



La comunicazione del rischio tossicologico

Annamaria Colacci

Arpae – Emilia Romagna

Comunicazione del rischio

- La comunicazione del rischio e' essenzialmente un processo educativo

Comunicazione del rischio

- Far valere la voce della ragione e ancorare la comunicazione a fatti scientificamente difendibili e basati sull'evidenza



..e, dunque,...

- Esiste davvero una differenza di genere nella risposta alle esposizioni?

Genere e tumori: comunicazione

- Per tutta l'aspettativa di vita, il rischio di sviluppare un tumore e'
 - 50% negli uomini
 - 33% nelle donne
 - Il rischio di tumore del polmone e' piu' alto nelle giovani donne non fumatrici



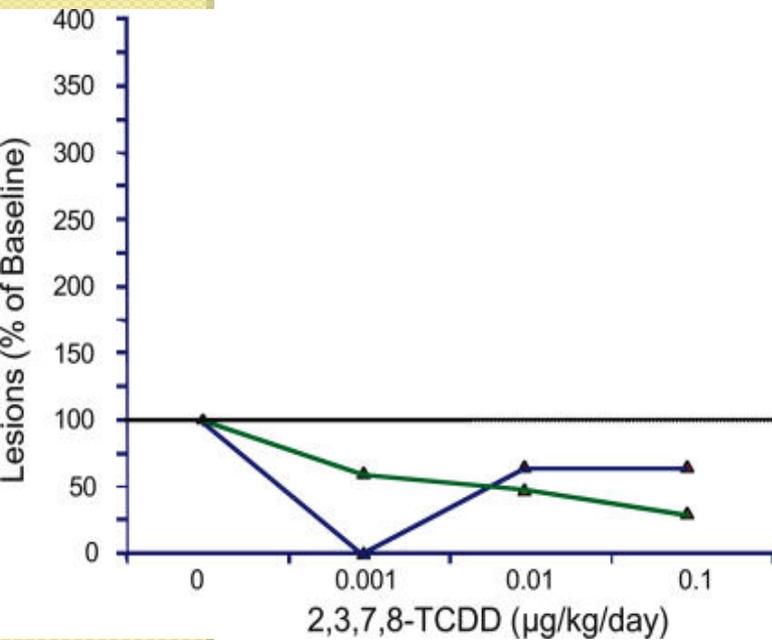
Che prove abbiamo?

Hazard identification

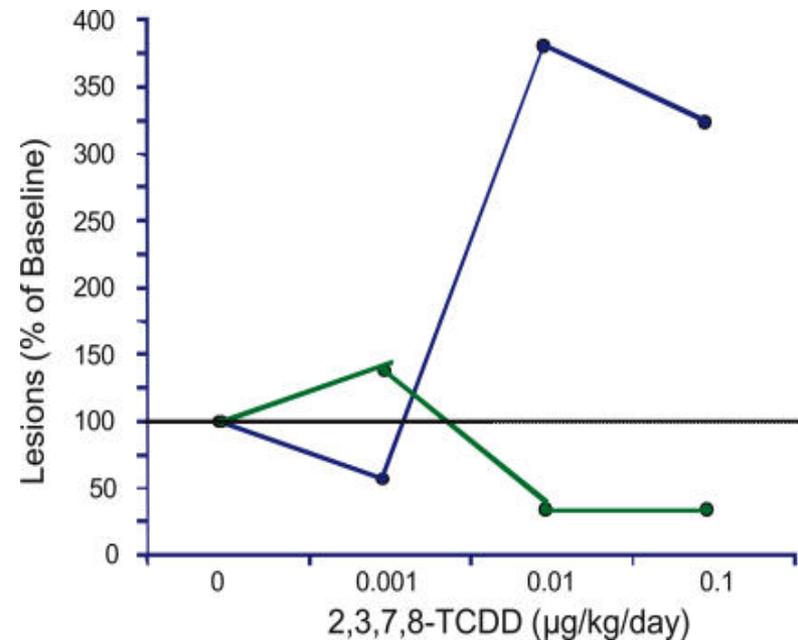
- Studi sull'animale
 - Test di cancerogenesi

Effetti della diossina nei ratti (test a lungo termine)

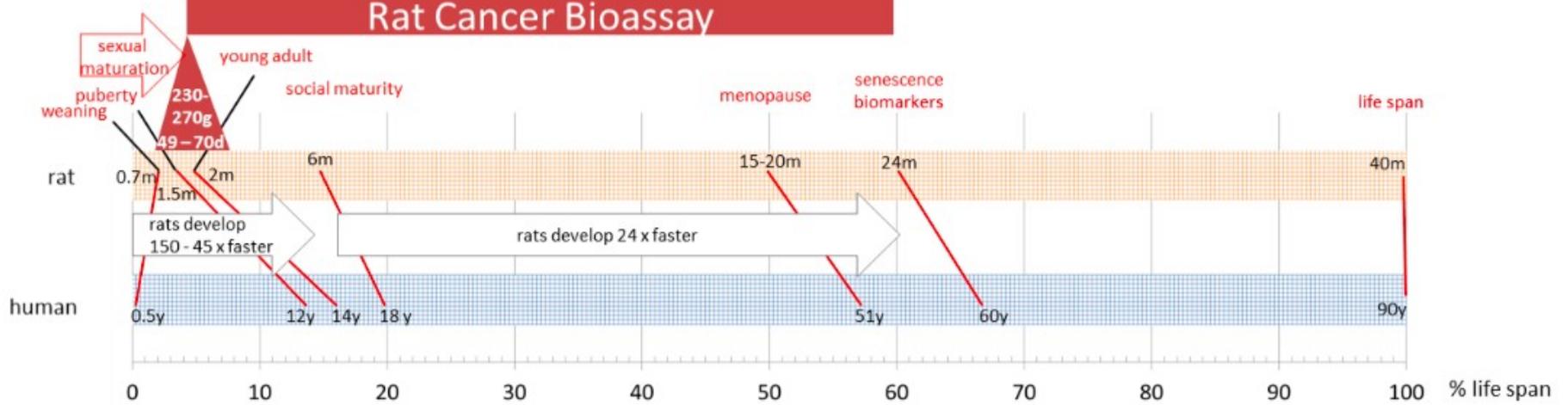
Liver and pancreas tumor in male Sprague Dawley rats



