

Valutazione, caratterizzazione e percezione del rischio da amianto nell'era della tossicologia basata sull'evidenza (evidence-based toxicology)

Introduzione

Il primo e il secondo decennio del nuovo millennio sono stati caratterizzati da una rivalutazione internazionale dei parametri per definire la pericolosità e il rischio correlati alle esposizioni a composti singoli e miscele ambientali.

Questa necessità di rivedere i criteri e gli approcci della tossicologia classica si è resa necessaria dai (molti) limiti imposti dalla visione precedente, una visione legata al dogma della dose linearizzata (Figura 1), a una strategia di testing studiata e sviluppata sui principi della tossicologia classica e della cancerogenesi genotossica, e segnata dalla incompletezza e povertà di approcci per studiare la tossicità riproduttiva.

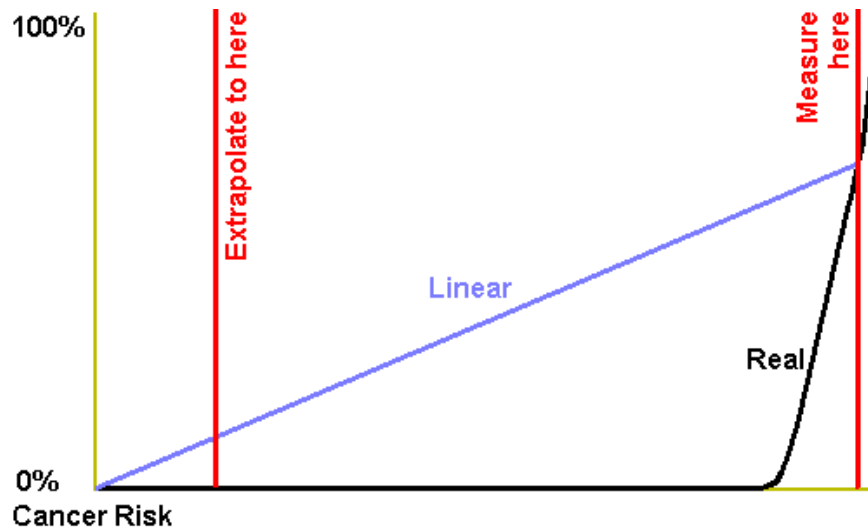


Figura 1 – Curva dose-risposta linearizzata che assume che l'assenza di effetto sia alla dose zero

L'inizio del 21mo secolo è stato invece caratterizzato dall'avvento delle tecnologie biomiche, basate su un approccio di identificazione di tutti i possibili bersagli molecolari di una esposizione. L'evoluzione della tecnica di trascrittomico, la tecnologia che consente di ancorare l'effetto di una esposizione alla modulazione di uno specifico gruppo di geni che costituiscono l'impronta digitale dell'esposizione stessa, ha consentito di far evolvere la tossicologia classica in tossicologia predittività. La necessità di rivedere le valutazioni e le classificazioni precedenti alla luce del progresso tecnologico è stata inserita in un piano internazionale governato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, per armonizzare terminologia, strategie, approcci sperimentali e di valutazione del rischio attuando il cosiddetto Global Harmonization System.

I nuovi criteri si basano essenzialmente sulla prova di causalità. È necessario ancorare una esposizione a un effetto avverso e bisogna essere in grado di fornire prove sul meccanismo e modo d'azione che determinano quell'effetto avverso legato a quella esposizione. Completa questo processo basato

sull'evidenza (evidence-based) l'identificazione che quell'effetto avverso influenza una popolazione e non un singolo organismo (Figura 2).

Proof-of-causality

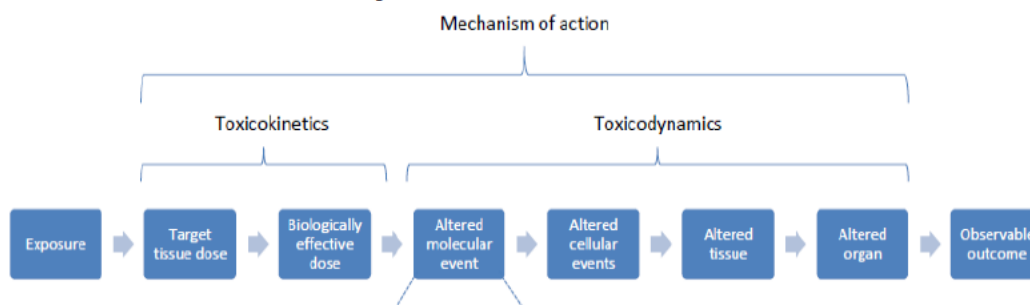


Figura 2 – Prova di causalità: descrizione dell'intero processo che dall'esposizione porta a un effetto osservabile.

