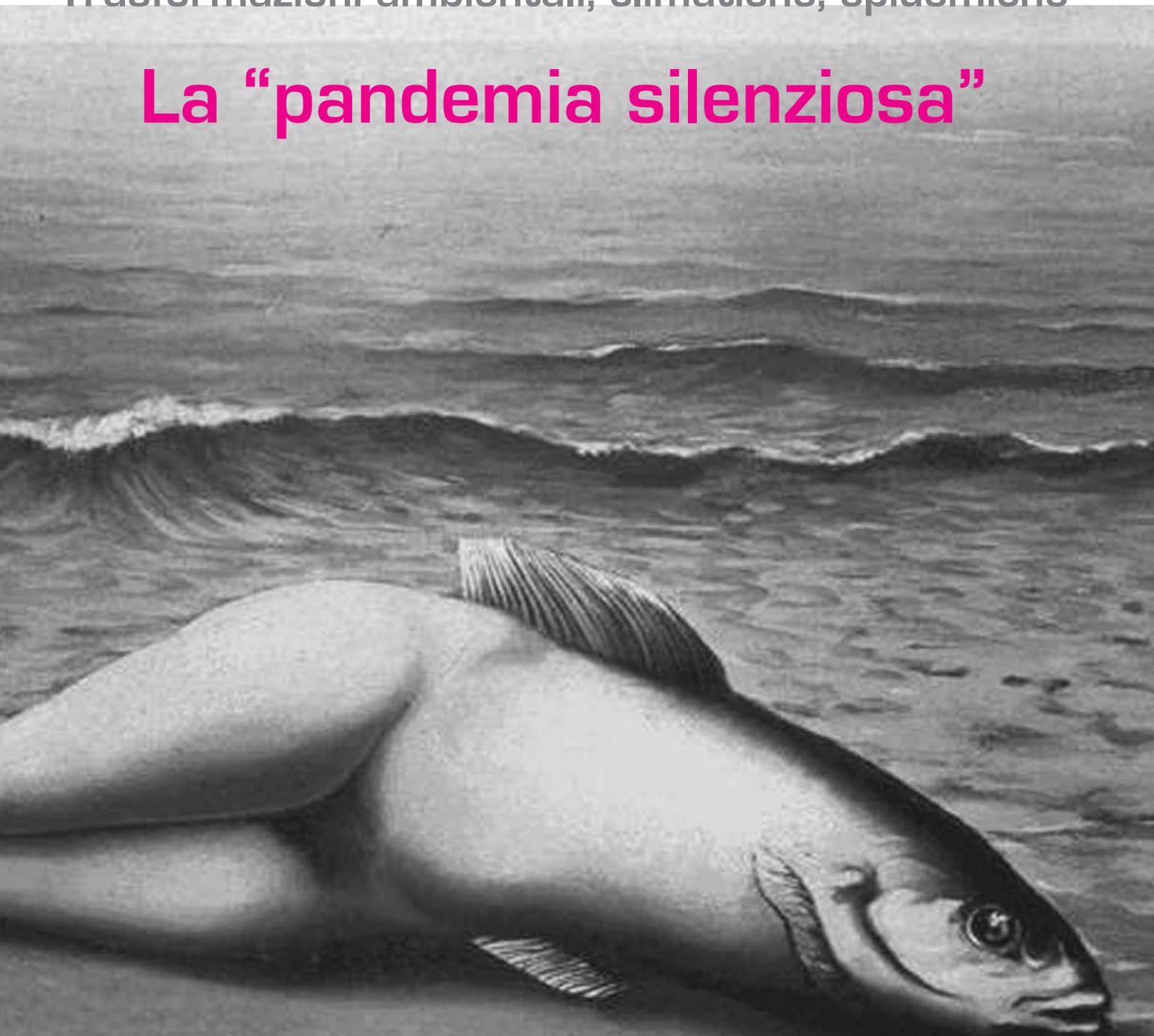


Il nostro, come disse Sciascia, è un paese senza memoria e verità, e io per questo cerco di non dimenticare.

P. P. Pasolini

Trasformazioni ambientali, climatiche, epidemiche

La “pandemia silenziosa”



Le immagini di questo numero
sono tratte dalle opere di
R. Magritte

Trasformazioni ambientali, climatiche, epidemiche

La “pandemia silenziosa”

Ernesto Burgio

Pediatra e Vicepresidente comitato scientifico ISDE Italia

Arezzo, 29 novembre 2007

SOMMARIO

Nel corso dell'ultimo secolo e soprattutto negli ultimi decenni (un tempo infinitesimo in relazione ai tempi propri della bio-evoluzione e quindi dell'adattamento co-evolutivo dei vari organismi all'ambiente), l'uomo ha prodotto e immesso nella biosfera una quantità immensa di molecole artificiali (alcuni autori anglosassoni hanno parlato, a questo proposito, di *fall out* chimico), trasformato interi ecosistemi (micro) biologici e virali, ampliato la gamma delle fonti e forme di energia radiante. Parlare di ambiente e salute significa *in primis* cercare di valutare quali potrebbero essere gli effetti bio-molecolari di questa trasformazione drammatica e complessa, che da alcuni decenni mette sotto pressione l'intera biosfera e in particolare l'assetto genetico ed epigenetico degli organismi superiori. Sarebbe importante riconoscere che per valutare correttamente l'impatto biologico (e quindi sanitario) dell'attuale modello di sviluppo non si può prescindere da una cornice bio-evolutiva di lungo periodo e da una riflessione più complessiva sul rapporto, in via di vertiginosa trasformazione, tra uomo e ambiente. La stessa Rivoluzione Epidemica del XX secolo, consistente in una drammatica riduzione delle patologie acute da cause esogene e in un altrettanto significativo incremento delle patologie cronico-degenerative da cause endogene (immunomediata, neoplastiche, neuro-degenerative, endocrino-metaboliche, cardiocircolatorie) appare sempre più chiaramente correlata alla repentina alterazione dell'ambiente prodotta dall'uomo ed alle (conseguenti) trasformazioni (epi)genomiche che avvengono nelle prime fasi dello sviluppo del feto e del bambino (*Barker Hypothesis/Higiene Hypothesis*). In questo contesto si colloca e comprende meglio l'allarme concernente le alterazioni dello sviluppo neurologico infantile secondarie alla diffusione in ambiente di metalli pesanti, distruttori endocrini e altre molecole mimetiche, lanciato ormai da decenni dai ricercatori di tutto il mondo e recentemente ripreso dalla *Harvard School of Public Health* e da «The Lancet» con la definizione, allarmata e allarmante, di *pandemia silenziosa*, che abbiamo deciso di scegliere quale titolo della nostra pubblicazione.

LA BIO IN-SOSTENIBILITÀ DEL SISTEMA GLOBALE

Se vogliamo capire cosa stia realmente succedendo sulla Terra, non soltanto sul piano ambientale e climatico – rapido esaurimento delle risorse energetiche, materiali, idriche e susseguente trasformazione chimico-fisica delle matrici ambientali (atmosfera, oceani, terreni) – ma anche sul piano biologico (*bio-genosfera*) e, per ciò che riguarda più specificamente l'uomo, sanitario, non possiamo prescindere dall'utilizzo di coordinate di lungo periodo. Non bisogna infatti dimenticare che l'attuale assetto della *biosfera* – *network* estremamente complesso, costituito da miliardi di organismi e genomi in intima e continua relazione – è frutto di miliardi di anni di co-evoluzione adattativa e che negli ultimi 10mila anni (in scala: circa un minuto dell'*Anno Terrestre*), ma soprattutto negli ultimi 150 anni (meno di un secondo dell'*Anno Terrestre*), l'*Homo Sapiens Sapiens* ha letteralmente cambiato le regole stesse del gioco e, sottraendosi alla legge biologica fondamentale della co-evoluzione adattativa, sta trasformando in modo radicale e drammatico l'ambiente (e quindi l'intera bio-genosfera). Se le allar-

mate ed allarmanti (a volte apocalittiche) previsioni degli uomini di scienza circa il futuro del pianeta sul piano chimico/fisico e ambientale/climatico sono essenzialmente connesse alla lettura di alcuni segni del cambiamento globale in atto (in particolare l'incremento esponenziale dei *gas-serra* e la conseguente alterazione dei principali parametri chimico-fisici atmosferici ed oceanici) quali sintomi di un'alterazione globale del sistema (in un sistema complesso, perennemente in bilico, per definizione, tra ordine e caos, il passaggio da uno stato di equilibrio omeodinamico – prevalenza di meccanismi a *feed-back negativo* – ad un regime autocatalitico – prevalenza di meccanismi di *feed-back positivo* – essendo potenzialmente repentino e imprevedibile), appare evidente la necessità di applicare un analogo criterio di valutazione a sistemi infinitamente più fluidi e complessi quali quelli biologici (e genomici in particolare). Se le drammatiche trasformazioni chimico-fisiche del sistema, direttamente o indirettamente connesse alle attività umane (*in primis* all'eccesso di eventi termo-chimici degli ultimi 150 anni, ma anche alla diffusione sempre più capillare di molecole chimiche di sin-

tesi), sono considerate “sintomi” di una pericolosa trasformazione globale, lo stesso discorso vale per la *bio-genosfera*, sottoposta ad un vero bombardamento di “nuove” molecole (in parte intenzionalmente biocide: erbicidi, antibiotici, anticrittogamici) che stanno alterando equilibri prodotti in miliardi di anni. Fenomeni quali la costante riduzione di biodiversità, lo spostamento (in latitudine ed altezza) di interi ecosistemi, i fenomeni di bio-invasione e il conseguente stravolgimento degli ecosistemi microbici e virali non possono essere interpretati correttamente al di fuori di questo contesto.