Liver and pancreas tumor in female Sprague Dawley rats



Rat Cancer Bioassay



Comunicazione: tumore del seno e ormoni

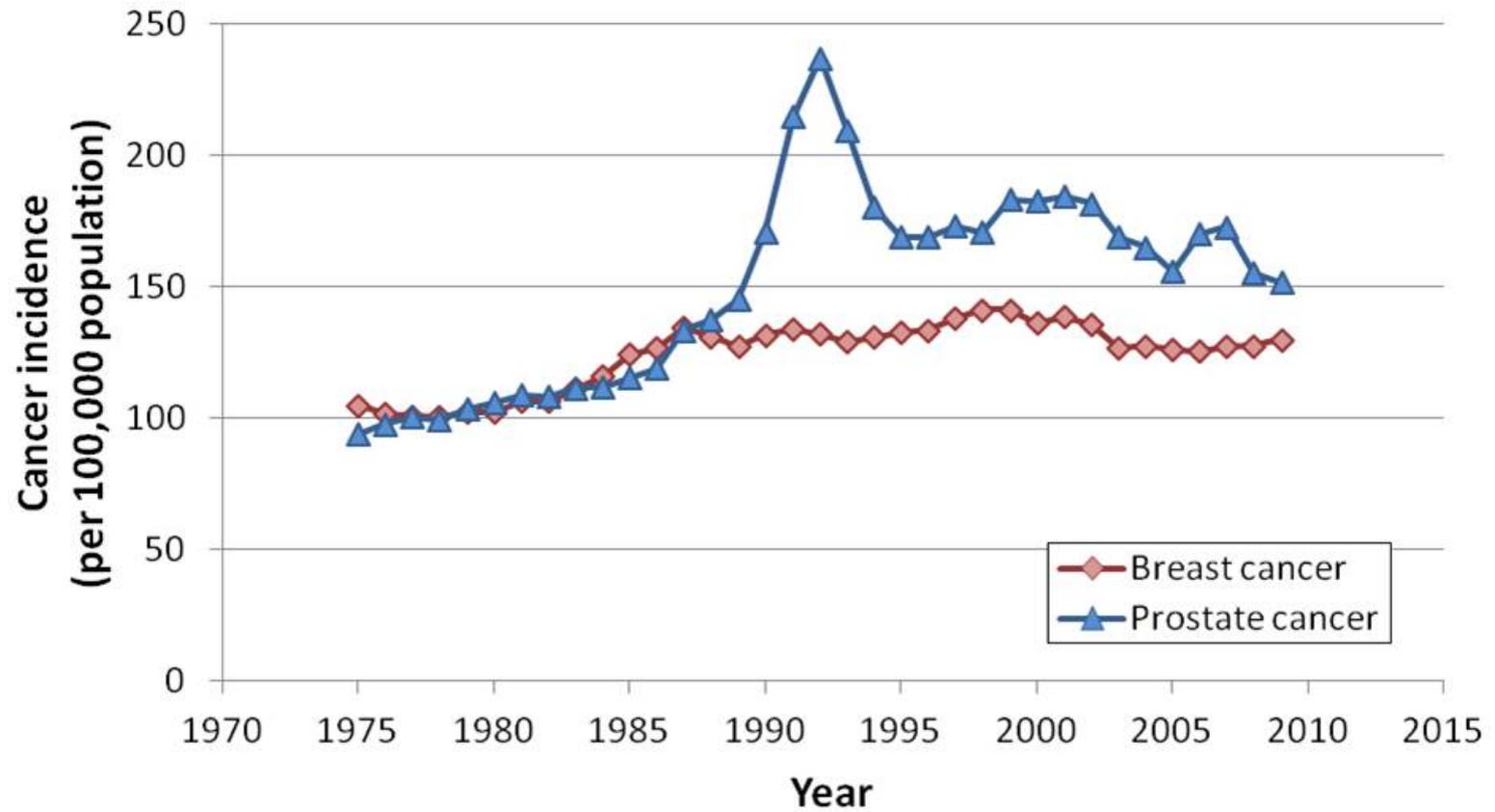
- Endogeni

- Menarca < 12 anni
- Menopausa tardiva > 55 anni
- Prima gravidanza ritardata > 30 anni
- Obesita' postmenopausa

- Esogeni

- Terapia ormonale sostitutiva > 5 anni
- Distruttori endocrini ?