La pericolosità dell'amianto

L'amianto è un cancerogeno classificato sia dalla IARC (categoria 1, cancerogeno certo per l'uomo) che da diverse agenzie e istituzioni regolatorie. La classificazione di cancerogenesi si basa sull'evidenza epidemiologica per esposizione professionale per via inalatoria.

La valutazione del rischio dell'amianto

Sulla base di un approccio di tossicologia classica, in assenza di altre informazioni di natura tossicocinetica e biomolecolare, la valutazione del rischio da esposizione all'amianto fu condotta circa 30 anni fa da US-EPA condotta, applicando i criteri di estrapolazione del rischio da una curva linearizzata, costruita sulla base dei dati di incidenza e mortalità professionale.

In base a questa valutazione si è instaurata la convinzione che sia sufficiente una fibra di amianto per sviluppare un tumore.

L'individuazione del meccanismo e modo d'azione che sottendono la cancerogenesi da amianto ha fatto, però, indicare che la curva linearizzata è incompatibile.

Meccanismo e modo d'azione dell'amianto

Già da molti secoli è riconosciuto che le fibre hanno un comportamento tossicologico peculiare.

L'amianto non fa eccezione. Il rischio da amianto è legato all'introduzione di fibre lunghe e persistenti (non biopersistenti), lunghe almeno 5 micrometri (Figura 3). La lunghezza determina l'impossibilità di

rimozione delle fibre da parte delle cellule spazzino, i macrofagi, che non riescono a inglobare la fibra per eliminarla attraverso il più comune meccanismo di difesa attiva della cellula: la fagocitosi (Figura 4).

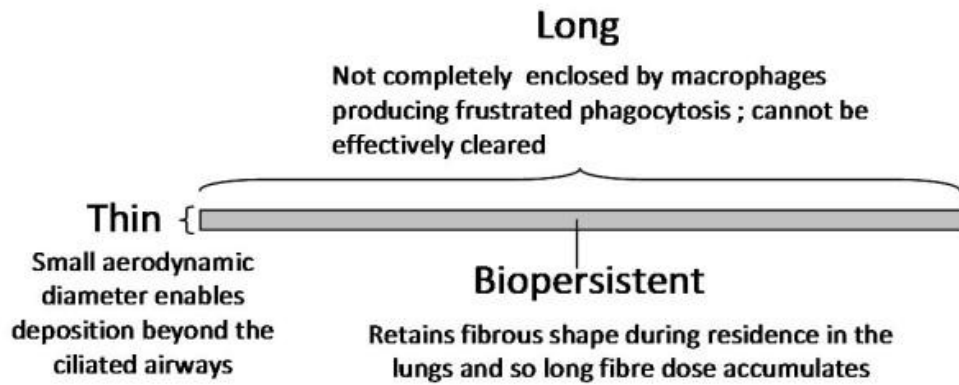


Figura 3 – Caratteristiche di una fibra di rilevanza tossicologica: sufficientemente lunga per non essere inglobata dal macrofago, sufficientemente sottile per depositarsi oltre le cellule ciliate dell'epitelio respiratorio, biopersistente per mantenere la propria forma nel periodo di residenza nel tessuto.