È altresì evidente che non avrebbe senso prescindere dall'utilizzo di un tale paradigma di lungo periodo nell'interpretazione e valutazione della repentina trasformazione epidemica, manifestatasi negli ultimi decenni nei paesi più industrializzati, ma in rapida estensione all'intero pianeta, sintetizzabile nei termini di una drammatica riduzione delle patologie acute da cause esogene (essenzialmente microbiche e parassitarie) e di un incremento speculare della patologia cronicodegenerativa, immuno-mediata e neoplastica da cause endogene, interpretabile, in questo contesto concettuale, come sintomatica di una crisi epocale, concernente non soltanto l'uomo, ma anche gli ecosistemi microbico-virali e, più in generale, l'intera biosfera.



IL PROBLEMA AMBIENTE E SALUTE NELL'AMBITO DEL PROCESSO BIOEVOLUTIVO. PARADIGMI INTERPRETATIVI

Generalmente si utilizza il binomio “ambiente e salute” o si parla di “epidemiologia ambientale” in riferimento ad alcuni problemi specifici, connessi alla esposizione diretta o indiretta di singoli individui/popolazioni a “fonti di inquinamento” puntuali (grandi impianti) o diffuse sul territorio (traffico veicolare). Si parla infatti di inquinamento atmosferico provocato dal traffico veicolare e dalle emissioni dei grandi impianti industriali, con aumento dei livelli di *benzene*, *diossine*, *particolato PM 10* → 2,5 → 0,1, *ozono* e conseguente incremento della *patologia respiratoria acuta* e delle *patologie respiratorie e cardiovascolari acute e croniche* (*Asma/COPD, infarti/strokes* ecc.); di inquinamento della filiera alimentare, conseguente all'abuso di sostanze chimiche in *agricoltura* e/o di farmaci in *zootecnia* e/o di *additivi, conservanti, coloranti* negli alimenti o agli effetti di una *non corretta conservazione* e/o di una *contaminazione microbica*.

Problematiche certamente di grande rilievo, che dovrebbero però essere inserite (e valutate) nell'ambito di una visione di più ampio respiro e nel contesto della su accennata, drammatica e rapidamente progressiva, trasformazione dell'ambiente fisico-chimico, degli ecosistemi biologici (in particolare micro-biologici) e dei singoli organismi (in tutte le loro componenti e a tutti i livelli: sistemico, organico, tissutale, cellulare, molecolare).

Un'importante conseguenza di tale impostazione riduttiva del problema è che le modalità e le metodologie di valutazione dell'impatto sull'ambiente e sulla salute (umana) – soprattutto gli studi di *epidemiologia descrittiva* ma anche, come vedremo, le indagini e ricerche in ambito *tossicologico* – si rivelano insufficienti, e a volte addirittura fuorvianti, non solo ai fini di una valutazione complessiva degli effetti dell'attuale modello di sviluppo, ma anche per ciò che concerne la reale pericolosità (potenzialità biocida) delle singo-

le fonti di inquinamento, legata alla loro capacità di interferire con gli equilibri delicati e complessi della biosfera e dei singoli ecosistemi ed organismi e, di porre, come vedremo, una seria ipoteca sulla salute delle generazioni future.

Un dato illuminante circa le difficoltà di comprendere e valutare in modo sufficientemente omogeneo il reale impatto dell'attuale modello/sistema di utilizzo delle risorse e di produzione, distribuzione, consumo e *smaltimento* dei materiali sulla salute dei singoli organismi e delle popolazioni, esposte ad un inquinamento sempre più capillare (e progressivo), ci viene dalla grande diversità delle stime quali-quantitative concernenti le patologie direttamente o indirettamente connesse all'inquinamento stesso. Basti ricordare come studiosi e ricercatori ugualmente competenti e accreditati propongano, per ciò che concerne le patologie direttamente connesse all'inquinamento ambientale, valutazioni estremamente diverse, che oscillano tra un esiguo 5-6% ed un già più consistente 30-35%.

È evidente che alla base di differenze così marcate debbano esserci presupposti concettuali e modalità di valutazione fondamentalmente differenti. Semplificando al massimo possiamo dire che le stime più contenute sono ricollegabili ad un paradigma scientifico “lineare” secondo cui ad una singola causa (esposizione ad una sostanza tossica o ad

un mix di inquinanti) si dovrebbe associare con sufficiente frequenza e costanza, in un dato lasso di tempo, un effetto ben definito e possibilmente riproducibile (ad esempio l'incremento di una data patologia); le stime più estensive derivano dall'uso di un paradigma teorico più ampio e fluido, fondato sull'assunto che tutte le alterazioni fisio-patologiche rappresentino, in ultima analisi, tentativi di risposta/adattamento a modifiche ambientali e tutte le trasformazioni epidemiche stabili e progressive si configurino come effetti di una trasformazione eccessivamente rapida della relazione organismo/ambiente. In questa seconda prospettiva, come vedremo, praticamente tutte le patologie che negli ultimi decenni hanno mostrato un *trend* di crescita abnorme – asma/allergie e altre patologie immunomediate; alterazioni dello sviluppo neurologico/patologie neurodegenerative dell'adulto; obesità/sindrome metabolica/insulino-resistenza/diabete II; aterosclerosi – sono considerate come il segno/sintomo di uno *stress* biologico ed (epi)genomico che coinvolge gli organismi superiori (e in particolare quelli più direttamente esposti all'inquinamento e/o alle conseguenze della suddetta, repentina trasformazione ambientale). Bisogna sottolineare fin d'ora che questa seconda e più comprensiva rappresentazione della problematica ambiente/salute non si fonda su un paradigma puramente teorico ed astratto, ma su alcune ipotesi patogenetiche estremamente interessanti, la cui validità sul piano scientifico è ormai universalmente riconosciuta: la cosiddetta *Barker Hypothesis* (secondo cui la rapida trasformazione dell'ambiente esterno e della catena alimentare si ripercuoterebbe sul microambiente uterino e quindi sul feto, inducendo una serie di modifiche epigenetiche adattative proprio in quelle cellule che andranno a formare i tessuti e gli organi preposti al controllo metabolico ed alle relazioni con il mondo esterno)^I; la cosiddetta *Hygiene Hypothesis* (secondo cui l'alterazione dell'ambiente, e in particolare degli ecosistemi microbici esterni ed endogeni, determinerebbe uno squilibrio nello sviluppo del sistema immunocompetente e, in particolare, dei meccanismi di acquisizione della tol-

leranza)^{II}; l'*ipotesi flogistica*, che si fonda sul dato di fatto che in tutte le suddette patologie è presente una componente flogistica cronica, che avrebbe un ruolo patogenetico chiave (e che può essere, in genere, ricondotta all'attivazione di alcuni meccanismi, propri dell'immunità naturale, da parte di sostanze inquinanti, agenti ossidanti o molecole proteiche alterate, in grado di innescare processi reattivi o immuno-mediati)^{III}.

LA PANDEMIA SILENZIOSA

Un ruolo assolutamente primario assume in questo contesto l'enorme incremento, all'interno della biosfera, delle molecole di sintesi e dei prodotti di scarto industriale. Bisogna infatti ricordare che nel corso dell'ultimo secolo e soprattutto negli ultimi decenni (un tempo infinitesimo in relazione ai tempi propri della bio-evoluzione e quindi dell'adattamento co-evolutivo dei vari organismi all'ambiente), l'uomo ha prodotto e immesso nella biosfera una quantità immensa di molecole artificiali (alcuni autori anglosassoni hanno parlato, a questo proposito, di *fall out* chimico), trasformato interi ecosistemi (micro)biologici e virali, ampliato la gamma delle fonti e forme di energia radiante. Parlare di ambiente e salute significa quindi cercare di comprendere e valutare quali potrebbero essere gli *effetti biomolecolari* di questa trasformazione repentina e complessa e, in particolare, quali siano le interferenze tra le oltre 100mila molecole di sintesi (chimiche e in particolare farmacologiche) “nuove” per i nostri *sistemi bio-mnemonici* e i nostri recettori cellulari; gli effetti che eccessive quantità di ioni metallici, radiazioni ionizzanti e non-ionizzanti possono avere sulle cascate biochimiche intracellulari, sui meccanismi dell'espressione genica e persino sulla sequenza-base del nostro programma genetico; gli effetti biochimici diretti o immuno-mediati che i peptidi da noi volontariamente o involontariamente trasformati nella loro sequenza e/o forma tridimensionale rischiano di avere a livello immunologico e/o neuro-endocrino, “ingannando” o modificando i recettori membranari, citoplasmatici e nucleari e attivando o inattivando *pathways* biochimiche complesse (circuiti dello *stress*, della *morte cellulare programmata*, di riparazione del danno); le alterazioni dell'assetto epigenetico o della sequenza stessa del Dna, che possono interferire pesantemente, nel medio-lungo periodo, sul *programming fetale* (cioè sui *patterns programmatici di espressione genica*, nell'ambito dei tessuti ed organi deputati alla regolazione *neuro-endocrino-metabolica* dell'organismo e, più in generale, dei suoi rapporti con l'ambiente).