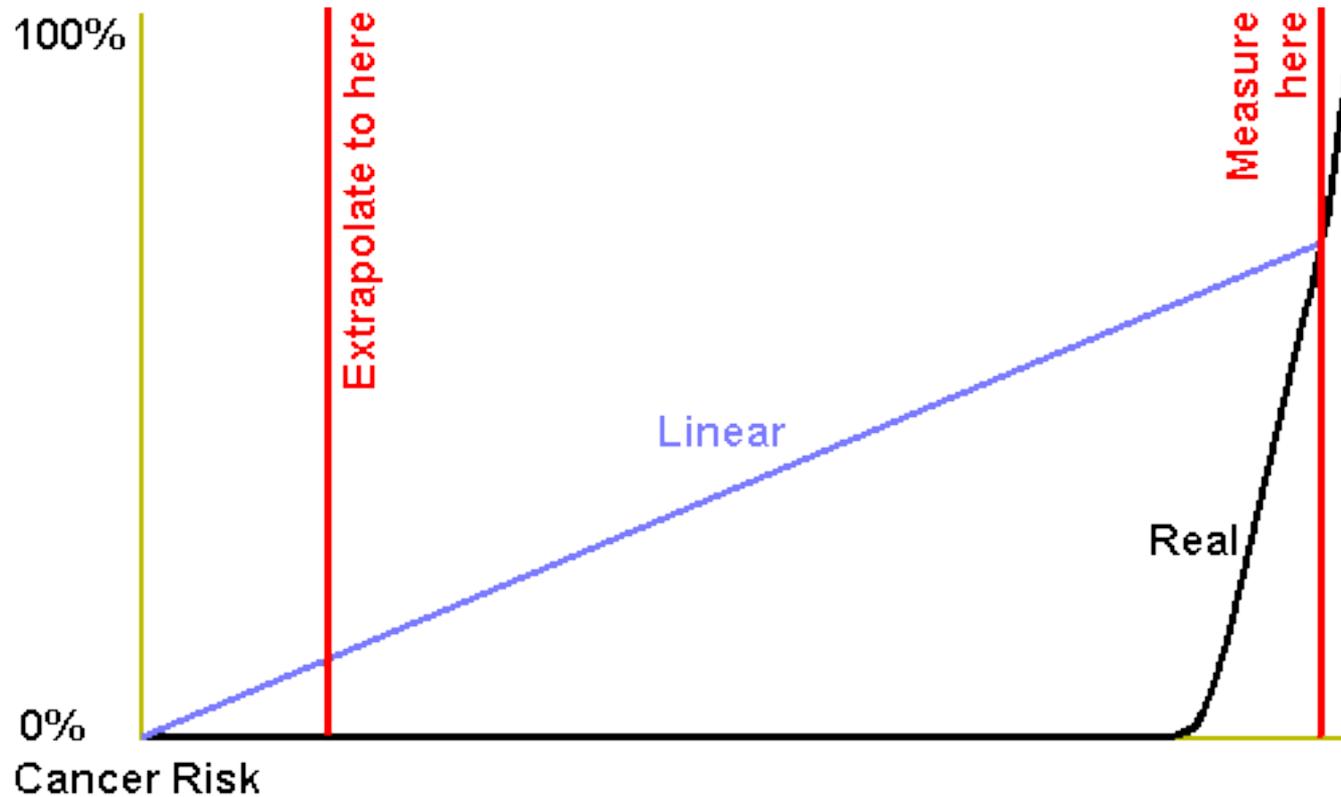
Change in incidence of cancer over time



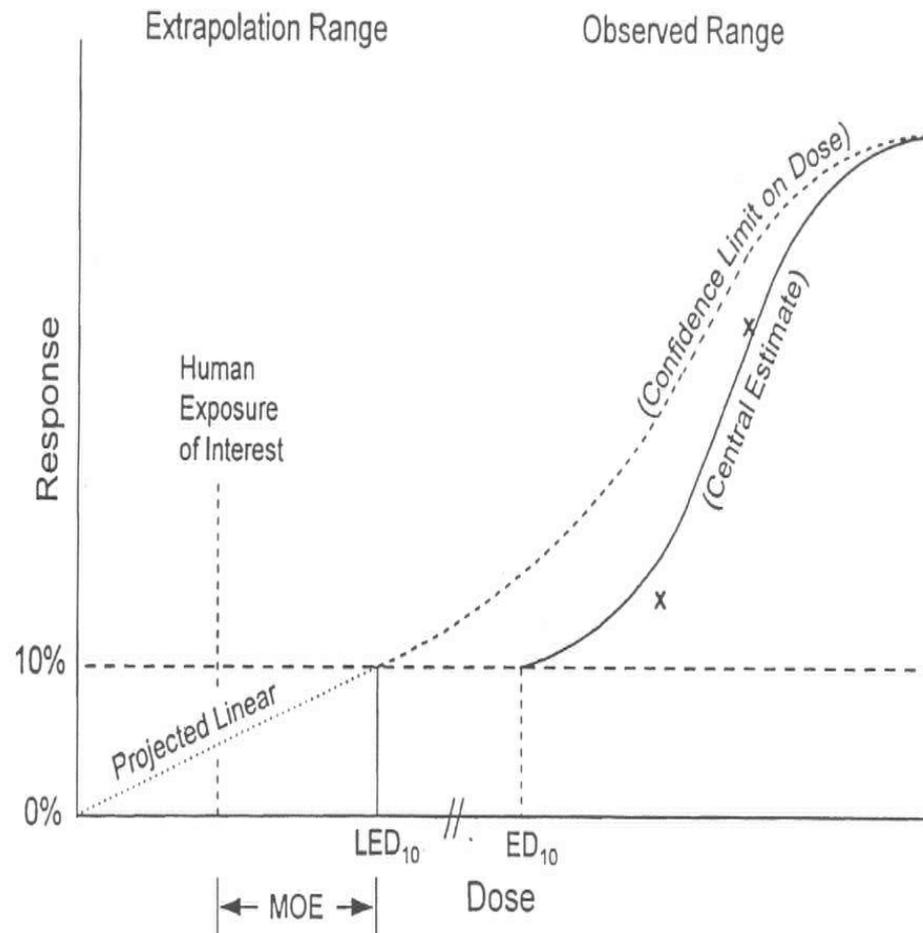
Stima dell'esposizione

- Dose
- Durata
- Finestra temporale

Dose risposta-linearizzata e assenza di dose soglia



Dose risposta-linearizzata e assenza di dose soglia



Dose-risposta

- E' sempre possibile stabilire una dose soglia (per piccola che sia)

Durata dell'esposizione

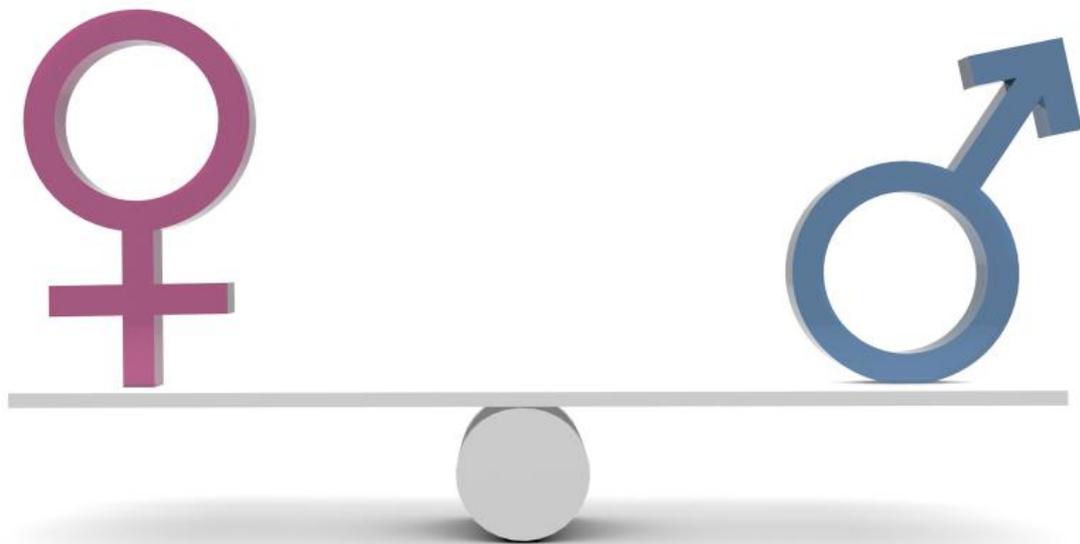
- Sufficiente perché' si superi il livello di adattamento degli organi e delle strutture

Finestra temporale

- Tossicità riproduttiva
 - Il dietilstilbestrolo induce tumori nella progenie femminile delle madri esposte
 - La diossina riduce la capacità riproduttiva maschile perché induce oligospermia

Finestra temporale

- Tossicità riproduttiva
 - Il dietilstilbestrolo induce tumori (adenosi vaginale) nel 70% della progenie femminile delle madri esposte prima della nona settimana di esposizione e del 10% per esposizioni dopo la 17ma settimana
 - La diossina riduce la capacità riproduttiva maschile perché induce oligospermia, ma solo se l'esposizione avviene nei mesi immediatamente precedenti all'inseminazione





Tutela della donna e del bambino

- Tutela delle lavoratrici madri
- Tutela della gravidanza

Siamo sicuri che cio' e' sufficiente?

- ...la differenza fra comunicazione del rischio e comunicazione sul rischio

Comunicazione sul rischio

- Soggetti preoccupati e stressati:
 - Il divario fra ragione ed emozione aumenta (percezione del rischio)
 - L'attenzione si focalizza piu' sugli aspetti negativi che su quelli positivi
 - Le informazioni vengono processate a un livello di istruzione 4 volte piu' basso di quello posseduto in realta'
 - Cercano ulteriori informazioni per proprio conto (Dr Web)