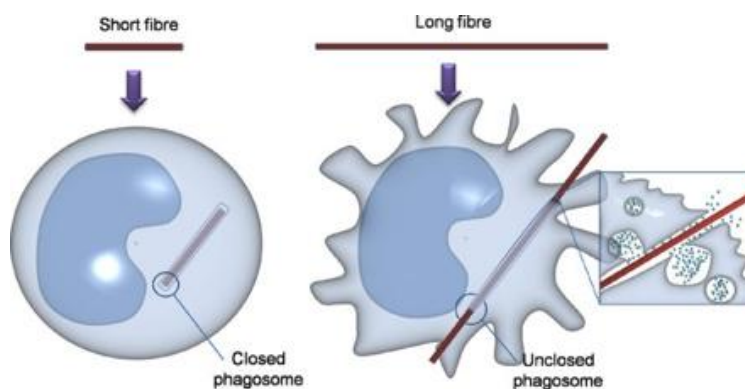


Figura 4 - Fagocitosi frustrata: il macrofago non riesce a inglobare l'intera fibra

L'accumulo di fibre nell'interstizio mesopleurico genera processi di infiammazione, destinati a cronicizzarsi, al prolungarsi dell'esposizione (Figura 5)

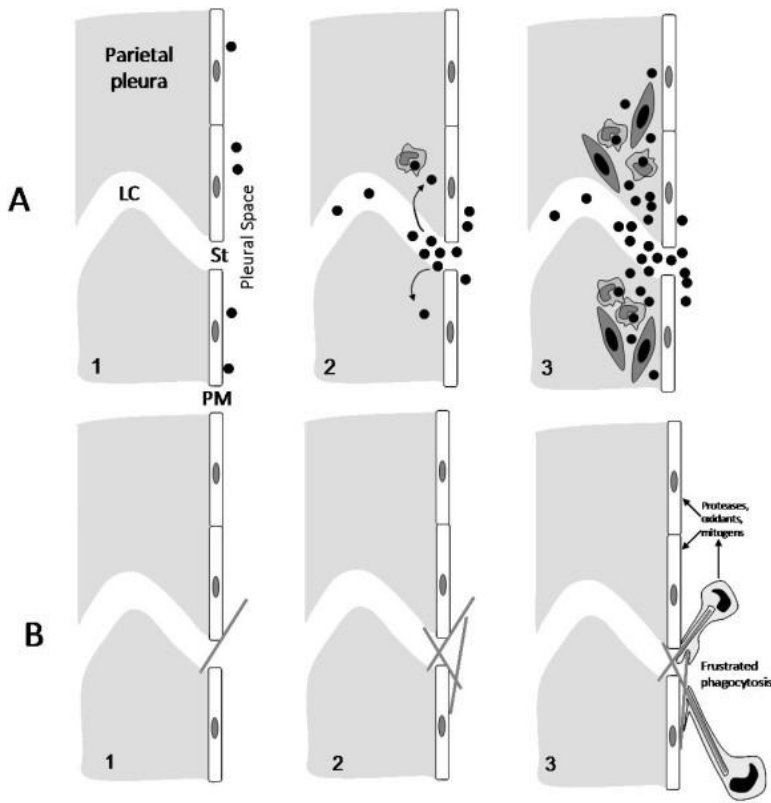


Figure 5 : Destino delle fibre in accordo a lunghezza e forma

L'infiammazione cronica è oggi riconosciuta come una delle cause principali della cancerogenesi prevalentemente non genotossica, cioè di un processo tumorale che è innescato da meccanismi di stress ossidativo, che danno origine a processi infiammatori non controllati dai meccanismi di difesa del sistema immunitario (Figura 6).