Che la diffusione in ambiente e biosfera di molecole mimetiche, metalli pesanti ed altri inquinanti in grado di interferire pesantemente sullo sviluppo neuro-endocrino dell'embrione, del feto e del bambino stia producendo danni gravissimi è ormai un dato che emerge da migliaia di studi scientifici. Nel novembre del 2006 un importante articolo pubblicato su «The Lancet»^{IV} a firma di due prestigiosi ricercatori della *Harvard School of Public Health* ha rilanciato con forza la

tematica della *pandemia silenziosa* di danni neuro-psichici che si starebbe diffondendo, nell'indifferenza generale, interessando ormai almeno il 10% dei bambini del cosiddetto primo mondo: un problema immenso, che ricercatori di tutto il mondo hanno segnalato almeno a partire dai primi anni '60.

Il primo caso che ebbe risonanza mondiale fu l'incidente della baia di Minamata, che provocò centinaia di casi di avvelenamento da mercurio. La dinamica dell'incidente fu assolutamente esemplare e avrebbe potuto/dovuto mettere in guardia il mondo. Le donne residenti nei dintorni della baia avevano infatti ingerito, durante la gravidanza, pesce inquinato dal mercurio proveniente dalle acque reflue di un impianto chimico. Il mercurio era stato trasformato in mercurio organico (metil-mercurio e dimetil-mercurio) dai microrganismi solfato-riduttori presenti nei sedimenti marini e bio-magnificato nei pesci: in tal modo il mercurio (che come elemento semplice non viene facilmente assimilato), era stato assorbito con grande facilità dalle membrane biologiche e, in particolare, dalla barriera emato-cerebrale e il risultato era stato devastante: mentre le madri erano rimaste assolutamente indenni, centinaia di bambini erano stati lentamente "avvelenati" durante il periodo fetale ed erano stati colpiti da paralisi cerebrale e deficit mentale. Ma la drammaticità dell'evento non fu un monito sufficiente, visto che gli incidenti gravi si susseguirono e che l'esposizione dei bambini a mercurio e metalli pesanti continuò in tutto il mondo. Nel 1982 fu la volta del Reno, inquinato per larga parte del suo percorso da un fungicida fuoriuscito da uno stabilimento della Sandoz a Basilea; nei primi anni '90 il caso più noto (e studiato) fu quello legato all'inquinamento industriale del pescato del lago Michigan, che ebbe (e in parte continua ad avere) serie ripercussioni sullo sviluppo neurologico dei figli di madri esposte a PCBs (una rapida disamina della letteratura documenta l'inutile costanza con cui alcuni autori hanno cercato di portare all'attenzione dei colleghi e dell'*establishment* il drammatico problema); nel 1998 un incidente clamoroso quanto ignorato dalla grande stampa internazionale colpì il parco nazionale di *Coto Doñana* in Andalusia: milioni di tonnellate di fanghi contenenti essenzialmente metalli pesanti (piombo, rame, zinco, cadmio, arsenico, antimonio, cobalto, tallio, bismuto, mercurio) si riversarono nel fiume Guadalquivir contaminando in modo probabilmente irrimediabile la fauna e la flora fluviale, un immenso territorio agricolo e quello che è probabilmente il più importante "santuario di uccelli" d'Europa^V. Gli esempi inquietanti di questa *pandemia*, colpevolmente sottovalutata, non mancano neppure in Italia, specie nelle zone ad alta concentrazione industriale ed insufficiente controllo dell'inquinamento. In Sicilia, ad esempio, da anni epidemiologi e pediatri denunciano l'incremento drammatico delle malformazioni neonatali nelle aree di Augusta e Gela, evidentemente connesse alle emissioni degli impianti petrolchimici ed alla diffusione in ambiente e catena alimentare di metalli pesanti e distruttori endocrini. I numeri sono veramente impressionanti. I dati del Centro Nascite di

Augusta, ad esempio, dimostrano un incremento progressivo e continuo del numero dei nati con difetti congeniti: si passa infatti dall'1,5% degli anni '80, a un 3% nei primi anni '90, a un 3,5% nel '96-'97-'98 e ad un eloquente 5,6% del 2000 (e i dati di Gela sono sovrapponibili). È anche importante sottolineare come tali drammatici dati siano riduttivi: non solo perché, in genere, non vengono registrati con altrettanta precisione, né messi nel conto, gli aborti spontanei; ma anche e soprattutto perché non vengono considerati con la dovuta attenzione i dati concernenti il basso peso alla nascita (in relazione all'età gestazionale), che non solo rappresenta il primo segno di una carenza nutrizionale e/o sofferenza prenatale aspecifica, ma è anche e soprattutto il primo segnale d'allarme di un'alterazione del *programming fetale* (siamo ancora nell'ambito della su accennata *Barker Hypothesis*: si ricordi come fu proprio l'abnormemente alta frequenza, in età adulta, di patologie endocrino-metaboliche, cardio-vascolari e neuro-degenerative nei soggetti nati "piccoli per l'età gestazionale" a far sì che si cominciasse a mettere in relazione l'alterata programmazione dell'assetto epigenetico dei tessuti deputati al controllo endocrino-metabolico con le alterazioni dell'ambiente).

Quelli succitati sono soltanto alcuni dei casi più noti, utili a capire le dinamiche e le drammatiche potenzialità del problema. Ma l'errore più grave consisterebbe nel pensare che i su elencati *incidenti* e i problemi inerenti alle aree più industrializzate e inquinate rappresentino l'essenza del problema, mentre è sempre più chiaro che l'*avvelenamento dei bambini* rischia di diventare un fatto sistematico e progressivo: basti pensare che vari studi recenti, condotti in Europa e negli States, hanno rilevato la presenza di centinaia di molecole chimiche di sintesi, molte delle quali estremamente tossiche (mercurio e metalli pesanti in genere, ritardanti di fiamma, pesticidi, PCBs, diossine e altri *endocrine disruptors*) in placenta, nel sangue cordonale di centinaia di neonati (scelti a caso), nel latte materno.

I DISTRUTTORI ENDOCRINI

Molte delle malformazioni neonatali censite nelle suddette aree contaminate sono a carico del sistema cardio-circolatorio (difetti del setto intero-atriale) e dell'apparato uro-



genitale. Riguardo a queste ultime, il cui incremento in aree caratterizzate da inquinamento ambientale è ben documentato, si può ricordare come da alcuni decenni l'attenzione di tossicologi ed epidemiologi si sia concentrata su una serie di molecole oggi contrassegnate con il termine generico *endocrine disruptors*, in ragione della loro capacità di agire in modo ormono-mimetico ("ingannando" cioè i recettori ormonali posti sulla superficie delle cellule bersaglio) e/o di interferire a vario livello, in senso stimolatorio o inibitorio, sulle *pathways* biochimiche intracellulari e sugli stessi recettori nucleari e complessi di trascrizione genica, che modulano la risposta di vari tessuti ed organi agli ormoni stessi. Di interferenti/distruttori endocrini si cominciò a parlare nei primi anni '90, anche se i danni a carico del sistema endocrino, provocati da farmaci come il dietilstilbestrolo (DES) e altri estrogeni di sintesi e da xenobiotici come PCB e diossine erano noti da decenni^{VI}. Negli ultimi anni le prove a carico di queste molecole sono diventate schiacciante e la loro diffusione praticamente ubiquitaria in ambiente, catena alimentare e organismi e la loro capacità di interferire con i meccanismi dell'espressione genica, hanno creato le premesse per un allarme planetario, specialmente in relazione all'esposizione capillare e progressiva di embrioni-fetoneonati-lattanti. Le sostanze maggiormente incriminate sono: bisfenolo A, ftalati, diossine, policlorobifenili (PCBs), idrocarburi poliaromatici (PAHs), furani, pesticidi (tra cui DDT e derivati), xenostrogeni e fitoestrogeni. Le modalità d'azione sono varie e complesse, ma le si può semplificare in questi termini: le sostanze dotate di attività mimetica nei confronti del recettore membranario e/o nucleare specifico per l'ormone, agiscono da agonisti, mentre le molecole in grado di legare in modo aspecifico il recettore agiscono da antagonisti, impedendo il legame con l'ormone. Va da sé che l'esposizione in epoca embrio-fetale è quella di gran lunga più pericolosa e più difficilmente diagnosticabile (visto che i danni si manifestano dopo decenni), in quanto gli ormoni svolgono un ruolo fondamentale nelle varie fasi dello sviluppo embrio-fetale e dell'organogenesi: soprattutto gli ormoni tiroidei per ciò che concerne lo sviluppo del sistema nervoso, e gli ormoni steroidei in relazione alla maturazione dell'asse ipotalamo-ipofisario ed alla programmazione epigenetica (*fetal programming*) delle cellule e dei tessuti che svolgeranno un ruolo centrale nella regolazione metabolico-omeostatica dell'organismo e nelle relazioni con l'ambiente esterno. Né bisognerebbe dimenticare che danni del tutto simili, anche gravissimi, sono stati documentati a carico di altre specie di esseri viventi (*in primis* insetti e anfibi), minacciati di estinzione; che studi recenti hanno documentato la trasmissione trans-generazionale delle alterazioni epigenetiche provocate da *endocrine disruptors*; che l'esposizione prenatale sempre più frequente e diffusa a tali sostanze sembrerebbe essere all'origine di alcune tra le più preoccupanti "pandemie" del XX secolo (obesità/sindrome metabolica/diabete II)^{VII}.

