento di un cromosoma n viene tagliato e inserito all'interno di un altro cromosoma non omologo m.
- **Traslocazione:** un segmento di un cromosoma n viene scambiato con un altro segmento appartenente a un cromosoma m. La traslocazione può avvenire anche all'interno di un medesimo cromosoma.



2.2 Le mutazioni puntiformi

Le mutazioni **puntiformi** sono variazioni della sequenza nucleotidica del DNA all'interno di un gene e possono interessare una o più basi.

Alcuni esempi di mutazioni puntiformi:

- **Sostituzione** di una base. La sostituzione può essere di due tipi: *transizione* o *transversione*; nel primo caso, una purina (A o G) viene sostituita con un'altra purina o una pirimidina con un'altra pirimidina (C o T); nel secondo, una purina viene rimpiazzata da una pirimidina o viceversa.
- **Inserzione**: aggiunta di una o più basi nella sequenza originaria del DNA.
- **Delezione**: rimozione di una o più basi.
- **Interazione** con agenti esogeni mutageni. Dalla reazione con un agente chimico mutageno può derivare:
 - **Inserimento di "analoghi di basi"**: Incorporazione diretta nel DNA di sostanze aventi struttura molto simile alle basi (derivati purinici e/o pirimidinici).
 - **Deamminazione**: Eliminazione di un gruppo amminico ($-\text{NH}_2$) e sua sostituzione, tramite ossidazione, con un gruppo carbonilico ($-\text{C}=\text{O}$).
 - **Idrossilazione**: Inserimento di un gruppo ossidrilico ($-\text{OH}$), generalmente sull'azoto amminico.
 - **Alchilazione**: Inserimento, sull'azoto amminico, di gruppi alchilici (comunemente metile – CH_3).
 - **Intercalazione**: Inserimento dell'agente chimico (detto *intercalante*) nello spazio compreso tra due basi contigue lungo un filamento di DNA. Gli intercalanti hanno generalmente geometria planare e carattere aromatico (presenza di più anelli benzenici condensati). Un esempio di mutageno intercalante è il Benzo[a]pirene.

I meccanismi di riparo del DNA sono in grado di rilevare la mutazione presente nel doppio filamento grazie alla deformazione strutturale della doppia elica che spesso ne deriva, per ripristinare la sequenza corretta. I meccanismi più semplici prevedono l'eliminazione della base o del segmento di DNA danneggiato e la ricostruzione del pezzo eliminato sulla base della sequenza del filamento complementare "sano".

A volte, qualora il DNA fosse danneggiato al punto da non poter essere riparato, la cellula può andare incontro a un processo detto *apoptosi* (morte programmata), prima che possa riprodursi.

3. La cancerogenesi

Le cellule normali hanno un ciclo vitale (nascita, crescita, riproduzione, differenziazione e morte), regolato da meccanismi di controllo molto precisi; nelle cellule tumorali, invece, alcuni di questi meccanismi non funzionano correttamente e gli anomali processi cellulari che ne derivano possono portare alla proliferazione incontrollata e alla formazione di masse tumorali, in cui le cellule a volte acquisiscono la capacità di migrare in organi distanti. Le alterazioni in grado di innescare trasformazioni anomale comprendono le mutazioni, che possono essere sia aberrazioni cromosomiche, sia mutazioni puntiformi di specifici geni (es. ras, p53).

Le mutazioni che non vengono riparate correttamente, nel tempo (da pochi fino a 40 anni), si accumulano nella cellula come una serie di eventi stocastici indipendenti l'uno dall'altro, fino a poter indurre un tumore.

3.1 Meccanismi di azione degli agenti cancerogeni

Gli agenti chimici cancerogeni in grado di indurre mutazioni possono avere effetti **genotossici** (alterazioni della sequenza o della struttura del DNA) o **epigenetici** (alterazioni che non interessano la sequenza nucleotidica ma il modo in cui le informazioni contenute nel DNA vengono utilizzate).

Gli agenti genotossici possono agire direttamente o indirettamente. Nel primo caso, esplicano essi stessi un'azione dannosa a livello del DNA; nel secondo, a seguito di trasformazioni chimiche (es. epossidazione, alchilazione, idrossilazione), producono metaboliti destinati a interagire con il DNA.