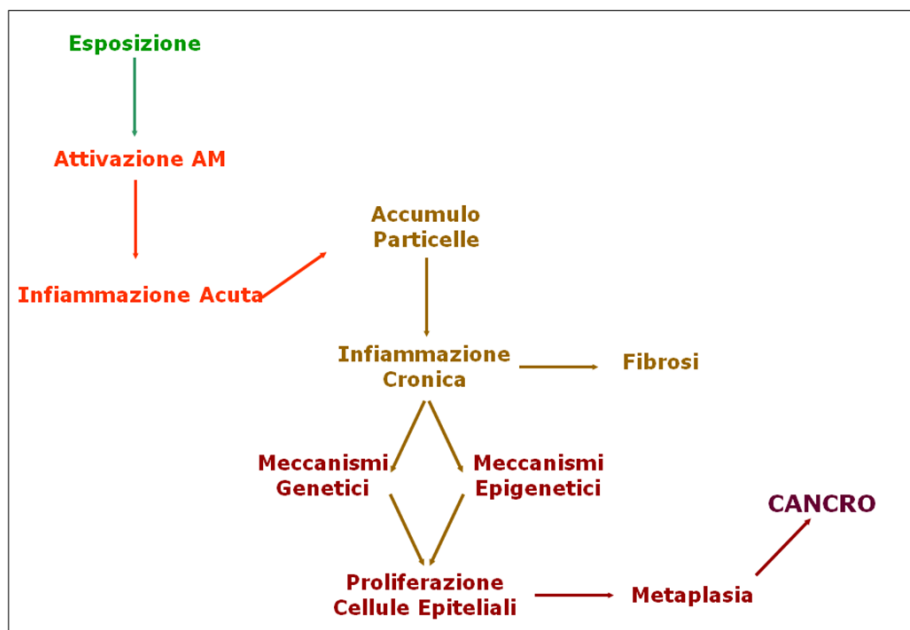


Figure 6: Processo di insorgenza di un tumore in seguito a esposizione ambientale

Il processo di cancerogenesi non genotossica è legato al protrarsi dell'esposizione e alla dose o concentrazione di esposizione ed è descritto da una curva dose-risposta quadratica (sigmoidale).

È un processo controllabile e persino reversibile fino al momento in cui nel tessuto dove è in atto un processo infiammatorio non si instaurano meccanismi di instabilità genetica con mutazioni e danni epigenetici che innescano l'acquisizione di un fenotipo maligno. L'irreversibilità del processo è accelerata da altre esposizioni, come per esempio il fumo di sigaretta, ma anche altri cancerogeni presenti nell'ambiente.

La curva quadratica è una curva a soglia, prevede cioè una dose soglia (threshold) al di sotto della quale non c'è effetto o, comunque, eccesso di rischio. Per la tossicologia evidence-based questa soglia deve essere misurata o deve essere ipotizzata e quantificata con modelli matematici.

Dose-response function with a no-effect region

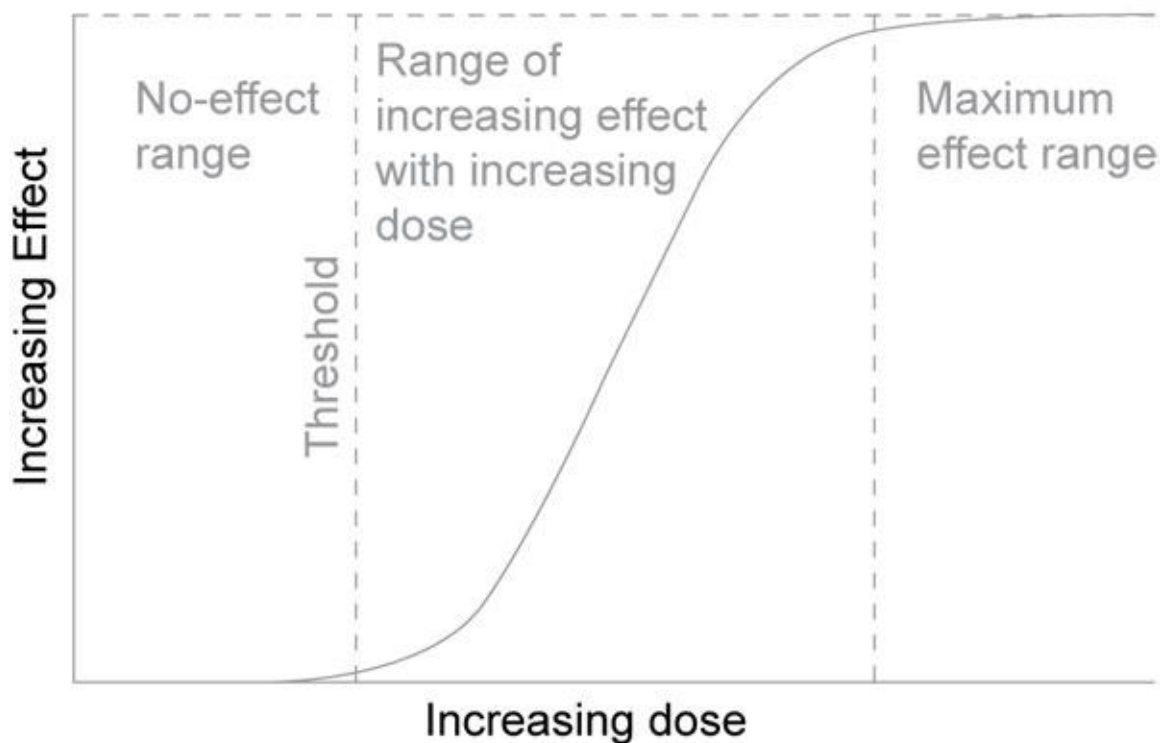


Figure 7 – Curva dose risposta quadratica con dose soglia (threshold)