Un altro ambito di ricerca nel quale il tema della trasmissione trans-generazionale delle alterazioni epigenetiche è emerso con particolare chiarezza è quello concernente gli effetti degli *endocrine disruptors* sulla gametogenesi: altra tematica enormemente sottovalutata, non solo per gli effetti, ormai dimostrati, di riduzione della fertilità in ambito umano, ma anche e soprattutto perché rappresenta un altro *segno/sintomo* di sofferenza della biosfera (se gli esseri umani possono cercare di affrontare il problema, sempre più diffuso, dell'oligospermia, è difficile immaginare che, ad esempio, gli anfibi – che in alcune aree particolarmente inquinate appaiono letteralmente in via di estinzione – possano fare altrettanto: e questo comporta enormi rischi in termini di biodiversità e di equilibri eco-sistemici)^{VIII}.

Per tutti questi motivi la definizione di "pandemia silenziosa", rilanciata dai ricercatori della *Harvard School of Public Health* (in particolare su «The Lancet» e con esplicito riferimento alle suddette ricerche che hanno rivelato centinaia di sostanze tossiche in placenta e sangue cordone) appare più che fondata, e poco comprensibili le polemiche e i giudizi critici da parte di alcuni ricercatori di istituzioni scientifiche prestigiose, come l'Imperial College e la St George's University di Londra, che si sono detti convinti che tali allarmi siano eccessivi e non ancora sufficientemente suffragati da prove. Eppure, come detto, non si tratta di un allarme "nuovo", visto che la letteratura sull'argomento è consistente e incisiva: in particolare si può ricordare come già nel 2000 «Environmental Health Perspectives», rivista ufficiale del *National Institute of Environmental Health Sciences*, avesse dedicato al problema un'intera monografia, che non lasciava adito a dubbi (come i titoli stessi dei vari capitoli dimostrano^{IX}). Anche per ciò che concerne l'articolo comparso su «The Lancet», le conclusioni dei due autori sono tassative: piombo, metilmercurio, PCB, arsenico, toluene (e almeno altre 200 sostanze note) sono causa riconosciuta di gravi danni e ritardi di sviluppo a carico del sistema nervoso centrale; l'esposizione a dosi infinitesimali di tali sostanze nel periodo embrio-fetale può provocare danni irreversibili al cervello; probabilmente gli inquinanti industriali in grado di produrre danni consimili sono centinaia, per la gran parte ignoti e, quindi, non regolati, né monitorati(bili). Tutto questo significa che (almeno sulla base delle attuali conoscenze e normative) le possibilità di salvaguardare i nostri bambini sono piuttosto limitate.

A questo punto sorge spontanea la domanda: come è possibile che dopo decenni di importanti studi epidemiologici ed eco-tossicologici, che hanno confermato in pieno i reiterati allarmi lanciati da ricercatori e istituzioni autorevoli di tutto il mondo, non si riesca a prendere provvedimenti in qualche misura risolutivi e in grado di tutelare realmente i nostri figli, le generazioni future e la biosfera in tutte le sue componenti da questa che rappresenta una minaccia concreta e mortale?

Una prima risposta che probabilmente verrà in mente a molti è la seguente: perché ci sono enormi interessi industriali e commerciali che lo impediscono. Risposta forse insufficiente, ma certamente fondata. Come ampiamente documentato in articoli di autorevoli ricercatori^X che avendo cercato di dimostrare la tossicità e pericolosità per la salute umana di prodotti chimici di importanza commerciale, hanno subito pressioni e minacce da parte dell'industria chimica, che ha imbastito nei loro confronti vere e proprie campagne denigratorie, occultato dati allarmanti, reclutato laboratori più "docili" e super-finanziato ricerche che regolarmente giungevano a risultati dubbi e necessitanti di ulteriori studi e verifiche o sottolineavano l'impossibilità di trasportare in ambito umano i dati provenienti da studi tossicologici su cavie o colture cellulari ("dimenticando" come le stesse metodiche vengano correntemente utilizzate per attestare la sicurezza dei loro prodotti e trascurando il fatto che molte delle sostanze *sub judice* hanno già danneggiato numerose specie viventi: anfibi, insetti, pesci).

Una seconda ragione concerne l'oggettiva difficoltà di dimostrare un nesso causale diretto tra esposizione individuale o collettiva a un dato inquinante e le patologie potenzialmente connesse (anche e soprattutto a causa del lungo periodo di latenza tra esposizione e danno conclamato e dei numerosi fattori interagenti e confondenti).

Una terza ragione consiste nel lungo periodo necessario a determinare concentrazioni ambientali e livelli di esposizione accettabili, valori limite di soglia, minime dosi tossiche per adulto, bambino e feto, degli inquinanti ambientali e delle sostanze chimiche tossiche (la complessità di queste valutazioni essendo avvalorata anche sul piano "storico": basti l'esempio dell'amianto o quello del piombo, la cui concentrazione ematica tollerata era, fino a circa trent'anni fa, pari a 80 $\mu\text{g/l}$, mentre attualmente le normative internazionali pongono limiti assai più restrittivi - 30-40 $\mu\text{g/l}$ e 10-20 $\mu\text{g/l}$ nei bambini - che non sono comunque in grado di garantire l'assenza di effetti tossici)^{XI}.

Il problema metalli pesanti è particolarmente "istruttivo". Gli studi che ne dimostrano l'inevitabile immissione in ambiente da parte di migliaia di grandi e piccoli impianti industriali (acciaierie, cementifici, centrali termoelettriche, inceneritori) sono innumerevoli: non solo a causa delle cospicue emissioni in atmosfera, ma anche per la documentata presenza di grandi quantità e varietà (*arsenico, bario, cadmio, cobalto, cromo, mercurio, manganese, nickel, piombo, zinco*) di tali inquinanti nelle ceneri e nelle acque reflue industriali. Non meno numerosi sono gli studi che dimostrano la tendenza, da parte degli organismi superiori, ad accumulare i metalli pesanti presenti nell'ambiente in tracce, concentrandoli anche migliaia di volte e inquinando per decenni la catena alimentare, con grave rischio per l'uomo e per gli altri organismi superiori (*biomagnificazione*). Ma soprattutto chiarificatori (e allarmanti) sono gli studi che documentano la capacità di molti metalli pesanti (anche in



ragione di un ruolo fisiologico di molti di essi) di penetrare in tutti i tessuti e all'interno di cellule e nuclei, non solo negli organismi adulti, ma anche nel feto; di alterare l'assetto epigenetico e l'espressione genica nelle varie fasi dello sviluppo (differenziazione cellulare, organogenesi, *programming fetale*); di interferire con i sistemi enzimatici di riparazione del Dna e di danneggiare direttamente il genoma, aprendo la strada a varie forme di cancro. E tutto questo a dosi infinitesimali^{XII}.

Eppure tutti questi dati non sono stati fin qui sufficienti a convincere medici, decisori politici, *opinion makers* che è venuto il momento di prendere decisioni chiare e definitive. E questo non solo e non tanto per le ragioni suaccennate. Bensì per una ragione più generale e direi quasi banale: questi dati e gli altri, non meno allarmanti, che mostrano ad esempio la distruzione e frammentazione dei micro-bioecosistemi; la scomparsa di migliaia di specie viventi ogni anno in quella che è già stata definita come la *VI bio-estinzione di massa* (la prima ad opera di una singola specie e ai danni di tutte le altre); il moltiplicarsi delle resistenze ai farmaci antibatterici con meccanismi complessi e sofisticati (in un lasso di tempo di pochi decenni: un dato su cui non si è mai voluto riflettere seriamente)^{XIII}; il mistero mai svelato dell'origine della pandemia da Hiv e dell'emergere improvviso di vari retro-virus patogeni per l'uomo [mistero reso più inquietante dal fatto che i retrovirus rappresentano gli esseri a noi più intimamente legati, visto che una

discreta porzione del genoma dei primati è composta di sequenze retro-virali (HERVs) e che le sequenze di molti proto-oncogeni (C-Onc) hanno un loro corrispettivo "trasdotto" in retrovirus (V-Onc)] e di vari sottotipi di Orthomyxovirus influenzali (H5N1, H5N2, H5N3, H7N1, H7N3, H9N2) dotati di caratteristiche genomiche ed epidemiche nuove e pericolosamente simili a quelle del H1N1/1918 che scatenò la più grande epidemia del XX secolo); insomma i dati che fanno pensare che qualcosa di drammatico possa incombere sul nostro destino, in conseguenza dei nostri eccessi tecnologici, vengono semplicemente "rimossi", sepolti nel gran calderone dell'inconscio collettivo.