Comunicazione del rischio

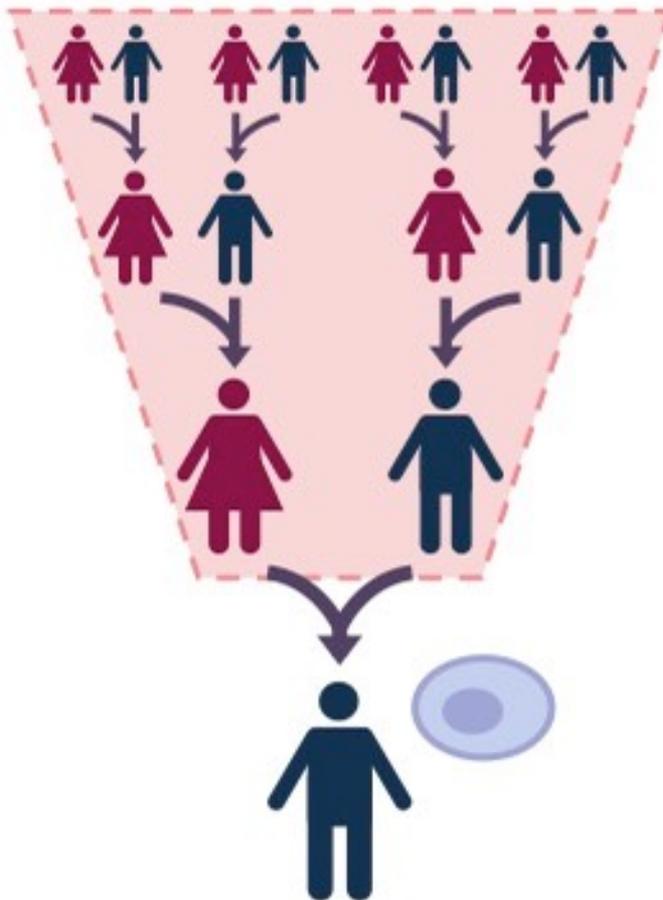


Perche' non e' vero che i rischi si
equivalgono

II DNA mitoconriale

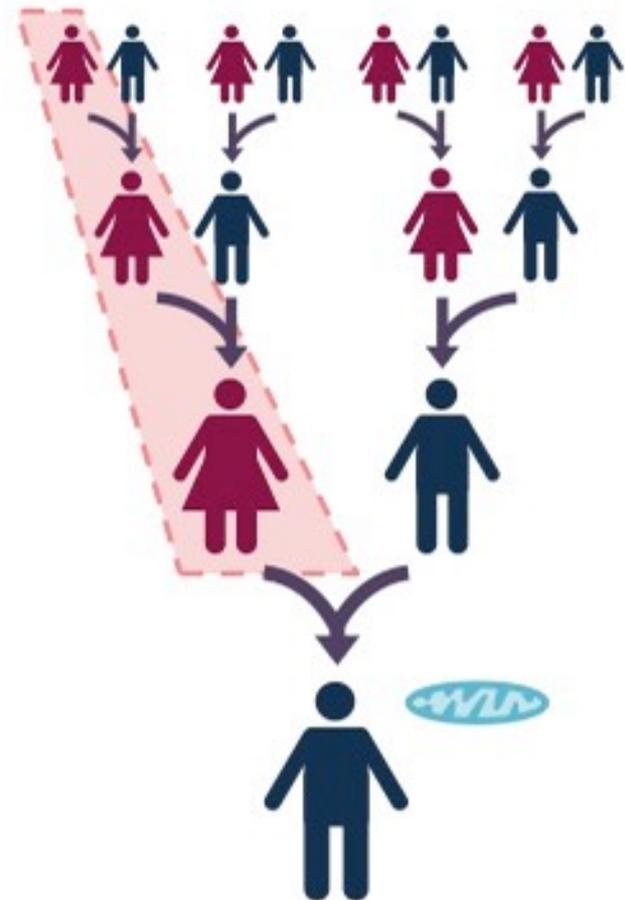
Nuclear DNA

Inherited from **all** ancestors



Mitochondrial DNA (mtDNA)

Inherited from a **maternal** lineage

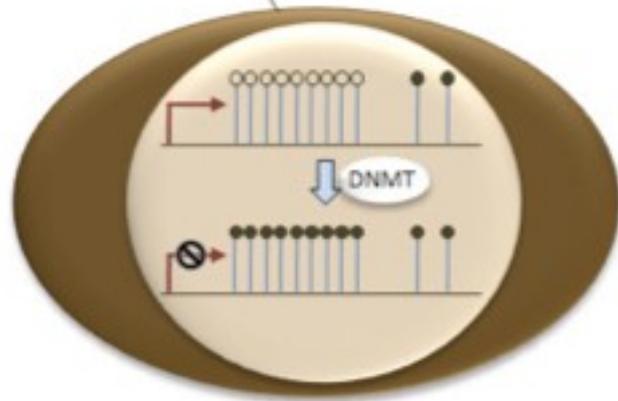


Il DNA mitocondriale

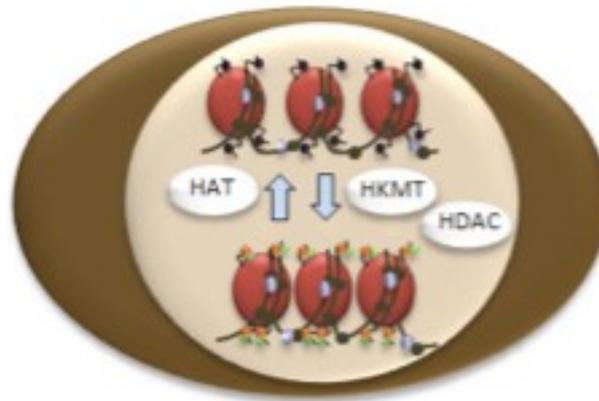
- Le mutazioni del DNA mitocondriale sono transgenerazionali
- Legate alla risposta allo stress ossidativo e all'invecchiamento

“l’epigenetica”