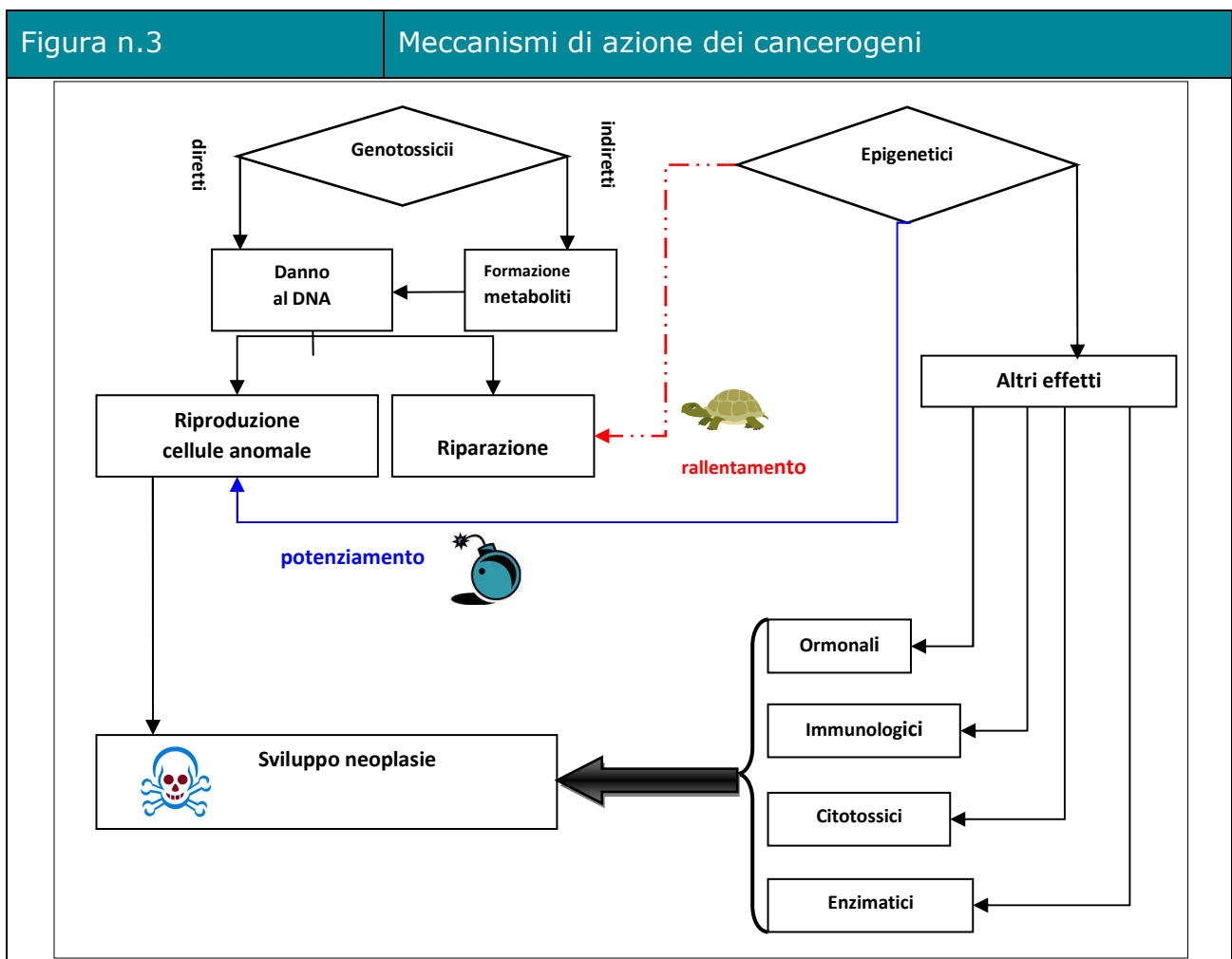
Tra gli effetti epigenetici, in grado di indurre la formazione di neoplasie, sono compresi:

- squilibri ormonali;
- citotossicità;
- immunosoppressione;
- inibizione degli enzimi che catalizzano la duplicazione del DNA;
- rallentamento o blocco della capacità di riparare un danno subito;
- stimolazione o potenziamento della riproduzione di cellule anomale.

La Tabella 1 mostra alcuni esempi di agenti cancerogeni genotossici ed epigenetici.

| Tabella n.1 | Esempi di agenti genotossici ed epigenetici |
|-----------------------------------|---|
| GENOTOSSICI | EPIGENETICI |
| Epossidi | Ormoni estrogeni |
| Benzene | Farmaci immunosoppressori |
| Idrocarburi Policiclici Aromatici | Tetracloroetilene |
| Ammine aromatiche | Tetracloruro di carbonio |
| Nitrosammine | Insetticidi (DDT) |
| Nitrosouree | Diossine |

La Figura 3 schematizza i meccanismi d'azione dei cancerogeni genotossici ed epigenetici.



Bibliografia

- INAIL, in collaborazione con Polimeri Europa spa, 2005 "Gli agenti chimici mutageni – Opuscolo per il medico competente".
- Lu, F.C., 1990 "Elementi di tossicologia", Edizioni Mediche Scientifiche Internazionali – Roma, (Edizione italiana a cura del Prof. Luciano Caprino).

Data di chiusura del documento 9 giugno 2017

Conoscere il rischio

Nella sezione Conoscere il rischio del portale Inail, la Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione (Contarp) mette a disposizione prodotti e approfondimenti normativi e tecnici sul rischio professionale, come primo passo per la prevenzione di infortuni e malattie professionali e la protezione dei lavoratori. La Contarp è la struttura tecnica dell'Inail dedicata alla valutazione del rischio professionale e alla promozione di interventi di sostegno ad aziende e lavoratori in materia di prevenzione.

Per informazioni

contarp@inail.it