CONCLUSIONI

All'inizio di questa relazione ho sottolineato l'ampia gamma delle valutazioni concernenti l'impatto dell'ambiente sulla salute. Avevo notato come tali valutazioni oscillino tra una valutazione di rischio minimale del 3% ed una massimale del 30-35% a seconda che si privilegi un paradigma lineare, fondato sulle evidenze epidemiologiche e tossicologiche (e quindi sulla dimostrazione di un nesso di causalità tra un dato agente o fonte di inquinamento e singoli organismi o popolazioni ben definite e direttamente esposte) o un paradigma di valutazione più fluido e complesso, concernente l'impatto generalizzato che una trasformazione repentina e capillare dell'ambiente sembrerebbe poter



avere sugli equilibri complessi della bio(geno)sfera e in particolare sulla salute umana.

Avevo anche cercato di mettere in rilievo alcuni limiti intrinseci al primo paradigma, che potrebbe essere definito (criticamente) “riduzionista”, sottolineando come le attuali valutazioni di rischio basate sull’uso di studi epidemiologici o tossicologici, importanti per valutare l’impatto di singole fonti di inquinamento su popolazioni direttamente esposte o la tossicità di una data sostanza farmacologica o agente inquinante, non possano essere di grande aiuto per la comprensione di una situazione in cui è in discussione la sostenibilità sul piano biologico dell’intero sistema, anche e soprattutto a causa della diffusione ubiquitaria e capillare di inquinanti, che rischiano di alterare gli assetti epigenomici (programmatici) fetali e lo stesso processo bio-evolutivo. Ho quindi cercato di dimostrare come il secondo paradigma sia più utile alla comprensione di una trasformazione ambientale epocale, conseguente all’impatto che l’attuale modello/sistema di utilizzo/sfruttamento delle risorse e di produzione, distribuzione, consumo e *smaltimento (sic)* dei materiali sembrerebbe poter avere sull’intero, complesso eco-sistema che è il prodotto di miliardi di anni di co-evoluzione biologica; e come l’utilizzo di coordinate di lungo periodo si renda necessario a cospetto di una trasformazione al contempo così rapida, radicale, complessa delle reti relazionali che compongono l’intero sistema della vita sulla Terra. Ho infine cercato di mostrare come la messa in

campo di questo secondo paradigma non sia soltanto il portato di esigenze teoriche, ma sia supportato dalla progressiva individuazione di alcuni modelli patogenetici, interconnessi e convergenti (*Barker Hypothesis, Hygiene Hypothesis e ipotesi flogistica*), che facilitano la comprensione dei processi biologici (e quindi bio-evolutivi), attualmente in atto, che si traducono, nell’ambito della salute umana, in una vera e propria rivoluzione epidemica, che non può non essere riconosciuta come il frutto della suaccennata trasformazione ambientale.

A questo punto si impongono alcune considerazioni. È evidente che una piena accettazione di questo secondo paradigma aprirebbe la strada ad una rappresentazione complessiva nuova (e comunque diversa da quella oggi dominante) della relazione ambiente-salute e della stessa classificazione nosografica delle patologie emergenti/dominanti.

Per quanto concerne gli aspetti più prettamente teoretici, la scelta del secondo paradigma andrebbe collocata nell’ambito di una più complessiva rivalutazione (ormai in atto da oltre un decennio, tra gli evoluzionisti) del paradigma neo-lamarchiano, secondo cui l’ambiente induce e modula *in continuo* le trasformazioni fenotipiche degli organismi (in particolare agendo sull’assetto epi-genomico non solo e non tanto delle cellule staminali-somatiche degli organismi adulti, quanto delle cellule germinali e sui primi stadi di sviluppo degli organismi stessi). Potremmo anzi affermare che la sempre più evidente correlazione tra la repentina trasformazione ambientale e quella che abbiamo definito “Rivoluzione



epidemica del XX secolo” rappresenta una conferma indiretta della validità del paradigma neo-lamarchiano^{XIV}.

Per quanto concerne gli aspetti più concreti della problematica che abbiamo cercato di delineare, possiamo affermare che l'accettazione del secondo paradigma ci porta a riconoscere praticamente tutti i fenotipi patologici come il portato non di una indefinita alterazione del rapporto *ambiente-salute* (utilizzerei il binomio *nurture-nature* piuttosto che il più limitativo *self-non self*, essenzialmente valido per le alterazioni relazionali di ambito specificamente immunitario), bensì di specifiche interazioni segnaletiche e informazionali che rappresentano i principali determinanti del processo bio-evolutivo (e dell'assetto stesso della bio-genosfera). Sintetizzando al massimo possiamo dire che: l'ambiente induce e modula l'assetto epigenetico programmatico fetale aprendo la strada praticamente a tutte le patologie cronico-degenerative (neuro-endocrine, cardio-vascolari ecc.) che rappresentano l'essenza stessa della rivoluzione epidemica in atto (*Barker Hypothesis*); le trasformazioni degli ecosistemi microbici e virali (e in particolare dell'ecosistema microbico intestinale, che ha un ruolo “maieutico e didattico” chiave nell'evoluzione del nostro sistema immuno-competente e nell'instaurazione di una corretta *tolleranza*) aprono la strada alle patologie dell'immunità adattativa, tanto allergiche *sensu stricto* (I tipo GC, prevalenza Th2), quanto più genericamente immuno-mediate (II e III tipo GC, prevalenza Th1) (*Hygiene Hypothesis*); la diffusione in ambiente di metalli pesanti, molecole mimetiche e particolato (ultra)fine non solo contribuisce notevolmente ai due meccanismi suddetti, ma ha un ruolo preponderante nel terzo dei modelli patogenetici da noi presi in considerazione: quello *flogistico* (che come detto ha un ruolo patogenetico diretto in tutte le patologie cronico degenerative, immuno-mediate e neoplastiche summenzionate).

Su queste basi sarebbe veramente arduo negare la superiore validità di quello che abbiamo definito il secondo paradigma, non solo per la comprensione della rivoluzione epidemica in atto, ma anche e soprattutto per ciò che concerne i probabili effetti futuri della trasformazione ambientale

sulla salute umana e sugli equilibri evolutivi dell'intera biosfera. E per le stesse ragioni sarebbe assurdo continuare a pensare che strumenti, pur importanti e necessari per la valutazione del rischio immediato/diretto connesso all'impiego di determinate molecole e alla diffusione in un dato ambiente di sostanze tossiche, possano essere sufficienti a valutare quella che rischia di trasformarsi in una sorta di deriva (epi)genetica collettiva e globale senza precedenti e potenzialmente irreversibile.

In particolare gli studi epidemiologici descrittivi rappresentano uno strumento importante nella valutazione del rischio direttamente connesso ad una fonte di inquinamento puntuale (grande impianto) o diffusa sul territorio (traffico veicolare) su una popolazione direttamente esposta (rispetto a popolazioni meno direttamente esposte). Bisognerà però interpretare i dati alla luce di quanto detto fin qui: riconoscendo, ad esempio, ai *clusters* di linfomi NH o di sarcomi dei tessuti molli – riscontrati con frequenza anche di poco più alta che nel resto della popolazione in popolazioni residenti nei pressi di impianti che immettono in ambiente grandi quantità di particolato ultrafine, metalli pesanti e molecole diossino-simili – il significato di un inaccettabile “rischio aggiuntivo” e di una sorta di *marker* specifico di inquinamento (il discorso appare ancora più chiaro se tradotto in termini di epidemiologia molecolare: alcuni ricercatori hanno ad esempio proposto di utilizzare come *marker* di esposizione ai suddetti inquinanti, una particolare alterazione genomica – la traslocazione t(14;18) – tipica di molti linfomi follicolari e frequente in soggetti sani, specie se residenti in aree notoriamente contaminate dalle diossine)^{XV}.

Discorso analogo può esser fatto per gli studi tossicologici che, pur essendo preziosi per documentare la tossicità diretta di un dato inquinante, stentano a valutare la reale pericolosità per la salute individuale e collettiva di sostanze la cui tossicità deriva da interferenze complesse, si manifesta dopo decenni, si amplifica di generazione in generazione. Gli studi più recenti su metalli pesanti e distruttori endocrini (ma sarebbe forse più corretto parlare di *interferenti epigenetici*) in genere sono assolutamente decisivi in tal senso.