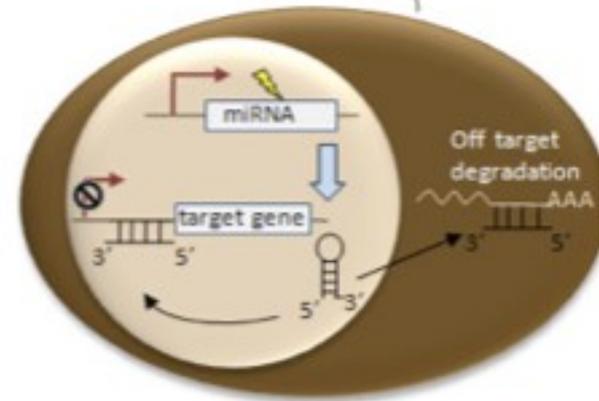
DNA methylation

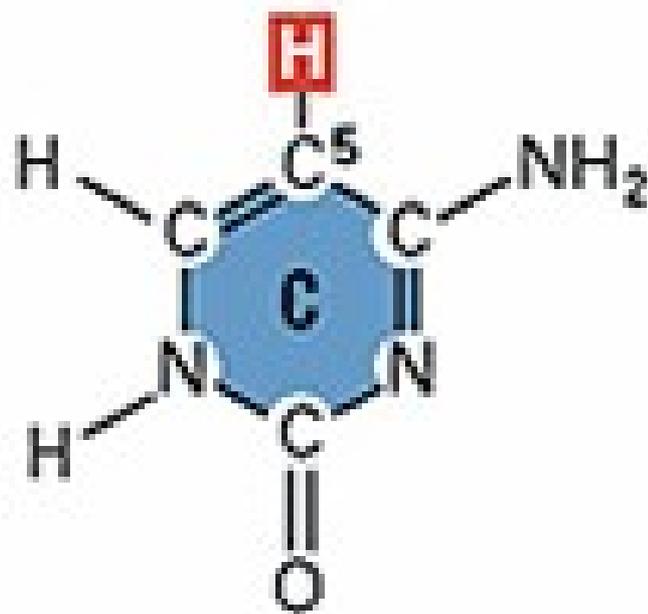


Histone modifications



miRNAs





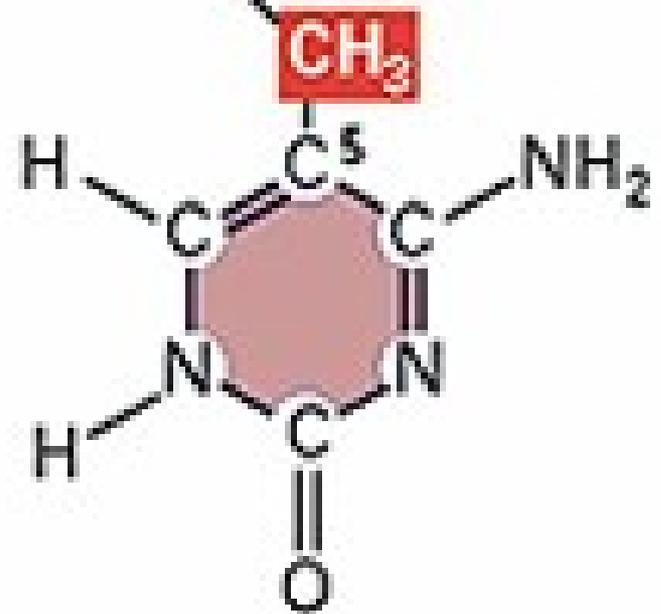
Cytosine

Methyl group

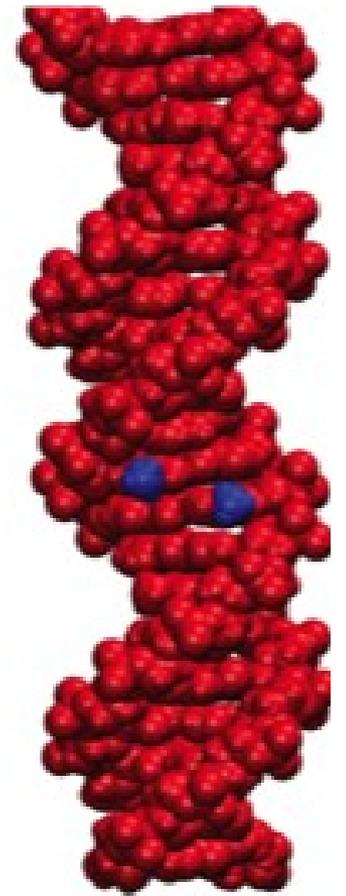
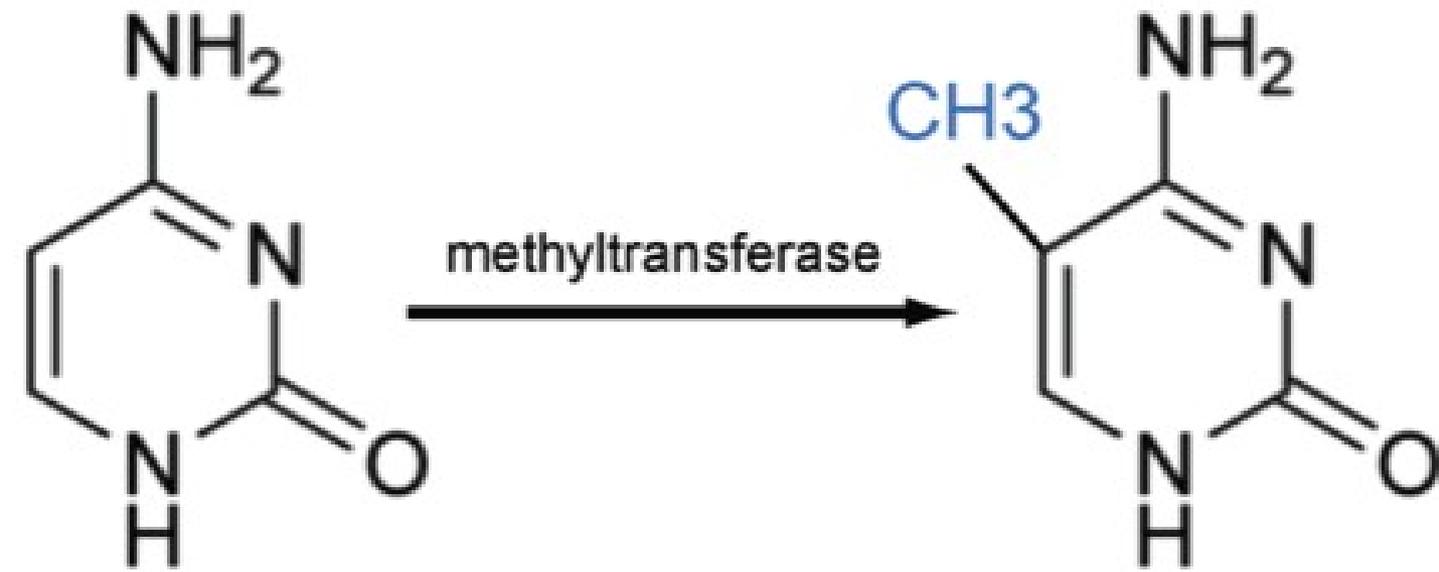
SAM