Questo meccanismo d'azione descritto per l'amianto è stato confermato sperimentalmente in modelli animali, in cui sono stati studiati anche gli effetti indotti da nano fibre di argento o di carbonio.

E' possibile che le fibre di amianto diano un danno diretto al DNA? Sì è possibile, ma il particolare danno, determinato dalla fibra che si inserisce nel DNA della cellula al momento della riproduzione cellulare, rende la cellula incapace di riprodursi ulteriormente, destinandola a una eliminazione attraverso meccanismi di "suicidio" (apoptosi) (Figura 8)

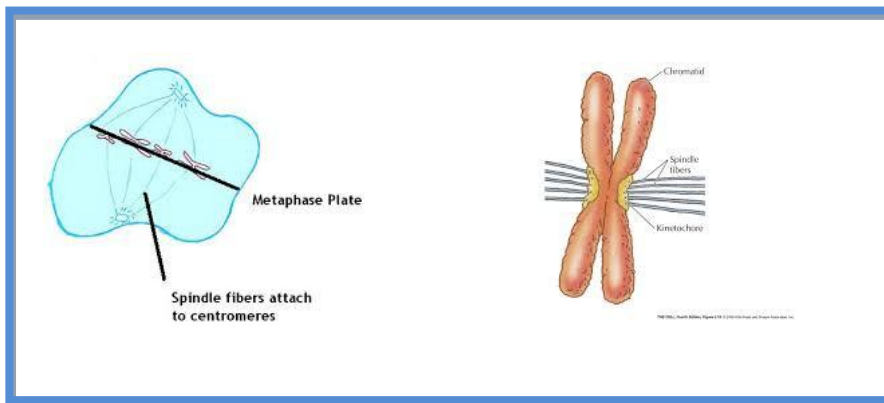


Figura 8 - Interazione di fibre con il materiale genetico cellulare. Una fibra può penetrare in una cellula e inserirsi nelle fibre del fuso mitotico durante la replicazione cellulare. Il processo riproduttivo della cellula viene bloccato.

La tossicologia evidence-based conferma la teoria della lunghezza della fibra? Basandosi sul meccanismo sopra descritto la lunghezza della fibra diventa una condizione stringente per due motivi: l'incapacità di attraversare gli stomi pleurici e l'incapacità di essere inglobata dal macrofago e sottoposta a lisi. La lunghezza di 5 micrometri è stata definita sulla misura dello stoma pleurico del topo che è di poco più di 4 micron. Nell'uomo lo stoma pleurico è di 6.2 micron. La lunghezza di 5 micrometri è, dunque, una misura conservativa, in realtà fibre di questa misura potrebbero ancora attraversare gli stomi della pleura nell'uomo ed essere avviati al circolo linfatico.

La fagocitosi frustrata, in cui il macrofago non riesce a eliminare la fibra, che ruolo gioca nell'insorgenza del tumore da esposizione ad amianto? La fagocitosi con conseguente lisi dell'oggetto estraneo all'interno della cellula del macrofago è solo uno dei molteplici meccanismi di difesa della cellula e dell'organismo vivente. Un macrofago che abbia intercettato una fibra che non è in grado di digerire, è una cellula destinata alla morte e all'eliminazione. Generalmente la fagocitosi frustrata, porta all'allontanamento del macrofago (e fibra) attraverso un meccanismo di esocitosi (espulsione attraverso la membrana cellulare). Tuttavia il ripetersi di questo processo porta a uno squilibrio nella produzione di macrofagi da parte del sistema immunitario, in quanto aumenta una richiesta non più sostenibile. All'aumentare della dose c'è la saturazione del meccanismo.

Annamaria Colacci
CTR Tossicologia Ambientale
Arpa-ER
26 novembre 2014