È infatti sempre più evidente, come detto, che il grande problema derivante dalla esposizione del feto e dei gameti (materni e paterni) a metalli pesanti e molecole mimetiche consiste nell'alterazione del *programming fetale* (cioè dell'assetto epigenetico-programmatico di cellule e tessuti), che apre la strada a patologie neoplastiche, endocrino-metaboliche (obesità, diabete II, aterosclerosi), neurodegenerative^{XVI}.

Quello che gli studi tossicologici ed epidemiologici possono evidenziare è dunque soltanto la punta di un *iceberg*, i primi segni di quella che rischia di diventare, se non sapremo intervenire tempestivamente, riducendo drasticamente l'immissione in atmosfera e in catena alimentare dei suddetti inquinanti, una vera e propria rivoluzione epidemica, concernente non solo l'intera popolazione umana, ma l'intera biosfera.

NOTE

^I Huxley, R., Owen, C. G., Whincup, P. H., Cook, D. G., Rich-Edwards, J., Smith, G. D., Collins, R., Is birth weight a risk factor for ischemic heart disease in later life?, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007, 85: 1244-1250; Fisher, D., Baird, J., Payne, L., Lucas, P., Kleijnen, J., Roberts, H., Law, C., Are infant size and growth related to burden of disease in adulthood? A systematic review of literature, *Int J. Epidemiol.*, 2006, 35: 1196-1210; Cianfarani S., Ladaki C., Geremia C., Hormonal regulation of postnatal growth in children born small for gestational age, *Horm. Res.*, 2006, 65, Suppl. 3: 70-74; Sharp, D., The Fetal Matrix: Evolution, Development and Disease, *J. R. Soc. Med.*, 2005, 98: 130-131; Wilkin, T. J., Voss, L. D., Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world, *J. R. Soc. Med.*, 2004, 97: 511-520; Dezateux, C., Lum, S., Hoo, A-F, Hawdon, J., Costeloe, K., Stocks, J., Low birth weight for gestation and airway function in infancy: exploring the fetal origins hypothesis, *Thorax*, 2004, 59: 60-66; Prentice, A. M., Intrauterine factors, adiposity, and hyperinsulinaemia, *B.M.J.*, 2003, 327: 880-881; Hypponen, E., Power, C., Smith, G. D., Prenatal Growth, BMI, and Risk of Type 2 Diabetes by Early Midlife, *Diabetes Care*, 2003, 26: 2512-2517; Hypponen E., Virtanen S.M., Kenward M.G., Knip M., Akerblom H.K., Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children, *Diabetes Care*, 2000, 23: 1755-60; Hypponen E., Kenward M.G., Virtanen S.M. et al., Infant feeding, early weight

gain, and risk of type I diabetes, *Diabetes Care*, 1999, 22: 1961-1965; Lucas A., Fewtrell M.S., Cole T.J., Fetal origins of adult disease-the hypothesis revisited, *B.M.J.*, 1999, 319: 245-49; Leon DA., Fetal growth and adult disease, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1998; 52 (suppl. 1): S72-S82; Fall C.H., Vijayakumar M., Barker D.J., Osmond C., Duggleby S., Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life, *B.M.J.*, 1995, 310: 17-19; Barker D.J.P., Eriksson J.G., Forsen T., Osmond C., Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis, *Int. J. Epidemiol.*, 2002, 31: 1235-39; Eriksson J.G., Forsen T., Tuomilehto J., Osmond C., Barker D.J., Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study, *B.M.J.*, 2001, 322: 949-953; Barker D.J., Winter P.D., Osmond C., Margetts B., Simmonds S.J., Weight in infancy and death from ischaemic heart disease, *The Lancet*, 1989 Sept 9, 2(8663): 577-580.

^{II} Renz H., Blümer N., Virna S., Sel S., Garn H., The immunological basis of the hygiene hypothesis, *Chem Immunol Allergy*, 2006, 91: 30-48. Review; Bufford J.D., Gern J.E., The hygiene hypothesis revisited, *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2005, May; 25(2): 247-262; Yazdanbakhah M., Kreamsner P.G., van Ree R., Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis, *Science*, 2002, 296: 490-4; Wills-Karp M., Santeliz J., Karp C.L., The germless allergic disease: revisiting the hygiene hypothesis, *Nature Rev. Immunol.*, 2001, 1: 69-75; Strachan D.P., Hay fever, hygiene and household size, *Br. Med. J.*, 1989, 299: 1259-60.

^{III} Neels J.G., Olefsky J.M., Inflamed fat: what starts the fire?, *J. Clin. Invest.*, 2006, 116: 33-35; Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B., Inflammation and insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 2006, 116: 1793-1801; Greenberg A.S., Obin M.S., Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism, *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83: 461S-465S; Flier, J.S., Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic, *Cell.*, 2004, 23: 116, 337-350; Xu H., et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 2003, 112: 1821-1830; Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, *J. Clin. Invest.*, 2003, 112, 1821-1830; Schram, M. T., Chaturvedi, N., Schalkwijk, C., Giorgino, E., Ebeling, P., Fuller, J. H., Stehouwer, C. D., Vascular Risk Factors and Markers of Endothelial Function as



Determinants of Inflammatory Markers in Type 1 Diabetes: The Eurodiab Prospective Complications Study, *Diabetes Care*, 2003, 26: 2165-2173; Weisberg S.P., et al., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.*, 2003, 112:1796-1808; Das, U. N., Is Metabolic Syndrome X an Inflammatory Condition?, *Exp. Biol. Med.*, 2002; 227: 989-997; Rogge, M. M., The Case for an Immunologic Cause of Obesity, *Biol Res Nurs*, 2002, 4: 43-53; Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., Ferrante, A.W., Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue, *J. Clin. Invest.*, 2002, 112, 1796-1808; Tracy, R. P, Inflammation in Cardiovascular Disease: Cart, Horse or Both-Revisited, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Bio.*, 2002; 22: 1514-1515; Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., Harris, T. B., Low-Grade Systemic Inflammation in Overweight Children 2001, *Pediatrics*, 107: 13e-13; Festa, A., D'Agostino, R. Jr, Howard, G., Mykkanen, L., Tracy, R. P., Haffner, S. M., Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS), *Circulation*, 2000, 102: 42-47; Ross R., Atherosclerosis-an inflammatory disease, *N. Engl. J. Med.*, 1999 Jan. 14, 340(2):115-26; Itzkowitz S.H., Yio X., Inflammation and cancer. IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2004, 287: G7-17; Macarthur M., Hold G.L., El-Omar E.M., Inflammation and cancer. II. Role of chronic inflammation and cytokine polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy, *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 2004, 286: G515-520; Okada F., Inflammation and free radicals in tumor development and progression, *Redox Rep.*, 2002, 7: 357-368; Pikarsky E., Porat R.M., Stein I., et al., NF-B functions as a tumor promoter in inflammation-associated cancer, *Nature*, 2004, 431: 461-466; Lin A., Karin M., NF-B in cancer: a marked target, *Semin. Cancer Biol.*, 2003, 13: 107-114; Karin M., Lin A., NF-B at the crossroads of life and death, *Nat. Immunol.*, 2002, 3: 221-7; Tak P.P., Firestein G.S., NF-B: a key role in inflammatory diseases, *J. Clin. Invest.*, 2001, 107: 7-11; Fitzpatrick F.A., Inflammation, carcinogenesis and cancer, *Int. Immunopharmacol.*, 2001, 1: 1651-1667; Perkins N.D., The Rel/NF-B family: friend and foe, *Trends Biochem. Sci.*, 2000, 25: 434-40; Leek R.D., Harris A.L., Tumor-associated macrophages in breast cancer, *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2002, 7: 177-89; Coussens L.M., Werb Z., Inflammation and cancer, *Nature*, 2002, 420: 860-7; Balkwill F., Mantovani A., Inflammation and cancer: back to Virchow?, *The Lancet*, 2001, 357: 539-45; Coussens L.M., Werb Z., Inflammatory cells and cancer: think different!, *J. Exp. Med.*, 2001, 193: F23-6; Askling J., Grunewald J., Eklund A., Hillerdal G., Ekblom A., Increased risk for cancer following sarcoidosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160: 1668-72.

^{IV} Grandjean P.; Landrigan P.J., Developmental neurotoxicity of industrial chemicals, *The Lancet*, 2006, 368: 2167-78.