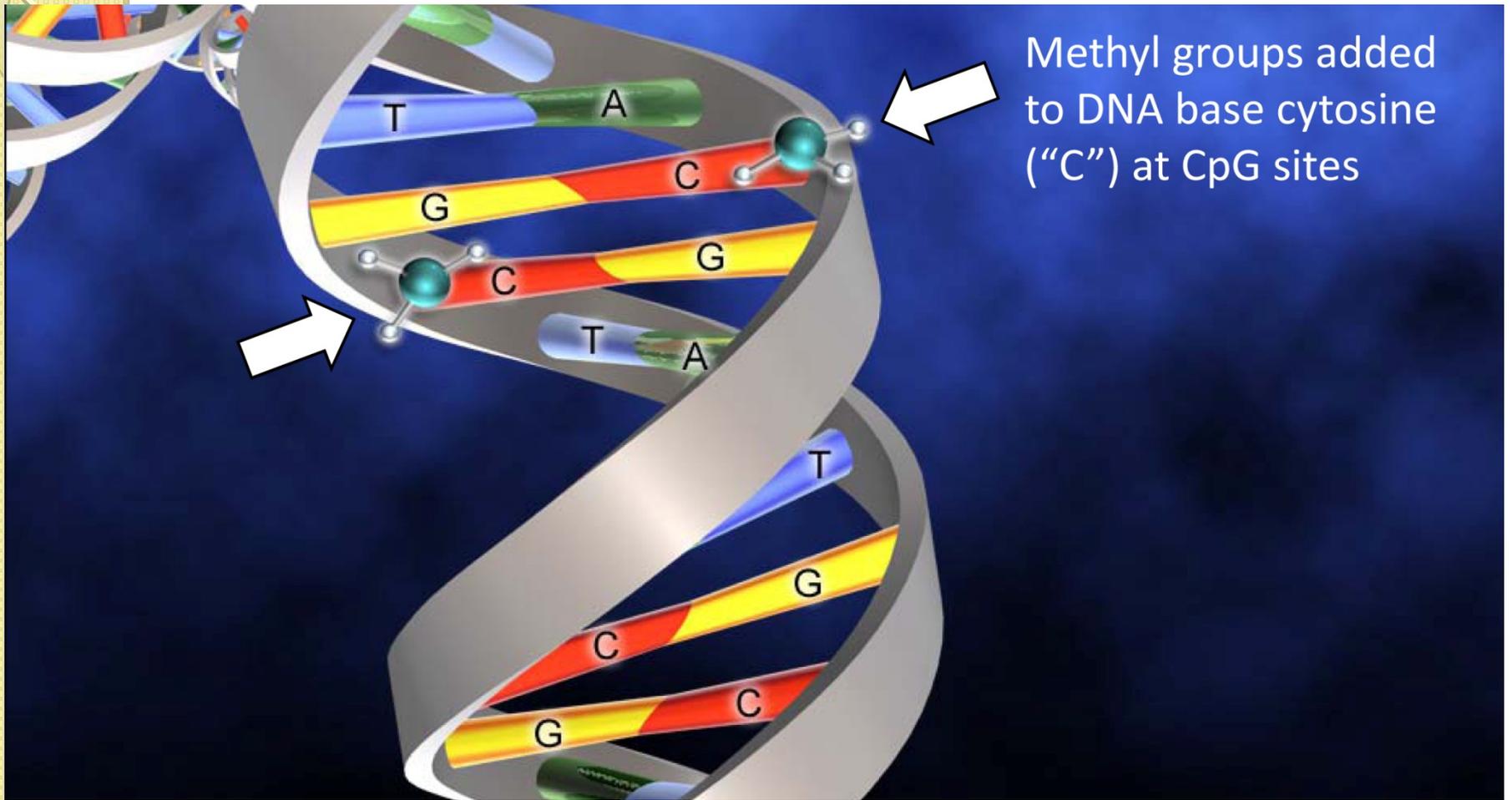


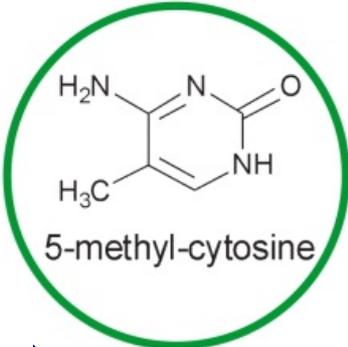
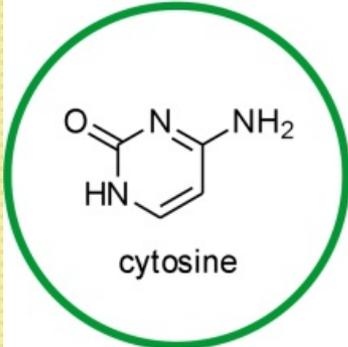
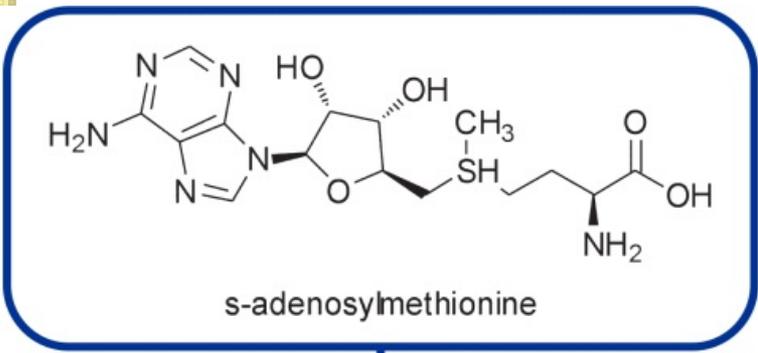
Dnmt



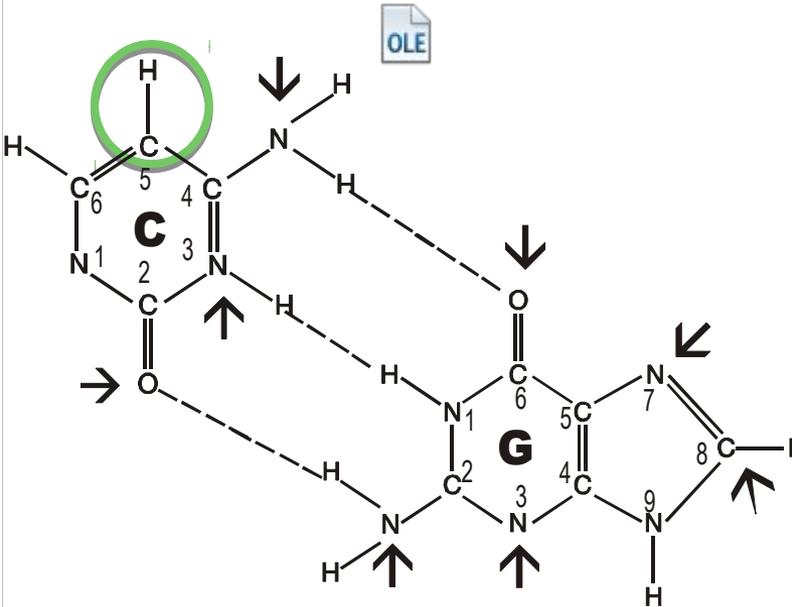
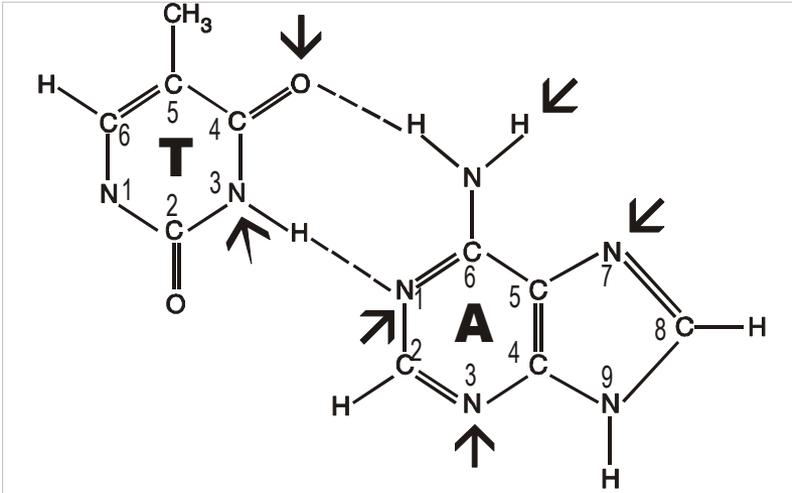
5-Methylcytosine







methyltransferase

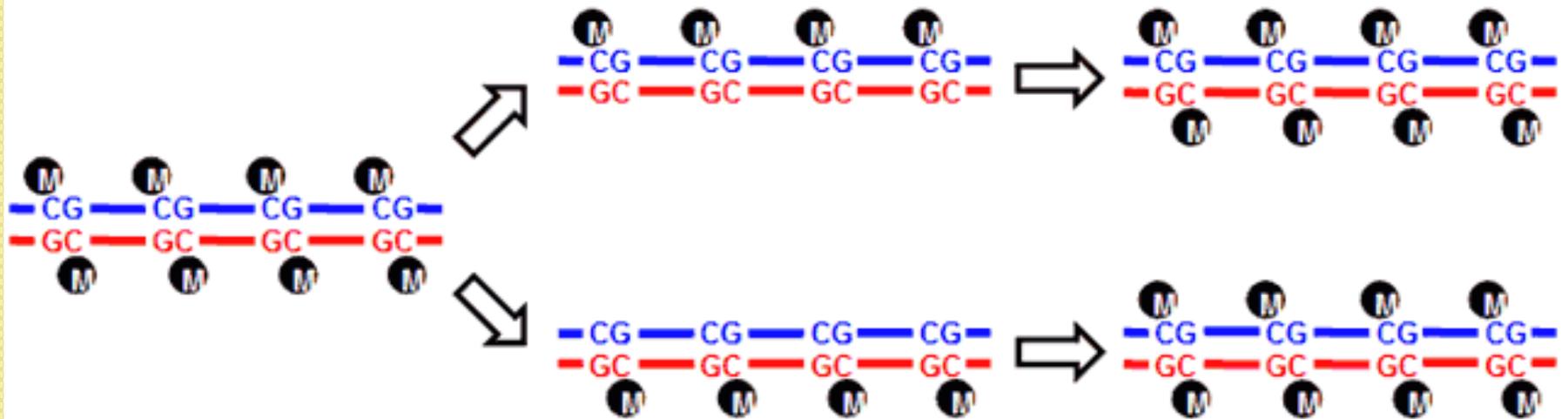


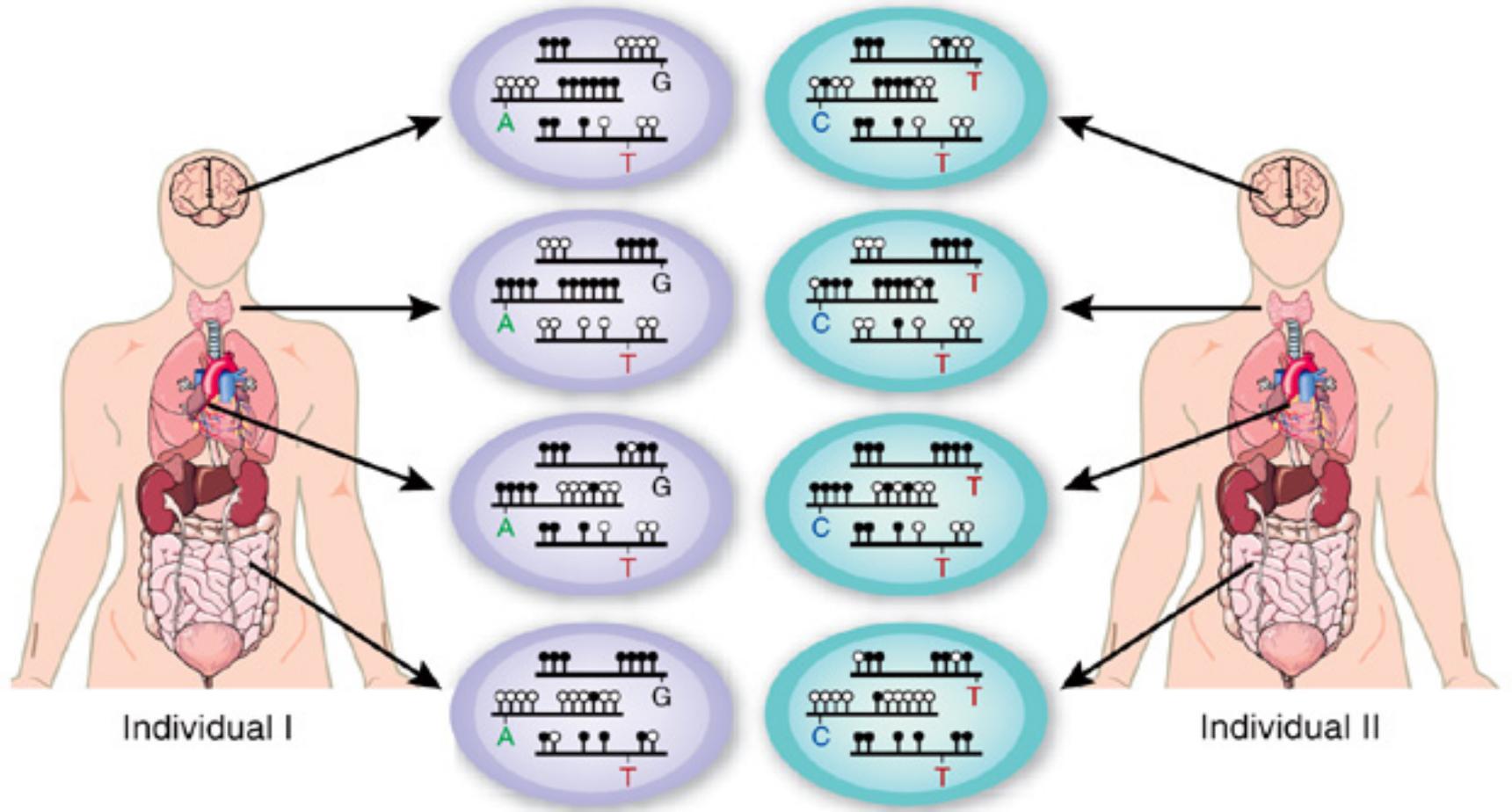
Significato della metilazione del DNA

- **Metilazione permanente**
 - Inattivazione del cromosoma X
- **Metilazione dinamica**
 - Attraverso la metilazione/demetilazione i geni vengono attivati e spenti

DNA replication

Maintenance of DNA methylation





- 
- La modulazione epigenetica è prima di tutto una risposta adattativa che, da sola, non può essere correlata a un effetto avverso
 - E', tuttavia, il meccanismo più probabile attraverso il quale si crea il dimorfismo sessuale e la diversa suscettibilità di genere alle patologie complesse



Fattori ambientali, metilazione del DNA e origini fetali delle malattie dell'adulto

- Alimentazione materna influenza lo stato di metilazione del DNA del feto
- Variazioni della metilazione dovute a fattori ambientali sono ereditabili