^V C. Tanzarella, F. Degrassi, M. Cristaldi, S. Moreno, A. Lascialfari, G. Chiuchiarelli and L. A. Ieradi, Genotoxic damage in

free-living Algerian mouse (*Mus spretus*) after the Coto Doñana ecological disaster, *Environmental Pollution*, 2001, 115, 1: 43-48; Grimalt J.O., Ferrer M, Macpherson E., The mine tailing accident in Aznalcollar, *Sci. Total Environ.*, 1999 Dec 6, 242(1-3): 3-11; Jacobson J.L., Jacobson S.W., Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 2002, 40(4): 467-75; Jacobson J.L., Jacobson S.W., Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero, *N. Engl. J. Med.*, 1996 Sep 12, 335(11): 783-9; Jacobson J.L., Jacobson S.W., Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies, *Toxicol. Ind. Health*, 1996 May-Aug, 12(3-4): 435-45; Jacobson J.L., Jacobson S.W., Humphrey H.E., Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children, *J. Pediatr.*, 1990 Jan, 116 (1): 38-45; Matsumoto H., Koya G., Takeuchi T., Fetal Minamata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1965 Oct, 24 (4): 563-74; Laham S., Minamata Disease, *Occup. Health Rev.*, 1963, 15: 3-4.

^{VI} 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; Colborn T., Clement C., eds., Chemically-induced alterations in sexual and functional development, *Princeton, NJ:Princeton Scientific Publishing*, 1992; Stross J.K., Hypothyroidism and polybrominated biphenyls, *N. Engl. J. Med.*, 1980 Jun 19, 302(25): 1421; Bahn A.K., Mills J.L., Snyder P.J., Gann P.H., Houten L., Bialik O., Hollmann L., Utiger R.D., Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls, *N. Engl. J. Med.*, 1980 Jan 3, 302(1): 31-3; Herbst A.L., Ulfelder H., Poskanzer D.C., Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women, *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284 (15): 878-81; Beas E, Vargas L., Spada R.P., Merchak N., Pseudoprecocious puberty in infants caused by a dermal ointment containing estrogens, *J. Pediatr.*, 1969, 75: 127-130.

^{VII} Skinner M.K., Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology, *Pediatr. Res.*, 2007 May, 61(5 Pt 2): 48R-50R; Newbold R.R., Padilla-Banks E., Snyder R.J., Jefferson W.N., Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2007 Jul, 51(7): 912-917; Mastorakos G., Karoutsou E.I., Mizamtsidi M., Creatsas G., The menace of endocrine disruptors on thyroid hormone physiology and their impact on intrauterine development, *Endocrine.*, 2007 Jun, 31(3): 219-37; Chang H.S., Anway M.D., Rekow S.S., Skinner M.K., Transgenerational epigenetic imprinting of the male germline by endocrine disruptor exposure during gonadal sex determination, *Endocrinology*, 2006 Dec, 147(12): 5524-41; Newbold R.R., Padilla-Banks E., Jefferson W.N., Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations, *Endocrinology*, 2006 Jun, 147(6



Suppl): S11-7; Wolff M.S., Endocrine disruptors: challenges for environmental research in the 21st century, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006 Sep, 1076: 228-38; Fox J.E., Chemical communication threatened by endocrine-disrupting chemicals, *Environ. Health Perspect.*, 2004 May, 112(6): 648-53; Whaley D.A., Keyes D., Khorrami B., Incorporation of endocrine disruption into chemical hazard scoring for pollution prevention and current list of endocrine disrupting chemicals, *Drug Chem. Toxicol.*, 2001 Nov, 24 (4): 359-420; McLachlan J.A., Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals, *Endocr. Rev.*, 2001 Jun, 22 (3): 319-41; Cheek A.O., Vonier P.M., Oberdörster E., Burow B.C., McLachlan J.A., Environmental signaling: a biological context for endocrine disruption, *Environ. Health Perspect.*, 1998 Feb, 106 Suppl. 1: 5-10; Guillette L.J. Jr, Crain D.A., Rooney A.A., Pickford D.B., Organization versus activation: the role of endocrine-disrupting contaminants (EDCs) during embryonic development in wildlife, *Environ. Health Perspect.*, 1995 Oct, 103 Suppl. 7: 157-64; Colborn T., vom Saal E.S., Soto A.M., Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans, *Environ. Health Perspect.*, 1993 Oct, 101 (5): 378-84.

VIII Skinner M.K., Endocrine disruptors and epigenetic transgenerational disease etiology, *Pediatr. Res.*, 2007 May, 61 (5 Pt 2): 48R-50R; Zoeller R.T., Endocrine disruptors: do family lines carry an epigenetic record of previous generations' exposures?, *Endocrinology*, 2006 Dec, 147 (12): 5513-4; Chang H.S., Anway M.D., Rekow S.S., Skinner M.K., Transgenerational epigenetic imprinting of the male germline by endocrine disruptor exposure during gonadal sex determination, *Endocrinology*, 2006 Dec, 147 (12): 5524-41; Anway M.D., Memon M.A., Uzumcu M., Skinner M.K., Transgenerational effect of the endocrine disruptor vinclozolin on male spermatogenesis, *J. Androl.*, 2006 Nov-Dec, 27 (6): 868-79; Uzumcu M., Suzuki H., Skinner M.K., Effect of the anti-androgenic endocrine disruptor vinclozolin on embryonic testis cord formation and postnatal testis development and function, *Reprod. Toxicol.*, 2004 Aug-Sep, 18 (6): 765-74.

IX *Environmental Health Perspectives Supplements*, Volume 108, Number S3, June 2000 (Vulnerability of Children and the Developing Brain to Neurotoxic Hazards; Environmental Agents That Have the Potential to Trigger Massive Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain; Mental Retardation and Developmental Disabilities Influenced by Environmental Neurotoxic Insults; The Environment as an Etiologic Factor in Autism: A New Direction for Research; Parallels between Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Behavioral Deficits Produced by Neurotoxic Exposure in Monkeys; Thyroidal Dysfunction and Environmental Chemicals-Potential Impact on Brain Development; Chemicals in the Environment and Developmental Toxicity to Children: A Public Health and Policy Perspective; Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models; Fetal, Infant, and Childhood Growth Are Predictors of Coronary

Heart Disease, Diabetes, and Hypertension in Adult Men and Women; Does Methyl Mercury Have a Role in Causing Developmental Disabilities in Children? etc.).

X Tomatis L., Identification of Carcinogenic Agents and Primary Prevention of Cancer, in *Living in a Chemical World: Framing the Future in Light of the Past*, Ann. N.Y. Acad. Sci. 2006 1076: 1-14; Gross L., The Toxic Origins of Disease, *PLoS Biol.*, 2007 Jun 26, 5 (7): 1392-1398; Ladou J., The asbestos cancer epidemics, *Environ. Health Perspectives*, 2004, 112: 265-90; Harris L.V., Kahva I.A. Asbestos: old foe in 21st century developing countries, *Sci. Total Environ.*, 2003, 307: 1197-9; Tomatis L., Melnick R., Haseman J., Barrett C., Huff J., 2001. Alleged 'misconceptions' distort perceptions of environmental cancer risks, *Faseb J.*, 15: 195-201.

XI Surkan P.J., Zhang A., Trachtenberg E., 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; Lanphear B.P., Hornung R., Khoury J., Yolton K., Baghurst P., Bellinger D.C., Canfield R.L., Dietrich K.N., Bornschein R., Greene T., Rothenberg S.J., Needleman H.L., Schnaas L., Wasserman G., Graziano J., Roberts R., Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis, *Environ. Health Perspect.*, 2005 Jul, 113 (7): 894-9; Rogan W.J., Ware J.H., Exposure to lead in children-how low is low enough?, *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348: 1515-1516; Bellinger D.C., Needleman H.L., Intellectual impairment and blood lead levels. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349: 500-502; WHO. 1995. Environmental Health Criteria 165-Inorganic Lead. Geneva:International Programme on Chemical Safety, World Health Organization; Bellinger D., Dietrich K.N., Low-level lead exposure and cognitive function in children, *Pediatr. Ann.*, 1994, 23: 600-605; Baghurst P.A., McMichael A.J., Wigg N.R., Vimpani G.V., Robertson E.F., Roberts R.J., et al., Environmental exposure to lead and children's intelligence at the age of seven years. The Port Pirie Cohort Study, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327: 1279-1284; CDC. 1991. Preventing Lead Poisoning in Young Children: A Statement by the Centers for Disease Control. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; Bellinger D., Leviton A., Wateraux C., Needleman H.L., Rabinowitz M., Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development, *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316: 1037-1043.

XII Jin Y.H., Clark A.B., Slebos R.J. et al., 2003. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair, *Nature Genet.*, 34: 326-9; Clark A.B., Kunkel T.A., 2004. Cadmium inhibits the functions of eukaryotic MutS complexes, *J. Biol. Chem.*, 279: 53903-6; Tomatis L., Identification of carcinogenic agents and primary prevention of cancer, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006 Sep, 1076: 1-14; Peterson-Roth E., Reynolds M., Quievryn G., Zhitkovich A., Mismatch repair proteins are activators of toxic responses to chromium-DNA damage, *Mol. Cell. Biol.*, 2005 May, 25 (9): 3596-607; Reynolds M., Zhitkovich A., Cellular vitamin C increases chroma-



te toxicity via a death program requiring mismatch repair but not p53, *Carcinogenesis*, 2007 Jul, 28 (7): 1613-20.