Folic acid

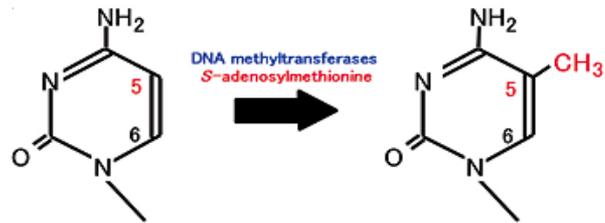
Vit. B6

Vit. B12

Methionine

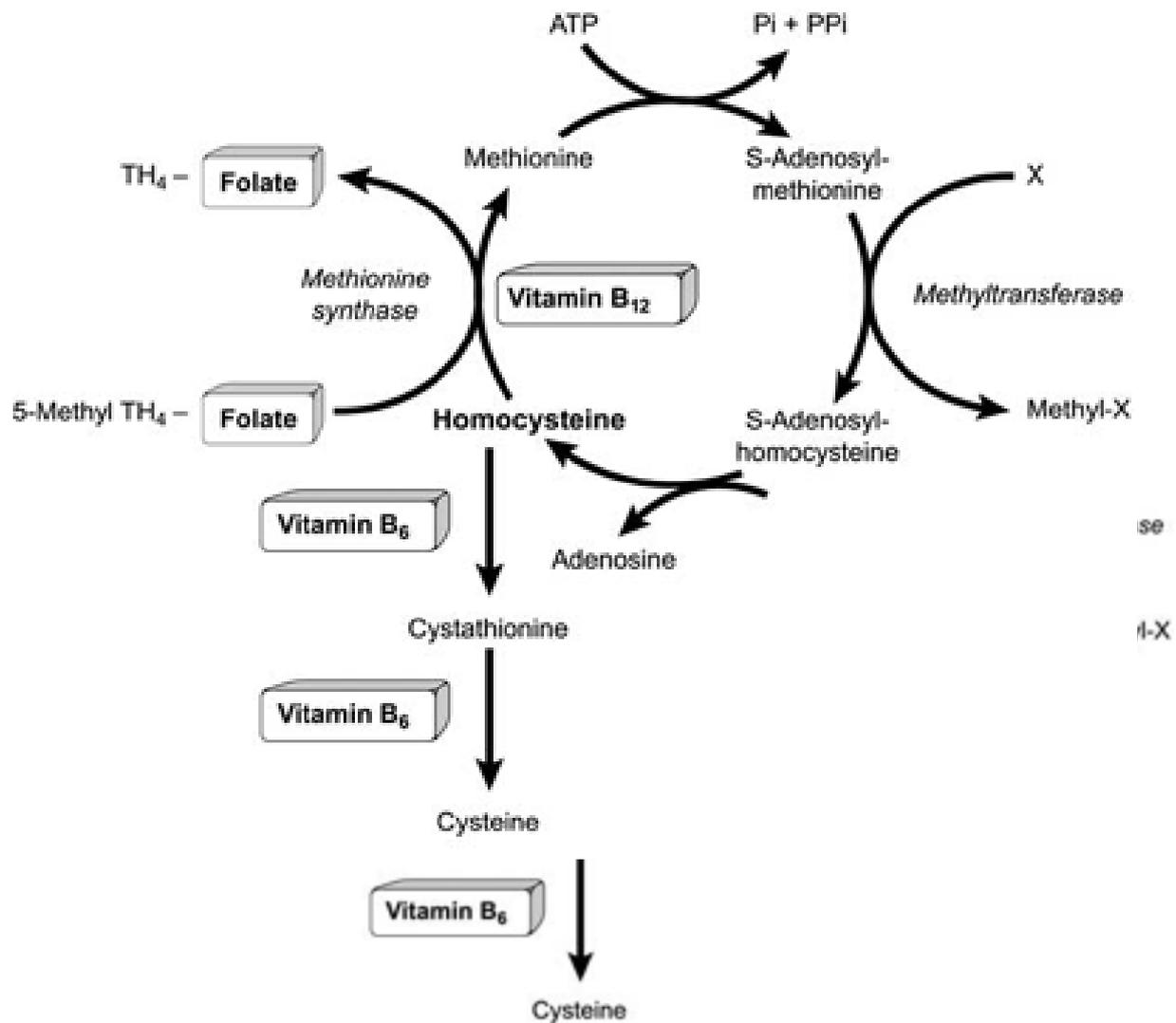
Coline

Methylation of Cytosine



5'-CpG-3'
3'-GpC-5'

Homeostasis



Inquinanti ambientali che modificano lo stato di metilazione

- Diossina
- Dietilstilbestrolo
- Vinclozolin
- Metossicloro

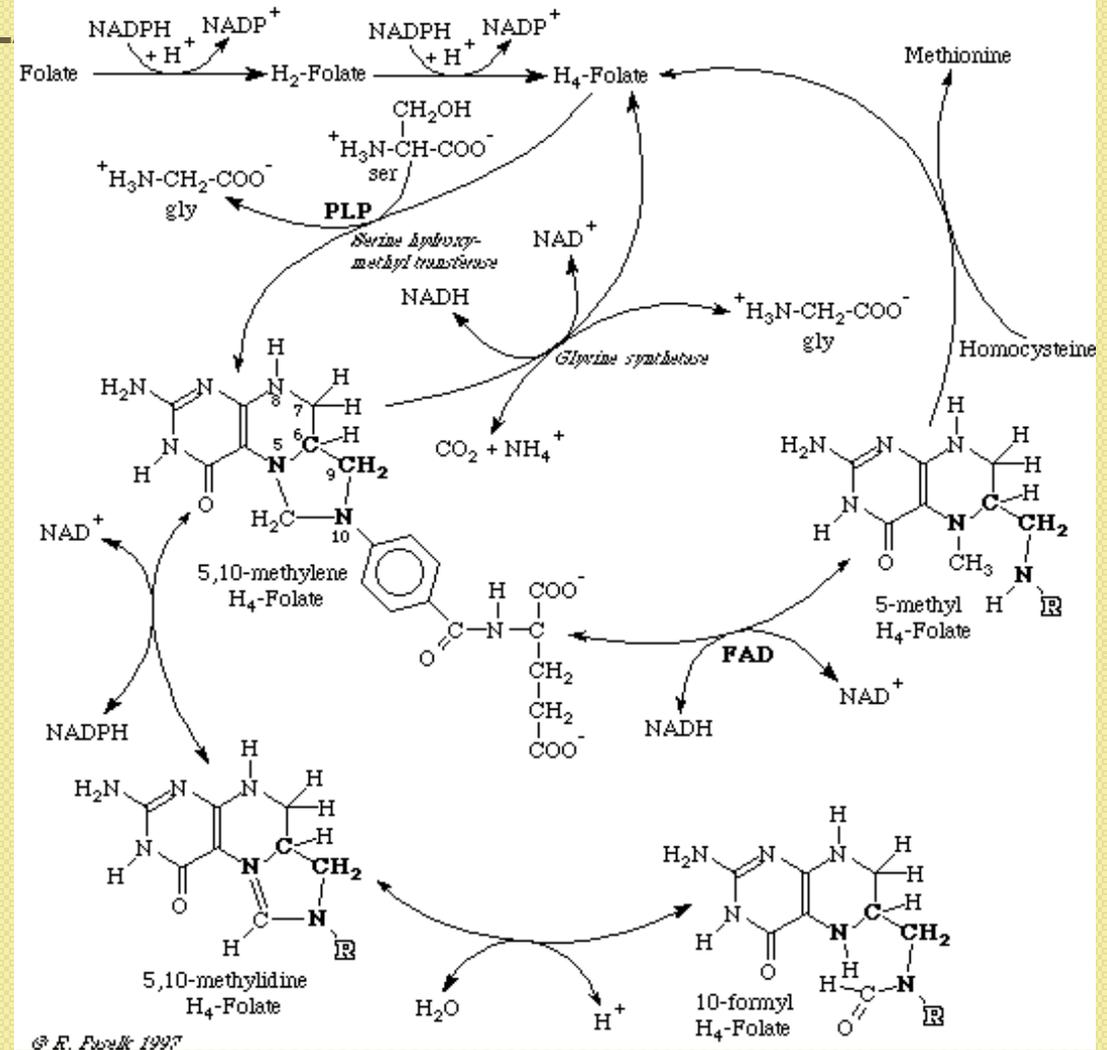
Tutti questi composti hanno una cosa in comune

SONO DISTRUTTORI ENDOCRINI

**A222V (C – T)
METHYLENTETRAHYDROFOLATE
REDUCTASE (MTHFR)**

Increased risk for colon cancer

Main Folate Metabolism Pathways



Metilene tetraidrofolato reduttasi (MTHFR) (I)

- Il metabolismo dell'acido folico è governato da un elevato numero di geni (50-100)
- Alcuni polimorfismi negli enzimi del metabolismo dell'acido folico sono associati a patologie
- MTHFR gioca un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'acido folico e della metionina
- La variante TT è presente nel 10-20% della popolazione mondiale
- Determina una riduzione dell'attività enzimatica ed è anche un fattore di rischio per aborto spontaneo
- La minore efficienza dell'enzima può essere compensata da diete ricche di acido folico e riboflavina
- Un intervento di popolazione (Spagna) con arricchimento della dieta in gravidanza con acido folico **ha incrementato la prevalenza dell'allele normale**

Marked for the life

- La modulazione epigenetica durante la gravidanza e' alla base della salvaguardia del feto, del suo corretto sviluppo, e del corretto assetto di metilazione
- Variazioni di questo assetto, in seguito a esposizioni durante la finestra di vulnerabilita', potrebbero modulare la suscettibilita' alle patologie complesse nella vita adulta (ma questo e' un aspetto ancora sconosciuto e controverso)

Comunicazione del rischio

- Quanto può essere importante “comunicare” tali informazioni in un processo educativo?
 - Incrementare la consapevolezza dei possibili rischi
 - Promuovere stili di vita e comportamenti più salutari e più attenti
 - Sostenere la prevenzione

Conclusioni

- La comunicazione sul rischio dovrebbe essere in carico a chi gestirà il rischio
- La comunicazione del rischio dovrebbe essere in carico a chi è in grado di fornire una valutazione obiettiva dei fatti e le informazioni necessarie per la prevenzione