^{XIII} Williams, A. B., Foster, P. L., The Escherichia coli Histone-like Protein HU Has a Role in Stationary Phase Adaptive Mutation, *Genetics*, 2007, 177: 723-735; Cirz R.T., Chin J.K., Andes D.R., de Crécy-Lagard V., Craig W.A., Romesberg F.E., Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance, *PLoS Biol.*, 2005, 3 (6): e176; Miller C., Thomsen L.E., Gaggero C., Mosseri R., Ingmer H., Cohen S.N., SOS response induction by beta-lactams and bacterial defense against antibiotic lethality, *Science*, 2004 Sep 10, 305 (5690): 1629-31; Hersh M.N., Ponder R.G., Hastings P.J., Rosenberg S.M., Adaptive mutation and amplification in Escherichia coli: two pathways of genome adaptation under stress, *Res Microbiol.*, 2004 Jun, 155 (5): 352-9. Review; Rosenberg S.M., Hastings P.J., Adaptive point mutation and adaptive amplification pathways in the Escherichia coli Lac system: stress responses producing genetic change, *J. Bacteriol.*, 2004 Aug, 186 (15): 4838-43; Friedberg E.C., Wagner R., Radman M., Specialized DNA polymerases, cellular survival, and the genesis of mutations, *Science*, 2002, 296: 1627-1630; Foster P.L., Adaptive mutation in Escherichia coli, *J. Bacteriol.*, 2004 Aug, 186 (15): 4846-52; Rosenberg S.M., Evolving responsibly: Adaptive mutation, *Nat. Rev. Genetics*, 2001, 2: 504-515; Godoy, V. G., and M. S. Fox, Transposon stability and a role for conjugational transfer in adaptive mutability, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2000, 97: 7393-7398; Foster P.L., Adaptive mutation: Implications for evolution, *BioEssays*, 2000, 22: 1067-1074; Galitski, T., and J. R. Roth,

Evidence that F plasmid transfer replication underlies apparent adaptive mutation, *Science*, 1995, 268: 421-423; Boe, L., Mechanism for induction of adaptive mutations in *Escherichia* goats, *J. Bacteriol.*, 1992, 174: 1711-1716; Foster, P. L., Directed mutation: between unicorns and coli, *Mol. Microbiol.*, 1990, 4: 597-601; Cairns, J., J. Overbaugh, and S. Miller, The origin of mutants, *Nature*, 1988, 335: 142-145.

^{XIV} Jablonka, E., Lamb M.J. and Lachmann M., Evidence, mechanisms and models for the inheritance of acquired characteristics, *J. Theoret. Biol.*, 1992 sept., 158 (2): 245-268; B. D. Strahl and C. D. Allis, The language of covalent histone modifications, *Nature*, 2000, 403: 41-45; Robertson, K.D., Wolffe A.P., DNA methylation in health and disease, *Nat. Rev. Genet.*, 2000 Oct, 1 (1): 11-19; R. J. Sims III, K. Nishioka and D. Reinberg, Histone lysine methylation: a signature for chromatin function, *Trends Genet.*, 2003, 19: 629-637; R. Jaenisch and A. Bird, Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals, *Nat. Genet.*, 2003, 33 (Suppl.): 245-254; Ptashne M., On the use of the word 'epigenetic', *Current Biology*, 2007, 17 (7): R233-R236.

^{XV} Baccarelli A., Hirt C., Pesatori A.C., Consonni D., Patterson D.G. Jr, Bertazzi P.A., Dölken G., Landi M.T., t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Ital., *Carcinogenesis*, 2006 Oct, 27 (10): 2001-7; Schmitt C., Balogh B., Grundt A., Buchholtz C., Leo A., Benner A., Hensel M., Ho A.D., Leo E., The bcl-2/IgH rearrangement in a population of 204 healthy individuals: occurrence, age and gen-

der distribution, breakpoints, and detection method validity, *Leuk Res.*, 2006 Jun, 30 (6): 745-50; Fuscoe J.C., Setzer R.W., Collard D.D., Moore M.M., Quantification of t(14;18) in the lymphocytes of healthy adult humans as a possible biomarker for environmental exposures to carcinogens, *Carcinogenesis*, 1996 May, 17 (5): 1013-20; Apostolidis J., Lillington D.M., Goff L.K., Jones E.L., Lister T.A., Gupta R.K., More about: B-cell non-Hodgkin's lymphoma: evidence for the t(14;18) translocation in all hematopoietic cell lineages, *J. Natl. Cancer. Inst.*, 1999 Oct 6, 91 (19): 1687-8.

^{XVI} Bocskay K.A., Tang D., Orjuela M.A., Liu X., Warburton D.P., Perera F.P., 2005. 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; Basha M.R., Wei W., Bakheet S.A., Benitez N., Siddiqi H.K., Ge Y.W., Lahiri D.K., Zawia N.H., The fetal basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent overexpression of amyloid precursor protein and beta-amyloid in the aging brain, *J Neurosci.*, 2005 Jan 26, 25 (4): 823-9; Alexander F.E., Patheal S.L., Biondi A., et al., Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion, *Cancer Res.*, 2001, 61: 2542-2546; Baik I., Devito W.J., Ballen K., et al., Association of fetal hormone levels with stem cell potential: evidence for early life roots of human cancer.

Bollettino delle Assise

della Città di Napoli e del Mezzogiorno d'Italia

direttore responsabile Francesco de Notaris

direttore editoriale Francesco Iannello

redazione

Massimo Ammendola, Luigi Bergantino, Nicola Capone, Antonella Cuccurullo, Milena Cuccurullo, Anna Fava, Carmen Gallo, Antonia Manca, Massimiliano Marotta, Flora Micillo, Antonio Polichetti, Teresa Ricciardiello, Stefano Sarno, Alessandra Straniero

Progetto grafico e impaginazione:

Teresa Ricciardiello, Carmen Gallo

editore

La scuola di Pitagora srl

www.scuoladipitagora.it

Direzione e redazione:

piazza Santa Maria degli Angeli, 1

80132 Napoli - tel./fax 081 7646814

Stampa: Arte Tipografica s.a.s. - Napoli

Registrazione presso la cancelleria del Tribunale di Napoli n. 20 del 13 marzo 2007.

Iscrizione al ROC n. 15908



Con il contributo della
Provincia di Napoli

Questa iniziativa è contro
il "sistema" della camorra

Assise della Città di Napoli e del Mezzogiorno d'Italia

Presidente onorario Gerardo Marotta

Presidente Alberto Lucarelli

Segretario generale Nicola Capone

Comitato scientifico:

Edoardo Benassai, Ernesto Burgio,
Giuseppe Comella, Aldo De Chiara,
Mario de Cunzio, Giovan Battista de' Medici,
Francesco de Notaris, Benedetto De Vivo
Guido Donatone, Patrizia Gentilini,
Carlo Iannello, Antonio Marfella,
Sergio Marotta, Raffaele Raimondi

Contatti

www.napoliassise.it - segreteria@napoliassise.it

info@napoliassise.it - tel. 081 245 21 83



Inceneritori: non commettere nuovamente l'errore dell'amianto

Dato il progresso estremamente rapido compiuto dalla scienza e principalmente dalle ricerche in campo medico, presto o tardi, l'incenerimento sarà definitivamente considerato nocivo alla salute delle popolazioni, con un conseguente, inevitabile moltiplicarsi, attorno a tale tipologia di inquinamento, di lamentele e controversie giudiziarie. Sintomatica ci appare, a riguardo, la recente storia dell'industria dell'amianto, che ancora nel 1996 difendeva il principio secondo cui nessun rischio sussisteva nell'aspirare polveri di amianto, facendo appello alla nozione di "utilizzo controllato", laddove, lo stesso anno, veniva legislativamente sancito il definitivo ritiro dal mercato europeo di tale sostanza. [...]

Un rapporto stilato dal Senato nel 2005 riassume questa triste vicenda: «Sfruttando le incertezze scientifiche – peraltro sempre meno consistenti nel tempo – il CPA (comitato creato *ad hoc* dall'industria dell'amianto per giustificare l'utilizzazione di quest'ultimo) è riuscita ad insinuare il dubbio circa l'importanza del rischio di un'esposizione all'amianto e, per tale via, a ritardare il più possibile il divieto dell'amianto in Francia».

È evidente come, oggi, la promozione dell'incenerimento o del coincenerimento ad opera degli industriali stia innescando lo stesso tipo di processo e di errori. [...]

È dunque innanzitutto agli eletti, ai centri decisionali in sede amministrativa e politica che tale documento intende rivolgersi, affinché tali soggetti assumano la piena responsabilità delle proprie determinazioni.

Estratto dalla *Perizia nazionale francese sulle alternative all'incenerimento e alle discariche. Aspetti ambientali, sanitari e socio-economici*, pubblicato sul sito www.artac.info dell'Association pour la Recherche Thérapeutique Anti-Cancéreuse, e elaborato il 17.09.2007 dal gruppo di periti scientifici sui pericoli dell'incenerimento (GESDI), coordinato da Jean Michel Calut, Dany Dietmann.

